

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ ve SPOR
ANABİLİM DALI

**KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN PENİSİLİNLE
OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Yıldırım KAYACAN

**Samsun
Temmuz - 2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ ve SPOR
ANABİLİM DALI

**KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN PENİSİLİNLE
OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Yıldırım KAYACAN

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN

**Samsun
Temmuz - 2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yıldırım KAYACAN tarafından Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN danışmanlığında hazırlanan “Koşu Bandı Egzersizinin Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkisi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından /..... / 2013 tarihinde yapılan sınav ile Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY:

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

.... / /2013

Prof.Dr.Süleyman KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÖR

Doktora tezi olarak sunduđum bu çalıřmanın belirlenmesi ve yűrűtűlmesinde desteđini esirgemeyen, bana bađımsız dűřűnme ortamı sunarak her konuyu rahatlıkla paylařıp, danıřıp tartıřabilme imkânı sunan deđerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN'a, çalıřma esnasında her konuda bilgi ve tecrűbesini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a, çalıřmanın bűtűn ařamalarında sűrekli desteđini hissettiđim Arř. Gűr. Recep SOSLU'ya, űzellikle çalıřmanın laboratuvar bűlűműndeki deđerli desteđinden dolayı Dr. Gűkhan ARSLAN'a, Ondokuz Mayıs Ŭniversitesi Tıp Fakűltesi Tıbbi ve Cerrahi Arařtırma Merkezi alıřanlarına, Ondokuz Mayıs Ŭniversitesi Yařardođu BESYO Akademik ve İdari Personeline teőekkűr ederim. Bu sűrete maddi ve manevi her konuda yanımda olan ve desteđini esirgemeyen eřim ve aileme de řűkranlarımı sunarım.

ÖZET

KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ

Amaç: Kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) koşu bandı egzersizinin, sıçanlarda oluşturulan epileptiform aktivitenin frekans ve amplitüdüne etkisinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmada 15, 30, 60 dk ve kontrol olmak üzere dört grup oluşturularak ve her grupta n:8 olmak üzere 32 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar 90 gün boyunca her gün aynı saatte belirlenen protokol ile koşturuldu. Son bölümde sıçanların sol korteksine 500 IU penisilin mikro enjeksiyon yöntemiyle verildikten sonra 4 kanallı PowerLab veri kazanım ünitesiyle üç saat boyunca elektrokortikogram (ECoG) kaydı yapıldı. Alınan kaydın frekans ve amplitüd değerleri analiz edildi.

Bulgular: Penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını en etkili ve en kısa sürede azaltan aktivite 15 dakikalık egzersiz grubuydu. 15 dk'lık koşubandı grubunda epileptiform aktivitenin frekansı 70. dakikada anlamlı düzeyde azaldı ve bu anlamlılık deney sonuna kadar devam etti. 30 ve 60 dk'lık egzersiz grubunda ise epileptiform aktivite oluşturulduktan 90 dk sonra frekansın anlamlı düzeyde azaldığı ve bu anlamlılığın 180. dakikanın sonuna kadar devam ettiği bulundu. Spike amplitüdü açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Kısa, orta ve uzun süreli koşubandı egzersizinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını azalttığı ilk defa sunulan çalışma ile bulundu. Bu bulgunun epilepsi hastalarının yaşam kalitesini artırma yönündeki gelişmelere katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Koşubandı Egzersizi, Nöbet, Rat

Yıldırım KAYACAN, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Temmuz – 2013

ABSTRACT
EFFECT OF TREADMILL EXERCISE ON THE PENICILLIN-INDUCED
EPILEPTIFORM ACTIVITY

Aim: This study is to ascertain how a treadmill exercise for short, intermediate and long duration -i.e., 15-minute, 30-minute and 60-minute exercises may affect frequency and amplitude of epileptiform activity that is induced on rats.

Material and Method: In the study a total of 32 rats were used in four 8-rat groups of 15-minutes, 30-minutes, 60-minutes exercise and the control group. Rats were run on a certain protocol everyday at the same time for 90 days. In the late part, elektroortikogram (ECoG) recording were conducted for 3 hours with the 4-channel PowerLab data acquisition unit after administering 500 IU penicillin in the left cortex of the rats by micro-injection. Consequently, the frequency and amplitude values of the records were analyzed.

Results: It was the 15-min exercise group that reduced the frequency of epileptiform activity most effectively and most rapidly. Frequency of epileptiform activity in the 15-min exercise group decreased significantly after the 70th minute, and this significance continued till the end of the experiment. It was found that in the 30-min and 60-min exercise groups the frequency decreased significantly after 90 minutes, and the statistical significance continued until the end of the 180th minute in the 30-min and 60-min exercise groups, respectively. Finally, no significant difference was found between the spike amplitudes of each groups ($p>0.05$).

Conclusion: That a treadmill exercise for short, intermediate and long duration does affect the frequency of penicillin-induced epileptiform activity is found for the first time by this study. This finding can be expected to contribute to the endeavors to increase the quality of life of epileptic patients.

Key Words: Epilepsy, Rat, Seizure, Treadmill Exercise

Yıldırım KAYACAN, Ph.D. Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, July – 2013

SİMGELER VE KISALTMALAR

μ V	: Mikrovolt
μ m	: Mikrometre ya da Mikron
AED	: Anti Epileptik İlaç
ASS	: Antioksidan Savunma Sistemi
ECOG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-aminobütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
HPV	: Hiperventilasyon
Hz	: Hertz
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
MDA	: Lipit Peroksidasyon Malondialdehit
MES	: Maksimal Elektro Şok
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PTZ	: Pentilentetrazol
SER	: Spontan Epileptik
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
VO ₂ Max	: Maksimal Aerobik Kapasite

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi	7
2.2. Beyin Korteksindeki Hücre Tabakaları.....	7
2.3. Nöbetler ve Epilepsi.....	10
2.4. Epileptik Nöbet Tipleri ve Refleks Nöbetleri İçin Tetikleyici Uyarılar.....	12
2.5. Epileptogenez.....	13
2.6. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi	14
2.7. Deneysel Epilepsi Modelleri	16
2.8. Parsiyel Ve Jenaralize Nöbetler İçin Hayvan Modelleri	18
2.9. Epilepside Penisilin Modeli	19
2.10. Elektroensefalografi (EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG)	23
2.10.1. Delta ve Teta Dalgaları	27
2.10.2. Alfa Dalgaları	28
2.10.3. Beta Dalgaları	28
2.10.4. Gama Dalgaları.....	28
2.11. Fiziksel Aktivite ve Epilepsi	29
2.12. Nöbet Aktivitesi ve Fiziksel Egzersiz.....	30
2.13. Epilepsili Hastalarda Fiziksel Egzersizin Etkileri.....	32
2.14. Epilepsi ve Egzersiz Türü	33
2.15. Epilepsili Hastalara Tavsiye Edilen Spor Uygulamaları.....	35
2.16. Klinik ve Deneysel Çalışmalarda Koşubandı Egzersizi.....	37
3. MATERYAL ve METOT	39
3.1. Koşubandı (Treadmill) Egzersiz Programı	39
3.2. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları ve Cerrahi İşlem.....	44
3.3. İstatistiksel Analiz.....	46

3.4. Deney Grupları.....	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	57
5.1. Kısa Süreli Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	58
5.2. Orta ve Uzun Süreli Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	62
5.3. Aynı Anda Farklı Fiziksel Aktivite Formları İçeren Egzersiz Uygulamalarının Epileptiform Aktiviteye Etkisi	66
5.4. Nöbet Aktivitesinde Potansiyel Risk Olarak Egzersiz Uygulamaları.....	67
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	85

1. GİRİŞ

Egzersiz; genel sağlığı ve fiziksel uygunluğu, kas, kalp-damar sistemini geliştirmek aynı zamanda, kilo kontrolünü sağlamak, bağışıklık sistemini güçlendirmek, zihinsel sağlığı korumak, obeziteden korunmak, gibi nedenlerle gerçekleştirilen bedensel faaliyetlere denir (Stampfer ve ark., 2000).

Her geçen gün düzenli yapılan bedensel egzersizlerin sağlık için önemi daha belirginleşmektedir. Egzersizin temel işlevi; kasların, kemiklerin, eklemlerin, kalp-damar sistemi ve fonksiyonlarının en uygun şekilde çalışmasını sağlamaktadır.

Egzersizin 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. Ayrıca egzersiz; vücuttaki fazla yağları yakmayı, kilo vererek ideal vücut ağırlığına kavuşmayı, kasların kuvvetlenmesini, enerjinin artmasını sağlar. Kan akışını, dolaşımı, kemik yoğunluğunu ve kuvvetini, kendine güveni artırır (Soslu, 2011).

İnsan bedeni özel yetenekleri olan mükemmel bir varlıktır. Merkezi sinir sistemi yaşam dinamizmini kontrol eder. Kalp, yaşam boyu düzenli olarak vücuda kan pompalar. Sürekli egzersizlerle solunum, sindirim, boşaltım ve iskelet kas sistemlerinin istenen düzeyde tutulması sağlanır. Uzun süre hareketsiz kalan insan bedeni hareket yeteneğini kaybeder ve sağlık problemleri kendini gösterir (Erkan, 1998). Hareketli bir yaşantı sürmenin ve spor ile ilgilenmenin temel amacı kişinin beden ve ruh sağlığını geliştirmek kendine güven kazanmasını sağlamak ve st düzey performansı elde etmektir (Bilge, 2000).

Egzersizın yararları Şu Şekilde zetlebilir:

- İskelet-kas fonksiyonlarının gelişimine yardımcı olur, vücuttaki bağlantı noktalarını kuvvetlendirir.
- Metabolik fonksiyonları geliştirir ve genel dayanıklılığı artırır.
- Kalp-dolaŐım sistemi rahatsızlıkları, kroner kalp rahatsızlıkları risk faktörlerini önler.
- Kişide alıŐma kapasitesini yükseltir.
- Hastalıklara karşı vücudun direncini artırır.
- Kişide zihin açıklığı oluşturur. Ruhsal durumu ve enerji seviyesini geliŐtirip insanın stresten uzaklaŐmasına katkıda bulunur.
- Kemik ve kaslarda olumlu etkisi ile yaŐlanmaya karşı bedeni daha güçlü tutar.
- Kan basıncını düŐürür ve vücutta oluşan toksinlerin dıŐarı atılmasına yardımcı olur (Fentem, 1994; Demir ve Filiz, 2004).

Yunanca (πιληψία) ‘Epilepsia’ kelime olarak yakalamak, birden tutulmak, ele geçirmek anlamlarına gelen epilepsi, değişik nedenlerle beyinde tekrarlayan nöbetlerle karakterize, nöronların anormal elektriksel boŐalımları ile ortaya çıkan nörolojik, epizodik serebral disfonksiyondur ve yaklaşık dünyada 50 milyon kiŐiyi etkilemektedir (Engel, 2001; Saengsuwan ve ark., 2012).

Epilepsi eski çağlardan beri hem tıp dünyasında hem de diğer insanlar tarafından çok iyi bilinmeyen aynı zamanda çok sık görülen nörolojik hastalıktır. Tedavi süreci, bütün aileyi de içene alan kapsamlı ve zor bir süreç içerir. Nöbetler ve epilepsi insanlık tarihinin her zaman bir parçası olmuştur. Mezopotamyada bulunan 5000 yıldan daha eski olan kil tabletlerde (ırak) bugün tonik-klonik nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler ve dalma nöbetleri olarak bilinen nöbetlerden bahsedilmiŐtir. Eski yunanda Areteeus epilepsiyi, çeşitli türleri olan korkunç bir hastalık olarak tanımlamıŐtır. nl yunan tıpısı Hipokrat ise beyinden kaynaklanan fel ya da nöbetler olarak tanımlamıŐtır. Bazı toplumlar ise nöbet esnasında meydana gelen kasılmaları ilahi bir iletiŐim aracı olarak grerek epilepsili kişilerin doğaüstü glere sahip olduğu fikrine varmıŐlardır (Leppik, 2006).

Epilepsi, sadece zihinsel yetileri kısıtlayan bir hastalık olmayıp aynı zamanda fiziksel uygunluğu da hareketsizlik ile olumsuz etkileyen bir sorun olmasına karşın sınırsız başarılarla imza atan Vincent Van Gogh, Julius Caesar, Alexander the Great, Napoleon Bonaparte, Alfred Nobel, Molier ve Socrates'in de bu hastalığa muzdarip olduğu düşünülmektedir (Howard ve ark., 2004).

Dünyada %1 prevalansa sahip olduğu düşünülen, bebeklerden yaşlılara kadar her yaş grubunu etkileyen epilepsinin şu anda Amerika Birleşik Devletlerinde 1,5-2 milyon civarında aktif hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir (Çevik ve ark., 2012).

Egzersiz ile epilepsi arasındaki ilişki incelendiğinde, epilepsili hastaların fiziksel aktiviteye katılımdan daima uzak durarak sedanter bir yaşam sürdürdükleri görülmektedir. Hem hasta hem de doktorlar için bunun nedeni, epilepsili hastalarda fiziksel aktivitenin, yaralanmaya neden olabileceği ve egzersizin nöbetleri arttıracığı korkusudur (Nakken ve ark., 1990).

Fiziksel egzersizin, nöbet sıklığı üzerine pozitif veya negatif etkisi, çözümsüz bir soru gibi gözükmese de rağmen, bu hasta grubunda da maksimal aerobik kapasite, çalışma kapasitesi ve vücut ağırlığı üzerine, sağlıklı bireylerdeki gibi aynı pozitif etkileri göstermesi beklenmektedir. Fakat egzersizden uzak duran epilepsili kişilerde, genel sağlık ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlar gözlenmektedir (Soyuer ve Erdoğan, 2011).

Halbuki, düzenli spor veya fizik tedavi programı sonrasında egzersizin konvulsif hastalıklar için faydalı olduğu, düzenli egzersiz yapan hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri, nöbet kontrollerinin daha iyi olduğunu hatta nöbet sayısında önemli düşüşler olduğunu tespit eden çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar (Nakken ve ark.,1990; Eriksen ve ark.,1994; Dubow ve Kelly, 2003; Tutkun ve ark., 2010; Kang ve ark., 2013) vardır.

Belirli önlemler alındığı sürece pek çok epilepsi hastası rahatlıkla spor etkinliklerinde bulunabilir. Bu konuda zarar görme olasılığı azdır ve sadece riski daha fazla olan belirli sporları yapmamaları önerilmektedir. Bu nedenle epilepsi hastaları, spor yapmaya teşvik edilmelidir (Haenggeli, 1988). Çünkü elde edilen veriler, nöbetleri iyi kontrol edilen hastaların spor etkinliklerinde bulunabileceğini ve bunun nöbet sıklığı

üzerine olumsuz bir etki yaratmayacağını göstermiştir (Dubow ve Kelly, 2003). Stres nöbet gelişimini tetikleyen en önemli etkenlerden biridir (Engel, 2006). Epilepsi hastalarının büyük bir çoğunluğu, stresi, nöbetlerin önemli bir sebebi olarak belirtmiş, hastaların %30-64'ü nöbetin ortaya çıkmasından önce kendilerini stresli hissettiklerini belirtmişlerdir (Maguire ve Salpekar, 2013). Bu stresin azaltılmasında egzersiz önemli faktörlerden biridir. Düzenli egzersiz uygulaması, hastaların kendilerine güvenlerini geliştirerek stres ile baş etmede hastaya destek olur.

Tutkun ve ark. (2010)'nın yapmış oldukları bir çalışmada, sıçanları; kontrol, 15, 30, 60 dk'lık gruplara bölerek 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırdıktan sonra sıçanların epileptiform ECoG aktivitesi kaydedilmiştir. 15 dk'lık yüzme grubundaki sıçanların penisilin verildikten 70 dk sonra spike frekansının (12,4±6,9) kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı (p<0,05) saptanmıştır.

Eriksen ve ark. (1994) tarafından epilepsili kadınlarda, 60 dakikalık, haftada 2 kez 60 dakika yapılan ve 15 hafta süren egzersiz programının etkileri araştırılmış; kadınlarda, kolesterol, genel sağlık şikâyetleri, kas ağrısı ve yorgunlukta önemli azalmalar olduğu saptanmıştır.

Ravi Kiran ve ark. (2004)'nin yaptıkları çalışmada, yüzme egzersizi sıçanlara düşük, orta ve yüksek şiddette 4 hafta boyunca her gün 20 ve 40 dk (vücut ağırlıkları %2, %3 ve %5' lik oranda artırılmış) uygulanmıştır. Çalışma sonunda, 20 dk düşük yoğunluklu egzersiz yapan sıçanlarda, orta ve yüksek şiddetli egzersiz yapan sıçanlara göre oksidatif strese karşı daha koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalara bakıldığında, fiziksel aktivitenin epileptiform aktiviteye etkisini belirlenmek için, çalışma tipi, egzersiz modeli ve yoğunluğu olarak penisilin modeli ile sıçanlarda veya insan üzerinde yapılmış başka bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Sunulan çalışma ile sıçanlarda, kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) koşu bandı egzersizinin penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin frekans ve amplitüdüne etkisinin ne olduğu tespit edilerek egzersiz ve epilepsi konusunda yeni bilgilere ulaşılması sağlanarak sonuçların bilim literatürüne kazandırılması amaçlanmıştır.

Deneysel epilepsi modellerinde nöbet aktivitesinin moleküler mekanizmasını ortaya çıkarmak için çok sayıda madde ile *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır (Rico ve ark., 1999; Ayyıldız ve ark., 2007; Ravizza ve ark., 2008; Raol ve ark., 2012; Kang ve ark., 2013; Tinnes ve ark., 2013). Koşma ve yürüme kemirgenlerin doğal bir davranış biçimi olduğundan (Whishaw ve ark., 1999), egzersiz olarak koşu bandı egzersizi uygun bir model olarak belirlenmiştir.

Çalışmada penisilin modeli kullanılarak sıçanlarda oluşturulan epilepsinin insandaki epilepsiye benzemesi nedeniyle, epilepsili hastaların yaşam konforunun iyileştirilmesine yönelik yeni bakış açılarının kazanılması beklenmektedir. Kısa orta ve uzun süreli koşu bandı egzersizinin epileptiform aktiviteye etkisi sonucunda elde edilecek bulguların, epilepsinin tedavisine yönelik (özellikle tedaviye dirençli epilepsilerde) yeni protokol geliştirme yöntemlerine önemli katkılar sağlaması, epileptik hastalarda yeni tedavi metotlarının gelişimi ile yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır. Epilepsinin nedenlerinin araştırılması ve bu nedenlere yönelik spesifik tedavilerin bulunabilmesi, hastaların yaşam standardının ve konforunun iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca epileptik hastaların tedavisine yönelik harcamalarının ciddi rakamlara ulaştığı bilinmektedir. Epileptik hastaların kendilerini toplumdan dışlamamaları için sağlıklı insanlar gibi bir yaşam standardına sahip olmaları istenir. Bu nedenle düzenli yapılan fiziksel aktivite programlarına katılmaları oldukça faydalı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi

Beyin, sağ ve sol olmak üzere hem anatomik hem de işlevsel olarak iki farklı hemisferden oluşur. Erkeklerde ortalama ağırlığı yaklaşık 1.400 gr, kadınlarda ise 1.260 gramdır (Lockwood ve ark., 1979). Korteks serebri, bu hemisferlerin yüzeyindeki dış tabakadır. Kişinin tüm bilinçli ve istemli fonksiyonlarını ve yüksek zekâ işlemlerini yapar. Özellikle insan beyin korteksi, evrende bilinen en karmaşık maddesel organizasyondur. Farklı beyin bölgelerinde değişmekle birlikte 3-6 hücre tabakası içerir. Buna bağlı olarak da kalınlığı beynin farklı bölgelerinde 2-4 mm arasında değişir. Başlıca nöron gövdelerini, bunların dendritlerini, aksonların tümü veya başlangıç kısımlarını, başka bölgelerden gelen sinir liflerini, nöroglia ve kan damarlarını barındırır. Memelilerdeki beyin kabuğu, “yeni kabuk” anlamına gelen “neocortex” yapısındadır. Archicortex olarak bilinen “eski kabuk” ise memeli beyninde girus hippocampus ve lobus olfaktoriusta bulunur (Andrew, 1991).

Özellikle insan beyin kabuğu, evrende bilinen en karmaşık maddesel organizasyondur. Beyin kabuğu, duyuvarın algılanması ve değerlendirilmesinde, bellek oluşumunda, hareketlerin planlanması ve eşgüdümle yürütülmesinde, değişik duyuvaral girdiler arasında ilişkilerin kurularak kararların verilmesinde ve iç dengenin korunmasında (homeostazis) en üst kontrol noktası olarak işlev görür (Purves ve ark., 2001).

Beyin korteksinin işlevsel bölümü, bu yapının kıvrım yüzeylerini örten ince bir nöronlar katmanıdır. Bu katman yalnızca 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekare genişliğindedir. Nöronların sayısı türden türe önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. Bir insanda, tüm beyin korteksi yaklaşık 100 milyar nöron ve 100 trilyon sinaps içerir (Williams ve Herrup, 1988).

2.2. Beyin Korteksindeki Hücre Tabakaları

Kortekste bulunan hücre tabakaları dıştan içe doğru şu şekilde sıralanır:

I- Moleküler Tabaka: Pia Mater'in hemen altından başlayan bu tabakanın ortalama kalınlığı 250 µm (Mikrometre) kadardır. Hücreleri küçüktür ve diğer tabakalara göre daha gevşek düzenlenme gösterir. II, III ve IV. tabakalardaki piramidal hücrelerin dikey

dendritleri ve bazı aksonları bu tabakada sonlanır. Cajal'in horizontal hücreleri ve yıldız hücreleri de nadiren bu tabakada bulunabilir. Bu tabaka, esas olarak korteksin sinaptik bir alanıdır (Barr ve Kiernan, 1988).

