



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA EGZERSİZE BAĞLI
5-HİDROKSİTRİPTOFAN KULLANIMININ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Babak ELMİGHOJEBEİGLOO

**Samsun
Aralık-2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA EGZERSİZE BAĞLI
5-HİDROKSİTRİPTOFAN KULLANIMININ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Babak ELMİ GHOJEBEİGLOO

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN

Samsun

Aralık-2018

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Babak ELMİ GHOJEBEİGLOO tarafından Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN danışmanlığında hazırlanan “Ratlarda Egzersize Bağlı 5-Hidroksitriptofan Kullanımının Epileptiform Aktivite Üzerindeki Etkisi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 24/12/2018 tarihinde yapılan sınav ile Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Seydi Ahmet AĞAOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Erkal ARSLANOĞLU
Sinop Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / ... / ...

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince; çalışma azmi, bilimsel kişiliği, tecrübeleri ve fikirleri ile bana örnek olan, tezimde ve her türlü konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi ve aynı zamanda danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN'a,

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Görevlisi Süleyman Emre KOCACAN'a ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a,

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antrenörlük Anabilim Dalı, Doktora Öğrencisi Günay ÇERİT, Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora Öğrencisi Emin Can KISA, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, Doktora Öğrencisi Ayşegül YILDIZ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi Deniz HACIALİEFENDİOĞLU ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Harita mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek lisans Öğrencisi Bahman BAKİROV'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, eğitimim süresince yaşadığım tüm zorlukları yaşamamda büyük destekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Bu çalışma, PYO.YDS.1904.17.002 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

ÖZET

RATLARDA EGZERSİZE BAĞLI 5-HİDROKSİTRİPTOFAN KULLANIMININ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Amaç: Ratlarda koşu bandı egzersizi ve 5-HTP desteğinin, epileptiform aktivitenin frekansı ve amplitüdü üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Egzersiz, Kontrol, 5-Hidroksitriptofan ve 5-Hidroksitriptofan+ egzersiz grubu olmak üzere toplam 28 erkek albino Wistar sıçan randomize olarak dört gruba ayrıldı. Deney protokolü, haftada 5 gün 10 hafta boyunca uygulandı. Kendi belirlediğimiz egzersiz protokolüne göre, sıçanlar her günün aynı saatinde 50 gün boyunca koşu egzersizlerine tabi tutuldu. Sıçanlara mikroenjektör ile sol kortekse 500 IU penisilin verildi ve Power Lab veri toplama sistemi kullanılarak üç saat boyunca Elektrokortikogram kaydı alındı. Elektrokortikogram kayıtlarının frekansı ve amplitüdü çevrimdışı olarak analiz edildi.

Bulgular: Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 80. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). 5HTPex grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). 5-HTP uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 90. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme (latans) değerleri bakımından deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada egzersizin ve 5-HTP desteğinin, epileptiform aktiviteyi baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca penisilinle oluşturulan epilepside egzersiz uygulamasının, 5-HTP'nin etkisini potansiyalize ederek daha fazla antikonvülsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu veriler, epilepsi hastalığının tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: 5-HTP; Egzersiz; Epilepsi; Spike

**Babak ELMİ GHOJEBEİGLOO, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-2018**

ABSTRACT

EFFECT OF EXERCISE-RELATED 5-HYDROXYTRYPTOPHAN USE ON EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Aim: The purpose of the present study was to evaluate the effects of treadmill exercise and 5-HTP support on the frequency and amplitude of epileptiform activity in rats.

Material and Method: A total of 28 male albino Wistar rats were randomly divided into four groups as Exercise, Control, 5-Hydroxytryptophan and 5-Hydroxytryptophan+ exercise group. The experimental protocol was applied for 5 days a week during 10 weeks. According to our own exercise protocol, rats were subjected to running exercises at the same time of each day during 50 days. The rats were given a microinjector with 500 IU of penicillin in the left cortex and recording was carried out for three hours using the Power Lab data collection system. The frequency and amplitude of ECoG recordings were analyzed offline.

Results: Exercise application significantly reduced the mean number of spikes of epileptiform activity between the 80th and 110th minutes compared to the control group ($p<0.05$). In the 5HTPex group, the mean number of spikes decreased significantly between the 70th and 110th minutes compared to the control group ($p<0.05$). In the 5HTPex application, the mean number of spikes of the epileptiform activity decreased significantly between the 90th and 110th minutes compared to the control group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the experimental groups and the control group in terms of amplitude and latency values ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, exercise and 5-HTP supplementation were found to suppress epileptiform activity. Furthermore, it has been determined that exercise with epilepsy induced by penicillin shows more anticonvulsant effect by potentiating the effect of 5-HTP. This data may contribute to treatment strategies for epilepsy.

Keywords: 5-HTP; Epilepsy; Exercise; Spike

**Babak ELMİ GHOJEBEİGLOO, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University- Samsun, December-2018**

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
5HTP	: 5-Hidroksitriptofan grubu
5HTPex	: 5-Hidroksitriptofan+Egzersiz Grubu
AADC	: Amino Asit Dekarboksilaz
AED	: Antiepileptik İlaç
BCAA	: Temel Dallı Zincirli Amino Asit
COOH	: Karboksilik Asit
CVD	: Serebrovasküler Hastalık
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
EGZ	: Egzersiz grubu
EAAT	: Eksitatör Amino Asit Taşıyıcı
ECoG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gamma-Aminobütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GSE	: Üzüm Çekirdeği Ekstraktı
ILAE	: Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneği
KNT	: Kontrol grubu
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KD	: Katojenik Diyet
LEV	: Levetirasetam
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTS	: Mesial Temporal Skleroz
NH2	: Amin
PE	: Penisilin Epilepsi
PTZ	: Pentiretetezol
SE	: Status epileptikus
S-IRA	: Solunum Durması
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	6
2.1.1. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi.....	7
2.1.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	8
2.1.3. Deneysel epilepsi modelleri.....	9
2.1.4. Penisilinle Uyarılmış Deneysel Epilepsi Modelleri.....	11
2.1.5. Temporal Lob Epilepsisi.....	12
2.2. Beyin	12
2.2.1. Beynin Yapısı ve Fizyolojisi	13
2.2.2. Beyin Yarıküreleri (Hemisfer).....	14
2.2.3. Beynin Bölümleri.....	15
2.3. Elektroensefalografi (EEG).....	16
2.4. Egzersizin Faydaları.....	19
2.5. Spor Branşlarının Epilepsi Üzerindeki Etkisi	20
2.6. Amino Asitlerin Genel Özellikleri ve Yapısı.....	22
2.6.1. 5-Hidroksitriptofan	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Materyal	26
3.1.1. Hayvan Materyali	26
3.1.2. Kullanılan Cihaz ve 5-HTP Takviyesi.....	26
3.2. Metot	28
3.2.1. Koşu Bandı Egzersiz Programı.....	28
3.2.2. 5-HTP Uygulaması	28
3.2.3. Deney Grupları	29
3.2.4. ECoG Kayıtları ve Cerrahi İşlem	29
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	31

4.BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	50
5.1. Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	50
5.2. 5- Hidroksitriptofan ‘ın Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	67
ÖZGEÇMİŞ	68



1.GİRİŞ

Epilepsi kelimesinin Yunan dilindeki karşılığı “kavrama, yakalama ve ele geçirme” anlamını taşımakta olan “Epi” ve tutma, tutup sarsma anlamına gelen “lipis” kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Epilepsi, insan yaşamını önemli ölçüde etkileyen kronik bir hastalık olup tedavisi için uzun dönemli tıbbi desteğe gerek duyulabilen, ciddi nörolojik hastalıklar arasında bulunmaktadır (Özcan, 2016).

Epilepsi santral sinir sistemindeki nöron aktivitelerin düzensiz artışı sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur. Epilepsi nöbeti; gri cevherdeki lokal boşalmaları köken alan, belirli bir süre sınırlarında gerçekleşen, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik aksaklıkların gözlenmesidir. Herhangi bir uyaran olmaksızın iki ya da daha fazla nöbet geçirildiği zaman kişiye epilepsi tanısı konulur ve genelde anti epileptik tedavisine başlanır (Yazıcı, 2010).

Epileptik bir nöbet hayat boyunca tek nöbet olarak kalabileceği gibi tekrarlama eğilimi de gösterebilir. Epilepsi, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sorunlar doğuracak şekilde epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan ciddi kronik nörolojik bozukluklardan birisidir (Bambal ve ark., 2011).

Epilepsi ile ilgili olarak insanlar üzerinde yapılabilecek çalışmaların sınırlı olması, özellikle de hastalığın temeline yönelik incelemeler, deneysel modellerin kullanımını zorunlu kılmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar epilepsinin patogenezinin aydınlatılmasında önemli rol oynamaktadır. Penisilin kaynaklı deneysel epilepsi modeli de bunlardan bir tanesidir. Penisilin sistemik yoldan, korteks yüzeyine topikal olarak veya intrakortikal (i.k.) enjeksiyon yoluyla uygulandığında, epilepside görülen aktiviteye benzer bir aktivite oluşturmaktadır. Penisilin beyindeki GABA inhibisyonunun ortadan kalkmasına ve beyin temeli eksitatör nörotransmitteri olan glutamatın uyarıcı etkilerinin baskın hale gelmesine neden olarak, akut fokal epilepsi benzeri bir epileptik aktiviteye yol açmaktadır (Marangoz, 1997).

Epilepsi tanısının konması, desteklenmesi, sınıflandırılması, nöbetin başlangıç yerinin araştırılması ve hastaların izlenmesinde elektroensafalografi (EEG), kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. EEG beyindeki elektriksel aktivitenin amplifiye edilerek kağıt üzerine veya dijital ortama aktarılması ile yapılan çok eski ve halen epilepside efektif olarak kullanılan bir tanı aracıdır. EEG, epilepsi tanısının konulmasında

kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. Başlıca zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama ve epileptiform deşarjların (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) saptanmasına çalışılır. Elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Hastada epilepsi varlığına ya da epilepsi türünün tespit edilmesinde yardımcı olur. Saptanan anomalinin lateralizasyonu, mümkünse lokalizasyonu açısından oldukça önemlidir. Ancak epileptiform anomalinin görülmesi mutlaka epilepsi anlamına gelmemektedir, normal bir EEG'nin de epilepsi tanısını dışlamayacağı unutulmamalıdır (Güven ve İşler, 2015).

Epilepsi ile ilgili yapılan klinik araştırmalar düzenli egzersizin epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azalttığı, psikolojik ve kardiyovasküler sağlığı arttırdığını bulmuştur. Egzersiz sırasında ve sonrasında EEG ile kaydedilen epileptiform aktivitenin azaldığı veya değişmeden kaldığı gözlemlenmiştir. Deneysel bir bakış açısıyla aerobik egzersiz; nöbet duyarlılığını, nöbet sıklığını düşürür ve hayvanlarda pozitif elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilir (Campos ve ark., 2016).

Kullanılan ilaçlara karşı tolerans ve önemli yan etkilerin gelişimi sıklıkla gözlenmektedir. Bazı vitaminler (E, C ve B6), magnezyum, manganez, taurin ve dimetilglisin, omega-3 yağ asitleri içeren besinler ve antioksidan ajanlar ile birlikte düzenli fiziksel egzersiz aktiviteleri gibi faktörlerin nöbet yoğunluğunu azalmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Kayacan ve ark., 2016) Ayrıca nöbetler ve Serotonin (5-HT) hakkında geniş bir literatür listesi vardır. Genel olarak, hücre dışı 5-HT seviyelerindeki bir artış, birçok nöbet tipini inhibe eder. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit, lamotrijin ve zonisamid gibi çeşitli antiepileptik ilaçlar (AED), hücre dışı 5-HT'de bir artışa neden olur ve yükselmiş 5-HT'nin etki mekanizmalarına katkıda bulunduğu düşünölmektedir (Richerson ve Buchanan, 2011).

Epilepsi nedenlerinin çok olmasına rağmen, temel bozukluk, bir nöron ağının anormal, senkron boşalmalarıyla ilişkilidir. Epilepsiye normal iyonik iletkenlik, nöronal membranlardaki diğer değişiklikler veya eksitatör ve inhibisyon etkileri arasındaki dengesizlik neden olabilir. MSS'de birkaç farklı nöronsonsekspress 5-HT reseptörü alıcıları kortikal veya hipokampal glutamaterjik veya GABAerjik nöronlar bulunmaktadır. G-proteine bağlı 5-HT reseptörleri ve ligand kapılı iyon kanalı 5-HT₃ reseptörü, hücrelerdeki iyonik iletkenliği ve / veya konsantrasyonu doğrudan veya dolaylı olarak değiştirebilir ve nöronların aşırı, ani kutuplaşmasına neden olur. Genel

olarak, uyarılma birbirine bağılı nöronların ağına yayılma eğiliminde olacaktır. Ancak normalde bunu inhibe edici mekanizmalarla yapmaya mecburdur. Böylece, eksitator iletim uygun şekilde aydınlatılmışsa veya inhibisyon iletim azalırse epileptogenezis ortaya çıkabilir (Bagdy ve ark., 2007).

5-HT, beyin sapında bulunan Raphe çekirdeğı tarafından imal edilen bir nörotransmitterdir. Birçok çalışmada 5-HT'nin morfogenez, glial hücrelerin çoğalması, nöronal farklılaşma ve bağlantıların oluşmasında rol aldığı gösterilmiştir (Üngüren, 2015).

Raphe çekirdeğı, 5-HT nöronlarının çoğunluğunu içerir ve beyindeki 5-HT üretiminden sorumludur (Park ve ark., 2017). 5-HT üretilmesi için bir öncül maddeye, temel bir aminoasit olan triptofana ihtiyaç vardır. Triptofan diyetle alınan proteinlerden salgılanır. Triptofandan 5-HT üretilmesinde triptofan hidroksilaz, aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) gibi önemli enzimler görev alır (Tamam ve Zeren, 2002)

MSS üzerindeki 5-HT'nin fonksiyonları çoktur ve iştah, uyku, hafıza, öğrenme, sıcaklık düzenlenmesi, ruh hali, davranış, kardiyovasküler fonksiyon, kas kontraksiyonu, endokrin regülasyon, nöronal-glial hücrelerin ve sinaptik bağlantıların olgunlaşmasının kontrolünü içerdiği görülmektedir. (Bagdy ve ark., 2007). Bu fonksiyonlar beyin boyunca yer alan serotonerjik nöronların yoğunluğuyla ilişkilidir (Taşkiran, 2016). Ayrıca Depresyon, anksiyete, sosyal fobi, obsesif-kompulsif ve panik bozukluklar gibi serotonerjik disfonksiyon ile bağlantılı birçok rahatsızlık da vardır (Eriksson ve ark., 2016).

5-HT'nin kendisi kan-beyin bariyerini (KBB) geçemez, bu nedenle 5-HT'nin öncüsü olan 5-hidroksitriptofanın (5-HTP), bu 5-HT bağlantılı bozukluklarını tedavi etmek için bir diyet takviyesi olarak kullanılmıştır (Lynn-bullock ve ark., 2004).

Monoamin sistemindeki, yani 5-HT ve dopamindeki nörotransmitterlerin aktivasyonu, egzersiz sonrasında artmakta ve depresif eğilimleri azaltmaktadır. Pek çok çalışma, kronik egzersizin stres ve anksiyete ile birlikte depresif eğilimleri azaltabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak, bir kişinin fiziksel egzersizi aktif bir şekilde yapması zihinsel sağlık durumunun da iyi olduğunu gösterir (Yano ve Oishi, 2018).

Pek çok çalışma, fiziksel egzersizin beyin fonksiyonu üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu önermektedir. Egzersiz beynin stresine karşı sinirsel yanıtı iyileştirir ve

Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve iskemik inme gibi çeşitli nörolojik hastalıkların ilerlemesine karşı koruyucudur (Park ve ark., 2017).

Çoğu epilepsi hastasında, fiziksel aktivitenin nöbet kontrolü ve sağlık durumları üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Son zamanlarda Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) egzersizin yararlarını arttırarak, nöbeti kontrol altına alarak nasıl güvenle egzersiz yapılacağına dair klinik tavsiyelerde bulunmuştur. Egzersizin fiziksel ve zihinsel yararları olmasına rağmen epilepsili kişilerin egzersize karşı ön yargıları bulunmaktadır. Önyargıların başlıca nedenleri; nöbet geçirme korkusu, nöbet geçirme sırasında yaralanma korkusu ve spor yapma olanakları hakkında yetersiz bilgilendirilmeleridir. Epilepsi hastalarında bunun sonucunda kısmen sosyal dışlanma, düşük benlik saygısı, kilo artışı ve depresyon yaygın şekilde görülür (Collard ve Marlow, 2016).

Egzersizin epilepsi hastaları üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmesine rağmen egzersiz faaliyetleri gerçekleştirilmeden önce hastanın geçmişinin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir. Egzersiz esnasında nöbet sıklığının az olmasının yanı sıra, egzersizin akut olarak antiepileptik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu sebepten dolayı epilepsi hastalarının özgüvenlerini arttırıp, sosyal hayata uyum sağlamalarını kolaylaştırmak amacıyla spor faaliyetlerine katılımları teşvik edilmelidir (Uysal ve Ercan, 2005).

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması ile ortaya çıkan, temel düzeyin üstünde enerji harcamayı gerektiren bedensel faaliyetlerin tamamıdır. Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt grubu olarak kabul edilir (Birinci, 2012).

Egzersiz, vücudun her organını ve dokusunu etkileyen çok yönlü bir etkinliktir. Egzersiz birçok sağlığa yararlı katkıda bulunur, ancak egzersizin eksikliği de birçok kronik sağlık problemine sebep olur. Bugün egzersiz ilaç olarak tanınmakta ve sadece düşük maliyetli, etkili bir kardiyak rehabilitasyon yaklaşımı değil, birçok hastalığın tedavi aracı olarak görülmektedir (Nunes ve ark., 2015).

Klinik çalışmalarda egzersizin, EEG azaltılmış epileptiform boşaltımlar, artmış nöbet eşiği ve nöbetler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Artan fizyolojik çaba nedeniyle tükenme olasılığı düşüktür. Bu bulgular, nöbet ve epilepsi hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, aerobik egzersiz eğitiminin, epileptojenik süreci geciktirdiği, nöbet

sıklığını azalttığı ve hipocampus da olumlu değişiklikleri teşvik ettiği araştırmalar tarafından güçlendirilmiştir (Capovilla ve ark., 2016).

Sunulan çalışma ile 10 hafta boyunca hafta içi her gün 0.9 km/sa hızla koşu bandı egzersizi yapan sıçanlara yine hafta içi her gün saat 10.00 da gavaj yoluyla 5-HTP takviyesi verilerek epileptiform aktivitenin nasıl etkileyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır. Epilepsi günümüzde birçok insanda yaygın biçimde bulunan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen hayatımızın her anında karşılaşma ihtimalimiz olan ciddi bir hastalık olması nedeni ile çalışma konusu olarak seçilmiştir. Sunulan araştırmanın temel amacı, epilepsi hastalarının yaşam kalitelerini artırmaya yönelik alternatif yolların araştırılmasıdır. Bu bağlamda koşma ve yürüme kemirgenlerin doğal bir davranış biçimi olduğundan sıçanlar üzerinde 5-HT'nin öncüsü olan 5-HTP'nin oral olarak uygulaması ile koşu bandı egzersizinin epileptik aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Literatürde penisilinle uyarılan epilepsi modeli için 5-HT öncülü 5-HTP uygulaması ile koşu bandı egzersizinin epilepsideki etkisine dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, sunulan bu tez çalışması penisilin modelinin deneysel epilepsideki rollerinin bulunması amaçlandı.

Tezin problem cümlesi; koşu bandı egzersizi yapan ve 5-HTP takviyesi verilen sıçanların epileptiform aktivitelerinin nasıl etkileneceğinin belirlenmesidir. Bununla birlikte sunulan çalışmanın hipotezleri şu şekilde tasarlanmıştır:

1. 5-HTP kullanımının spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
2. Koşubandı egzersizinin, spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
3. 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
4. 5-HTP kullanımının spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
5. Koşubandı egzersizinin spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
6. 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
7. 5-HTP kullanımının gecikme (latans) zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
8. Koşubandı egzersizinin, gecikme zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
9. 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında gecikme zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlere sebep olan anormal nöronal aktiviteyle karakterize edilen ve dünya çapında yaklaşık 65 milyon insanı etkileyen bir dizi kronik nörolojik bozukluktur (Blinston, 2017). Ayrıca MSS’de belirli görevlere sahip bir nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjıdır. Primer veya sekonder artmış nöronal uyarılar sonucunda beyin gri maddesinde ani, düzensiz ve yoğun elektrik deşarjı sonucu ortaya çıkan, motor, duysal, otonom, bilişsel bileşenlerden oluşan, bilinç düzeyinde bozulmanın ortaya çıkabileceği beyin fonksiyonlarının geçici ve tekrarlayan bozukluklarıdır (Ropper ve ark., 2014).

