



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPTİK SIÇANLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Samet ACAR

Biyoloji Anabilim Dalı

Zooloji Programı

Danışman

Prof. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR

Temmuz, 2013

İSTANBUL



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPTİK SIÇANLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Samet ACAR

Biyoloji Anabilim Dalı

Zooloji Programı

Danışman

Prof. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR

Temmuz, 2013

İSTANBUL

Bu çalışma 15/07/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı Zooloji programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

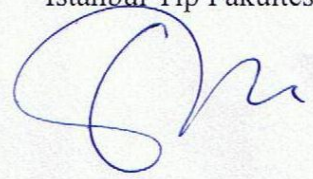


Prof. Dr. Şehnaz BOLKENT
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Gülay ÜZÜM
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi



Doç. Dr. Canan HÜRDAĞ
Bilim Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 11767 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, epilepsi hastaları ve yakınlarının, yaşamları süresince sürekli karşılaştıkları ve kolay karar veremedikleri bir konu olan, fiziksel egzersizin epilepsi üzerindeki olumlu / olumsuz etkileri konusuna yardımcı olabilmek adına yapılmıştır. Bu doğrultuda, bir antikonvulsan olan “sodyum valproat” alınımı sürecinde ve her hangi bir antikonvulsan ilaç kullanılmazken yapılan yüzme egzersizinin, epileptik nöbetler, öğrenme-hafıza ve antioksidan mekanizma üzerindeki etkilerine ışık tutmak amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında, değerli bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım ve her konuda hoşgörülerini, öngörülerini, her türlü desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında benden desteklerini esirgemeyen, Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL ve Prof. Dr. Gülay ÜZÜM’e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm tez çalışmalarım süresince büyük bir özveriyle çalışıp yardımlarını, dostluğunu esirgemeyen ve her zaman yanımda olan Araş. Gör. Dr. Ayşegül KAPUCU’ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması ve tamamlanması sürecinde, yardım ve desteklerini gördüğüm Araş. Gör. Dr. Ebru GÜREL GÜREVİN’e, Biyolog Dr. Savaş ÜSTÜNOVA’ya, Biyolog Neslihan FERAK’a, teşekkür ederim.

Temmuz, 2013

Samet ACAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
SEMBOL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1 EPİLEPSİ	3
2.1.1 Epilepsinin Tanımı.....	3
2.1.2 Epilepsinin Tarihçesi	3
2.1.3 Epilepsinin Sınıflandırılması	4
2.1.4 Epilepsinin Fizyopatolojisi	5
2.1.5 Epilepsi Tedavisi	6
2.1.5.1 Sodyum Valproat (Valproik Asit (SV))	6
2.1.6 Deneysel Epilepsi Çalışma Yöntemleri.....	7
2.1.6.1 Kindling Modeli	9
2.1.6.2 Pentilentetrazol (PTZ).....	10

2.2 EGZERSİZ	10
2.2.1 Deneysel Egzersiz Modelleri	11
2.2.2 Egzersiz ve Epilepsi	11
2.3 SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA	12
2.3.1 Serbest Radikaller	12
2.3.3 Epilepsi, Egzersiz ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları	13
3. MALZEME VE YÖNTEM	15
3.1 DENEY HAYVANLARI	15
3.2 DENEYSEL ÇALIŞMA PROGRAMI	15
3.2.1 Adaptasyon Süreci Koşulları	15
3.2.2 Yüzme Egzersizi Koşulları	16
3.2.3 Sodyum Valproat Enjeksiyonu	16
3.3 PTZ KINDLING MODELİ OLUŞTURULMASI	19
3.4 PASİF KAÇINMA TESTİ (PASSIVE AVOIDANCE TEST)	20
3.5 DENEYLERİN SONLANDIRILMASI	21
3.6 BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR	21
3.6.1 Plazma Süper Oksit Dismutaz (SOD) Düzeylerinin Belirlenmesi	21
3.6.2 Plazma Total Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Belirlenmesi	22
3.6.3 Plazma Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) Düzeylerinin Belirlenmesi	22
3.6.4 Plazmada Homosistein (Hcy) Düzeylerinin Belirlenmesi	23
3.7 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25
4.1. KINDLING EPİLEPSİ MODELİ SONUCU ELDE EDİLEN VERİLERİN SKORLANMASI	25
4.2 BİYOKİMYASAL ANALİZLER	29

4.2.1. Plazma Süper Oksit Dismutaz (SOD) Aktivite Düzeyleri.....	29
4.2.2. Plazma Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri.....	30
4.2.3 Plazma Total Nitrik Oksit (NO) Düzeyleri.....	31
4.2.4 Plazma Homosistein (Hcy) Düzeyleri	32
4.3. PASİF KAÇINMA TESTİ (PASSIVE AVOIDANCE TEST) BULGULARI...	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	55
EK 1.İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 30/09/2010 tarih ve 143 sayılı kararı.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1.5: Sodyum Valproat' ın Molekül Formülü.....	7
Şekil 3.2.1: Yüzme Egzersizinin Gerçekleştirildiği Havuzun Görüntüsü.	16
Şekil 3.2.2: Yüzme Egzersizi, PTZ Kindling ve Sodyum Valproat Periyotları.	17
Şekil 3.4.1: Pasif Kaçınma Testi Düzeneği.	21
Şekil 4.1.1: PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Şiddetleri.	26
Şekil 4.1.2: PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Frekansları.....	27
Şekil 4.1.3 : PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Latansları.....	28
Şekil 4.2.1: Plazma Süper Oksit Dismutaz Aktivite Düzeyleri.	29
Şekil 4.2.2: Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri.	30
Şekil 4.2.3: Plazma Total Nitrik Oksit Düzeyleri.....	31
Şekil 4.2.4: Plazma Homosistein Düzeyleri.	32
Şekil 4.3.1: Pasif Kaçınma Testi 2.Gün Giriş Yüzdeleri.	33
Şekil 4.3.2: Pasif Kaçınma Testi (Passive Avoidance Test) Bulguları.....	34

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1.3: Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneğinin (Gözden Geçirilmiş) Epileptik Nöbet(lerin) Sınıflaması.....	5
Tablo 2.1.6: Deneysel Epilepsi Hayvan Modelleri.....	8
Tablo 2.3.1: Serbest Radikaller ve Diğer Oksijen Türleri.....	12
Tablo 3.2.1: Yüzme, PTZ Kindling, Sodyum Valproat ve Serum Fizyolojik Uygulamaları.....	19
Tablo 4.1.1: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Şiddeti Skorları (Ort±Std Sapma).....	26
Tablo 4.1.2: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Frekans Değerleri Skorları (Ort±Std Sapma).....	27
Tablo 4.1.3: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Latansı Değerleri Skorları (Ort±Std Sapma).....	28
Tablo 4.2.1: Plazma Süper Oksit Dismutaz Aktivite Düzeyleri.....	29
Tablo 4.2.2 : Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri.....	30
Tablo 4.2.3: Plazma Total Nitrik Oksit Düzeyleri.....	31
Tablo 4.2.4 : Plazma Homosistein Düzeyleri.....	32
Tablo 4.3.1: Pasif Kaçınma Testi Giriş Yüzdeleri.....	33
Tablo 4.3.2: Pasif Kaçınma Testi Giriş Latansları.....	34

SEMBOL LİSTESİ

ABTS	: 2,2'-azino-di-3-etilbenzotiazolin sülfonat
AD	: Art deşarj
ATP	: Adenozin trifosfat
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
Ca	: Antioksidan kapasite
Ca²⁺	: Kalsiyum iyonu
Co	: Oksidan kapasite
DA	: Dayanıklılık artırımı
DETAE	: Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-amino butirik asit
GAERS	: Genetic Absanse Epileptic Rats From Strasbourg
GLU	: Glutamat
Hcy	: Homosistein
HRP	: Horse Radish Peroxidase
Hz	: Hertz
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
ip	: İntraperitoneal
JTK	: Jeneralize Tonik-Klonik
K⁺	: Potasyum İyonu
L-NNA	: NG-nitro-L-arginine
MSS	: Merkezi sinir sistemi
n	: Birey Sayısı
Na⁺	: Sodyum iyonu
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NR	: Nitrat Redüktaz
PTZ	: Pentilentetrazole
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SAM	: S-adenozilmetionin
SD	: Standart Sapma
SOD	: Süperoksit dismutaz
SV	: Sodyum Valproat (Valproik Asit)
TAK	: Total Antioksidan Kapasitesi
TMB	: 3,3',5,5' tetrametil benzidin
WAG-Rij	: Wistar Albino Gloxo-Rijwijk
YA	: Yüzmeye alıştırma

ÖZET

YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPTİK SIÇANLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Klinik ve deneysel çalışmalar, fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine faydalı etkilerinin olduğunu gösterse de epilepsi üzerindeki etkileri ve bu etkiyi hangi yollarla gerçekleştirdiği tamamen aydınlatılabilmemiş değildir. Epileptik hastaların yarıdan fazlasında davranışsal ve bilişsel problemler saptanmıştır. Bilişsel fonksiyonları etkileyen faktörlerden birisi de antikonvulsan ilaçlardır.

Bir antikonvulsan olan sodyum valproat (SV) alımı sürecinde düzenli egzersiz yapmanın epileptik nöbetler, antioksidan mekanizma, öğrenme ve hafıza üzerine nasıl etki edebileceğini ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışma ile söz konusu literatür boşluğunun giderilmesine katkıda bulunmayı ve klinik çalışmalara ışık tutmayı amaçladık. Çalışmamızda 48 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar rastgele bir şekilde her grupta 6 hayvan olacak şekilde Kontrol, Pentilentetrazol (PTZ), Yüzme, Yüzme+PTZ, SV, SV+PTZ, SV+Yüzme, SV+Yüzme+PTZ olmak üzere 8 gruba ayrıldı. PTZ 13x40 mg/kg/i.p.; SV 25x200 mg/kg/i.p.; Serum fizyolojik 25x0,5 ml/kg/i.p.; Yüzme egzersizi 20x60dk/gün olarak uygulandı. Sekiz haftalık suya adaptasyon, yüzmeye alıştırma ve yüzme egzersizi periyodu içerisinde, PTZ kindling epilepsi modeli oluşturuldu ve bir antikonvulsan olan SV uygulandı. Kindling epilepsi modelinde nöbetler 30 dakika gözlemlendi ve Racine' in skalasına göre skorlandı. Sürecin sonunda tüm hayvanlara Pasif Kaçınma Testi uygulandı ve 2.gün giriş latans değerleri saptandı.

Deney periyodu sonucunda ketamin-ksilazin anestezisi altındaki sıçanlardan alınan kan plazmasında süperoksit dismutaz (SOD), total antioksidan kapasite (TAK), total nitrik oksit (NO) ve homosistein (Hcy) düzeyleri tespit edildi.

Çalışmamızda Yüzme+PTZ ve SV+PTZ grupları ile PTZ grubu nöbet şiddeti ve frekans değerleri açısından karşılaştırıldığında, PTZ grubundan daha düşük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Yüzme+PTZ ve SV+PTZ grupları ile PTZ grubu latans değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte latansın uzadığı görüldü. Bununla birlikte, Yüzme+SV+PTZ grubu nöbet şiddeti ve frekans değerlerinin anlamlı olarak PTZ grubundan daha düşük olduğu ve latans sürelerinin ise anlamlı olarak uzadığı gözlemlendi. Aynı grubun plazma SOD ve TAK düzeyleri hem PTZ hem de kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca aynı grubun total NO değerleri de hem kontrol hem de PTZ grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Pasif kaçınma testinde grupların 2. gün latansları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PTZ ($p<0.001$), Yüzme+PTZ ($p<0.05$), SV+PTZ ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşüktü, Yüzme+SV+PTZ grubunda ise bu düşüş anlamsızdı.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak; egzersizin ve SV' nin antioksidan mekanizma ve NO aracılığı ile epilepsi ve öğrenme üzerinde olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamız, PTZ kindling modeliyle birlikte hem bir antikonvulsan uygulanması, hem de yüzme egzersizinin kombine edildiği ilk çalışma olması bakımından özgündür ve bu yönüyle gelecekteki çalışmalara öncülük edecektir.

SUMMARY

THE EFFECTS OF SWIMMING EXERCISE ON EPILEPTIC RATS

The clinical and experimental studies have been showed the useful effects of physical exercise on brain functions but its effects on epilepsy and the pathways of this action have not been fully lightened. Behavioral and cognitive problems have been detected in more than half of epileptics. Anticonvulsant drugs considered one of the factors that affect cognitive functions. There are no studies that's show the type of effects could be produced by regular exercises during the intake of sodium valporate (SV), which is one of anticonvulsants, on epilepsy fits, antioxidant mechanism, learning and memory. We aimed in this study to fill some of the shortage in the literatures of this field also to be a leading for the clinical studies.

In our study 48 male Wister albino rats have been used. Animals randomly divided as 6 animals in each group to eight groups, Control, Pentilentetrazol (PTZ), Swimming, Swimming+PTZ, SV, SV+PTZ, SV+Swimming, SV+ Swimming+PTZ. Treatment are administrated as: PTZ 13x40 mg/kg/i.p.; SV 25x200 mg/kg/i.p.; physiologic serum 25x0,5 ml/kg/i.p.; swimming exercise 20x60 min/day. Through a period of eight weeks water adaptation, accustom of swimming, swimming exercise, PTZ Kindling epilepsy model induced and SV have been administrated. In Kindling epilepsy model fits have been observed for 30 minutes and scored on Racine scale. At the end of the process all animals subjected to Passive Running Test and levels of second day latans are determined. At the end of experiment blood samples have been taken under ketamine-xylazine anesthesia. Blood plasma soperoxide (SOD), total antioxidant capacity (TAC), total nitric oxide (NO) and homosistein (Hcy) levels have been estimated.

In our study comparison between Swimming+PTZ, SV, SV+PTZ and PTZ groups in term of fit severity and frequency, difference broadly was low and not significant than PTZ group. When Swimming+PTZ, SV, SV+PTZ and PTZ groups are examined in term of latans levels, latans period lengthened but also there was no significant difference between groups. However, fit severity and frequency in Swimming+SV+PTZ group was significantly lower than PTZ group, while latans periods significantly lengthened. Plasma SOD and TAC levels for Swimming+SV+PTZ group was significantly high than PTZ and Control groups, while NO level for this group was significantly lower than control and PTZ groups. In Passive Running Test second day latans for groups when compared with Control group PTZ ($p<0.001$), Swimming+PTZ ($p<0.05$), SV+PTZ ($p<0.05$) significantly lower, but decline was not significant in Swimming+SV+PTZ group.

Based on our results, we can say that exercise, and SV through antioxidant mechanism and NO are effective on epilepsy and learning. Our work is unique in the term of being the first study combining swimming exercise as well as implementation of anticonvulsant with PTZ kindling model and will lead to future work in this respect.

1. GİRİŞ

Epilepsi; serebral nöronların aşırı deşarjları nedeniyle oluşan (Mortazavi ve diğ., 2005), tekrarlayan nöbetler ile karakterize edilen, nörolojik hastalıklar arasında büyük bir grubu oluşturan, popülasyonun % 0.5 – 1’inde görülen yaygın ve kronik bir nörolojik hastalıktır (Souza ve diğ., 2009).

Klinik ve deneysel çalışmalar, fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine faydalı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ancak, epilepsi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda egzersizin epilepsi hastalarında nöbet eşiğini yükselterek nöbet frekansı ve nöbet şiddeti üzerinde pozitif etkili olduğu ve bu nedenle de koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, deneysel çalışmalarda fiziksel egzersizin epileptik hayvanlarda pozitif etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (Arida ve diğ., 2007b). Yapılan bir çalışmada, “Elektriksel Kindling Epilepsi” modelinde fiziksel egzersiz programı, amigdala kindling gelişimini engellemiştir. Epilepsi hastalarının % 80’ inde tek bir antikonvulsan tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınabilirken, hastaların % 20’ sinde kombine terapi kullanılması durumunda dahi, nöbet aktivitesi kontrol altına alınamamaktadır. Bu nedenle, epilepsi tedavisinde alternatif yöntemlerin araştırılması daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda fiziksel egzersiz, epilepsi dahil, pek çok nörolojik hastalık için bir yardımcı tedavi ve koruyucu faktör olarak ortaya çıkmaktadır (Rambo ve diğ., 2009).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında en sık kullanılan egzersiz tipleri, koşu bandı ve yüzme egzersizleridir (Rambo ve diğ., 2009). Bir egzersiz modeli olarak yüzme, koşu bandı egzersizine göre avantaj sağlamaktadır. Çünkü yüzme, sıçanların doğal bir yeteneğidir (Souza ve diğ., 2009).

PTZ, tekrar eden ya da tek doz uygulaması sonrasında konvulsif etkilere sahip olan, gama-amino butirik asit (Gabaerjik) ve glutamat (Glutamaterjik) gibi birkaç nörotransmitter sistemini etkileyen, bir klor iyonofor kompleksi reseptörü olan GABA-A reseptörü blokörüdür (Souza ve diğ., 2009). PTZ ile indüklenen kimyasal kindling,

primer jeneralize epilepsi modelini oluşturmakta ve beraberinde bilişsel fonksiyonları da bozabilmektedir. Epileptik hastaların yarıda fazlasında davranışsal ve bilişsel problemler saptanmıştır. Bilişsel fonksiyonları etkileyen faktörlerden birisi de antiepileptik ilaçlardır. Antiepileptik ilaçların öğrenme üzerinde olumlu (Murphy ve diğ., 2001) veya olumsuz (Umka ve diğ., 2010) etkileri olduğunu açıklayan çalışmalar vardır.

Antikonvulsanların epilepsi ve öğrenme üzerine olan etkilerini açıklayan çalışmalar olmasına rağmen, antikonvulsan kullanırken yapılan yüzme egzersizinin hem epilepsi hem de öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerini açıklayan literatüre rastlanmamıştır. Aynı zamanda, PTZ kindling sıçanlarla yapılmış böyle bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu doğrultuda çalışmamızda, bir antikonvulsan olan “sodyum valproat” alınımı sürecinde, yüzme egzersizi yapmanın epileptik nöbetler, öğrenme ve hafıza ile bazı kan parametreleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmamızda, antikonvulsan kullanan epileptik sıçanların, egzersiz yapmaları durumunda bu parametrelerdeki değişiklikleri saptamayı ve klinik uygulamalara ışık tutmayı amaçladık.

2. GENEL KISIMLAR

2.1 EPİLEPSİ

2.1.1 Epilepsinin Tanımı

Epilepsi terimi, Yunancadaki “epilepsia” kelimesinden türemiştir. Epi: üstünde, üstünden, Lepsis: tutmak, tutup sarsmak demektir. Epilepsinin kelime anlamı yakalamak, birden tutulmak anlamına gelmektedir.