II- Dış Granüler Tabaka: Hücre yoğunluğu ve büyüklüğü moleküler tabakaya göre daha fazladır. Hücrelerin şekli piramidal olduğundan buraya “küçük piramidal hücre tabakası” da denir. Yıldız hücreleri de bu tabakada bulunmaktadır. Bu bölgeden çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanırlar. Aksonlar hücrelerin taban bölümlerinden çıkar ve genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanır. Az da olsa bazı aksonlar beyin kabuğunu terk ederek ak maddeye geçebilirler. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal hücrelerin aksonları ile geri dönen yan dallar (recurrent collaterals) ve birleştirici lifler (association fibres) bu tabakada sonlanır (Despopoulos ve Sibernagl, 2003).

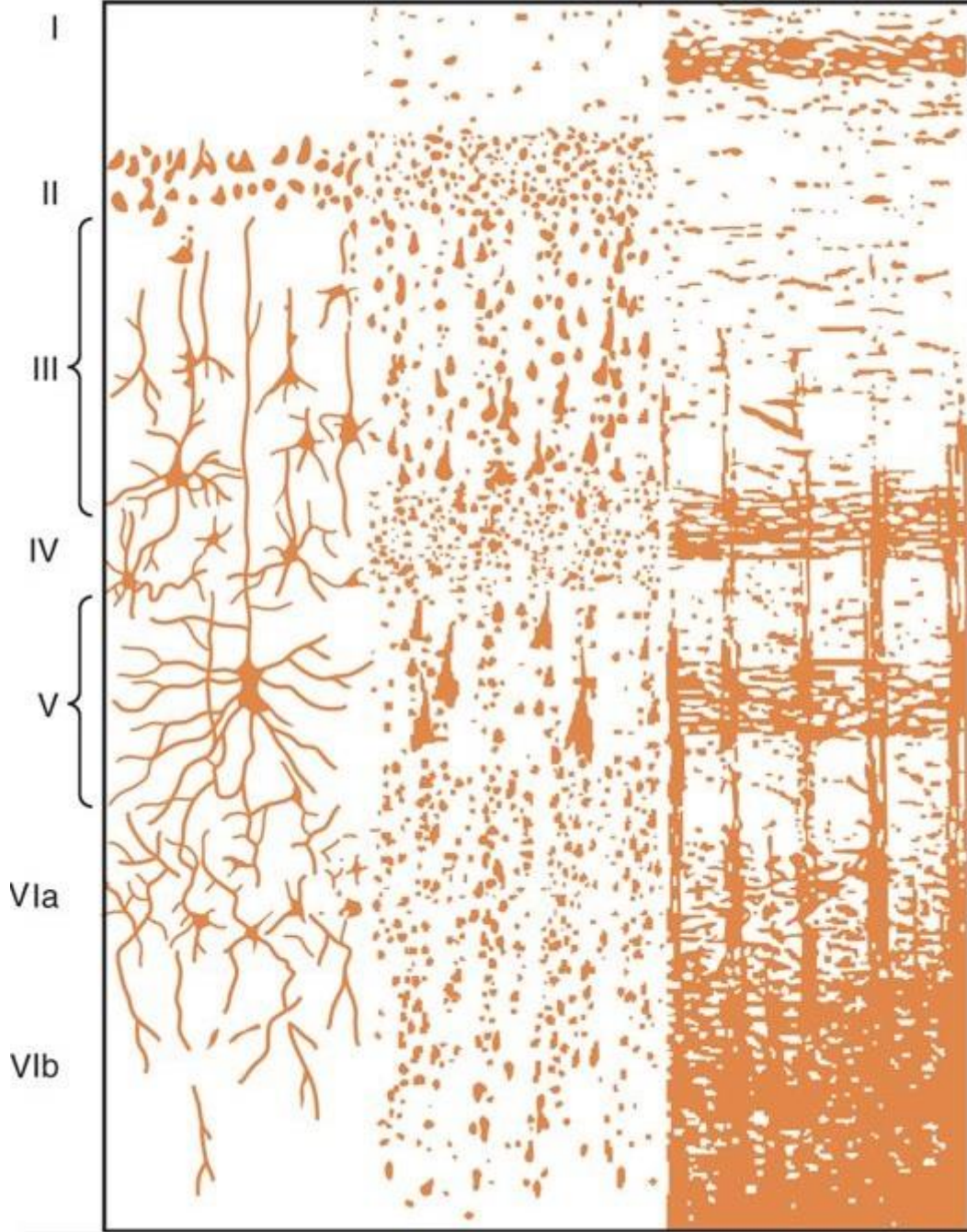
III- Piramidal Hücre Tabakası: Bu tabaka aslında dış granüler tabakanın devamı niteliğindedir. En önemli ayırtedici özelliği, bu tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük çaplı olmasıdır. Hücrelerin tepe bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir. Tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanına doğru giderler. Yatay dendritler ise aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. Bu tabakanın alt kısmında bulunan hücreler talamustan gelen özgül girişleri alır. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yaparlar. III. tabakadan çıkan götürücü liflerin bir kısmı V. ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin kabuğu bölgelerine kadar uzanmaktadır (Bostancı; 2005).

IV- İç Granüler Tabaka: Bu tabaka küçük çaplı ve yoğun olarak paketlenmiş çok kutuplu hücrelerden oluşur. Bu hücrelere “granül hücreleri” adı verilir. Aksonları kısadır ve büyük bir çoğunlukla beyin kabuğu içinde sonlanırlar. Üst kısımlara gidenler I. ve II. tabakalarda sonlanırken, alt kısımlara doğru gidenler V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Özgül talamo-kortikal getirici bağlantıların büyük bir çoğunluğu bu hücrelerin üzerinde sonlanır. Bu tabakada bulunan bir diğer hücre tipi yıldızsı hücrelerdir ve onların dendritleri de aynı tabaka içinde dallanma gösterirler. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanırlar. Yıldızsı hücrelerin kısa olan aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı dendritlerle sinaps yaparlar. Beyin kabuğunun girişleri alan esas bölgesi IV. tabakadır.

Bu tabaka beyin kabuğunun bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir ve bundan dolayı bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir (Barr ve Kiernan, 1988; Despopoulos ve Sibernagl, 2003).

V- Büyük Piramidal Hücre Tabakası: Bu tabakadaki hücreler esas olarak büyük piramidal hücrelerdir. Tabaka içindeki tüm hücreler büyük değildirler fakat en büyük piramidal hücreler (Betz’in dev piramidal hücreleri de dahil olmak üzere) bu tabakada bulunduğundan, bu bölge “dev piramidal hücre tabakası” adıyla anılır. Büyük piramidal hücrelerin dendritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterirler (14). Hücrenin taban bölümünde çıkan uzun akson ya korteks altı merkezlere uzanır ya da aynı ve karşı taraf beyin korteksinde bulunan diğer merkezlere gider. Omuriliğe inen liflerin büyük bir çoğunluğu V. tabakadan kaynaklanmaktadır. Bu aksonların oluşturduğu dönücü (recurrent) yan (collaterals) dallar geriye doğru dönüp III, II ve I. tabakalarda sonlanırlar. V. ve VI. tabakalar korteksin ana çıkış tabakalarıdır. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu tabakada bulunur (Barr ve Kiernan, 1988; Despopoulos ve Sibernagl, 2003).

VI- Fuziform Veya Poliform Hücre Tabakası: Hücreleri iğ şeklindedirler. Dendritler hücrenin bir veya her iki ucundan da çıkarak, hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanmaktadır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terk eder ve ayrılmadan önce dönücü yan dallar verir. V. ve VI. tabakalara intragranüler, I. ve IV. tabakalara ise supragranüler tabakalar denir. Kortikal tabakaların her birinde bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları Golgi Tip-II, Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal’in horizontal hücreleridir (Çakıl, 2009). Şekil 1’de farklı nöron türlerinin üst üste katmanlar oluşturduğu beyin korteksinin tipik histolojik yapısı gösterilmektedir.



Şekil 1. Beyin korteksinin yapısı **I:** moleküler tabaka **II:** dış granüler tabaka **III:** piramidal hücre tabakası **IV:** iç granüler tabaka **V:** büyük piramidal hücre tabakası **VI:** fuziform veya poliform hücre tabakası

Nöronların çoğu, granüler (stellat veya yıldız biçimli), fuziform (mekik biçimli) ve piramidal tiptedir. Granüler nöronlar, genelde, kısa aksonludur ve bu nedenle, beyin korteksi içindeki kısa uzaklıklarda sinirsel bilgi taşıma işlevi görürler. Bazıları, başlıca

glutamat serbestleyenler uyanıcı özellikte, diğerleri de, başlıca gama-aminobütirik asit (GABA) serbestleyenler inhibitör özelliktedir. Beyin korteksinin duysal alanları ve duysal alanlar ile motor alanlar arasındaki asosiyasyon alanları, çok büyük yoğunluklarda granüler hücre içerirler ve bu da, adı geçen alanlardan kaynaklanan giren bilginin, korteks içinde önemli derecede işlemlendiğini düşündürür. Piramidal ve fuziform hücreler, korteksten hemen tüm diğer yapılara uzanan çıkış liflerinin kaynağını oluşturur. Piramidal hücreler, fuziform hücrelerden daha büyüktür ve çok sayıdadır. Piramidal nöronlar, hem omuriliğe uzanan uzun sinir liflerini hem de beynin farklı oluşumları arasında uzanan beyin-korteksi-altı (subkortikal) lif demetlerini oluşturan aksonların doğduğu hücrelerdir. Bedenden beyine ulaşan duysal bilgiler temel olarak, IV. katmanda sonlanır. Temelde, beyinden çıkan sinyallerin en çok V. ve VI. katmandan doğduğunu, bunlardan beyin sapı ve omuriliğe uzanan uzun liflerin genelde V. katmandan ve talamusa giden yolların çok büyük bir bölümünün de, VI. katmandan kaynaklandığını belirtmek gerekir. I., II. ve III. katmanlar ise temel olarak, özellikle II. ve III. katmandan nöronlarının yatay bağlantıları aracılığı ile korteks-içi (intra-cortical) asosiyasyon işlevlerini üstlenmiştir (Guyton, 2007).

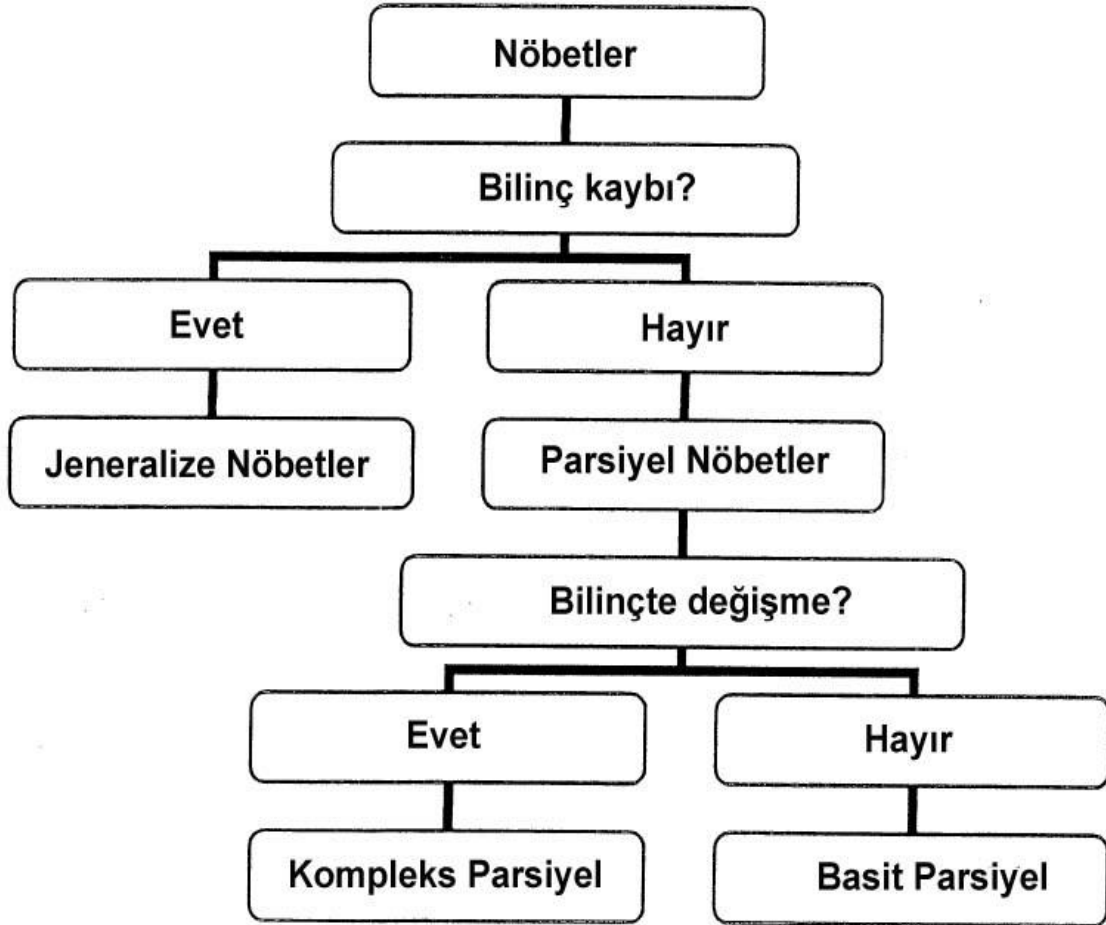
2.3. Nöbetler ve Epilepsi

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 (Shneker ve Fountain, 2003).

Nöbet duyarlılığı epilepsili insanlarda farklılık gösterir. Epilepsi tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize edilmesine rağmen bu nöbetlerin çoğu endojen veya ekzojen faktörlerle tetiklenebilir (Nakken ve ark., 2005).

Epilepsi, öngörülemeyen nöbetlerle karakterize bir beyin hastalığıdır ve hastaların yaklaşık üçte biri ilaç kullanmalarına rağmen nöbet kontrolünde yetersiz

kalmakta ve ilaçlara dirençli hale gelmektedir. Pek çok anti epileptik ilaç (AEİ) genellikle istenmeyen etkilere yol açar ve nöbetlerin kontrolünde bağımlılık yaratabilir (Bedner ve Steinhäuser, 2013). Epileptik nöbetler esnasında yaşanan bilinç durumu, nöbetlerin sınıflandırılmasında belirleyici bir etkindir. Şekil 2’de, nöbet sırasında bilinç kaybının yaşanması durumunda jeneralize nöbetin; yaşanmaması durumunda ise parsiyel bir nöbetin gerçekleştiği görülmektedir. Parsiyel nöbet esnasında; bilinçte herhangi bir değişme görüldüğünde, bu nöbetin kompleks parsiyel; gerçekleşmediği durumda ise basit parsiyel nöbet olduğu belirtilmektedir.



Şekil 2. Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker ve Fountain, 2003)

2.4. Epileptik Nöbet Tipleri ve Refleks Nöbetleri İçin Tetikleyici Uyarılar

A. Bir Süre Devam Edip Kendiliğinden Sonlanan Nöbet Tipleri

1. Jeneralize Nöbet tipleri
 - a. Tonik-klonik nöbetler (klonik veya miyoklonik aşamalı)
 - b. Klonik nöbetler (tonik özellikli, tonik özelliksiz)
 - c. Tipik dalma nöbetleri
 - d. Alışılmamış dalma nöbetleri
 - e. Miyoklonik dalma nöbetleri
 - f. Tonik nöbetler
 - g. Kasılmalar
 - h. Miyoklonik dalma nöbetleri
 - i. Gözkapağı miyoklonisi (absans özellikli, absans özelliksiz)
 - j. Miyoklonik atonik nöbetler
 - k. Negatif miyoklonus
 - l. Atonik nöbetler
2. Fokal Nöbetler (nöbet odağı adı verilen bölgeden kaynaklanırlar)
 - a. Fokal duyuşal nöbetler
 - Temel duyuşal semptomlar (oksipital ve parietal lob nöbetleri...vb)
 - Deneysel duyuşal semptomlar (temporo parieto oksipital kavşak nöbetleri)
 - b. Fokal motor nöbetleri
 - Temel klonik motor semptomlu
 - Asimetrik tonik motor nöbetleri (supplemental motorlu nöbetler)
 - Tipik temporal lob automatizmi (orta temporal lob nöbetleri)
 - Hiperkinetik automatizm
 - Fokal negatif miyoklonus
 - İnhibitör motor nöbetleri
 - c. Gelastik nöbetler
 - d. Hemiklonik nöbetler
 - e. Sekonder jeneralize nöbetler

B. Süregiden Nöbet Tipleri

1. Jeneralize Status Epileptikus
 - a. Jeneralize tonik-klonik status epileptikus
 - b. Klonik status epileptikus
 - c. Absans status epileptikus
 - d. Tonik status epileptikus
 - e. Miyoklonik status epileptikus
2. Fokal status epileptikus
 - a. Kojevnikov epilepsia parsialis continua, aura continua
 - b. Limbik status epileptikus (psikomotor status)
 - c. Hemikonvulzive status
3. Refleks nöbetleri hızlandıran Uyarılar
 - a) Görsel Uyarılar
 - Yanıp sönen ışıklar
 - Desenler
 - Diğer görsel uyarılar
 - b) Düşünce
 - c) Müzik
 - d) Yemek
 - e) Alışkanlıklar
 - f) Somatosensori
 - g) Proprioseptif
 - h) Okuma
 - i) Sıcak Su
 - j) Ürkmek (Engel, 2006)

2.5. Epileptogenez

Epileptogenez terimi, epilepsinin oluşum ve gelişim aşamasında rol oynayan beyindeki nöron ağı yapısındaki moleküler ve hücrel işlemler olarak tanımlanır (Chen ve ark., 2009).

İlk nöbet öncesinde oluşan ve epileptik beyni kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli hale getiren, nöbet yoğunluğunu arttıran ve epilepsiyi tedaviye daha

dirençli hale getiren olayları içermektedir (Bora ve Taşkapılıoğlu, 2003) ve epilepsinin patogenetik mekanizmalarını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Başlangıçta genetik malformasyon, kafa travması, inme veya enfeksiyon gibi bir hasar oluşmakta ve daha sonra epileptogenez oluşması için bir sessiz dönem geçtikten sonra, bunu kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetler izlemektedir (Sutula ve ark., 2003).

Hücrel ve moleküler düzeyde epileptogenez mekanizmasının anlaşılması, yeni tedavi yaklaşımlarının getirilmesinde çok önemli rol oynar. Bu alt yapıyı incelemek için hayvan modellerinin olması bize büyük fırsat yaratmaktadır.

2.6. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi

Epilepsi tanısı ve sınıflandırılması primer olarak nöbetlerin tanımı da dahil olmak üzere hastanın tıbbi öyküsüne ve fiziksel bulgularına dayanmaktadır. Son 20 yıl içinde, epilepsi ve epileptik sendromların tanısı ve sınıflamasında önemli değişimler olmuştur. Epileptik nöbet geçiren bir yetişkinin değerlendirilmesinde, presipite edici faktörler, etyoloji, başlangıç yaşı, aile öyküsü ve interiktal EEG (Elektroensefalografi) anormallikleri dikkate alınarak nöbet tipinin sınıflaması yapılmalıdır. Her bir hasta için remisyon olasılığını en yükseğe çıkartırken yan etkileri en az gösteren antiepileptik ilaçlar seçilmelidir (Karagöz, 2002).

Kişinin bir epileptik nöbet geçirip geçirmediğine dair bilgi, atağın tarifi ve farklı semptomların birlikteliği temeline dayanmalıdır. Kesin bir epilepsi tanısının mümkün olamayabileceğini anlamak önemlidir. Eğer tanı net olarak konulamamışsa, yanlış tanı koymaktansa araştırmalara devam etmek veya bir epilepsi kliniğine göndermek en iyisidir. Bu tip vakalarda takip her zaman çok önemlidir. Tanıya varmada, hastaların video kayıtlarını ve yazılı açıklamalarını istemek yararlı olabilir.

Epilepsi tanısı için klinik bilgiler yanında en önemli yardımcı tanı yöntemi EEG'dir ve nöbet düşünülen her hastada EEG çekilmelidir. EEG, görüntüleme teknikleri ve diğer tanı yöntemleri tanıyı desteklemek ve kesinleştirmek için kullanılmaktadır. İlk tanı konulurken, ilk bir hafta içinde, diğer durumlarda EEG istenildikten en geç dört hafta içinde yapılmalıdır. EEG epilepsi tanısını koymada tek başına kullanılamaz. EEG, epilepsi olduğundan şüphelenilen bireylerde nöbet tipini ve epilepsi sendromunun prognozunu belirlemede yardımcı olarak kullanılabilir. Bu bireylerde prognozunu doğru tahminini sağlayabilir. İlk kez tetikleyici bir neden

olmaksızın ortaya çıkan nöbeti olan bireylerin EEG'lerinde epileptiform bir aktivite görülmesi, yüksek oranda nöbet tekrarlama olasılığını göstermede kullanılabilir (Bingöl ve ark., 2007).

Epileptik nöbetlerinin ayırıcı tanısı, yaşa ve nöbetlerin kliniğine göre değişkenlikler gösterir. Mesela, süt çocuğunda soluk tutma nöbetleri epilepsi nöbetlerinin ayırıcı tanısında önemli bir yer tutarken, yetişkinde geçici iskemik ataklar, psikojen nöbetler ön plana çıkar. Nöbetlerin ayırıcı tanısında nöbetin semiyolojisi de önemlidir. Mesela, basit parsiyel bir nöbetin ayırıcı tanısında geçici iskemik ataklar yer alırken, tonik-klonik bir nöbetin ayırıcı tanısında geçici iskemik ataklar yer almaz (Yeni, 2002). Jeneralize klonik-tonik-klonik nöbetler, kol ve bacaklardaki spazmla beraber hastanın yere düşmesiyle sonuçlanan ani nöbetlerle karakterizedir ve yaklaşık bir-iki dakika süren bu nöbetler esnasında hastanın solunum ritminin bozulmasıyla siyanotik belirtiler ortaya çıkar (Linschoten ve ark., 1990).

