



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EGZERSİZE BAĞLI KOENZİM Q10
KULLANIMININ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Günay ÇERİT

**Samsun
Haziran-2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EGZERSİZE BAĞLI KOENZİM Q10
KULLANIMININ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Günay ÇERİT

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN**

**Samsun
Haziran-2018**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Günay ÇERİT tarafından Dr. Öğr. Üyesi Yıldırım KAYACAN danışmanlığında hazırlanan “Sıçanlarda Egzersize Bağlı Koenzim Q10 Kullanımının Epileptiform Aktivite Üzerindeki Etkisi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 20/06/2018 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.

.... /... /2018

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan 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 Yüksek Lisans Öğrencisi Babak Elmi GHOJEBEİGLOO, Tıp Fakültesi Öğrencisi Deniz HACIALİEFENDİOĞLU ve Hitit Üniversitesi Doktora Öğrencisi Emin Can KISA'ya

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ANNEM ve BABAM'a

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

Bu çalışma, PYO.YDS.1904.18.006 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

SIÇANLARDA EGZERSİZE BAĞLI KOENZİM Q10 KULLANIMININ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Ratlarda koşu bandı egzersizi ve Koenzim Q10 desteğinin, epileptiform aktivitenin frekansı ve amplitüdü üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Egzersiz (E), Kontrol (K), Koenzim Q10 (KoQ10) ve Koenzim Q10+egzersiz grubu (KoQ10+E) olmak üzere toplam 25 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 (ECoG) kaydı alındı. ECoG kayıtlarının frekansı ve amplitüdü çevrimdışı olarak analiz edildi.

Bulgular: Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80 ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada egzersizin ve koenzim Q10 desteğinin, epileptiform aktiviteyi baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca penisilinle oluşturulan epilepside egzersiz uygulamasının, koenzim Q10'un etkisini potansiyalize ederek daha fazla antikonvulsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu veriler, epilepsi hastalığının tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz; Epilepsi; Koenzim Q10; Spike

Günay ÇERİT, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2018

ABSTRACT

EFFECT OF EXERCISE-RELATED COENZYME Q10 USE ON EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Aim: The purpose of the present study was to evaluate the effects of treadmill exercise and coenzyme Q10 support on the frequency and amplitude of epileptiform activity in rats.

Material and Method: A total of 25 male albino Wistar rats were randomly divided into four groups as Exercise (E), Control (K), Coenzyme Q10 (KoQ10) and Coenzyme Q10 + exercise group (KoQ10 + E). 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 electrocorticogram (ECoG) 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 significantly reduced the mean number of spikes of epileptiform activity between the 70th and 110th minutes compared to the control group ($p < 0.05$). This significance was at an advanced level between 80th and 90th minutes ($p < 0.001$). In the KoQ10 + E group, the mean number of spikes decreased significantly between the 70th and 110th minutes compared to the control group ($p < 0.05$). As for KoQ10 administration, the mean number of spikes of epileptiform activity decreased significantly between 80 and 90 minutes compared to the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference when the experimental group was compared with the control group regarding the amplitudes and latency values ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, exercise and coenzyme Q10 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 coenzyme Q10. This data may contribute to treatment strategies for epilepsy.

Keywords: Coenzyme Q10; Exercise; Epilepsy; Spike

Günay ÇERİT, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

AED	: Antiepileptik İlaç
ATP	: Adenosin Trifosfat
CBZ	: Karbamezipin
Cu	: Bakır
E	: Egzersiz grubu
EEG	: Elektroensefalografi
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GLR1	: Glutasyon Redüktaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GRd	: Glutasyon Redüktaz
GSE	: Üzüm Çekirdeği Ekstraktı
GSH1	: Tripeptid Gluthation
H2O2	: Hidrojen Peroksit
IIE	: İdiopatik İnatçı Epilepsi
ILAE	: Uluslar Arası Epilepsiyle Savaş Derneği
K	: Kontrol grubu
KoQ	: Koenzim Q
KoQ10	: Koenzim Q10, Ubiquinon
KoQ10+E	: Koenzim Q10 + Egzersiz
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTS	: Mesial Temporal Skleroz
NO	: Nitrik Oksit
NSO	: Nigella Sativa Yağı
O2	: Süperoksit Anyonlar
OH	: Hidroksil Radikalleri
PE	: Penisilin Epilepsi
PON-1	: Paraoksonaz-1
PTZ	: Pentiretetzol
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

Se	: Selenyum
SE	: Status epileptikus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
TRX2	: Tioredoksinler
Zn	: Çinko



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Koenzim Q10	6
2.2. Oksidatif Stres	7
2.3. Serbest Radikaller	7
2.4. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	9
2.4.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	10
2.4.2. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi	11
2.4.3. Deneysel Epilepsi Modelleri	12
2.4.4. Penisilinle Uyarılmış Deneysel Epilepsi Modelleri	14
2.4.5. Temporal Lob Epilepsisi	14
2.5. Beyin	15
2.5.1. Beynin Yapısı ve Fizyolojisi	15
2.5.2. Beyin Yarıküreleri (Hemisfer)	16
2.5.3. Beynin Bölümleri	17
2.6. Elektroensefalografi (EEG)	18
2.6.1. Delta ve Teta Dalgaları	19
2.6.2. Alfa Dalgaları	19
2.6.3. Beta Dalgaları	20
2.6.4. Gama Dalgaları	20
2.7. Egzersizin Faydaları	20
2.8. Spor Branşlarının Epilepsi Üzerindeki Etkisi	21
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. Hayvan Materyali	24
3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar ve Koenzim Q10 Takviyesi	24
3.2. Metot	26
3.2.1. Koşu Bandı Egzersiz Programı	26
3.2.2. Koenzim Q10 Uygulaması	26

3.2.3. Deney Grupları.....	27
3.2.4. ECoG Kayıtları ve Cerrahi İşlem	27
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	44
5.1. Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	45
5.2. Antioksidanların Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	47
5.3. Koenzim Q10'un Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	56
EK 1. Etik Kurul Raporu	64
EK 1. Etik Kurul Raporu (Devamı)	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66



1. GİRİŞ

Epilepsi eski çağlardan beri hem tıp dünyasında hem de diğer insanlar tarafından çok iyi bilinmeyen fakat çok 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 (Leppik, 2006).

Epilepsi, beyindeki seçilmiş bölgelerdeki uyarıcı ve inhibe edici sistemler arasındaki dengesizlikle ilişkili, tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalığı temsil eder (Arslan ve ark., 2013). Epilepsi hastalarında nöbet geçirme sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Nörologlar tarafından hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi yönteminin uygulanması ve süresi son derece önemlidir (Sezgin, 2016).

Nöbetler, beyinde anormal, istemsiz ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda ortaya çıkan zaman sınırlaması olan paroksizmal olaylardır. Refleks epilepsinin nadir durumu hariç, nöbetler tahmin edilemez ve uygunsuz, utandırıcı ve hatta tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Bu tahmin edilemezlik birçok hasta için epilepsinin çok üzücü yönünü teşkil eder. Nöbetler istemsiz olaylardır. Hastalar genellikle nöbetlerin başlangıç ve bitişlerini kontrol edemezler. Nöbetler genellikle beş dakikadan daha kısa sürmektedir. Bununla birlikte çoğu hasta veya hasta yakını konvülsif hareketlerinin duygusallığına kapıldıkları için nöbetlerin süresini olduğundan daha fazla görürler (Kayacan, 2013).

Epilepsi hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı, yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Çok farklı sonuçlar olmasına rağmen epilepsi prevalansının gelişmiş ülkelerde ortalama 6/1000, gelişmekte olan ülkelerde 18.5/1000 olduğunu ortaya koymaktadır. Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın şekilde görüldüğünü ortaya çıkartmaktadır (Akgün, 2010).

Çeşitli araştırmalar, ateroskleroz, psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların patogenezinde oksidatif stresin rolünü ortaya koymuştur. Beyin genellikle oksidatif ve reaktif koşullar arasında dengeli bir redoks halindedir. Bununla birlikte, ROS, aşırı miktarda üretildiğinde ve endojen antioksidanlar tarafından elimine edilemediğinde zararlı etkilere sahiptir (Menon ve ark., 2012).

Endojen antioksidan savunmalar, hücreleri reaktif oksijen türlerinin'nin (ROS) zararlı etkilerine karşı koruyacak şekilde işlev gören karmaşık ve bütünleşmiş bir sistemdir. Antioksidanlar ROS'u verimli bir şekilde parçalayamadığında oksidatif hasar oluşur ve özellikle mitokondriyada birikir (Waldbaum ve Patel, 2010).

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. Serbest radikaller, bazı nöbet biçimlerini de şiddetlendirir. Nöbet modelleri olarak hayvan çalışmaları, nöbetleri takiben artmış oksidatif stres bulgusu sağlamıştır (Menon ve ark., 2012).

Serbest radikallerin ve antioksidanların arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Bu denge korunamadığı zaman, hücre hasarına kadar birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin bu zararlı etkilerine karşı organizmada savunma mekanizmaları vardır. Bu koruyucu mekanizmaların bir kısmı serbest radikal oluşumunu önlerken, bir kısmı da oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Bu işlevleri yapan maddeler 'Antioksidan' olarak adlandırılır (Okumuş, 2015).

Hücre sinyal iletimi ve gen aktarımında görev alan ve lipofilik bir antioksidan olan Koenzim Q10 (KoQ10, Ubiquinon) mitokondriyal solunum zincirinde elektron transferi ve ATP (adenosin trifosfat) sentezinde rol alan önemli bir taşıyıcıdır. KoQ10 uygulaması, sıçanlarda beyin hücrelerinin mitokondrilerinde KoQ10 konsantrasyonlarını artırır, hafızayı ve öğrenmeyi güçlendirir (Revan ve ark., 2013). Huntington ve Parkinson hastalıkları dâhil bazı nörodejeneratif bozukluklarda umut verici bir nöroprotektif ajan olarak kabul edilmiştir (Baluchnejadmojarad ve Roghani, 2013).

KoQ10, kalp, karaciğer, böbrek ve pankreasta en yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Mitokondriyal solunum zincirinde güçlü bir antioksidan, membran dengeleyici ve bütünleyici bir kofaktördür ve ana hücrel enerji kaynağı olan adenzin trifosfat üretimini kolaylaştırır. KoQ10 doğrudan hücrel bileşenleri serbest radikallerden koruyarak ve dolaylı olarak α -tokoferol ve askorbat gibi diğer antioksidanları yenileyerek etki eder. Bazı genleri indükleyebilir ve eksojen olarak uygulanan

KoQ10'un etkilerinin bazıları bu özellikten kaynaklanabilir. Etkilerinin bazılarının gen indüksiyon mekanizmaları ile ilişkili olabilmesine rağmen, mitokondriyal biyoenerjetiklerde KoQ10'un temel rolü ve kanıtlanmış antioksidan özellikleri klinik uygulamalarının temelini oluşturmaktadır (Sattarinezhad, 2014).

Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, çeşitli akut ve kronik nörolojik hastalıklarda son zamanlarda özellikle epileptik nöbetlerle ilgili önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, epilepsi nöbetlerinin serbest radikal üretimine, hücrel proteinler, lipidler ve DNA üzerinde oksidatif hasara neden olabileceğini göstermiştir. Epileptik nöbetler mitokondriyal ansefalopatiler ile ilişkili mitokondriyal disfonksiyonun ortak bir özelliğidir. Fiziksel egzersizin oksidatif stres ile ilişkili beyin fonksiyon bozukularının tedavisi üzerinde pozitif etkileri olmasına rağmen, fiziksel aktivite, şiddet ve süresiyle orantılı olarak metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilmektedir. Bu artış ile sonuçlanan oksidatif stres, kas yorgunluğu, kas hasarı ve ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile ilişkilidir (Kayacan, 2013).

Hayvan deneyleri ve klinik veriler egzersiz ile nörodejenerasyonun engellenebildiğini göstermektedir. Egzersiz, oksidatif stres ve glikokortikoid etkiler ile oluşan hücrel zedelenme döngülerini bozar. Böylelikle egzersiz nöronal yıkımı azaltır ve otoproteksiyonu sağlar. Egzersiz yapılmadığında ise bu durum tersine döner (Fariz, 2015). Ayrıca 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., 2016b)

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).

Son on yılda yapılan bazı anketlerde epilepsi hastalarının, epilepsi olmayan nüfustan daha az egzersiz yaptığını, ek olarak 176 epilepsi hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, iyi bir kişisel sağlığa sahip olsa dahi, fiziksel uygunluklarının anlamlı derecede daha zayıf olduğunu göstermektedir (Pimentel ve ark., 2015).

Egzersiz ile epilepsi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, epileptik hastaların sıklıkla fiziksel aktivitelere katılmalarını önlemekte ve çok yerinde bir yaşam sürdürdükleri görülmektedir. Hem hasta hem de doktor için temel neden, fiziksel aktivitenin epilepsi hastalarında yaralanmalara neden olabileceği ve epilepsi nöbetlerinde artış korkusu olduğudur (Kayacan, 2016b). Ancak epilepsinin hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çeşitli araştırmaları, fiziksel egzersiz programlarının geçerliliğini birbirini tamamlayan bir tedavi olarak göstermiştir. Gösterilen faydalar arasında, düzenli egzersiz epilepsi hastalarında nöbet sayısını azaltabilir, aynı zamanda kardiyovasküler ve psikolojik sağlığı iyileştirebilir niteliktedir (Campos ve ark., 2016).