Konvülsiyon, beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik boşalması sonucunda istem dışı motor, duyu, otonomik veya psikolojik fenomen veya bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan ve sıklıkla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablodur. Epilepsi ise tetikleyen bir olay olmaksızın ortaya çıkan tekrarlayan konvülsiyonlar olarak tanımlanmaktadır (Haslam., 2000; Nordli ve diğ., 1999).

Epilepsi merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün denetlenemeyen aşırı etkinliği ile karakterizedir (Guyton ve Hall, 2007). Klinikte ise iki ve daha fazla sayıda tekrarlayan epileptik nöbetler ile karakterize edilen bir durum olarak tanımlanabilir (Öge, 2004). Epilepsi için en iyi bilinen risk faktörleri; serebrovasküler hastalıklar, beyin tümörleri, alkol, travmatik kafa yaralanmaları, kortikal gelişim düzensizlikleri, genetik yatkınlık ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarıdır (Arida ve diğ., 1999).

2.1.2 Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye M.Ö. 2080 yılında yayınlandığı bildirilen Hammurabi Kanunları’nda rastlanmıştır. Bu kanunda ateş ile konvülsiyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Daha sonra Alkmelin ve Krolon M.Ö. 500 yıllarında epilepsi ile beyin arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Ozer, 1991).

Epilepsi konusunda ilk gerçek tanımı bundan 2400 yıl kadar önce Hippocrates' in yaptığı ve epilepsinin orijininin beyinden geldiğini bildirdiği bilinmektedir (Griffin, 1991).

İlk bilimsel tanımı 19. yüzyılda Huglings Jackson yapmıştır. Bu tanıma göre epilepsi, özellikle beyin gri maddesinde oluşan deşarjlardır. Daha sonra 1881 yılında Gowers epilepsiyi ilk kez sınıflandırmıştır (Janz, 1987).

Caton 1875'te tavşan ve maymunların kafatasına elektrotlar takarak yaptığı çalışmalar sonucunda ilk defa beyinde birtakım elektriksel faaliyetlerin varlığını keşfetmiş ve elektroensefalografi (EEG)' yi oluşturan potansiyelleri bulmuştur. 1929 yılında bir Alman psikiyatristi olan Hans Berger ilk defa insanlarda EEG uygulamıştır. 1934'te Adrian ve Matthews elektrotlarla alınan EEG işaretlerini kuvvetlendirip kaydedilmesini sağlamışlardır. Daha sonra Gibbses spesifik EEG bulgularını ortaya koymuş ve epilepsi tanı ve tedavisinde önemli bir adım atılmıştır (O'Leary ve Goldring, 1976; Lowestein, 1998).

Epilepsi olgularında ilk sistematik tedavi 1857 yılında Sir Charles Locock tarafından potasyum bromür verilerek yapılmıştır. Bromidler 1912 yılına kadar tek antikonvülsan ilaç olarak kullanılmış, fenobarbital'in sentezi ile etkin tedavi dönemine geçilmiştir. Daha sonra 1938'de epilepsi tedavisine difenilhidantoin, 1944'te trimetadion katılmıştır. Bugün modern antikonvulsanlarla epileptik nöbetlerin % 75-80' i kontrol altına alınabilmektedir. Epilepsi tedavisine cerrahi yaklaşımların katılımı ise 1800' lerin sonlarına doğru olabilmıştır (O'Leary ve Goldring, 1976; Lowestein, 1998).

2.1.3 Epilepsinin Sınıflandırılması

İlk olarak 1960' larda epileptik nöbetlerin sınıflanmasının temelleri atılmıştır. Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği (ILAE)' nin çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır. Yapılan sınıflandırmada ana bölünme nöbetin parsiyel ya da jeneralize olarak başlamasına göredir (Öge, 2004). Epilepsilerin uluslararası sınıflandırması ve alt tiplerinin özellikleri Tablo 2.1.3' de görülmektedir.

Tablo 2.1.3: Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneğinin (Gözden Geçirilmiş) Epileptik Nöbet(lerin) Sınıflaması.

1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler
A. Basit - motor, somatosensör, otonomik, psişik
B. Kompleks <ul style="list-style-type: none"> a. Başlangıçta bilinç kaybı ile beraber b. Basit parsiyeli takiben bilinç kaybı
C. Parsiyel nöbetlerden Jeneralize Tonik-Klonik'e geçen (JTK) <ul style="list-style-type: none"> a. Basitten GTK'e geçen b. Kompleksten GTK'e geçen
2. Jeneralize nöbetler (konvulsif ya da konvulsif olmayan)
A. Absans nöbetleri <ul style="list-style-type: none"> a. Tipik absans nöbetleri (petit-mal) b. Atipik absans nöbetleri
B. Myoklonik (ritmik spazmlı silkinme ve sıçramalar)
C. Klonik (sadece klonik spazmlarla karakterize)
D. Tonik (sadece kas tonusunda artış ile karakterize)
E. Tonik-klonik (tonus artışı izleyen klonik kasılmalar)
F. Atonik (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı)
G. Kombinasyonları
3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2.1.4 Epilepsinin Fیزیopatolojisi

Epileptik nöbetlerin fiziopatolojisine henüz tam bir netlik kazandırılmadığı gibi tüm epilepsi nöbetlerinde aynı fiziopatolojinin geçerli olmadığı da görülmüştür. Epilepside özellikle eksitator-inhibitör denge bozulması üzerinde durulmaktadır. İlginçtir ki temel inhibitör nörotransmitter olan GABA yine temel uyarıcı olan GLU' dan sentezlenir. Dolayısıyla bu iki nörotransmitter arasındaki dengenin GABA aleyhine değişmesi epilepsinin temel mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (Kayaalp, 1995; Hauser ve Beal, 2008).

Bugünkü bilgiler ışığında genel görüş 3 mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır:

- Glutamaterjik aktivitede artma,
- GABAerjik aktivitede azalma,
- Glia hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasıyla karakterize yeni nöronal döngülerin oluşması (Engel ve Pedley, 1997).

2.1.5 Epilepsi Tedavisi

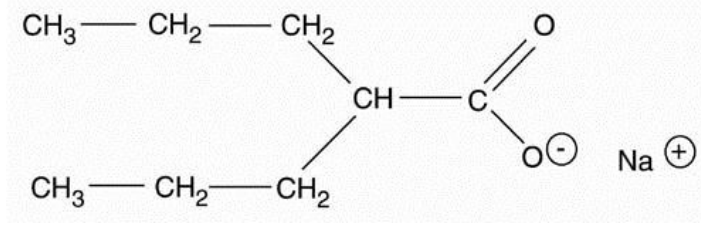
Nöbetleri tamamen durdurmayı amaçlayan epilepsi tedavisinde epilepsiye yol açan durumların ortadan kaldırılması için, ilaç tedavisi, ketojenik diyet, vagal uyarılma, epileptik fokusun cerrahi çıkarılması ve fizik ve mental aktivitenin düzeltilmesi yer almaktadır (Arzimanoglou, 2004 ; Henriksen ve Wallace, 2004 ; Baykan ve diğ., 2004; Walker ve Sander, 1994). Antiepileptik ilaçlar üç şekilde etki göstermektedir (Deckers ve diğ., 2003 ; Kramer, 2001).

- a- Voltaj duyarlı iyon kanalları üzerinden düzenleme (Ca^{++} , Na^+ , K^+).
- b- İnhibitör mekanizmaları güçlendirenler (GABAerjik sistem).
- c- Eksitator mekanizmaları zayıflatanlar (Glutamaterjik sistem).

Epilepsi hastalarının ilaçla tedavisi ilk kez 1857 yılında potasyum bromürün nöbeti olan bir hastada kullanılmasıyla başlamıştır. Fenobarbital 1912, fenitoin türevleri 1939, süksimitler 1958 yıllarında tedaviye girmiştir. Sonraki yıllarda da klonazepam, valproik asit, karbamazepin gibi daha az toksik ajanlar tedaviye girmiş, son 13 yıl içinde vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramet, levetiracetam ve zonisamit gibi yeni kuşak ilaçların kullanılması ile epilepsi tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır (Duncan, 2002). Bunların çoğu, sentezlendikten sonra tesadüfen antiepileptik etkileri anlaşılıp faz 1-2-3 çalışmalarına geçilen ilaçlardır. Ancak vigabatrin, tiagabin gibi son yıllarda sentezlenen ilaçlar epilepsilerin ortaya çıkışı ve mekanizmaları göz önüne alınarak üretilmiştir (Özmen ve diğ., 2002; Saygı, 1998).

2.1.5.1 Sodyum Valproat (Valproik Asit (SV))

Sodyum valproat, kimyasal yapısı dipropilasetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asitinden oluşur. Yapı bakımından beyin dokusunun önemli bir inhibitör nörotransmitteri olan GABA'ya benzer. Diğer ilaçların araştırılmasında bir çözücü olarak kullanılırken antiepileptik özelliği bulunmuştur ve yaklaşık 30 yılı aşkın bir süredir epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Bourgeois Blaise, 2001). İlacın aktif şekli valproat iyonudur. Ayrıca SV' nin amidleri ve esterleri de aktif antiepileptik maddelerdir. SV, Na^+ ve Ca^{+2} kanalları ile GABA reseptörleri üzerinden etkilidir (Turanlı, 1999; Dökmeci, 2000).



Şekil 2.1.5: Sodyum Valproat' ın Molekül Formülü.

SV yüksek dozda deney hayvanlarında GABA transaminaz enzimini inhibe ederek GABA' nın yıkımını azaltır ve sinapstaki düzeyini artırır. Ayrıca GABA' nın nöronal ve glial geri alımını inhibe ettiği gösterilmiştir. SV, voltaj bağımlı Na⁺ kanallarını bloke eder. SV aynı zamanda etosüksimite benzer şekilde T tipi Ca²⁺ kanallarını da bloke eder; özellikle bu son etki mekanizması absans nöbetlere karşı olan etkinliğini de açıklayabilir. Glutamik asit, aspartik asit ve GABA gibi uyarıcı nörotransmitterlerin sentezleyici enzimlerini inhibe ederek veya reseptör düzeyinde bloke ederek etkinliğini azaltır (Kayaalp, 1995; Davis, 1994).

Başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. SV, uygun dozda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate kadar uzayabilir. SV karaciğerde metabolize edilir ve çok sayıda metaboliti oluşur (Kayaalp, 1995; Bourgeois Blaise, 2001).

Önemli yan etkileri olmasına rağmen SV mükemmel bir antiepileptik ilaçtır. Epileptik nöbet kontrolünü çok iyi bir şekilde sağlar ve yanında özellikle çocuklarda sedasyona sebep olmaz. Bu özelliklerinden dolayı, SV kullanan hastalar takip edilmeli ve rutin kan tetkikleri düzenli olarak yapılmalıdır (Menkes ve diğ., 2006).

2.1.6 Deneysel Epilepsi Çalışma Yöntemleri

Deneysel epilepsi modelleri, sıklıkla parsiyel veya jeneralize epileptik durumların incelenmesine olanak sağlayan iki gruba ayrılır. Bu iki nöbet modeli, ayrıca akut ve kronik olarak alt gruplara ayrılarak incelenmektedir. Akut modeller bazı kimyasal maddelerin sistemik ya da beyne lokal uygulanması, beyinde elektriksel uyarılma, metabolik ya da iyonik bozukluklar oluşturularak hayvanda geçici epileptik aktivite

oluşturulması esasına dayanmaktadır. Buna karşılık kronik modeller, beyinde yapısal lezyonlar ile ya da tekrarlanan elektriksel uyarılarla kalıcı epileptik bozukluklar geliştirilmesi şeklindedir (Engel ve Schwartzkroin, 2006) (Tablo 2.1.6).

Tablo 2.1.6: Deneysel Epilepsi Hayvan Modelleri.

<p>Akut basit parsiyel epilepsi oluşturma Konvulsan ajanların uygulanması - Penisilin, bikukulin, pikrotoksin ve striknin Akut elektriksel stimülasyon uygulama - GABA kesilmesi</p>
<p>Kronik basit parsiyel epilepsi oluşturma Kortikal olarak metallerin implante edilmesi - Alüminyum hidroksit, kobalt, çinko, demir</p>
<p>Kompleks parsiyel epilepsi oluşturma Konvulsan ajanların uygulanması - Kainik asit, tetanoz toksini Amigdala ya da hipokampal kindling Beyin dilimlerinde çalışmalar - Rodent hipokampal kesitleri, izole hücre preparatları</p>
<p>Jeneralize tonik-klonik nöbet oluşturma Genetik - Fotosensitif baboonlar, odiyogenik stimülasyona duyarlı fareler - Genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanlar - GAERS (Genetic Absanse Epileptic Rats From Strasbourg) sıçanları - WAG-Rij (Wistar Albino Gloxo-Rijwijk) sıçanları Maksimal elektroşok uygulama Kimyasal ajanlar - PTZ, pikrotoksin, bikukulin, penisilin Metabolik olaylar - Hipoksi, hipoglisemi, hiperbarik oksijen, üremi, ilaç kesilmesi, yüksek ateş Jeneralize absans (petit-mal) nöbet oluşturma - Talamik stimülasyon, sistemik penisilin, gamahidroksibutirat</p>

Akut olarak oluşturulan modeller daha çok iktogenez ve nöbet modeli olarak kabul edilirler. Akut modeller sistemik veya bölgesel olarak konvulsan maddelerin uygulanmasıyla ya da elektrik uyarıları veya metabolik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan geçici epileptik aktiviteleri içerir.

Kronik modeller ise, genellikle yapısal lezyonlar veya tekrarlayan elektrik uyarıları ile oluşturulurlar ya da spontan genetik epilepsi modellerini içerirler (Eşkazan ve Onat, 2002).

2.1.6.1 Kindling Modeli

Kindling isim olarak, bir kıvılcımın çıraya uygulandıktan sonra bir ateşi tutuşturması ve nihayetinde gürleyen bir şenlik ateşi yakılması anlamındadır. Benzer olarak, bir kısa art deşarj (AD) ya da bir epileptiform aktivite patlaması yaratabilecek şekilde bir küçük elektriksel uyarı, tekrarlanarak uygulanırsa tamamen jeneralize davranışsal konvulsiyonlara yol açan nöbetler oluşturur. Bu yüzden kindling, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize temporal lop epilepsilerini araştırmak için kullanılan en iyi modellerden biridir (Homayoun ve diğ., 2002; Yue ve diğ., 2002).

Kindling, bilimsel çalışma sürecinde tesadüfen bulunmuş bir yöntemdir. Graham Goddard 1960'lı yılların sonunda amigdala kompleksi üzerinde elektrik uyarılarının öğrenmeye olan etkisini araştırırken, deneyleri sırasında tekrarlayan uyarıların sonunda çok sayıda sıçanda nöbet geliştirdiğini bildirmiştir (Goddard, 1967). Goddard (1967), beynin sabit uyarıya cevap olarak değişik yanıtlar verdiğini göstermiş ve bununla kalıcı değişiklikler yaratarak kullanışlı bir epilepsi modeli oluşturmuştur. Bu yanıtlar erken dönemlerde donup kalma iken tekrarlayan uyarılar sonucunda jeneralize olup, bilateral klonik nöbetlere (Racine'nin skorlandırmasına göre evre 5 nöbetler yani en şiddetli nöbetler) dönüşmektedir. Bu aşamada başlangıçta gözlenen kısa odaksal AD' ler dramatik olarak değişmekte, AD'lerin süresinde artma, genliğinde, diken sıklığında ve diken morfolojisinde değişiklikler gözlenmektedir (Racine, 1972b ; Racine ve diğ., 1975).

Daha sonra kindling'in kimyasal maddelerle de yapılabildiğini bildirmiştir (Goddard ve diğ., 1969). Kindling yerleştirmede ilk uygulamalarda elektriksel etken kullanılırken daha sonra bazı merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcısı kimyasallar da bu amaçla uygulanmaya başlanmıştır. Kimyasal kindling amacıyla kullanılan maddeler arasında PTZ, kokain, lidokain, penisilin, karbakol gibi maddelerin sistemik ya da intraserebral kullanımı dikkati çekmektedir (Racine, 1972b).

2.1.6.2 Pentilentetrazol (PTZ)

PTZ, antikonvulsan olduğu varsayılan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılan, sinir fibrillerinin tekrarlayan şekilde uyarılmasını sağlayan ve refraktör periyodu kısalttığı kabul edilen bir ajandır (Eyzaguirre ve Lilienthal, 1949). Düzenli olarak subkonvülsif dozda PTZ' nin uygulanması PTZ-kindling adını almaktadır. PTZ etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak pikrotoksinin bağlanma bölgesi olan postsinaptik klor kanalları ile bağlantılı GABA_A reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı yaparak etkili olduğu bilinmektedir. GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkisini azaltarak nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırmaktadır (Racine, 1972a).

Ron Racine (1972b) doktora çalışmasında artmış nöbet duyarlılığı ile ilgili olduğu düşünülen AD eşiği azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır. Daha sonra kindling gelişmesini detaylı bir şekilde tarif etmiş ve 5 farklı davranış evresine göre nitelendirmiştir (Racine, 1972b).

2.2 EGZERSİZ

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından oluşturulan ve enerji tüketimine yol açan vücut hareketleridir (Kozanoğlu, 2007). Egzersiz, fiziksel aktivitenin, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketlerdir. Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir.

Aerobik egzersizi, geniş kas gruplarını kullanarak, düşük şiddetli ve uzun süreli aktivite olarak düşünebiliriz (maksimal kalp atım sayısının % 60-80 artması). Örneğin; yürüyüş, bisiklet, tempolu koşma, aerobik dans ve yüzme gibi aktiviteleri içerir. Anaerobik aktivite kısa süreli yüksek şiddetli çalışmalardır; tenis, ağırlık kaldırma, kısa süreli hızlı koşular, futbol, basketbol ve hentbol gibi aktivitelerde anaerobik süreçler hakimdir (Kozanoğlu, 2007; Üstdal ve Baskol, 2005). Pek çok hayvan için hareketlilik yaşamın temelidir. İnsanlar için ise egzersiz; bir süredir yaşamın anlamı, bir yaşam biçimi, bazen eğlence, bazen de tedavi anlamına gelmektedir (Ji, 1999). Fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine olumlu etkileri pek çok çalışmayla gösterilmiştir. İnsanlarda bilişsel işlevlerin bozulduğu Alzheimer hastalığında, egzersizle hastalığın gelişme riskinin göreceli olarak düştüğü gösterilmiştir (Friedland, 2001; Laurin, 2001). Yapılan

çalışmalar egzersizin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve diğer büyüme faktörlerini artırarak beyin hasarına direnci artırdığı, nöron yaşamını uzattığı, beyin damarlanmasını kolaylaştırdığı, nöroenezisi uyardığı, öğrenmeyi güçlendirdiği ve yaşlanma sırasında bilişsel fonksiyonları koruduğunu ortaya koymaktadır (Cotman ve Berchtold, 2002)

2.2.1 Deneysel Egzersiz Modelleri

Çeşitli egzersiz tipleri arasından, hayvanlarda yapılan araştırmalarda en sık kullanılanlar, koşu bandı (yürüme bandı) ve yüzme egzersizleridir (Carvalho ve diğ., 2005; Prada ve diğ., 2004).