Tanısal güçlükleri olan bireylerde özel araştırmalar gereklidir. Epilepsi veya sendrom tanısının belirsiz olduğu durumlarda tekrar EEG çekimleri yararlı olabilir. Tablo 1'de epilepsi nöbet tiplerine göre ayırıcı tanı özellikleri belirtilmiştir. Hastalığın tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve ilaç tedavisine gerek olup olmadığının belirlenmesidir.

Tablo 1. Epilepsi nöbet tiplerine göre ayırıcı tanı (Yeni, 2002)

Parsiyel Nöbetlerle Karışabilen Durumlar	Kompleks Parsiyel Nöbetlerle Karışabilen Durumlar	JeneralizeTonik-Klonik Nöbetlerle Karışabilen Durumlar
Klasik migren Geçici iskemik ataklar Psikojen nöbetler Tek taraflı motor tikler Hemifasyal spasmlar Katapleksi Paroksizmal Koreatetosis Panik ataklar	Psikojen nöbetler Narkolepsi Somnanbulizm Baziler migren	Senkop Psikojen nöbetler Tetani Jeneralize myokloni Katapleksi Deserebrasyon rijiditesi

Ayırıcı tanı kesin olarak yapılmalı, epilepsi ile karışabilen organik veya psikiyatrik hastalıklar doğru teşhis edilmelidir. Tedavide amaç; nöbetleri kontrol altına

almak, nöbet sayısını en aza indirmek, ilaçların yan etkilerini en az oranda tutup hastaların yaşam kalitelerini yükseltmektir. Antiepileptik ilaçların, epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemediği, ancak kullanıldıkları süre içerisinde nöbetleri azaltabildiği veya ortadan kaldırabildiğini bilmek tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Tekrarlayan nöbetler vücutta hasar oluşması ve hatta ölüm için belirgin bir risk oluşturur. Ek olarak, nöbetleri tamamen kontrol altına alınamayan epilepsi hastaları genellikle kötü bir yaşam kaliteleri olduğunu belirtir. Bu nedenle epilepsi tedavisinin hedefi hastaların nöbetsiz yaşamasına yardımcı olmaktır. Ancak tüm AED'lerin tedaviyi sınırlayan yan etkilerinin olması nedeniyle, AED ile nöbet kontrolü dikkatli olunması gereken bir konudur (Çakıl, 2009). Etkili, uzun süreli epilepsi tedavisinde tanının doğru belirlenmesi ve her bir AE ilacın aktivite yelpazesi, farmakokinetik özellikleri ve güvenlik profilinin iyi bilinmesi gerekir (Karagöz, 2002).

2.7. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller üzerinde çalışılır. Çünkü intakt insan beyninde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak, en azından tıbbi etik açıdan mümkün değildir (Marangoz, 1997).

İnsandaki farklı epilepsi tipleri ile benzer görünümde olan, gerek genetik gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve lezyon oluşturularak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmiştir. Bu modellerin temel amacı genelde aşağıdaki sorulara cevap verebilmektir.

Epileptik nöbetler ile ilgili temel sorular, aşağıdaki şekilde ifade edilebilir (Marangoz, 1997).

- EEG nasıl oluşuyor?
- Epilepsinin nöronal temelleri nedir?
- Başlatıcısı nerededir?
- Nöbetler niçin yayılma gösterir?
- Nöbetler niçin durmaktadır?
- Nöbetler niçin çeşitlidir?
- Epilepsinin patolojisi nedir?

- Nöbetlerin beyne zararı var mıdır?
- Nöbetlerde niçin bir gizli dönem vardır?
- Antikonvulsan etkinin mekanizması nedir?

Günümüzdeki hayvan çalışmalarının çoğu sıçanlarda yapılmaktadır. Epilepsinin hayvan modelleri, sıklıkla hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal mekanizmalarını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 2’de görüldüğü gibi kimyasal olarak indüklenen nöbet modelleri lokal ve sistemik olarak uygulanan kimyasallara göre sınıflandırıldığında, lokal uygulanan kimyasalların ya basit parsiyel akut nöbetleri ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu; sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğu genel olarak bilinmektedir (Bambal ve ark., 2011).

Tablo 2. Deneysel epilepsi modelleri (Bambal ve ark., 2011)

Lokal konvülsanlar		Sistemik konvülsanlar	
Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik Asit	Kompleks parsiyel
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel kronik	Bikukullin	Jeneralize Klonik/tonik
Striknin	Basit parsiyel akut	Bemegrid	Jeneralize Klonik/tonik
Alümin	Basit parsiyel kronik	Isoniazid	Jeneralize Klonik/tonik
Kobalt	Basit parsiyel kronik	Methionine Sulfoksimin	Jeneralize Klonik/tonik
Tungstik asit	Basit parsiyel kronik	Pentilenetetrazol (PTZ)	Jeneralize Klonik/tonik
Demir	Basit parsiyel kronik	Pikrotoksin	Jeneralize Klonik/tonik
		Flurotil	Jeneralize Klonik/tonik

2.8. Parsiyel Ve Jeneralize Nöbetler İçin Hayvan Modelleri

Nöbetin İndüklenme Şekli ve Nöbet Tipi

a- Parsiyel

Basit Parsiyel

- İnhibitör amino asit blokerlerinin fokal veya topikal uygulanması (penisilin, bikukulin, pikrotoksin, striknin)
- Kotrikal olarak uygulanan metaller (aliminyum oksit jel, kobalt, çinko, demir)
- Akut fokal elektriksel uyarıcı
- Eksitator ajanların fokal veya topikal uygulanması, glutamat agonistleri, kainat, domoik asit, quisqualat, NMDA
- Asetilkolin agonistleri, pilokarpin, soman
- GABA geri çekilmesi
- Kafatası yüzeyini dondurarak lezyon oluşturma

Kompleks Parsiyel

- Tetanoz toksini
- Kainik asitin sistemik/intrahipokampal enjeksiyonu
- Sistemik quisqualik asit
- Sistemik domoik asit
- Pilokarpin veya somanın sistemik uygulanması
- Fırtınalar alanı (area tempesta) enjeksiyonları
- Tutuşma
- Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller, Otx, fare, transgenik "spazmodik" fare, ihara mutant sıçan

b- Jeneralize (Tonik, Tonik-Klonik, Absans Modeller)

- Maksimal elektroşok (MES)
- Kimyasal konvulsanlar

Glutamat agonistleri (Maksimal dozlarda) Domoik Asit, Nmda, Quisqualik Asit, Kainik Asit

Gaba antagonistleri (maksimal dozlarda) pentilentetrazol(ptz), bikukulin, pikrotoksin

Glutamik asit dekarboksilaz (gad) inhibitörleri thiosemikarbazit,3-merkaptopropionik asit, allilglisin

Diğer ajanlar flurotil, quabain (Na⁺/K⁺Atpaz inhibitörü, risinin, 4-deoksipridoksin, teofilin, striknin

- Genetik modeller fare (weaver ve diğer mutant ırklar)
- Sıçanlar GEPRs, NODA, yassı kafa (fh/fh)
- Çeşitli hayvanlar drosophila mutantları, monogolian gerbil, epileptik köpekler

Absans Modeller

- Talamik stimülasyon, sistemik düşük doz ptz (pentilentetrazol), kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu, γ -hidroksibütirat, intraserebroventriküler opiatlar, CO₂ geri çekilme nöbetleri
- Genetik modeller strasbourg'dan absans Sıçanlar (Gaers), Wag/Rij sıçanlar, spontan epileptik sıçanlar, stargazer fare, sendeleyen fare, uyuşuk fare, yavaş-dalga epilepsili fare, mocha, ducky fare

İdeal bir epilepsi modelinde bulunması gereken özellikler şöyle özetlenebilir:

- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- Nöbetler insanda meydana gelen nöbet tipine benzemelidir.
- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir.
- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.
- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır.
- Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır (Marangoz, 1997).

2.9. Epilepside Penisilin Modeli

Üzerinde uzun yıllar çalışılıyor olmasına rağmen, epilepsinin mekanizması hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Normal bir beynin işlevleri için uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki denge önemli bir unsurdur. Genel olarak epileptik nöbetler, uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin

aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir (Martin, 1991; Kandel ve ark., 1991).

Tüm epilepsi tiplerinin genel özelliği, sinir hücre gruplarının eş zamanlı ve kontrolsüz deşarjlarıdır (Fisher, 1989). Bu deşarjları başlatan ve sürdüren mekanizmalar ise epilepsi tiplerine göre farklılıklar gösterir.

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında daha kapsamlı bilgilere ulaşmak ve daha etkili antiepileptik yöntemler geliştirmek için deneysel modeller (Sutula 1990; Garcia ve ark., 2010; Bambal ve ark., 2011; Raol ve Brooks, 2012) üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle temel mekanizmalar üzerine yapılan deneysel araştırmalarda, insanların denek olarak kullanılmıyor olması, deneysel epilepsi modellerinin ve hayvan çalışmalarının önemini artırmaktadır. Bu deneysel çalışmalar sonucu, birçok epilepsi tipinin temel mekanizmalarına dair önemli bilgiler elde edilmiştir.

Deneysel epilepsi modelleri oldukça değişik yöntemlerin kullanıldığı bir araştırma alanıdır. Bunlar arasında, epilepsi oluşturucu (konvulsan) özelliği bilinen maddelerin doğrudan beyne veya vücut boşluklarına verilmeleri sonrasında oluşturulan epileptik nöbet mekanizmalarının araştırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Penisilin, bu şekilde epileptik nöbetler oluşturduğu bilinen bir madde olup (Silfverhuth ve ark., 2011; He ve ark., 2012; Arslan ve ark., 2013; Ni ve ark., 2013), penisilinin korteks içine veya sistemik yolla verilmesi sonucu oluşturulan epilepsi modeline “penisilin modeli deneysel epilepsi” adı verilmektedir. Bu tip bir deneysel model, insanda gözlenen klinik epilepsi vakalarıyla aynı olmamakla birlikte, temel mekanizma açısından bazı benzerlikler taşımaktadır.

GABA, engelleyici nörotransmitter olarak sinir sisteminde aktif rol oynayan kimyasal bir maddedir ve beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür. Bu etkisini GABA_A ve GABA_B reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. GABA'nın GABA_A reseptörüne bağlanması, kanalın açılmasına yol açarak klor iyonunun hücre içine girmesine izin vermektedir. Bu da nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlamaktadır. GABA'nın GABA_B reseptörüne bağlanması ise potasyum akımını arttırmakta, kalsiyum iyon girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe etmektedir. GABA_A iletimindeki azalmanın in vitro ortamda

memeli neokorteksinde epileptiform aktiviteye neden olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, epilepsi gelişimi esnasında GABA_A reseptörlerinin ayrı eksprese olduğu bulunmuştur. GABA_B reseptörlerinin ise epilepsi ve nöbetlerdeki rolü net değildir. Bu reseptörler primer jeneralize epilepsiler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak fokal epilepsilerdeki rolleri tartışmalıdır. GABA_B reseptörlerinin blokajı in vivoda odyojenik nöbetlere duyarlı sıçanlarda nöbetlerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Bambal ve ark., 2011). Penisilin, yapısal olarak GABA antagonisti bikukulline benzerliğinden, beyindeki önemli inhibitör sistemlerden GABA sistemini bloklamakta ve eksitasyon-inhibisyon arasındaki dengeyi bozarak epilepsi oluşumuna neden olmaktadır (Walden ve ark., 1992).

Penisilin modeli epilepside piramidal hücrelerdeki paroksizmal depolarizasyon değişikliklerine, GABA_A ve GABA_B'ye bağımlı potansiyeller ile hücre içi Ca⁺⁺'la aktiflenen K⁺ potansiyellerinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Kortekse direk olarak penisilin uygulanması, bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın etkisini bloklamakta, inhibisyonun azalması da nöron gruplarının davranışını önemli ölçüde etkilemektedir. Penisilin epilepsisi insan epilepsisinin tam karşılığı olmamakla birlikte, bu modelde, dendritlerde ve astrositlerde orta derecede bir şişme olduğu ve sinaptik vezikül teşekkülünde azalma tespit edilmiştir. Korteks yüzeyine lokal penisilin uygulanması üst kortikal laminadaki nöronal aktivitede değişikliklere neden olur ve elektrokortikogramda epileptiform potansiyeller görülmesine yol açar. Penisilin uygulanmasından birkaç dakika sonra amplitüde yavaşça yükselme görülür. Bunu repolarizasyon ve hiperpolarizasyon izler (Bostancı, 2005).

Birçok deneysel epilepsi modelinde olduğu gibi, penisilin kaynaklı epileptiform aktivitede de aşırı hücrel uyarılmanın hemen her zaman hücre içine giren kalsiyum iyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin verildiği birçok çalışma, bu maddelerin, değişik epilepsi modelleri ile birlikte penisilin kaynaklı hiperaktivitede de önleyici bir etki yaptıklarını ortaya koymaktadır (Canan, 2004).

Beyin ve iskelet kasını etkileyen iyon-kanal hastalıklarından biri olan epilepsinin kalsiyum iyon kanalları ile yakın bir ilişkisi bulunmaktadır. Kalsiyum kanalları, birçok omurgasız kasları ve omurgalıların düz kaslarında voltaj kapılı depolarizasyonun tamamından sorumludur ve omurgalıların kalp kasında aksiyon potansiyelinin plato fazı boyunca depolarizasyonu sağlamakla görevlidir. Birçok kas ve salgı hücresinde ve sinir

uçlarında kalsiyum iyonu derişimini kontrol etmekte kritik önemi vardır. Ayrıca, ikincil haberci oldukları için, kalsiyum iyonlarının membran potansiyelini etkileyebilecek başka hücre içi kontrol mekanizmalarını da kontrol etme özelliği vardır (Canan, 2004).

Kalsiyum kanalları çeşitlilik gösterir. T tipi kanallar daha düşük eşiğe sahiptir. L-tipi kanallar dihidropiridinle bloke olur. P tipi kanallar ω -Aga-IVA (örümcek zehirinin peptid bir bileşeni) ile bloke olur ve N tipi kanallar ω -konotoksin ile bloke olur. Q ve R tipi kanallar da tanımlanmıştır. Kalsiyum kanalları membranın uyarılabilirliğinin, iletim maddelerinin salımının ve gen ekspresyonunun önemli modülatörleridir (Weiner, 1988; Bennett, 1997; Akay ve ark., 2010). Kalsiyum iyonu, organizmanın enzimatik tepkimelerinin düzenlenmesinde, uyarılabilir hücrelerdeki uyarılma sürecinde ve kas kasılması gibi olaylarda anahtar bir rol oynar. Miktarı çok hassas bir dengeye bağlı olan kalsiyumun hücre içi derişim değişiklikleri hem hücre aktivitesinde önemli değişikliklere neden olur hem de hücre içi ve hücre grupları arasındaki haberleşmede temel bir rol oynar. Kalsiyum kanalları, hücre içine kalsiyum girişini kontrol eden temel elemanlardır. Bu kanalların blokerleri ise temel olarak hücre içerisine kalsiyum girişini engellerler. Bu maddelerden bazıları kalsiyumun hücre içinde aktif olmayan bir şekilde depolanmasını artırarak hücre içi serbest kalsiyum derişimini azaltırken, bir kısmı da kalsiyumun hücre dışına atılmasını uyarır (Canan, 2004).

Epileptik nöbetler, MSS (merkezi sinir sistemi) içerisinde anormal fokal veya jeneralize senkronize elektriksel deşarjlarla indüklenir. Nöronlar arasındaki iletişimde denge, eksitator ve inhibitör devreler ağıyla düzenlenmektedir. Hem eksitator mekanizmaların artışı hem de inhibitör mekanizmaların bozulması bu dengeyi epileptik deşarjlarla sonuçlanabilecek şekilde bozabilir. Nöronların elektrofizyolojik uyarılabilirliği ve iletişimlerinin altında yatan iki temel mekanizma vardır: Bu mekanizmalardan birincisi; aksonal iletiye aksiyon potansiyelleriyle aracılık edilmesi diğeri de hücreden hücreye sinyal iletiminin sinapslarla gerçekleşmesidir. İyon kanalları her iki prosese de temel oluşturduğu için, mutasyonla indüklenen herhangi bir işlev bozukluğu doğrudan beynin uyarılabilirliğini etkileyebilir ve epileptik nöbetleri tetikleyebilir (Akay ve ark., 2010).

2.10. Elektroensefalografi (EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG)

Beyinde nöronlar arasındaki iletimden kaynaklanan sürekli bir elektriksel aktiviteden söz edilebilir ve bu aktiviteyi elektrotlar aracılığıyla kafatasından kaydedebiliriz. Elde edilen kayda EEG denir. Nöron topluluklarının aktivitelerini, direkt olarak beyin korteksinin yüzeyinden elektrotlarla kaydetme işlemine de ECoG denir.

Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile beynin biyoelektriksel aktivitesinin EEG ile kaydedilmesi ilk kez 1929 yılında Hans Berger tarafından keşfedilmiştir. Yıllar içinde teknik gelişmeleri de beraberinde taşıyan bu inceleme için, mikrovolt düzeyinde çok düşük amplitüdü dalgaların amplifikasyonu, filtre sistemlerinin uygulanması gerekmektedir. Tüm trase kâğıt çıktıya alınmaktayken, artık günümüzde dijital EEG cihazları giderek yaygınlaşmaktadır. Dijital EEG'nin, trasenin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, artefaktların uzaklaştırılmasını sağlamak gibi birçok avantajı mevcuttur (Yavuz ve Bebek, 2010).

Epilepsi ile ilgili çalışmalarda EEG ve ECoG en yaygın kullanılan metotlardır. Ayrıca, tek bir nöronun aktivitesini gözlemlemek için de mikro elektrotlar kullanılarak tek hücre (intraselüler veya ekstraselüler) kayıtları da alınabilir. EEG deneysel hayvan modellerinde kullanılarak bazı hastalıkların fizyopatolojisini aydınlatmada, uykunun çeşitli safhalarını birbirinden ayırmada, koma gibi çeşitli organik beyin hasarlarını ve epilepsi gibi nörolojik hastalıkları teşhis etmede ve tedaviye yanıt oranlarını tespit etmede kullanılmaktadır. Epileptik deşarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade eder. EEG epileptik nöbetin imzası sayılır. Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülür. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde (grand-mal) diken-dalga kompleksine rastlanmaz. Bir nöbete girilirken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitüdü desenkronize dalgalardır (Bostancı, 2005).

Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 Hz frekanslı keskin dalgalar izler. Nöbetten sonra EEG düzleşir ve kontroldekinden daha yavaş dalgalar görülür. Nöbet karşılığı olarak iktus (ictus) da kullanılır. Bu nedenle, nöbet sonrasında postiktal periyot; nöbetler arası zamana da interiktal periyot denir. İnteriktal dönemde, EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa süreli deşarjlar da görülebilir. İnteriktal deşarjlar epilepsinin beyindeki kaynağı hakkında bilgi verir. Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsidekine

benzemektedir. Ancak, davranış desteklemediği sürece, EEG'deki diken benzeri dalgaların epilepsiyi gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Diğer taraftan, interiktal dönemde EEG'de dikenlerin olmaması epilepsi olmadığı anlamına gelmez (Fisher, 1989; Marangoz, 1997).