Klinik çalışmalarda egzersizin, elektroensefalografide (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 hippocampus da olumlu değişiklikleri teşvik ettiği araştırmalar tarafından güçlendirilmiştir (Capovilla ve ark., 2016).

Sunulan çalışmada 10 hafta boyunca hafta içi her gün 0,9 km/s hızla koşu bandı egzersizi yapan sıçanlara yine hafta içi her gün belirlenen saatte (10.00 da) gavaj yoluyla KoQ10 takviyesi verilerek epileptiform aktivitenin nasıl etkileneceği araştırılmıştır. Epilepsi günümüzde birçok insanda yaygın biçimde bulunan, yaş, cinsiyet, köken tanımayan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, hayatımızın her anında karşılaşma ihtimalimiz olan ciddi bir hastalıktır. Bu nedenle epilepsi tedavisinde yardımcı olacak yeni terapötik yöntemlerin araştırılması oldukça önemlidir. Sunulan araştırmanın temel amacı, epilepsi hastalarının yaşam kalitelerini artırmaya yönelik alternatif yolların araştırılmasıdır. Bu bağlamda sıçanlar üzerinde KoQ10 uygulaması ile koşu bandı egzersizinin epileptik aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Literatürde penisilinle uyarılan epilepsi modeli için KoQ10 uygulaması ile koşu bandı egzersizinin

epilepsideki etkisine dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, sunulan bu tez çalışması kendi alanında ilk olma özelliği taşımaktadır.

Tezin problem cümlesi; koşu bandı egzersizi yapan ve KoQ10 takviyesi verilen sıçanların epileptiform aktivitelerinin nasıl etkileneceğinin belirlenmesidir. Bununla birlikte sunulan çalışmanın hipotezleri şu şekilde tasarlanmıştır:

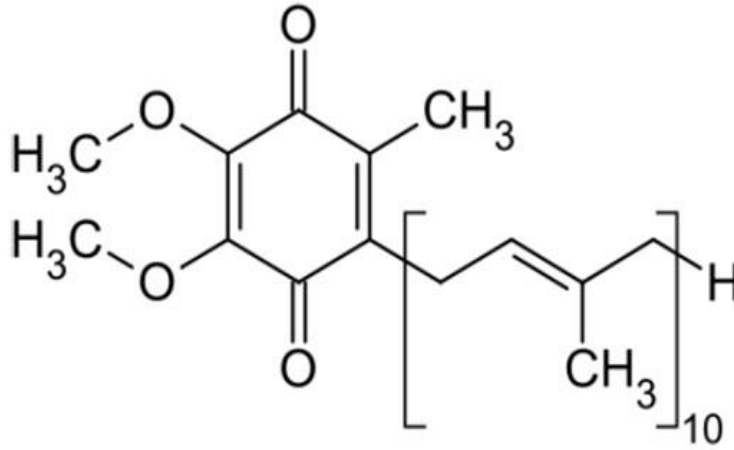
1. KoQ10 kullanımının spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
2. Koşubandı egzersizinin, spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
3. KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
4. KoQ10 kullanımının spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
5. Koşubandı egzersizinin spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
6. KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır.
7. KoQ10 kullanımının latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
8. Koşubandı egzersizinin, latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.
9. KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koenzim Q10

KoQ10, elektron taşıma zincirinde önemli bir kofaktör olup, mitokondri ve lipid membranlarda güçlü bir antioksidandır ve ayrışma proteinlerinin bir kofaktördür. Klinik çalışmaların anemisi, kardiyovasküler hastalıklar, mitokondriyal miyopatiler ve nörodejeneratif hastalıklarda KoQ10'nun bir adjuvan terapötik etkinliğini göstermiştir (Schmelzer ve ark., 2008).

Koenzim Q (KoQ) doğada geniş çapta dağılmış olan homolog bir dizi bileşiğe aittir. Değişen uzunluklarda bir izoprenoid yan zincir ile ortak bir benzokuinon halka yapısını paylaşırlar. İnsanlarda ve diğer birkaç memeli türünde, yan zincir 10 izopren nitden oluşur, dolayısıyla KoQ10 olarak adlandırılır. KoQ10'un kimyasal isimlendirmesi, trans konfigürasyonunda 2,3-dimetoksi-5-metil6-dekaprenil-1,4 benzokuinon'dur (Bhagavan ve ark., 2007).



Şekil 1. Koenzim Q10'un kimyasal formülü

KoQ10 bir vitamin gibi işlev görmesine rağmen, vücutta sentezlendiği için benzer kabul edilmez. KoQ10, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde bir kofaktördür ve ATP'nin üretimi için gereklidir. KoQ10'un faaliyetleri mitokondriyadaki kofaktör rolünün ötesine uzanmaktadır. Örneğin, KoQ10'un indirgenmiş formu (yani, ubiquinol adı verilen hidrokinon) güçlü bir lipofilik antioksidandır ve tokoferol ve askorbat gibi diğer antioksidanları geri dönüşüme ve rejenere edebilir. KoQ10 takviyesinin potansiyel sağlık yararları kabul edilmiştir ve standart medikal tedaviye ek olarak terapötik değeri de özellikle kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara referansla bildirilmiştir. Bu

nedenle, KoQ10 son yıllarda giderek daha popüler bir diyet takviyesi haline gelmiştir. Çeşitli KoQ10 ürünleri hem çiğnenebilir hem de çiğnenebilir olmayan tabletler, toz dolu kapsüller ve KoQ10'un bir yağ süspansiyonunu içeren yumuşak jelatin kapsüller halinde piyasada mevcuttur (Bhagavan ve ark., 2007).

2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres esas olarak oksijen metabolizmasının doğal yan ürünleri olarak üretilen moleküller olan ROS'dan kaynaklanır. Moleküler oksijenden üretilen ROS, solunum sırasında sürekli olarak tüm aerobik organizmaları etkiler veya besinleri oksitleyerek enerji üretir. ROS, süperoksit anyonları (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH) olup, DNA, protein ve lipid membranlar gibi makromoleküllerde zararlı hasarları tetikler ve nörodejeneratif hastalıklara, yaşlanmaya ve kansere neden olurlar. Oksidatif stres koşulları, redoks reaksiyonları ve bakterilerden insana kadar geniş bir organizma yelpazesini, tiyol redoks homeostazını, kendilerini hasardan korumak için düzenleyen hücre aktivitelerini etkiler. Daha derinlemesine, küçük ısıya dayanıklı oksidoredüktaz enzimler glutaredoxin ve thioredoxin, sülfidril gruplarının yardımı ile oksidatif strese yanıt olarak başlıca oyunculardır. Bunu başarmak için hücreler oksidan birikimini düzenler, tiyol redoks yollarını aktive eder ve hasarı onarır. Tripeptid gluthatyonu (GSH1) kodlayan genler, glutatyon redüktaz (GLR1) ve tioredoksinler (TRX2) gibi enzimler önemli koruyucu maddelerdir. Belirtilen savunma yollarının yanı sıra hücreler, askorbat, tokoferol, glutatyon, C vitamini, E ve sitoplazmik katalaz (CTT1 geniyle kodlanan), süperoksit dismutaz (SOD) ve diğer birçok peroksidazlar gibi antioksidan enzimler içerir (Mutlu, 2010).

2.3. Serbest Radikaller

Oksijen yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Hücreler enerji üretmek için oksijen kullandığında, mitokondriya tarafından ATP üretiminin bir sonucu olarak serbest radikaller oluşur. Bu yan ürünler, genellikle hücrel redoks işleminden kaynaklanan reaktif azot türleri (RNS) yanı sıra ROS'dur. Bu türler, hem toksik hem de faydalı bileşikler olarak ikili bir rol oynarlar. İki antagonistik etkileri arasındaki hassas denge açıkça hayatın önemli bir yönüdür. Düşük veya orta seviyelerde, ROS ve RNS hücrel yanıtlar ve bağışıklık fonksiyonu üzerinde yararlı etkiler gösterir. Yüksek konsantrasyonlarda, tüm hücre yapılarına zarar verebilen zararlı bir süreç olan oksidatif

stres oluştururlar. Oksidatif stres, kanser, artrit, yaşlanma, otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. İnsan vücudunda doğal olarak in situ olarak üretilen veya gıdalar ve/veya takviyeler yoluyla dışarıdan sağlanan antioksidanlar üreterek oksidatif stresi önlemeye yönelik çeşitli mekanizmalar vardır. Endojen ve eksojen antioksidanlar, ROS ve RNS'nin neden olduğu hasarları önleyerek ve onararak “serbest radikal toplayıcılar” olarak hareket ederler ve bu nedenle bağışıklık sistemini güçlendirir ve kanser ve dejeneratif hastalıklar riskini azaltabilirler. Oksijensiz radikallerin teorisi elli yıl önce bilinmektedir. Bununla birlikte, sadece son yirmi yıl içinde, hastalıkların gelişiminde rollerinin ve aynı zamanda antioksidanların sağlık koruyucu etkilerinin patlayıcı bir keşfi olmuştur (Pham-Huy ve ark., 2008).

Düşük veya orta konsantrasyonlarda, ROS ve RNS hücrel yapıların olgunlaşma süreci için gereklidir ve konakçı savunma sistemi için silah görevi görebilir. Gerçekten de, fagositler (nötrofiller, makrofajlar, monositler), vücudun hastalıklara karşı savunma mekanizmasının bir parçası olarak istilacı patojenik mikropları yok etmek için serbest radikalleri serbest bırakırlar. ROS üretiminin bağışıklık sistemi tarafından önemi, granüloamatöz hastalığı olan hastalar tarafından açıkça örneklenmiştir. Bu hastalar, O₂- radikalini üretemeyen ve böylece çoklu ve inatçı enfeksiyona neden olan defektine bağlanmış NADPH oksidaz sistemine sahiptir. ROS ve RNS'nin diğer yararlı etkileri, bir dizi hücrel sinyal sisteminin işlevinde fizyolojik rollerini içerir. Non-fagositik NADPH oksidaz izoformları ile üretimleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve tiroid dokusu dâhil olmak üzere çeşitli hücre dışı hücrelerdeki hücre içi sinyalizasyon kaskadlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Örneğin, nitrik oksit (NO), kan akışını, trombozunu ve nöral aktiviteyi modüle etmek için bir hücreler arası habercidir. NO, spesifik olmayan konak savunması ve hücre içi patojenleri ve tümörleri öldürmek için de önemlidir. Serbest radikallerin bir başka yararlı aktivitesi mitojenik yanıtın indüksiyonudur (Pham-Huy ve ark., 2008).

2.4. 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 merkezi sinir sisteminde belirli görevlere sahip bir nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjıdır. Primer veya sekonder artmış nöronal uyarılar sonucunda beynin 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).

Epilepsi hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı, yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Çok farklı sonuçlar olmasına rağmen epilepsi prevalansının gelişmiş ülkelerde ortalama 6/1000, gelişmekte olan ülkelerde 18.5/1000 olduğunu ortaya koymaktadır. Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın şekilde görüldüğünü ortaya çıkartmaktadır (Akgün, 2010).

Epilepsiler;

- Hafif veya şiddetli olabilir.
- Sadece yaşamın belirli bir süresinde gerçekleşir veya bir ömür boyu sürebilir.
- Nöbetler bir kez görülebilir.
- Değişken beyin lezyonları (yaralanmalar, inme, tümörler) görülebilir veya nöbetlere genetik / kalıtsal yatkınlık olabilir.
- Tedaviye iyi yanıt verebilir veya tedaviye dirençli olabilir.
- Hastanın ve ailesinin hayatında çok az ya da ciddi bir engel oluşturabilir (Valeta, 2017).