Epidemiyolojik çalışmalarla belirlenen epilepsi riskini artıran bazı faktörler vardır. Epilepsi nedenleri ve göreceli riskleri;

- Travmatik beyin hasarı
- MSS Enfeksiyonları
- Serebrovasküler hastalık (CVD)
- Beyin tümörü
- Dejeneratif MSS hastalığı
- Gelişimsel engeller
- Ateşli konvülsiyonlar
- Ailesel ve genetik faktörler (Eroğlu, 2012).

Epilepsinin tarihine bakacak olduğumuzda eski çağlardan itibaren hem tıp dünyasında hem de diğer insanlar tarafından çok iyi bilinmeyen fakat sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Eski Yunanlı Aretaeus epilepsiyi çeşitli şekilleri olan korkunç bir hastalık olarak literatüre kaydetmiştir. Ünlü Yunan hekimi Hipokrat, nöbetlerin beyinden geldiğini fark etmiş ve Yunanca "esinti" anlamına gelen "aura" kelimesini genç bir adamın daha önce sahip olduğu hissi tanımlamak için kullanmıştır. Bazı gruplar, konvülziyonların ilahi iletişim ile ilişkili olduğuna inanmıştır. Öte yandan, bazı dinler, epilepsisi olan kişilerin iblis veya şeytan tarafından ele geçirildiğini düşünmektedir (Leppik, 2006).

Orta Çağ Avrupasına ait cadı avı tekniklerinin anlatıldığı yazılı kaynaklardan birinde cadılar, içerisinde nöbet geçirmenin de dâhil olduğu bir kaç özelliklerle tarif

edilmektedir. Bu damgalanma ingiltere'de, 1930 ve sonrasında epilepsi hastalarının evlenmelerini, çocuk sahibi olmalarını, epilepsili çocukların evlatlık olarak verilmelerini yasaklayan, sıklıkla nöbet geçiren hastaların bir akıl hastanesine kapatılmasını öngören birkaç yasanın çıkarılmasıyla devam etmiştir (Ay, 2017).

Epilepsi tarihindeki büyük ilerlemeler 18. ve 19. yüzyıllardan çok daha sonra ortaya çıkmıştır. Bu dönemde epilepsi üzerine teoriler sağlam bir bilimsel temelde formüle edilmiş ve ilk kez hastalara insan gibi muamele sağlanmıştır(Vatanoğlu-lutz ve Ataman, 2016).

Yakın zamana kadar, epilepsinin prognozu kötümserlikle görülmüştür. Hipokratlar yetişkinlikte başlayan nöbetlerin ölüme kadar sürdüğüne inanıyordu. Gowers, “nöbetlerin kendiliğinden sona erdirilmesinin, herhangi bir vakada beklenilemeyecek kadar nadir bir olay olduğunu kabul etmiştir. Ek olarak, anti-epileptik ilaç tedavisinin hazır bulunmadığı kaynak yoksul ülkelerden yapılan epidemiyolojik araştırmalar, tedavi edilmemiş epilepsi seyrinde önemli bir ışık tutmuştur. Epilepsinin “doğal tarihi” nin bu tamamlayıcı kaynaklarından gelen kanıtların epidemiyolojik bir yorumunu sağlamayı amaçlıyoruz. Kanıtlar gözden geçirilmeden önce, güçlü ve zayıf yönlerini değerlendirmek önemlidir, böylece sonuçlar uygun bağlamda çizilebilir (Kwan, 2004).

2.1.1.Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi

Epilepsinin en önemli belirtisi, epileptik nöbetlerdir. Bu nöbetler, genellikle bilinç kaybı, kas aktivitesinde artış veya anormal bir duyumla vücudun anormal bir fonksiyonu olarak görülür. İnsan beyin dinamiklerini araştırmak için noninvaziv teknikler arasında, EEG vardır. EEG sinyali, değerli içgörü ve epileptik bozukluklara neden olan mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. İnsan beyinde çok karmaşık bir şekilde birbirine bağlı milyonlarca nöron bulunduğundan, ortaya çıkan EEG sinyali doğada karmaşık, doğrusal ve durağan olmayan bir durumdur. Durağan olmayan bir sinyal, ortalama ve varyans gibi temel istatistiksel özellikleri zamanla sabit kalmaz. Sinyallerin durağan ve / veya çok bileşenli olduğu birçok uygulamada analiz, tespit ve sınıflandırma gereklidir. Son zamanlarda EEG analizi, epilepsi nöbet tespit tanısına odaklanmıştır (Juarez ve ark., 2015).

Beynin yapısını veya işlevini rahatsız eden herhangi bir beyin bozukluğu epilepsiye neden olabilir. Bunlar arasında doğum kusurları, beyin tümörleri,

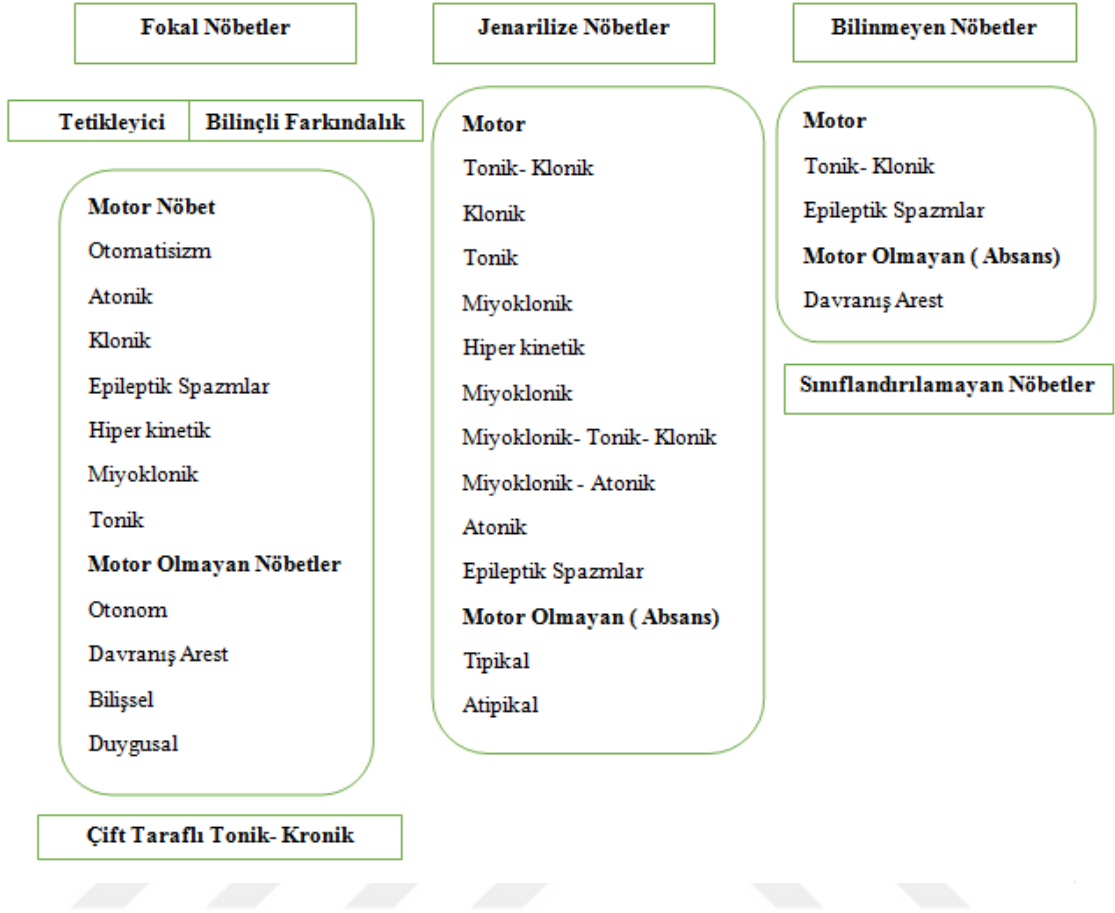
enfeksiyonlar, yaralanmalar, iskemi veya anoksi, serebrovasküler hastalık, kortikal gelişim bozuklukları, kromozomal anormallikler, nörokutanöz bozukluklar, dejeneratif beyin bozuklukları yer alır. Ayrıca bazı epilepsiler genetik olabilir. Bu, bazı genlerin fiziksel ve zihinsel belirtilerle, epileptik nöbetlerle ya da tek başına kendini gösteren beyin bozukluklarına neden olabileceği anlamına gelir. Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak yarısında epilepsi nedeni belgelenemez. Bu bazen “idiyopatik epilepsi” olarak adlandırılır (Valeta, 2017).

Epilepsi tanısı, primer olarak nöbetlerin tanımının yanı sıra hastanın tıbbi özgeçmişine ve fiziki bulgularına da dayanmaktadır. EEG ve diğer yöntemler tanıyı desteklemek ve kesinleştirmek için kullanılmasının yanı sıra, gözlenen hem iktal hem de interiktal anormallikler epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısını koymakta yardımcı olur (Baykan ve ark., 2004).

2.1.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Beyinde, elektriksel aktiviteyi indükleyen faktörler ile onu kısıtlayan faktörler arasında bir denge vardır. Bu faktörlerden birinin bozulması nedeniyle, anormal elektriksel deşarjlar meydana gelir ve komşu hücrelere yayılır. Nöbetler aşırı miktarda elektrik deşarjına verilen fiziksel reaksiyonlardır. Nöbetler ayrıca saldırı veya konvülsiyon olarak da bilinir (Eroğlu, 2012).

Epilepsi, nöbetlerin başladığı beynin bulunduğu yere ve nasıl yayıldığına bağlı olarak iki alt tipe ayrılabilir. Bir yandan, genel jeneralize epilepside nöbetler tüm beyni kapsayan yaygın bir elektrik deşarjı ile başlarken, kısmi krizler beynin sınırlı bir bölgesinde elektriksel deşarj ile başlar. Bu tip epilepsi, kısmi nöbetler sırasında temporal, frontal, oksipital ve parietal lob epilepsisine giren beyin lobuna dayanarak daha fazla sınıflandırılabilir (Mierlo ve ark., 2014).



Şekil 1. ILAE 2017 Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflandırılması (Fisher ve ark., 2017)

2.1.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modelleri, epileptik nöbetlerin patofizyolojisini değerlendirmek ve yeni etkili anti-epileptik ilaçlar aramak için geliştirilmiştir. Yapılacak olan çalışmaların amacı, epilepsiler için hangi modelin seçilmesi gerektiğini belirler. Bu tür çalışmaların üç amacı olabilir:

1. Yeni ilaçlar geliştirmek,
2. Mekanizmaları keşfetmek,
3. Temel olaylar ile epilepsi olaylarının gelişimi arasındaki ilişkilerin belirlenmesi (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

İdeal bir epilepsi modeli aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

1. Nöbetler kendiliğinden tekrarlayan nöbetler olmalı,
2. Nöbetler insanlarda ki nöbetlere benzer olmalı,
3. EEG paterni, ilgili epilepsi tipine benzer olmalıdır.

4. Nöbet sıklığı, ilaçların akut ve kronik etkilerini test etmek için yeterli olmalıdır (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

Ancak, tüm bu kriterleri karşılayan tek bir model yoktur. Bazı araştırmacılar, nöbetlere, insanlarda ki nöbetlere göre değil, epilepsi modelinin oluşumuna göre sınıflandırır (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

DeneySEL modeller, bu sınıflandırmaya göre üç gruba ayrılır:

1. Kimyasal konvülsiyonlar veya elektriksel uyarım,
2. Refleks epilepsileri
3. İdiopatik epilepsiler tarafından indüklenen deneySEL nöbetler (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

Tablo 1. DeneySEL epilepsi hayvan modelleri

Parsiyel
➤ Basit Parsiyel
➤ İnhibitör amino asit blokerlerinin fokal veya topikal uygulanması (Penisilin,
➤ Bikukulin, Pikrotoksin, Striknin)
➤ Kortikal olarak uygulanan metaller (Aliminyum, Kobalt,Çinko, Demir)
➤ Akut fokal elektriksel uyarım
➤ Glutamat agonistleri
➤ GABA geri çekilmesi
➤ Kompleks Parsiyel
➤ Tetanoz toksini
➤ Kainik asitin sistemik/intrahipokampal enjeksiyonu
➤ Sistemik quiskualik asit, Sistemik domoik asit
➤ Pilocarpin veya somanın sistemik uygulanması
➤ Jeneralize (tonik, tonik-klonik, absans modeller)
Maksimal elektroşok
Kimyasal konvulsanlar
➤ Glutamat agonistleri (Domoik asit, NMDA, Quiskualik asit, Kainik asit)
➤ GABA antagonistleri (PTZ, Bikukulin, Pikrotoksin)
➤ Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) inhibitörleri (Thiosemikarbazit, 3-Merkaptopropionik asit, Allilglisin)
Genetik modeller

Tablo 1. Deneysel epilepsi hayvan modelleri (Devamı)

Absans modeller
➤ Talamik stimülasyon, Sistemik düşük doz pentiretetzol (PTZ)
➤ Kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu
➤ γ -Hidroksibütirat, İntraserebroventriküler opiatlar
➤ CO ₂ geri çekilme nöbetleri,
➤ Genetik modeller

(Kılıçoğlu'dan, 2014)

2.1.4. Penisilinle Uyarılmış Deneysel Epilepsi Modelleri

Penisilin G, Gamma-Aminobütirik Asit'e (GABA) bağlı inhibisyonu bozan ve fokal epilepsi modellerinde yaygın olarak kullanılan bir GABA reseptör blokerdir (Mäkiranta ve ark., 2005). Kimyasal konvülzanlar, nöbetlerin kolayca ve hızla uyandırılması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın antibiyotik olan penisilin (bir kimyasal konvulsant), beyin enfeksiyonlarına karşı beyin için uygulandığı nöroşirürji prosedürleri sırasında keşfedilmiştir. Penisiline batırılmış pamuklu bir pledget, maruz kalan sıçan veya kedi korteksi üzerine yerleştirildiğinde, bölgesel olarak yerleştirilmiş elektrotlar, birkaç dakika içinde yinelenen interiktal diken kaydeder. Bu deşarjlar korteksten kaydedilen insan interiktal sivri uçlarına benzemektedir. Odak bölgedeki interiktal başak nöronları sırasında eşzamanlı olarak ateşleme eğilimi gösterir. Eğer penisilin neokorteks içine enjekte edilirse, enjekte edilen kortikal bölge epileptik nöbetlerin bir kaynağı haline gelir. Penisilin epilepsi (PE) modeli, epilepsinin nöronal temeli ile ilgili soruları yanıtlayan en önemli modellerden biridir. Bu model aynı zamanda nöbet aktivitesinin yayılımının analizi için de uygundur. PE modeli, deneysel epilepsi çalışmaları alanında en kullanışlı akut modellerden biridir. Bu model aynı zamanda epileptojenik nöbet aktivitesinin eşzamanlı yayılması ve analizi için oldukça gereklidir. Akut parsiyel epilepside olduğu gibi EEG kayıtlarının, penisilin yüzeyine kortikal yüzey ile ulaşılmasını sağlar. Penisiline bağlı epileptik aktivite odaklanmaya başlamasına rağmen yayılır ve genel epilepsiye neden olur. PE modeli, verilen dozla orantılı olarak, sıçanlarda hipokampus ve hipokampal volüm azalmasının CA1-CA2-CA3 alt alanlarında nöronal kayba yol açar (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

2.1.5. Temporal Lob Epilepsisi

Temporal lob epilepsisi (TLE) klinik olarak epilepsinin temporal lob medial bölgeleri tarafından amigdala ve hipokampus gibi en sık görülen formudur (Zarrinkhamed ve ark., 2017). TLE genel olarak, hipokampus, entorhinal korteks ve amigdala'da mesial temporal skleroz (MTS), hücre hasarı ve glioz ile ilişkilendirilmiştir (Wu ve ark., 2018). TLE'deki nöbetler genellikle anti-epileptik ilaçlara karşı dirençlidir. (Lévesque ve ark., 2016). Tıbbi olarak dirençli TLE'li hastalarda tipik bulgu, hipokampustaki nöron kaybıdır. Nöronal kayıp özellikle hipokampusun CA3, CA1 ve hiler alt bölgelerini etkilemektedir (Vivash ve ark., 2011).

Günümüzde, TLE için cerrahi müdahale başlıca tedavi seçeneğidir. Fakat cerrahi müdahale geçirmiş hastaların sadece %70'inde nöbetler sonlanmıştır (Wu ve ark., 2018). Cerrahi başarısızlığın nedenleri hastadan hastaya değişmektedir, bu nedenle cerrahi rezeksiyonun hazırlanması ve planlanması için epileptojenik bölgenin doğru belirlenmesi önemlidir. TLE'nin bilinen ilk cerrahi müdahalesi 1886'da Horsely tarafından gerçekleştirilmiştir (Blinston, 2017). TLE'nin tedavisi, çok seviyeli mikro-devre değişikliklerine neden olan moleküler, hücresel ve sinaptik mekanizmaların karmaşıklığı nedeniyle zordur. TLE'den sorumlu mekanizmaları daha iyi anlamak için, birkaç hayvan modeli geliştirilmiştir ve bu modeller TLE'ye önemli bilgiler sağlamıştır (Neumann ve ark., 2017).

2.2. Beyin

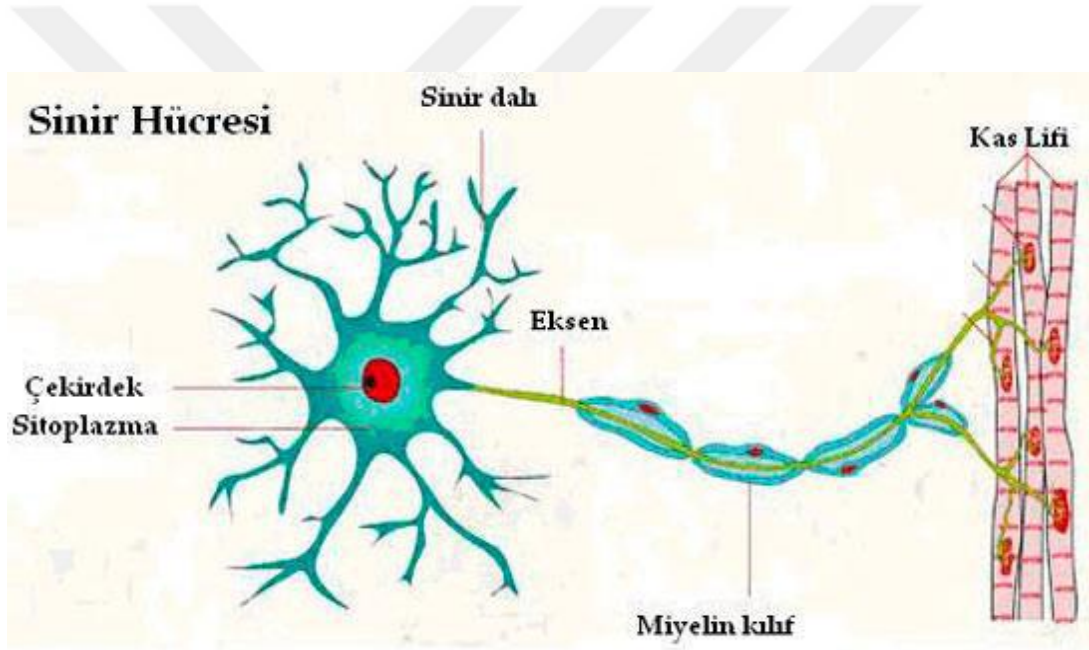
MSS'nin kafatası içerisinde kalan kısmına tüm beyin (encefalon) adı verilir (Ökdem, 2013). "Uyuyan dev" olarak da tanımlanan beyin, öğrenme ve diğer bütün zihinsel işlemlerin merkezidir (Avcı ve Yağbasan, 2008). Vücut hareketlerinin kontrolü, organların bir düzen içerisinde çalışması, öğrenme, düşünme, hatırlamadan sorumlu ve birden fazla işlevi eş zamanlı olarak yerine getiren bir organımızdır (Keleş ve Çepni, 2006). İnsan beyni yaklaşık 1400 gr ağırlığındadır ve vücut ağırlığının % 2'si kadardır (Kurtoğlu, 2013) ancak toplam enerji alımının yaklaşık % 20'sini tüketir (Dunbar, 1998).