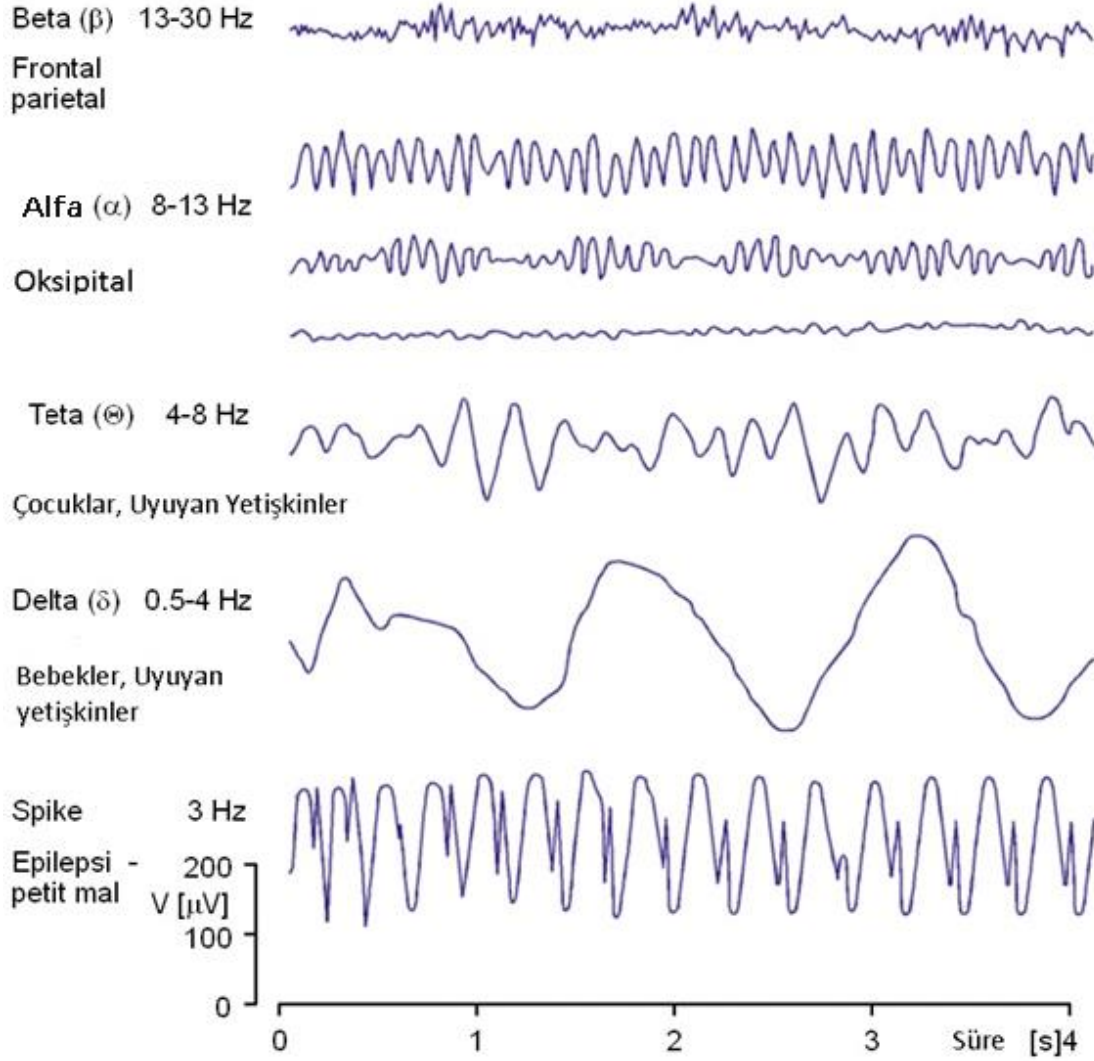
Büyük hücre gruplarının aktivitesini kaydederek insanda uyku, uyanıklık, rüya gibi fizyolojik ve epilepsi gibi fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Ayrıca, elde edilen kayıtlar nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir. EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Diğer elektrot, aktif elektrottan uzak bir bölgeye, kulak memesi gibi potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana yerleştirilir. Bu elektrotta referans ya da indifferent elektrot adı verilir. Klinikte EEG kaydı yapılırken beynin çeşitli yerlerine çok sayıda aktif elektrot yerleştirilir. Bütün kayıtlarda ya bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt) veya iki aktif elektrotun arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir. Önceleri EEG dalgalarının korteksteki nöronların aksiyon potansiyellerinin toplamı olduğu sanılmıştı. Daha sonra, derin anestezide ve hipoksida aksiyon potansiyellerinin kaybolduğu, fakat yavaş EEG potansiyellerinin devam ettiği görüldü. EEG dalgalarının oluşumunda aksiyon potansiyellerinin de katkısı vardır fakat bu çok azdır. Kaydedilen kaba potansiyellerin büyük çoğunluğunu dikine olarak yerleşmiş bulunan piramidal hücrelerin aynı anda aktive edilmeleri sonucu görülen postsinaptik potansiyeller meydana getirmektedir. Bu potansiyellerin cebirsel toplamı sonucunda EEG potansiyeli ortaya çıkar. Kaba potansiyellerin gerçek şekli ve biçimi postsinaptik potansiyellerin yerine ve şekline bağlıdır. Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20–100 mikrovolt kadardır. Kafatası ve deri, EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapıdadır ve çeşitli şartlarda değişebilir (Schmidt, 1989; Miller ve ark.,1992).

Klinik olarak nöbeti olan her hastada EEG anormalliği gösterilemeyebileceği gibi nöbet veya epilepsisi olmayan kişilerde de EEG anormalliği görülebilir. Nöbeti veya epilepsisi olan hastalarda nöbetler arasında EEG’lerde ortalama % 70 oranında anormallik gösterilebilir. Normal durumda, EEG dalgaları frekanslarına ve amplitüdlerine göre beş gruba ayrılmaktadır. Bu dalgalar ve frekans değerleri Tablo 3’te belirtilmiştir.

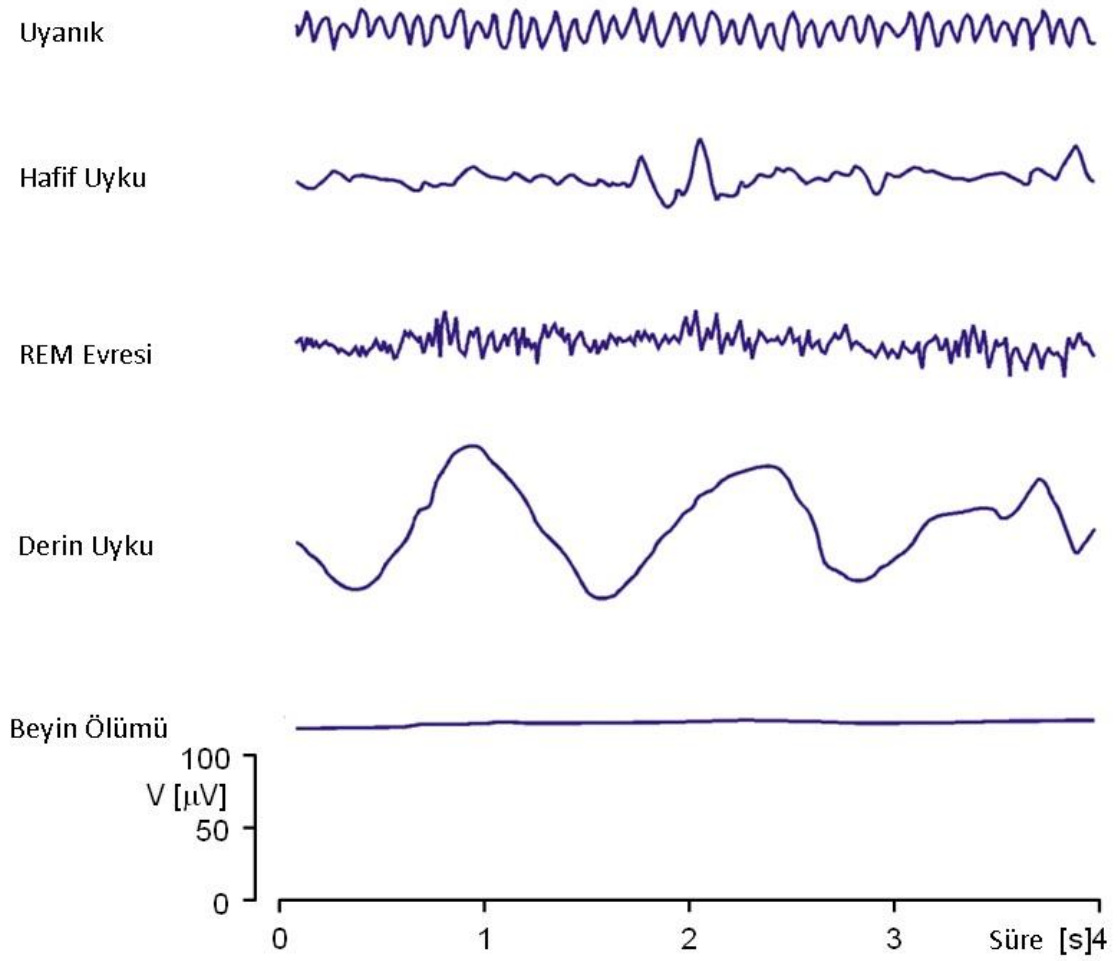
Tablo 3. EEG ile kaydedilen beş temel dalga bandı (Jing ve Takigava, 2000)

Dalga Adı	Sembol	Frekansı (Hz)	Gözlendiği Durum
Delta	$\Delta - \delta$	0,5 - 4	Yetişkinlerde uyku modu
Teta	$\Theta - \theta$	4 - 8	Yetişkinlerde aurosal, tembellik etme
Alfa	A - α	8 - 13	Gözlerin rahat kapatılışı
Beta	B - β	13 - 30	Uyarı çalışmasında, meşgul aktif ya da endişeli düşünme, etkin konsantrasyon, stres, ankisiyete
Gama	$\Gamma - \gamma$	30 - 40	Belirli motor beyin işlevleri

Tipik bir EEG kaydında alınan dalgaların frekans ve amplitüdü yaşa, habitüel duruma, bilinç düzeyinde ve beyin fonksiyonlarında oluşan değişimlere göre farklılıklar gösterir. Şekil 3 ve Şekil 4'te bu değişimlere göre oluşan EEG dalgalarından örnekler verilmiştir.



Şekil 3. EEG dalgalarından örnekler (Malmivuo ve Plonsey, 1995)



Şekil 4. Bilinç düzeyine bağlı EEG aktivitesi (Malmivuo ve Plonsey, 1995)

2.10.1. Delta ve Teta Dalgaları

8 Hz'in altındaki frekans bandında yer alan, yani 1/8 milisaniyeden daha uzun süreli EEG aktivitesi şeklindedir. En düşük frekanslar deltadır. 4 Hz'den düşüktür ve derin uykuda görülür. Her iki dalga normal erişkinlerde uykunun çeşitli safhalarında görülen yüksek genlikli dalgalardır. Teta dalgası hipokampus ve limbik sistem aktivitesi ile de yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir. Teta ve delta dalgaları yavaş dalgalar olmasına rağmen teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileşeni olduğu belirtilmiştir (Timofeeva ve Gordon, 2007). Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların oluşumunda farklı nöronal prensiplerin etkili olduklarını göstermektedir. Özellikle çocukların pariyetal ve temporal

bölgelerinde gözlenmekle birlikte bazı erişkinlerde duygusal stresler sırasında ortaya çıkabilir. Yaratıcılık ve öğrenmede gözlendiği gibi birçok beyin hastalıklarında da oluşabilir. Delta dalgaları; EEG' nin sıklığı saniyede 3,5 Hz'ten az olan tüm dalgalarını içerir. Çok derin uykuda çocuklukta ve ciddi organik beyin hastalıklarında ortaya çıkar. Teta ve delta dalgalarının ikisinin de normal bir uyanıklık EEG sinde görülmesi istisnai durumlar dışında anormaldir (Guyton, 2007).

2.10.2. Alfa Dalgaları

Temel aktivite yaşa göre değişmekle birlikte normal bir erişkinde uyanık ve gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam bir istirahat halinde, pariyeto-okspital bölgelerde 8-13 Hz frekansında, 20-60 μ V yüksekliğinde bir aktivite görülür. Bu aktivite "alfa aktivitesi" olarak isimlendirilir. Alfa aktivitesi gözler açılınca kaybolur ya da baskılanır. Görme korteksinde alfa dalgaları IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilir (Timofeeva ve Gordon, 2001). Alfa dalgaları beyin sapı aktive edici sistemini de içeren diffüz talamo-kortikal sistemdeki spontan negatif feedback salınımlarının sonucu oluşur (Guyton, 2007).

2.10.3. Beta Dalgaları

Sağlıklı bir insanda frontal bölgeden elde edilen kayıtlarda daha belirgin kaydedilir. Uyaranların varlığında ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur. Beta ritmi EEG'nin en küçük (5-10 mikrovolt), fakat en yüksek frekanslı (13-30 Hz) dalgalarıdır. Kaynağı kortekstir. Beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolur. MSS'nin aktivasyonu veya zihinsel rahatlık halinin bozulması ile ortaya çıkar (Schmidt, 1989; Ferri ve ark., 2001).

2.10.4. Gama Dalgaları

Süratli hareketlerde oluşan beyin dalgalarıdır. Amplitüdleri düşük, frekansları 30-50 Hz arasındadır. Özellikle insanda yapılan deneyler, 40 Hz' lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuşsal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir (Başar ve ark., 2001). Bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir

çalışmada meditasyona katılan insanlarda beynin aktif bölgesinde paroksizmal gama dalgalarının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Vazquez ve ark., 2013).

2.11. Fiziksel Aktivite ve Epilepsi

Epilepsi kronik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen hastalığın ciddiyeti ve prognozu değişkendir. Bununla birlikte, hastalık hikayesi ve oluşan ruhsal durum, pek çok epilepsili hastada yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Epilepsili hastalarda sıklıkla görülen sosyal sorunlar; sosyal izolasyon, sosyal adaptasyon sorunları, benlik saygısında azalma, okul performansında düşme, iş bulmada güçlükler, sosyalliğin ve evlilik yaşamının negatif yönde etkilenmesidir. Epilepsinin doğrudan etkileri kişinin günlük fonksiyonlarını etkileyebilir, mesleki ve sosyal işlevselliğini azaltabilir. Bu sorunların en önemli nedeni, nöbet geçirme ile ilgilidir. Nöbetler arası süre, uzun bile olsa epilepsi hastaları sürekli olarak yeni bir nöbet geçirme korkusu yaşarlar. Tekrarlayan nöbetler; hastaların eğitimini, iş hayatını, araba kullanmasını, aile ve sosyal ilişkiler kurmalarını ve geliştirmelerini engelleyebilir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında epilepsili bireyler; bedensel ve ruhsal sağlıklarının bozuk olduğunu, yaşama bağlılıklarının azaldığını ve toplumsal görevlerini yerine getirmediğini düşünmektedirler (Soslu, 2011).

Epilepsili pek çok hasta; sedenter bir yaşam sürmekte, fiziksel aktiviteye katılmamaktadır. Yapılan araştırmalarda, epilepsili bireylerin, normal bireylere göre daha az fiziksel aktiviteye katıldığı saptanmıştır. Ayrıca çoğunun takım ve diğer grup aktivitelerinden kaçındığı görülmüştür (Soyuer ve Erdoğan, 2011).

Fiziksel aktivite eksikliği, birçok sorunla beraber kendini gösterir. Egzersiz yapmayan sağlıklı bireyler gibi epilepsi hastaları da hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalıkları riski ile karşı karşıyadırlar. Egzersizin benlik saygısı, daha iyi ruh hali, azalmış stres ve anksiyete gibi psikolojik, psikososyal yararları, fiziksel aktivite eksikliği ile kaybolmuş olur (Howard ve ark., 2004). Fiziksel egzersiz ve spor, MSS'yi etkileyerek; dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi duygu durumu ilgilendiren beyin monoaminlerini artırmaktadır. Stres durumlarında cevap mekanizması olarak görev yapan Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı), uzun süreli fiziksel egzersizle baskılanmaktadır. Sporun nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların ortak yönlerinden biri, sporu ve fiziksel egzersizi bir stresör olarak kabul

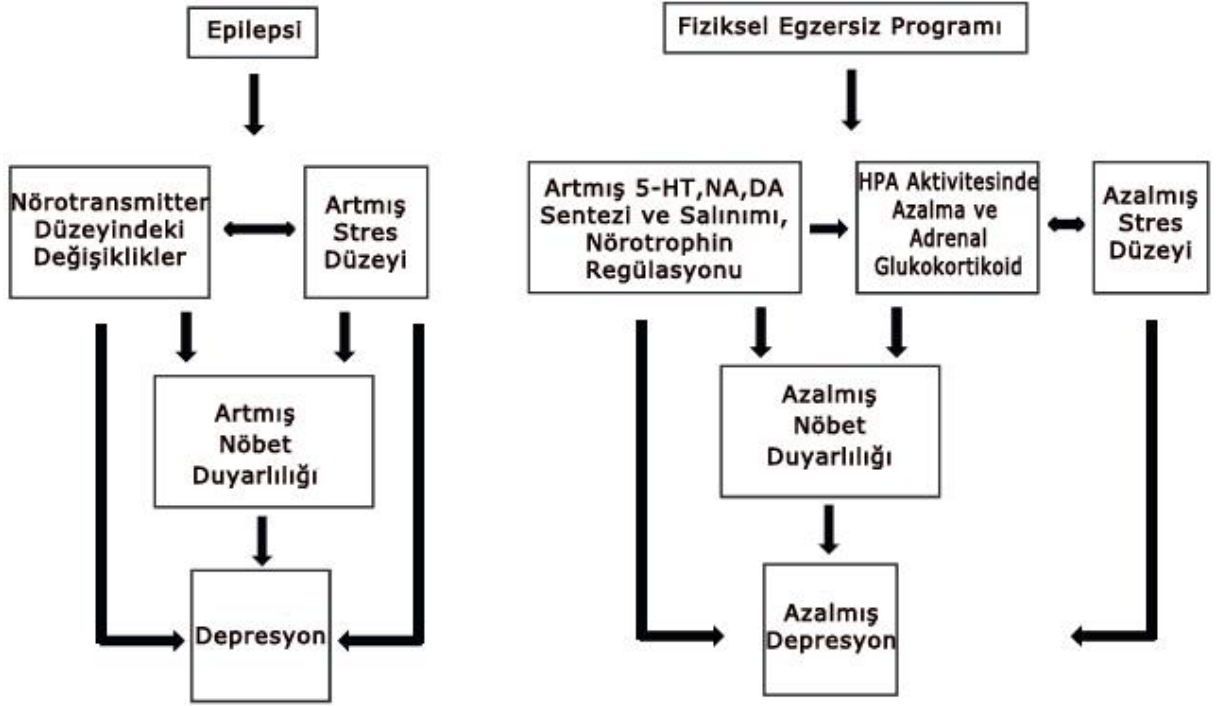
etmeleridir. Gerçekten de spor, vücudun var olan dinamik dengesini, yani homeostasisini değiştirmeye yöneliktir ve bu açıdan bakıldığında stresör olarak kabul edilmesi doğru olmaktadır. Fakat ne var ki, spor vücudun bu dengesini pozitif yönde modüle etmekte ve diğer stresörlerin etkisini daha aza indirebilmektedir. Spora bu açıdan bakıldığında “olumlu stresör” olarak nitelenmek daha doğru olacaktır. Sporun fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar; depresyon, alkol bağımlılığı ve hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde de etkili olabileceğini göstermiştir. Fiziksel aktiviteler, vücut homeostasisi üzerine önemli etkiler yaparak gerek duygudurumun düzeltilmesinde gerekse stresin azaltılmasında ilaç dışı tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır (Balcıoğlu ve Yılmaz 2013).

2.12. Nöbet Aktivitesi ve Fiziksel Egzersiz

Spora katılım önemli bir olgudur. Bireylerin sosyal ve fizyolojik gelişimi için özellikle öğrenme döneminde olan çocuklar ve gençler için sporun rolü oldukça önemlidir. Epilepsili hastalarda egzersizin birçok yararının olduğu bilinmektedir. Ancak uygun öneriler yapılmadan önce bazı etmenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Spor etkinlikleri sırasında nöbet sıklığı azdır ve egzersizin akut olarak antiepileptik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok epilepsi hastası, kendine olan güvenlerini kazanması ve sosyal hayata uyum sağlamalarını kolaylaştırmak amacıyla spor etkinliklerine katılması konusunda teşvik edilmelidir (Uysal ve Ercan, 2005).

Egzersizin ve kassal aktivitelerin, EEG’deki epileptiform aktiviteyi azalttığına ve hastalarda pozitif etki oluşturduğuna dair çalışmalar literatürde oldukça fazladır. Şekil 5’te egzersizin, depresyonun azaltılmasında, metabolizmada oluşturduğu fizyolojik durum gösterilmiştir.



Şekil 5. Egzersizin depresyonu azaltmadaki fonksiyonu (Arida ve ark., 2012)

Eriksen ve ark. (1994), 15 haftalık uzun süreli egzersiz programında dirençli epilepsi hastası olan kadınların nöbetlerinin sıklığında anlamlı düzeyde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde, Horyd ve ark. (1981) bisiklet egzersizi yapan 43 hastada, EEG deşarjlarının azaldığını tespit etmişlerdir. Peixhinho-Pena ve ark. (2012), yaptıkları bir çalışmada, dayanıklılık egzersizi uygulanan sıçanların nöbet sıklığında anlamlı düzeyde azalma olduğunu saptamıştır. Nakken ve ark. (1990)'nın yaptıkları bir çalışmada toplam 21 kişilik gruba (11 kadın, 10 erkek) dört haftalık yoğun aerobik egzersiz programı uygulanmış, egzersiz öncesi ve sonrası ölçümlerde nöbetlerin ortalama frekansında bir değişiklik olmadığı görülmüş; ancak kontrol edilemeyen nöbetlere sahip epilepsili hastaların genel sağlık düzeylerinde ve psikolojilerinde olumlu etkiler gözlenmiştir. Sadece altı hastada egzersiz esnasında nöbet meydana gelmiş fakat nöbet tiplerinin egzersiz ile ilişkisi olmadığı düşünülmüştür.

Stres nöbet gelişimini tetikleyen en önemli nedenlerden biridir. Düzenli egzersiz uygulaması hastaların kendilerine güvenlerini geliştirir ve stres ile baş etmede önemli bir yoldur. Egzersiz sırasında açığa çıkan bazı maddelerin antiepileptik etki göstererek EEG'yi düzeltebileceği düşünülmektedir. Egzersiz sırasında dikkatin bir noktaya

odaklanması ve artmış konsantrasyonun antiepileptik bir etki gösterebileceği belirtilmiştir. Ancak böyle bir etkinin hangi mekanizmayla olduğu bilinmemektedir (Uysal ve Ercan, 2005). Ayrıca yoğun fiziksel aktivite, serum laktat seviyesini arttırarak, metabolik asidoza neden olmaktadır. Asidozun korteks uyarısını azalttığı ise uzun süredir bilinmektedir. Bir başka açıklama ise, egzersiz esnasında, artmış mental aktivite ve konsantrasyonun da nöbetlerin azalmasında bir rol oynayabildiğidir. Çalışmalar, öğrencilerin hoşlandıkları ve konsantre oldukları fonksiyonları yaparken, EEG üzerindeki epileptiform aktivitenin azaldığını göstermiştir. Fiziksel aktivite esnasında, beyin farklı duyu organlarından sayısız sinyaller alır. Bu artmış duyu girdileri, nöbetlerin azalmasında önemli bir rol oynayabilir. Egzersiz esnasında üretilen endorfinler, doğal bir antikonvülsan olarak fonksiyon görebilir. Çünkü B-endorfinler, epileptiform deşarjları azaltmaya eğilimlidir (Soyuer ve Erdoğan, 2011).