Bir egzersiz modeli olarak yüzme, koşu bandı egzersizine göre avantaj sağlamaktadır. Çünkü yüzme sığınların doğal bir yeteneğidir ve deneysel koşu bandı protokolünde karşılaşılan olumsuzlukları (hayvan israfı, yürümeye direnç) önler (Arida ve diğ., 1999). Bu bağlamda, yüzme kullanılarak yapılan deneysel hayvan çalışmaları, insanlarda görülen fiziksel egzersiz adaptasyonu ile benzer adaptasyon özellikleri göstermektedir (Gobatto ve diğ., 2001a; Voltarelli ve diğ., 2002).

2.2.2 Egzersiz ve Epilepsi

Yapılan çalışmalar fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine faydalı olduğunu göstermesine rağmen, fiziksel egzersizin epilepsi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar fiziksel egzersizin epilepsi üzerine olan etkilerini analiz etmiştir (Denio ve diğ., 1989; Eriksen ve diğ., 1994).

Egzersizin nöbet frekansı ve şiddetini pozitif etkilediği, nöbet eşliğini yükselttiği ve epilepsi hastaları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Gotze ve diğ., 1967; Livingston, 1978). Deneysel çalışmalar fiziksel egzersizin epileptik hayvanlar üzerinde de pozitif etkilerinin olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada kindling epilepsi modelinde, fiziksel egzersiz programı amigdala kindling gelişimini engellemiştir (Arida ve diğ., 1998).

2.3 SERBEST RADİKALLER VE ANTIÖKSİDAN SAVUNMA

2.3.1 Serbest Radikaller

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde elektronlar atom veya molekülde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül kararlıdır ve reaktif değildir. Ancak, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir (Acworth ve Bailey, 1997). Serbest radikaller ve diğer oksijen türleri aşağıda özetlenmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Tamer ve diğ., 2000).

Tablo 2.3.1: Serbest Radikaller ve Diğer Oksijen Türleri.

Oksijen merkezli serbest radikaller:	<ul style="list-style-type: none"> • Süperoksit radikali (O_2^{\cdot}) • Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) • Alkoksil radikali (RO^{\cdot}) • Peroksil radikali (RO_2^{\cdot}) • Hidroperoksil radikali (HO_2^{\cdot})
Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller:	<ul style="list-style-type: none"> • Karbon merkezli (Lipid radikalleri) • Alkoksi radikalleri • Sülfür merkezli (Sülfür radikali) • Hidrojen merkezli (Hidrojen radikali) • Demir merkezli (Perferil radikali) • Azot merkezli (Nitrik oksit, Nitrojen dioksit)
Radikal olmayan reaktif oksijen türleri:	<ul style="list-style-type: none"> • Ozon (O_3) • Hidrojen peroksit (H_2O_2) • Hipoklorik asid ($HOCl$) • Singlet oksijen (O_2) • Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Reaktif oksijen türleri (ROT) kontrolsüz bir şekilde üretildiğinde, nükleik asit, protein ve lipid gibi biyomolekülleri oksitler ve genetik bilginin (DNA) değişmesine, protein yapısının bozulmasına, enzim aktivitesinin engellenmesine ve hücrel zarların zedelenmesine neden olur ve oksidatif stresi meydana getirir (Packer, 1997; Matsuo ve Kaneko, 2000; Clarkson ve Thompson, 2000).

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (Rikans ve Hornbrook, 1997). Biyolojik sistemde oksidan (Co) ve antioksidan kapasite (Ca) arasındaki dengenin bozulması ve dengenin oksidanlar yönüne kayması durumunda, oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres şu şekilde ifade edilebilir; “Co > Ca” (Matsuo ve Kaneko, 2000; Inal ve diğ., 2001). Hücreler metabolik süreçlerin bir parçası olarak sürekli reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller üretirler. Bu serbest radikaller SOD, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimler ve A, C, E vitaminleri, ubikinon, glutatyon, ve flavonoidler gibi enzim olmayan antioksidanları içeren antioksidan savunma sistemlerince nötralize edilirler (Urso ve Clarkson, 2003).

2.3.3 Epilepsi, Egzersiz ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Aerobik egzersiz sırasında enerji metabolizmasının hızlanması, hücre içinde ROS konsantrasyonunu artırır. ROT üretimindeki artış, lipit peroksidasyon oluşum hızlandırır ve kasta hasara neden olur (Sen, 1995). İskelet kasında egzersiz sonrası dönemde lipit peroksidasyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (Radak ve diğ., 1995). Egzersiz sırasında ROT’ un aşırı üretimi ciddi bir şekilde antioksidan savunmayı engelleyebilir ve hücrel dengenin değişmesine neden olabilir (Child, 1999; Marzatico ve diğ., 1997; Mena ve diğ., 1991); böylece lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkileyen ve farklı hücrel hasarlara neden olan oksidatif stresi başlatabilir (Sen, 1995).

Egzersiz sırasında artan oksijen tüketimi, serbest radikal oluşumunu açıklayan tek mekanizma değildir. Ağırlık kaldırma ya da yüksek yoğunlukta aerobik çalışmanın yarattığı geçici doku hipoksisi hidrojen iyonlarının artmasına ve dolayısıyla hidrojen süperoksit anyonları ile reaksiyona girerek ilave ROT’ ların oluşmasına neden olabilir (Choi, 1993). Defalarca tekrarlanan uyarıdan dolayı çok iyi kontrol edilen aerobik antrenman, genleri aşırı uyarabilir ve böylece farklı antioksidan enzimlerin aktivitesini (Mena ve diğ., 1991; Robertson ve diğ., 2003) ve glutatyon sentezini (Robertson ve diğ., 2003) arttırabilir. Bu artan aktivite, sonuç olarak egzersizin neden olduğu stresin büyüklüğünü ve egzersiz sırasında meydana gelen hücrel hasarı azaltabilir (Margaritis ve diğ., 1997).

Akut egzersiz, düzenli egzersiz yapmayan hayvanlarda oksidan seviyelerini ve oksidan stresi artırmıştır (Sillanpää, 2000; Sander, 1993). Ancak uzun dönem egzersiz, azalan oksidan seviyeleri ve artan antioksidan enzim aktiviteleri ile buna karşı koymaktadır (Sillanpää, 2000). Bu savunma egzersiz sırasında ve sonrası dinlenmede kronik oksidan hasara karşı kasları korumada kritik önem taşıyor olabilir (Cengiz ve diğ., 1998).

Oksidatif stresin birçok akut ve kronik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri inme, spinal kord hasarı, Parkinson, Alzheimer, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer alsa da, bu ürünlerin epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır (Beal, 1998).

Deneyisel nöbetler hücrel makromoleküllerin oksidasyonunu arttırmakta, SOD benzerleri, melatonin ve vitamin C gibi antioksidanlar bu hasarı azaltmaktadır (Rong ve diğ, 1999).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada, deney hayvanı olarak yetişkin 3 aylık, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 48 adet Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü (DETAE) Deney Hayvanı Yetiştirme Ünitesi'nden elde edildi. Hayvanların her biri deney öncesinde ve deney süresince, kontrollü çevresel koşullar altında (7:00-19:00 aydınlık / karanlık döngüsü ve 22-24 °C), plastik kafeslerde tutularak, su ve besin kısıtlamasına gidilmeksizin, standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendiler.

Deneye başlamadan önce tüm gruplara ait hayvanların ağırlıkları ölçüldü. Ayrıca, sekiz farklı grup için bireylerin dağılımları, ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde yapıldı.

Tüm deneyler sabahtan (08:00-11:00 saatleri arasında), sessiz bir ortamda ve oda sıcaklığı 22-24 °C' de gerçekleştirildi. Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (30.09.2010 tarih ve 143 sayı) tarafından onaylandı.

3.2 DENEYSEL ÇALIŞMA PROGRAMI

Deneyler süresince, deney gruplarına ait hayvanlara aşağıdaki yöntemler belirtildiği şekilde uygulandı:

3.2.1 Adaptasyon Süreci Koşulları

Adaptasyon işlemi, her gün sabah 09:00-11:00 saatleri arasında 32 °C' de ve sığ (5-10 cm) su seviyesinde gerçekleştirildi. Adaptasyon süreci tüm gruplarda 1. hafta boyunca, günde 1 saat uygulandı.

3.2.2 Yüzme Egzersizi Koşulları

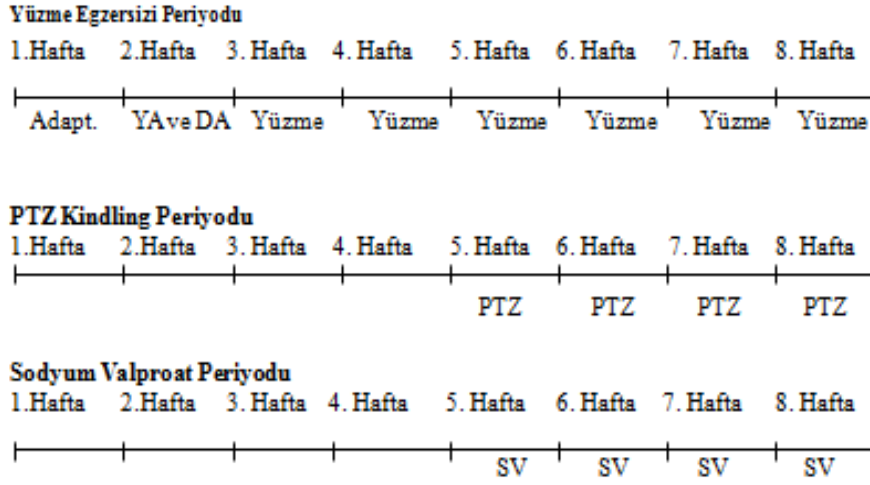
Yüzme egzersizi 70cm x 70cm x 70cm ölçülerindeki bir havuz içerisinde, 60 cm su seviyesinde gerçekleştirildi. Deney süresince su sıcaklığı, akvaryum su ısıtıcı sistemi kullanılarak 30-33°C arasında tutuldu. Yüzme egzersizi sabah 09:00-11:00 saatleri arasında, 20' şer dakikalık ardışık yüzme ve dinlenme periyotları şeklinde toplam 60dk (3x20dk) gerçekleştirildi. Her yüzme periyodu sonrasında hayvanlar kurutulup standart koşullar altında dinlendirildi.



Şekil 3.2.1: Yüzme Egzersizinin Gerçekleştirildiği Havuzun Görüntüsü.

3.2.3 Sodyum Valproat Enjeksiyonu

Yüzme egzersizi yapılan günlerde, sedanter gruplarda adaptasyondan 1 saat önce, egzersiz gruplarında ise egzersizden 1 saat önce ve PTZ' li gruplarda ise PTZ enjeksiyonundan 1 saat önce olmak üzere, sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında, 200 mg/kg/ip sodyum valproat enjeksiyonu yapıldı. Dinlenme günlerinde ise sadece sodyum valproat enjeksiyonu yapıldı. Tüm PTZ gruplarında PTZ enjeksiyonları sabah 09:00-11:00 saatleri arasında yapıldı.



Şekil 3.2.2: Yüzme Egzersizi, PTZ Kindling ve Sodyum Valproat Periyotları.

- 1. HAFTA:** Fiziksel egzersizin neden olabileceği stresi azaltmak amacıyla bütün sıçanlar, deney başlamadan önce suya adapte edildiler.
- 2. HAFTA:** Suya adaptasyon sürecinden sonra egzersiz gruplarında, dayanıklılık artırımı (DA) için, ağırlıklarının % 5 ini kaybedene kadar yüzme egzersizi ve yüzmeye alıştırma (YA) uygulamaları gerçekleştirildi. YA uygulamaları hayvanların ilk gün 5 dakika, ikinci gün 10 dakika, üçüncü gün 20 dakika, dördüncü gün 30 dakika, beşinci gün 40 dakika, altıncı gün 50 dakika ve yedinci gün 60 dakika olacak şekilde yüzdürülmeleri şeklinde gerçekleştirildi. Bu süreçte sedanter gruplarda adaptasyon sürecine devam edildi.
- 3. ve 4. HAFTA:** DA ve YA uygulamaları sonrasında egzersiz gruplarına gün aşırı 60dk (3x20dk) yüzme egzersizi uygulandı. Bu süreç boyunca sedanter gruplarda gün aşırı adaptasyon süreci uygulandı.
- 5., 6., 7. ve 8. HAFTA' lar** süresince deney grupları ve ilgili uygulamalar aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

Kontrol Grubu (n:6): Toplam 25 gün boyunca, her gün 0,5 ml/kg/ip serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı olarak suya adaptasyon süreci uygulandı.

PTZ-Kindling Kontrol (n:6): Toplam 25 gün boyunca gün aşırı 40 mg/kg PTZ 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı olarak suya adaptasyon süreci uygulandı. Süreç ardışık suya adaptasyon ve PTZ enjeksiyonu günleri şeklinde gerçekleştirildi.

Yüzme Egzersizi Kontrol (n:6): Toplam 25 gün boyunca gün aşırı 60 dakika yüzme egzersizi gerçekleştirildi.

Yüzme Egzersizi + PTZ-Kindling (n:6): Toplam 25 gün boyunca gün aşırı 60 dakika yüzme egzersizi gerçekleştirildi. Aynı süreç içerisinde gün aşırı 40 mg/kg PTZ 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Süreç ardışık yüzme egzersizi ve PTZ enjeksiyonu günleri şeklinde gerçekleştirildi.

Sodyum Valproat Kontrol (n:6): Toplam 25 gün boyunca her gün 200 mg/kg Sodyum valproat 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı olarak suya adaptasyon süreci uygulandı.

Sodyum Valproat + PTZ-Kindling (n:6): Toplam 25 gün boyunca her gün 200 mg/kg Sodyum valproat 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu ve gün aşırı 40 mg/kg PTZ 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı olarak suya adaptasyon süreci uygulandı. Süreç ardışık suya adaptasyon ve PTZ enjeksiyonu günleri şeklinde gerçekleştirildi.

Sodyum Valproat + Yüzme Egzersizi (n:6): Toplam 25 gün boyunca her gün 200 mg/kg Sodyum valproat 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı 60 dakika yüzme egzersizi gerçekleştirildi.

Sodyum Valproat + Yüzme Egzersizi + PTZ-Kindling (n:6): Toplam 25 gün boyunca her gün 200 mg/kg Sodyum valproat 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu ve gün aşırı 40 mg/kg PTZ 0,5 ml/kg i.p. enjeksiyonu yapıldı. Aynı süreç içerisinde gün aşırı 60 dakika yüzme egzersizi gerçekleştirildi. Süreç ardışık yüzme egzersizi ve PTZ enjeksiyonu günleri şeklinde gerçekleştirildi.

Tablo 3.2.1: Yüzme, PTZ Kindling, Sodyum Valproat ve Serum Fizyolojik Uygulamaları.

Deney Grupları	Yüzme	Sodyum valproat	Serum Fizyolojik	PTZ
Kontrol			25 gün x 0,5 ml	
PTZ				13 gün x 40 mg/kg
Yüzme	20 gün x 60dk		25 gün x 0,5 ml	
PTZ +Yüzme	20 gün x 60dk			13 gün x 40 mg/kg
SV		25 gün x200 mg/kg		
SV+PTZ		25 gün x200 mg/kg		13 gün x 40 mg/kg
SV+Yüzme	20 gün x 60dk	25 gün x200 mg/kg		
SV+Yüzme+PTZ	20 gün x 60dk	25 gün x200 mg/kg		13 gün x 40 mg/kg

3.3 PTZ KINDLING MODELİ OLUŞTURULMASI

Tüm deneylerde, yaygın olarak uygulanan subkonvulsif doz olan 40 mg/kg PTZ kullanıldı ve deney hayvanlarına gün aşırı, 13 tek doz uygulanarak kindling oluşturuldu.

Deney hayvanları, her PTZ enjeksiyonunu takip eden 30 dakika süresince, gözlenerek nöbetler Racine'in (1972b) skalasına göre değerlendirildi.

Buna göre:

0. Evre: Cevap yok;

1. Evre: Kulak hareketleri yüzde kısa kasılmalar;

2. Evre: Kısa miyoklonik vücut kasılmaları;

3. Evre: Miyoklonik kasılmalar, ön ekstremitelerde konvülsiyonlar;

4. Evre: Tonik- klonik nöbetler;

5. Evre: Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve postur duruşunun kaybı.

Ayrıca PTZ enjeksiyonundan nöbet oluşumuna kadar geçen süre “başlama süresi” (Latans) ve bir dakikada görülen klonus sayısı (frekans) değerleri kaydedildi.