Beyin denilince ilk olarak akla gelen düşünebilme, hafıza, şuurluluk gibi önemli fonksiyonlardır. Fakat beyinin çok karmaşık fonksiyonlarından birkaçıdır. Bunların yanısıra birçok fonksiyonu daha vardır. Çevremizdeki ya da vücudumuzdaki tüm uyarılar, sorumlu reseptörler aracılığıyla alınarak, sinir impulsları şeklinde beyne

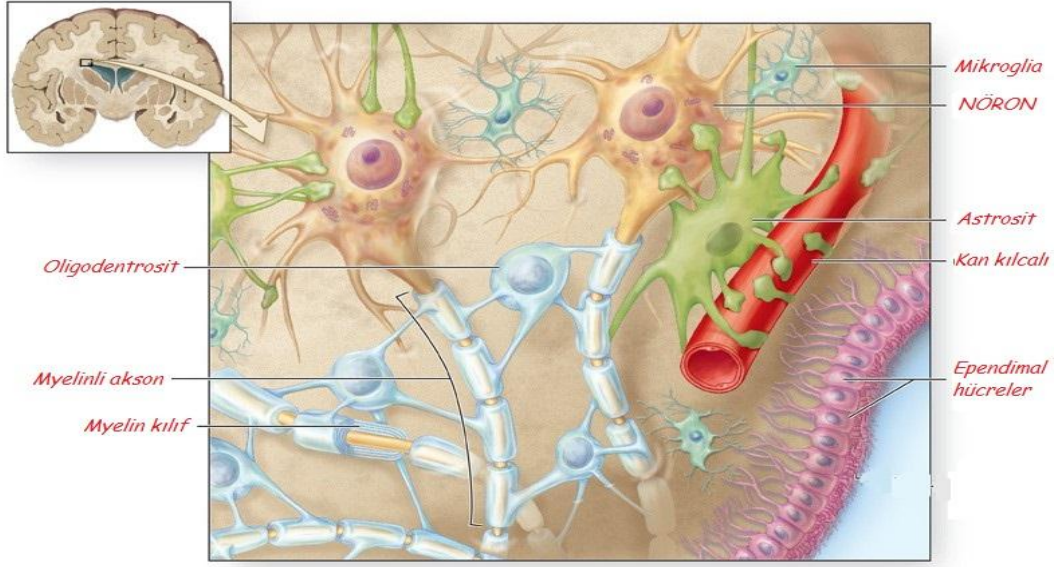
iletilir. Beyin, gelen bilgileri inceler, değerlendirir ve en sonunda korteksinde duyu olarak anlamlandırılır (Kurtoğlu, 2013).

2.2.1. Beynin Yapısı ve Fizyolojisi

Beyin, kafatasının içinde üç kat beyin zarı ile örtülüdür. Gri ve pembe-beyaz renkte, buruşturulmuş bir kâğıt görüntüsüne sahiptir. Gri renk görüntüsü nöron (sinir hücreleri) topluluklarından, pembe-beyaz renk ise sinir bağlarından kaynaklanmaktadır. İnsan beyinde yaklaşık olarak 100 milyar hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerin 10–15 milyarı nöron (Şekil 2) olarak adlandırılan öğrenme ve düşünmeyi sağlayan sinir hücreleri, diğerleri ise glia(Şekil 3) olarak adlandırılan temizlik ve beslenme gibi işleri yürüten yardımcı hücrelerdir (Keleş ve Çepni, 2006).



Şekil 2. Temel kısımları gösterilen sinir hücresinin yapısı (Erol'dan, 2017)



Şekil 3. Glia hücre yapısının mikroskopik görüntüsü (Kısa'dan, 2017)

2.2.2. Beyin Yarıküreleri (Hemisfer)

Beynimizin dışında bulunan kabuk sağ ve sol olmak üzere iki yarıküreye ayrılmıştır. Anatomik yapıları bakımından birbiriyle aynı olan bu yarıküreler yerine getirdikleri görev bakımından değişiklik göstermektedirler (Tablo 2) (Jensen, 2006). Beynin sol ve sağ yarıkürelerinin işlevlerini açıklayan 'split brain' kavramı, 1970'lerde ortaya çıkmıştır (Keleş ve Çepni, 2006).

Tablo 2. Beyin Yarı Kürelerinin (Hemisfer) işlevleri

Sol Hemisfer	Sağ Hemisfer
<ul style="list-style-type: none"> • Parçalı, sıralı • Zihinsel, entelektüel • Düzenleme • Çözümsel analitik • Mantıksal/Rayonel • İsimleri hatırlama • Makul, rasyonel • Problemleri parçalara ayırarak çözme • Çizgisel düşünme • İşitsel • Yazmayı ve konuşmayı tercih etme 	<ul style="list-style-type: none"> • Bütünsel • Sezgisel • Kendiliğinden anında olan • Yaratıcı/duyarlı, hassas • Duygusal • Yüzleri hatırlama • Duygularıyla hareket etme • Bütüne bakarak problem çözme • Üç boyutlu düşünen • Görsel • Resim yapma/çizme ve dokunulacak

Tablo 2. Beyin Yarı Kürelerinin (Hemisfer) işlevleri (Devamı)

<ul style="list-style-type: none">• Konuşulan talimatları takip etme• Doğru/yanlış, çoktan seçmeli ve eleştirmeli testleri tercih etme• Az risk alma• Ayrıntılara bakma• Vücudun sağ tarafını kontrol etme• Matematiksel düşünme• Somut düşünme• Dil öğrenme becerisi• Bir şey için bir müddet düşünür.• Sözlü dil kullanma	<ul style="list-style-type: none">• Yazılı veya kanıtlanmış talimatları takip etme• Yazılı sınavları tercih etme• Çok risk alma (az kontrol ile)• Benzer özelliklere bakar• Vücudun sol tarafını kontrol etme• Rastgele ve açık uçlu düşünme• Soyut düşünme• Müzikal yetenekler• Eşzamanlı düşünme• Jest, mimik, duygular ve vücut dili ile yorumlama
--	--

(Avcı ve Yağbasan'dan, 2008)

2.2.3. Beynin Bölümleri

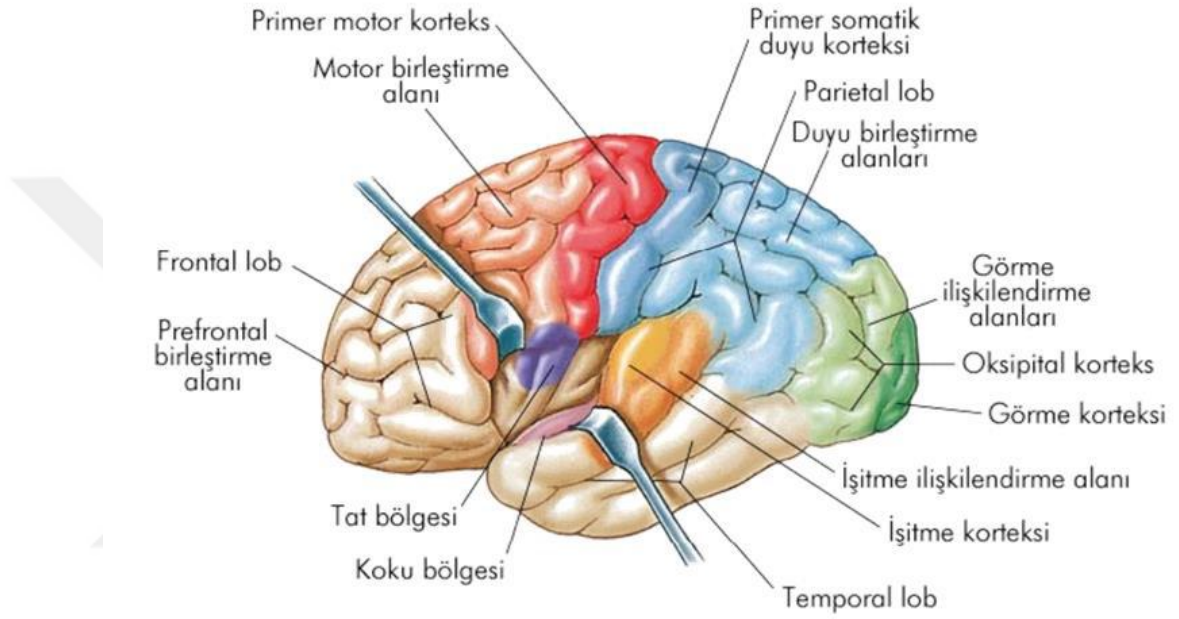
İnsan beyni ve bölümlerinin gelişimi gebelikten sonraki yaşamın ilk 1,5 yılını kapsar, beyin gelişim oranı fetal hayatta ve doğum sonrası ilk aylarda en fazladır. Beyin gelişimi 2 yaşına kadar erişkin beyninin %80-90'ına ulaşır (Kurtoğlu, 2013).

Beyin (cerebrum), beyincik (cerebellum) ve beyin sapı olmak üzere üç ana bölümden meydana gelir. Beyin anatomik olarak ön beyin, orta beyin ve art beyin şeklinde üç kısma ayrılır: Ön beyin (prosencephalon), omurgalılarda beynin en önde yer alan bölümüdür. Orta beyin (mesencephalon), beynin en küçük parçasıdır. Arka beyin (rhombencephalon), omurgalılarda MSS' nin gelişimsel sınıflandırılmasında yer alan bir bölümdür (Ökdem, 2013).

- **Frontal lob:** Yarıkürenin ön ucundan merkezi sulkusa uzanır. Frontal lobun arka alanları, dil ve gönüllü hareket dahil olmak üzere motor fonksiyonlarında uzmanlaşmıştır; Ön alanlar öğrenme, planlama ve kişiliğimiz ve davranışlarımız gibi diğer daha yüksek psikolojik süreçlerde yer alır (Kalkavan, 2016).
- **Oksipital lob:** Yarıkürenin arkasındadır ve görsel uyaranların yorumlanmasında yer alır (Kalkavan, 2016).
- **Parietal lob:** Oksipital lob ve frontal lob arasındaki üst ve dış bölgelerdedir. Ağrı, sıcaklık ve dokunma dahil olmak üzere cildin duyuşal işlevlerinde rol

oyun ve ayrıca boyut, şekil, mesafe, titreşim ve dokuları da yorumlar. Diğer alanlar da bilişsel ve entelektüel süreçlerde önemlidir (Kalkavan, 2016).

- **Temporal lob:** İşitme merkezlerini, dil anlayışını, bilgileri hafızaya alma ve geri çağırma ve konuşma merkezi de dahil ilgili alanları kontrol eder. Beynin diğer alanları da hafızayı etkiler. Temporal lobun ön ve alt alanları, limbik sistemin kokusu ve fonksiyonları ile ilgilidir (Kalkavan, 2016).



Şekil 4. Beynin duyu alanları ve lobları (Erol'dan, 2017)

2.3. Elektroensefalografi (EEG)

1929'da Avusturyalı bir hekim Hans Berger, kafa derisine yerleştirilen elektrotların çeşitli elektriksel aktivite modellerini tespit edebildiğini keşfetmiş ve beyin akımlarının, uyku, anestezi ve epilepsi gibi beynin fonksiyonel durumuna göre değişebildiğini öne sürmüştür. Bunlar, nörofizyoloji adı verilen yeni bir tıp bilimi dalı oluşturulmasına yardımcı olan devrimci fikirlerdir (Kuru, 2015). EEG, beynin elektriksel aktivitesini kaydetmek için elektrofizyolojik bir izleme yöntemidir. İnvaziv elektrotlar bazen spesifik uygulamalarda kullanılmasına rağmen, genellikle elektrotlar kafa derisi boyunca yerleştirilirken non-invazivdir. EEG beyinin nöronlarındaki iyonik akımdan kaynaklanan voltaj dalgalanmalarını ölçer. Klinik bağlamda EEG, kafa derisi üzerine yerleştirilen çoklu elektrotlardan kaydedildiği gibi, beynin kendiliğinden

elektriksel aktivitesini bir süre boyunca kaydetmeyi ifade eder. Teşhis uygulamaları genellikle EEG'nin spektral içeriğine, yani EEG sinyallerinde gözlemlenebilen nöral salınımlarına odaklanır (Kalkavan, 2016).

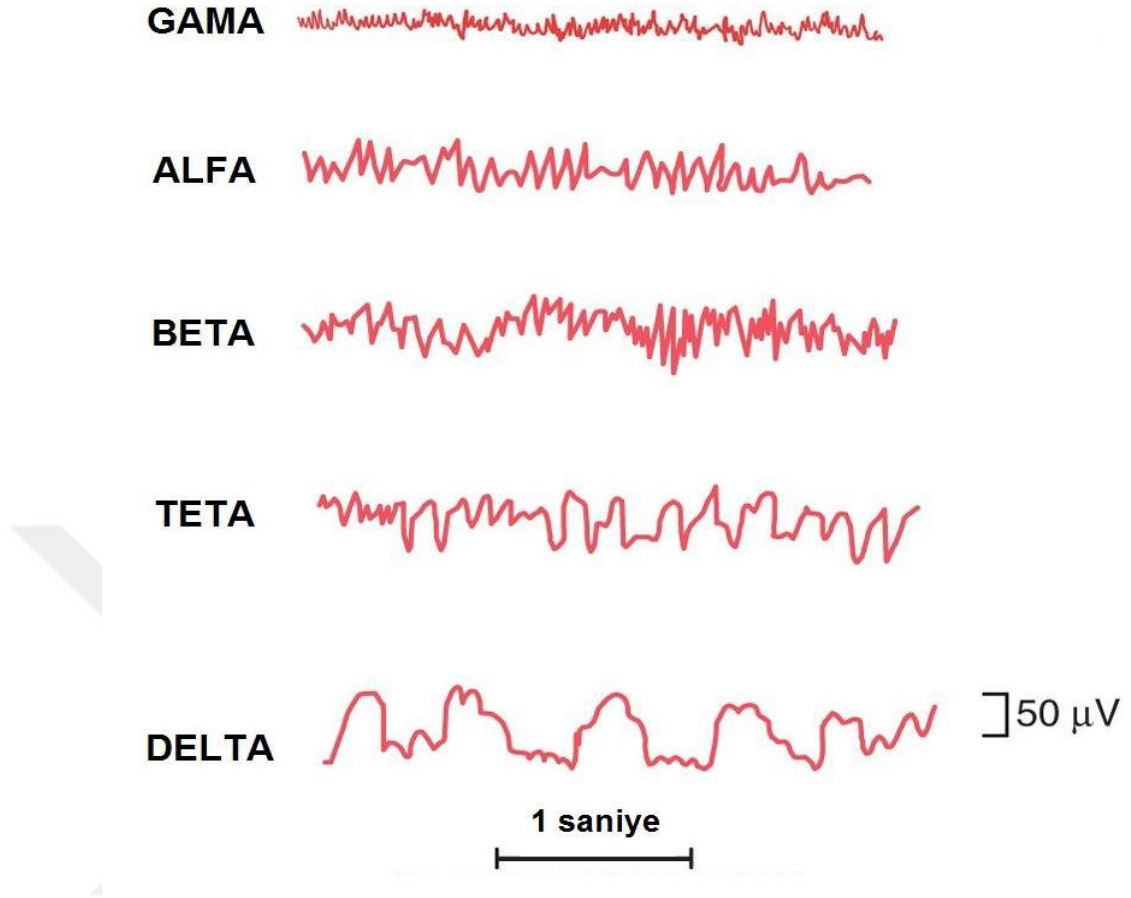
Delta Dalgaları (0.5-3 Hz):0.5 ve 3 Hz arasında meydana gelen delta beyin dalgaları, insanlarda kaydedilen en düşük frekanstır. Ayrıca yüksek genliğe sahiptirler. Delta dalgaları, yoğun meditasyonun yanı sıra, en derin (rüyasız) uyku seviyeleri ile ilişkilidir (Kalkavan, 2016). İyileşme ve rejenerasyon bu durumda uyarılır ve bu nedenle derin restoratif uyku iyileşme süreci için çok önemlidir (Kuru, 2015).

Alfa dalgaları (8-13 Hz):Alfa dalgaları korteks, oksipital lob ve talamik bölgelerde bulunan 8-13 Hz frekansında nöral salınımlardır. Tipik olarak alfa dalgaları elektroensefalogram veya EEG ile tespit edilir. EEG kayıtları, insan kafa derisinde bir dizi elektrotun yerleştirilmesiyle başlar. EEG daha sonra beyindeki nöronların iyonik akışlarından voltaj dalgalanmalarını ölçecektir. EEG, bu dalgalanmaları tespit eder ve bunları bir dalga veya salınım olarak temsil eder ve hangi zamanlarda etkinleştirildiklerini ve hangi sıklıkta olduğunu gösterir. Alfa dalgaları tipik olarak büyük genliklere sahiptir ve orta düzeyde beyin aktivitesi sırasında ortaya çıkar. Spesifik olarak, Alfa dalgaları oluşur ve birey geçici olarak boşta kalır, ama yine de uyarılır. Bu dalgaların uyku veya uyuşuk bir halde gerçekleşmesi için önemli miktarlarda atipiktir. Fonksiyonel olarak, alfa dalgaları korteksteki alanları inhibe eder ve nöronlar arasında ağ oluşturmada hayati bir rol oynar (Desai ve ark.,2015).

Beta Dalgaları (12-40 Hz): Beta dalgaları hızlı ve sık olmaları nedeniyle yüksek frekans ve düşük genliklidir. Bu dalga türleri gama dalgalarına benzer fakat gama dalgalarının yoğunluğuna göre daha azdır. Bu dalgalar 12Hz-40Hz'de meydana gelse de, öğrenme, odaklanma ve mantıksal düşünme ile ilgilendirilir. Yine, yüksek miktarlarda strese neden olabilirken, düşük miktarlarda hayal kurma veya düşük motivasyon ile ilişkili olabilir. Enerji içecekleri, kafein veya nootropikler gibi uyarıcıları kullanarak beta dalgaları artırılabilir. Ayrıca Beta dalgaları düşük beta (12-15Hz), beta (15-22Hz) ve yüksek beta (22-38Hz) olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Bunlar sırasıyla Beta1, Beta2 ve Beta3 olarak da bilinir. Beta beyin dalgalarının alt uçları en yaygın olanıdır ve uyanık yaşamlarımıza hakim olma eğilimindedir. Yüksek frekanslar odağı ve farkındalığı artırabilir, yaratıcılık ve duygusal farkındalığı azaltır (Kalkavan, 2016).

Gama Dalgaları (40-100 Hz):Gama dalgaları beynin farklı bölgeleri arasındaki iletişim ile ilişkilidir. Daha yüksek işlemlerde yer alır ve yeni bilgi öğrenirken veya sporla uğraşırken oluşturduğumuz dalgalardır. Öğrenme güçlüğüne sahip olanlar çoğunlukla ortalamasından daha düşük gama dalgalarına sahip olurken, çok fazla kaygı ve strese neden olabilir. Gama dalgaları, bizi son derece uyanık ve hassas duyuları bağlamak için de idealdir. Gama dalgalarını teşvik etmek için meditasyon gösterilmiştir (Kalkavan, 2016). Ayrıca 40 Hz frekansındaki gama dalgaları nöronal devrelerin kurulması ile ilgilidir. Bu dalganın yokluğunun, çoğu zaman talamik hasarın bir sonucu olarak, bilinçli farkındalığın artık oluşamayacağı ve kişinin derin bir komaya girdiği kaydedilmiştir. Gamma dalgaları, bir fare popülasyonunda bir dizi hızlı spin interneuronu uyarılmıştır (Desai ve ark.,2015).

Teta dalgaları (4-8 Hz): Uyku sırasında teta ritmi normal bir ritim olarak ortaya çıkar. Küçük çocuklarda, bu durum 4 aylık ila 8 yaş arasındaki uyuşukluk döneminde ön-orta bölgeler üzerinde bir üstünlük ile ortaya çıkar. Yetişkinlerde, teta yavaşlama, uyuşukluk sırasında yaygın olarak veya arka kafa bölgelerinde gerçekleşebilir. Teta dalga formları yaşlı yetişkinlerde temporal bölgeler üzerinde mevcut olabilir (Kuru, 2015).