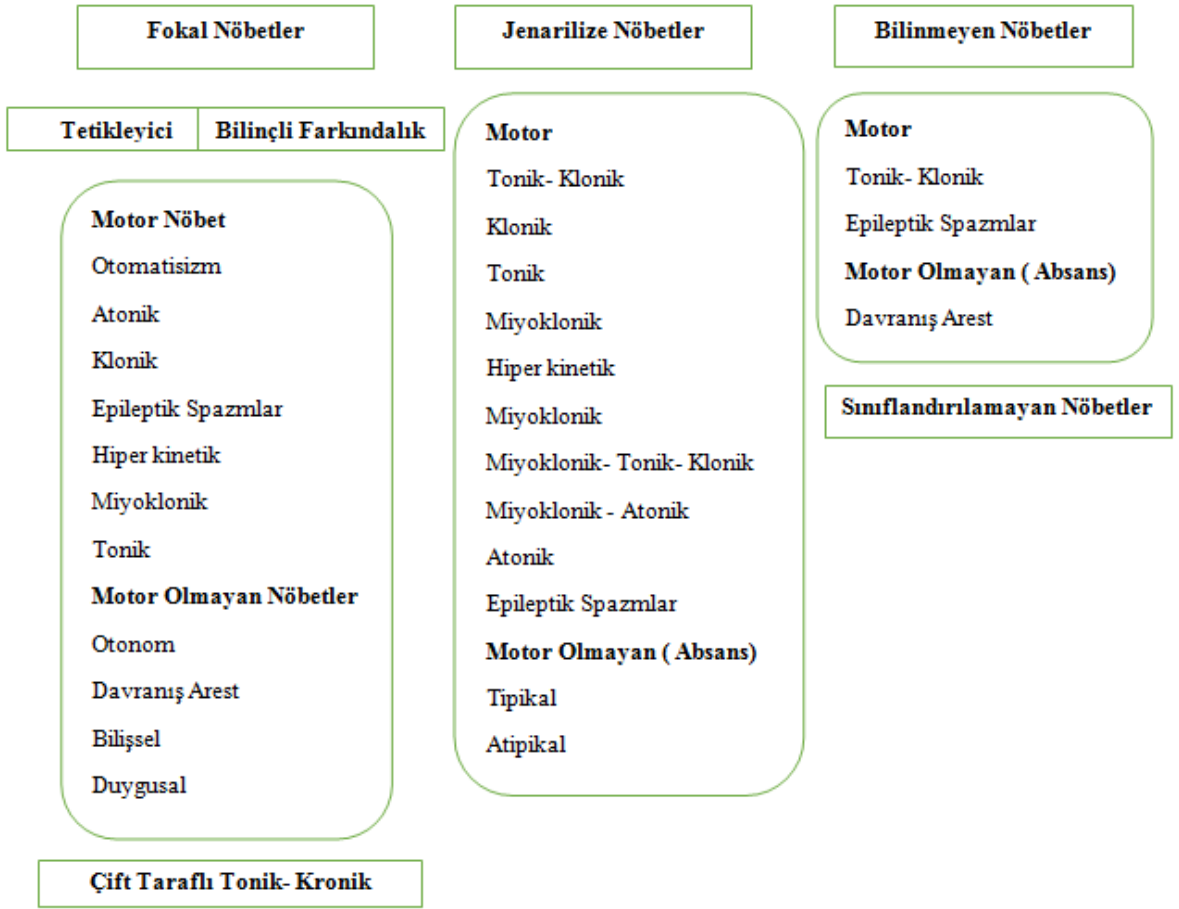
Epilepsinin tarihine bakacak olduğumuzda eski çağlardan itibaren hem tıp dünyasında hem de diğer insanlar tarafından çok iyi bilinmeyen fakat sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Eski Yunanlı Aretaeus epilepsiyi çeşitli şekilleri olan korkunç bir hastalık olarak literatüre kaydetmiştir. Ünlü Yunan 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, konvülsiyonların 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 İngiltere'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. 20.yüzyılın ortaya çıkışı, hastalığın mekanizmalarının derinlemesine anlaşılmasına, etkili ilaçların ve nöro-görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesine, hastalığın moleküler biyolojisindeki önemli ilerlemelere ve çeşitli biçimlerde çeşitli genlerin bağlanmasına yol açmıştır (Vatanoglutuz ve Ataman, 2016).

2.4.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

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. Nöbetlerin klinik belirtilerinin, hangi beyin alanlarının nöbeti etkilendiğine bağlı olarak birçok formu vardır. Semptomatik bölge açıklıklardan, tonik-klonik hareketlerden, bozulma veya bilinç kaybından uzaklaşırlar. Genelleşmiş epilepsi terimi yaygın olarak kullanılmasına rağmen, genelleme kavramının son derece sorgulanabilir olduğu unutulmamalıdır. Genellenmiş görünen epilepsilerin, yayılımın çok hızlı gerçekleştiği fokal bir başlangıca sahip oldukları gösterilmiştir (Mierlo ve ark., 2014).



Şekil 2. İLAE 2017 Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflandırılması (Fisher ve ark., 2017)

2.4.2. 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, elektroensefalografi (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 desteklememek ve kesinleştirmek için kullanılmasının yanı sıra, gözlenen hem iktal hem de interiktal anormallikler epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısını koymakta yardımcı olur (Baykan ve ark., 2004).

2.4.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modelleri, epileptik nöbetlerin patofizyolojisini değerlendirmek ve yeni etkili AED 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 sınıflandırırlar (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 (Kılıçoğlu, 2014)

Parsiyel
Basit Parsiyel
<ul style="list-style-type: none">• İnhibitör amino asit blokerlerinin fokal veya topikal uygulanması (Penisilin,
<ul style="list-style-type: none">• Bikukulin, Pikrotoksin, Striknin)
<ul style="list-style-type: none">• Kortikal olarak uygulanan metaller (Aliminyum, Kobalt, Çinko, Demir)
<ul style="list-style-type: none">• Akut fokal elektriksel uyarım
<ul style="list-style-type: none">• Glutamat agonistleri
<ul style="list-style-type: none">• Asetilkolin agonistleri
<ul style="list-style-type: none">• GABA geri çekilmesi
Kompleks Parsiyel
<ul style="list-style-type: none">• Tetanoz toksini
<ul style="list-style-type: none">• Kainik asitin sistemik/intrahipokampal enjeksiyonu
<ul style="list-style-type: none">• Sistemik quiskualik asit, Sistemik domoik asit
<ul style="list-style-type: none">• Pilokarpin veya somanın sistemik uygulanması
Jeneralize (tonik, tonik-klonik, absans modeller)
Maksimal elektroşok
Kimyasal konvulsanlar
<ul style="list-style-type: none">• Glutamat agonistleri (Domoik asit, NMDA, Quiskualik asit, Kainik asit)
<ul style="list-style-type: none">• GABA antagonistleri (PTZ, Bikukulin, Pikrotoksin)
<ul style="list-style-type: none">• Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) inhibitörleri (Thiosemikarbazit, 3-
<ul style="list-style-type: none">• Merkaptopropionik asit, Allilglisin)
Genetik modeller
Absans modeller
<ul style="list-style-type: none">• Talamik stimülasyon, Sistemik düşük doz pentiretetzol (PTZ)
<ul style="list-style-type: none">• Kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu
<ul style="list-style-type: none">• γ-Hidroksibütirat, İntraserebroventriküler opiatlar
<ul style="list-style-type: none">• CO₂ geri çekilme nöbetleri,
<ul style="list-style-type: none">• Genetik modeller

2.4.4. Penisilinle Uyarılmış Deneysel Epilepsi Modelleri

Penisilin G, GABA'ya 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).

2.4.5. 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 AED'lere karşı dirençlidir. (Lévesque ve ark., 2016). Tıbbi olarak dirençli TLE'li hastalarda tipik bulgu, hipokampustaki nöron kaybıdır. Nöronal kayıp özellikle hipokampüsün 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. Temporal lob epilepsisinin bilinen ilk cerrahi müdahalesi 1886'da Horsely tarafından gerçekleştirilmiştir (Blinston, 2017). TLE'nin tedavisi, çok seviyeli mikro-devre değişikliklerine neden olan moleküler, hücrel 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).

2.5. Beyin

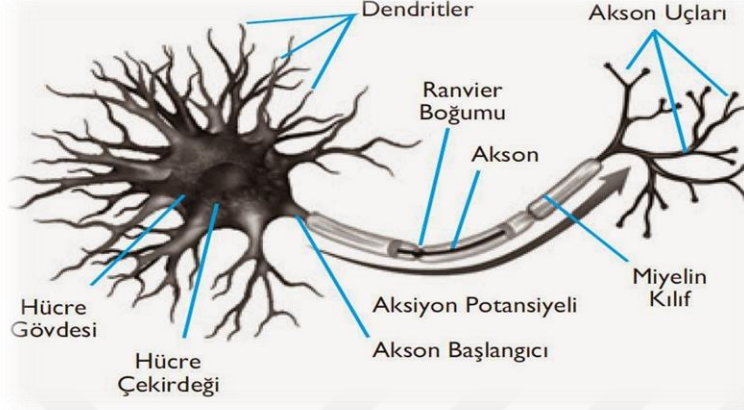
MSS'nin kafatası içerisinde kalan kısmına tüm beyin (encephalon) adı verilir (Ökdem, 2013). “Uyuyan dev” olarak da tanımlanan beyin, öğrenme ve diğer bütün zihinsel işlemlerin merkezidir (Avcı ve Yağbasan, 2008). Vücut hareketlerinin kontrolü, organların bir düzen içerisinde çalışması, öğrenme, düşünme, 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).

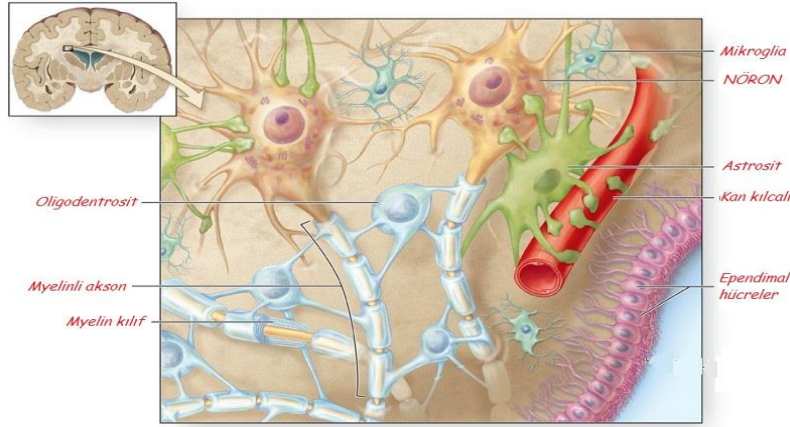
2.5.1. Beynin Yapısı ve Fizyolojisi

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 beyninde yaklaşık olarak 100 milyar hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerin 10–15 milyarı nöron (Şekil 3) olarak adlandırılan öğrenme ve düşünmeyi sağlayan sinir

hücreleri, diğerleri ise glia (Şekil 4) olarak adlandırılan temizlik ve beslenme gibi işleri yürüten yardımcı hücrelerdir (Keleş ve Çepni, 2006).



Şekil 3. Nöron hücresinin yapısı



Şekil 4. Glia hücre yapısı

2.5.2. Beyin Yarıküreleri (Hemisfer)

Beynimizin dışında bulunan kabuk sağ ve sol olmak üzere iki yarıküreye ayrılmıştır. Anatomik yapıları bakımından birbirleriyle aynı olan bu yarıküreler yerine getirdikleri görev bakımından değişiklik göstermektedirler (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 (Avcı ve Yağbasan, 2008)

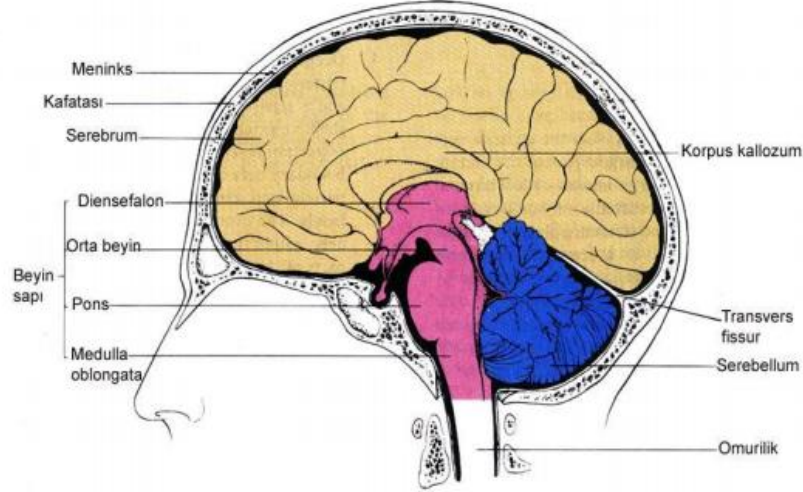
Sol hemisfer	Sağ hemisfer
Parçalı, sıralı	Bütünsel
Zihinsel, entelektüel	Sezgisel
Düzenleme	Kendiliğinden anında olan
Çözümsel analitik	Yaratıcı/duyarlı, hassas
Mantıksal/Rayonel	Duygusal
İsimleri hatırlama	Yüzleri hatırlama
Makul, rasyonel	Duygularıyla hareket etme
Problemleri parçalara ayırarak çözme	Bütüne bakarak problem çözme
Çizgisel düşünme	Üç boyutlu düşünen
İşitsel	Görsel
Yazmayı ve konuşmayı tercih etme	Resim yapma/çizme ve dokunulacak nesnelere tercih
Konuşulan talimatları takip etme	Yazılı veya kanıtlanmış talimatları takip etme
Doğru/yanlış, çoktan seçmeli ve eleştirmeli testleri tercih etme	Yazılı sınavları tercih etme
Az risk alma	Çok risk alma (az kontrol ile)
Ayrıntılara bakma	Benzer özelliklere bakar
Vücudun sağ tarafını kontrol etme	Vücudun sol tarafını kontrol etme
Matematiksel düşünme	Rastgele ve açık uçlu düşünme
Somut düşünme	Soyut düşünme
Dil öğrenme becerisi	Müzikal yetenekler
Bir şey için bir müddet düşünür.	Eşzamanlı düşünme
Sözlü dil kullanma	Jest, mimik, duygular ve vücut dili ile yorumlama
	Yön bulabilme becerisi

2.5.3. 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 merkezi sinir sisteminin gelişimsel sınıflandırılmasında yer alan bir bölümdür (Ökdem, 2013).



Şekil 5. Beynin kısımları (Ökdem, 2013)

Her bir beyin yarısı beş lob içine ayrılır: frontal, parietal, temporal, oksipital loblar ve insuladır. Ek olarak, limbik sistemin kortikal bileşenleri de serebral hemisferin bir bölgesi olarak kabul edilir ve bazıları bunun altıncı lob, limbik lob olduğunu düşünür. Yandan bakıldığında, her bir beyin yarıküresi, başparmağın temporal lob olduğu ve yanal fissür tarafından pariyetal lobdan ayrılan bir boks eldiveni şekline benzemektedir (Noman, 2016).