2.13. Epilepsili Hastalarda Fiziksel Egzersizin Etkileri

Epilepsi hastalarında, egzersiz ile kendini gösteren riskler önemli olmakla beraber hareketsiz bir yaşam tarzının oluşturduğu riskler de dikkate alınmalıdır. Dünyada yetişkinlerin yaklaşık %55'i fazla kiloludur ve her yıl 300 bin kişi obeziteye bağlı bir hastalıktan hayatını kaybetmektedir (Howard ve ark., 2004).

Birçok aile ve okul yöneticisi, epileptik öğrencilerin spora katılımını engellemek için birçok bahane ileri sürmektedir. Epileptik çocuklarda ciddi yaralanmalar nadir görülen bir durumdur. Çocuğun sınırlanması ve sosyal ortamdan izolasyonu, onun psikolojik açıdan gelişmesine zarar vermektedir. Aksine birçok başarılı epileptik sporcu vardır ve (Haenggeli, 1988; Dubow ve Kelly 2003) epilepsi olan bir sporcunun maraton yarışmalarına katıldığı, ne yarışma süresince ne de sonrasında bir nöbet geçirdiği belirlenmemiştir (Leppik, 2006).

Epilepsili hastalarının fiziksel aktiviteye katılımdan daima uzak durarak sedanter bir yaşam sürdürdükleri görülmektedir (Nakken ve ark., 1990). Epilepsili hastaların, yüksek vücut kitle endeksine sahip olduğu belirtilmiş ve özellikle bayan hastalarda yüksek yağlanma oranı tespit edilmiştir. Ayrıca epilepsi hastalarında aerobik dayanıklılıkta, kas kuvvet ve esnekliğinde önemli azalma olduğu saptanmıştır (Howard ve ark., 2004). Epilepsili hastalarda, genel topluma kıyasla kendine güven duygusunun daha az olduğu ve bu hastalarda anksiyete ve depresyon oranlarının da daha fazla

olduğu bildirilmiştir. (Uysal ve Ercan, 2005). İntihar oranının, popülasyonun 5 katı olduğu tahmin edilirken, işsizlik normal popülasyonun iki katı kadardır. Bir çalışmada, bu hastaların %68'inde yakın arkadaşlık ilişkileri kuramama, sadece %8'inde evliliğin görölmesi gibi sonuçlar gözlenmiştir (Soyuer ve Erdoğan, 2011). Böylece epilepsili hastalarda, onların hastalıklarının sonucu olarak emosyonel problemler görölmekte ve bu da onların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Bu yönüyle, epilepsili hastalarda egzersizin psikolojik etkileri de araştırılmıştır. Çilli ve ark. (2010), epilepsili hastalarda obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) sıklığı, semptomatolojisi ve ilişkili etkenlerini araştırmış ve epilepsi polikliniğine gelen hastalarda bulunan %5,8'lik OKB sıklığı, toplumda bildirilen yaşam boyu (%0,8-3,2) ve nokta (%0,1-1,5) yaygınlık oranlarından daha yüksek bulmuştur.

2.14. Epilepsi ve Egzersiz Türü

Epilepsili hastaların yapabileceği ve yapması tavsiye edilmeyen spor türleri ile ilgili farklı değerlendirmeler mevcuttur.

2.14.1. Mücadele ve Temas Sporları

Mücadele ve sert temas gerektiren sporlara aktif olarak katılan herhangi bir epileptik olay literatürde yer almamaktadır. Bu durum, mücadele ve temas gerektiren aktivitelerin nöbetleri artırdığı yönündeki hipotez ile çelişmektedir (Howard ve ark., 2004).

Cantu (1998), Livingston ve Berman (1973), Fountain ve May (2003), boksörlerin epileptik nöbeti tetikleyen herhangi bir risk içinde olmadıklarını belirlemiştir. Ancak buna rağmen özellikle baş bölgesine darbe alma ihtimali bulunan spor aktiviteleriyle ilgili, uzmanlar arasında tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Literatürde mücadele sporları ve boks ile ilgili herhangi bir spesifik nöbet riski bulunmamasına rağmen Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Pediatri akademisi, epilepsi hastalarının bu sporlara aktif katılımını riskli bulmuştur (Howard ve ark., 2004).

Tekrarlayan hafif kafa travmalarının nöbetleri arttırdığına dair bir veri yoktur. Bu nedenle futbol, amerikan futbolu ve rugby gibi sporların yapılması genellikle sakıncalı değildir. Ancak oyun sırasında başı koruyucu kasklar kullanılması önerilebilir. Bu tip sporların epilepsi tanısı yeni konulan ve nöbet seyri henüz bilinmeyen hastalarda

önerilmemesi daha doğrudur (Soslu, 2011). Buna rağmen halen, epilepsili hastaların temas sporlarına katılmalarına karşı olan uzmanlar da vardır. Tekrarlı kafa travmalarının ilave bir nöronal hasara ve kayba neden olabileceğini, bu durumun da epilepsiyi arttırabileceği savunulmaktadır (Howard ve ark., 2004).

2.14.2. Aerobik Sporlar

Pist koşuları, basketbol, çim hokeyi, sabit bisiklet egzersizi gibi aktiviteler, epilepsili hastalarda herhangi bir risk faktörü içermemekle birlikte uygun hazırlanmış diyet programı ile metabolizmayı daha olumlu etkileyecektir. Daha önceden de belirttiğimiz gibi aerobik egzersizler nöbet spike frekansını düşürebilir ve ileride gerçekleşecek bir çok sağlık problemi risklerini azaltabilir, aynı zamanda psikolojik bir destek olarak kendini gösterir (Howard ve ark., 2004).

Bisiklete binme, paten yapma ve kay kay gibi tekerlekli sporların belirgin bir sakıncası yoktur. Çocuklar bisiklete binmeyi severler ve en sık yaptıkları etkinliktir. Epilepsili hastalarda bisiklete binmenin belirgin bir tehlike oluşturmadığı düşünülmektedir (Wirrell ve ark., 1996; Uysal ve Ercan 2005).

Epilepsili hastalar için genellemeler yapmak doğru bir uygulama gibi görünmemektedir. Çünkü her hastanın nöbetlerinin tipi, şiddeti ve etkisi farklıdır. Böylece, uzmanın epilepsili hastaya önerilecek fiziksel aktivite tipini belirlemeden önce, onun hastalık hikâyesini iyi bilmesi gerekmektedir. Fiziksel aktivitenin nöbet sıklığı üzerine olan etkileri konusundaki tartışmalardan öte, fiziksel aktivitenin pozitif etkilerinden dolayı, bu hastalar aktiviteye teşvik edilmelidir.

Spor aktivitelerinde yaygın olan branşlar seçilmelidir. Genel olarak dalış, yüksek irtifa dağcılık sporu gibi metabolik dengesizliği oluşturan sporlardan kaçınılmalıdır. Ayrıca bilinç kaybı ve ciddi yaralanmalara neden olan potansiyel sporlar da yapılmamalıdır (Soslu, 2011).

2.14.3. Su Sporları ve Yüzme

Su sporları (yüzme, kürek, kano, rafting, yelken, balık tutma, skuba dalışı), kardiyovasküler sistemi ve kas sisteminin geliştirilmesi açısından etkili aktiviteler olmasına rağmen; nöbet sırasında meydana gelebilecek boğulma riski açısından çok dikkat ve önem taşır. Ancak, nöbetler kontrol altında ise ve hastanın yanında bir

gözetmen bulunuyorsa su sporları ve yüzmenin güvenli olduğu düşünülmelidir. Hastanın yanında bir gözlemci olduğu sürece epilepsili hastalarda yüzmenin bir sakıncası yoktur. Genellikle, hastanın tecrübeli ve nöbet sırasında ne yapılacağını bilen bir kişi (arkadaş veya hastanın bir yakını) ile birlikte yüzmesi önerilir. Eğer mümkünse göl, nehir veya denizden çok havuzda yüzmeleri ve omuz hizasından daha derin bir boyda yüzmeleri uygundur. Skuba dalışı, kontrol edilemeyen aktif epilepsi hastalarında tavsiye edilmez. Kürek sporu, balık tutma nöbet sırasında denize düşme riski açısından tehlikeli olabilir. Bu nedenle hastaların can yeleği kullanmaları ve eğer nöbetleri sıkırsa bu tip etkinliklerin yapılmaması önerilmektedir (Wirrell ve ark., 1996; Howard ve ark., 2004; Uysal ve Ercan, 2005).

2.15. Epilepsili Hastalara Tavsiye Edilen Spor Uygulamaları

a- Yapılmaması Gereken Aktiviteler

- Scuba dalışı
- Paraşütle atlama
- Yüksek rakım tırmanışları
- Planör
- Uçma sporları
- Havacılık
- Motor yarışları
- Boks

b- Önlem ve Gözetim Gerektiren Aktiviteler

- Su kayağı
- Yüzme
- Kano
- Rüzgar sörfü
- Yelken

c- Nöbet Tipinin Bilinmesi Gereken Aktiviteler

- Bisiklet yarışları
- Paten
- Ata Binme
- Jimnastik (Linschoten ve ark., 1990)

Risk açısından özetlemek gerekirse,

a- Yüksek Risk içeren Aktiviteler

- Düşme tehlikesi bulunan sporlar (tırmanma, paraşüt, paralel bar, yüksek dalış atlamaları, motor yarışı...)

b- Orta Derecede Riskli Aktiviteler (Denetim Ve Kontrol Gerekir)

- Yüzme, bisiklet, binicilik, paten, kayak, su kayağı, yelken, sörf, kano...

c- Düşük Riskli Aktiviteler

- Kondüsyon etkinlikleri (maraton, triatlon, cross-country kayağı...)

d- Risk Bulunmayan Aktiviteler

- Futbol, basketbol, beyzbol, egzersiz bisikleti, koşu, yürüyüş... (Dubow ve Kelly, 2003).

Epilepsili bir hasta, spor yapmak istediğinde nöbete neden olabilecek bazı tetikleyici sebepleri dikkate almalıdır. Nöbetlere neden olacak hususlar şu şekilde özetlenebilir:

- Aşırı yorgunluk
- Uykusuzluk
- Yüksek rakımlı yerlerde yapılan spor etkinliklerine bağlı gelişen hipoksi
- Elektrolit kaybı sonucu gelişen hiponatremi
- Dehidratasyona bağlı gelişen hipernatremi
- Aşırı fiziksel etkinlik ve ısıya bağlı gelişen hipertermi
- Etkinlik öncesi yetersiz beslenmeye bağlı gelişen hipoglisemi (Sirven ve Jay, 1999; Uysal ve Ercan, 2005).

Hastaların; aşırı yorgunluk, dehidratasyon ve hipoglisemi gibi durumlardan kaçındıkları sürece spor yapmalarında herhangi bir sakınca olmayacağı saptanmış ancak bazı hastalar ve spor türleri için zarar olasılığına işaret edilmiştir. Bu nedenle genel ve kesin kısıtlamalar yapmadan önce hastalar ayrı ayrı ele alınarak kararın her biri için ayrı verilmesi gerekir (Sirven ve Jay, 1999).

2.16. Klinik ve Deneysel Çalışmalarda Koşubandı Egzersizi

Koşubandı egzersizi son zamanlarda biyokimya, fizyoloji ve davranışsal çalışmalarda, akut ve kronik egzersizin oluşturduğu stresin moleküler analizinde kullanılan yaygın bir yöntemdir. Araştırmacılar bu yöntemi köpek (Torres ve ark., 2013), tavşan (Howard ve ark., 1992), sığır (Bruckmaier ve Blum, 1992), ördek (Nudds ve ark., 2010) ve kemirgenler (Hosseini ve ark., 2013) gibi çok geniş bir yelpazede tercih etmişlerdir.

Koşubandı egzersizi, spontan tekerlekli koşu ve yüzme içeren egzersiz formlarından, yapılan iş gücünün kolay hesaplanması açısından çok daha avantajlıdır. Buna ek olarak eğer hayvanların metabolik değerleri (oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi), submaksimal ve maksimal egzersiz esnasında belirlendiğinde, egzersizin yanıtlarına göre sıçanların maksimal aerobik kapasiteleri (VO_2Max) etkili ve doğru bir şekilde iş yüküne göre hesaplanabilmektedir. Diğer bir avantajı da, araştırmacı egzersizin süresini ve yoğunluğunu kontrol altında tutabilir.

$VO_2 max$, dayanıklılık kapasitesi ve kalbin fonksiyonel durumu; tipik olarak koşu bandındaki çalışmalarda, egzersiz ya da fitness performansının değerlendirilmesinde araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir. Bir kişinin veya sporcunun fiziksel bir aktiviteyi (egzersiz, antrenman gibi) yerine getirmedeki yeterlilik kapasitesinin derecesi ve çeşitli fiziksel antrenman uygulamalarının etkinlik derecesi, o kişinin “maksimum performansı” olarak değerlendirilir. Maksimum performans değerlendirmesinde ana amaç, fiziksel aktivite sırasında iskelet kaslarında aerobik ve anaerobik metabolizmayla açığa çıkan enerji miktarının değerlendirilmesidir (Yıldız, 2012). VO_2max 'ın değerlendirilmesi için hava tüpleri ya da maskeleri kullanılır (Bedford ve ark., 1979; Brooks ve White, 1978). Hayvanlarda dayanıklılık testinin değerlendirilmesi için, dikkatli deneysel koşullar altında denek, yorgunluk noktasına ulaştırılır ve koşubandı egzersizi bu anlamda yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Dayanıklılık kapasitesinin tanımlanması için hazırlanan çoğu test, submaksimal bir hızda, motorlu bir koşubandı üzerinde, hayvanın koşubandının hızına ayak uydurma düzeyinin bittiği noktadaki yorgunluk düzeyine ulaşmasıyla belirlenir (Fuller ve ark., 1998; Rodrigues ve ark., 2003; Wisloff ve ark., 2001). Kalp fonksiyonlarının kullanılarak egzersiz protokolünün belirlenmesinde ise aşırı yorgunluk, dispne ve angor,

ventriküler taşikardi ve hipertansiyon belirtileriyle teste son verilir (Pınarlı ve ark., 1993).

3. MATERYAL ve METOT

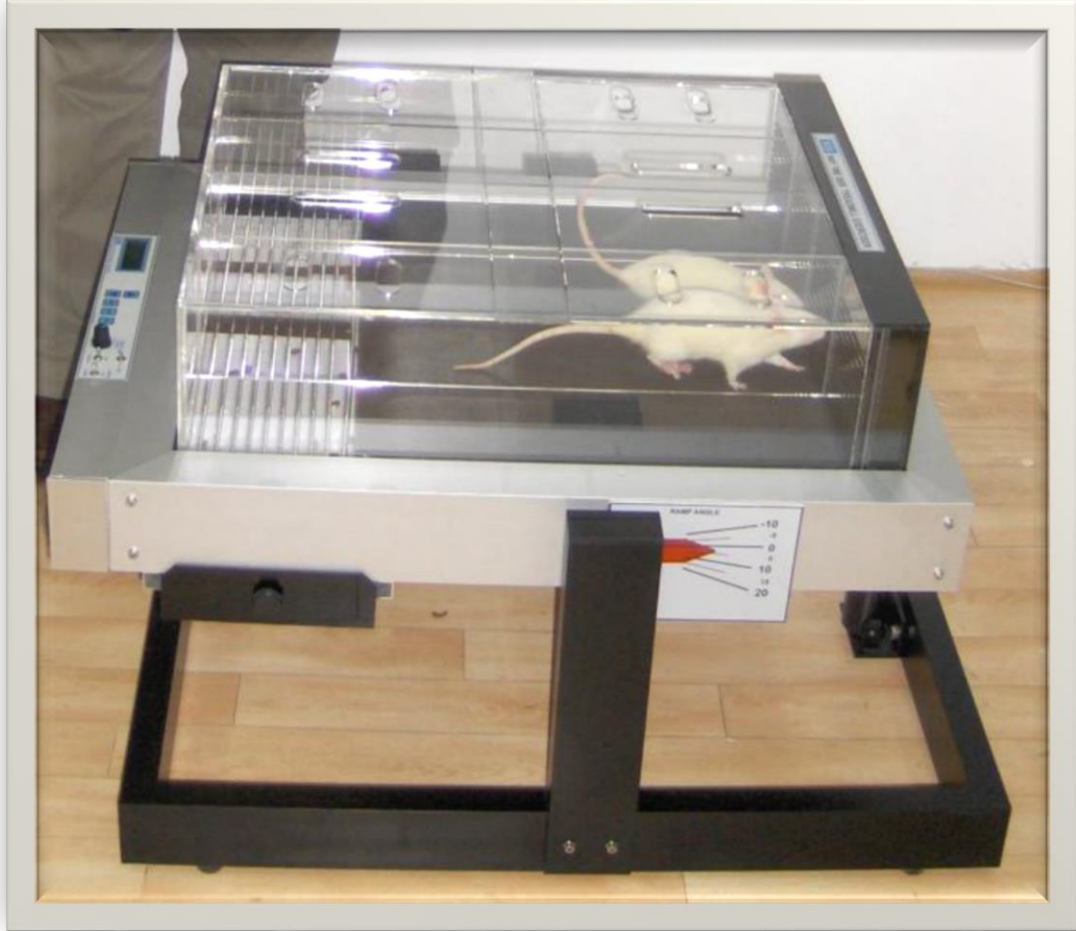
3.1. Koşubandı (Treadmill) Egzersiz Programı

Sunulan çalışmada ağırlıkları 280-350 gram olan Albino Wistar cinsi 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Bu sıçanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Bu merkezde hayvanlar yem ve su kısıtlaması olmaksızın doğal aydınlık-karanlık döngüsünde 80-100 günlük oluncaya kadar yetiştirildi.

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

Sıçanlara, 13 hafta boyunca haftada beş gün Rico'nun (Rico ve ark., 1999) koşu bandı egzersiz protokolü modifiye edilerek Tablo 4, Tablo 5, ve Tablo 6 'da görüldüğü gibi, hafif (15 dakika, n:8), orta (30 dakika, n:8) ve yüksek (60 dakika, n:8) düzeyde, haftanın beş günü (pazartesi-cuma), saat 10.00-12.00 arasında uygulandı. Fiziksel egzersiz süreci boyunca oluşma ihtimali olan stresi engellemek amacıyla koşu bandına alıştırma egzersizi, her gün beş dakika koşu bandının en düşük hızında 14 gün boyunca uygulandı. Hayvanların koşuya motivasyonunda zorunlu egzersiz devamlılığı sağlamak için elektriksel uyarıcı uygulanarak 1-6 mA arası kademeli elektrik şokundan yararlandı. Sıçanlar, en son egzersiz yaptırıldıktan hemen sonra ECoG kayıtları için hazırlandı. Çalışmada, uluslararası CE belgesi olan 4 kulvarlı "May Time 0804 Animal Treadmill" modellenmiş koşu bandı kullanıldı.

Şekil 6’da yer alan; deney hayvanları, fare ve sıçanlarda zorunlu egzersiz uygulamaları, yorgunluk ve doping testleri için özel tasarlanan koşu bandının teknik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 6. May time 0804 animal treadmill

Monitor: 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.

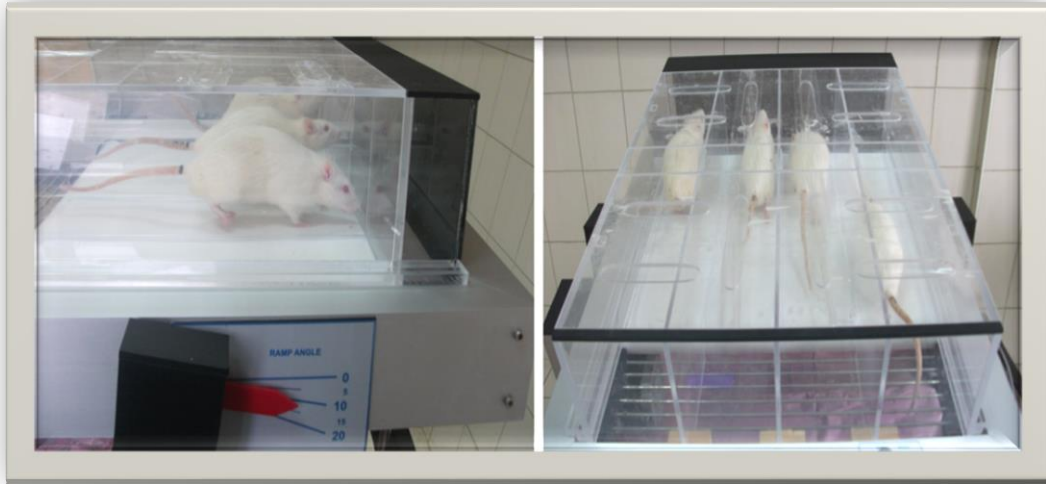
Hız: Koşu bandının hızı 0–3,5 km aralığında ayarlanabilir ve dijital göstergede izlenebilir. Mikroişlemci kontrollü Step Motor tekniği ile ayarlanan hızda sabit kalma özelliğine sahiptir.

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.

Koğu Parkuru: Bant üzerindeki hayvanın rahat ve güvenliği düşünülerek koğu parkurları ayrı bölmelerden oluşmuştur. Şekil 7’de görüldüğu gibi bölmeler tamamen akrilik malzemeden olup şeffaf özelliktedir. Bant üzerine serbestçe konulup alınabildiği için temizliği çok pratiktir.