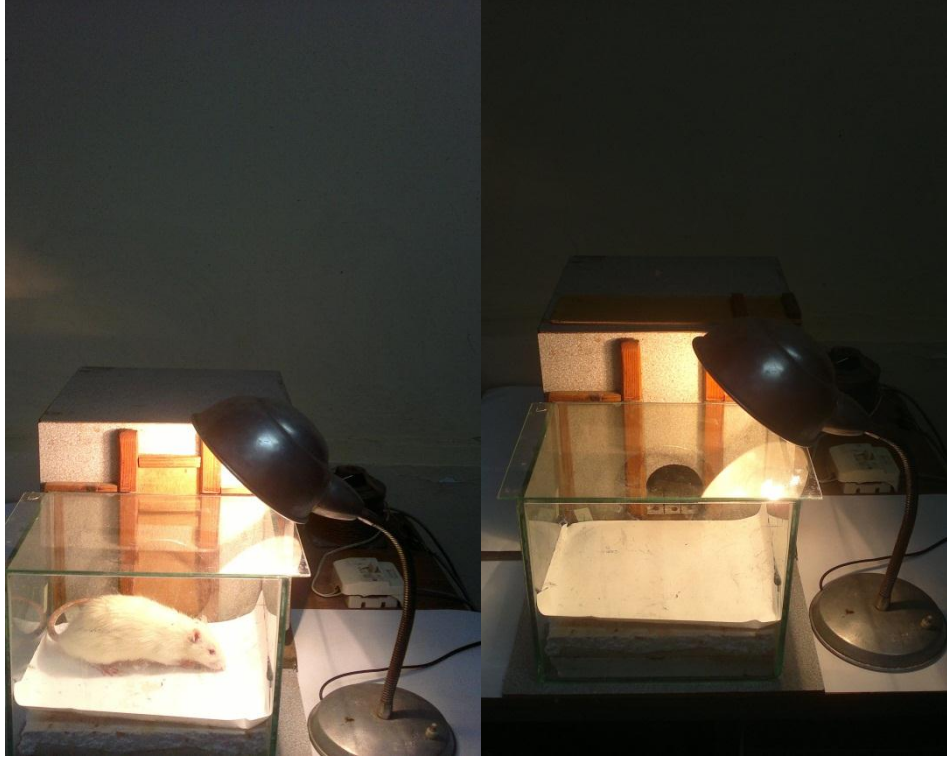
3.4 PASİF KAÇINMA TESTİ (PASSIVE AVOIDANCE TEST)

Yukarıda açıklanan 25 günlük uygulamaları takip eden 3 gün süresince tüm gruplar pasif kaçınma testine tabi tutuldu.

Bu testte, iki bölmeden oluşan bir düzenek kullanıldı. Bölmelerden biri büyük, karanlık ve hayvana elektrik şoku uygulanmasına uygun şekilde tasarlanmış; diğeri küçük, lamba ile aydınlatılan ve hayvanın elektrik şoku uygulanmayan cam bölmedir. İki bölme arasında hayvanın geçebileceği ve dışarıdan kumanda edilebilen bir kapı vardır.

Küçük ve aydınlık cam bölmeye konulan hayvanın karanlık bölmeye geçmesi için maksimum 300 saniye beklendi. Karanlık bölmeye geçtiği zaman iki bölme arasındaki kapı kapatılarak içeriye giriş zamanı kaydedildi. Hayvanın ayak kısmına 3 saniye süreyle 65V AC, 50 Hz elektrik verildikten hemen sonra kapı açılarak hayvanın aydınlık bölmeye geçmesi sağlandı.

Deney hayvanları 48 saat sonra 2. kez aydınlık bölmeye konulduğunda, elektrik şokuna maruz kalacağı karanlık bölmeye geçmez ise olayı öğrenmiş ve hatırlıyor kabul edildi. Buna karşılık elektrik şokuna maruz kalacağı karanlık bölmeye geçer ise hatırlamıyor kabul edilerek giriş zamanları (giriş latansı) kaydedildi. Her deneme sonrasında düzenek temizlendi.



Şekil 3.4.1: Pasif Kaçınma Testi Düzenegi.

3.5 DENEYLERİN SONLANDIRILMASI

Pasif kaçınma testi sonrasında tüm gruplara ait deney hayvanları, Ketamin (90 mg/kg) ve Ksilazin (7 mg/kg) ile anestezi altına alındıktan sonra, kalplerinden biyokimyasal çalışmalar için kan örnekleri alındı.

3.6 BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.6.1 Plazma Süper Oksit Dismutaz (SOD) Düzeylerinin Belirlenmesi

- Örnekler 1:5 oranında seyreltilerek ölçüm için kullanıldı.
- Ksantin oksidaz hazırlanması: 200 µl ksantin oksidaz'a 4,8 ml ksantin oksidaz tamponu ilave edilerek 5 ml ksantin oksidaz hazırlandı.
- Substrat Hazırlanması: 1 ml substrat' a 9 ml substrat tamponu eklenerek toplam 10 ml substrat solüsyonu hazırlandı.

- Her kuyucuğa 10' ar µl örnek veya standart aktarıldı.
- 50 µl substrat solüsyonu ilave edildi.
- 25 µl ksantin oksidaz solüsyonu ilave edildi.
- Oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 450 nm' de okuma işlemi yapıldı.

3.6.2 Plazma Total Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Belirlenmesi

- Çalışmaya başlamadan otuz dakika öncesinden total NO (Arbor Assays, K023-H1) kolorimetrik kit oda ısısına geldikten sonra plazmalar 1:5 oranında ölçüm solüsyonu ile seyreltildi.
- Nitrat Redüktaz (NR) Hazırlanması: 500 µl NR, 1,5 ml ölçüm tamponundan eklenerek nitrat redüktaz çalışma solüsyonu elde edildi.
- Nikotinamid adenin dinukleotit (NADH) hazırlanması: 1 ml NADH + 1 ml ölçüm solüsyonu eklenerek 2 ml' lik NADH çalışma solüsyonu elde edildi.
- Seyreltilmiş olan örneklerden ve standartlardan 50' şer µl 96 kuyucuktan oluşan ölçüm kaplarına konulur.
- Seyreltilerek hazırlanmış olan NADH çalışma solüsyonundan 10 µl her kuyucuğa eklenir.
- Hazırlanmış olan nitrat redüktaz çalışma solüsyonundan 10 µl eklendi.
- Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
- 25 µl renkli ayıraç A ve sonrasında 25 µl renkli Ayıraç B'den ilave edilerek 5 dakika bekletildi.
- 545 nm' de optik okuyucuda okundu.

3.6.3 Plazma Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) Düzeylerinin Belirlenmesi

- Antioksidan Çalışma Tamponu Hazırlanması: 5 mM potasyum fosfata, pH 7.4, % 0,9 soyum klorür ve % 0,1 glukoz eklendi. Hazırlanan bu stoktan alınan 3ml antioksidan çalışma tamponu 27 ml saf su ile sulandırıldı.
- Antioksidan Çalışma Kromojeni Hazırlanması: Liyofilize toz halinde bulunan ABTS [2,2'-Azino-di-(3-etilbenzotiazolin sülfonat)] 6 ml distile su ile sulandırılıp karıştırıldı.

- Antioksidan Çalışma Metmyoglobini Hazırlanması: Toz halde bulunan liyofilize metmyoglobin 600 µl çalışma tamponu ile sulandırılır ve karıştırıldı.
- Antiosidan Çalışma Troloksu Hazırlanması: Liyofilize toz halde bulunan Troloks (6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) 1 ml distile su ile sulandırıldı ve karıştırıldı.
- Hidrojen Peroksit Hazırlanması: 8,82 M ve 10 µl hidrojen peroksit 990 µl distile suyla seyreltildi. Hazırlanan bu karışımdan 20 µl alınıp 3,98 ml saf sui le sulandırılarak 441 µM çalışma solüsyonu elde edildi.
- Troloks standart kuyucuğuna 10 µl troloks, 10 µl metmyoglobin ve 150 µl kromojen konuldu.
- Örnek kuyucuklarına ise 10 µl plazma, 10 µl metmyoglobin ve 150 µl kromojen konuldu.
- Başlangıç için her kuyucuğa 40 µl hidrojen peroksit çalışma solüsyonu eklendi.
- Plateler plate kaplayıcısı ile kaplanır ve ardından 5 dakika oda sıcaklığında bir çalkalayıcı içinde inkübe edildi.
- Elde edilen örnekler 405 nm plate okuyucuda okutuldu.

3.6.4 Plazmada Homosistein (Hcy) Düzeylerinin Belirlenmesi

- Hcy (Cusabio, E13376r) ölçümünde kullanılan 96 kuyucuklu ölçüm kabı Hcy' e duyarlı antikor ile kaplanmış olarak bulunmaktadır.
- Her kuyucuğa 100 µl standart, kör veya örnekler eklendi. 37 ° C'de 2 saat bekletilerek antijenlerin yüzeye tutunması sağlandı.
- Yıkama işlemi yapılmadan kuyucuklardan sıvılar uzaklaştırıldı.
- 100 µl biotin-antikor çalışma solüsyonu eklenerek 1 saat 37 ° C' de inkübe edildi.
- Her kuyucuk aspire edilerek yıkanır. Yıkama işlemi üç kez tekrarlandı (Yıkama işlemi her kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu konularak 2 dakika bekletilerek yapılır ve sonrasında sıvılar uzaklaştırılarak hafifçe kurutuldu).
- 100 µl attan elde edilmiş peroksidaz (Horse Radish Peroxidase, HRP) avidin çalışma solüsyonu her kuyucuğa eklendi ve 1 saat 37 ° C' de inkübe edilerek yüzeye tutunması sağlandı.
- Aspire edilerek 5 kez yıkama işlemi yapıldı.

- 90 µl TMB (3,3',5,5' tetrametil benzidin) substratı her kuyucuğa ilave edildi ve karanlıkta 10-30 dakika 37⁰ C' de bekletildi.
- 50 µl durdurma solüsyonu her kuyucuğa eklendi. Reaksiyon sonucu oluşan mavi renk, durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra sarıya döndü.
- 450 nm' de optik densitede okundu.

3.7 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamız sonucunda elde edilen tüm epileptik nöbet latans, evre ve frekans değerleri, pasif kaçınma testi giriş latansı verileri ile biyokimyasal çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, ortalama±standart sapma (SD) olarak hesaplandı. Grupların dağılımının, normal dağılıma uygunluğunun test edilmesini takiben epileptik nöbet latans, evre ve frekans değerleri ve pasif kaçınma testi giriş latansı verileri çift yönlü, biyokimyasal çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrasında Benferonni çoklu karşılaştırmalar testi ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için Instant İstatistiksel Paket Programı (Instant Graphad Software, San Diego, CA, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. KINDLING EPİLEPSİ MODELİ SONUCU ELDE EDİLEN VERİLERİN SKORLANMASI

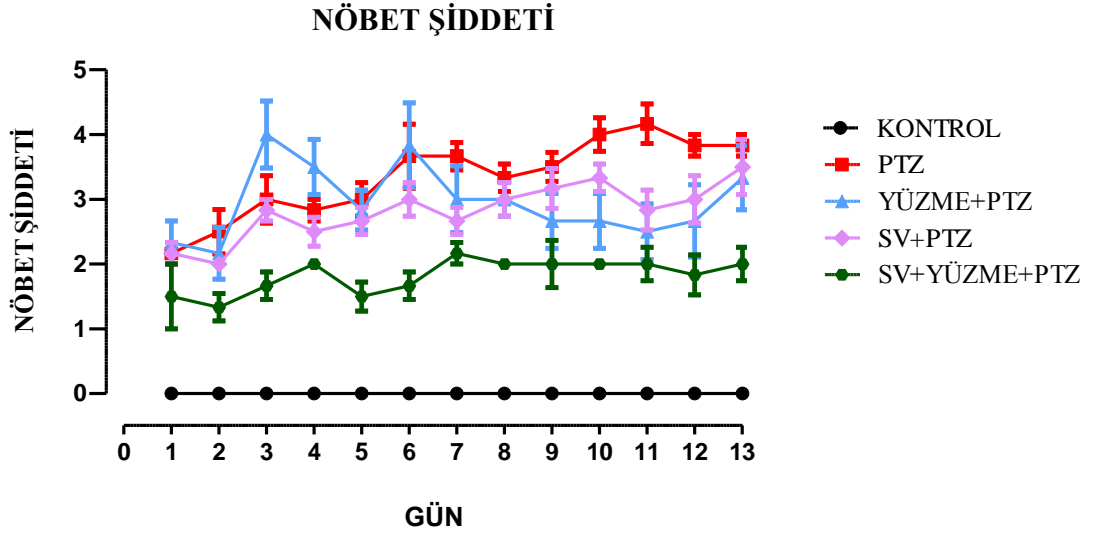
Kronik olarak PTZ uygulanan sıçanların nöbet latansı süreleri azalırken, nöbet frekansının ve şiddetinin arttığı görüldü (Tablo 4.1.1; 4.1.2; 4.1.3).

Yüzme+PTZ grubu ile PTZ kindling grubu karşılaştırıldığında (Şekil 4.1.1 ve Tablo 4.1.1) nöbet şiddeti özellikle 7. enjeksiyondan sonra düşüktü. Aynı grubun frekans değerleri özellikle 10. enjeksiyondan sonra anlamlı olarak PTZ kindling grubundan daha düşüktü (Şekil 4.1.2 ve Tablo 4.1.2). Bu iki grubun nöbet latansı (Şekil 4.1.3 ve Tablo 4.1.3) değerleri karşılaştırıldığında, Yüzme+PTZ grubunda anlamlı olmamakla birlikte daha uzun olduğu görüldü ($p>0.05$).

SV+PTZ grubu, PTZ kindling grubu ile nöbet şiddeti (Şekil 4.1.1 ve Tablo 4.1.1) açısından karşılaştırıldığında, daha düşük değerlere sahip olmakla birlikte, anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Nöbet frekansı (Şekil 4.1.2 ve Tablo 4.1.2) değerleri açısından karşılaştırıldığında PTZ kindling grubundan anlamlı derecede düşük değerlere sahip olduğu görüldü. Nöbet latansı (Şekil 4.1.3 ve Tablo 4.1.3) değerleri açısından incelendiğinde PTZ kindling grubundan, genellikle büyük olmakla birlikte, anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

SV+Yüzme+PTZ grubu, PTZ grubu ile nöbet şiddeti (Şekil 4.1.1 ve Tablo 4.1.1) ve frekansı (Şekil 4.1.2 ve Tablo 4.1.2) değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük değerlere sahip olduğu görüldü. Aynı grubun nöbet latansı (Şekil 4.1.3 ve Tablo 4.1.3) değerleri de, 1., 2., 6., 7., 11., 12., 13. günlerde anlamlı, diğer günlerde ise anlamsız olarak PTZ grubundan daha yüksek olduğu bulundu.

Yüzme+PTZ grubu ile SV+PTZ grupları, nöbet şiddetleri, frekansı ve latansı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

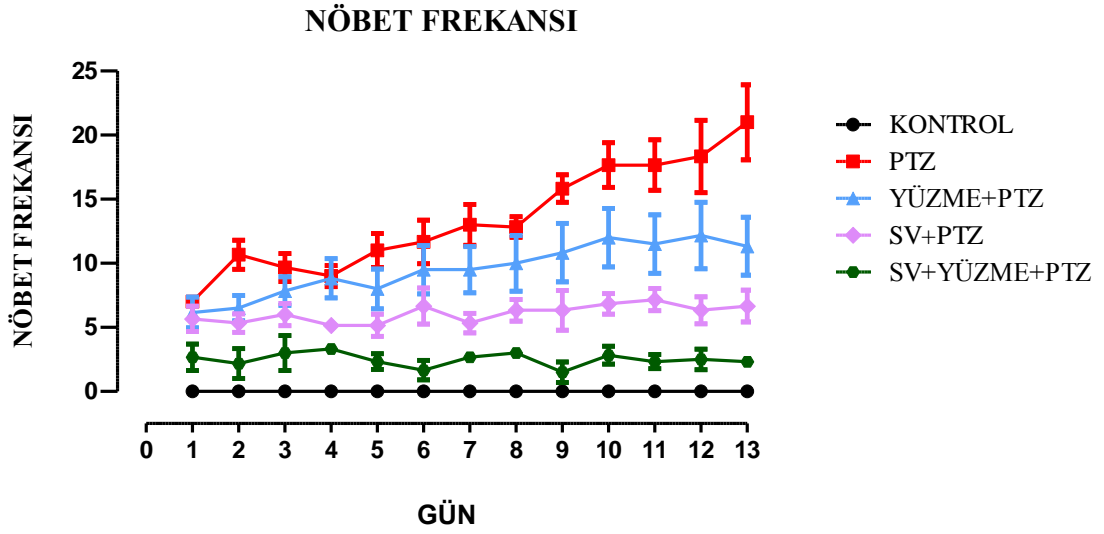


Şekil 4.1.1: PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Şiddetleri.

Tablo 4.1.1: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Şiddeti Skorları (Ort±Std Sapma).

GÜN	PTZ	YÜZME+PTZ	SV+PTZ	SV+YÜZME+PTZ
1.	2,16±0,40 ^{φφφ}	2,33±0,81 ^{φφφ}	2,16±0,48 ^{φφφ}	1,5±1,22 ^{φφ}
2.	2,5±0,83 ^{φφφ}	2,16±0,98 ^{φφφ}	2±0 ^{φφφ}	1,33±0,51 ^φ
3.	3±0,89 ^{φφφ}	4±1,26 ^{φφφ}	2,83±0,40 ^{φφφ}	1,66±0,51 ^{φφφ, *}
4.	2,83±0,40 ^{φφφ}	3,5±1,04 ^{φφφ}	2,5±0,54 ^{φφφ}	2±0 ^{φφφ}
5.	3±0,63 ^{φφφ}	2,83±0,75 ^{φφφ}	2,66±0,51 ^{φφφ}	1,5±0,54 ^{φφ, **}
6.	3,66±1,21 ^{φφφ}	3,83±1,60 ^{φφφ}	3±0,63 ^{φφφ}	1,66±0,51 ^{φφφ, ***}
7.	3,66±0,51 ^{φφφ}	3±1,26 ^{φφφ}	2,66±0,51 ^{φφφ}	2,16±0,40 ^{φφφ, **}
8.	3,33±0,51 ^{φφφ}	3±0,63 ^{φφφ}	3±0,63 ^{φφφ}	2±0 ^{φφφ, *}
9.	3,5±0,54 ^{φφφ}	2,66±1,03 ^{φφφ}	3,16±0,75 ^{φφφ}	2±0,89 ^{φφφ, **}
10.	4±0,63 ^{φφφ}	2,66±1,03 ^{φφφ, *}	3,33±0,51 ^{φφφ}	2±0 ^{φφφ, ***}
11.	4,16±0,75 ^{φφφ}	2,5±1,04 ^{φφφ, ***}	2,83±0,75 ^{φφφ, *}	2±0,63 ^{φφφ, ***}
12.	3,83±0,40 ^{φφφ}	2,66±1,36 ^{φφφ}	3±0,89 ^{φφφ}	1,83±0,75 ^{φφφ, ***}
13.	3,83±0,40 ^{φφφ}	3,33±1,21 ^{φφφ}	3,5±1,04 ^{φφφ}	2±0,63 ^{φφφ, ***}

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φ) p<0.05; (φφ) p<0.01; (φφφ) p<0.001; (**) p<0.05; (***) p<0.001.