2.6. 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). Bir EEG sinyali, serebral kortekste birçok piramidal nöronun dendritlerinin sinaptik uyarımları sırasında akan akımların bir ölçüsüdür. Nöronlar aktive edildiğinde, sinaptik akımlar dendritler içinde üretilir. Bu akım, EEG sistemleri tarafından ölçülebilen kafa derisi üzerinde bir elektrik alanı oluşturur. Elektrik potansiyellerinin farklılıkları nöronlardan gelen nöron (soma) ve apikal dendritlerin gövdesi arasında elektriksel dipoller oluşturan piramidal

hücrelerden alınan post-sinaptik dereceli potansiyel potansiyellerden kaynaklanır. Beynin içindeki akım, çoğunlukla, membran potansiyeli tarafından yönetilen yönde nöron membranları aracılığıyla, sodyum, potasyum, kalsiyum ve negatif klor iyonunun pozitif iyonlarını pompalayarak üretilir. Sinyaller kafa derisi üzerine kaydedilebilir. Bununla birlikte, insan kafasındaki (kafa derisi, kafatası vb.) farklı katmanlar, beyin içinde veya kafa derisinde (dış parazit) zayıflama ve parazit kaynakları üretirler. EEG sinyalleri, nörolojik bozukluklar ve diğer anormalliklerin yanı sıra vücudun işleyişine ilişkin fizyolojik fenomenler hakkında bilgi sağlar ve bu da onları teşhis için yararlı kılar (Saa, 2014).

2.6.1. Delta ve Teta Dalgaları

Normal erişkinlerde uykunun çeşitli safhalarında görülen yüksek genlikli dalgalarıdır. Teta dalgası ayrıca hipokampus aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir. Teta dalgalarının, yavaş teta (4-7 Hz) ve hızlı teta (7-9 Hz) olmak üzere iki bileşeni bulunduğu bildirilmiştir. Bu farklılık dalgaların oluşumunda farklı nöronal yolların etkili olduğunu göstermektedir. Hipokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir (Topcu, 2014).

2.6.2. Alfa Dalgaları

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 ölçer. 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 boştaki kalır, ama yine de uyarılır. Bu dalgaların uyku veya uyuşuk bir halde gerçekleşmesi için önemli miktarlarda atipiktir. Fonksiyonel olarak, alfa dalgaları kortekste alanları inhibe eder ve nöronlar arasında ağ oluşturmada hayati bir rol oynar (Desai ve ark.,2015).

2.6.3. Beta Dalgaları

Beta dalgaları Alfa dalgalarının aksine, 12-38 Hz. frekansında beta dalgaları, farkındalığın artması durumunda ortaya çıkar. Beta durumu, bir görev tamamlandığında ve aktif konsantrasyon boyunca meydana gelen bir beyin salınım türüdür. Beta kortları, izotonik kasılmalar ve yavaş hareketler sırasında motor korteks boyunca çok fazladır ve alfa dalgalarına benzer şekilde EEG tarafından da tespit edilir. Beta aktivasyonu akademik performanstaki kazançlar ile ilişkilidir. Beta aktivasyonunda artış, yüksek aritmetik hesaplama yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, mevcut beta dalga aktivitesi de öğrenciler arasında daha yüksek GPA ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular beta dalgaları ile bilişsel becerilerde artış arasındaki ilişkiyi gösterebilir. Biliş ile birlikte beta dalgaların da duygu ve duyguları etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, transkraniyal manyetik beta dalga uyarımı, duygusal tükenme ve durumluk kaygısında önemli bir düşüş göstermiştir. Bir başka çalışmada yedi haftalık beta stimülasyonundan sonra yorgunluk hissi azaldı (Desai ve ark.,2015).

2.6.4. Gama Dalgaları

Gama dalgaları 40-100 Hz. frekansında meydana gelen beyin salınımlarıdır. Bu beyin dalgalarının bilinçli dikkat içinde olduğu düşünülmüştür. Önceki araştırmalar, gama dalgalarının talamustan kaynaklandığını ve nöronal aktiviteyi senkronize etmek için aktive edildiğinde anterior olarak hareket edeceğini gözlemlemiştir. Bununla birlikte, 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 uyarılarak uyarılmıştır (Desai ve ark.,2015).

2.7. 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).

2.8. 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. Temas sporlarıyla ilişkili tekrarlayan kafa travmasının epilepsiye yatkın olduğuna dair çok az kanıt vardır. Nöbet gibi görünen şeylerin ciddi bir kafa travmasını hemen takip edebileceği, ancak bu tipik sarsıntı kasılmalarının aslında nöbet olmadıkları gözlenmiştir. Ayrıca, kafa travmasının epilepsiye neden olabileceğine dair bazı epidemiyolojik kanıtlar da vardır, ancak ilişki sadece ciddi kafa travması için önemlidir (Parnia, 2006).

Epilepsili bir kişinin spesifik fiziksel aktivitelere veya sporlara katılıp katılamayacağını belirlenmesi, 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
- Körling
- 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 (örneğin, 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).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden 25 adet 230-260 gram ağırlığında 3 aylık Albino Wistar cinsi erkek sıçan temin edildi. Hayvanların yetiştirme sürecinde yem ve su kısıtlaması olmadan doğal aydınlık-karanlık döngüsüne dikkat edildi. Kontrol (K), Egzersiz (E), Koenzim Q10 (KoQ10) ve KoQ10+Egzersiz (KoQ10+E) grubu olmak üzere toplam 25 erkek Albino Wistar sıçan rastgele dört gruba ayrılarak 10 hafta boyunca gözlemlendi.

3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar ve Koenzim Q10 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 CE belgesi olan 4 kulvarlı “May Time 0804 Animal Treadmill” modeli koşu bandı kullanıldı.

Şekil 6'daki deney hayvanları, fare ve sıçanlarda zorunlu egzersiz uygulamaları, yorgunluk testleri için özel tasarlanan koşu bandının teknik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 6. 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.

Sitimulus: Zorunlu egzersiz devamlılığı sağlamak için elektriksel uyarı uygulama ünitesi vardır. Stimulus 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 7’de görüldüğü gibi bölmeler tamamen akrilik malzemeden olup şeffaf özelliktedir. Bant üzerine serbestçe konulup alınabildiği için temizliği çok pratiktir.



Şekil 7. May time 0804 4 kulvarlı ayarlanabilir eğimli koşubandı

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

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.

3.2.2. Koenzim Q10 Uygulaması

Çalışmada KoQ10 ve KoQ10+E grubundaki 13 sıçana haftanın 5 günü KoQ10 yağda çözülerek 10 ml/kg hacminde sıçanlara gavaj yöntemi ile 2 ml çözelti halinde verilmiştir (Rauscher ve ark., 2001).



Şekil 8. Gavaj yöntemi ile Koenzim Q10'un sıçanlara verilmesi

3.2.3. Deney Grupları

Kontrol grubu: 6 adet sıçan 10 hafta boyunca hiçbir ek besin takviyesi ve egzersiz faaliyetinde bulunmadan bekletildi.

Egzersiz grubu: 6 adet sıçana 10 hafta boyunca sadece koşu bandı egzersiz yaptırılarak, ek besin kullanılmadı.

Koenzim Q10 grubu: 7 adet sıçana 10 hafta boyunca günde bir kez olmak üzere Koenzim Q10 10 ml/kg hacminde sıçanlara gavaj yöntemi ile 2 ml hacminde verilmiştir.

Egzersiz + Koenzim Q10 grubu: 6 adet sıçana 10 hafta boyunca koşu bandı egzersizinin yanında günde bir kez Koenzim Q10 10 ml/kg hacminde sıçanlara gavaj yöntemi ile 2 ml hacminde verilmiştir.

3.2.4. ECoG Kayıtları ve Cerrahi İşlem

Epileptiform aktivite oluşturmak üzere operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, 1,25 gr/kg üretan (i.p.) ile anesteziye alındıktan sonra başının üst kısmındaki tüyler temizlenerek stereotaksik cihaza sabitlendi.



Şekil 9. 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 10. Penisilin enjeksiyonu

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.



Şekil 11. Penisilin enjeksiyonun ardından ECoG kayıtlarının alınması

Bu şekilde 25 adet sıçan 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.

Epileptiform aktivite 500 IU Penisilin-G potasyum tuzunun, kafatasında penisilin enjeksiyonu için açılan delikten Hamilton mikroenjekerü aracılığıyla 2,5 mm derinliğe inilerek enjekte edilmesiyle oluşturuldu.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Alınan ECoG kayıtları online olarak Şekil 12 ve Şekil 13’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 14’de görüldüğü gibi LabChart v.7.3.7 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın

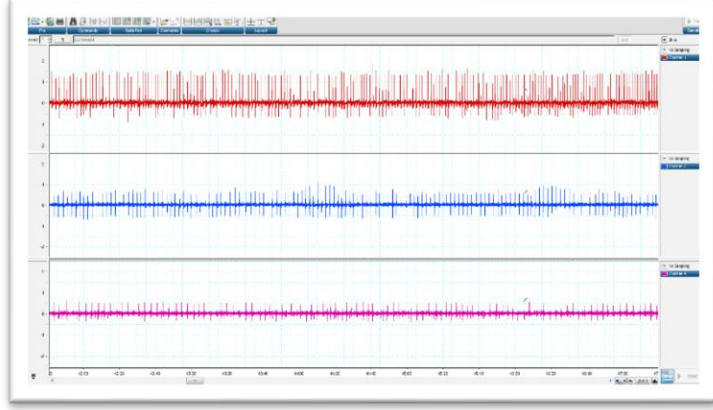
makro özellikleri sayesinde birer dakikalık kısımlara bölündü. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spikelerin ortalama amplitüdüleri (peak-to-peak) yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı. Çalışmada kullanılan bütün hayvanlardan elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı 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 12. Adinstruments firmasının PowerLab /4sp veri kazanım sistemi insan ve hayvan modülleri



Şekil 13. PowerLab veri kazanım sistemi ve bağlantıları



Şekil 14. Elektrofizyolojik kayıtlar için kullanılan yazılım (Adinstrument LabChart v.7.3.7)

Bu çalışma, PYO.YDS.1904.18.006 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$).

KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80. ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Egzersiz, Kontrol, KoQ10 ve KoQ10+E grupları ile ilgili istatistiksel bulgular Şekil 15 ve Tablo 3, 4, 5, 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 16,17,18 ve 19 de grupların örnek ECoG kayıtları gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların Spike verilerine ait tanımlayıcı istatistik bulguları

Zaman (Dakika)	Min	Max	Ortalama	S.S	Çarpıklık	Basıklık
10	27,4	101,8	57,57	21,8	0,67	-0,419
20	38,8	167	89,27	33,82	0,368	-0,288
30	26,7	132,7	76,65	32,54	0,014	-1,293
40	25,8	136,2	69,75	31,91	0,55	-0,597
50	24,2	139,2	66,32	30,64	0,86	0,548
60	12,7	144,7	71,95	37,97	0,409	-0,673
70	23,5	137,6	70,94	33,19	0,484	-0,465
80	22	151,1	66,47	35,43	1,03	0,725
90	19,8	137,8	65,49	33,28	0,94	0,391
100	18,8	126	60,48	27,56	0,592	0,225
110	21,1	104,9	58,22	23,89	0,087	-0,783
120	11,5	106	54,99	23,46	-0,034	0,008
130	12,3	112,2	47,41	22,16	1,195	2,416
140	5	121	48,33	28,48	0,45	0,628
150	1	121,9	39,61	27,57	1,308	2,881
160	3,8	89,6	36,1	23,98	0,769	0,282
170	0	121,1	36,21	28,7	1,073	2,141
180	0	93,5	30,34	26,6	0,893	0,056