Şekil 5. Frekans ve amplitüdüne göre beyin dalgaları (Kocacan'dan, 2013)

2.4. Egzersizin Faydaları

Fiziksel aktivite, “enerji bağımlılığı gerektiren iskelet kasları tarafından üretilen bedensel hareket” ve fiziksel aktivite olarak bir veya daha fazla bileşenin iyileştirilmesi veya sürdürülmesi için planlanmış, yapılandırılmış, tekrarlayıcı ve amaca yönelik olarak tanımlanır (Allendorfer ve ark., 2018). Egzersiz sayesinde kas ve eklem hareketliliğinin korunması ve artırılması sağlanır. Ayrıca kasların tonusunda artış şekillenir ve eklemlerin hareketlere karşı dayanıklılığını geliştirir. Fiziksel aktivite kemik mineralizasyonunda artışa sebep olarak osteoporozun önlenmesine yardımcı olur. Egzersiz ile kas dokusu tarafından kullanılan oksijen ve enerji miktarı artırılarak koruyucu etki de sağlanır (Kılıç, 2014). Düzenli fiziksel egzersiz hem epidemiyolojik hem de hayvan çalışmalarında bilişsel işlevle ilgili önemli sonuçlara yol açmaktadır. Dahası, fiziksel egzersiz nöronları nörodejeneratif bozuklukların başlangıcı dahil olmak

üzere yaşlanma ile ilişkili zararlı değişikliklere karşı korur (Marques-Aleixo ve ark., 2015).

2.5. Spor Branşlarının Epilepsi Üzerindeki Etkisi

Yakın zamana kadar, epilepsisi olan kişilerin spor faaliyetlerine katılmaları şiddetle tavsiye edilmemiş ve hatta yasaklanmıştır. Bu tavsiye geleneksel olarak spora katılımın potansiyel teorik riskleri konusunda yaygın olarak sağduyulu ve ılımlı bir yaklaşıma dayandırılmıştır. Bu tavsiyenin arkasındaki mantık, belirli egzersizler sırasında bir nöbetin ortaya çıkmasının, katılımcı için önemli bir risk oluşturabileceği endişesini içermiştir. Örneğin; temas sporları sırasında tekrarlanan veya şiddetli kafa travmasının epilepsili olduğu bilinen bir hastada nöbetleri alevlendirebileceği ileri sürülmüştür. Bu endişeler ve riskler hala devam etse de, en son kanıtlar daha az gerekçeli ve daha az ılımlı bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır (Parnia, 2006).

Epilepsili bir kişinin spesifik fiziksel aktivitelere veya sporlara katılıp katılamayacağını belirlemek, özellikle de aktivite sırasında ortaya çıkabilecek bir nöbet riskinden dolayı klinik açıdan dikkatli değerlendirme gerektirir. Göz önüne alınacak faktörler, sadece spor türü ve nöbet olasılığı değil aynı zamanda nöbetlerin türü ve ciddiyeti, nöbet tetikleyici faktörlere ilişkin geçmiş de dikkate alınmalıdır. Tıbbi geçmiş, nöbet ile ilgili kazalar ve yaralanmalar, nöbet süreleri, tedaviye bağlılık derecelerini saptamak için önemlidir. Bu nedenle, epilepsisi olan bir kişi için spesifik bir spor branşı ya da fiziksel aktivite seçmek için, uzman kişilerden tıbbi tavsiye alması gerekmektedir (Capovilla ve ark., 2016).

Grup-1 spor branşları (önemli risk yok)

- Atletizm (2. grupta listelenen sporlar hariç)
- Toplu temas sporlarının çoğu (judo, güreş vs.)
- Beyzbol
- Basketbol
- Kriket
- Çim hokeyi
- Futbol
- Ragbi

- Voleybol
- K rling
- Dans
- Golf
- Raket sporları (squash, masa tenisi, tenis vb.)
- Bowling

Grup-2 spor branşları (epilepsi hastaları için orta düzeyde, seyirciler için riski yok)

- Alp disiplini (Kayak)
- Okçuluk
- Atletizm, biatlon, triatlon, modern pentatlon
- Kano
- Olası yaralanmalara ( rneğin, boks, karate vb.) ilişkin toplu temas sporları
- Bisiklet
- Eskrim
- Jimnastik
- At binme (olimpik atlı etkinlikleri - dresaj, gösteri atlama)
- Buz hokeyi
- Atıcılık
- Kaykay
- Paten
- Snowboard
- Yüzme
- Su kayağı
- Ağırlık kaldırma

Grup-3 spor branşları (epilepsi hastaları ve seyirciler için yüksek riskli)

- Havacılık
- Tırmanma
- Kule atlama dalış (platform, sıçrama tahtası)
- At yarışı (rekabetçi)
- Motor sporları

- Paraşütle atlayış
- Rodeo
- Tüplü dalış
- Kayakla atlama
- Tek kişilik yelken
- Sörf, rüzgar sörfü (Capovilla ve ark., 2016).

Listelenen spor branşları kategorilendirildiğinde, epilepsi hastalarının spesifik aktivitelere katılıp katılmayacağı konusunda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Bunlar; sporun türü, nöbet olasılığı, nöbetlerin tipi ve şiddeti, nöbeti tetikleyici faktörler, nöbet geçirmenin olağan zamanı ve kişinin tutumudur. Doğru spor branşının tercihi ile birlikte epilepsi hastalarının yaşam standartlarında iyileşme görülebilir (Capovilla ve ark., 2016).

Yetişkin hayvanlardan yapılan çeşitli çalışmalar, farklı fiziksel aktivite türlerinin zihinsel ve fiziksel sağlık için birçok faydaya sahip olduğunu göstermesine rağmen, epilepsi için egzersizin sonuçları hala tartışmalıdır (Tutkun ve ark., 2010).

2.6. Amino Asitlerin Genel Özellikleri ve Yapısı

Amino asitler, bir amin (-NH₂) ve karboksilik asit (-COOH) grupları içeren biyolojik olarak önemli organik maddeler olarak ve bunların içinde belirli bir yan zincirle birlikte tanımlanmıştır. Organizma tarafından sentezlenemeyen yirmi iki temel amino asit vardır ve diyetle alınmalıdır. Amino asitler, bakım, büyüme, bağışıklık ve üreme için gerekli olan metabolik yollara katılır. Bunlar, peptidlerin ve proteinlerin yapısal birimleridir ve ayrıca hormonlar ve azotlu maddeler için önemli öncülerdir (Aktaş, 2014).

Vücutta sentezi hiç yapılamayan ya da yetersiz miktarda yapılan amino asidin 10 tanesi esansiyel, diğer 10 tanesi de esansiyel olmayan olarak gösterilmektedir. Proteinlerdeki amino asitler, peptid bağları ile bağlanarak, uzun zincirler oluştururlar. Bazı komplike protein molekülleri peptid bağlarıyla bağlanmış binlerce amino asit içermektedir. Hayvan proteinlerinde normal olarak bulunan amino asitlerden 10 tanesi hücrelerde sentezlenebilirken, diğer 10 tanesi ise ya hiç yapılamaz ya da vücut gereksinimini karşılamayacak kadar az yapılır. Sentezlenemeyen bu ikinci grup amino asitlere esansiyel amino asitler denilmektedir. Esansiyel kelimesinin kullanımı diğer 10

“esansiyel olmayan” amino asitlerin protein yapımında aynı temel görevi yapmadığı anlamına gelmez; ancak vücutta sentezlenebildiklerinden diyetle bulunmaları şart değildir (Karadağ, 2013).

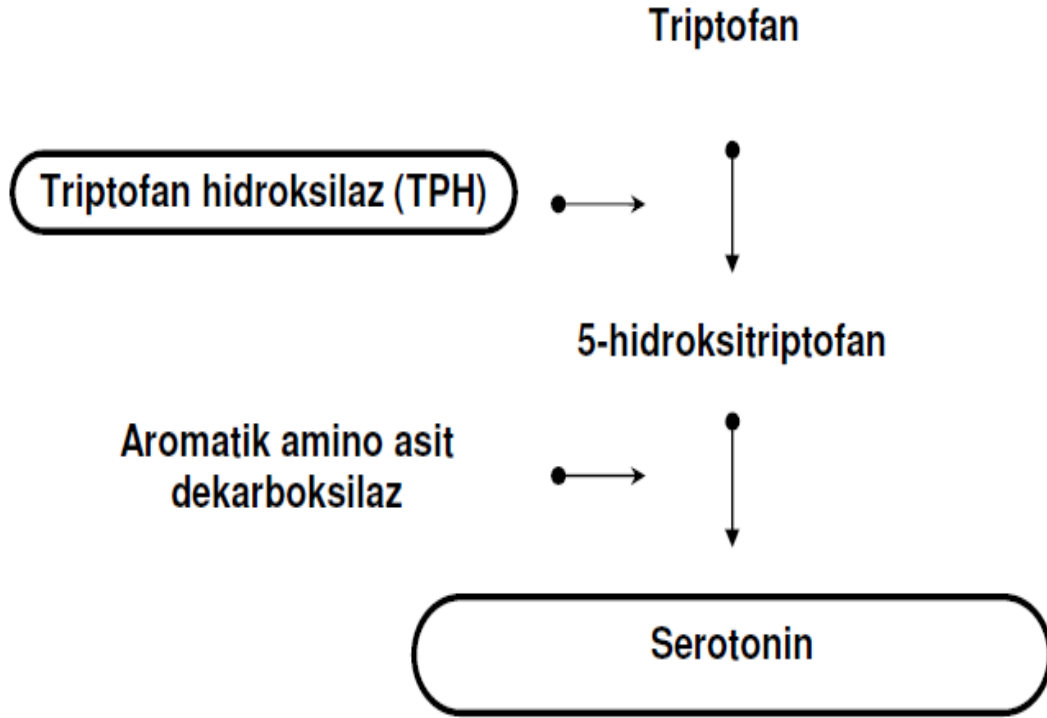
Tablo 3.Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler

Esansiyel Amino Asitler	Esansiyel Olmayan Amino Asitler
1. Treonin	1. Glisin
2. Metiyonin	2. Alanin
3. Valin	3. Serin Asit
4. Lösin	4. Sistein
5. İzölösün	5. Aspartik
6. Lizin	6. Glutamik Asit
7. Arginin	7. Asparagin
8. Fenilalin	8. Glutamin
9. Triptofan	9. Tirozin
10. Histidin	10. Prolin

(Karadağ'dan, 2013)

2.6.1. 5-Hidroksitriptofan

5-HTP, vücut tarafından esansiyel amino asit l-triptofandan doğal olarak üretilen bir aromatik amino asittir. Afrika bitkisi Griffonia simplicifolia tohumlarından ekstraksiyon ile ticari olarak üretilen 5-HTP, 30 yılı aşkın bir süredir klinik olarak kullanılmaktadır. Depresyona ek olarak, 5-HTP'nin terapötik uygulamasının, fibromiyalji, uykusuzluk, obezite, serebellar ataksi ve kronik baş ağrılarına bağlı aşırı yeme de dahil olmak üzere çok çeşitli durumların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (ve ark., 2006).



Şekil 6. Triptofandan Serotonin Sentezi (Etöz'den, 2006)

5-HTP kolayca KBB'yi geçer ve 5-HT'nin MSS sentezini etkili bir şekilde artırır (Turner ve ark., 2006). MSS'de azalan 5-HT seviyeleri, depresyon, uyku döngüleri ve stres gibi birçok davranışsal ve zihinsel durumla ilişkilidir. 5-HT'nin kendisi, KBB'yi geçemez, bu nedenle, 5-HT, 5-HTP biyosentetik öncüsü, bu 5-HT bağlantılı bozuklukların tedavisi için bir besin takviyesi olarak kullanılmıştır. Hayvan çalışmaları, 5-HTP tedavisinin MSS'de 5-HT seviyelerini artırabildiğini göstermiştir. 5-

HTP, enzim AADC tarafından serotonerjik nöronlarda 5-HT'ye dönüştürülür. Bununla birlikte, AADC ayrıca, normal olarak l-DOPA'yı dopamine dönüştürdüğü katekolaminerjik nöronlarda bulunur. Dolayısıyla, 5-HTP'nin oral tüketimi katekolaminerjik nöronlarda ektojik 5-HT görünümüne yol açabilir (Lynn-bullock ve ark., 2004).

5-HT doğal olarak hayvanlarda ve bitkilerde bulunur, sırasıyla 5-HTP'nin dekarboksilasyonu veya triptamin hidrosilasyonu ile üretilir. Her iki durumda da, temel fizyolojik rollerde rol oynar. 5-HTP ve 5-HT içinde bulunan indol aromatik heterosiklik omurga, medikal kimya ve ilaç keşfi için çok sayıda fırsat sunan değerli bir moleküler yapıdır. İlaçların veya prekürsörlerin yapısının, fonksiyonel grupların eliminasyonu, ilavesi veya modifikasyonu ile biyoaktif molekülleri andırması alışılmadık bir durum değildir. Bu nedenle, 5-HTP ve 5-HT, melatonin, triptanlar, p-karbolinler gibi farmasötik maddeler, aktif maddeler için yapıtaşları olarak kullanılabilir. Ayrıca, 5-HTP ve 5-HT kendi başına serbest radikal süpürücü ve antioksidan aktiviteye sahiptir. Biyoteknolojinin kendisi, düşük maliyetlerle kısa zamanda yüksek verimle bu moleküllerin üretimi için caziptir (Mora-Villalobos ve Zeng, 2017).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden 28 adet 230-260 gram ağırlığında 3 aylık Albino Wistar cinsi erkek sıçan temin edilmiştir. Hayvanların yetiştirme sürecinde yem ve su kısıtlaması olmadan doğal aydınlık-karanlık döngüsüne dikkat edildi. Kontrol (KNT), Egzersiz (EGZ), 5-HTP (5HTP) ve 5-HTP+Egzersiz (5HTPex) grubu olmak üzere toplam 28 erkek Albino Wistar sıçan rastgele dört gruba ayrıldı. Egzersiz ve gavaj uygulaması 10 hafta boyunca uygulandı.

3.1.2. Kullanılan Cihaz ve 5-HTP Takviyesi

Sıçanların koşusu sırasında zorunlu egzersiz devamlılığı sağlamak için elektriksel uyarıcı uygulanarak 1-6 mA arası kademeli elektrik şokundan yararlanıldı. Hayvanların çok fazla stres yaşamamaları ve sonuçlara etki etmemesi için elektrik şoku nadiren kullanıldı. Yine aynı şekilde sıçanların düzenlerinin bozulmaması için egzersize her gün belirlenen saatte (10.00) başlandı. Çalışmada, uluslararası Konformit Avrupa (CE) belgesi olan 4 kulvarlı “May Time 0804 Animal Treadmill” modeli koşu bandı kullanıldı.

Şekil 7’deki deney hayvanları, fare ve sıçanlarda zorunlu egzersiz uygulamaları, yorgunluk testleri için özel tasarlanan koşu bandının teknik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 7. May Time 0804 Animal Treadmill

Monitör: Mikro işlemcili LCD ışıklı ekran. Hız (RPM), yol (km) ve koşu süresi (dakika) olarak gösterilmektedir.

Kapasite: İsteğe bağlı olarak koşu bandı sıçan veya fare dört bölmeli olabilmektedir.

Hız: Koşu bandının hızı 0–3,5 km aralığında ayarlanabilir ve dijital göstergede izlenebilir. Mikroişlemci kontrollü Step Motor tekniği ile ayarlanan hızda sabit kalma özelliğine sahiptir.

Eğim: Bant paralel düzeyden 0 ile +20 derece arasında eğimi ayarlanabilir.

Sitimus: Zorunlu egzersiz devamlılığı sağlamak için elektrikselsel uyarı uygulama ünitesi vardır. Sitimus akımı 1-6mA kademeli olup sürekli veya isteğe bağlı uygulanabilir.

Hafıza: Cihazda yapılan deney sonuçları dahili hafıza biriminde saklanır ve istenildiğinde tekrar izlenebilir. Hafıza kapasitesi, 250 deney sonucunu ve ayarlanan parametre değerlerini kayıt edebilmektedir.

Koşu Parkuru: Bant üzerindeki hayvanın rahat ve güvenliği düşünülerek koşu parkurları ayrı bölmelerden oluşmuştur. Şekil 8’de görüldüğü gibi bölmeler tamamen akrilik malzemeden olup şeffaf özelliktedir. Bant üzerine serbestçe konulup alınabildiği için temizliği çok pratiktir.



Şekil 8. May time 0804 4 kulvarlı ayarlanabilir eğimli treadmill

Atık Kartuşu: Koşu esnasında hayvanın idrar ve gaita atıkları arka bölmede altta özel tasarımı çekmeceli atık kartuşunda toplanmaktadır. Çekmece şeklinde olup rahatça alınıp temizlenebilmektedir.

May time 0804 Animal Koşu bandı Ölçüleri:

Ebat: 75x64x60 cm **Ağırlık:** 42 kg **Güç:** 220 V 50 Hz 300 W

3.2. Metot

3.2.1. Koşu Bandı Egzersiz Programı

Günümüzde koşu bandı egzersiz testi, farklı fonksiyon ve kapasitelerin değerlendirildiği klinik yöntem olarak insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Bernardi ve ark., 2013; Koves ve ark., 2013; Lovatel ve ark., 2013; Spranger ve ark., 2013).

Egzersiz protokolü ile 10 hafta boyunca hafta içi her gün aynı saatte (10:00) koşu bandı egzersizi uygulandı. Sıçanlar temin edildikten sonra ilk hafta hayvanların alışması ve strese girmelerini engellemek için en düşük hız olan saatte 0,3 km/s hızla 5 dakika, 2. hafta 0,6 km/s hızla 10 dakika koşturuldu. Daha sonra 10 hafta boyunca protokole uygun olarak 0,9 km/s hızla eğim 0 derece olacak şekilde 30 dakika boyunca koşturuldu (Kısa, 2017; Çerit, 2018).

3.2.2. 5-HTP Uygulaması

Çalışmada 5HTP ve 5HTPex grubundaki 14 sıçana haftanın 5 günü 5-HTP serumda çözülerek 25 mg/kg/gün hacminde sıçanlara gavaj yöntemi ile 2 ml çözelti halinde verilmiştir (Li ve ark., 2015).



Şekil 9. Gavaj yöntemi ile 5-HTP'nin sıçanlara verilmesi

3.2.3. Deney Grupları

KNT: Sıçanlara 10 hafta boyunca herhangi bir ek uygulama ya da besin takviyesi yapılmadı (n=7).

EGZ: Sıçanlara 10 hafta boyunca literatürde belirtilen koşu bandı egzersizi uygulandı (n=7).

5HTP: Sıçanlara 10 hafta boyunca günde bir kez olmak üzere 5-HTP 2 ml hacminde gavaj yöntemiyle verildi (n=7).

5HTPex: Sıçanlara 10 hafta boyunca literatürde belirtilen koşu bandı egzersizi ve günde bir kez gavaj yöntemiyle 5-HTP 2 ml hacminde verildi (n=7).

3.2.4. ECoG Kayıtları ve Cerrahi İşlem

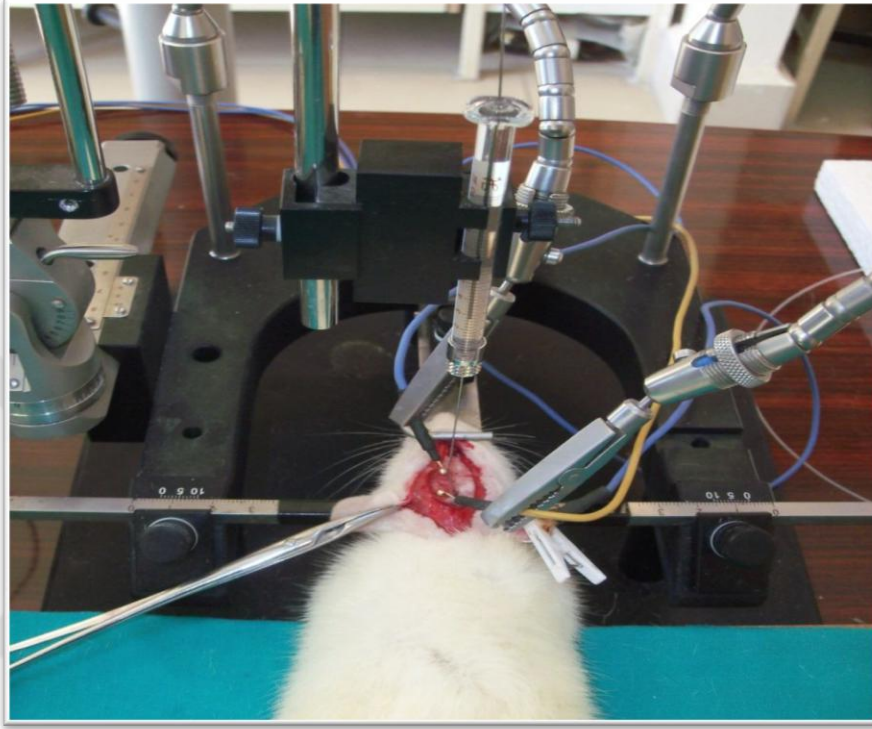
Epileptiform aktivite oluşturmak üzere operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, intraperitoneal olarak 1,25 gr/kg üretan ile anesteziye alındıktan sonra başının üst kısmındaki kıllar temizlenerek stereotaksik cihaza sabitlendi.