Şekil 7. May time 0804 4 kulvarlı ve ayarlanabilir eğimli animal treadmill

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

May time 0804 Animal Koşubandı Ölçüleri :

Ebat: 75x64x60 cm

Ağırlık: 42 kg

Güç: 220 V 50 Hz 300 W

Tablo 4. Koşu bandı egzersiz protokolü. 15 dakikalık egzersiz (hafif) grubunun koşu bandı hızı, eğim açısı ve koşma sürelerinin haftalık olarak değişimi

Gün	Protokol Özellikleri	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	10	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	15	15	15	15	15	15
Salı	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	15	15	15	15	15	15
Çarşamba	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	15	15	15	15	15	15
Perşembe	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	15	15	15	15	15	15
Cuma	Hız (cm/saniye)	17	19	22	28	32	37	45	45
	Eğim Açısı (°)	10	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	15	15	15	15	15	15

Tablo 5. Koşu bandı egzersiz protokolü. 30 dakikalık egzersiz (orta) grubunun koşu bandı hızı, eğim açısı ve koşma sürelerinin haftalık olarak değişimi

Gün	Protokol Özellikleri	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	10	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	30	30	30	30	30	30
Salı	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	30	30	30	30	30	30
Çarşamba	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	30	30	30	30	30	30
Perşembe	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	30	30	30	30	30	30
Cuma	Hız (cm/saniye)	17	19	22	28	32	37	45	45
	Eğim Açısı (°)	10	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	30	30	30	30	30	30	30

Tablo 6. Koşu bandı egzersiz protokolü. 60 dakikalık egzersiz (yoğun) grubunun koşu bandı hızı, eğim açısı ve koşma sürelerinin haftalık olarak değişimi

Gün	Protokol Özellikleri	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	10	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	60	60	60	60	60	60
Salı	Hız (cm/saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	5	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	60	60	60	60	60	60
Çarşamba	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	60	60	60	60	60	60
Perşembe	Hız (cm/saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı (°)	8	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	15	60	60	60	60	60	60
Cuma	Hız (cm/saniye)	17	19	22	28	32	37	45	45
	Eğim Açısı (°)	10	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15	45	60	60	60	60	60	60

Sıçanlar, 13 hafta boyunca haftada beş gün Rico'nun (Rico ve ark., 1999) koşu bandı egzersiz protokolü modifiye edilerek Tablo 4, Tablo 5, ve Tablo 6 'da belirtilen hıza, eğim açısına ve süreye göre koşturuldu.

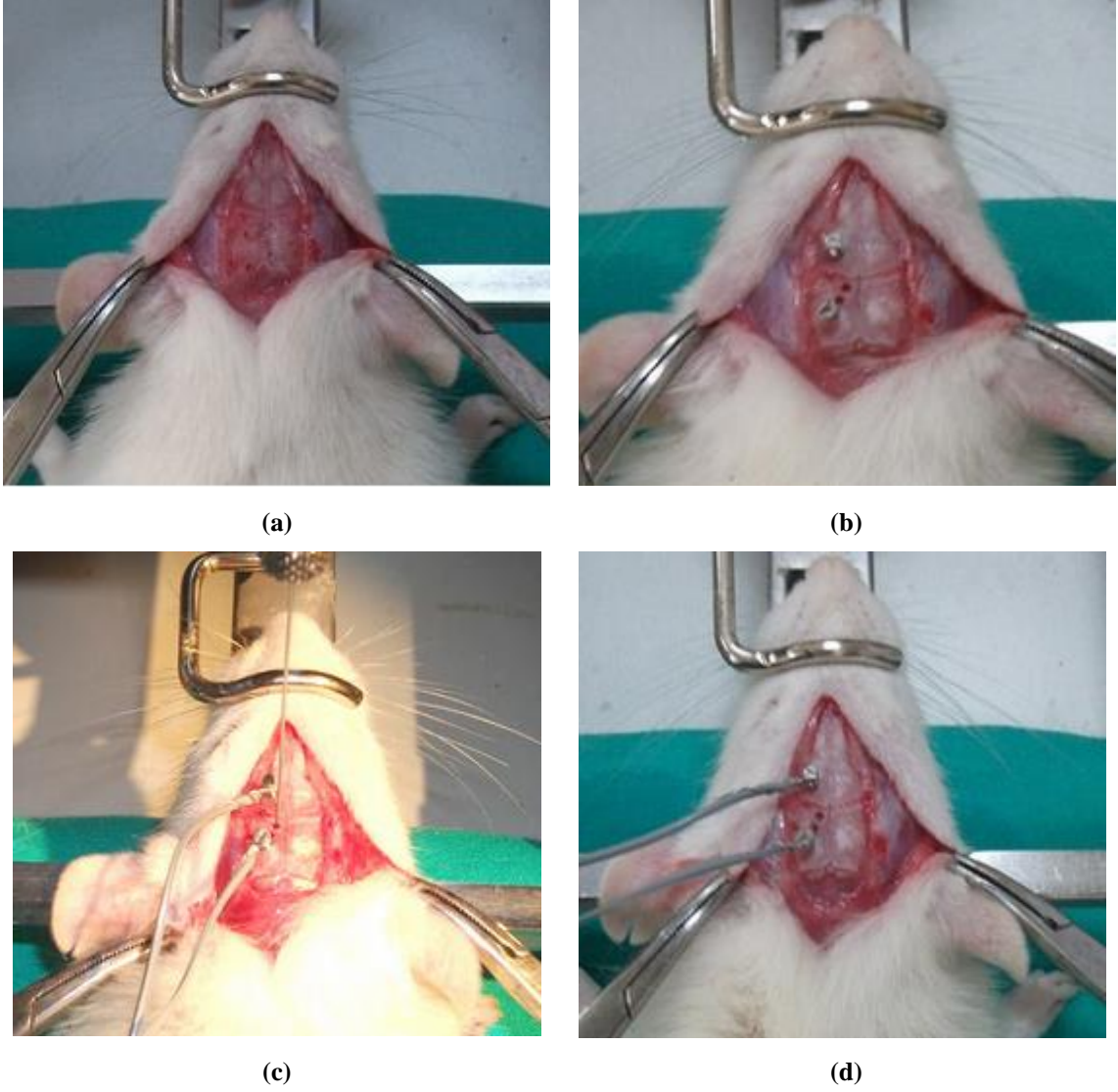
3.2. ECoG Kayıtları ve Cerrahi İşlem

Epileptiform aktivite oluşturmak üzere operasyondan bir gün önce aç bırakılan sıçanlar, 1,25 gr/kg üretan (ip) ile anesteziye alındıktan sonra başın üst kısmındaki tüyler Şekil 8’de görüldüğü gibi temizlenerek operasyon masasına sabitlendi.



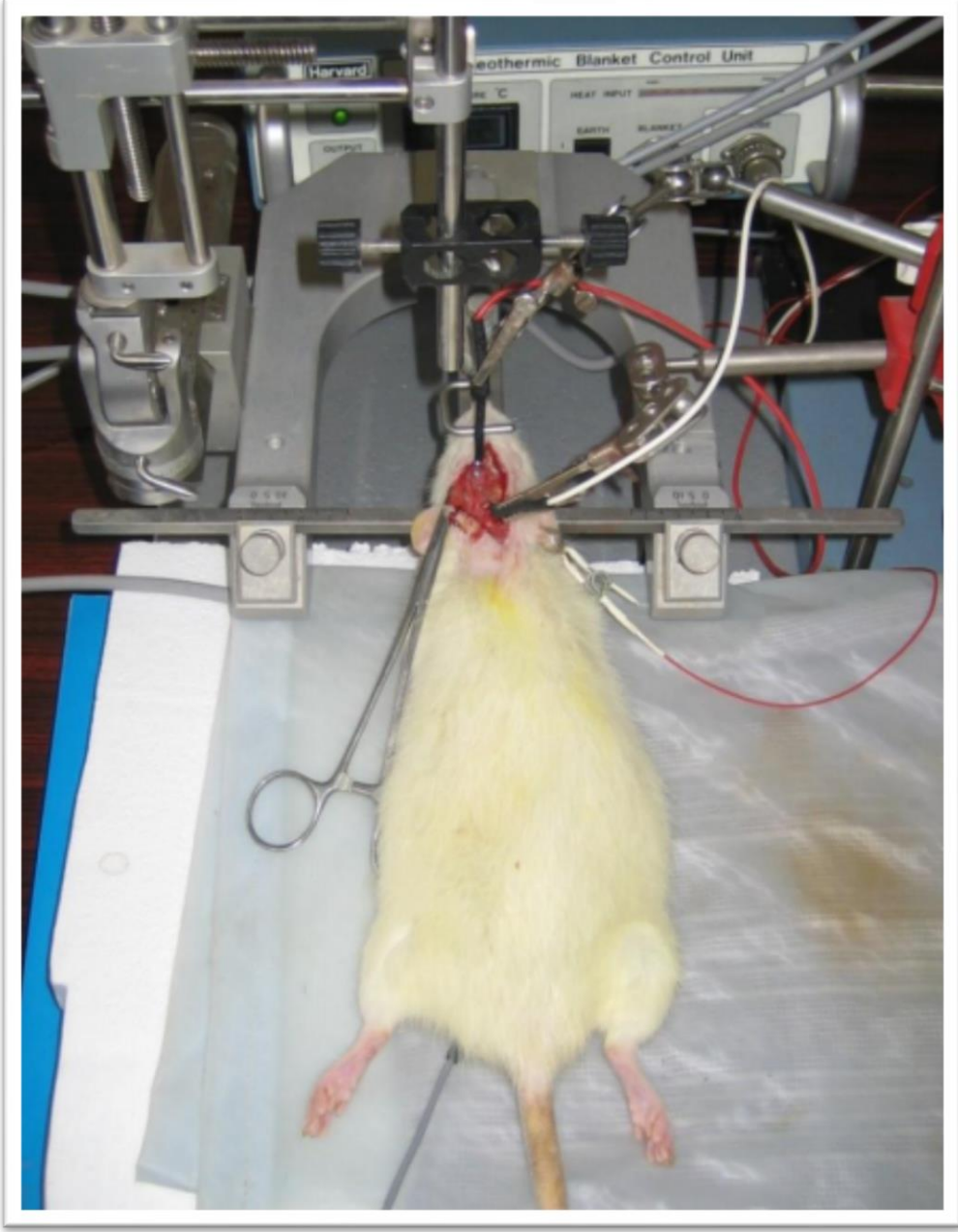
Şekil 8. Cerrahi işlem yapılacak bölgenin tıraş edilmesi

Spontan solunuma bırakılan hayvanların kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda ortalama 3 cm uzunluğunda bir insüzyonla açıldı. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra varsa küçük kanama odakları elektrokoter vasıtasıyla koterize edildi. Daha sonra bregma (referans noktası) saptandı. Stereotaksik cihaz ile bregma referans alınarak 0,2 mm çapında iki adet delik el drili yardımıyla açıldı (bregmadan 3 mm lateral, 4 mm rostral doğrultusunda bir delik; bregmadan 3 mm lateral, 4 mm caudal doğrultusunda bir delik). Açılan deliklere Şekil 9’da görüldüğü gibi özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirilerek vidalar vertikal yönde 1 mm derine iletildi.



Şekil 9. ECoG kaydı öncesi cerrahi işlem aşamaları **a-**Stereotaksi aletine sabitlenmiş sıçan **b-**Somatomotor kortekse temas edecek şekilde yerleştirilen vida görüntüsü **c-**Intrakortikal penisilin enjeksiyonu **d-** Vidalara kablolar sarıldıktan sonra veri kazanım sistemine jak-kablo ile bağlanması

Daha sonra bu vidalara bakır teller sarılarak Şekil 10'da görüldüğü gibi PowerLab veri kazanım sistemine bağlandı. Bregmanın 1,5 mm lateral, 1,5 mm kaudaline intrakortikal penisilin enjeksiyonu için bir delik daha açıldı. Epileptiform aktivite, 500 IU Penisilin-G' nin kortekse 2,5 mikrolitre hacimde, Hamilton mikroenjektör ile verilmesiyle başlatıldı.



Şekil 10. Stereotaksik cihaza sabitlenmiş, somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş albino wistar sıçandan ECoG kaydı alınması

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada 15 (kısa), 30 (orta) ve 60 dk'lık (uzun) sürelerle 90 gün boyunca haftada 5 gün (Pazartesi-Cuma) koşubandı egzersizi yapan sıçanlardaki epileptiform aktivite, elektrofizyolojik yöntemle, ECoG kayıtları alınarak incelendi.

Alınan ECoG kayıtları online olarak Şekil 11 ve Şekil 12’de gösterilen PowerLab veri kazanım sistemi ile bilgisayara kaydedildi. Deneyler sonucunda elde edilen epileptiform aktivite offline olarak bilgisayarda spike frekans ve amplitüd açısından analiz edildi. Bilgisayara kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlar Şekil 13’te görüldüğü gibi LabChart v.7.4.3 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık bölümlere ayrıldı. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spike’ların ortalama amplitüdüleri (peak-to-peak) bu yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı. Deneyde kullanılan tüm 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) kullanılarak, 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 11. Adinstruments PowerLab /4sp veri kazanım sistemi insan ve hayvan modülleri

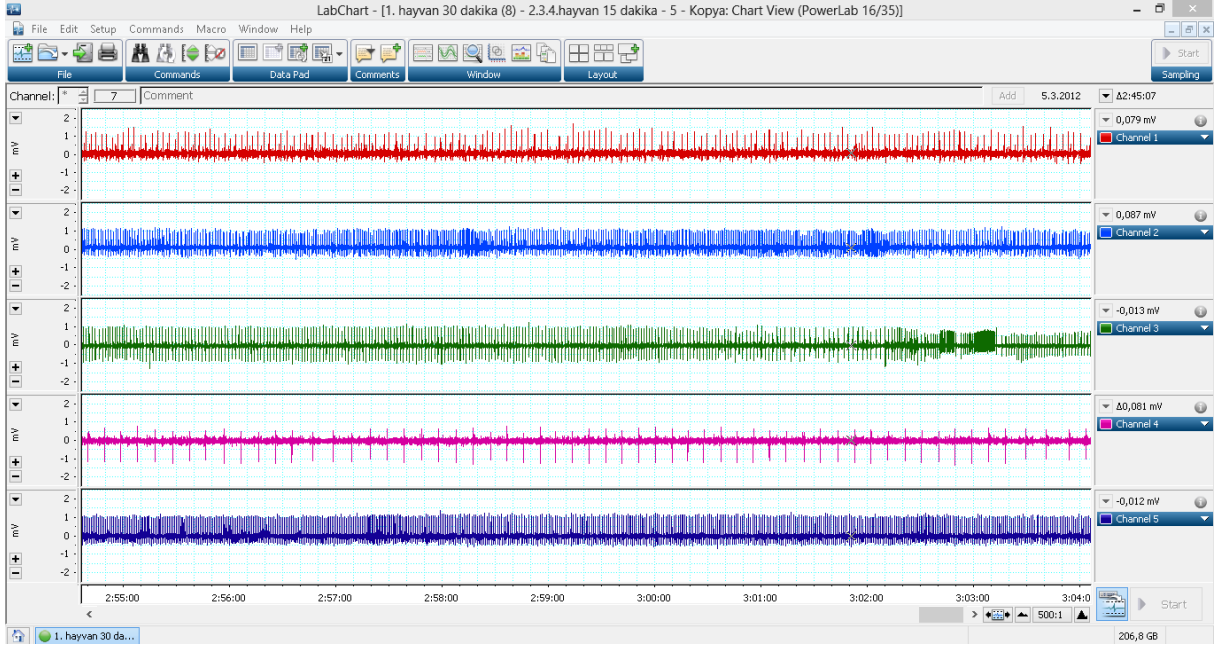


Şekil 12. PowerLab veri kazanım sistemi ve bağlantıları

3.4. Deney Grupları

Gruplar şu şekilde oluşturulmuştur:

1. Kontrol Grubu : (n:8 sıçan)
2. 15 Dk Egzersiz Grubu : (n:8 sıçan)
3. 30 Dk Egzersiz Grubu : (n:8 sıçan)
4. 60 Dk Egzersiz Grubu : (n:8 sıçan)

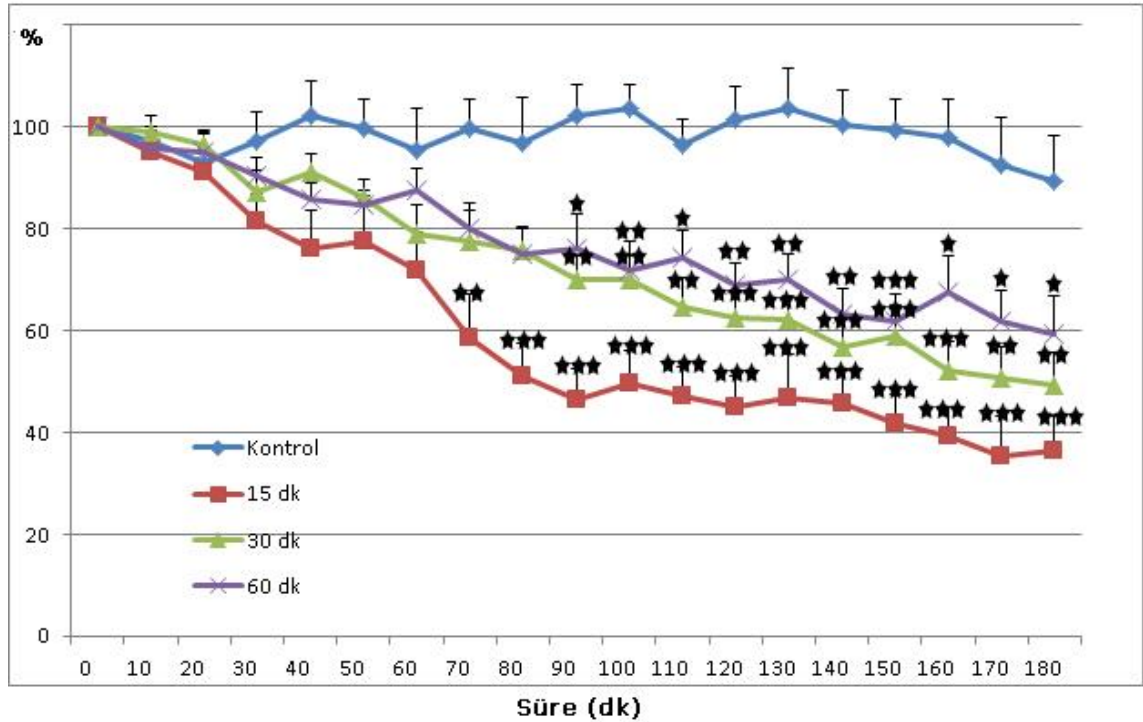


Şekil 13. Elektrofizyolojik kayıtlar için kullanılan yazılım (Adinstrument LabChart v.7.4.3)

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada; 15, 30 ve 60 dk'lık sürelerle 90 gün boyunca haftada 5 gün (Pazartesi-Cuma) koşubandı egzersizi yapan sıçanlardaki penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite sonuçları ile ilgili istatistiksel bulgular; Şekil 14, Şekil 15 ve Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10'da gösterilmiştir. Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Testlerden elde edilen sonuçlara göre p değeri, 0,05'in altında olan değişimler anlamlı kabul edildi.

Şekil 14'te bütün grupların, koşubandı egzersizinin penisilin indüklemesi ile oluşturulmuş ortalama spike frekansının yüzde değişimleri yer almaktadır. Egzersiz gruplarının tamamının % spike değişimlerinde anlamlı olarak azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).