Tablo 4. Gruplara göre spike sayısı bulguları

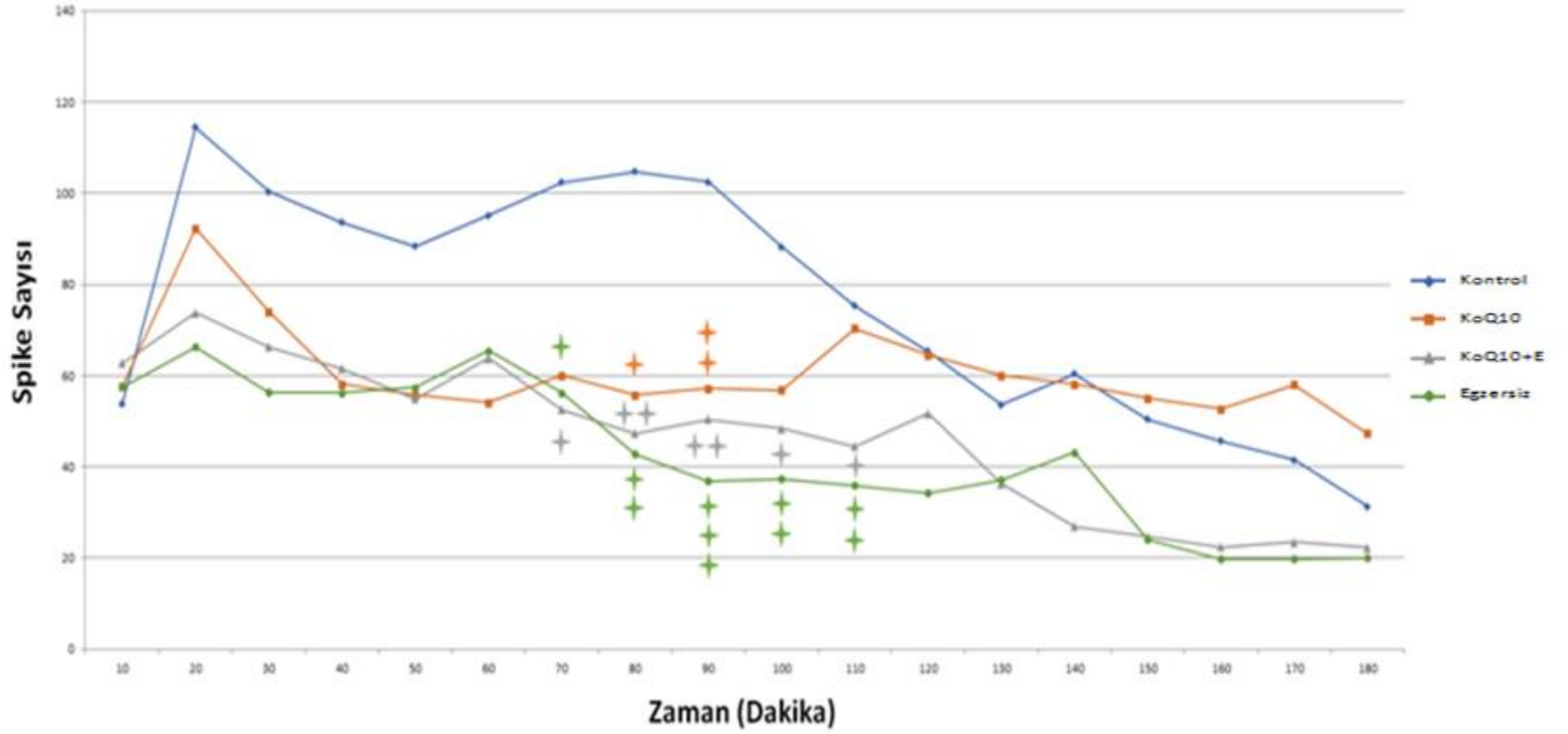
Zaman (Dakika)	Bağımlı değişken	Ortalama fark (I-J)	S.H	P	
10	Kontrol	Egzersiz	-3,74857	13,63431	,992
		KoQ10	-3,84357	13,63431	,992
		KoQ10+E	-8,86857	13,63431	,914
20	Kontrol	Egzersiz	48,23429	17,28323	,054
		KoQ10	22,18429	17,28323	,584
		KoQ10+E	40,70929	17,28323	,122
30	Kontrol	Egzersiz	44,01143	17,27824	,086
		KoQ10	26,38643	17,27824	,443
		KoQ10+E	34,11143	17,27824	,234
40	Kontrol	Egzersiz	37,36571	17,17286	,168
		KoQ10	35,48571	17,17286	,202
		KoQ10+E	31,98571	17,17286	,278
50	Kontrol	Egzersiz	31,02286	16,72571	,282
		KoQ10	32,67286	16,72571	,242
		KoQ10+E	33,54786	16,72571	,223
60	Kontrol	Egzersiz	29,67429	21,55079	,529
		KoQ10	41,02929	21,55079	,261
		KoQ10+E	31,37929	21,55079	,483
70	Kontrol	Egzersiz	46,24857*	15,63282	,038*
		KoQ10	42,42857	15,63282	,062
		KoQ10+E	49,85357*	15,63282	,024*
80	Kontrol	Egzersiz	62,02286*	14,37612	,002*
		KoQ10	49,10286*	14,37612	,015*
		KoQ10+E	57,52786*	14,37612	,004*
90	Kontrol	Egzersiz	65,61714*	12,42267	,000*
		KoQ10	45,33214*	12,42267	,009*
		KoQ10+E	52,13214*	12,42267	,003*
100	Kontrol	Egzersiz	50,92857*	11,60105	,002*
		KoQ10	31,53357	11,60105	,062
		KoQ10+E	39,95857*	11,60105	,014*
110	Kontrol	Egzersiz	39,45714*	10,48092	,007*
		KoQ10	5,03214	10,48092	,963
		KoQ10+E	30,88214*	10,48092	,039*

Tablo 4. Gruplara göre spike sayısı bulguları (Devamı)

110	Egzersiz	Kontrol	-39,45714*	10,48092	,007*
		KoQ10	-34,42500*	11,32069	,032*
		KoQ10+E	-8,57500	11,32069	,872
120	Kontrol	Egzersiz	31,11143	12,45690	,094
		KoQ10	,80643	12,45690	1,000
		KoQ10+E	13,55643	12,45690	,701

*= p<0,05

Gruplara Ait Spike Sayısı Bulguları



Şekil 15. Grupların 10 dakika spike ortalamaları

Şekil 15'te Koşu bandı egzersizinin ve KoQ10 takviyesinin penisilin indüklemesi ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisi 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 5. Grupların spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistik sonuçları

Zaman (Dakika)	Min	Max	Ortalama	S.S	Çarpıklık	Basıklık
10	,30	1,54	,9859	,31684	-,364	-,042
20	,62	2,68	1,4992	,58541	,383	-,137
30	,50	3,59	1,7078	,77200	1,007	1,173
40	,43	3,98	1,7396	,95277	1,227	1,447
50	,38	4,23	1,6999	1,03220	1,098	,947
60	,31	3,62	1,5514	,93749	,733	-,274
70	,30	3,56	1,4829	,95716	,893	-,122
80	,31	4,07	1,4643	1,02766	1,171	,822
90	,31	4,25	1,4075	1,01057	1,368	1,919
100	,31	4,08	1,3720	,99535	1,219	1,342
110	,30	3,83	1,2565	,95312	1,259	1,272
120	,25	4,55	1,2304	1,07672	1,758	3,565
130	,24	4,20	1,2064	1,03732	1,502	2,210
140	,23	2,68	1,0983	,85880	,764	-1,009
150	,11	3,36	1,1092	,96081	1,045	-,029
160	,23	3,42	1,0451	,93874	1,280	,746
170	,11	3,08	,9532	,87818	1,151	,293
180	0,00	2,65	,9003	,82401	,953	-,351

Tablo 5’de zaman (dakika), minimum, maksimum, ortalama, S.S, çarpıklık ve basıklık değerleri bakımından spike amplitüd verilerine ait tanımlayıcı istatistik bulguları gösterilmektedir. Spike amplitüd verileri bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 6. Grupların spike amplitüd verilerine ait Varyans Analizi Bulguları

Zaman (Dakika)		Kareler toplamı	Ortalama kare	F	P
10	Gruplar arası	,360	,120	1,241	,328
	Grup içi	1,547	,097		
	Toplam	1,907			
20	Gruplar arası	,640	,213	,582	,635
	Grup içi	5,871	,367		
	Toplam	6,511			
30	Gruplar arası	,323	,108	,157	,924
	Grup içi	11,001	,688		
	Toplam	11,324			
40	Gruplar arası	,447	,149	,142	,933
	Grup içi	16,801	1,050		
	Toplam	17,247			
50	Gruplar arası	,458	,153	,123	,945
	Grup içi	19,785	1,237		
	Toplam	20,243			
60	Gruplar arası	,421	,140	,138	,936
	Grup içi	16,278	1,017		
	Toplam	16,699			
70	Gruplar arası	,584	,195	,185	,905
	Grup içi	16,823	1,051		
	Toplam	17,407			
80	Gruplar arası	,522	,174	,142	,933
	Grup içi	19,544	1,221		
	Toplam	20,066			
90	Gruplar arası	,654	,218	,186	,904
	Grup içi	18,750	1,172		

Tablo 6. Grupların spike amplitüd verilerine ait Varyans Analizi Bulguları (Devamı)

	Toplam	19,404			
	Gruplar arası	,464	,155		
100	Grup içi	18,359	1,147	,135	,938
	Toplam	18,824			
	Gruplar arası	,717	,239		
110	Grup içi	16,543	1,034	,231	,873
	Toplam	17,260			
	Gruplar arası	,857	,286		
120	Grup içi	21,170	1,323	,216	,884
	Toplam	22,027			
	Gruplar arası	1,068	,356		
130	Grup içi	19,377	1,211	,294	,829
	Toplam	20,445			
	Gruplar arası	1,890	,630		
140	Grup içi	12,124	,758	,831	,496
	Toplam	14,013			
	Gruplar arası	1,531	,510		
150	Grup içi	16,009	1,001	,510	,681
	Toplam	17,540			
	Gruplar arası	1,233	,411		
160	Grup içi	15,511	,969	,424	,739
	Toplam	16,743			
	Gruplar arası	,978	,326		
170	Grup içi	13,674	,855	,382	,768
	Toplam	14,653			
	Gruplar arası	1,255	,418		
180	Grup içi	11,645	,728	,575	,640
	Toplam	12,901			

*= $p < 0,05$

Tablo 6 da Grupların spike amplitüd verilerine ait Varyans Analizi Bulguları yer almaktadır. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

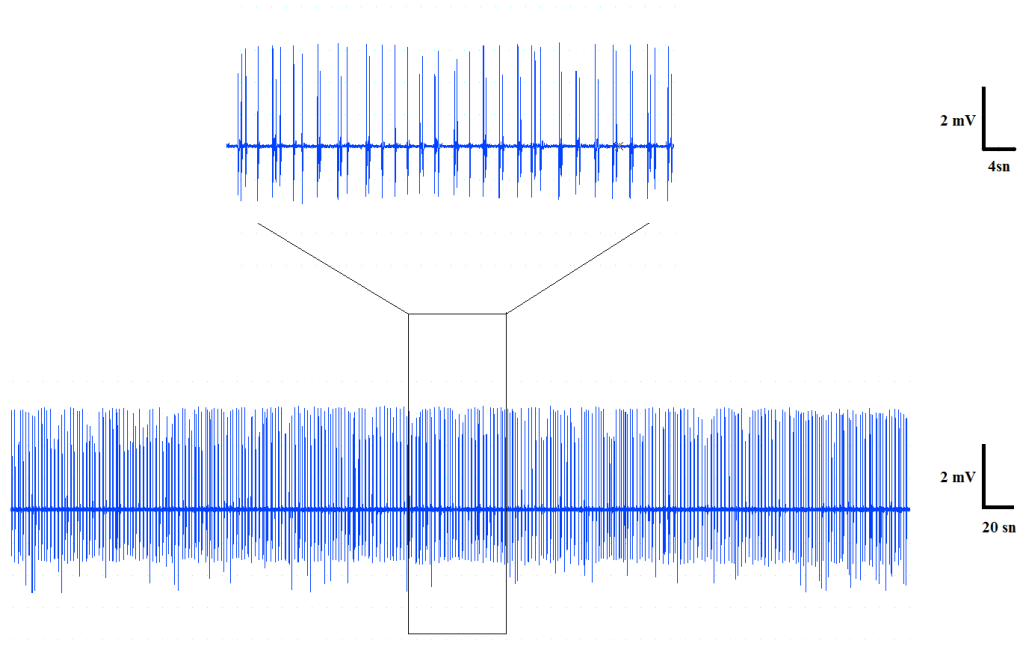
Tablo 7. Grupların spike gecikme verilerine ait tanımlayıcı istatistik sonuçları

Gruplar	Ortalama	S.S	S.H	Min	Max
Kontrol	90,5000	35,89916	16,05459	36,00	137,00
Egzersiz	81,0000	30,92733	13,83112	39,00	112,00
KoQ10	123,5000	47,96353	23,98176	72,50	179,50
KoQ10+E	121,4667	55,04774	31,78183	88,00	185,00

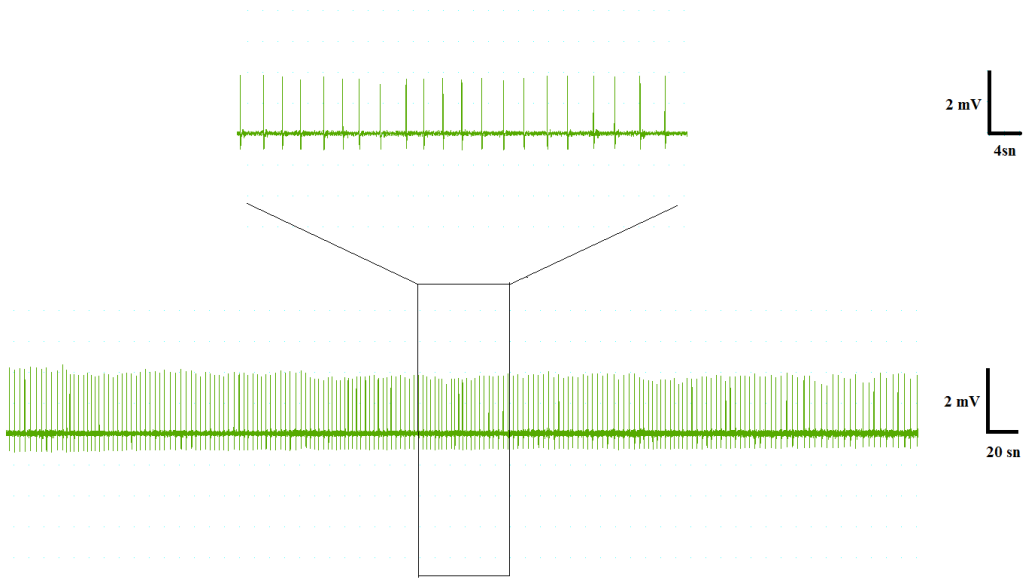
Tablo 8. Grupların spike gecikme verilerine ait Varyans Analizi Bulguları

	Kareler toplamı	Ortalama kare	F	P
Gruplar arası	5832,832	1944,277	1,152	,365
Grup içi	21943,007	1687,924		

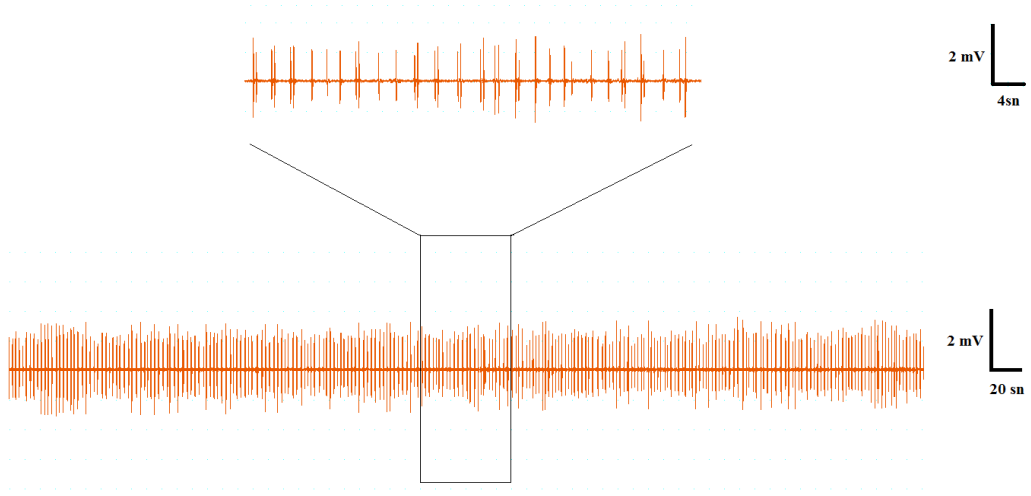
Tablo 8 de grupların spike gecikme verilerine ait Varyans Analizi Bulguları gösterilmektedir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).