Şekil 10. Sıçanın Stereotaksik Alete Sabitlenmesi

Spontan solunuma bırakılan hayvanların kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda ortalama 3 cm uzunluğunda bir insüzyonla açıldı. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra varsa kanama odakları kantaşı vasıtasıyla durduruldu ve steril gazlı bez yardımıyla temizlendi. Daha sonra bregma (referans noktası) saptandı. Stereotaksik cihaz ile bregma referans alınarak 1 mm çapında 3 adet delik el drilli yardımıyla açıldı.

1. Bregmanın 4 mm anterioru, orta çizginin 3 mm sol laterali (Pozitif elektrot)
 2. Bregmanın 4 mm posterioru, orta çizginin 3 mm sol laterali (Negatif elektrot)
- Toprak elektrot ekartasyon için kullanılan mosquitoya sarıldı.
3. Bregmanın 1 mm posterioru, orta çizginin 1 mm sol laterali (Penisilin enjeksiyonu)



Şekil 11. Penisilin enjeksiyonu aşaması

Açılan 1. ve 2. deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi ve vidalar vertikal yönde 1 mm derine iletildi. Daha sonra bu vidalara stereo jaktan yapılmış olan dişi elektrot sabitlendi ve erkek jakla birlikte sistem Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı. Epileptiform aktivite 500 IU Penisilin-G potasyum tuzunun, kafatasında penisilin enjeksiyonu için açılan delikten Hamilton mikroenjekerü aracılığıyla 2,5 mm derinliğe inilerek enjekte edilmesiyle (şekil 11) oluşturuldu.



Şekil 12.180 dakika boyunca ECoG kayıtlarının alınması

Bu şekilde 28 adet sıçan ısı, ışık ve ses gibi çevresel etkilere maruz kalmamasına dikkat edilerek beyinden 180 dakika boyunca online ECoG kaydı (şekil 12) elde edildi ve elde edilen bu kayıtlar offline olarak analiz edildi.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Alınan ECoG kayıtları çevrimiçi olarak Şekil 13 ve Şekil 14’de gösterilen PowerLab veri kazanım sistemi aracılığıyla bilgisayara kayıt edildi. Kayıtlar bittiğinde elde edilen epileptiform aktivite verileri bilgisayarda spike frekans ve amplitüd açısından analiz edildi. Bilgisayara kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlar Şekil 15’de görüldüğü gibi LabChart v.7.3.7 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık kısımlara bölündü. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spikelerin ortalama amplitüdüleri (peak-to-peak) yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı. Çalışmada kullanılan bütün hayvanlardan elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı ayrı yapıldı. Elektrofizyolojik kayıtların tamamı sayısal değerlere dönüştürüldü. SPSS v.19 paket programı yardımıyla One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak öncelikle frekans ve amplitüd değerlerinin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Normal dağılım gösteren frekans ve amplitüd değerleri için Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) yardımı ile zamana göre ortalama spike, frekans ve amplitüd değerlerindeki farklılıkları analiz

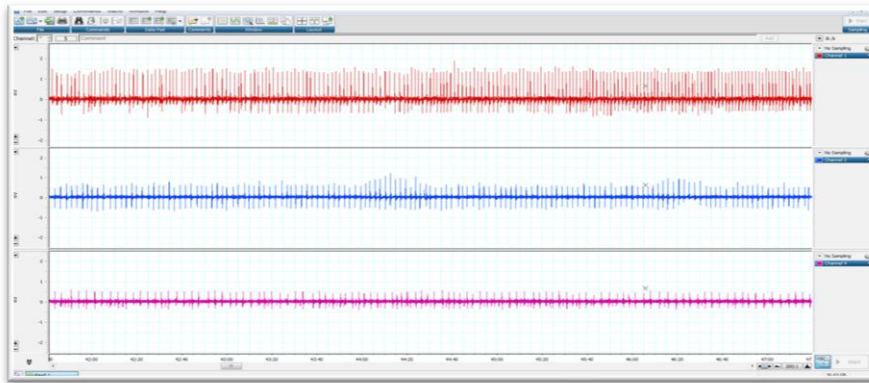
edildi. Grupların karşılaştırmalarında grup içi varyansların homojen olmasından dolayı Tukey-Kramer Post-Hoc Testi kullanıldı.



Şekil 13. Adinstruments firmasının PowerLab /4sp veri kazanım sistemi insan ve hayvan modülleri



Şekil 14. PowerLab veri kazanım sistemi ve bağlantıları



Şekil 15. Elektrofizyolojik kayıtlar için kullanılan yazılım (Adinstruments LabChart v.7.3.7)

Bu çalışma, PYO.YDS.1904.17.002 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Tez Yönetimi

Sunulan çalışmada ratlarda egzersizle ilgili 5-hidroksitriptofan kullanımının epileptiform aktivite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tez öneri formu ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul raporu hazırlanarak onay alındı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde 28 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar üretilerek büyütme ve beslenme işlemleri gerçekleştirildi.

Çalışma için hazır hale gelen sıçanlar rastgele Kontrol, egzersiz, 5HTP ve 5HTP+egzersiz gruplarına ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir ek besin takviyesi ve egzersiz uygulaması yapılmadan bekletildi. Egzersiz grubuna hiçbir ek besin takviyesinde bulunulmadan egzersiz protokolüne göre sadece egzersiz yaptırıldı. 5HTP grubuna egzersiz faaliyetinde bulunulmadan sadece 5-HTP takviyesi yapıldı. 5HTP+egzersiz grubuna ise 5-HTP takviyesi ve egzersiz yaptırıldı. 10 haftalık egzersiz ve 5-HTP takviyesine başlanılmadan önce sıçanların strese girmelerini engellemek ve alışmaları için 2 haftalık bir süreç gerçekleştirildi. Bu alıştırma sürecinin 1. Haftasında sıçanlar en düşük hız olan saatte 0,3 km/saat hızla 5 dakika koşturuldu. 2. Haftada ise 0,6 km/saat hızla 10 dakika koşturuldu. 10 haftalık egzersiz protokolüne geçildiğinde sıçanlar hafta içi her gün saat 10:00'da koşturulmadan önce 5-HTP salinde çözülerek 5HTP ve 5HTP+egzersiz gruplarına gavaj yöntemiyle verildi. Gavaj uygulamasının hemen ardından egzersiz ve 5HTP+egzersiz gruplarındaki 14 sıçan 4'erli gruplar halinde koşubandına alınarak 0,9 km/s hızla eğim 0 derece olacak şekilde 30 dakika boyunca koşturuldu. Egzersiz faaliyeti biten sıçanların yem ve suları kontrol edilerek dinlenmeye bırakıldı. Bu işlemler 10 hafta boyunca tekrar edildi.

Epileptiform aktivite oluşturmak üzere operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, 3'erli gruplar halinde intraperitonel olarak 1,25 gr/kg üretan ile anestezi edildi. Başının üst kısmındaki kıllar temizlenerek stereotaksik cihaza sabitlendi. Spontan solunuma bırakılan hayvanların kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda ortalama 3 cm uzunluğunda bir insüzyonla açıldı. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra varsa kanama odakları kantaşı vasıtasıyla durduruldu ve steril gazlı bez yardımıyla temizlendi. Daha sonra bregma saptandı. Stereotaksik cihaz ile bregma referans alınarak 1 mm çapında 3 adet delik el drilli yardımıyla açıldı Açılan 1. ve 2. deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi ve vidalar vertikal yönde

1 mm derine iletildi. Daha sonra bu vidalara stereo jaktan yapılmış olan dişi elektrot sabitlendi ve erkek jakla birlikte sistem Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı. Epileptiform aktivite 500 IU Penisilin-G potasyum tuzunun, kafatasında penisilin enjeksiyonu için açılan delikten Hamilton mikroenjeksiyonu aracılığıyla 2,5 mm derinliğe inilerek enjekte edilmesiyle oluşturuldu. Sıçanlar ısı, ışık ve ses gibi çevresel etkilere maruz kalmamasına dikkat edilerek beyinden 180 dakika boyunca online ECoG kaydı elde edildi ve elde edilen bu kayıtlar offline olarak analiz edildi. Grupların karşılaştırmalarında grup içi varyansların homojen olmasından dolayı Tukey-Kramer Post-Hoc Testi kullanıldı. Alınan ECoG kayıtları çevrimiçi olarak PowerLab veri kazanım sistemi aracılığıyla bilgisayara kayıt edildi. Kayıtlar bittiğinde elde edilen epileptiform aktivite verileri bilgisayarda spike frekans ve amplitüd açısından analiz edildi. Bilgisayara kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlar LabChart v.7.3.7 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık kısımlara bölündü. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spikelerin ortalama amplitüdüleri (peak-to-peak) yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı. Çalışmada kullanılan bütün hayvanlardan elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı ayrı yapıldı. Elektrofizyolojik kayıtların tamamı sayısal değerlere dönüştürüldü. SPSS v.19 paket programı yardımıyla One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak öncelikle frekans ve amplitüd değerlerinin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Normal dağılım gösteren frekans ve amplitüd değerleri için Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) yardımı ile zamana göre ortalama spike, frekans ve amplitüd değerlerindeki farklılıkları analiz edildi. Grupların karşılaştırmalarında grup içi varyansların homojen olmasından dolayı Tukey-Kramer Post-Hoc Testi kullanıldı.

Uygulama işlemi bittikten sonra tez yazım aşamasına geçildi. Daha sonra hazırlanan tezimiz tez savunma sınavından onay alarak literatüre katkı sağladı.

4.BULGULAR

Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 80. ve 110. dakikalar arasında KNT grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). 5HTPex grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında KNT grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). 5-HTP uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 90. ve 110. dakikalar arasında KNT grubuna göre anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile KNT grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

EGZ, KNT, 5HTP ve 5HTPex grupları ile ilgili istatistiksel bulgular şekil 16, 17, 18 ve tablo 4, 5, 6, 7'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 20, 21, 22 ve 23 de grupların örnek ECoG kayıtları gösterilmiştir. Şekil 19'da ise hiçbir uygulamaya maruz kalmamış sıçanın örnek bazal ECoG kaydı gösterilmiştir.

Tablo 4. Tüm Grupların Spike sayılarına ait tanımlayıcı istatistik bulguları

Zaman (Dakika)	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Çarpıklık	Basıklık
10	3,30	101,80	50,50	26,46	,355	,121
20	11,50	167,00	85,71	38,90	-,059	-,291
30	20,20	132,70	76,80	34,09	,119	-1,067
40	30,90	138,40	73,37	33,43	,711	-,658
50	17,20	150,20	73,16	39,13	,738	-,456
60	9,10	156,10	74,34	43,62	,443	-,832
70	8,10	140,60	70,43	41,04	,270	-1,070
80	4,40	151,10	61,65	42,44	,636	-,436
90	2,50	137,80	58,11	40,71	,605	-,624
100	4,40	126,00	50,91	34,14	,555	-,532
110	4,80	93,70	47,68	26,82	,130	-1,071
120	4,10	87,00	44,38	25,31	,053	-1,147
130	3,10	83,10	41,24	23,32	,219	-,698
140	,10	88,80	43,80	26,35	-,111	-1,054
150	,40	89,80	33,65	22,13	,545	,501
160	,50	88,50	30,38	23,76	,931	,513
170	0,00	61,50	26,92	20,41	,404	-,955
180	0,00	78,80	24,09	21,95	1,114	,716

Tablo 4’de bütün gruplarda tespit edilen spike sayılarına ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular yer almaktadır. Verilerin çarpıklık ve basıklık değerleri incelendiğinde dağılımın homojen olduğu görülmektedir. Bundan dolayı homojen dağılan verilerin analizi için parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi tercih edilmiştir. Bununla birlikte sürenin ilerlemesi ile minimum, maksimum ve ortalama değerlerin genel bir azalma eğiliminde olduğu görülmektedir.

Tablo 5.Gruplara göre spike sayısı bulguları

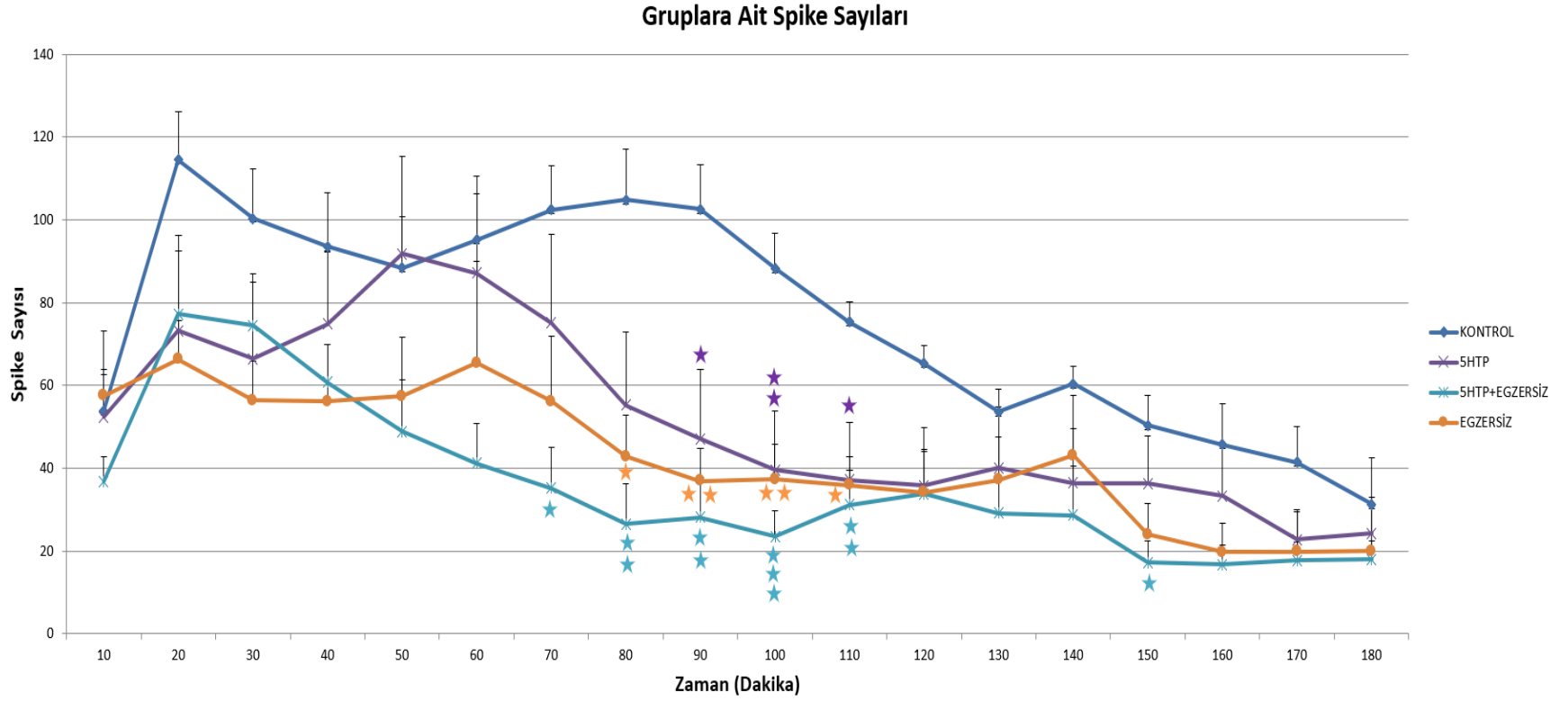
Zaman (Dakika)	Gruplar	Ortalama fark (I- J)	Std. Hata	P	
10	KNT	EGZ	-3,740	15,99	,995
		5HTP	1,370	15,99	1,000
		5HTPex	17,00	15,99	,715
20	KNT	EGZ	48,23	20,90	,133
		5HTP	41,35	20,90	,233
		5HTPex	37,23	20,90	,314
30	KNT	EGZ	44,01	18,44	,116
		5HTP	33,99	18,44	,287
		5HTPex	25,86	18,44	,514
40	KNT	EGZ	37,36	18,68	,225
		5HTP	18,74	18,68	,750
		5HTPex	32,83	18,68	,325
50	KNT	EGZ	31,02	21,64	,496
		5HTP	-3,417	21,64	,999
		5HTPex	39,52	21,64	,294
60	KNT	EGZ	29,67	24,00	,613
		5HTP	7,974	24,00	,987
		5HTPex	53,90	24,00	,149
70	KNT	EGZ	46,24	19,94	,131
		5HTP	27,30	19,94	,533
		5HTPex	67,22	19,94	,016*
80	KNT	EGZ	62,02	17,80	,013*
		5HTP	49,54	17,80	,055
		5HTPex	78,30	17,80	,002*
90	KNT	EGZ	65,61	16,12	,004*
		5HTP	55,51	16,12	,014*
		5HTPex	74,40	16,12	,001*
100	KNT	EGZ	50,92	13,36	,006*
		5HTP	48,74	13,36	,009*
		5HTPex	64,83	13,36	,001*

Tablo 5. Gruplara göre spike sayısı bulguları(Devamı)

110	KNT	EGZ	39,45	11,66	,016*
		5HTP	38,15	11,66	,020*
		5HTPex	44,15	11,66	,007*
120	KNT	EGZ	31,11	13,05	,116
		5HTP	29,45	13,05	,146
		5HTPex	31,58	13,05	,109

*= p<0,05

Tablo 5’de Knt grubuna göre Egz, 5htp ve 5htpex gruplarının spike sayılarının ortalama farkı, standart hatası (std. hata) ve p değerleri gösterilmektedir. Verilerin p değerleri incelendiğinde Egz grubunun 80. dakikadan başlayarak 110. dakikaya kadar epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını p.05 istatistiksel analize göre anlamlı bir şekilde azalttığı görülmektedir (p<0,05). 5htpex grubunun ise ortalama spike sayısı 70. dakikadan başlayarak 110. dakikaya kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı görülmektedir (p<0,05). Bu anlamlılık 90. ve 100. dakikalar arasında yüksek düzeyde anlamlılık göstermektedir (p<0,01). Ayrıca 5htp grubunun ortalama spike sayısı 90. dakikadan 110. dakikaya kadar istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (p<0,05). Tüm grupların istatistiksel olarak anlamlılıkları 110. dakikadan itibaren bittiği için 120.dakikadan sonraki sonuçlara yer verilmemiştir.



Şekil 16. Grupların 10'ar dakikalık periyotlar halinde spike ortalamaları p<0,05 * p<0,01 ** p<0,001 ***

Şekil 16'daki grafiktekoşu bandı egzersizinin ve 5-HTP takviyesinin penisilin indüklemesi ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine spike sayıları gösterilmiştir.

✦ ile belirtilmiş olan yerler istatistik olarak anlamlılığı ($p<0,05$)

✦ ✦ ile belirtilmiş olan yerler istatistik olarak yüksek düzeyde anlamlılığı ($p<0,01$)

✦ ✦ ✦ ile belirtilmiş olan yerler istatistik olarak ileri düzeyde anlamlılığı ($p<0,001$) göstermektedir.