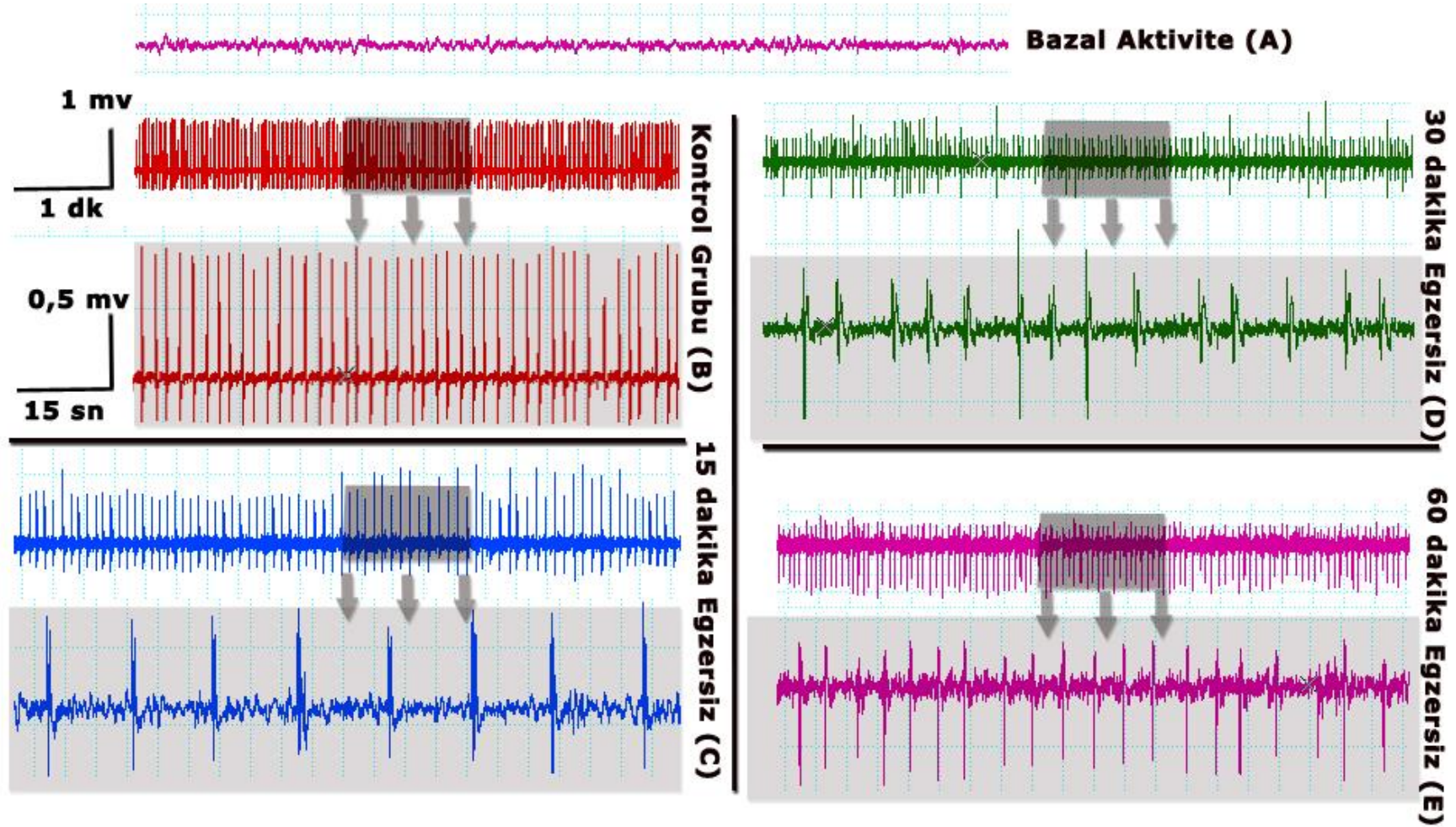


Şekil 14. Koşubandı egzersizinin penisilin indüklemesi ile oluşturulmuş ortalama spike frekansının % değişimleri $p < 0,05$: * $p < 0,01$ ** $p < 0,001$ ***

Yapılan frekans analizinde:

- 15 dk'lık koşubandı egzersizi yapan grupta penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, 70. dk'dan itibaren, epileptiform aktivitenin spike frekansı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı ve bu anlamlılığın deney sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p<0,05$).
- 30 dk'lık egzersiz grubunda epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra 90. dk'da spike frekansının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı ve bu anlamlılığın deney sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p<0,05$).
- 60 dk'lık egzersiz grubunda epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra 90. dk'da spike frekansının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı ve bu anlamlılığın deney sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p<0,05$).
- 15, 30, 60 dk'lık egzersiz gruplarında epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra alınan ECoG kayıtları, frekans analizinden sonra amplitüd değerleri analiz edildi ve egzersiz grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Şekil 15'te 120. dk'da penisilin 500 IU i.c. enjeksiyonu ile oluşan 1 dk'lık ECoG spike aktivitesinde egzersiz yapan grupların tamamında (15, 30, 60), spike frekansında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu anlamlılık özellikle 15 dk egzersiz grubunda diğer gruplardan daha yüksek düzeydedir.



Şekil 15. 120. dk' da penisilin 500 IU enjeksiyonu ile oluşan 1 dk'lık ECoG spike aktivitesi **a)** Kortekse herhangi bir madde enjekte edilmeden önceki bazal ECoG aktivite **b)** Kontrol grubu, 120. dakikada epileptiform aktivitede ortalama frekans **c)** 15 dk treadmill egzersizi sonrası 120. dakikada epileptiform aktivitede ortalama frekans **d)** 30 dk treadmill egzersizi sonrası 120.dakikada epileptiform aktivitede ortalama frekans **e)** 60 dk treadmill egzersizi sonrası 120.dakikada epileptiform aktivitede ortalama frekans

Tablo 7. Doksan gün süreyle koşubandı egzersizi yapan sıçanlardaki 30'ar dakika aralıklı epileptiform aktivitede meydana gelen yüzde spike değişimi

Gruplar	N	Spike Frekansının % Değişimi					
		Öncesi	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	150 dk
Kontrol	8	100	97,2 ± 5,7	95,4 ± 8,3	102,2 ± 6,1	101,6 ± 6,2	99,3 ± 6,2
15 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	81,5 ± 5,3	71,6 ± 7,5	46,3 ± 5,9	45,1 ± 5,9	41,6 ± 6
30 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	87,3 ± 4,2	79,1 ± 5,5	70,1 ± 4,5	62,4 ± 4,9	59,1 ± 5,9
60 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	90,5 ± 3,3	87,5 ± 4,4	76 ± 6,7	68,7 ± 4,3	61,9 ± 5,04

Tablo 8. Doksan gün süreyle koşubandı egzersizi yapan sıçanlardaki 30'ar dakika aralıklı epileptiform aktivitede meydana gelen yüzde amplitüd değişimi

Gruplar	N	Amplitüdün % Değişimi					
		Öncesi	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	150 dk
Kontrol	8	100	106,7 ± 4,8	97,4 ± 7	90,6 ± 6,1	92,3 ± 7	89,8 ± 7,4
15 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	91,3 ± 6,4	85,9 ± 5,6	83,7 ± 4,7	83,7 ± 7,8	72,1 ± 3,6
30 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	96,1 ± 1,8	95,2 ± 2,8	89,9 ± 3,9	76,4 ± 3	74,4 ± 3,2
60 dk'lık Egzersiz Grubu	8	100	99,6 ± 2,6	94,3 ± 4,7	85,2 ± 5,2	75,5 ± 3,3	74,3 ± 4

Tablo 9. Koşu bandı egzersizinin (180 dk) 10'ar dakikalık aralarla spike frekans ortalamaları

Süre (dk)	Koşu Bandı Egzersiz Grupları							
	Kontrol (n:8)		15 dk (n:8)		30 dk (n:8)		60 dk (n:8)	
	Ortalama	±	Ortalama	±	Ortalama	±	Ortalama	±
0	48,1	6,4	42,8	6,6	45,1	6,5	46,4	5,9
10	47,4	7,4	40,9	6,2	43,9	5,5	44,7	5,6
20	46,1	8,8	38,1	5,4	43,8	6,7	44,5	5,9
30	46,8	7,5	34,4	5	39,8	6,4	42,4	5,4
40	50,2	8,6	30,9	4,5	41,4	6,1	40,5	5,9
50	48,1	7,1	30,7	4,3	38,7	5,6	39,8	5,8
60	44,6	5,5	29,9	4	34,6	4,4	40,8	5,6
70	47,8	6,5	24,6★★	4	33,2	3,7	37,6	5,6
80	45,4	5,7	21,5★★★★	3,8	33,2	4	36	5,8
90	48,8	6,2	19,3★★★★	3,3	30,7★★	3,8	36,7★	6,9
100	49,7	6,9	21,3★★★★	4,8	30,7★★	3,8	34,4★★	6,2
110	46,8	6,8	19,6★★★★	3,4	28,5★★	4,1	33,3★	4,5
120	49,4	7,3	18,7★★★★	3,1	27,8★	4,4	32,5★★	5
130	50,7	7,9	19,2★★★★	3,3	27,1★★★★	3,6	32,4★★	4,7
140	48,7	7	19,3★★★★	3,2	25,3★★★★	4,1	28,8★★	3,9
150	48,3	7,1	16,8★★★★	2,2	26★★★★	4	27,7★★★★	3,3
160	47,6	7,3	16★★★★	2,2	24,1★★★★	5,3	30,2★	4
170	45,5	7,8	15★★★★	2,6	22,9★★★★	5,1	27,9★	3,9
180	43,9	7,3	14,8★★★★	2,2	22★★	5	26,1★	3,6

p<0,05: ★ p<0,01 ★★ p<0,001 ★★★

Tablo 10. Koşu bandı egzersizinin (180 dk) 10'ar dakikalık aralarla spike amplitüd ortalamaları (mV)

Süre (dk)	Koşu Bandı Egzersiz Grupları							
	Kontrol (n:8)		15 dk (n:8)		30 dk (n:8)		60 dk (n:8)	
	Ortalama	±	Ortalama	±	Ortalama	±	Ortalama	±
0	1,004	0,069	1,110	0,026	1,005	0,049	0,990	0,058
10	1,015	0,069	1,114	0,038	0,958	0,048	0,995	0,056
20	0,986	0,043	1,017	0,053	0,938	0,061	0,990	0,056
30	1,067	0,077	1,008	0,077	0,961	0,057	0,958	0,067
40	0,973	0,090	0,975	0,085	0,985	0,056	0,952	0,043
50	0,977	0,098	0,962	0,078	0,968	0,057	0,935	0,055
60	0,968	0,075	0,937	0,065	0,962	0,059	0,957	0,070
70	0,930	0,061	0,906	0,054	0,925	0,060	0,900	0,072
80	0,898	0,059	0,894	0,053	0,903	0,049	0,836	0,073
90	0,894	0,047	0,936	0,043	0,881	0,051	0,851	0,083
100	0,935	0,063	0,953	0,053	0,888	0,074	0,822	0,071
110	0,818	0,162	0,941	0,065	0,843	0,048	0,800	0,056
120	0,909	0,056	0,924	0,069	0,775	0,063	0,760	0,044
130	0,882	0,062	0,877	0,057	0,773	0,062	0,771	0,043
140	0,884	0,066	0,835	0,046	0,772	0,060	0,778	0,045
150	0,881	0,051	0,785	0,034	0,759	0,066	0,740	0,037
160	0,870	0,055	0,767	0,037	0,749	0,064	0,722	0,041
170	0,839	0,051	0,757	0,038	0,758	0,080	0,698	0,043
180	0,833	0,050	0,753	0,038	0,752	0,078	0,696	0,043

Tablo 9'da koşu bandı egzersizinin (180 dk) 10'ar dakikalık aralarla spike frekans ortalamaları gösterilmiştir. 15, 30, 60 dk'lık egzersiz gruplarında epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra alınan ECoG kayıtları, analiz edildiğinde egzersiz gruplarının tamamında penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra,

epileptiform aktivitenin frekansında anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi ve bu anlamlılığın 180. dakikanın sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 10'da koşu bandı egzersizinin (180 dk) 10'ar dakikalık aralarla spike amplitüd ortalamaları milivolt olarak gösterilmiştir. 15, 30, 60 dk'lık egzersiz gruplarında epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra alınan ECoG kayıtları, amplitüd açısından analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmada, 90 gün süre ile kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) koşu bandı egzersizi yapan sıçanlarda penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin frekans ve amplitüdü incelenerek koşubandı egzersizinin, epilepsinin biyokimyasal mekanizmasına olan etkisi araştırıldı. Birçok klinik ve deneysel çalışma egzersizin epileptiform aktiviteyi azalttığını göstermesine rağmen, egzersiz formu olarak kısa, orta, uzun süreli ya da hafif, orta, yüksek yoğunluklu koşubandı egzersiz protokollerinin her üç formatını kapsayan, egzersizin penisilinle oluşturulmuş epilepsi üzerine etkisi konusunda yapılmış başka bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Epilepsi oluşturucu (konvulsan) özelliği bilinen maddelerin doğrudan beyne veya vücut boşluklarına verilmeleri sonrasında oluşturulan epileptik nöbetlerin mekanizmalarının araştırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Penisilin uygulanma şekilleri, elde edilmek istenen nöbet modeline göre intraperitoneal (i.p), intramuskuler (i.m), intravenöz (i.v) veya intrakortikal (i.c) olabilir. Penisilin bu şekilde epileptik nöbetler oluşturduğu bilinen bir madde olup (Silfverhuth ve ark., 2011; He ve ark., 2012; Arslan ve ark., 2013; Ni ve ark., 2013) korteks içine veya sistemik yolla verilmesi yoluyla oluşturulur.

Yapılan spike frekans analizinde 15 dk'lık koşubandı egzersizi yapan grupta penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, 70. dk'dan sonra epileptiform aktivitenin frekansı anlamlı düzeyde azaldı ve bu anlamlılık 180. dk'nın sonuna kadar devam etti. 30 ve 60 dk'lık egzersiz gruplarında ise epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra 90. dk'da spike frekansı anlamlı düzeyde azaldı ve bu anlamlılık 180. dakikanın sonuna kadar devam etti. Spike amplitüd değerleri açısından ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Genel anlamda düzenli uygulanan fiziksel aktiviteler, beyin yaralanmalarının tedavisinde destek amaçlı kullanılan; psikiyatrik hastalıklarda ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisine terapatik faydası ispatlanmış bir yöntemdir (Lin ve Kuo, 2013).

Egzersiz serebral bölgedeki kan akımını, kan-beyin bariyerinde taşınan amino asit miktarını artırdığı, endojen peptidleri değiştirdiği ve sinir uyarımında da değişiklikler meydana getirdiği saptanmıştır (Herholz ve ark., 1987; Ide ve ark., 1999). Cotman ve Berchtold (2002), egzersizin sinaps ve sinir uçlarını uyardığını ve yaşa bağlı beyin fonksiyonlarındaki dejenerasyonu da önlediğini tespit etmiştir. Bu bulgulara dayanarak egzersizin bir beyin hastalığı olan epilepsi üzerinde olumlu etki yaratması beklenen bir durumdur. Fakat literatürde bulunan egzersiz ile epilepsi arasındaki araştırmalar incelendiğinde farklı açıklama ve bulgulara rastlanmaktadır. Bu bulgulardan bazıları egzersizin nöbet frekansı ve amplitüdünü düşürerek epileptik hastaların hayat kalitesini pozitif etkilediği yönündedir.

5.1. Kısa Süreli Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada 500 I.U penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde 15 dk'lık koşubandı egzersizi, penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, 70. dakikadan itibaren epileptiform aktivitenin spike frekansını azaltarak antikonvulsan bir etki göstermiştir. Bu etki 180. dk'nın sonuna kadar devam etmiştir ($p<0,05$).

Tutkun ve ark. (2010), sıçanları; kontrol, 15, 30, 60 dk'lık gruplara bölerek 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırdıktan sonra sıçanların epileptiform ECoG aktivitesini kaydetmişlerdir. 15 dk'lık yüzme grubundaki sıçanların penisilin verildikten 70 dk. sonra spike frekansının (12.4 ± 6.9) kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı ($p<0,05$), 30 ve 60 dk yüzme egzersizi yapan gruplarda ise hem ortalama spike frekansında hemde ortalama amplitüd değerlerinde anlamlı bir azalmanın olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Sunulan çalışma ile Tutkun ve ark. (2010)' nın çalışması yöntem ve egzersiz tipi bakımından farklı olmasına rağmen bulgular benzerlik taşımaktadır. Tutkun ve ark. (2010), 15 dk'lık yüzme grubundaki epileptik aktivitenin anlamlı olarak 70. dakikada azaldığını bulmuştur. Sunulan çalışmadaki bulgularda 15 dk'lık koşubandı egzersizi grubundaki epileptik aktivitenin anlamlı olarak düşmesi de 70 dakikada gerçekleşmiştir. Tutkun ve ark. (2010), 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarındaki epileptik aktivitede hafif derecede azalma saptamış, ancak sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır. Sunulan çalışmada ise 30 ve 60 dk'lık koşu bandı egzersizi gruplarındaki epileptik aktivite 90. dk'dan itibaren anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu da hafif şiddetteki egzersizin

yüksek şiddetli egzersize göre epileptiform aktiviteyi daha belirgin şekilde azalttığını göstermektedir.

Soslu ve ark. (2011), sıçanları kontrol, sham, 15, 30, 60 dk'lık gruplara bölerek 90 gün boyunca sıçanlara yüzme egzersizi yaptırmıştır. 15 dk'lık yüzme egzersizi yapan grupta penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra tek doz üzüm çekirdeği ekstraktı (GSE: grape seed extract) verilmiş ve GSE'den 60 dk sonra epileptiform aktivitenin frekansı anlamlı düzeyde azalmıştır (%67). Sunulan çalışma ile Soslu ve ark. (2011)'nin çalışması yöntem olarak, egzersiz formu ve GSE uygulaması dışında egzersizin epileptiform aktivite üzerindeki etkisi yönüyle benzerdir. Sunulan çalışmada, 15 dk'lık koşubandı egzersiz grubundaki epileptik aktivitenin 70. dk'da anlamlı olarak azaldığını bulundu. Oysaki Soslu ve ark. (2011)'nin çalışmasında aynı sürede yüzdürülen sıçanlara GSE de uygulanmıştır ve epileptik aktivitenin anlamlı düzeyde azalması GSE varlığında 10 dk daha öne çekilmiştir. Bu da güçlü bir antioksidan olan GSE' nin epileptiform aktiviteyi belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. Sunulan çalışma ile Soslu ve ark. (2011)'nin çalışması, kısa süreli egzersizin epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisi yönüyle paralellik içermektedir.

Camilo ve ark. (2009), egzersizin epileptiform aktivite üzerindeki etkisini belirlemek için, 38 kişi üzerinde (n:17 temporal lob epilepsisi, n:21 kontrol grubu), haftada üç kez uygulanan bir egzersiz programı düzenlemiştir. Egzersiz programı belirlenirken katılımcıların fiziksel aktivite alışkanlıklarına göre gruplama yapılmıştır. Bu alışkanlıklara göre aktif olan katılımcılar egzersiz grubuna dahil edilmiş ve minimum 20 dk sürecek şekilde egzersiz yaptırılmıştır. Katılımcıların hem egzersiz sürecinde hem de istirahat dönemlerinde EEG kayıtları alınarak analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre hiçbir katılımcı egzersiz esnasında veya dinlenme esnasında nöbet geçirmemiştir. Sonuç olarak egzersiz ile gerçekleşen yorulmanın herhangi bir epileptiform aktiviteye neden olmadığı saptanmıştır.

Horyd ve ark. (1981) tarafından toplam 63 genç epilepsi hastası üzerinde (n:43 epilepsi grubu, n:20 kontrol grubu), egzersizin EEG kayıtlarındaki nöbet aktiviteye etkisini belirlemek için 15 dakika süreli bisiklet ergometresi içeren egzersiz protokolü uygulanmıştır. Alınan EEG kaydında, üç dakikalık hiperventilyasyon (HPV) etkisi simultane bir şekilde analiz edilmiştir. Çalışmada egzersiz sırasında neredeyse tüm

hastalarda, hiperventilasyon artarken deşarjların sayısında önemli bir düşüş gözlenmiştir. On hastada yükselerek tekrarlayan nöbetlerin sebebi ise aşırı yorgunluk olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak kısa süreli fiziksel aktivitenin, hiperventilasyon ile artan EEG değişikliklerini önleyerek EEG kayıtlarındaki nöbet aktivitelere oldukça etkili olduğu ve epileptik deşarjları azalttığı bulunmuştur.

HPV'nin epileptik nöbetleri aktifleştirdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Erel ve Utku, 1995; Jonas ve ark., 2011, Siddiqui ve ark., 2011) ve egzersiz ile oluşan HPV'nin absans nöbetleri, daha az yaygın olarak da parsiyel nöbetleri arttırdığı belirtilmiştir. (Soyuer ve Erdoğan, 2011). Hâlbuki Horyd ve ark. (1981)'nin çalışmasında kullanılan sabit bisiklet egzersizi gibi HPV oluşturabilecek fiziksel aktiviteler, epilepsili hastalarda herhangi bir risk faktörü içermemekle birlikte, farklı türde aerobik egzersizler, nöbet frekansını düşürebilmektedir. HPV sırasında EEG'de epileptiform aktivite artmakla beraber, egzersiz sırasında EEG'deki epileptik deşarjların azaldığı gösterilmiştir. Yani zıt bir etki olarak egzersiz sırasında gerçekleşen HPV, EEG'yi düzeltmektedir. Bunun nedenin egzersiz sırasındaki oksijen alımındaki artış olduğu düşünülmektedir. Egzersiz sırasında salgılanan beta-endorfinler ile sıkıntı ve stresin azalmasının, artmış dikkat ve zihnin belli bir noktaya odaklanmasının da olumlu etkilerde bulunduğu düşünülmektedir. Hafif yoğunluklu egzersiz ile oluşan HPV ve bunun sonucunda fiziksel aktivitenin, epilepsi hastalarındaki nöbetlere etki mekanizması bakımından Horyd ve ark. (1981)'nin çalışması ile sunulan çalışmadaki 15 dk'lık koşubandı egzersiz grubu bulguları aynı doğrultudadır.

Esquivel ve ark. (1991), çalışmalarında epilepsili çocuklarda, gönüllü HPV testi ile 15 dk'lık fiziksel aktivitenin epileptik aktiviteye etkisini saptamak için 18 çocuğun (n:6 kontrol grubu, n:12 epilepsi grubu) egzersiz öncesi, egzersiz anı ve egzersizden sonraki dinlenme dönemi ile üç dakikalık oluşturulan HPV testi sırasında alınan EEG verilerini analiz etmişlerdir. Analiz sonucuna göre fiziksel aktivite esnasında absansların sayısında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Fakat gönüllü uygulanan HPV testinde ise absanslarda bir artış gözlenmiştir. Esquivel ve ark. (1991)'nin çalışmasında 15 dk'lık fiziksel aktivitenin absansların sayısında meydana getirdiği azalma, sunulan çalışmadaki kısa süreli egzersizin epileptiform aktiviteye etkisi yönüyle paraleldir.

Arida ve ark. (1999a; 1999b) epileptogenezis dönemi süresince egzersizin yararlı etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, pilokarpin epilepsi modelini uygulayıp, her biri 45 günden oluşan üç deney periyodu hazırladılar. İlk periyotta; sıçanların egzersiz yaptırılmadan önce geçirdikleri nöbet sayılarını, ikincide; koşu bandında haftanın yedi günü, her gün 10 dk süreyle, 12 m/dk hız, sıfır eğim ve %60 maxVO₂ egzersiz programını uyguladıktan sonra geçirdikleri nöbet sayılarını, son periyotta da egzersiz sonrası oluşan nöbet sıklığını kaydetmişlerdir. Çalışma sonunda, egzersiz yapan sıçanların nöbet sıklığında anlamlı bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Arida ve ark. (1999 a-b)'nin çalışması egzersiz tipi bakımından benzerlik göstermekle beraber içerik, uygulanan epilepsi modeli ve egzersiz protokolü bakımından farklılık içermektedir. Ancak bulgular sunulan çalışmada belirtilen kısa (15 dk) süreli egzersizin etkisi yönüyle aynı doğrultudadır.