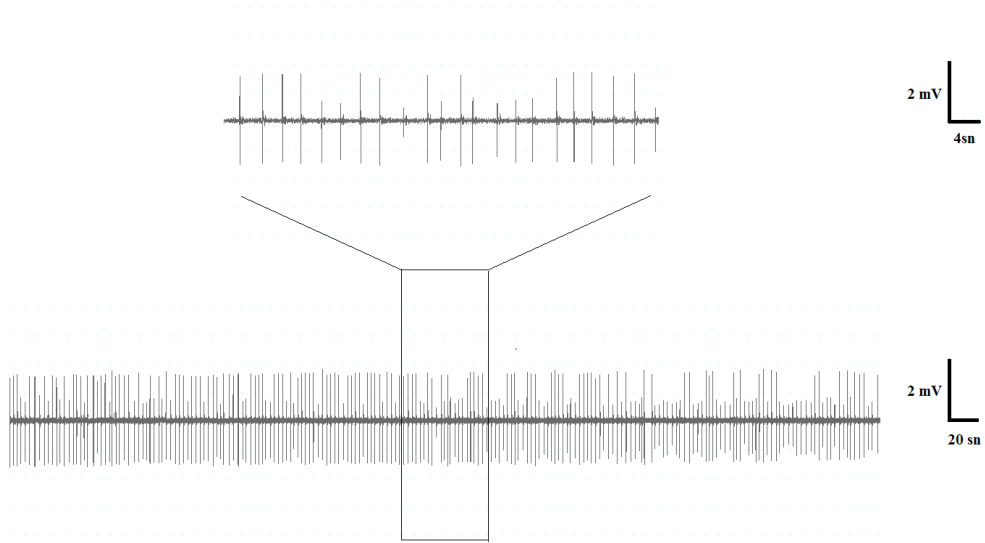
Şekil 16. Kontrol grubu örnek ECoG kaydı



Şekil 17. Egzersiz grubu örnek ECoG kaydı



Şekil 18. KoQ10 grubu örnek ECoG kaydı



Şekil 19. KoQ10+Egzersiz grubu örnek ECoG kaydı

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada ilk defa KoQ10, egzersiz ve epilepsi arasındaki ilişki birlikte değerlendirilerek ele alınmıştır. Egzersiz uygulaması, epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p<0,05$).

KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80 ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Genel bir prensip olarak egzersizin olumlu etkilerine yönelik bulgular oldukça fazladır. Bu bulgulardan konu ile ilişkili en önemli parametre oksidatif strestir. Her ne kadar egzersizin oksidatif stres ve reaktif oksijen türleriyle ilişkili çalışmalarda bazı farklılıklar olsa da egzersizin antioksidan metabolizmayı süre ve şiddetine bağlı olarak geliştirdiği bir gerçektir. Örneğin Kayacan ve ark. (2017) egzersiz ve güçlü bir antioksidan özelliği olan l-tirozinin takviyesinde oksidatif stresin rolünü araştırmışlardır. Çalışma hayvanlar üzerinde bir koşu bandı adaptasyon periyodu uygulayarak yapılmış, l-tirozinin tek başına kullanımı oksidatif hasarda egzersize göre daha az etkili olduğu, egzersiz ile kombinasyon halinde kullanımının daha yararlı olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Düzova ve ark. (2007) orta ve yüksek düzeyde koşubandı egzersizinin sıçanlarda kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemi üzerine etkisini araştırmıştır. Sıçanlar kontrol grubu, orta şiddette egzersiz (30 dk) ve yüksek şiddette egzersiz (60 dk) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 13 hafta boyunca günde 30 dk ve 60 dk süre ile koşu bandı eğimi değiştirilerek koşturulmuştur. Sonuç olarak orta düzeyde egzersizin antioksidan aktivite üzerinde daha etkili olduğu, ancak; yüksek düzeyde antrenmanın hayvanlarda oksidan/antioksidan sistemler arasındaki dengeyi daha iyi düzenlendiği saptanmıştır. Ravi Kiran ve ark. (2004) sıçanlara hafif orta ve yüksek şiddette 4 hafta boyunca her gün 20 ve 40dk yüzme egzersizi uygulanmıştır. Çalışma sonunda, 20 dk hafif yoğunluklu egzersiz yapan sıçanlarda, orta ve yüksek şiddetli egzersiz yapan sıçanlara göre oksidatif strese karşı daha koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu bulgular egzersizin süre ve

şiddetine göre farklılık gösterebilmektedir. Tartışma bölümünde egzersiz ve KoQ10 kullanımı ile epilepsi arasındaki ilişki ayrı ayrı ele alınarak incelenmiştir. Çünkü literatürde bu üç değişkenin bir arada ele alınarak incelendiği bir araştırma bulunmamaktadır.

5.1. Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$).

Egzersiz insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri kabul görmekte ve sporun günlük hayatımıza yerleştirilmesinin önemi, gün geçtikçe artmaktadır. Egzersiz; form tutma, kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, diabetes mellitus, obezite, kanser, osteoporoz, psikolojik ve anksiyete gibi hastalıkların gelişim riskinin azalmasına ve hastalıkların semptomlarının da kontrol altına alınmasına katkıda bulunur (Kayacan, 2013). Fiziksel aktivite, kanser gibi akut durumları da olumlu yönde etkileyebilir ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerini destekleyebilir. Fiziksel inaktiviteden kaynaklanan sağlık sorunları, sanayileşmiş ülkelerde artan bir sorun haline gelmektedir. Artan egzersiz ihtiyacına rağmen popülasyonun büyük çoğunluğu egzersiz yapmamaktadır (Ablah ve ark., 2009). Epilepsi hastalarının çoğu nöbet geçirme korkusu nedeniyle egzersizden uzak durmaktadır. Epilepsili kişiler, artmış maksimal aerobik kapasite, artan iş kapasitesi, submaksimal çalışma seviyesinde kalp atım hızının düşürülmesi, vücut yağının azaltılması ile kilo vermesi gibi fiziksel aktiviteden benzer faydalar elde edebilirler. Egzersiz ayrıca kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. AED kullanımının kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir ve çalışmalar kemik kaybının 2 yıl AED kullanımından sonra ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Stres nöbet tetikleyici olarak görülmektedir. Epilepsisi olan kişiler sıklıkla depresif ve anksiyete bozuklukları için psikiyatrik tedavi görmektedirler. Egzersizin depresyon tedavisine yardımcı olduğu ve stresli yaşamın etkilerini hafiflettiği gösterilmiştir (Arida ve ark., 2010). Genel anlamda düzenli uygulanan fiziksel aktiviteler, beyin yaralanmalarının tedavisinde destek amaçlı kullanılan;

psikiyatrik hastalıklarda ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisine terapatik faydası ispatlanmış bir yöntemdir (Kayacan, 2016a).

Literatür incelendiğinde araştırmalar, egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltma yönünde etkili olduğunu bildirmiştir. Örneğin Gomes ve ark. (2014) erkek Wistar sıçanları rastgele dört gruba ayırarak; Kontrol, Egzersiz, status epileptikus (SE) ve SE Egzersiz (SE / EX) (n=17) beyin gelişimi sırasında uygulanan bir fiziksel egzersiz programının, postnatal dönemin iki farklı döneminde pilokarpin modeliyle indüklenen SE'ye gönderilen sıçanların hipokampal plastisitesini etkileyip etkilemediğini araştırmıştır. Aerobik egzersiz programından sonra histolojik ve davranışsal (su labirent) analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak pilokarpine bağlı epilepsiye'ye maruz kalan hayvanların spontan nöbetler gösterdiği, SE grubuna göre SE / EX grubunda nöbet sıklığında anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Tutkun ve ark. (2010) 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 (90 gün boyunca günde 15 dakika), penisilin uygulanan gruba göre penisilin enjeksiyonundan 70 ve 90 dakika sonra penisilin indüklü epileptiform aktivitenin ortalama sıklığının ve genliğinin azaldığı tespit edilmiştir. Gomes da Silva ve ark. (2011) 21 günlük Wistar erkek sıçanları iki gruba ayırdılar(n:14): egzersiz ve kontrol. 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. Analiz sonuçlarına göre; postnatal beyin gelişimi sırasında uygulanan egzersiz programının, başlangıçtaki sıçanlarda başlamasını geciktirdiğini ve pilokarpin kaynaklı motor semptomların şiddetini azalttığını bulunmuştur. Campos ve ark. (2016) dişi Wistar sıçanlarda egzersiz programlarının pilokarpin ile uyarılan nöbet duyarlılığına müdahale edip edemeyeceğini doğrulamayı amaçlamıştır. Hayvanları rastgele üç gruba ayırmıştır: kontrol (n=16), zorla egzersiz (n=16) ve gönüllü egzersiz (n=12). Haftada 5 gün ve 30 seanslık bir aerobik egzersiz programı uygulamıştır. Son egzersiz seansından sonra, hayvanlara nöbetler indüklemek için bir pilokarpin hidroklorür (350 mg / kg i.p.; Sigma) enjeksiyonu verildi. Analiz sonuçlarına göre; gönüllü egzersizin dişi sıçanlarda

epileptiform aktiviteyi azalttığı görülmüştür. Eom ve ark. (2014) çalışmalarında Sentro-Temporal Dikenli Selim Çocukluk Çağı Epilepsisi olan 10 çocuk ile 10 hafta boyunca 10 denetimli egzersiz seansı ve ev temelli egzersizlerden oluşan bir terapötik egzersiz programı uygulamıştır. Egzersiz programı öncesinde ve sonrasında EEG, nöbet frekansı ve 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.

Egzersiz ile epilepsi arasındaki yukarıdaki belirtilen bulguların elde edilmesinde egzersizin oksidatif stresi azaltmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Düzenli fiziksel egzersiz; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve tüm nedenlere bağlı mortalite tehdidinin azaltılmasında etkilidir. Paradoksal olarak, iskelet kaslarının kasılmasının serbest radikal oluşturduğu, uzun süreli ve yoğun egzersizin hücresel bileşenlerde oksidatif hasara yol açabileceği de açıktır (Cheng ve ark., 2018). Son 30 yılda, egzersize bağlı oksidatif stresin (OS) biyolojik etkileri konusundaki bilgilerimiz hızla artmıştır. Gerçekten de yüksek seviyelerdeki serbest radikaller, hücresel bileşenlere zarar verebilirken, düşük/orta düzeyde oksidanların, gen ekspresyonunun kontrolü, hücre sinyal yollarının düzenlenmesi ve iskelet kaslarında üretilen kas gücü üretiminin modülasyonu gibi düzenleyici roller aldığı bilinmektedir (Powers ve Jackson, 2008). Bu yüzden sunulan araştırmada orta düzeyli bir egzersiz protokolü tercih edilmiştir.