Tablo 6.Grupların spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistik bulguları

Zaman (Dakika)	Gruplar	Ortalama	S.S	S.H	Min	Max
10	KNT	53,83	23,23	8,78	31,10	101,80
	EGZ	57,58	14,01	6,26	49,90	82,50
	5HTP	52,46	46,59	20,83	3,30	99,10
	5HTPex	36,82	13,43	6,00	19,70	57,30
	Toplam	50,50	26,46	5,64	3,30	101,80
20	KNT	114,53	31,04	11,73	65,60	167,00
	EGZ	66,30	21,04	9,41	41,70	89,80
	5HTP	73,18	51,88	23,20	11,50	134,40
	5HTPex	77,30	34,01	15,21	30,20	122,10
	Toplam	85,71	38,90	8,29	11,50	167,00
30	KNT	100,41	31,69	11,97	38,20	132,70
	EGZ	56,40	21,02	9,40	32,20	88,40
	5HTP	66,42	41,74	18,66	20,20	131,10
	5HTPex	74,55	27,83	12,44	33,60	112,20
	Toplam	76,80	34,09	7,26	20,20	132,70
40	KNT	93,58	34,10	12,89	39,00	136,20
	EGZ	56,22	30,38	13,59	30,90	108,30
	5HTP	74,84	38,66	17,29	38,30	138,40
	5HTPex	60,75	20,50	9,16	39,20	93,80
	Toplam	73,37	33,43	7,12	30,90	138,40
50	KNT	88,42	32,90	12,43	53,30	139,20
	EGZ	57,40	31,80	14,22	27,80	108,00
	5HTP	91,84	52,38	23,42	35,10	150,20
	5HTPex	48,90	27,78	12,42	17,20	92,20
	Toplam	73,16	39,13	8,34	17,20	150,20
60	KNT	95,15	29,77	11,25	60,60	139,90
	EGZ	65,48	54,96	24,58	12,70	144,70
	5HTP	87,18	52,38	23,42	32,00	156,10
	5HTPex	41,25	21,60	9,66	9,10	64,90
	Toplam	74,34	43,62	9,301	9,10	156,10

Tablo 6. Grupların spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistik bulguları(Devamı)

70	KNT	102,42	28,17	10,64	67,30
	EGZ	56,18	35,46	15,86	23,50
	5HTP	75,12	47,74	21,35	21,50
	5HTPex	35,20	22,21	9,93	8,10
	Toplam	70,43	41,04	8,75	8,10
80	KNT	104,80	32,73	12,37	66,20
	EGZ	42,780	22,52	10,07	22,00
	5HTP	55,26	39,65	17,73	18,20
	5HTPex	26,50	21,77	9,73	4,40
	Toplam	61,65	42,44	9,05	4,40
90	KNT	102,55	28,61	10,81	72,60
	EGZ	36,94	17,32	7,74	19,80
	5HTP	47,04	37,53	16,78	12,30
	5HTPex	28,15	21,77	9,73	2,50
	Toplam	58,11	40,71	8,68	2,50
100	KNT	88,30	22,42	8,47	70,68
	EGZ	37,38	19,04	8,51	18,80
	5HTP	39,56	32,13	14,37	5,40
	5HTPex	23,47	13,92	6,22	4,40
	Toplam	50,91	34,14	7,28	4,40
110	KNT	75,35	12,74	4,81	61,50
	EGZ	35,90	15,15	6,77	21,10
	5HTP	37,20	31,15	13,93	5,10
	5HTPex	31,20	18,50	8,27	4,80
	Toplam	47,68	26,82	5,71	4,80
120	KNT	65,33	11,43	4,32	54,10
	EGZ	34,22	23,19	10,37	11,50
	5HTP	35,88	31,16	13,93	4,10
	5HTPex	33,75	23,05	10,30	5,90
	Toplam	44,38	25,31	5,39	4,10
130	KNT	53,57	14,68	5,55	42,00
	EGZ	37,18	23,38	10,45	12,30
	5HTP	40,14	32,96	14,74	3,10
	5HTPex	29,15	20,68	9,25	4,20
	Toplam	41,24	23,32	4,97	3,10

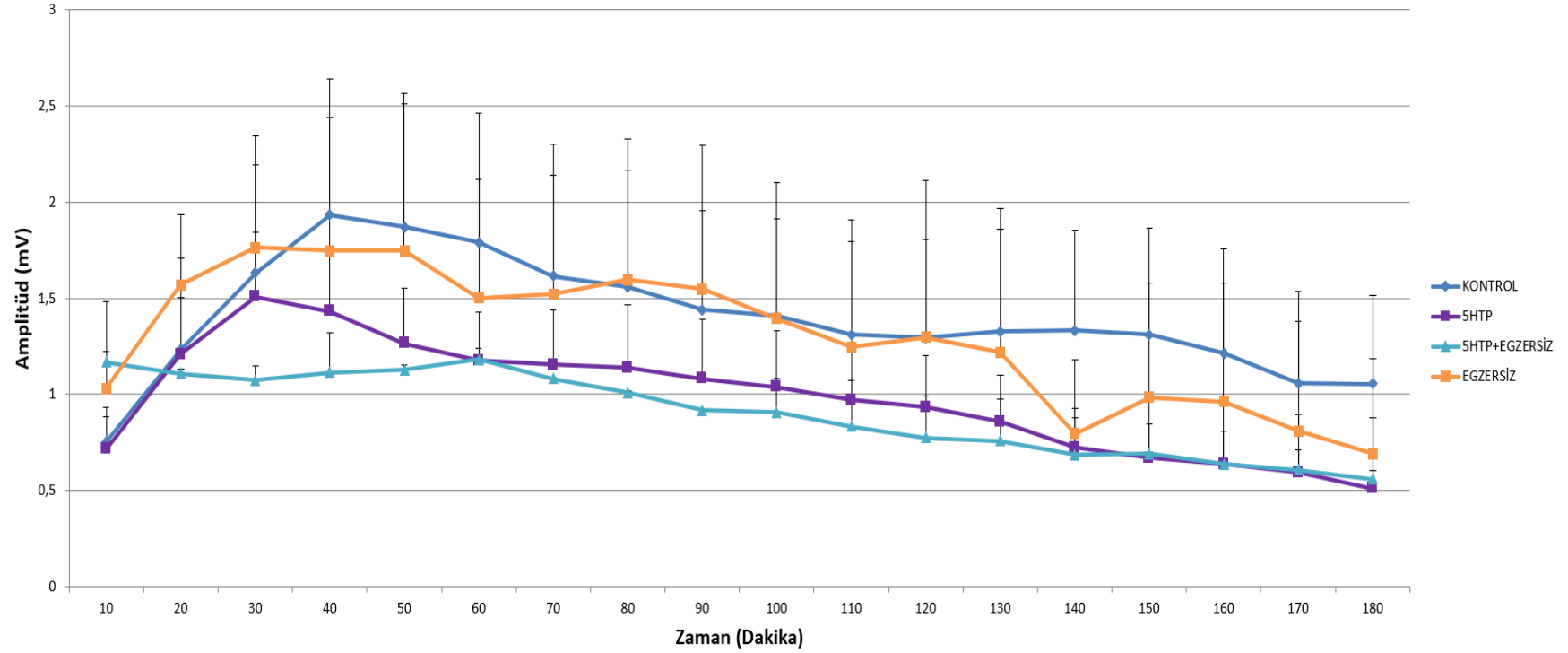
Tablo 6. Grupların spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistik bulguları(Devamı)

140	KNT	60,38	11,02	4,16	47,66	75,80
	EGZ	43,12	32,36	14,47	8,70	88,80
	5HTP	36,42	29,58	13,23	1,10	79,90
	5HTPex	28,65	26,55	11,87	,10	71,70
	Toplam	43,80	26,35	5,61	,10	88,80
150	KNT	50,42	18,883	7,137	36,12	89,80
	EGZ	24,06	16,457	7,360	7,30	42,30
	5HTP	36,24	25,975	11,616	,90	62,20
	5HTPex	17,17	11,751	5,255	,40	31,90
	Toplam	33,65	22,139	4,720	,40	89,80
160	KNT	45,68	25,903	9,790	6,60	88,50
	EGZ	19,78	15,272	6,829	3,80	41,90
	5HTP	33,26	28,651	12,813	1,70	77,50
	5HTPex	16,70	10,427	4,663	,50	27,00
	Toplam	30,38	23,761	5,065	,50	88,50
170	KNT	41,49	23,025	8,702	,00	61,50
	EGZ	19,84	21,774	9,738	,90	55,00
	5HTP	22,76	16,161	7,227	3,10	43,90
	5HTPex	17,80	9,919	4,436	1,20	27,50
	Toplam	26,92	20,418	4,353	,00	61,50
180	KNT	31,34	29,330	11,085	,00	78,80
	EGZ	19,98	24,263	10,851	,00	59,70
	5HTP	24,20	19,809	8,859	1,50	47,00
	5HTPex	17,95	9,955	4,452	,80	25,00
	Toplam	24,09	21,956	4,681	,00	78,80

Tablo 6’da gruplarda tespit edilen spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları(standart sapma (std. sapma), standart hata (std. hata), minimum (min) ve maksimum (max)) incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.



Gruplara Ait Amplitüd Değerleri



Şekil 17. Grupların 10'ar dakikalık spike amplitüd ortalamaları

Şekil 17'deki grafiktekoşu bandı egzersizinin ve 5-HTP takviyesinin penisilin indüklemesi ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine 10'ar dakikalık spike amplitüd ortalamaları gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde grupların spike amplitüd ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

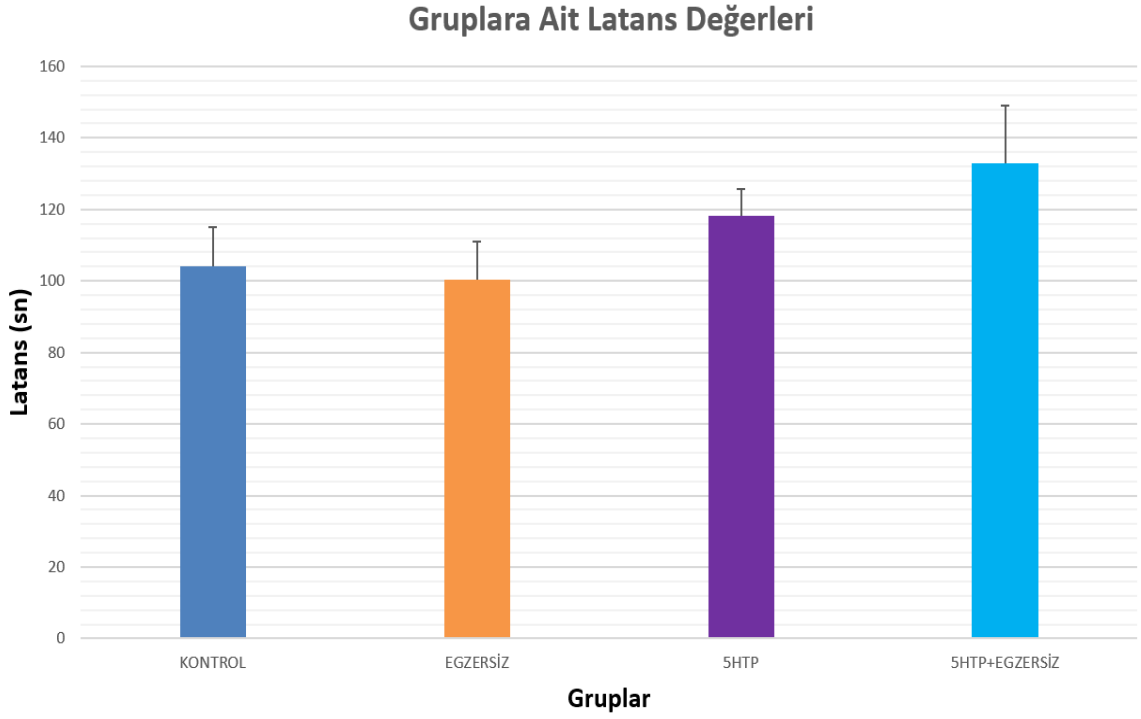
Tablo 7.Gruplara göre spike gecikme (Latans) bulguları

Zaman (Dakika)	Gruplar	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	P
10	EGZ	-,2364	,2577	p>0,05
	5HTP	,0766		
	5HTPex	-,2179		
	KNT	,2364		
20	EGZ	-,3533	,4411	p>0,05
	5HTP	,0091		
	5HTPex	,4371		
	KNT	,3533		
30	EGZ	-,1849	,5769	p>0,05
	5HTP	,0725		
	5HTPex	,8351		
	KNT	,1849		
40	EGZ	,0767	,6861	p>0,05
	5HTP	,3907		
	5HTPex	1,123		
	KNT	-,0767		
50	EGZ	,0207	,7093	p>0,05
	5HTP	,5024		
	5HTPex	1,089		
	KNT	-,0207		
60	EGZ	,1905	,6202	p>0,05
	5HTP	,5155		
	5HTPex	,9951		
	KNT	-,1905		
70	EGZ	,1215	,6237	p>0,05
	5HTP	,4888		
	5HTPex	,9996		
	KNT	-,1215		
80	EGZ	,0022	,6701	p>0,05
	5HTP	,4606		
	5HTPex	1,007		
	KNT	-,0022		
90	EGZ	,0044	,6535	p>0,05
	5HTP	,4710		
	5HTPex	,9696		
	KNT	-,0044		

Tablo 7.Gruplara göre spike gecikme (Latans) bulguları(Devamı)

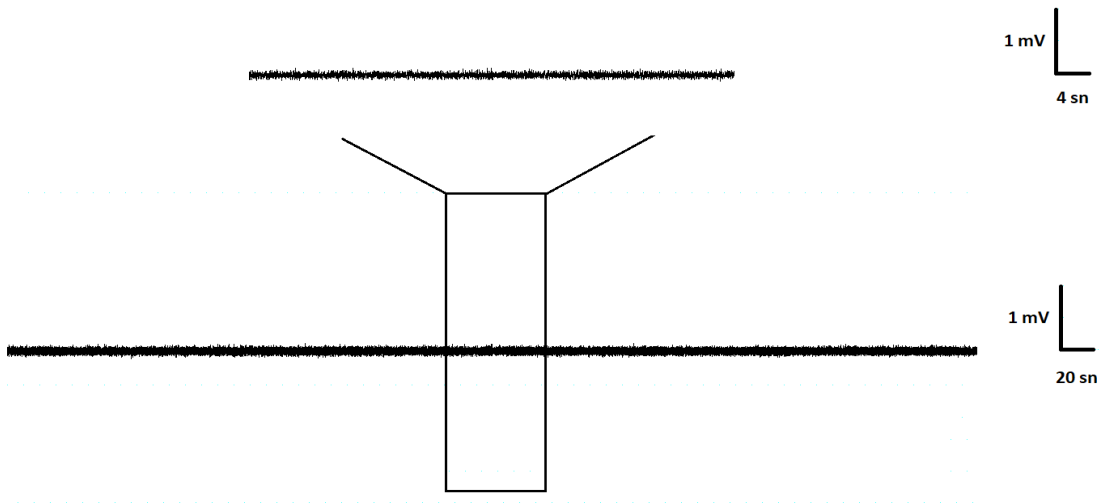
100	EGZ	,1595	,6259	p>0,05
	5HTP	,5144		
	5HTPex	,9748		
	KNT	-,1595		
110	EGZ	,2529	,5999	p>0,05
	5HTP	,5287		
	5HTPex	,8668		
	KNT	-,2529		
120	EGZ	,1988	,7311	p>0,05
	5HTP	,5633		
	5HTPex	,6279		
	KNT	-,1988		
130	EGZ	,2939	,6905	p>0,05
	5HTP	,6527		
	5HTPex	,6582		
	KNT	-,2939		
140	EGZ	,7430	,4509	p>0,05
	5HTP	,8146		
	5HTPex	1,058		
	KNT	-,7430		
150	EGZ	,5197	,5567	p>0,05
	5HTP	,8337		
	5HTPex	1,019		
	KNT	-,5197		
160	EGZ	,4567	,5652	p>0,05
	5HTP	,7820		
	5HTPex	,9610		
	KNT	-,4567		
170	EGZ	,4740	,5197	p>0,05
	5HTP	,6880		
	5HTPex	,8423		
	KNT	-,4740		
180	EGZ	,5883	,4739	p>0,05
	5HTP	,7662		
	5HTPex	,9202		
	KNT	-,5883		

Tablo 7’de gruplarda tespit edilen spike gecikme verilerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

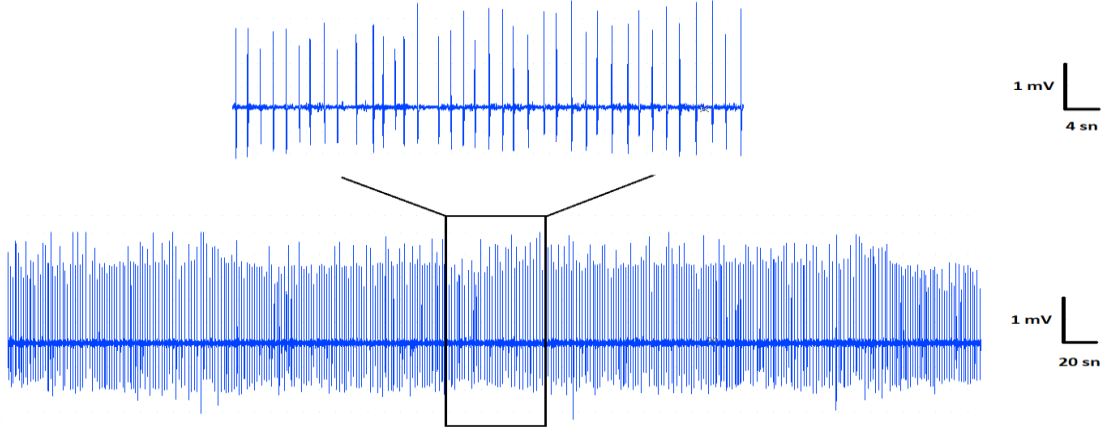


Şekil 18. Grupların gecikme (Penisilin enjeksiyonundan, ilk spike oluşumuna kadar geçen süre) ortalamaları

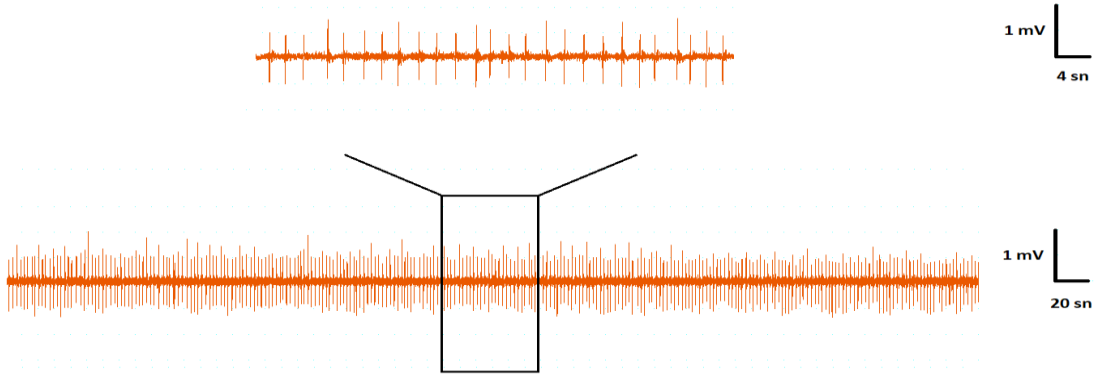
Şekil 18 incelendiğinde grupların gecikme ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



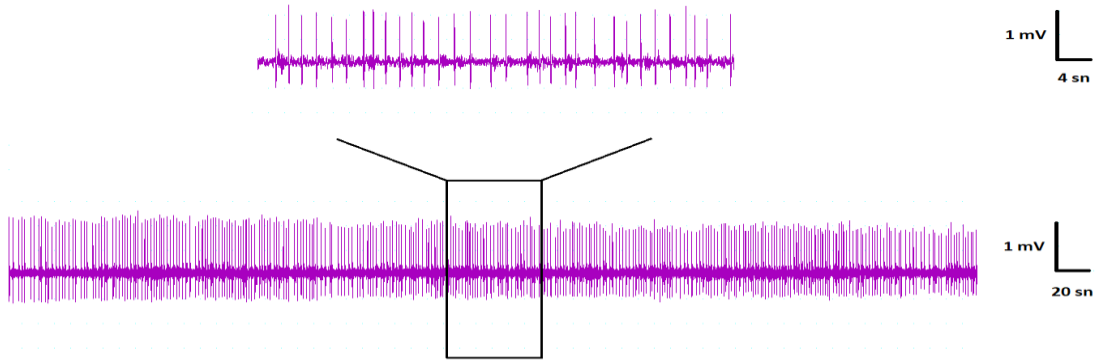
Şekil 19. Hiçbir uygulama yapılmamış siçanın 20 ve 4 saniyelik bazal ECoG kaydı



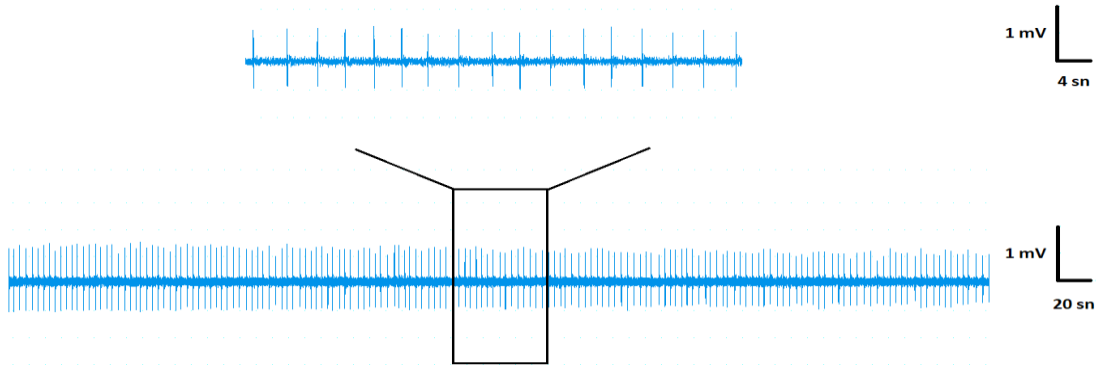
Şekil 20. KNT grubundaki bir sıçanın Penisilin enjeksiyonundan sonra 20 ve 4 saniyelik örnek ECoG kaydı



Şekil 21. EGZ grubundaki bir sıçanın Penisilin enjeksiyonundan sonra 20 ve 4 saniyelik örnek ECoG kaydı



Şekil 22. 5HTP grubundaki bir sıçanın Penisilin enjeksiyonundan sonra 20 ve 4 saniyelik örnek ECoG kaydı



Şekil 23. 5HTPex grubundaki bir sıçanın Penisilin enjeksiyonundan sonra 20 ve 4 saniyelik örnek ECoG kaydı

5.TARTIŞMA

Sunulan çalışmada sıçanlarda koşu bandı egzersizi ve 5-HTP desteğinin, epileptiform aktivite frekansı ve amplitüdü üzerine etkileri araştırıldı. Birçok klinik ve deneysel çalışma egzersizin epileptiform aktiviteyi azalttığını göstermesine rağmen, egzersizin yanında uygulanan 5-HTP takviyesini ve deneysel epilepsi modelini içeren bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Birçok farklı fizyopatolojik nedenden ortaya çıkabilen epilepsinin temel mekanizmalarını anlamak ve bu hastalığa karşı daha etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla, çok çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir (Kocacan, 2013). Bu modeller arasında penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli en yaygın kullanılanlardan bir tanesidir. Elde edilmek istenen nöbet modeline ve penisilinin uygulama şekline göre, intraperitoneal, intramuskuler(i.m), intravenöz (i.v) veya intrakortikalolabilir (Ayyıldız, 2006; Aslan ve ark, 2009; Aslan ve ark, 2010; Yıldız, 2018).