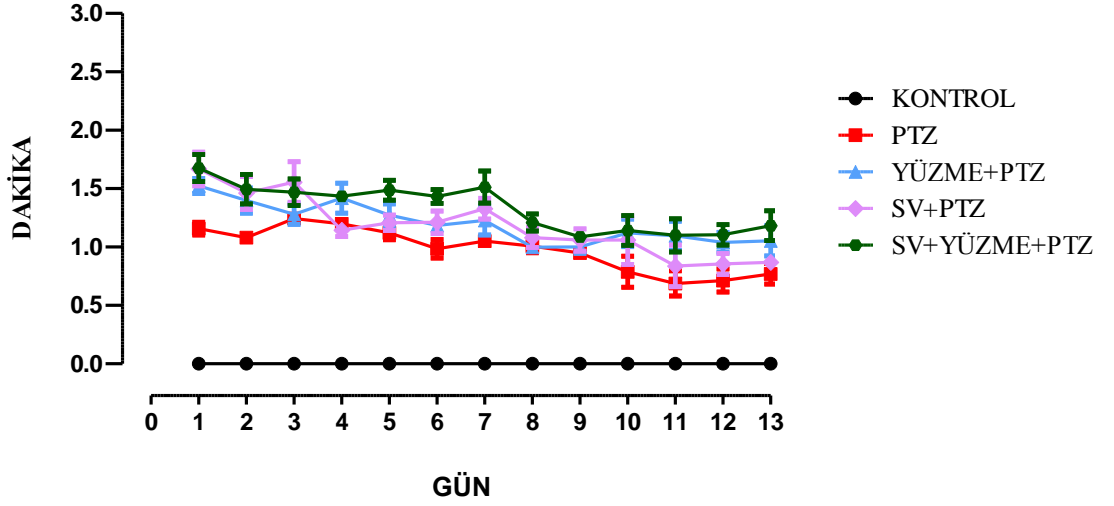
Şekil 4.1.2: PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Frekansları.

Tablo 4.1.2: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Frekans Değerleri Skorları (Ort±Std Sapma).

GÜN	PTZ	YÜZME+PTZ	SV+PTZ	SV+YÜZME+PTZ
1.	7±1,09 ^{φφ}	6,16±2,92 ^{φφ}	5,66±2,42 ^φ	2,66±2,5
2.	10,66±2,8 ^{φφφ}	6,5±2,42 ^{φφ}	5,33±1,75 ^{φ, *}	2,16±2,85 ^{***}
3.	9,66±2,65 ^{φφφ}	7,83±2,71 ^{φφφ}	6±2,09 ^φ	3±3,34 ^{**}
4.	9±2,0 ^{φφφ}	8,83±3,76 ^{φφφ}	5,16±1,16	3,33±1,03 [*]
5.	11±3,22 ^{φφφ}	8±3,79 ^{φφφ}	5,16±2,13 [*]	2,33±1,5 ^{***}
6.	11,66±4,17 ^{φφφ}	9,5±4,63 ^{φφφ}	6,66±3,44 ^{φφ}	1,66±1,86 ^{***}
7.	13±3,89 ^{φφφ}	9,5±4,41 ^{φφφ}	5,33±1,86 ^{φ, ***}	2,66±0,51 ^{***}
8.	12,83±1,94 ^{φφφ}	10±5,32 ^{φφφ}	6,33±1,06 ^{φφ, **}	3±0,63 ^{***}
9.	15,83±2,63 ^{φφφ}	10,83±5,6 ^{φφφ}	6,33±3,77 ^{φφ, ***}	1,5±1,97 ^{***}
10.	17,66±4,27 ^{φφφ}	12±5,58 ^{φφφ, *}	6,83±1,94 ^{φφ, ***}	2,83±1,72 ^{***}
11.	17,66±4,84 ^{φφφ}	11,5±5,61 ^{φφφ, **}	7,16±2,13 ^{φφφ, ***}	2,33±1,36 ^{***}
12.	18,33±6,88 ^{φφφ}	12,16±6,36 ^{φφφ, **}	6,33±2,58 ^{φφ, ***}	2,5±1,97 ^{***}
13.	21±7,18 ^{φφφ}	11,33±5,53 ^{φφφ, ***}	6,66±3,01 ^{φφ, ***}	2,33±0,81 ^{***}

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φ) p< 0.05; (φφ) p<0.01; (φφφ) p<0.001; (*) p< 0.05; (***) p<0.001.

NÖBET LATANSI



Şekil 4.1.3 : PTZ-Kindling Model Oluşturulurken Gözlenen Nöbet Latansları.

Tablo 4.1.3: PTZ Uygulanmasından Sonra Nöbet Latansı Değerleri Skorları (Ort±Std Sapma).

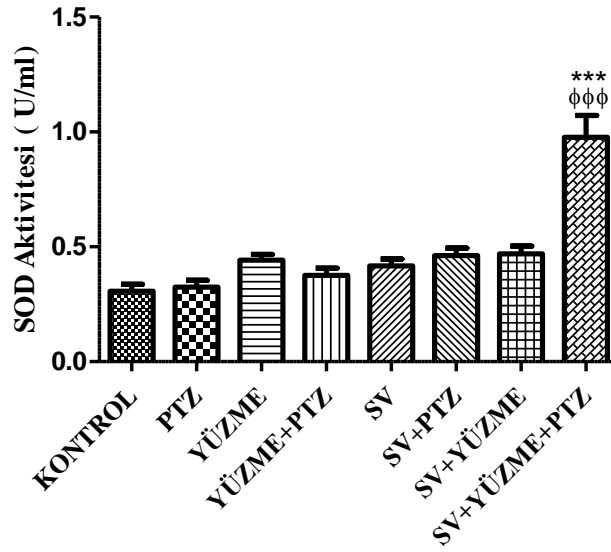
GÜN	PTZ	YÜZME+PTZ	SV+PTZ	SV+YÜZME+PTZ
1.	69,5±7,94 ^{φφφ}	91,33±9,5 ^{φφφ}	100,16±21,23 ^{φφφ, **}	100,5±17,01 ^{φφφ, ***}
2.	64,83±6,08 ^{φφφ}	83,83±15,88 ^{φφφ}	87,83±20,61 ^{φφφ, *}	89,66±18,53 ^{φφφ, *}
3.	74,66±3,83 ^{φφφ}	77±12,87 ^{φφφ}	93,33±25,63 ^{φφφ}	88,16±16,70 ^{φφφ}
4.	72±5,06 ^{φφφ}	85±19,01 ^{φφφ}	68,66±7,94 ^{φφφ}	86,16±4,58 ^{φφφ}
5.	67,33±8,8 ^{φφφ}	76,33±14,09 ^{φφφ}	72,5±9,73 ^{φφφ}	89,33±12,50 ^{φφφ}
6.	59,16±11,77 ^{φφφ}	71±5,06 ^{φφφ}	72,66±14,22 ^{φφφ}	86±8,67 ^{φφφ, **}
7.	63,16±6,85 ^{φφφ}	73,66±18,49 ^{φφφ}	79,66±13,06 ^{φφφ}	90,83±20,10 ^{φφφ, **}
8.	60,5±8,55 ^{φφφ}	60±5,40 ^{φφφ}	64,83±12,51 ^{φφφ}	72,66±10,69 ^{φφφ}
9.	57±7,21 ^{φφφ}	60±7,97 ^{φφφ}	63,66±14,21 ^{φφφ}	65,33±4,68 ^{φφφ}
10.	47,16±19,43 ^{φφφ}	67,33±17,41 ^{φφφ}	63,5±30,56 ^{φφφ}	68,5±18,84 ^{φφφ}
11.	41,33±15,91 ^{φφφ, *}	65,83±18,19 ^{φφφ}	50,33±26,20 ^{φφφ}	66±20,89 ^{φφφ, *}
12.	42,83±14,48 ^{φφφ}	62,33±12,40 ^{φφφ}	51,33±13,11 ^{φφφ}	66,33±12,89 ^{φφφ, *}
13.	46,16±12,83 ^{φφφ}	63,16±19,16 ^{φφφ}	52,16±6,31 ^{φφφ}	71±18,84 ^{φφφ, *}

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φ) p< 0.05; (φφ) p<0.01; (φφφ) p<0.001; (*) p< 0.05; (**) p<0.01; (***) p<0.001.

4.2 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

4.2.1. Plazma Süper Oksit Dismutaz (SOD) Aktivite Düzeyleri

Plazma SOD aktivite düzeyleri kontrol ve PTZ gruplarına göre karşılaştırıldığında; SV+Yüzme +PTZ ($p<0.001$) grubunun anlamlı olarak arttığı görüldü (Şekil 4.2.1 ve Tablo 4.2.1) , diğer gruplarda ise bu artış anlamsızdı.



Şekil 4.2.1: Plazma Süper Oksit Dismutaz Aktivite Düzeyleri.

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (***) $p<0.001$; (φφφ) $p<0.001$.

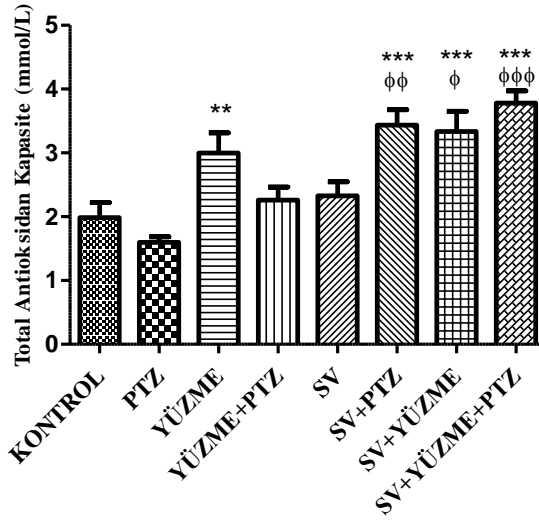
Tablo 4.2.1: Plazma Süper Oksit Dismutaz Aktivite Düzeyleri.

DENEY GRUPLARI	N	SOD Aktivitesi (U/ml) ort±std sapma
KONTROL	6	0,30±0,07
PTZ	6	0,32±0,07
YÜZME	6	0,44±0,06
YÜZME+PTZ	6	0,37±0,07
SV	6	0,41±0,07
SV+PTZ	6	0,46±0,07
SV+YÜZME	6	0,47±0,08
SV+YÜZME+PTZ	6	0,97±0,22 φφφ, ***

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (***) $p<0.001$; (φφφ) $p<0.001$.

4.2.2. Plazma Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri

Plazma Total Antioksidan Kapasite düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; SV+PTZ ($p<0.01$), SV+Yüzme ($p<0.05$), SV+Yüzme+PTZ ($p<0.001$) gruplarında kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.2.2 ve Tablo 4.2.2). Plazma Total Antioksidan Kapasite düzeyleri PTZ grubuyla karşılaştırıldığında; Yüzme ($p<0.01$), SV+PTZ ($p<0.001$), SV+Yüzme ($p<0.001$), SV+Yüzme+PTZ ($p<0.001$) grupları PTZ grubundan anlamlı olarak yüksekti (Şekil 4.2.2 ve Tablo 4.2.2).



Şekil 4.2.2: Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri.

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φ) $p<0.05$; (φφ) $p<0.01$; (φφφ) $p<0.001$; (***) $p<0.01$; (***) $p<0.001$.

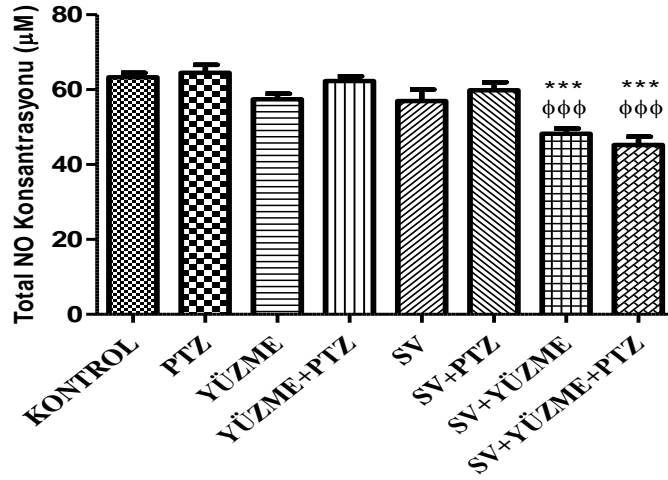
Tablo 4.2.2 : Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri.

DENEY GRUPLARI	N	TAS Antioksidan Kapasite (mmol/L) ort±std sapma
KONTROL	6	1,98±0,58
PTZ	6	1,59±0,22
YÜZME	6	2,99±0,78**
YÜZME+PTZ	6	2,25±0,50
SV	6	2,32±0,53
SV+PTZ	6	3,43±0,58 ^{φφ} , ***
SV+YÜZME	6	3,33±0,78 ^φ , ***
SV+YÜZME+PTZ	6	3,73±0,46 ^{φφφ} , ***

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φ) $p<0.05$; (φφ) $p<0.01$; (φφφ) $p<0.001$; (***) $p<0.01$; (***) $p<0.001$.

4.2.3 Plazma Total Nitrik Oksit (NO) Düzeyleri

Plazma Total NO düzeyleri SV+Yüzme ($p<0.001$), SV+Yüzme+PTZ ($p<0.001$) gruplarında hem kontrol hem de PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (Şekil 4.2.3 ve Tablo 4.2.3).



Şekil 4.2.3: Plazma Total Nitrik Oksit Düzeyleri.

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φφφ) $p<0.001$; (***) $p<0.001$.

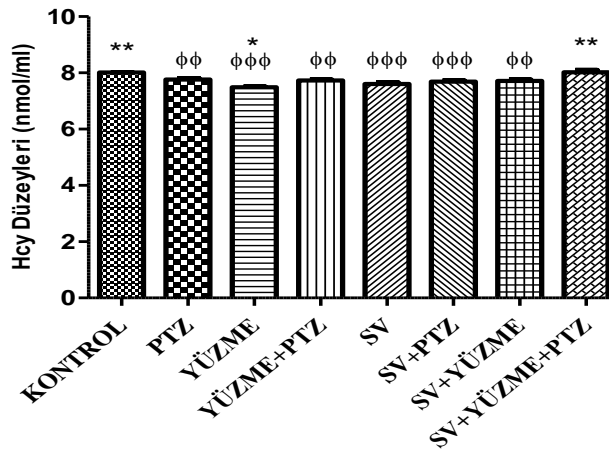
Tablo 4.2.3: Plazma Total Nitrik Oksit Düzeyleri.

DENEY GRUPLARI	N	Total NO Konsantrasyonu (µM) ort±std sapma
KONTROL	6	63,28±3,01
PTZ	6	64,49±5,19
YÜZME	6	57,46±3,47
YÜZME+PTZ	6	62,31±3,06
SV	6	56,95±7,48
SV+PTZ	6	59,86±5,16
SV+YÜZME	6	48,22±3,41 ^{φφφ,***}
SV+YÜZME+PTZ	6	45,25±5,31 ^{φφφ,***}

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (φφφ) $p<0.001$; (***) $p<0.001$.

4.2.4 Plazma Homosistein (Hcy) Düzeyleri

Plazma Hcy düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; PTZ ($p<0.01$), Yüzme ($p<0.001$), Yüzme+PTZ ($p<0.01$), SV ($p<0.001$), SV+PTZ ($p<0.001$), SV+Yüzme ($p<0.01$) gruplarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülürken, SV+Yüzme+PTZ grubu ile anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.2.4 ve Tablo 4.2.4). Plazma Hcy düzeyleri PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; Yüzme ($p<0.05$) grubunda anlamlı olarak düşük, SV+Yüzme+PTZ ($p<0.01$) grubunda ise anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4.2.4 ve Tablo 4.2.4).



Şekil 4.2.4: Plazma Homosistein Düzeyleri.

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (*) $p<0.05$; (**) $p<0.01$; (φφ) $p<0.01$; (φφφ) $p<0.001$.

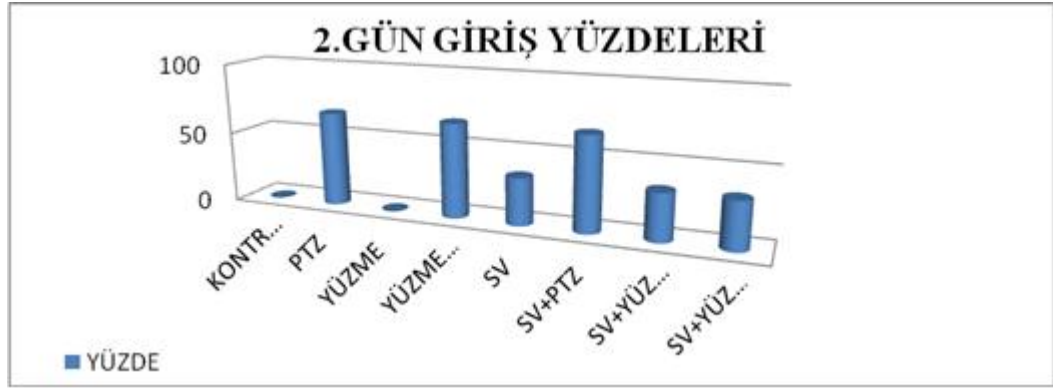
Tablo 4.2.4 : Plazma Homosistein Düzeyleri.

DENEY GRUPLARI	N	Hcy Düzeyleri (nmol/ml) ort±std sapma
KONTROL	6	8,013±0,019**
PTZ	6	7,73±0,12 ^{φφ}
YÜZME	6	7,48±0,06 ^{φφφ, *}
YÜZME+PTZ	6	7,73±0,08 ^{φφ}
SV	6	7,60±0,14 ^{φφφ}
SV+PTZ	6	7,68±0,10 ^{φφφ}
SV+YÜZME	6	7,71±0,11 ^{φφ}
SV+YÜZME+PTZ	6	8,02±0,20**

(φ), kontrol grubuna göre; (*), PTZ grubuna göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması. (*) $p<0.05$; (**) $p<0.01$; (φφ) $p<0.01$; (φφφ) $p<0.001$.

4.3. PASİF KAÇINMA TESTİ (PASSIVE AVOIDANCE TEST) BULGULARI

Pasif kaçınma testiyle hayvanların 2. gün giriş yüzdeleri karşılaştırıldığında PTZ (% 66,6), Yüzme+PTZ (% 66,6), SV (% 33,3), SV+PTZ (% 66,6), SV+Yüzme (% 33,3) ve SV+Yüzme+PTZ (% 33,3) olduğu görüldü (Şekil 4.3.1 ve Tablo 4.3.1).