5.2. Antioksidanların Epileptiform Aktiviteye Etkisi

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. Serbest radikaller, bazı nöbet biçimlerini de şiddetlendirir. Nöbet modelleri olarak hayvan çalışmaları, nöbetleri takiben artmış oksidatif stres bulgusu sağlamıştır (Menon ve ark., 2012). Literatürde antioksidanların epilepsi nöbetlerinin azaltılmasında etkili olduğunu bildiren birçok araştırma bulunmaktadır. Ayyıldız ve ark. (2006) penisilinle oluşturulan epilepsili 49 erkek wistar sıçan kullanarak farklı dozlarda E vitamini (100, 300, 500 mg/kg) uygulamışlar ve

500mg/kg uygulanan grupta penisiline bağı epileptik aktivite sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir. Ribeiro ve ark. (2005) erkek Wistar sıçanları kullanarak bir antioksidan olan sistemik E vitamini uygulamasının, iki konvülsan ajan tarafından uyarılan konvülsiyon ve oksidatif hasar üzerindeki etkilerini araştırdı. Araştırmanın sonucunda a-tokoferolün, MMA kaynaklı konvulsif epizodların, a-tokoferolün dozu ile lineer olarak sayısını ve süresini azalttığını, Ayrıca Tokoferol tedavisi PTZ'nin neden olduğu konvülsiyonları doza bağımlı bir şekilde zayıflattığı tespit etmişlerdir. Kayacan ve ark. (2016a) 35 adet Moğolistan gerbili üzerinde koşu bandı egzersiz ile beraber antioksidan özelliği taşıyan Trabzon hurması ekstraktının (0,2 ml) Penisilin G modeli ile oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisini araştırmıştır. Araştırmanın sonucunda Trabzon hurması ile uygulanan uzun süreli koşubandı egzersizinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir. Ayyıldız ve ark. (2007) Wistar cinsi sıçan ile penisiline bağı epileptiform aktivitesi üzerine farklı dozlarda askorbik asidin etkilerini incelemiştir. Araştırmanın sonucunda en etkili dozun 100mg/kg askorbik asit olduğunu bulmuşlardır. Bu doz, hem GSH düzeyindeki azalmayı hem de penisilin ile indüklenen epileptiform aktivitede meydana gelen lipid peroksidasyon seviyesindeki artışı önlemiştir. Çevik ve ark. (2012), 45 epilepsi hastası ve gönüllü olarak katılan 45 kontrol grubu üzerinde, antioksidan olarak paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesi ve malondialdehit (MDA) (oksidatif stres parametresi) düzeylerini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda Serum MDA düzeyleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkarken ($p=0,015$) serum PON-1 düzeyleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Bu durum epilepsi hastalarının potansiyel olarak düşük antioksidan sistemine sahip olduklarının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Genel bir prensip olarak egzersizli kişilerde ve sıçanlarda, antioksidan enzim aktivitesi belirgin şekilde artar. Antioksidan aktivitesinin yükselmesi de, egzersizin yol açtığı artmış oksidatif stress ile oluşan lipid peroksidasyonu önleyerek karşılık verir (Zwetsloot ve ark., 2017). Ayrıca, düzenli egzersiz yapan bireylerin sedanterlere kıyasla bir avantajı vardır, çünkü antrenman birçok büyük antioksidan enzimin aktivitesini ve genel antioksidan düzeyininin gelişimine destek olmaktadır (Radak ve ark., 2017). Antioksidan aktivitesinin yükselmesi de egzersizin yol açtığı artmış oksidatif stress ile oluşan lipid peroksidasyonu önleyerek karşılık verir (Zwetsloot ve ark., 2017).

Yıldızdaş ve ark. (1998) 46 çocuktan 3 grup oluşturarak: epilepsi tanısı nedeniyle valproik asit verilmesi planlanan grup (n: 16), iki yıl veya daha uzun süreyle valproik asit verilen grup (n:15) ve kontrol grubu (n:13) epileptik çocuklarda tedavi sürecinde serum A ve E düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda antikonvülzan kullanmayan ve valproik asit kullanan epileptik çocuklarda serum vitamin düzeylerinin normal olduğu; ancak vitamin E düzeylerinin antikonvülzan kullanmayan hastalarda normalden daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Gupta ve ark. (2004) karbamazepin (CBZ) alan epilepsili çocuklarda antioksidan enzimlerin; glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRd) kan düzeyleri üzerine etkilerini araştırmıştır. Araştırmaya 3 ile 12 yaş arasında ki 31 epilepsili çocuk katıldı. Grupları rastgele melatonin (n:16) ve plasebo (n:15) olarak ayrıldı. Araştırmanın sonucunda melatoninin, CBZ tedavisi alan epilepsili hastalarda antioksidan aktivite gösterdiği sonucuna varıldı. Tomé ve ark. (2010) 88 erkek wistar albino sıçanı kullanarak antioksidan bileşiklerin etki mekanizmasını daha da açıklığa kavuşturmayı amaçlayan yüksek dozda pilokarpinin neden olduğu davranışsal değişiklikler üzerindeki antioksidanların (askorbik asit veya a-tokoferol) inhibitör etkisini karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Araştırmanın sonucu olarak Pilokarpinden önce askorbik asit veya a-tokoferol enjeksiyonları, davranışsal nöbet bölümlerini bastırıldığı, bu sebepten dolayı nöbetlerin neden olduğu beyin hasarı sırasında serbest radikallerin üretilebileceğini düşündürmüştür. İlhan ve ark. (2005) erkek Swiss albino farelerde PTZ çivileme nöbetleri üzerinde Otsu bir bitki olan Nigella sativa yağı (NSO)'nın antikonvülsan ve antioksidan aktivitelerini araştırmıştır. Araştırmanın sonucunda çalışılan her iki madde de, fare beyin dokusunda PTZ-kindling grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azalmış oksidatif hasarı göstermiştir. Nigella sativa yağı, valproat ile ilişkili PTZ kaynaklı nöbetlerin önlenmesinde en etkili bulunmuştur. Seven ve ark. (2013) Glutatyon peroksidaz ve SOD, antioksidatif savunma mekanizmalarında yer alan 2 büyük enzim ve Selenyum (Se), çinko (Zn) ve bakır (Cu), bu enzimlerin yapısına katılan önemli eser elementlerdir. Bu yüzden çalışmalarında idiopatik inatçı epilepsi (IIE)'li ve sağlıklı çocuklarda Se, Zn ve Cu düzeylerini karşılaştırarak eser elementler ile IIE arasındaki olası ilişkilerini araştırdı. Çalışmada 60 sağlıklı çocuk ve 70 IIE hastası ile bir olgu-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışmanın sonucunda IIE'li hastaların serum Se ve Zn düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

5.3. Koenzim Q10'un Epileptiform Aktiviteye Etkisi

KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80. ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). Ayrıca penisilinle oluşturulan epilepside egzersiz uygulamasının, koenzim Q10'un etkisini potansiyalize ederek daha fazla antikonvulsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde KoQ10'un epileptik nöbetlerin azaltılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Sattarinezhad ve ark. (2014) 25-35 gram ağırlığında erkek albino farelerde KoQ10 ile akut veya subkronik tedavinin ptz veya elektroşok ile indüklenen nöbetleri değiştirip değiştirmediğini araştırmıştır. Araştırmacılar akut deneylerde, KoQ10, PTZ veya elektroşok uygulamasından 30 dakika önce oral yoldan uyguladı. Subkronik deneylerde, KoQ10, 7 gün boyunca oral olarak uyguladı ve son doz, PTZ veya elektroşok uygulamasından 30 dakika önce uyguladı. Intraperitoneal PTZ testlerinde kullanılan KoQ10 dozları 50, 100, 200 ve 400 mg / kg idi ve intravenöz PTZ testleri için 6.25, 12,5, 25 ve 50 mg / kg'lık dozlar ve Elektroşok testlerinde 50 ve 100 mg / kg KoQ10 dozları uyguladı. Sonuç olarak, sadece subkronik ve akut KoQ10 uygulaması, pentiletetrazol veya elektroşok ile indüklenen nöbetleri azaltmıştır. Tawfik (2011) 90 erkek Wister sıçan kullanarak sıçanlarda KoQ10'un pilokarpin ile uyarılan nöbetler sırasında gözlenen oksidatif strese karşı nöroprotektif etkilerini değerlendirmek ve konvansiyonel AED fenitoini ile etkileşimlerini incelemek için iki deney yapmıştır. Birinci deney (n=50) epilepsinin pilokarpin modelinde fenitoin, KoQ10 veya her ikisinin nöbet şiddetinde ve oksidatif belirteçler üzerindeki etkisini test etmek için yapılırken İkinci deney (n=40) 2 haftalık kronik tedavinin fenitoin, KoQ10 veya her ikisinin de sıçanlarda oksidatif belirteçler ve davranış testleri üzerindeki etkisini test etmek için yapmıştır. Sonuç olarak KoQ10 pilokarpin kaynaklı nöbetlerin şiddetini ve oksidatif stresin şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır.

Baluchnejadmojarad ve Roghani (2013), KoQ10'un sıçanlardaki TLE'nin intrahipokampal kainat modelinde olası nöroprotektif etkisi araştırmıştır. Sonuç olarak KoQ10 nöbetin şiddetini ve insidans hızını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.

Bhardwaj ve Kumar (2016), erkek laca farelerini kullanarak KoQ10'un rolünün ve minosiklin (mikroglia inhibitörü) ile etkileşiminin PTZ ile uyarılmış çingirak

epilepsisini araşmıştır. Çalışmada kullanılan farelere 29 günlük süre içerisinde KoQ10 ve minosiklik verildi. Sonuç olarak KoQ10 (10–40 mg / kg) ve minosiklin (50 ve 100 mg / kg) ile yirmi dokuz günlük tedavi gören farelerin, kontrol grubuna kıyasla spike frekanslarının anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir.

Berbel-Garcia ve ark. (2004), çalışmada yirmi yaşında bir kadın, aralıklı olarak devam eden hafif egzersizle ilişkili yorgunluk ve nefes darlığı epizodlarından sonra KoQ10 (300 mg) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme atakları ve egzersiz intoleransı olgusu açıklanmaktadır. Tedavinin etkinliği hastada laktik asidoz ve serum kreatin kinaz düzeylerinin kontrolü ile ilişkilidir. Çalışmanın sonucunda egzersiz intoleransının, metabolik asidozun ve serum CK düzeylerinde iyileşme kaydedilmiştir. Epizodlar veya nöbetler gibi yeni inmeye rastlanılmamıştır.

Ferrante ve ark. (2002) alışmada erkek transgenik HD fareleri kullanarak Huntington Hastalığının Transgenik Fare Modellerinde KoQ10 ve Remakemidin Terapötik Etkilerini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda hem KoQ10 hem de remakemidi birlikte ve ayrı kullanan farelerin uzatılmış sağkalımdan önemli ölçüde daha etkili olmuştur. Ayrıca KoQ10 ve remakemidin kombine tedavisi ile yapılan diyet takviyesi, striatal agregat sayısında önemli azalmalar sağlamıştır.

Beal (2002) alışmasında nörodejeneratif hastalıklar için olası bir tedavi olarak KoQ10'un etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda KoQ10 uygulamasının olgun ve daha yaşlı hayvanlarda beyin konsantrasyonlarını ve mitokondriyal konsantrasyonlarını artırdığı ve mitokondri içerisinde a-tokoferol ile antioksidan olarak hareket edebileceğini gösteren önemli kanıtlar bulunmuştur. KoQ10 uygulamasının, deneysel serebral iskemi modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mitokondriyal toksinler malonat, 3-nitropropionik asit ve MPTP tarafından üretilen lezyonlara karşı etkilidir. Bu bulgular ışığında, KoQ10 uygulamasının, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatmak için yararlı bir tedavi olabileceğini ortaya koymuştur.

Hücre sinyal iletimi ve gen aktarımında görev alan ve lipofilik bir antioksidan olan KoQ10 mitokondriyal solunum zincirinde elektron transferi ve ATP sentezinde rol alan önemli bir taşıyıcıdır. KoQ10 uygulaması, sıçanlarda beyin hücrelerinin mitokondrilerinde KoQ10 konsantrasyonlarını artırır, hafızayı ve öğrenmeyi güçlendirir (Revan ve ark., 2013). Huntington ve Parkinson hastalıkları dâhil bazı nörodejeneratif

bozukluklarda umut verici bir nöroprotektif ajan olarak kabul edilmiştir (Baluchnejadmojarad ve Roghani, 2013). Çeşitli araştırmalar, ateroskleroz, psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde oksidatif stresin rolünü ortaya koymuştur. Beyin genellikle oksidatif ve reaktif koşullar arasında dengeli bir redoks halindedir. Bununla birlikte, ROS, aşırı miktarda üretildiğinde ve endojen antioksidanlar tarafından elimine edilemediğinde zararlı etkilere sahiptir (Menon ve ark., 2012).

Çalışmalar antioksidan ve vitamin takviyesinin düzenli ağır egzersiz yapan bireylere önerilebileceğini gösteriyor (Yang and Zhang, 2017; McLeay ve ark. 2017). Birkaç tartışma noktası hala olmasına rağmen, antioksidan vitaminlerin ve antioksidan enzimlerin, egzersize bağlı kas hasarında koruyucu bir rol oynayıp oynamadığı sorusu, olumlu yanıtlanabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, 10 hafta boyunca 25 sıçan; K, E, KoQ10 ve KoQ10+E grubu olmak üzere 4 gruba ayrılarak, penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin Spike, Gecikme ve Amplitüdünde, koşu bandı egzersizi ve KoQ10'un etkisi araştırıldı. Yapılan analizler sonucunda:

Analiz sonucunda; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aşağıdaki bulgular tespit edilmiştir. Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). KoQ10+E grubunda, ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$).

KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80. ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Amplitüd ve gecikme değerleri bakımından deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

- KoQ10 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).
- KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike frekansı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi kabul edildi).
- KoQ10 kullanımının spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- Koşubandı egzersizinin spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında spike amplitüdü üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- KoQ10 kullanımının latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).
- Koşubandı egzersizinin, latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 hipotezi reddedildi).

- KoQ10, egzersiz ile birlikte kullanıldığında latans zamanı üzerinde anlamlı etkisi vardır (H_1 Hipotezi reddedildi).