ECoG kayıtları analiz edildiğinde egzersiz uygulaması, epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 80. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). 5HTPex grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). 5-HTP uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 90. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Literatürde 5-HTP ve egzersizin birlikte değerlendirilerek analizi yapılan başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bundan dolayı egzersiz ve 5-HTP'nin epileptiform aktivite üzerindeki etkisi ayrı ayrı tartışılmıştır.

5.1. Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Klinik araştırmalar düzenli fiziksel egzersizin epilepsili kişilerde nöbet sıklığını azaltabildiğini ve psikolojik ve kardiyovasküler sağlığı artırabildiğini göstermiştir (Kısa, 2017; Çerit, 2018). Ayrıca, egzersiz sırasında ve hemen sonrasında EEG ile kaydedilen epileptiform aktivite azalır (Campos ve ark. 2017). Sunulan çalışmada Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 80. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır. 5HTPex grubunda, ortalama

spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır.

Egzersiz, psikiyatrik hastalıkları tedavi etmek, beyin hasarı iyileşmesini desteklemek ve nörodejeneratif hastalıklara direnmek gibi terapötik fayda sağladığı kanıtlanmıştır (Campos ve ark, 2016; Eom ve ark, 2014; Gomes ve ark, 2014). Egzersizin beyin fonksiyonları üzerindeki yararlı etkileri, hayvan modellerinde ve insanlarda giderek artan klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Nöroinflamasyon, vaskülarizasyon, antioksidasyon, enerji adaptasyonu, nörotrofik faktörler ve nörotransmitterler de dahil olmak üzere, egzersizin beyin fonksiyonlarını artıran etkilerini gösteren çoklu mekanizmalar vardır (Lin ve Kuo, 2013).

Epilepsi ve nöbetin yol açtığı beyin hasarının patogenezinde inflamasyonun rolü önemlidir. Aktif inflamasyon sadece inflamatuvar epilepsilerde değil, aynı zamanda farklı nedenlere sahip farmakopili epilepsili hastalarda da saptanmıştır (Choi ve ark. 2009). Pro-inflamatuvar sitokinler, temporal lob epilepsisinde nöronlar ve glialar tarafından yüksek oranda eksprese edilir (Crespel ve ark, 2002; Ravizza ve ark, 2008; Choi ve ark, 2009). Ayrıca egzersiz, oksidatif stres ve glikokortikoid etkiler ile oluşan hücresel zedelenme döngülerini bozar. Böylelikle egzersiz nöronal yıkımı azaltır ve otonöregülasyonu sağlar. Egzersiz yapılmadığında ise bu durum tersine döner (Fariz, 2015). Nöbet modelleri olarak hayvan çalışmaları, nöbetleri takiben artmış oksidatif stres bulgusu sağlamıştır. Beyin, yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle oksidatif strese karşı özellikle savunmasız kalır. Oksijen gereklidir çünkü beyin mitokondriyal solunum zincirlerinde oksidatif fosforilasyondan enerji alır. Antioksidan seviyelerine kıyasla orantısız olarak serbest radikal üretimi oksidatif yaralanma ile çeşitli hastalıkların patojenezinde önemli bir faktör olarak düşünülmektedir. (Menon ve ark., 2012). Ayyıldız ve ark. (2006) penisilinle oluşturulan epilepsili 49 erkek wistar sıçan kullanarak antioksidan olan E vitaminin epileptiform aktiviteye etkisi araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda ise E vitamini takviyesi yapılan grupta penisiline bağlı epileptik aktivite sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca Çerit, (2018) sıçanlarda egzersize bağlı Koenzim Q10 kullanımının epileptiform aktiviteye etkisini araştırarak, egzersiz ve güçlü bir antioksidan özelliği olan Koenzim Q10'un epileptiform aktivitenin spike frekansını düşürdüğü tespit etmiştir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi sinir sisteminde bir dizi eksensel fonksiyonu oynayan nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir. Almeida ve ark. (2018) sıçanlarda aerobik egzersizin pilokarpin ile indüklenmiş epileptik aktivitede, beyinden türetilen nörotrofik faktörün (BDNF) etkisini incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda BDNF düzeyleri egzersiz grubunda epileptik ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artmıştır.

Klinik çalışmalar monoamin sistemlerin, zihinsel bozukluklar ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların kronik orta şiddetli egzersiz ile direnç ve iyileşme gösterdiğini ortaya koymaktadır (Kayacan ve ark, 2016; Çetinkaya ve ark, 2018). Dopamin (DA), noradrenalin (NE) ve serotonin (5-HT), egzersizle modüle edildiği bilinen üç ana monoamin nörotransmitterdir (Lin ve Kuo, 2013).

Nörotransmitterlerin, özellikle monoaminlerin salgılanması, egzersize bağlı nöronal adaptasyona bağlanmıştır. Egzersiz ve monoaminler arasındaki etkileşim ilk olarak, artan beyin 5-HT salınımının merkezi yorgunluk ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. 5-HT, uyku, uyuşukluk ve motivasyon kaybı üzerindeki bilinen etkileri nedeniyle yorgunluğa bağlıdır. Araştırmacıların egzersize bağlı merkezi yorgunlukta 5-HT'nin rolünü araştırmasını sağlamıştır (Lin ve Kuo, 2013).

Literatür araştırması yapıldığında egzersizin epileptiform aktiviteye etkisinin araştırıldığı çalışmalara rastlanılmaktadır. Kayacan ve ark. (2016), kısa (15 dk), orta (30 dk) ve uzun süreli (60 dk) egzersizin epileptiform aktivite üzerinde etkisini incelemişlerdir. Kayacan ve ark. (2016) çalışmasında aynı süreye sahip olan orta (30 dk) süreli egzersiz grubunun epileptiform aktivitesinde anlamlı düzeyde azalma 90.dk'dan sonra olurken, sonuçlara benzer şekilde sunulan çalışmada 80.dk'dan itibaren anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. Ayrıca sunulan çalışmada 5HTPex grubunun 70. dk'dan başlayan azalma bize 5-HTP'nin egzersiz ile kombinasyonunun epileptik nöbetlerde tek başına kullanılan egzersize göre daha etkili olduğunu göstermektedir.

Kısa (2017) çalışmasında Egzersiz (E), L-tirozin (LT) ve L-tirozin+egzersiz grubu (ELT) olmak üzere toplam 32 erkek albino Wistar sıçan randomize olarak dört gruba ayırarakratlarda koşu bandı egzersizi ve L-tirozin'in desteğinin, epileptiform aktivitenin frekansı ve amplitüdü üzerine etkilerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda E ve ELT uygulaması, penisilinin neden olduğu epileptiform aktivitenin spike frekansını 80. Dakikadan itibaren kontrol grubuna göre daha etkili bir şekilde azaltmıştır.

Eom ve ark. (2014) çalışmalarında çocukluk çağında görülen Selim Sentro-Temporal Dikenli parsiyel epilepsisi olan 10 çocuk ile 10 hafta boyunca 10 denetimli egzersiz seansı ve evde yapılan egzersizlerden oluşan bir terapötik egzersiz programı uygulamıştır. Egzersiz programı öncesinde ve sonrasında EEG, nöbet frekansı, dikkat, yürütücü işlev, depresyon, anksiyete, davranış problemleri ve yaşam kalitesi gibi nörobilişsel ve psikolojik faktörleri değerlendirmiştir. Analiz sonuçlarına göre; egzersiz sırasında kötüleşen klinik semptomlar gözlenmemiş ve bu da egzersiz tedavisinin güvenli ve mümkün olduğunu göstermiştir.

Gomes da Silva ve ark. (2011)'nin Postnatal beyin gelişimi (doğum sonrası) sırasında gerçekleştirilen fiziksel egzersizin daha sonradan nöbet yatkınlığını değiştirip değiştiremeyeceğini incelemek için bir çalışma yapmıştır. Doğum sonrası 21 günlük Wistar erkek sıçanları egzersiz ve kontrol olarak iki gruba ayırmışlardır. Egzersiz grubundaki sıçanlar, 21 ve 60. gün arasında koşu bandında günlük egzersizlere tabi tutulmuştur. Bu süre zarfında koşu süresi ve hızı kademeli olarak artmış, 60 dakika boyunca maksimum 18 m / dk'ya ulaşmıştır. Son egzersiz seansından sonra, egzersiz grubundaki hayvanlar 90 gün boyunca hiçbir aktiviteye maruz bırakılmamıştır. Epilepsinin pilokarpin modeli tarafından uyarılan nöbetlere yatkınlık üzerindeki erken fiziksel egzersizin etkisini gözlemlemek için bu “uyarımsız dönem” kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; postnatalbeyin gelişimi sırasında uygulanan egzersiz programının, sıçanlarda nöbet başlamasını geciktirdiği sonucuna varmışlardır.

Tutkun ve ark. (2010) erişkin erkek Wistar sıçanları 15, 30 ve 60 dk'lık gruplara ayırarak 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırmış ve daha sonrasında sıçanların epileptiform ECoG aktivitesini kaydetmiştir. Çalışma sonunda, Kısa süreli yüzme egzersizi, penisilin uygulanan gruba göre penisilin enjeksiyonundan 70 ve 90 dakika sonra epileptiform aktivitenin ortalama frekansının azaldığı tespit edilmiştir.

Campos ve ark. (2016) çalışmalarında yetişkin dişi Wistar sıçanlarda koşubandı egzersiz programlarının pilokarpin ile uyarılan nöbet şiddetlerine etkisini araştırmışlardır. Hayvanları rastgele kontrol, zorunlu egzersiz (koşubandı) ve gönüllü egzersiz olarak üç gruba ayırmışlardır. Haftada 5 gün ve 30 seanslık bir aerobik egzersiz programı uyguladılar. Son egzersiz seansından sonra, hayvanlara nöbetler indüklemek için bir pilokarpin kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; gönüllü egzersizin dişi sıçanlarda epileptiform aktiviteyi azalttığı görülmüştür.

Gomes ve ark. (2014) çalışmada 18 ve 28 günlük erkek Wistar sıçanları rastgele dört gruba ayırmıştır (Kontrol, Egzersiz, epilepsi, epilepsi+egzersiz). Araştırmada fiziksel egzersiz programının, postnatal dönemde pilokarpin modeliyle indüklenen epilepsili sıçanların hipokampal plastisitesini etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak pilokarpine bağlı epilepsiye maruz kalan hayvanların spontan nöbetler gösterdiği, epilepsi grubuna göre epilepsi+egzersiz grubunun nöbet sıklığında anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Sunulan çalışmada Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 80. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda sunulan çalışmada Egz gruplarının sonuçları literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

5.2. 5- Hidroksitriptofan 'ın Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada 5-HTP takviyesi epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 90. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır ($p < 0,05$). 5HTPex grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p < 0,05$).

Literatür incelendiğinde 5-htp ile ilgili epilepsi ile ilgili çalışmalarda farklı dozların nöbetlerin azaltılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Örneğin Taşkiran (2016), 5-HTP'nin epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmış ve çalışmanın sonucunda, 5-HTP'nin 100mg/kg olarak kullanıldığı grupta epileptiform spikeaktivitesi 70. dakikadan itibaren azalmıştır. Yan ve ark. (1994a) sıçanlarda serotonerjik bir ilaç olan fluoksetinin ve 5-HTP nin antikonvülsan etkisini araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda 5-htp'nin 12.5 mg / kg i.p. dozunda tek başına sıçanlarda antikonvülsan etki göstermediği belirlenmiştir. Sıçanlar, bu iki ilacın bir kombinasyonu ile tedavi edildiğinde, sıçanların % 83'ünde nöbet şiddetini azaltmıştır.

5-HTP, serotoninin biyosentezinde esansiyel amino asit L-triptofanın (LT) orta metabolitidir. 5-HTP'nin terapötik kullanımı, serotonin sentezinde hız sınırlama aşaması olan triptofan hidroksilaz enzimi tarafından LT'nin 5-HTP'ye dönüştürülmesiyle oluşur. 5-HTP, oral dozdan iyi bir şekilde emilir ve kan dolaşımında yaklaşık %70 oranında bir artış meydana gelir. Kolayca KBB'yi geçer ve serotoninin MSS sentezini etkili bir şekilde artırır. MSS'de, serotonin seviyeleri uyku, depresyon, anksiyete, saldırganlık, iştah, sıcaklık, cinsel davranış ve ağrı hissini düzenlenmesinde rol oynar. 5-HTP'nin terapötik uygulamasının, depresyon, fibromiyalji, obezite ile ilişkili aşırı yeme, kronik

baş ağrıları ve uykusuzluk gibi çok çeşitli durumların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Aduema ve ark., 2018; Bruni ve ark., 2004; Chaucel ve ark., 2018; Jacobsen ve ark., 2016; Kato, 1974).

5-HT alt beyin sapı ve omuriliği innerve eden monoaminerjik nörotransmitterdir. Ayrıca 5-HT nörotransmisyonundaki değişikliklerin, nöbet bozukluklarında da rol oynayan (Maia ve ark., 2017), vücuttaki birçok gelişimi düzenleyen ayrılmaz bir sinyal molekülü olarak düşünülür. MSS'de 5-HT eksikliği, beyindeki nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasını sağlayan kablolanmayı etkiler (O'mahony ve ark., 2015). Bununla birlikte epileptik nöbetlerle serotonin ve bileşenleri arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Murugesan ve ark., (2018), serum serotonin düzeyindeki değişikliklerin epileptik nöbetlerle ilişkisini farklı epileptik nöbetlere sahip 40 hasta üzerinde araştırmıştır. Bulgularda serum serotonin düzeyi ile nöbetler arasında ilişkiler tespit edilmiş ve periferik serum serotonin düzeylerinin nöbet özelliklerinde ve erken iyileşme sonrası iyileşmesinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Aslında vücut içerisinde bulunan serotonin havuzu (Peritonda), beyinde olandan büyük ölçüde ayrıdır çünkü serotonin, kan bar beyin bariyerini kolaylıkla geçemez (Daneman, 2015). Bununla birlikte, status epileptikus gibi yoğun nöbet aktivitesi sırasında, KBB'nin geçirgenliği artar (van Vliet ve ark., 2015), periferik dolaşım ve merkezi sinir sistemi arasında potansiyel olarak 5 - HT değişimine izin verir. Bu değişimin epileptik aktivitenin dalgalanmasında etkili olması muhtemeldir. Bununla birlikte serotoninin ve bileşenlerinin temel etki mekanizmalarından biri de yukarıda bahsedildiği gibi duygu-durum ve psikolojik dalgalanmalardır. Bu dalgalanmanın ana nedenlerinden biri de serotoninin ve bileşenlerine ait reseptörlerin etki mekanizmalarıdır. 5-HT'nin alt türleri, 5-HT1'den 5HT7'ye kadar yedi alt gruba ayrılmıştır (Zhao ve ark., 2018). Bu yedi grup, epilepsi de dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda rol oynamaktadır. İlginç bir şekilde, epileptik hastalar sıklıkla komorbid psikiyatrik semptomlar gösterir ve depresyon ile epilepsi arasında çift yönlü bir bağlantı tespit edilmiştir (Crunelli, ve ark 2018). Bu nedenle, bu reseptörlerden gelen sinyallerin değişimi, her iki patolojinin ortak bir anatomik ve nörobiyolojik alt-tabakasını temsil edebilir. Belirttiğimiz bu durum literatür ile de desteklenmiştir. Örneğin Maia ve ark., (2017) sıçanlarda epilepsinin kainik asit modelini kullanarak, serotonin tükenmesinin etkilerini akut nöbetlere yatkınlık,

kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerin gelişimini araştırdılar. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna kıyasla, serotonin seviyeleri tükenmiş sıçanların büyük bir kısmı, kainik asit enjeksiyonlarından sonra spontan tekrarlayan nöbetler göstermiştir. Yan ve ark. (1994b) çalışmalarında genetik olarak epilepsi eğilimli sıçanlarda bir 5-HT geri alım inhibitörü olan fluoksetinin antikonvülsan etkisinde 5-HT'nin rolünü araştırmıştır. Çeşitli dozlarda 5-HTP (12.5, 25, 50 mg / kg) ile birlikte sabit dozda fluoksetin (15 mg / kg) epilepsili sıçanlara ip olarak verilmiştir. Çalışmanın sonucunda sıçanların nöbetlerinde azalma tespit edilmiştir. Pranzatelli ve ark. (1996) çalışmalarında Progresif miyoklonus epilepsinin ataksisinde serotonin rolünü incelemek için, sekiz hastaya 1 ay boyunca oral olarak 5-HTP vermiştir. Çalışmanın sonucunda, deneklerde belirgin bir şekilde daha yavaş motor performansı ve orta şiddetli ataksi gözlemlenmiştir. Zhang ve ark. (2016) çalışmalarında 5-HT sentezi için bir öncül olan 5-HTP kullanarak nöbetin tetiklediği solunum durması (SLD) üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada kontrol grubuna kıyasla, SLD insidansı, 5-HTP'nin akut sistemik uygulamasından 1 saat sonra anlamlı şekilde azalmıştır. Literatürde tespit edilen bu bulgular; sunulan çalışmada öne sürülen serotonin ve öncüllerinin epileptiform aktiviteyi azaltıcı hipotezinin kabul edilmesini destekleyen bulgular olarak değerlendirilmektedir. Diğer taraftan antikonvülzan ilaçların depresye edici (negatif psikotrop) ve depresyonu azaltıcı (pozitif psikotrop) etkileridir. Eşlik eden duygudurum bozukluğunun varlığında her iki duruma da egzersizin, serotonin ve bileşenlerinin değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada 10 hafta boyunca 28 sıçan Knt, Egz, 5HTP ve 5HTPex grubu olmak üzere 4 gruba ayrılarak, penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite,spike, gecikme ve amplitüd yönüyle analiz edildi, koşu bandı egzersizi ve 5-HTP'nin etkisi araştırıldı.