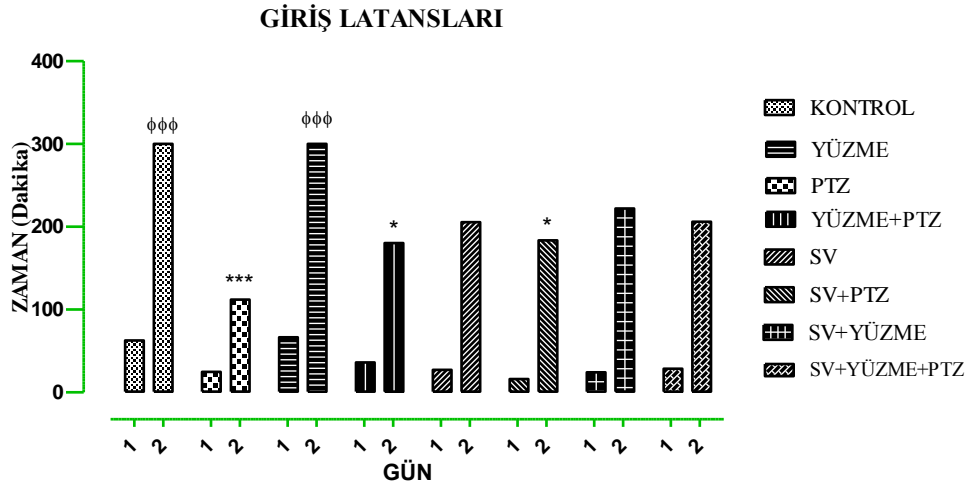


Şekil 4.3.1: Pasif Kaçınma Testi 2.Gün Giriş Yüzdeleri.

Tablo 4.3.1: Pasif Kaçınma Testi Giriş Yüzdeleri.

DENEY GRUPLARI	N	YÜZDE
KONTROL	6	-
PTZ	6	66,66
YÜZME	6	-
YÜZME+PTZ	6	66,66
SV	6	33,33
SV+PTZ	6	66,66
SV+YÜZME	6	33,33
SV+YÜZME+PTZ	6	33,33

Grupların 2. gün giriş latansları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PTZ ($p<0.001$), Yüzme+PTZ ($p<0.05$), SV+PTZ ($p<0.05$) anlamlı olarak düşük, SV+Yüzme+PTZ ($p>0.05$) grubu ise anlamsız olarak daha düşük olduğu bulundu (Şekil 4.3.2 ve Tablo 4.3.2).



Şekil 4.3.2: Pasif Kaçınma Testi (Passive Avoidance Test) Bulguları.

(*) Kontrol, PTZ ve Yüzme gruplarına göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması.(-) anlamsız; (*) $p<0.05$; (**) $p<0.01$; (***) $p<0.001$.

Tablo 4.3.2: Pasif Kaçınma Testi Giriş Latansları.

DENEY GRUPLARI	1.Gün Giriş Latansı Ortalaması	2.Gün Giriş Latansı Ortalaması	KONTROL	PTZ	YÜZME
KONTROL	62,83	300		***	-
PTZ	24,83	112	***		-
YÜZME	66,5	300	-	***	*
YÜZME+PTZ	36,16	180,33	*	-	*
SV	27,33	205,5	-	-	-
SV+PTZ	16	183,5	*	-	*
SV+YÜZME	24,33	222	-	-	-
SV+YÜZME+PTZ	28,66	206,16	-	-	-

(*) Kontrol, PTZ ve Yüzme gruplarına göre anlamlılık değerlerinin karşılaştırılması.(-) anlamsız; (*) $p<0.05$; (**) $p<0.01$; (***) $p<0.001$.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmalar, düzenli fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerinde faydalı, iskemik kalp hasarı, tip 2 diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi bazı oksidatif strese bağlı hastalıklara karşı da koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir (Király ve Király, 2005; Lazarevic ve diğ., 2006; Belardinelli ve diğ., 2007; Khedr ve diğ., 2007). Diğer yandan, fiziksel egzersizin oksidatif strese bağlı beyin hasarını ve bunun yol açtığı beyin fonksiyonu kayıplarını giderebileceğini gösteren çalışmalar da vardır (Alessio ve diğ., 1988; Radak ve diğ., 2001; Cotman ve Engesser-Cesar, 2002). Yapılan çalışmalar hayvanların ve insanların düzenli egzersiz yapmalarının, mitokondri biyogenezinin artması, oksidan ürünlerin azalması ve antioksidan savunmanın yükselmesi gibi anlamlı uyum yanıtlarını tetiklediğini göstermektedir (Packer ve Cadenas, 2007; Sachdev ve Davies, 2008).

SV yaklaşık 30 yılı aşkın bir süredir epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Bourgeois ve Blaise, 2001) ve etkisini GABA reseptörleri üzerinden göstermektedir (Turanlı, 1999; Dökmeci, 2000). SV voltaj bağımlı Na⁺ kanallarını ve aynı zamanda T tipi Ca²⁺ kanallarını bloke eder; özellikle bu etkisi absans nöbetlere karşı olan etkinliğini de açıklayabilir. Glutamik asit, aspartik asit ve gama hidroksi bütirik asit gibi uyarıcı nörotransmitterlerin sentezleyici enzimlerini inhibe ederek veya reseptör düzeyinde bloke ederek etkinliğini azaltır (Kayaalp, 1995; Davis, 1994). Çalışmamızda düzenli yüzme egzersizi ile birlikte SV alan hayvanlarda nöbet latanslarının uzadığını, nöbet frekansı ve nöbet şiddetinin azaldığını gördük. Bu sonuç PTZ ile uyarılan epileptik nöbetler üzerinde düzenli yüzme egzersizi ile birlikte SV kullanılmasının olumlu etkileri olduğunu gösterdi.

Diğer yandan epilepsi ve egzersiz arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğu ve egzersizin akut ya da kronik oluşuna bağlı olarak, epilepsi üzerinde değişken etkiler gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır. Yapılan klinik çalışmalar düzenli fiziksel egzersiz programları sonrasında nöbet sayılarında azalmanın olduğunu göstermektedir (Denio ve diğ., 1989; Nakken ve diğ., 1990; Eriksen ve diğ., 1994). Düzenli fiziksel egzersizin

nöbet frekansı ve şiddeti üzerine inhibe edici etkileri olduğu, nöbet eşiğini yükselttiği ve epilepsi hastaları üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Gotze ve diğ., 1967 ; Livingston, 1978; Arida ve diğ., 2007a). Biz de yapmış olduğumuz çalışmada düzenli yüzme egzersizi yapan sıçanlarda, bir antikonvulsan olan SV alımı sürecinde nöbet şiddeti değerlerinde anlamlı derecede düşüş gözlemledik. Nöbet şiddeti açısından, PTZ grubu ile Yüzme+PTZ grubunu karşılaştırdığımızda 11 ve 12. günler dışında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Benzer şekilde PTZ grubu ile SV+PTZ grubunu karşılaştırdığımızda sadece 12. gün anlamlı bir farklılık vardı. Buna karşılık, PTZ grubu ile SV+Yüzme+PTZ grubunu karşılaştırdığımızda ilk iki gün dışında her zaman anlamlı farklılıklar olduğunu gördük. Bu durum bize nöbet şiddeti üzerine, bir antikonvulsan olan Sodyum valproat alımı süresince düzenli olarak yüzme egzersizi yapmanın, tek başına yüzme egzersizi yapmak ya da SV kullanmaktan daha fazla koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

İnsanlarda fiziksel egzersizin nöbetleri tetiklediği nadiren görülmektedir (Ogunyemi ve diğ., 1988 ; Arida ve diğ., 1998 ; Werz, 2005). Bir çalışmada, epileptik hastaların % 2 sinde egzersizin tetiklemeyle oluşan nöbetlere rastlanmıştır (Nakken, 1999). Bir başka çalışma epilepsi hastası kadınlarda düzenli fiziksel egzersiz yapmanın nöbet sayılarını azalttığını ortaya koymaktadır (Eriksen ve diğ., 1994). Arida ve arkadaşları (1998), kindling epilepsi modelinde, fiziksel egzersizin amigdala kindling gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Ayrıca fiziksel egzersiz nöbet frekansını azaltmış ve nöbetler sonrasında hayatta kalım oranını artırmıştır (Arida ve diğ., 1999; Setkovicz & Mazur, 2006). Bu bağlamda fiziksel egzersiz, epilepsi dahil, pek çok nörolojik hastalık için yardımcı bir tedavi ve koruyucu faktör olarak ortaya çıkmaktadır (Rambo ve diğ., 2009).

Yapmış olduğumuz çalışma verilerini nöbet frekansları açısından değerlendirdiğimizde, Yüzme+PTZ grubunda 10. günden itibaren; SV+PTZ grubunda 7. günden itibaren; SV+Yüzme+PTZ grubu karşılaştırıldığında ise 2. günden itibaren, PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük nöbet frekansı değerlerine sahip oldukları görülmektedir. Aynı grafik incelendiğinde SV alımı sürecinde düzenli egzersiz yapmanın, hem sadece yüzen hem de sadece SV alan gruplardan çok daha fazla etkili olduğu görülmektedir.

Bu durumda, düzenli yüzme egzersizi yapmanın, epilepsi üzerinde tek başına yeterli korumayı sağlayamadığı, ancak bir antikonvulsan olan SV alımı ile birlikte yapıldığında, epilepsi tedavisinde destekleyici etkisi olduğu görülmektedir.

Temporal lop epilepsisi ve kindling gelişimi gibi deneysel epilepsi çalışmalarına göre, düzenli fiziksel egzersiz epileptik model için gerekli olan elektriksel uyarı sayısını artırmıştır (Arida ve diğ., 1998). Rambo ve arkadaşlarının(2009) yaptıkları çalışmada sadece kreatin alımının veya düzenli fiziksel egzersizin PTZ ile uyarılan nöbetlerin latansı üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada nöbet latansları açısından PTZ grubu ile Yüzme+PTZ, SV+PTZ ve SV+Yüzme+PTZ gruplarını karşılaştırdığımızda en anlamlı farklılığın SV+Yüzme+PTZ grupları arasında olduğunu gördük. Şekil 4.1.3 incelendiğinde, genel latans sürelerinin uzunluğu açısından değerler büyüklük sırasına göre SV+Yüzme+PTZ, Yüzme+PTZ ve SV+PTZ şeklinde olduğu görülmektedir. Bu durum, ikili tedavi grubunun, PTZ enjeksiyonu ile epileptik nöbetin başlama anı arasındaki süre olan nöbet latansı değerlerini uzattığı ve nöbetlerin ortaya çıkışını geciktirdiğini düşündürmektedir. Bu bulgumuz diğer araştırmacıların sonuçlarıyla da paralellik göstermektedir.

Fiziksel egzersizin nöbet frekansı ve nöbet şiddetini azaltıcı etkilerinin olduğunu gösteren pek çok deneysel model olmasına rağmen (McAuley ve diğ., 2001; Sutoo ve Akiyama, 2003; Howard ve diğ., 2004), bu koruyucu durumun altında yatan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar insan ve hayvanlarda düzenli egzersizin vücut direncini artırdığını, oksidan ürünleri azalttığını ve antioksidan savunma mekanizmalarını yükselttiğini göstermektedir (Packer ve Cadenas, 2007; Sachdev ve Davies, 2008). Ayrıca, bir başka çalışma düzenli fiziksel egzersizin yaşam biçimine bağlı redoks homeostasisi ile ilgili moleküler mekanizmalardan kaynaklanan hastalıklarda serbest radikallere karşı adaptasyon geliştirerek koruyucu rol oynadığını göstermektedir (Radak ve diğ., 2008). Rambo ve arkadaşları (2009) yaptıkları bir çalışmada, fiziksel egzersizin tek başına ya da kreatin alımı ile kombine olarak SOD aktivitesini kontrole göre artırdığını göstermişlerdir.

SV basit ve kompleks epileptik nöbetlerin tekli ya da çoklu ilaç tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır (Wallace, 1996). Bununla birlikte bazı çalışmalar SV tedavisiyle lipid

peroksidasyonunun arttığını ve antioksidan enzim aktivitesinin azaldığını, sıçan serebrokortikal primer hücre doku kültürü çalışmasında da SV' nin lipid ve protein oksidatif hasarını baskıladığını göstermektedir (Sobaniec ve diğ., 2006; Cengiz ve diğ., 2000). Biz de çalışmamızda plazma SOD aktivite düzeyinin SV+Yüzme+PTZ grubunda PTZ ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Bununla birlikte SV+PTZ ve Yüzme+PTZ grupları SOD aktivite düzeyleri de PTZ ve kontrol gruplarından anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Bu durum hem yüzmenin hem de SV kullanımının SOD aktivite düzeylerini artırdığını göstermektedir. Yüzme ve SV' in birlikte kullanılması durumunda, SOD aktivitesinin çok daha yüksek olması, koruyucu etkiyi artırdığını düşündürmektedir.

Lima ve arkadaşları (2009), 6 haftalık yüzme egzersizinin, protein karbonilasyonu ve $Na^+ K^+$ ATPaz (adenozintrifosfataz) aktivitesi ölçümlerine dayanarak, oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bazı epilepsi türlerinde, serbest radikal artışı veya antioksidan savunma aktivitesindeki azalmalara bağlı olarak gelişen hücre zarı lipid peroksidasyonu, epilepsi nedeni olarak gösterilmektedir (Hamed ve Abdallah, 2004). Öte yandan insanlarda ve deney hayvanlarında, valproat ve fenitoin gibi bazı antikonvulsan ilaçların epilepsi tedavi sürecini serbest radikal süpürücü enzim sistemlerini düzenleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Serbest radikal artışının lipid peroksidasyonunu artırarak ve antioksidan enzim aktivitesini azaltarak nöronal hasara yol açtığı ileri sürülmektedir. Lipid peroksidasyonu artışı ve antioksidan enzim aktivite düzeyi azalışıyla gelişen epileptik nöbetlerin, antioksidan tedavisiyle önlendiğini gösteren çok sayıda deneysel çalışma vardır (Ilhan ve diğ., 2006 , Ayyildiz ve diğ., 2007). Biz de çalışmamız sonucunda TAK düzeylerini karşılaştırdığımızda, SV+Yüzme+PTZ grubunda hem PTZ hem de kontrol gruplarından istatistiksel olarak yüksek olduğunu bulduk. Bunun yanında TAK düzeylerinin, SV+PTZ grubunda total antioksidan düzeyinin kontrol ve PTZ grubundan anlamlı, Yüzme+PTZ grubu ise anlamsız olarak yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum bize, total antioksidan düzeyleri üzerinden düşünüldüğünde tek başına yüzmenin daha az etkili, tek başına SV kullanımının yüzme grubundakinden daha fazla, yüzme ve SV' in birlikte uygulanmasının ise nöbetlere karşı yüksek düzeyde koruma sağladığını göstermektedir.

Epilepsi ve NO arasındaki ilişki üzerinde yapılmış çok sayıda çalışma vardır (Bosnak ve diğ., 2007; Kirkby ve diğ., 1996; Sandirasegarane ve diğ., 1996; Diler ve diğ. 2007). Bununla birlikte bu ilişkinin doğası henüz açıkça ortaya konulmamıştır. Araştırmacılar NO inhibisyonunun konvülsiyonları engellediğini belirtmektedir (Sandirasegarane ve diğ., 1996). Ribeiro ve arkadaşları (2009) NO eksikliği olan farelerde metilmalonat ile uyarılan epileptik nöbetlerin hafiflediğini rapor etmişlerdir. NO' in, nöronal hasar ve reaktif glial hücre proliferasyonu yoluyla epilepsi patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Kamida ve diğ., 2007). Bu görüşe karşı olarak bazı çalışmalar, endojen NO' in nöron koruyucu olabileceğini ileri sürmektedir (Royes ve diğ., 2007). Buna ek olarak, bir deneysel çalışmada Rundfeldt ve arkadaşları(1995) iki NOS inhibitörünün (NG-nitro-L-arginine and NG-nitro-L-arginine methyl ester) klinik olarak bir antiepileptik ilaç kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Diğer yandan bir NOS inhibitörü olan NG-nitro-L-arginine (L-NNA)' nin epileptik nöbet şiddetini ve nöbet kaynaklı hasarı artırdığını rapor etmektedir (Pereira de Vasconcelos et al., 1998). Bu çelişkili bulgular epilepsi ve NO ilişkisinin karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır (Itoh ve Watanabe, 2009). Bizim çalışmamızda ise plazma total NO düzeyleri SV+Yüzme ve SV+Yüzme+PTZ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı, Yüzme+PTZ, SV+PTZ gruplarında ise istatistiksel olarak anlamsız, PTZ grubundan daha düşüktü. Bu durum SV ve yüzmenin plazma total NO düzeyleri ve bu yolla da epileptik nöbetler üzerinde sinergistik olarak olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Valproat kullanan yetişkinlerde hafıza kayıplarını da içeren bir dizi bilişsel bozukluk rapor edilmiştir. (Senturk ve diğ., 2007; Cysique ve diğ., 2006; Gualtieri ve Johnson, 2006; Carpay ve diğ., 2005). Valproat alımının kesilmesi halinde bilişsel iyileşmelerin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Lossius ve diğ., 2008; Hommet ve diğ., 2007; Ristic ve diğ., 2006; Masmoudi ve diğ., 2006). Hsieh ve arkadaşlarının(2004) yapmış oldukları çalışmaya göre valproat uygulanması ile hipokampus dental girus hücre proliferasyonunun inhibe edildiğini belirtmektedirler. Diğer yandan patolojik veriler serbest radikal artışı nedeniyle oluşan oksidatif stresin lipid, protein ve nükleik asit oksidasyonuna ve buna bağlı olarak da bilişsel fonksiyonların anlamlı derecede kaybına sebep olduğunu ortaya koymaktadır (Bishop ve diğ., 2010; Head, 2009; Martin ve

Grotewiel, 2006). Abreu ve arkadaşları (2011) yapmış oldukları çalışma ile kronik kahve tüketiminin antioksidan sistem üzerinden öğrenme ve hafıza üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan bir başka çalışmada, düzenli egzersizin farelerde yaşa bağlı oluşan oksidatif hasarı azalttığı, yaşam süresini uzattığı, mitokondriyal fonksiyonların bozulmasını önlediği ve davranışsal performansı iyileştirdiği gösterilmiştir (Navarro ve diğ., 2004).

Çeşitli epidemiyolojik çalışma ve hayvan deneyi çalışmaları koşmak gibi düzenli fiziksel egzersizin, Alzheimer ve demans gibi yaşlılıkla gelen nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere, beyin hasarının iyileşmesi gibi faydalı etkilerinin olduğunu göstermektedir (Bohannon, 1993; Cotman ve diğ., 2007; Grealı ve diğ., 1999; Kramer ve diğ., 1999). Düzenli fiziksel egzersizin insanların bilişsel performanslarına pozitif etkileriyle sağlıklı yaşamın temel bileşeni olduğunu ortaya koyan çalışmalar da vardır (Chodzko-Zajko ve Moore, 1994; Etgen ve diğ., 2010 ; Garcia-Capdevila ve diğ., 2009).