Sunulan çalışma, sıçanlarda, egzersize bağlı KoQ10 kullanımının epileptiform aktiviteye etkisini ortaya koymuştur. Egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltma ve epilepsiyi tedavi etmedeki önemli rolünü birçok çalışma desteklemektedir. Bunun sebebi, yüksek yoğunluklu egzersize göre düşük yoğunluklu egzersizin oksidatif strese karşı daha koruyucu olması düşünülebilir. Uzun süreli yapılan akut egzersizlerin bireylerde antioksidan savunma sistemini geliştirdiği ve oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir. Beyin, oksijen ihtiyacı yüzünden oksidatif strese karşı kendini koruyamaz. Bunun sonucu olarak da çeşitli hastalıkların oluşumunda antioksidanların rolü önemlidir. Ayrıca birkaç çalışmada serbest radikallerin epileptik nöbetleri şiddetlendirdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda egzersiz ve güçlü bir antioksidan olan KoQ10'un ayrı ayrı ve kombinasyonu sonucunda epileptiform aktiviteyi ne düzeyde etkilediğini araştırdık. Sonuçlara bakıldığında kontrol grubuna göre egzersiz ve KoQ10 gruplarının epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisi saptanmıştır. Özellikle Egzersiz uygulaması epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısını, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). Bu anlamlılık, 80. ve 90. dakikalar arasında ileri düzeyde idi ($p<0,001$). Egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisiyle çalışmamızda da karşılaştık. KoQ10 uygulamasında ise epileptiform aktivitenin ortalama spike sayısı, 80. ve 90. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Ayrı ayrı epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisi olan egzersiz ve KoQ10'un kombinasyonu sonucunda ise ortalama spike sayısı, 70. ve 110. dakikalar arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$). Yani penisilinle oluşturulan epilepside egzersiz uygulamasının, koenzim Q10'un etkisini potansiyalize ederek daha fazla antikonvulsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu veriler, epilepsi hastalığının tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir.

Epilepsili birçok kişi nöbet korkusundan dolayı fiziksel aktiviteye katılmamakta, bunun sonucu olarakta hareketsiz yaşamın kazandırdığı birçok hastalık riski ortaya çıkmaktadır. Aileler ise anlık gelişen nöbetlerden dolayı çocuklarını fiziksel aktivite ve egzersiz yapmasını istememektedirler. Oysaki egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini ortaya koyan birçok çalışma vardır ve çalışmamız da bu

sonucu teyit etmiştir. Aileler ve epilepsili kişiler egzersiz gibi maliyeti düşük bir ilaç hakkında bilgilenmeli, sporu hayatlarının merkezi haline getirmelidirler.



KAYNAKLAR

- Ablah E, Haug, A Konda K, Tinius AM, Ram S, Sadler T, Liow K. Exercise and epilepsy: a survey of midwest epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior* 2009;14(1):162-166.
- Akdogan I, Yonguc, Nilüfer G. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. In *Underlying Mechanisms of Epilepsy* 2011;269-282.
- Akgün AÖ. Epilepsi hastalarında polisomnografik parametrelerde ve siklik alternan pattern sıklığında ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhili Tıp Bilimleri Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Uzmanlık Tezi, 2010;1.
- 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.
- Arida RM, Scorza FA, da Silva SG, Schachter SC, Cavalheiro EA. The potential role of physical exercise in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behav* 2010;17(4):432-435.
- Arslan G, Alici SK, Ayyıldız M, Agar E. The role of CB1-receptors in the proconvulsant effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(4):222-8.
- 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.
- Ayyıldız M, Coskun S, Yildirim M, Agar E. The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia* 2007;48(7):1388-1395.
- Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Coenzyme q10 ameliorates neurodegeneration, mossy fiber sprouting, and oxidative stress in intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy in rat. *J. Mol. Neurosci* 2013;49(1):194-201.
- Baykan B, Gürses C, Gökyigit A. *Nöroloji Ed: Öge Ea, 2.Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.* 2004;279-308.
- Beal FM. Coenzyme Q 10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free radical research* 2002;36(4):455-460.

- Berbel-Garcia A, Barbera-Farre JR, Etesam JP, Salio AM, Cabello A, Gutierrez-Rivas E, Campos Y. Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, strokelike episodes, and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes). *Clinical neuropharmacology* 2004;27(4):187-191.
- Bernardi C, Tramontina AC, Nardin P, Biasibetti R, Costa AP, Vizueti AF, Batassini C, Tortorelli LS, Wartchow KM, Dutra MF, Bobermin L, Sesterheim P, Quincoces Santos A, De Souza J, Gonçalves Ca. Treadmill exercise induces hippocampal astroglial alterations in rats. *Neural Plast* 2013;709-732.
- Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE, Chitchumroonchokchai C, Failla ML. Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. *Int J Pharm* 2007;333(1-2):112-117.
- Bhardwaj M, Kumar A. Neuroprotective mechanism of coenzyme q10 (CoQ10) against PTZ induced kindling and associated cognitive dysfunction: Possible role of microglia inhibition. *Pharmacological Rep.* 2016;68(6):1301-1311.
- 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.
- 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.
- Cheng AJ, Place N, Westerblad H. Molecular basis for exercise-induced fatigue: the importance of strictly controlled cellular Ca²⁺ handling. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2018;8(2); a029710.
- Çevik MU, Varol S, Yücel Y, Akil E, Çelepkolu T, Arikanoglu A, Aluçlu MU. Epilepsili hastalarda serum paraoksonaz-1 aktivitesi ve malondialdehit düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39(4):557.
- 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.
- Düzova H, Emre MH, Karakoç Y, Karabulut AB, Yılmaz Z, Gürsul C, Yoloğlu S. Orta ve yüksek düzeyde treadmill egzersizinin sıçanların kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemine etkisi. *İnönü Tıp Dergisi* 2007;13(1);1-5.

- 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.
- Fariz B. Psikiyatrik hastalıklar ve egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi* 2015;50(4):131-138.
- Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, Beal MF. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002;22(5):1592-1599.
- 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.
- Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kalaivani M, Kohli K. Effects of Add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2004;45(12):1636-1639.
- Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of nigella sativa oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology* 2005;49(4):456-464.
- 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.
- Kayacan Y, Bahadır A, Cetinkaya A, Orallar H, Cakir S, Beyazcicek E, Yildirim A. Penicillin-induced epileptiform ECoG activity in gerbils: effects of physical exercise and a diospyros kaki extract. *Neurophysiology* 2016a;48(5):367-374.
- 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*, 2016b;12(5):935.
- Kayacan Y, Yazar H, Kisa EC, Ghojebegloo BE. A novel biomarker explaining the role of oxidative stress in exercise and l-tyrosine supplementation: thiol/disulphide homeostasis. *Arch Physiol Biochem* 2017;1-5.

- Kayacan Y. Koşu bandı egzersizinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora tez, 2013;1-37.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mäkiranta 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.
- 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.

- McLeay Y, Stannard S, Houltham S, Starck C. Dietary thiols in exercise: oxidative stress defence, exercise performance, and adaptation. *Journal of the international society of sports nutrition*, 2017;14(1):12.
- 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.
- Mutlu S. Investigation of changes in the expression levels of flocculation, adhesion and oxidative stress-related genes in stress-resistant *saccharomyces cerevisiae* mutants. İstanbul Technical University Institute Of Science Technology, Biotechnology, Master thesis, 2010;21-22.
- 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.
- Noman MRFAD. Evaluation of diffusion magnetic resonance imaging with clinical findings for brain stroke patients in khartoum state doctoral dissertation, Sudan University of Science and Technology, Sudan, Graduate, 2016;9.
- 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.
- Okumuş S. Serum oksidatif stres parametrelerinin epilepsi hastalığı ile ilişkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Tıpta Uzmanlık, 2015;30.
- 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.
- Parnia S. Epilepsy and exercise. Narvani AA, Thomas AA, Lynn B, editors. *Key Topics In sports Medicine, First Publ.* New York, Roudledge Taylor and Francis Group, 2006;102-109.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89.
- Pimentel J, Tojal R, Morgado J. Epilepsy and physical exercise. *Seizure* 2015; 25:87-94.
- Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews* 2008;88(4):1243-1276.

- Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, Koltai E. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox biology* 2017; 12:285-290.
- Rauscher FM, Sanders RA, Watkins III JB. Effects of coenzyme Q10 treatment on antioxidant pathways in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 2001;15(1);41-46.7
- Ravi Kiran T, Subramanyam Mv, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;137(2):187-96.
- Revan S, Okudan N, Balcı ŞS, Belviranlı M, Pepe H, Gökbel H. Coenzyme Q10 supplementation and regular physical exercise affect the level of glutathione and superoxide dismutase in the brain. *Erciyes Medical Journal* 2013;35(3):142-147.
- Ribeiro MCP, de Avila DS, Schneider CYM, Hermes FS, Furian AF, Oliveira MS, Mello CF. α -tocopherol protects against pentylenetetrazol- and methylmalonate-induced convulsions. *Epilepsy research* 2005;66(1-3):185-194.
- 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.
- Saa Jaime F. Delgado. Probabilistic Graphical Models for Brain Computer Interfaces. Sabancı university, the Graduate School of Engineering and Natural Sciences, İstanbul, Diss PhD thesis. 2014;9.
- Sattarinezhad E, Shafaroodi H, Sheikhnouri K, Mousavi Z, Moezi L. The effects of coenzyme Q10 on seizures in mice: The involvement of nitric oxide. *Epilepsy Behav* 2014; 37:36-42.
- Schmelzer C, Lindner I, Rimbach G, Niklowitz P, Menke T, Döring F. Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression. *Biofactors* 2008;32(1-4):179-183.
- Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy research* 2013;104(1-2):35-39.
- Sezgin N. Epileptik EEG işaretlerin aşırı öğrenme makineleri ile sınıflandırılması. Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi 2016;7(3):481-490.
- 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.

- Tawfik MK. Coenzyme Q10 enhances the anticonvulsant effect of phenytoin in pilocarpine-induced seizures in rats and ameliorates phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Epilepsy & Behavior*, 2011;22(4):671-677.
- Tomé ADR, Ferreira PMP, Freitas RMD. Inhibitory action of antioxidants (ascorbic acid or α -tocopherol) on seizures and brain damage induced by pilocarpine in rats. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2010;68(3):355-361.
- Topcu A. Ratlarda deneysel epilepsi modelinde intrahipokampal ve intravasküler allojenik kök hücre uygulamasının iktal aktivite üzerine etkilerinin araştırılması. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Denizli, Uzmanlık tezi, 2014;7-8.
- 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.
- Valeta T. "Epileptic Encephalopathies." *The Epilepsy Book: A Companion for Patients*. Springer Cham, 2017;63-69.
- 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.
- Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research* 2010;88(1):23-45.
- 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.
- Yang H, Zhang X. Polysaccharides from *Polygonatum odoratum* strengthen antioxidant defense system and attenuate lipid peroxidation against exhaustive exercise-induced oxidative stress in mice. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 2017;16(4):795-801.
- Yıldızdaş D, Biatmakoui F, Burgut HR, Tamer L, Hergüner Ö, Altunbaşak Ş. Valporik asit tedavisi gören çocuklarda serum vitamin A ve E düzeyleri. *Epilepsi* 1998;4(2):70-75.
- 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.
- Zwetsloot KA, Nieman DC, Knab A, Joh, CS, Lomiwes DD, Hurst RD, Lila MA. Effect of 4 weeks of high-intensity interval training on exercise performance and

markers of inflammation and oxidative stress. The FASEB journal 2017; 31:839-1.



EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



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

Sayı : 68489742-604-E.3885
Konu : DADYEK İzin Onayı HK.

10/01/2018

YARD.DOÇ.DR. YILDIRIM KAYACAN
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar Hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Yrd.Doç.Dr. Yıldırım KAYACAN 'ın 2017/62 Kabul nolu " Sıçanlarda egzersize bağlı koenzim Q10 kullanımının epileptiform aktivite üzerindeki etkisi" başlıklı projesi 29.12.2017 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYEK 'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ferişt KOLBAKIR
HADYEK

Ek: 2017-62 Yıldırım KAYACAN Karar Formu

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

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

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.

EK 1. Etik Kurul Raporu (Devamı)



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



KURUL KARARI

KARAR NO: 2017/62	Proje KABUL NO: 2017_62	KARAR TARİHİ: 29.12.2017
PROJE Şıçanlarda egzersize bağlı koenzim Q10 kullanımının epileptiform aktivite üzerindeki etkisi		
YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Yıldırım KAYACAN		TCK NO 15667519550
E-POSTA yıldırım.kayacan @omu.edu.tr		MOBİL TEL 5065126200
KURUM: OMÜ Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi		İÇ HAT TEL NO:
<p>Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını,</p> <p>Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,</p> <p>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 her türlü değişiklikler için HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,</p> <p>Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYEK'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYEK'e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlanmayan 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 HADYEK yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.</p>		
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	KATILMADI Prof. Dr. Ahmet UZUN Üye	KATILMADI Prof. Dr. M. Ender ARITÜRK Üye
İMZA Prof. Dr. Ahmet GÜLER Üye	KATILMADI Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye	İMZA Prof. Dr. N. Umar SAKALLIOĞLU Üye
KATILMADI Prof. Dr. Özcan YILMAZ Üye	İMZA Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ	KATILMADI Prof. Dr. Cankon GERMİYANOĞLU Üye
İMZA Prof. Dr. Yüksel TERZİ Üye	İMZA Doç. Dr. Savaş YILMAZ Üye	İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye
KATILMADI İnş. Müh. Ahmet CENGİZ Üye	İMZA Vet. Hek. Mustafa ERMİŞ Üye	KATILMADI Ecz. Onur Ferhat KARACAN Üye
İMZA Prof. Dr. Ferihat KOLBAKIR Başkan		

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiş yazı ekidir.
Evrak teyidi <https://ehyssorgu.omu.edu.tr> adresinden ilgi yazıda belirtilen kod ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Günay ÇERİT

Doğum Yeri : Muğla

Doğum Tarihi : 03.02.1994

Medeni Hali : Bekâr

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Eğitim Durumu : Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı / 2016-2018 (Yüksek Lisans)

E-posta : gunaycerit60@hotmail.com