Yapılan analizler sonucunda;

Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını 80. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). 5HTPex grubunda ortalama spike sayısı 70. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$).

5-HTP uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 90. ve 110. dakikalar arasında Knt grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile Knt grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

- 5-HTP kullanımının spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi kabul edildi).
- Koşubandı egzersizinin, spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi kabul edildi).
- 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi kabul edildi).
- 5-HTP kullanımının spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- Koşubandı egzersizinin spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- 5-HTP kullanımının latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- Koşubandı egzersizinin, latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- 5-HTP, egzersiz ile birlikte kullanıldığında latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).

Sunulan alışma, sıçanlarda, egzersize bağlı 5-HTP kullanımının epileptiform aktiviteye etkisini ortaya koymuştur. Egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltma ve epilepsiyi tedavi etmedeki önemli rolünü birçok çalışma desteklemektedir. Egzersizin yanı sıra 5-HT öncülü olan 5-HTP'nin antioksidan ve nörotransmitterler üzerindeki etkisi sayesinde epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki göstermiştir. Yani egzersizin ve 5-HTP desteğinin, epileptiform aktiviteyi baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca penisilinle oluşturulan epilepside egzersiz uygulamasının, 5-HTP'nin etkisini potansiyalize ederek daha fazla antikonvülsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu veriler, epilepsi hastalığının tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir.



KAYNAKLAR

- Aduema W, Amah AK., Wariso AC. The Effects of 5-Hydroxytryptophan on Pain Following Formalin Administration. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 2018;8(1):1-3.
- Akdogan I, Yonguc NG. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. In *Underlying Mechanisms of Epilepsy* 2011;269-282.
- Aktaş B. Amino Acid Conjugated Self Assembly Molecules Modified Si Wafers. *Boğaziçi University* 2014;11-12.
- Allendorfer JB, Arida RM. Role of physical activity and exercise in alleviating cognitive impairment in people with epilepsy. *Clinical Therapeutics* 2018;40(1):26-34.
- Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral, FR, Arida RM. Physical exercise alters the activation of downstream proteins related to BDNF- TrkB signaling in male Wistar rats with epilepsy. *Journal of Neuroscience Research* 2018;96(5):911-920.
- Aslan A, Yildirim M, Ayyıldız M, Güven A, Agar E. Interaction of leptin and nitric oxide pathway on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research* 2010;1321:117-124.
- Aslan A, Yildirim M, Ayyıldız M, Güven A, Agar E. The role of nitric oxide in the inhibitory effect of ghrelin against penicillin-induced epileptiform activity in rat. *Neuropeptides* 2009;43(4):295-302.
- Avcı DE, Yağbasan R. Beyin yarı kürelerinin baskın olarak kullanılmasına yönelik öğretim stratejileri. *Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2008;28(2):1-17.
- Ay R. Epilepsi ve Damgalanma: bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2017;20(2):129-136.
- Ayyıldız M, Yıldırım M, Agar E. The effects of vitamin E on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Experimental Brain Research* 2006;174(1):109-113.
- Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry* 2007;100(4):857-873.
- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3(3):42-45.
- Baykan B, Gürses C, Gökyigit A. *Nöroloji Ed: Öge Ea, 2.Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;279-308.*

- Bernardi C, Tramontina AC, Nardin P, Biasibetti R, Costa AP, Vizueti AF, Batassini C, Tortorelli LS, Wartchow KM, Dutra MF, Bobermin L, Sesterheim P, Quincozessantos A, De Souza J, Gonçalves Ca. Treadmill exercise induces hippocampal astroglial alterations in rats. *Neural Plast* 2013;709-732.
- Birinci C. Yüzme egzersizi yaptırılan farelere alfa-lipoik asit uygulamasının lipid peroksidasyon, kreatin kinaz ve laktat düzeylerine etkisinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Yüksek Lisans Tezi, 2012;3.
- Blinston CA. Histological quantification in temporal lobe epilepsy. The University of Western Ontario, Engineering Science, Ontario, Graduate, 2017;1-11.
- Bruni, O., Ferri, R., Miano, S., & Verrillo, E. (2004). L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European journal of pediatrics*, 163(7), 402-407.
- Campos DV, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. *Physiology & Behav* 2017;171:120-126.
- Campos DV, Lopim GM, De Almeida VS, Amado D, Arida RM. Effects of different physical exercise programs on susceptibility to pilocarpine-induced seizures in female rats. *Epilepsy Behav* 2016;64:262-267.
- Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE task force on sports and Epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(1):6-12.
- Cetinkaya A, Demir S, Orallar H, Kayacan Y, Beyazcicek E. The effects of treadmill exercise on oxidative stress in Mongolian gerbils with penicillin-induced epilepsy. *Experimental Biomedical Research* 2018;1(1):10-16.
- Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. *Cephalgia*, 2018;38(3):427-436.
- Choi J, Nordli DR, Alden TD, DiPatri A, Laux L, Kelley K, Koh S. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal of Neuroinflammation* 2009;6(1):38.
- Collard SS, Marlow C. The psychosocial impact of exercising with epilepsy: a narrative analysis. *Epilepsy & Behavior* 2016;61,199-205.
- Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, Lerner-Natoli M: Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 2002;952:159-169
- Crunelli V, Venzi M, De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Role of Serotonin2A (5-HT 2A) Receptors in Epilepsy. In *5-HT2A Receptors in the Central Nervous System* (pp. 375-394). Humana Press, Cham 2018.

- Çerit G. Sıçanlarda egzersize bağlı koenzim q10 kullanımının epileptiform aktive üzerindeki etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans tezi. 2018;1-60.
- Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a020412.
- Desai R, Tailor A, Bhatt T. Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2015;21(2):112-118.
- Dunbar RI. The social brain hypothesis. *Brain* 1998;9(10):178-190.
- Eom S, Lee MK, Park JH, Jeon JY, Kang HC, Lee JS, Kim HD. The impact of an exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy: a pilot study. *Epilepsy & Behavior* 2014;37:151-156.
- Eriksson, O, Wall A, Olsson U, Marteinsdottir I, Holstad M, Ågren H, Naessén T. Women with Premenstrual Dysphoria Lack the Seemingly Normal Premenstrual Right-Sided Relative Dominance of 5-HTP-Derived Serotonergic Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortices-A Possible Cause of Disabling Mood Symptoms. *PloS One* 2016;11(9):e0159538.
- Eroğlu E. Association between gamma aminobutyric acid (gaba) type b receptors gene polymorphisms and idiopathic generalized epilepsy. Middle East Technical University, The Graduate School Of Natural And Applied Sciences, Master Degree 2012;4-8.
- Erol M. Beyin temelli öğrenme modeline uygun hazırlanan öğretim aktivitelerinin öğrencilerin matematik başarısına etkisi. İstanbul Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi 2017;12-18.
- Etöz OA. Temporomandibular düzensizliği olan bireylerin triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ve ağrı algısı açısından değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2006;20-21.
- Fariz B. Psikiyatrik hastalıklar ve egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi* 2015;50(4):131-138.
- Fisher RS, Cross J, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Scheffer IE. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-530.
- Gomes Da Silva S, De Almeida AA, Silva Araújo BH, Scorza FA, Cavalheiro EA, Arida RM. Early physical exercise and seizure susceptibility later in life. *Int J Dev Neurosci* 2011;29(8):5-861.
- Gomes FN, Da Silva SG, Cavalheiro EA, Arida RM. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus in the immature brain of rats. *Neuroscience* 2014;274:69-81.

- Güven ŞT, İşler A. epilepsili çocuklarda nöbet öz-yeterlik ölçeği geçerlik ve güvenilirlik çalışması validity and reliability of the seizure self-efficacy scale for children with epilepsy. 2015;47-48.
- Jacobsen, J. P., Krystal, A. D., Krishnan, K. R. R., & Caron, M. G. (2016). Adjunctive 5-Hydroxytryptophan slow-release for treatment-resistant depression: clinical and preclinical rationale. *Trends in pharmacological sciences*, 37(11), 933-944.
- Jensen E. Beyin Uyumlu Öğrenme. 1. Baskı, Adana, Nobel Yayınları. 2006.
- Juarez-Guerra E, Alarcon-Aquino V, Gomez-Gil P. Epilepsy seizure detection in EEG signals using wavelet transforms and neural networks. In: *New trends in networking, computing, E-learning, systems sciences, and engineering*. Springer Cham 2015;261-269.
- Kalkavan T. Yaşar University, Graduate School Of Natural And Applied Sciences, Master Thesis. 2016;30-34.
- Karadağ M. Kadın Bilek Güreşçilerinde Düzenli Ve Planlı Antrenman Programının Vücut Kompozisyonu, Endojen Amino Asitler Ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora tezi 2013;11-13.
- Kato Y, Nakai Y, Imura H, Chihara K, Ohgo S. Effect of 5-hydroxytryptophan (5-htp) on plasma prolactin levels in man. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1974;38(4):695-697.
- Kayacan Y, Tutkun E, Arslan G, Ayyildiz M, Agar E. The effects of treadmill exercise on penicillin-induced epileptiform activity. *Archives of Medical Science: AMS* 2016;12(5):935.
- Keleş E, Çepni S. Beyin ve öğrenme. *Türk Fen Eğitimi Dergisi* 2006;3(2):66-82.
- Kılıç Ö. Spontan hipertansif sıçanlarda egzersiz ve onu izleyen egzersizi bırakma sürecinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, Yüksek Lisans Tezi, 2014;47-50.
- Kılıçoğlu M. Leptin ve kanabinoid CB1 reseptör agonist ve antagonistlerin penisilinle oluşturulan epileptik sıçan beyin dokularındaki oksidan/antioksidan mekanizmalar üzerine etkilerinin araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2014;4-7.
- Kısa EC. Sıçanlarda egzersize bağlı Triptofan kullanımının epileptiform aktive üzerindeki etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans tezi. 2017;1-60.
- Kocacan SE. Sıçanda Penisilinle Oluşturulan Epilepsiye Molsidominin Etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fiziyojji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2013;13.

- Koves TR, Sparks LM, Kovalik JP, Mosedale M, Arumugam R, Debalsi KL, Everingham K, Thorne L, Phielix E, Meex RC, Kien CL, Hesselink MK, Schrauwen P, Muoio DM. ppar γ coactivator-1 α contributes to exercise-induced regulation of intramuscular lipid droplet programming in mice and humans. *J Lipid Res* 2013;54(2):522-34.
- Kurtoğlu E. Değişik yazılımlar kullanarak beyin hacminin ve yüzey alanının MR görüntüleri ile hesaplanması. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Yüksek Lisans Tezi, 2013;7-9.
- Kuru B. Classification of epilepsy and psychogenic patients with analysis of EEG signals. Fatih University, School of Sciences and Engineering, Master, 2015;6-10.
- Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004;75(10):1376-1381.
- Leppik E. Epilepsy a guide to balancing your life. American Academy of Neurology (AAN) Quality of Life Guides- ILO, Lisa M. Shulman MD series editor, Demos Medical Publishing. 2006;1-19.
- Lévesque M, Avoli M, Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. *J Neurosci Methods* 2016;260: 45-52.
- Li X, Wu X, Ma Y, Hao Z, Chen S, Fu T, Wang H. Oral administration of 5-hydroxytryptophan aggravated periodontitis-induced alveolar bone loss in rats. *Archives of Oral Biology* 2015;60(5):789-798.
- Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain sciences* 2013;3(1):39-53.
- Lovatel GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, Moysés Fdos S, Vizuete A, Spindler C, Cechinel Lr, Netto CA, Muotri AR, Siqueira IR. Treadmill exercise induces age related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol. Learn Mem* 2013;101:94-102.
- Lynn-Bullock CP, Welshhans K, Pallas SL, Katz PS. The effect of oral 5-HTP administration on 5-HTP and 5-HT immunoreactivity in monoaminergic brain regions of rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2004;27(2):129-138.
- Maia, G. H., Brazete, C. S., Soares, J. I., Luz, L. L., & Lukoyanov, N. V. (2017). Serotonin depletion increases seizure susceptibility and worsens neuropathological outcomes in kainate model of epilepsy. *Brain research bulletin*, 134, 109-120.
- Makiranta M, Ruohonen J, Suominen K, Niinimäki J, Sonkajärvi E, Kiviniemi V, Tervonen O. Bold signal increase precedes EEG spike activity—a dynamic penicillin induced focal epilepsy in deep anesthesia. *Neuroimage* 2005;27(4):715-724.

- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 1997;14:3.
- Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balca MM, Rizo-Roca D, Moreira PI, Oliveira PJ, Ascensao A. Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito) phagy markers. *Neuroscience* 2015;301:480-495.
- Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2012;21(10):780-784.
- Mierlo P, Papadopoulou M, Carrette E, Boon P, Vandenberghe S, Vonck K, Marinazzo D. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Progress in Neurobiology* 2014;121:19-35.
- Mora-Villalobos JA, Zeng AP. Protein and pathway engineering for the biosynthesis of 5-hydroxytryptophan in *Escherichia coli*. *Engineering in Life Sciences*. 2017.
- Murugesan A, Rani MS, Hampson J, Zonjy B, Lacuey N, Faingol, CL, Diehl B. Serum serotonin levels in patients with epileptic seizures. *Epilepsia*. 2018;31-33.
- Neumann AR, Raedt R, Steenland HW, Sprengers M, Bzymek K, Navratilova Z, Vonck K. Involvement of fast-spiking cells in ictal sequences during spontaneous seizures in rats with chronic temporal lobe epilepsy. *Brain* 2017;140(9):2355-2369.
- Nunes RB, Heck TG, Alves JP, Dal Lago P. Hemodynamic responses during an incremental swimming exercise test in rats. *J Exerc Physiol Online* 2015;15(3):55-62.
- O'mahony, SM, Clarke, G., Borre, YE, Dinan, TG ve Cryan, JF. Serotonin, triptofan metabolizması ve beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenini. Davranışsal beyin araştırması , 2015;277:32-48.
- Ökdem S. MR görüntülerinden beyin bölümlerinin segmentasyonuna dayalı beyaz ve gri cevher bölümlerinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Yüksek Lisans Tezi, 2013;2-5.
- Özcan R. Sıçanlarda epigalokateşin galat'ın penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisi. Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2016;1-5.
- Park HS, Lee JM, Cho HS, Park SS, Kim TW. Physical exercise ameliorates mood disorder-like behavior on high fat diet-induced obesity in mice. *Psychiatry Research* 2017;250:71-77.
- Parnia S. Epilepsy and exercise. Narvani AA, Thomas AA, Lynn B, editors. *Key Topics In sports Medicine, First Publs*. New York, Roudledge Taylor and Francis Group, 2006;102-109.

- Pranzatelli MR, Tate E, Galvan I, Wheeler AA controlled trial of 5-hydroxy-L-tryptophan for ataxia in progressive myoclonus epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1996;98.
- Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A: Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008;29:142-160.
- Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia*, 2011;52(s1):28-38.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Epilepsy and disorder of consciousness. Adams and Victor's Principles of Neurology, In McGraw-Hill's Accessmedicine, McGraw Hill Medical, New York, 2014;158.
- Spranger MD, Sala-Mercado JA, Coutsos M, Kaur J, Stayer D, Augustyniak RA, O'leary DS. Role of cardiac output versus peripheral vasoconstriction in mediating muscle metaboreflex pressor responses: dynamic exercise versus postexercise muscle ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(8):63-657.
- Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5(Supp: 4):11-18.
- Taşkıran M. Serotoninin penisilinle uyarılan epileptiform aktiviteye etkisi. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Doktora Tezi, 2016;1-48.
- Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & Therapeutics*, 2006;109(3):325-338.
- Tutkun E, Ayyıldız M, Agar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin-induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp* 2010;70(4): 382-389.
- Uysal S, Ercan T. Epilepsi, spor, psikososyal yaşam (epilepsy, sports and psychosocial life). *Turk Pediatri Ars* 2005;40:68-71.
- Üngüren E. Beynin Nöroanatomik ve Nörokimsyal Yapısının Kişilik ve Davranış Üzerindeki Etkisi. *Journal of Alanya Faculty of Business/Alanya İisletme Fakültesi Dergisi*, 2015;7(1).
- Valeta T. "Epileptic Encephalopathies." *The Epilepsy Book: A Companion for Patients*. Springer Cham 2017;63-69.
- Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood–brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol* 2015;38:26–34.

- Vatanoglu-Lutz EE, Ataman AD, Bicer S. Medicine in Stamps: History of Epilepsy Through Philately. *J Neurol Neurol Sci (Turkish)* 2016;33(4).
- Vivash L, Tostevin A, Liu DS, Dalic L, Dedeurwaerdere S, Hicks RJ, Williams DA, Myers DE, O'brien TJ. Changes in hippocampal gabaa/cb2r density during limbic epileptogenesis: relationship to cell loss and mossy fibre sprouting. *Neurobiol Dis* 2011;41(2):227–236.
- Wu T, Chen D, Chen Q, Zhang R, Zhang W, Li Y, Zhang J. Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on MEG network features using support vector machines. *Complexity* 2018;1-2.
- Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *European Journal of Pharmacology* 1994a;252(1):105-112.
- Yan QS, Jobe PC, Cheong JH, Ko KH, Dailey, JW. Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1994b;350(2):149-152.
- Yano K, Oishi K. The relationships among daily exercise, sensory-processing sensitivity, and depressive tendency in Japanese university students. *Personality and Individual Differences* 2018;127:49-53.
- Yazıcı E. Epilepsi hastalarında kişilik özellikleri ve ilişkili etmenler. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Uzmanlık Tezi, 2010;37.
- Yıldız A. Glukagon-benzeri peptid 1 agonisti eksenatidin sıçanlarda penisilin ile oluşturulan akut epilepsi modelinde etkisi. Ondokuz Mayıs üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilimdalı, Samsun, Yüksek lisans tezi, 2018;35-43.
- Zarrinkhameh Z, Afshin-Majd S, Ansari F, Sharayeli M, Roghani M. The effect of silymarin on prevention of hippocampus neuronal damage in rats with temporal lobe epilepsy. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology* 2017;5(1):45-50.
- Zhang H, Zhao H, Yang X, Xue Q, Cotten JF, Feng HJ. 5- Hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduces seizure- induced respiratory arrest. *Epilepsia* 2016;57(8):1228-1235.
- Zhao H, Lin Y, Chen S, Li X, Huo H. 5-HT3 Receptors: A Potential Therapeutic Target for Epilepsy. *Current neuropharmacology*, 2018;16(1):29-36.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



GİZLİ
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 68489742-604.01.02-E.8238
Konu : HADYЕК izin Onayı Hk.

04/04/2017

YRD.DOÇ.DR. YILDIRIM KAYACAN
Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi

ETİK KURUL KARARI

KARAR NO: 2017/08 Proje No 2017/08 KARAR TARİHİ: 31.03.2017
PROJE BAŞLIĞI: **Ratlarda egzersize bağlı 5-Hidroksitriptofan kullanımının epileptiform aktivite üzerindeki etkisi**
YÜRÜTÜCÜ: Yard.Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN TC NO: 11008540818
E-POSTA: yildirim.kayacan@omu.edu.tr MOBİL TEL: 05056080344
KURUM: OMÜ Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi İÇ HAT TEL NO: 5684

ARAŞTIRICILAR: (Yürütücü dışındakiler)

1. Prof.Dr. Mustafa AYYILDIZ OMÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D
2. Arş.Gör.Babak Elmi Ghojbeigloo OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü

- Yukarıda tanımlanan Deney Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYЕК ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayımlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,
- Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için HADYЕК'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,
- Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYЕК'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYЕК'e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYЕК yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Feriştat KOLBAKIR
HADYЕК

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr

Ali ÖZTÜRK
ali.ozturk@omu.edu.tr
Dahili Tel:2782

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 00OZ-7M66-0PMP kodu ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Babak ELMİ GHOJEBEİGLOO

Doğum Yeri : İran/Moğan

Doğum Tarihi : 17/04/1988

Medeni Hali : Bekâr

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce, Arapça, Farsça

Eğitim Durumu : Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı / 2015-2018 (Yüksek Lisans)

E-posta : babakelmi67@gmail.com