Bununla birlikte zorunlu koşu bandı egzersizinin cisim tanıma belleğine faydalı olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte (Griffin ve diğ., 2009; Hopkins ve Bucci, 2010; O'Callaghan ve diğ., 2009) zararlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Mello, 2008). Ayrıca, Morris su tankı testinde hiçbir etkisinin olmadığını (Mello, 2008; O'Callaghan ve diğ., 2009) gösteren çalışmalar da vardır. İlginç olarak, koşu bandı egzersizi nesne tanıma performansını düşük koşucu olarak tanımlanan hayvanlarda artırırken, yüksek koşucu ve çok yüksek koşucu olarak tanımlanan hayvanlarda azaltmaktadır (Garcia-Capdevila ve diğ., 2009). Tüm veriler değerlendirildiğinde fiziksel egzersizin, türüne ve süresine bağlı olarak bilişsel fonksiyonlar üzerinde çelişkili etkilere sahip olabildiği görülmektedir. Biz de yapmış olduğumuz pasif kaçınma testiyle hayvanların 2. gün giriş yüzdelerini karşılaştırdığımızda PTZ (% 66,6), Yüzme+PTZ (% 66,6), SV (% 33,3), SV+PTZ (% 66,6), SV+Yüzme (% 33,3) ve SV+Yüzme+PTZ (% 33,3) şeklinde giriş yüzdelerine sahip olduğu bulgusuna ulaştık. Grupların 2. gün giriş latansları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PTZ ($p<0.001$), Yüzme+PTZ ($p<0.05$), SV+PTZ ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşüktü. SV+Yüzme+PTZ grubu 2. Gün giriş latansı değerleri kontrol grubundan anlamsız olarak düşük bulundu. Bu durum, epilepsinin hafıza üzerinde oluşan olumsuz etkilerini tek başına yüzmenin ya da SV kullanımının

gideremediğini, yüzme egzersizi ile birlikte SV alımının daha etkili sonuçlar doğurabildiğini göstermektedir. Elde edilen veriler epilepsi ve valproatın hafıza üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili literatürlerle de uygunluk göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları, yüzme egzersizinin hem epilepsiden hem de valproattan kaynaklanan bilişsel kayıpları gidermede etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Homosistein, metiyoninin metabolizmasında ara bir role sahiptir. Nükleik asit, metillenmiş protein, nörotransmitter ve fosfolipid sentezi için önemlidir ve metil transfer reaksiyonlarının ara ürünlerince oluşturulur (Elliott ve diğ., 2007). Hcy'nin sistemik olarak yüksek dozlarda hayvanlara verilmesi, hayvanlarda konvulsif nöbetlere neden olmaktadır ve epilepsi modeli bu şekilde oluşturulabilir. Ayrıca, genetik olarak homozigot sistasyon β -sentaz yoksunluğunda doğan bireyler nöbetler geçirmektedir ve bu bireyler yüksek Hcy seviyesine sahiptir (Diaz, 2000). Valproat ve karbamezapin belirgin olarak Hcy düzeylerini kontrole kıyasla artırmaktadır (Elliott ve diğ., 2007). Egzersizin plazma Hcy düzeyini azalttığı ileri sürülmektedir (Neuman ve diğ., 2013). Aynı çalışmada, egzersizi takiben kas anabolizmasının artması, protein sentezi için gerekli olan metionin miktarında artışa yol açtığı, bunun da s-adenozilmetionin (SAM) bağımlı transmetilasyonu sınırlayarak Hcy üretimini azalttığı rapor edilmiştir (Neuman ve diğ., 2013). Çalışmamızda Hcy miktarlarına bakıldığında, en düşük değerler sadece yüzme grubunda görülmesi, yüzme egzersizinin yukarıda ifade edilen mekanizma ile etkili olduğunu düşündürmektedir. SV+Yüzme+PTZ grubunun Hcy düzeyleri PTZ grubuna göre anlamlı olarak yüksek, ancak kontrol grubu ile aynı değerde bulunmuştur. Bu durum SV' nin Hcy düzeyini yükseltici etkisinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, egzersiz tipi ve süresinin Hcy düzeyindeki SV kaynaklı artışı azaltmakta yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Epilepsi ve nöbetlerin patogeneze yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak epilepsinin hücresel temeli halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca antiepileptik ilaçlarla yapılan çalışmalarda tek, iki ya da daha fazla ilacın bir arada kullanıldığı çalışmalar da vardır. Biz de çalışmamızda PTZ kindling sıçanlara yüzme egzersizi ile birlikte antiepileptik ilaç kullanımının epilepsi tedavisi üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu ve bu etkisini NO azaltarak, TAK ve SOD aktivitesini arttırarak gerçekleştirdiğini saptadık. Çalışmamızın sonuçları, bir antiepileptik olan SV alımı ile

birlikte yüzme egzersizi yapmanın etkin bir tedavi sağlayacağını açıkça göstermektedir. Bilgilerimize göre çalışmamız, PTZ kindling modeliyle birlikte hem antikonvulsan uygulanan, hem de yüzme egzersizi ile kombine edilen ilk çalışmadır, bu yönüyle özgündür ve gelecekteki çalışmalara öncülük edecektir.

KAYNAKLAR

- ABREU R.V., SILVA-OLIVEIRA E.M., MORAES M.F., PEREIRA G.S., MORAES-SANTOS, T., 2011, Chronic coffee and caffeine ingestion effects on the cognitive function and antioxidant system of rat brains, *Pharmacol Biochem Behav.*, 99(4):659-64.
- ACWORTH, I.N., BAILEY, B., 1997, *Reactive Oxygen Species*, In: The handbook of oxidative metabolism, ESA Inc., Massachusetts, p. 1-1 to 4-4
- ALESSIO H.M., GOLDFARB A.H., CUTLER R.G., 1988, MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat, *Am J Physiol.*, 255(6 Pt 1):C874-7.
- ARIDA R.M., DE JESUS VIEIRA A., CAVALHEIRO E.A., 1998, Effect of physical exercise on kindling development, *Epilepsy Res.*, 30(2):127-32.
- ARIDA R.M., SCORZA F.A., DOS SANTOS N.F., PERES C.A., CAVALHEIRO E.A., 1999, Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats, *Epilepsy Res.*, 37(1):45-52.
- ARIDA R.M., CAVALHEIRO E.A., DE ALBUQUERQUE M., DA SILVA AC., SCORZA F.A., 2007a, Physical exercise in epilepsy: the case in favor, *Epilepsy Behav.* 11(3):478-9.
- ARIDA, R.M., SCORZA, C.A., SCORZA, F.A., SILVA, S.G., NAFFAH-MAZZACORATTI, M.G., CAVALHEIRO, E.A., 2007b, Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31: 814–822.
- ARZIMANOGLU, A., General aspect. In: ARZIMANOGLU, A., GUERRINI, R., AICARDI, J., (Eds.), *Aicardi's Epilepsy in Children* 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 1-396.
- AYYILDIZ M., YILDIRIM M., AGAR E., 2007, The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of alpha-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats, *Epilepsy Res.* 73(2):166-72.
- BAYKAN B, GÜRSES C, GÖKYİĞİT A. EPİLEPSİ. ÖGE A.E, 2004, Nöroloji, *Nobel Tıp Kitapevleri*, s.279-308.
- BEAL, M.F., 1998, Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases, *Biochim. Biophys. Acta*, 1366: 211–223.

BELARDINELLI P., CIANCETTA L., STAUDT M., PIZZELLA V., LONDEI A., BIRBAUMER N., ROMANI G.L., BRAUN C., 2007, Cerebro-muscular and cerebro-cerebral coherence in patients with pre- and perinatally acquired unilateral brain lesions, *Neuroimage*, 37:1301–1314.

BISHOP D.V., HARDIMAN M.J., BARRY J.G., 2010, Lower-frequency event-related desynchronization: a signature of late mismatch responses to sounds, which is reduced or absent in children with specific language impairment, *J Neurosci.*, 17;30(46):15578-84.

BOHANNON R.W., 1993, Physical rehabilitation in neurologic diseases, *Curr Opin Neurol.*, 6(5):765-72.

BOSNAK M., AYYILDIZ M., YILDIRIM M., AGAR E., 2007, The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats, *Epilepsy Res.*, 76(1):49-59.

BOURGEOIS BLAISE, F.D., 2001, *Valproate*, In: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, ed. Wyllie E, 3rd ed. Williams&Wilkins, Lippincott, Philadelphia, p.843-53.

CARPAY J.A., ALDENKAMP A.P., VAN DONSELAAR C.A., 2005, Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure.*, 14(3):198-206.

CARVALHO M.R., SATO E.I., TEBEXRENI A.S., HEIDECHEER RT., SCHENKMAN S., NETO TL., 2005, Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.*, 15;53(6):838-44.

CENGİZ, M., YÜKSEL, A., ELÇİOĞLU, N., ULUTIN, T., CENANI, A., 1998, Antiepileptik ilaç kullanımının glutatyon, glutatyon peroksidaz, SOD ve lipid peroksidasyonuna etkisi, *5. Tıbbi Biyoloji Kongresi. Bildiri Özetleri*, 99.

CENGİZ M., YÜKSEL A., SEVEN M., 2000, The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children, *Pharmacol Res.*, 41(4):423-5.

CHILD, R., BROWN, S., DAY, S., DONNELLY, A., ROPER, H. AND SAXTON, J., 1999, Changes in Indices of Antioxidants Status, Lipit Peroxidation and Inflammation in Human Skeletal Muscle After Eccentric Muscle Actions, *Clin. Sci.*, 96:105-115.

CHODZKO-ZAJKO W.J., MOORE K.A., 1994, Physical fitness and cognitive functioning in aging, *Exerc Sport Sci Rev.*, 22:195-220.

CHOI, B.H, 1993, Oxygen, antioxidants and brain dysfunction, *Yonsei Med J.*, 34: 1–10.

CLARKSON, P.M., AND THOMPSON, H.S., 2000, Antioxidants: What Role Do They Play In Physical Activity And Health?. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72:637-646.

COTMAN C.W., ENGESSEY-CESAR C., 2002, Exercise enhances and protects brain function, *Exerc Sport Sci Rev.*, 30(2):75-9.

COTMAN, C.W. AND BERCHTOLD, N.C., 2002, Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, *Trends Neurosci.*, 25, 295-301.

COTMAN C.W., BERCHTOLD NC., CHRISTIE L.A., 2007, Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation, *Trends Neurosci.*, 30(9):464-72.

CYSIQUE L.A., MARUFF P., BREW B.J., 2006, Valproic acid is associated with cognitive decline in HIV-infected individuals: a clinical observational study, *BMC Neurol.*, 6;6:42.

DAVIS, R., 1994, Valproic Acid A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Epilepsy, *Drugs*, 47(2):332-72

DECKERS, C.L., GENTON, P., SILLS, G.J., SCHMIDT, D., 2003, Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review, *Epilepsy Res*, 53: 1-17.

DENİO L.S., DRAKE M.E JR., PAKALNİS A., 1989, The effect of exercise on seizure frequency, *J Med.*, 20(2):171-6.

DIAZ-ARRASTIA, R., 2000, Homocysteine and Neurologic Disease, *Arch Neurol*, 57: 1422-1427.

DILER A.S., UZÜM G., AKGÜN DAR K., AKSU U., ATUKEREN P., ZIYLAN Y.Z., 2007, Sex differences in modulating blood brain barrier permeability by NO in pentylene tetrazol-induced epileptic seizures, *Life Sci.*, 13;80(14):1274-81.

DÖKMECI, İ., 2000, *Farmakolojide Temel Kavramlar*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 587- 608.

DUNCAN, J.S., 2002, The promise of new antiepileptic drugs, *J Clin Pharmacol.*, 53:123-31.

ELLIOTT J.O., JACOBSON M.P., HANEEF Z., 2007a, Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res.*, 76(2-3):113-23.

ELLIOTT J.O., JACOBSON M.P., HANEEF Z., 2007b, Homocysteine and bone loss in epilepsy, *Seizure*, 16(1):22-34.

ENGEL, J., PEDLEY, T.A., 1997, *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 1-3.

ENGEL, J., SCHWARTZKROIN, P.A., 2006, What should be modeled. In: *Models of Seizures and Epilepsy*. Eds: PITKANEN, A., SCHWARTZKROIN, P.A., MOSHE, S.L., Elsevier, Amsterdam, p. 1-14.

ERIKSEN H.R., ELLERTSEN B., GRØNNINGSÆTER H., NAKKEN K.O., LØYNING Y, URSIN H., 1994, Physical exercise in women with intractable epilepsy, *Epilepsia*, 35(6):1256-64.

EŞKAZAN, E., ONAT, F., 2002, *Beynin Nörofizyolojik Organizasyonu ve Deneysel Epilepsi Modelleri*, İçinde: Epilepsi. Eds: Özkara, Ç., Ataklı, D., 5US Yayınları, İstanbul, s. 76-79.

ETGEN T., SANDER D., HUNTGEBURTH U., POPPERT H., FÖRSTL H., BICKEL H., 2010, Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study, *Arch Intern Med*, 25;170(2):186-93.

EYZAGUIRRE, C., LILIENTHAL, J.L., 1949, Veratric Effects of Pentamethylenetetrazol(metrazol) and 2,2-bis(p-chlorophenyl) 1, 1, 1 trichloroethane (DDT) on Mammalian Neuromuscular Function, *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 70: 272

FRIEDLAND, R.P., FRITSCH, T., SMYTH, K.A., KOSS, E., LERNER, A.J., CHEN, C.H., PETOT, G.J. AND DEBANNE, S.M., 2001, Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 98, 3440-3445.

GARCÍA-CAPDEVILA S., PORTELL-CORTÉS I., TORRAS-GARCIA M., COLL-ANDREU M., COSTA-MISERACHS D., 2009, Effects of long-term voluntary exercise on learning and memory processes: dependency of the task and level of exercise, *Behav Brain Res*, 14;202(2):162-70. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.020.

GOBATTO, C.A., DE MELLO, M.A., SIBUYA, C.Y., DE AZEVEDO, J.R., DOS SANTOS, L.A., KOKUBUN, E., 2001a, Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise, *Comp. Biochem. Physiol. A: Mol. Integr. Physiol.*, 130, 21–27.

GODDARD, G.. 1967, Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity, *Nature*, 214:1020-1021.

GODDARD, G., MCINTYRE, D.C., LEECH, C.K., 1969, A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, *Exp Neurol*, 25;295-330.

GÖTZE W., KUBÍČKÍ S., MUNTER M., TEİCHMANN J., 1967, Effect of physical exercise on seizure threshold (investigated by electroencephalographic telemetry), *Dis Nerv Syst*, 28(10):664-7.

GREALY M.A., JOHNSON D.A., RUSHTON S.K., 1999, Improving cognitive function after brain injury: the use of exercise and virtual reality, *Arch Phys Med Rehabil*, 80(6):661-7.

GRIFFIN E.W., BECHARA R.G., BIRCH A.M., KELLY A.M., 2009, Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism, *Hippocampus*, 19(10):973-80.

GRIFFIN J., WYLES M., 1991, *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England, *Office of Health Economics*.

GUALTIERI C.T, JOHNSON L.G., 2006, Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium, *MedGenMed*, 23;8(3):46.

GUYTON, A. and HALL, J., 2007, *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp, 11. Basım, ISBN: 978-975-420-558-9 .

HALLIWEL B., GUTTERIDGE J.M.C., 1984, Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy, *Lancet*, 23: 1396–1397

HAMED S.A., ABDELLAH M.M., EL-MELEGY N., 2004, Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients, *J Pharmacol Sci*, 96(4):465-73.

HASLAM, R.H.A., 2000, *The nervous system*, In: textbook of Pediatrics (16th ed). Eds: BEHRMAN, R.E, KLIEGMAN, R.M, JENSON, H.B., SAUNDERS, W.B., Philadelphia, pp: 1793–1866.

HAUSER, S.L., BEAL, M.F., 2008, *Mechanisms of Neurologic Diseases*. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Eds: FAUCI A.S, BRAUNWALD E.

HEAD E., 2009, Oxidative damage and cognitive dysfunction: antioxidant treatments to promote healthy brain aging, *Neurochem Res*, 34:670–8.

HENRIKSEN, O., WALLACE, S.J., 2004, *Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies*. In: *Wallace SJ and Farrell K (Eds.)*, *Epilepsy In Children* 2th ed. London: Arnold;. p. 1-470.

HOMAYOUN, H., KHAVANDGAR, S., DEHPUR, A.R., 2002, Anticonvulsant effects of cyclosporin A on pentylenetetrazole-induced seizure and kindling: Modulation by nitricoxidergic system, *Brain Res*, 939:1-10.

HOMMET C., MONDON K., DE TOFFOL B., CONSTANS T., 2007, Reversible cognitive and neurological symptoms during valproic acid therapy, *J Am Geriatr Soc*, 55(4):628.

HOPKINS M.E, BUCCI D.J., 201, BDNF expression in perirhinal cortex is associated with exercise-induced improvement in object recognition memory, *Neurobiol Learn Mem*, 94(2):278-84. doi: 10.1016/j.nlm.2010.06.006.

HOWARD G.M., RADLOFF M., SEVIER TL., 2004, Epilepsy and sports participation, *Curr Sports Med Rep*, 3:15–19.

HSIEH J., NAKASHIMA K., KUWABARA T., MEJIA E., GAGE F.H., 2004, Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 23;101(47):16659-64.

ILHAN A., IRAZ M., KAMISLI S., YIGITOGLU R., 2006, Pentylentetrazol-induced kindling seizure attenuated by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in mice, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 30;30(8):1504-10.

INAL M., AKYÜZ F., TURGUT A., GETSFRID W.M., 2001, Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers, *Med Sci Sports Exerc.*, 33(4):564-7.

ITOH K., WATANABE M., 2009, Paradoxical facilitation of pentylentetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase, *Neuroscience.*, 17;159(2):735-43. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.12.040.

JANZ D., 1987, When should antiepileptic drug treatment be terminated ? In: Wolf P, Dam M, Janz D. And Dreifuss Feds: *Advances in Epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium*, New York: Raven Press, 365-372.

JI, L.L., 1999, Antioxidants and oxidative stress in exercise, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 222 (1999) 283-292.

KAMIDA T., TAKEDA Y., FUJIKI M., ABE T., ABE E., KOBAYASHI H., 2007, Nitric oxide synthase and NMDA receptor expressions in cavernoma tissues with epileptogenesis, *Acta Neurol Scand.*, 2007 Dec;116(6):368-73.

KAYAALP, O., 1995, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 7. Basım, *Pelikan Yayınları*, Ankara,s.2027-2033.

KHEDR E.M, GALAL O, SAID A, ABD-ELSAMEEA M, ROTHWELL J.C., 2007, Lack of post-exercise depression of corticospinal excitability in patients with Parkinson's disease, *Eur J Neurol.*, 14(7):793-6.

KIRALY M.A., KIRALY S.J., 2005, THE EFFECT OF EXERCISE ON HIPPOCAMPAL INTEGRITY: REVIEW OF RECENT RESEARCH, *Int J Psychiatry Med.*, 35(1):75-89.

KIRKBY R.D., CARROLL D.M., GROSSMAN A.B., SUBRAMANIAM S., 1996, Factors determining proconvulsant and anticonvulsant effects of inhibitors of nitric oxide synthase in rodents, *Epilepsy Res.*, 24(2):91-100.

KOZANOGLU, M.E., 2007, Adölesan ve egzersiz. Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim Dalı Ders Notları

KRAMER A.F., HAHN S., COHEN N.J., BANICH M.T., MCAULEY E., HARRISON C.R., CHASON J., VAKIL E., BARDELL L., BOILEAU R.A., COLCOMBE A., 1999, Ageing, fitness and neurocognitive function, *Nature.*, 29;400(6743):418-9.

KRAMER G., 2001, Vigabatrin. In: Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. Eds: John M. Pellock, W. Edwin Dodson, Blaise F.D.Bourgeois. Second edition, *DEMOS Medical*, New York, 2001, pp.499-506

LAURIN, D., VERREAULT, R., LINDSAY, J., MACPHERSON, K. AND ROCKWOOD, K., 2001, Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons, *Arch. Neurol.*, 58, 498-504.

LAZAREVIC G, ANTIC S, CVETKOVIC T, VLAHOVIC P, TASIC I, STEFANOVIC V., 2006, A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab.* 32(6):583-90.

LIMA F.D., OLIVEIRA M.S., FURIAN A.F., SOUZA M.A., RAMBO L.M., RIBEIRO L.R., SILVA L.F., RETAMOSO L.T., HOFFMANN M.S., MAGNI D.V., PEREIRA L., FIGHERA M.R., MELLO C.F., ROYES L.F., 2009, Adaptation to oxidative challenge induced by chronic physical exercise prevents Na⁺,K⁺-ATPase activity inhibition after traumatic brain injury, *Brain Res.*, 7;1279:147-55. doi: 10.1016/j.brainres.2009.04.052.

LIVINGSTON S., 1978, Epilepsy and sports, *Am Fam Physician.*, 17(6):67, 69.

LOSSIUS M.I., HESSEN E., MOWINCKEL P., STAVEM K., ERIKSEN J., GULBRANDSEN P., GJERSTAD L., 2008, Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study), *Epilepsia.*, 49(3):455-63.

LOWESTEIN, D.H., 1998, Status epilepticus, *N Engl J Med*, 338:970-976.

MARGARITIS, I., TESSIER, F., RICHARD, M.J. AND MARCONNET, P., 1997, No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. *Int. J. Sports Med.*, 18:186:190.

MARTIN I., GROTEWIEL M.S., 2006, Oxidative damage and age-related functional declines, *Mech Ageing Dev.* 127(5):411-23.

MARZATICO, F., PANSARASA, O., BERTORELLI, L. SOMENZINI, L., AND DELLA VALLE, G., 1997, Blood Free Radical Antioxidant Enzymes And Lipid Peroxides Following Long-Distance And Lactacidemic Performances In High Trained Aerobic And Sprint Athletes, *J. Sports Med. Phys. Fithess.*, 37:235- 239.

MASMOUDI K., GRAS-CHAMPEL V., MASSON H., ANDRÉJAK M., 2006, Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases, *Pharmacopsychiatry.*, 39(1):9-12.

MATSUO, M., AND KANEKO, T., 2000, The Chemistry of Reactive Oxygen Species and Related Free Radicals, Free Radicals in Exercise and Aging (Radak, Z., Eds), *Human Kinetics*, USA, s. 1-33.

- MCAULEY J.W., LONG L., HEISE J., KIRBY T., BUCKWORTH J., PITT C., LEHMAN K.J., MOORE J.L., REEVES A.L., 2001, A Prospective Evaluation of the Effects of a 12-Week Outpatient Exercise Program on Clinical and Behavioral Outcomes in Patients with Epilepsy, *Epilepsy Behav.*, 2(6):592-600.
- MELLO P.B., BENETTI F., CAMMAROTA M., IZQUIERDO I., 2008, Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats, *An Acad Bras Cienc.*, 80(2):301-9.
- MENA, P., MAYNAR, M., GUTTIERREZ, J.M., MAYNAR, J., TIMON, J. VE CAMPILLO, J.E., 1991, Erythrocyte Free Radical Scavenger Enzymes in Bicycle Professional Racers. Adaptation to Training, *Int. J. Sport Med.*, 12(6):563-566.
- MENKES, H.J., SARNAT, B.H., MARIA, L.B., 2006, *Child Neurology*, in: Sankar R et al. Paroxysmal Disorders 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. page: 857-940.
- MORTAZAVI, F., ERICSON, M., STORY, D., HULCE, V.D., DUNBAR, G.L., 2005, Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylenetetrazole-kindled rats, *Epilepsy & Behavior*, 7 : 629–638.
- MURPHY, K.J., FOX, G.B., FOLEY, A.G., GALLAGHER, H.C., CONNELL, A., GRIFFIN, A.M., NAU, H., REGAN, C.M., 2001, Pentyl-4-yn-valproic acid enhances both spatial and avoidance learning, and attenuates age-related NCAM-mediated neuroplastic decline within the rat medial temporal lobe, *Journal of Neurochemistry*, 78: 704-714.
- NAKKEN K.O., 1999, Physical exercise in outpatients with epilepsy, *Epilepsia.*, 40(5):643-51.
- NAKKEN K.O, BJØRHOLT P.G, JOHANNESSEN S.I, LØYNING T, LIND E., 1990, Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy, *Epilepsia.*, 31(1):88-94.
- NAVARRO A., GOMEZ C., LÓPEZ-CEPERO J.M., BOVERIS A., 2004, Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 286(3):R505-11.
- NEUMAN J.C., ALBRIGHT K.A., SCHALINSKE K.L., 2013, Exercise prevents hyperhomocysteinemia in a dietary folate-restricted mouse model, *Nutr Res.*, 33(6):487-93. doi: 10.1016/j.nutres.2013.04.008.
- NORDLI, D.R., PEDLEY, T.A., MOSHE, S.L., 1999, *Seizure Disorders In Children*, In: Encyclopaedia of Pediatric neurology Theory and practice (2nd ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi-Giapouli o.e. Thessaloniki, pp: 403–439.
- O'LEARY, J.L, GOLDRING, S., 1976, *Science and Epilepsy Neuroscience Gains in Epilepsy Research*. Raven Press, New York, p.122-129.

O'CALLAGHAN R.M., GRIFFIN E.W., KELLY A.M., 2009, Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus, *Hippocampus*, 19(10):1019-29.

ÖGE, A.E., 2004, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları, Nöroloji, *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul.

OGUNYEMİ A.O. GOMEZ M.R., KLASS D.W., 1988, Seizures induced by exercise, *Neurology*. 38(4):633-4.

OZER I.J., 1991, Images of epilepsy in literature, *Epilepsia*, 32: 798- 809.

ÖZMEN, M., APAK, S., AYDINLI, N., ÇALIŞKAN, M., 2002, *Sinir ve kas sistemi hastalıkları*, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler), *Pediatric 2'de 3.*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 1331-403.

PACKER, L., 1997, Oxidants, Antioxidant Nutrients and the Athlete, *J. Sports Sci.*, 15:353-363.

PACKER L., CADENAS E., 2007, Oxidants and antioxidants revisited. New concepts of oxidative stress, *Free Radic Res.*, 41(9):951-2.

PEREIRA DE VASCONCELOS A., MARESCAUX C., NEHLIG A., 1998, Age-dependent regulation of seizure activity by nitric oxide in the developing rat, *Brain Res Dev Brain Res.*, 15;107(2):315-9.

PRADA, F.J.A., VOLTARELLI, F.A., DE OLIVEIRA, C.A., GOBATO, C.A., DE MELLO, M.A., 2004, Condicionamento anaeróbico e estresse oxidativo em ratos treinados por natação em intensidade equivalente ao limiar anaeróbico., *Revista Brasileira de Ciência & Movimento*, 12, 29-34.

RACINE R.J. (1972a). Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. Afterdischarge threshold. *Electroencephalography and Clin Neurophysiol*, 32:269-279.

RACINE, R.J., 1972b, Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure, *Electroencephalography and Clin Neurophysiol*, 32:281-284.

RACINE, R.J., NEWBERRY, F., BURNHAM, W.M., 1975, Post-activation potentiation and kindling phenomenon, *Electroencephalography. Clin. Neurophysiol*, 39:261-271.

RADAK, Z., ASANO, K., INOUE, M., KIZAKI, T., OH-ISHI, S., SUZUKI, K., TANIGUCHI, N., AND OHNO, H., 1995, Superoxide Dismutase Derivative Reduces Oxidative Damage in Skeletal Muscle of Rats During Exhaustive Exercise, *J. Appl. Physiol.*, 79:129-135.

RADAK Z., TAYLOR A.W., OHNO H., GOTO S., 2001, Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain, *Exerc Immunol Rev.*, 7:90-107.

RADAK Z., CHUNG H.Y., GOTO S., 2008, Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise, *Free Radic Biol Med.*, 15;44(2):153-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.

RAMBO L.M., RIBEIRO L.R., OLIVEIRA M.S., FURIAN A.F., LIMA F.D., SOUZA M.A., SILVA L.F., RETAMOSO L.T., CORTE C.L., PUNTEL G.O, DE AVILA D.S, SOARES F.A., FIGHERA M.R., MELLO C.F., ROYES L.F., 2009, Additive anticonvulsant effects of creatine supplementation and physical exercise against pentylenetetrazol-induced seizures, *Neurochem Int.*, 55(5):333-40.

RIBEIRO L.R., FIGHERA M.R., OLIVEIRA M.S., FURIAN A.F., RAMBO L.M., FERREIRA A.P., SARAIVA A.L., SOUZA M.A. LIMA F.D., MAGNI D.V., DEZENGRINI R., FLORES E.F., BUTTERFIELD D.A., FERREIRA J., DOS SANTOS A.R., MELLO C.F., ROYES L.F., 2009, Methylmalonate-induced seizures are attenuated in inducible nitric oxide synthase knockout mice, *Int J Dev Neurosci.*, 27(2):157-63.

RIKANS, L.E. AND HORN BROOK, K.R., 1997, Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging, *Biochim. Biophys. Acta*, 1362, 116-127.

RISTIĆ A.J., VOJVODIĆ N., JANKOVIĆ S., SINDELIĆ A., SOKIĆ D., 2006, The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy, *Epilepsia.*, 47(12):2183-5.

ROBERTSON, R.P., HARMON, J., TRAN, P.O., TANAKA, Y. VE TAKAHASHI, H., 2003, Glucose Toxicity in Cell: Type II Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and The Glutathione Connection, *Diabetes*, 52:581-587.

RONG, Y., DOCTROW, S.R., TOCCO, G. AND BAUDRY, M., 1999, Euk-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 96: 9897–9902.

ROYES L.F, FIGHERA M.R, FURIAN A.F, OLIVEIRA M.S, FIORENZA N.G, PETRY J.C, COELHO R.C, MELLO C.F., 2007, The role of nitric oxide on the convulsive behavior and oxidative stress induced by methylmalonate: an electroencephalographic and neurochemical study, *Epilepsy Res.*, 73(3):228-37.

RUNDFELDT C., KOCH R., RICHTER A., MEVISSSEN M., GERECKE U., LÖSCHER W., 1995, Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats, *Eur J Pharmacol.*, 14;274(1-3):73-81.

SACHDEV S., DAVIES K.J., 2008, Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise, *Free Radic Biol Med.*, 15;44(2):215-23.

SANDER, J.W.A.S., 1993, Some aspects of prognosis of the epilepsies: a review, *Epilepsia*, 34: 1007–1016.

- SANDIRASEGARANE L., MIKLER J.R., TUCHEK J.M., SULAKHE P.V., 1996, Enhanced forebrain nitric oxide synthase activity in epileptic fowl, *Brain Res.*, 7;735(2):311-3.
- SAYGI, S., 1998, Epilepsi tedavisinde kullanılan yeni antiepileptik ilaçlar, *Türk Nörol Derg.*, 2: 14-21.
- SEN, C.K., 1995, Oxidants and Antioxidants in Exercise, *J. Appl. Physiol.*, 79:675-686.
- SENTURK V., GOKER C., BILGIC A., OLMEZ S., TUGCU H., ONCU B., ATBASOGLU EC., 2007, Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate, *Bipolar Disord.*, 9 Suppl 1:136-44.
- SETKOWICZ Z., MAZUR A., 2006, Physical training decreases susceptibility to subsequent pilocarpine-induced seizures in the rat, *Epilepsy Res.*, 71(2-3):142-8.
- SILLANPÄÄ, M., 2000, Long-term outcome of epilepsy, *Epileptic Disord.*, 2: 79–88.
- SOBANIEC W., SOLOWIEJ E., KULAK W., BOCKOWSKI L., SMIGIELSKA-KUZIA J., ARTEMOWICZ B., 2006, Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy, *J Child Neurol.*, 21(7):558-62.
- SOUZA, M.A., OLIVEIRA, M.S., FURIAN, A.F., RAMBO, L.M., RIBEIRO, L.R., LIMA, F.D., CORTE, L.C.D., SILVA, L.F.A., RETAMOSO, L.T., CORTE, C.L.D., PUNTEL, G.O., AVILA, D.S., SOARES, F.A.A., FIGHERA, M.R., MELLO, C.F., ROYES, L.F.F., 2009, Swimming training prevents pentylenetetrazol-induced inhibition of Na⁺ K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative stres, *Epilepsia*, 50(4):811–823.
- SUTOO D., AKIYAMA K., 2003, Regulation of brain function by exercise, *Neurobiol Dis.*, 13(1):1-14.
- TAMER, L., POLAT, G. AND ESKANDARI, G., 2000, Serbest radikaller, *Mersin Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi*, 1, 52-58.
- TURANLI, G., 1999, Epilepsi ve izlemi, *Katkı Pediatri Dergisi*, 20: 385-395.
- UMKA, J., MUSTAFA, S., ELBELTAGY, M., THORPE, A., LATIF, L., BENNETT, G., WIGMORE, P.M., 2010, Valproic acid reduces spatial working memory and cell proliferation in the hippocampus, *Neuroscience*, 166: 15–22.
- URSO, M.L. AND CLARKSON, P.M., 2003, Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation, *Toxicology*, 189, 41-54.
- USTDAL M., BASKOL G., 2005, Sporda Performans Bilgileri (1 nd ed)., *Pelikan yayıncılık*, 40-45,111-113.

VOLTARELLI, F.A., GOBATTO, C.A., DE MELLO, M.A., 2002, Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 35 (11),1389–1394.


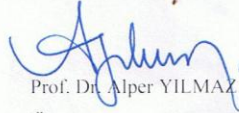
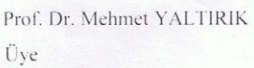

WALKER, M.C., SANDER, J.V., 1994, Developments in antiepileptic drug therapy, *Curr Opin Neurol*, 7:131-9.

WALLACE S.J., 1996, A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy, *Drug Saf.*, 15(6):378-93.

WERZ M.A., 2005, Idiopathic generalized tonic-clonic seizures limited to exercise in a young adult, *Epilepsy Behav.*, 6(1):98-101.

YUE, W., LIU, Y.X., ZANG, D.L., ZHOU, M., ZHANG, F., WANG, L., 2002, Inhibitory effects of succinic acid on chemical kindling and amygdala electrical kindling in rats, *Acta Pharmacol Sin*, 23(9):847-850.

EKLER**EK 1.İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 30/09/2010 tarih ve 143 sayılı kararı.**

	T.C İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
Sayı: 143		30/09/2010
Sn. Doç. Dr. Kadriye AKGÜN-DAR İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi		
Karar No: 143 Başvuru Tarihi: 01/09/2010		
Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Yüksek Lisans Öğrencisi Samet ACAR'a ait "Yüzme Egzersizinin Epileptik Sıçanlar Üzerindeki Etkileri" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.		
 Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ İ. Ü. HADYEK Başkanı	 Prof. Dr. Müjdat UYSAL Üye	 Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN Üye
 Prof. Dr. Nuriye AKEV Üye	 Prof. Dr. Alper YILMAZ Üye	 Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK Üye
 Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ Üye	 Avukat Safiye ALTUN Üye	 Mak. Müh. Mehmet AVCI Üye
<hr/> <p style="text-align: center;">İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL TEL : (0 212) 440 00 00 10013 E mail : hadyek@istanbul.edu.tr</p>		

ÖZGEÇMİŞ

28 Ağustos 1985 tarihinde Yalova' da doğan Samet ACAR, 1996 yılında Yalova Elmalık İlkokulu, 1999 yılında Yalova Rahmi Tokay İlköğretim Okulu, 2002 yılında Yalova Fatih Sultan Mehmet Lisesi, 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Hasan Ali Yücel Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Programı, 2008 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (Çiftanadal) Programından mezun oldu. Lisans eğitimi sırasında İstanbul Üniversitesi Devlet Konservatuarı Opera Anasanat Dalında Yarı Zamanlı Koro Şarkıcılığı eğitimi aldı. 2008/2009 Eğitim-Öğretim yılı güz yarısında İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Zooloji Yüksek Lisans programına kabul edildi. 2004 ile 2008 yılları arasında yarı zamanlı olarak İstanbul Üniversitesinin çeşitli birimlerinde çalıştı. 15 Aralık 2010 tarihinden buyana MEB'e bağlı Van ili Bahçesaray ilçesinde bulunan Hakkıbey İMKB Erkek Yatılı Bölge Okulu'nda Fen ve Teknoloji Öğretmeni olarak görev yapmaktadır. Ayrıca 2012-2013 eğitim öğretim yılı süresince Hakkıbey İMKB Erkek Yatılı Bölge Okulu'nda Müdür Başyardımcılığı ve Müdür Yardımcılığı görevlerinde bulundu. Yabancı dili İngilizce'dir.