Travmatik beyin hasarı (TBH) epilepsi ile ortaya çıkabilen yaygın bir durumdur ve tedavisinin yapılabilmesi için patolojik mekanizmasının iyi bilinmesi gerekmektedir. İnsidansı ağır vakalarda %16 olarak bilinen posttravmatik epilepside, TBH model sistemin dört merkezinde yapılan bir çalışmada bilateral parietal kontuzyon, duraya penetrasyon ve multipl intrakraniyal operasyonlar da geç nöbetler için diğer risk faktörleri olarak bulunmuştur. Kafa travmalı hastalar çoğunlukla multifokal bir hasara maruz kaldıklarından birden fazla tipte nöbet geçirebilirler. Çoğu basit parsiyel veya kompleks parsiyel tipte olup sekonder olarak jeneralize hale geçerler. Hastaların çoğunun nonepileptik nöbetler, psödo veya psikojenik nöbetler tarzında epileptik nöbetleri taklit edebilecek davranış bozuklukları ve çarpınma tablosu içinde olduğu düşünülecek olursa, epilepsi tanısı koymak güç olabilir (Alaca, 2007).

Silva ve ark. (2013), TBH sonrası oluşan PTZ (35 mg/kg) modeli ile oluşturulan epilepside, egzersizin oksidatif stres ve nörokimyasal değişikliklere etki mekanizmasını saptamak için davranışsal EEG nöbetlerini incelemişlerdir. Davranışsal sonuçlar ve EEG kayıtlarının analizinde, koşubandı egzersizinin, beyinde sıvı çarpma yaralanması kaynaklı nöbetlerde ve nöronal hasarın tedavisinde etkili olmadığı ancak travmatik beyin yaralanmalarından sonra oluşan oksidatif stres ve PTZ indüklenmesi ile oluşan posttravmatik epileptik nöbetlere karşı koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır. Silva ve ark. (2013)'nin çalışması, koşu bandı egzersizinin posttravmatik epileptik deşarjlara etkisi yönüyle sunulan çalışma ile paralellik göstermektedir.

Arslan ve ark. (2012), PTZ epilepsi modeli ile sıçanlara, haftanın beş günü 15 dakikalık koşu bandı egzersizi uygulayarak kısa süreli koşu bandı egzersizinin kronik epilepsi oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, ilk PTZ enjeksiyonu uygulandıktan sonra hayvanlar tutuşma gerçekleşene kadar 1,1 km/saat hızda, %17,5 derecelik eğimde koşturulmuştur. PTZ enjeksiyonu haftanın üç günü Fisher&Kittner epileptik davranış skorlamasına göre yapılmış ve hayvanların davranışları 30 dakika boyunca izlenmiştir. beş kez, evre üç ve üzeri nöbet geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edilmiştir. Bulgularda kontrol grubu sıçanlarda tutuşma oluşması için gereken ortalama enjeksiyon sayısı 10.1 ± 1.1 olarak tespit edilmiş, hafif koşu bandı egzersizi yaptırılan sıçanlarda ise bu sayının 18.8 ± 1.6 olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Tüm hayvanların en fazla 24 enjeksiyondan sonra tutuştuğu gözlenmiştir. Hayvanların epileptik nöbet davranışları incelendiğinde ise hafif koşu bandı egzersizi yapan grubun epileptik davranış skoru ortalamasının (3.98 ± 0.08), kontrol grubu ortalamasına (4.20 ± 0.05) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, koşu esnasında hiçbir hayvanda epileptik nöbet aktivitesi gözlenmemiştir. Sunulan çalışma ile Arslan ve ark. (2012)'nin çalışmasında kullanılan egzersiz tipi ve protokolü benzerdir. Her iki çalışmada da koşu bandı egzersizi uygulanmış, farklı olarak sunulan çalışmada konvulsan olarak penisilin modeli kullanılmıştır. Kısa süreli egzersizin epileptiform aktivite üzerine etkisi yönüyle her iki çalışmadaki bulgular aynı doğrultudadır.

5.2. Orta ve Uzun Süreli Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Peixinho-Pena ve ark. (2012), pilokarpin epilepsi modeli ile 44 sıçan üzerinde, 60 günlük bir çalışma yapmışlar ve çalışmayı 30'ar günlük iki periyoda bölmüşlerdir. İlk dönem, yoğun fiziksel egzersiz (tırmanma) programına başlamadan önceki nöbet sayısını belirlemek için kullanılmış, ikinci dönem de dayanıklılık egzersizi sırasındaki nöbet sayısını belirlemek için kullanılmıştır. Çalışmada egzersiz sonrası ölçümde kontrol ve sham gruplarında birinci periyottan ikinci periyoda nöbet frekans ortalamasında anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Egzersiz grubunda ise her iki periyot karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen egzersiz grubunun nöbet frekansında sham ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur.

Peixinho-Pena ve ark. (2012)'nin çalışması sunulan çalışmadan egzersiz tipi ve yöntemi olarak farklı bir çalışma olmasına karşın yoğun egzersiz programını da içeren

sunulan çalışma ile bulgular bakımından paralellik göstermektedir. Çünkü Peixinho-Pena ve ark. (2012)'nin çalışmasında egzersiz grubu her iki periyotta kendi içerisinde anlamlılık içermemekte; sham ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı düzeyde bulunmuştur. Sunulan çalışmada da uzun süreli egzersiz programının epileptik nöbet frekanslarını olumlu anlamda etkilediği bulunmuş ancak 30 ve 15 dk'lık gruba göre etkisinin daha az olduğu belirlenmiştir. Yoğun egzersizin epileptik nöbetlere etkisi bakımından her iki çalışmadaki bulgular, paralellik göstermektedir.

Vancini ve ark. (2010), çalışmalarında (n:19 epilepsi grubu, n:19 kontrol grubu) epilepsi olan kişilerde akut kardiyopulmoner egzersiz testi (KPEG) sırasında oluşan fizyolojik mekanizmayı ve EEG kayıtlarını analiz ederek epilepsili hastaların davranışsal sonuçlarını kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Epilepsi olan kişilerin davranışsal analizinde (fiziksel aktivite alışkanlık düzeyi ve yaşam kalitesi) kontrol grubuna göre anlamlı derecede olumsuz sonuçlar gözlenmiştir. KPEG açısından ise VO_2max (%14,6) ve VO_2 anaerobik eşik (%16,1), kontrol grubuna göre epilepsi grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Epileptiform deşarjların sayısında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamasına rağmen, dinlenme-egzersiz arasında ve dinlenme–yeniden toparlanma sürecinde bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak, epilepsi olan kişilerdeki daha düşük aerobik kapasitenin günlük yaşantı tarzı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bulgular yorucu egzersiz aktivitelerinin nöbeti tetikleyici etkisinin olmadığını göstermiştir. KPET, semptom sınırlı maksimum egzersiz sırasında oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi, dakika ventilasyonu ve diğer ventilatuvar parametreleri ölçerken, 12 derivasyonlu EKG, kan basıncı kalp hızı ve O_2 saturasyonunun monitörize edilmesine de olanak sağlar. Bu nedenle KPET, vücuttaki pulmoner, kardiyovasküler, hematopoetik, nörofizyolojik ve kas-iskelet sistemlerinin egzersiz sırasında değerlendirilebilmesini sağlar. KPET egzersiz kısıtlanması ve egzersize bağlı belirtiler ile fonksiyonel kapasite ve yetmezliği değerlendirmede önemli bir tanısal yöntemdir (Ulubay, 2012). Vancini ve ark. (2010)'nin çalışmasında epilepsili hastaların fiziksel aktivitenin, yaralanmaya neden olabileceği ve egzersizin nöbetleri arttıracığı korkusu ile fiziksel aktiviteye katılımdan daima uzak durarak sedanter bir yaşam sürmelerinin bir sonucu olarak VO_2max ve VO_2 anaerobik eşik düzeyinin epilepsi hastalarında düşük olması, beklenen bir durumdur. Ağır ve yorucu egzersizin epileptiform aktiviteyi olumsuz etkilememesi ise sunulan çalışma ile kısmen

örtüşmektedir. Çünkü sunulan çalışmadaki en yoğun egzersiz grubu olan 60 dk koşubandı grubuna uygulanan fiziksel aktivite, epileptiform aktiviteyi azaltıcı bir sonuç vermiştir. Fakat bu pozitif etki 15 ve 30 dakikalık gruba göre daha düşük seviyededir.

Souza ve ark. (2009), yaptıkları bir çalışmada yüzme egzersizinin epilepsi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla PTZ epilepsi modeli kullanılarak altı hafta boyunca haftada 5 gün/60 dk süre ile sıçanlara yüzme egzersizi yaptırmıştır. Çalışmanın sonucunda fiziksel aktivitenin PTZ ile oluşan jeneralize nöbetlerin ortaya çıkma süresini geciktirdiği saptanmıştır. Ayrıca egzersizin EEG kayıtlarında PTZ ile oluşan nöbetlerin amplitüdünü anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur. Souza ve ark. (2009)'nın çalışması ile sunulan çalışmanın egzersiz formu farklı olmasına rağmen her iki çalışma, 60 dk'lık egzersiz periyodunu içermekte ve epileptik etki bakımından benzer sonuçları göstermektedir.

Arida ve ark. (2009), çalışmalarında pilokarpin yöntemi kullanılarak 70 epilepsili sıçanda egzersizin epilepsi üzerindeki etkilerini belirlemek için yoğun aerobik egzersiz programı (%60 VO_{2max}) hazırlamıştır. Egzersiz programından önce 1-5 arasında skala belirlenerek üç ve üzeri ölçekli hayvanlar egzersiz programına dahil edilmiştir. Haftada yedi gün süren ve 45 seanstan oluşan egzersiz protokolünde 30 dk süre ile 18 m/dk'dan 60 dk süre ile 18-22 m/dk'ya artırılan çalışma peridoyu hazırlanmıştır. 1680 saatlik egzersiz programının sonucu olarak, egzersizin, maksimal oksijen tüketim periyodu öncesi ve sonrasında hiçbir hayvanda nöbet gözlenmemiştir. Sonuç olarak egzersizin epileptik nöbetleri azalttığı ve non-farmakolojik bir yöntem olarak epileptik nöbetlerin önlenmesinde egzersizin olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Arida ve ark. (2009)'nın çalışmasındaki bulgular ile sunulan çalışmadaki 60 dk'lık egzersiz bulguları, egzersizin yoğunluğu ve şiddeti olarak birbirine benzemekte, sonuçtaki bulgular da yoğun egzersizin epileptik nöbetleri azaltma yönündeki etkisini desteklemektedir.

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME), puberte civarında ortaya çıkan ve özellikle üst ekstremitelerde belirgin olan, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlar ile karakteristik nöbet tipine sahip olan bir epilepsi türüdür.

JME bazen hastalarda ani denge kaybına yol açabilmektedir. Kalıtsal olan, her iki cinste eşit olarak görülen bir hastalıktır. Sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbetler,

daha az sıklıkla absanslar eşlik eder. JME olgularının %75'inden fazlasında başlangıç nöbetleri, 12-18 yaşları arasında olur (Turan, 2009).

De Lima ve ark. (2011), 24 kişi üzerinde yaptıkları akut bir çalışmada (n:12 JME grubu, n:12 kontrol grubu), JME olan hastalardaki EEG kayıtlarını, metabolik hızları, dinlenme ve fiziksel efor sürecini, eş zamanlı olarak analiz etmişlerdir. Fiziksel aktivite protokolü olarak, artan maksimal bisiklet egzersiz ergometresi kullanılmıştır. Egzersizin süresi, katılımcıların yorgunluk verileri ile orantılı olarak belirlenmiştir. Habitüel fiziksel aktivite, vücut kompozisyonu ve 1 haftalık aktoğraf monitörizasyonunun sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada, kontrol grubu ile JME grubu karşılaştırıldığında, JME grubunun istirahatteki VO₂ değerlerinin ve metabolizma hızının önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine JME grubunun egzersiz sonrası toparlanma dönemindeki epileptiform aktivitesinde anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir. Her iki grup arasında davranışsal özellikler bakımından anlamlılık bulunamamıştır.

Gomes da Silva ve ark. (2011), 28 erkek wistar sıçan (kontrol:14, egzersiz: 14) üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hayatın ilk dönemlerinde yapılan fiziksel aktivitenin sonraki dönemlerde karşılaşılabilecek epileptik nöbetlere etkisini belirlemek için, doğumdan sonraki 21. gün ile 60. gün arasında koşubandı egzersizi uygulamıştır. Egzersiz protokolü 8-10 m/dk'dan başlayıp kademeli olarak artırılarak 18m/60 dk'ya kadar yükseltilmiştir. Daha sonra egzersiz grubu 90 gün boyunca herhangi bir aktiviteye ya da uyarıya maruz kalmadan bekletilmiştir. 90. günden sonra pilokarpin epilepsi modeli uygulanarak hayvanlardaki ECoG bilgileri analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre hayatın erken dönemlerinde yapılan egzersizin, ileri yaşlarda karşılaşılabilecek epileptik nöbetleri azalttığı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisi olduğu bulunmuştur. JME olgularının %75'inden fazlasında, başlangıç nöbetleri, 12-18 yaşları arasında gerçekleşir. Yoğun hareketlilik ve hızlı büyümenin gerçekleştiği bu dönemde ortaya çıkan JME'nin tedavi edilmesinde egzersizin olumlu sonuçlar vermesi, hastalığın tedavi süreci açısından sevindiricidir. De Lima ve ark. (2011)'nin çalışması, metot olarak, akut bir çalışmadır. Sunulan çalışma ile Gomes da Silva ve ark. (2011)'nin çalışması ise kronik bir çalışmadır. Fakat her iki çalışma da yoğun egzersiz programı içermektedir. Farklı deneysel epilepsi modelleri ve metotları kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, fiziksel aktivitenin beyin hastalıklarını tedavi etmede

kullanılabilecek bir yöntem olduğu hipotezini desteklemekte ve egzersizin epileptik nöbetleri azalttığını desteklemektedir. Bu açıdan, sunulan çalışmadaki bulgular ile Gomes da Silva ve ark. (2011), De Lima ve ark. (2011)'nin bulguları örtüşmektedir.

5.3. Aynı Anda, Farklı Fiziksel Aktivite Formları İçeren Egzersiz Uygulamalarının Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Eriksen ve ark (1994), farmakolojik olarak dirençli epilepsi hastası 15 kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada, 60 dakikalık, haftada iki kez uygulanan, vücut geliştirme, germe, aerobik ve dans egzersizi içerikli ve toplamda da 15 hafta süren egzersiz programının nöbet sıklığında anlamlı düzeyde azalmaya sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca hastaların kolesterol, genel sağlık problemleri, kas ağrısı ve yorgunluklarında önemli azalmalar olduğu da belirtilmiştir. Sunulan çalışmada bulunan koşubandı egzersizi ile Eriksen ve ark. (1994)'nin çalışmasındaki; vücut geliştirme, germe, aerobik ve dans gibi farklı fiziksel aktiviteler, epileptik nöbetleri aynı doğrultuda etkilemiştir. Bu bulgulara dayanarak farklı fiziksel aktivite formu içeren egzersiz uygulamalarının epilepsi hastalarının yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabileceği söylenebilir.

Nakken ve ark. (1999), yaptıkları bir çalışmada 204 epilepsili hastanın %63'ünün egzersiz esnasında veya egzersizden hemen sonra nöbet yaşamadığını belirtmişlerdir. Hastaların çoğunda, fiziksel egzersizin herhangi bir yan etkisinin olmadığı belirtilmiş, hastaların yaklaşık %36'sı düzenli egzersizin nöbet kontrolüne daha fazla katkıda bulunduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Eriksen ve ark. (1994)'nin çalışmasında düzenli egzersiz yapan hastaların depresyon düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir.

Nakken ve ark. (1990), 18-39 yaş aralığındaki 21 kişilik gruba (n:11 kadın, n:10 erkek) dört haftalık yoğun aerobik egzersiz programı uygulamıştır. Egzersiz ncesi ve sonrası ölçümlerde nöbetlerin ortalama frekansında hiçbir değişiklik olmadığı görülmüş ancak kontrol edilemeyen nöbetlere sahip epilepsili hastaların genel sağlık düzeylerinde ve psikolojik durumlarında olumlu etkiler gözlenmiştir. Sadece altı hastada egzersiz esnasında nöbet meydana gelmiş, fakat nöbet tiplerinin egzersiz ile ilişkisi olmadığı dşnlmştir. Nakken ve ark. (1990)'nin çalışmasında egzersiz programı olarak dört haftalık yoğun egzersiz protokolü uygulanmış ve maksimum oksijen tüketimi en az %60

olarak belirlenmiştir. Günde üç kez, en az 45 dakika, haftada altı gün süren bir program hazırlanmıştır. Sunulan çalışmada 60 dk'lık grupta epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki, 30 ve 15 dk'lık gruba göre daha az gerçekleştiğinden Nakken ve ark. (1990)'nın çalışmasındaki yoğun egzersiz programının epileptik nöbetlere olan bu etkisinin, egzersiz programının genel süresindeki farktan (dört hafta) ya da uygulanan egzersiz protokolünün farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Setkowicz ve Mazur (2006), yüzme ve koşubandı egzersizi içeren 45 günlük egzersiz programında pilokarpin yöntemiyle egzersizin nöbetlere etki mekanizmasını araştırmışlardır. Egzersiz grubu ve kontrol grubuna (n:15 egzersiz grubu, n:18 kontrol grubu) pilokarpin verildikten sonraki altı saatlik gözlem ile nöbet fonksiyonları analiz edilmiştir. Ölçülen tüm parametreler, düzenli fiziksel egzersizin, nöbetlere karşı duyarlılığı azalttığı ve deneysel olarak oluşturulan status epileptikus'a karşı egzersizin pozitif etkilerini ortaya çıkarmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Setkowicz ve Mazur (2006)'un egzersiz protokolü toplamda 45 gün süren; bir gün koşubandı, bir gün yüzme ve bir gün dinlenme periyodunu içeren kademeli olarak artırılan egzersiz döngüsü içermektedir. Fiziksel aktivitenin epileptik nöbetler üzerindeki olumlu etkisi yönüyle Setkowicz ve Mazur (2006)'un çalışması ile sunulan çalışmadaki bulgular paralellik göstermektedir. Ancak Setkowicz ve Mazur (2006)'un çalışmasında sıçanlarda oluşturulan epileptiform aktivitenin azalmasında yüzmenin mi yoksa koşubandı egzersizinin mi etkili olduğu tartışmalıdır. Çünkü egzersiz grubunu oluşturan sıçanlar hem koşmuş hem de yüzmüştür. Bu yönüyle sunulan çalışmada egzersiz protokolünün etkileri daha net ortaya konulmuş ve sonuçlar daha objektif değerlendirilebilmiştir.

5.4. Nöbet Aktivitesinde Potansiyel Risk Olarak Egzersiz Uygulamaları

Literatürde yer alan bazı araştırmalarda, fiziksel aktivitenin epileptik nöbetlere herhangi bir etkisinin olmadığı veya nöbetleri artırma yönünde etkisinin olduğu vurgulanmıştır.

Nöbet durumlarının egzersizden kaynaklanması veya egzersiz sebebiyle ağırlaşması nispeten nadir görülen bir olgudur. Ancak 1860'lı yıllarda bile bunların gerçekleştiğine rapor edilmiştir. Aslında, yetişkin epilepsi hastalarının egzersiz alışkanlıklarını "normal" olanlarla karşılaştıran bir çalışmada, sadece hastaların

%2'sinde gerçekten egzersizden kaynaklanan nöbetlerin bulunduğu ortaya konmuştur. Egzersizin epileptiform aktiviteyi artırdığını belirten bulguların çoğu sistematik olmayan veriler şeklindedir. Bunlardan sadece birkaç tanesi, egzersiz sırasında, epilepsi hastalarında EEG değerlerinde epileptik nöbete benzer bir aktivitenin arttığını belirtmektedir (Dubow ve Kelly, 2003).

Ogunyemi ve ark. (1988), fiziksel aktivitenin nöbetleri ve EEG aktivitesini aktifleştirdiği üç olay bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, egzersiz sonrası dönemde epilepsi hastalarından alınan EEG kayıtlarında epileptiform aktivitenin artmaya eğilim gösterdiği bildirilmiştir. Korczyn ve ark. (1979), fiziksel aktiviteye katılan 250 kişinin sadece beşinde fiziksel aktivite anında epileptik nöbet gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada mekik çekerken, grand-mal nöbetleri geçiren 15 yaşında bir erkek ve basketbol oynarken nöbetleri aktifleşen 24 yaşında bir erkek rapor edilmiştir (Soyuer ve Erdoğan, 2011).

McAuley ve ark. (2001), 23 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada (n:14 egzersiz grubu, n:9 kontrol grubu), egzersiz grubundaki aktif nöbet geçiren dört hastanın ikisinin nöbet aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadığını, bir kişide nöbet aktivitesinin arttığını, bir kişide de nöbet aktivitesinin azaldığını saptamıştır. Kontrol grubundaki aktif nöbetleri olan üç hasta incelendiğinde, bir hastada hiçbir değişiklik olmaz iken bir hastada epileptik nöbetler artmış diğer hastada ise epileptik nöbetlerde azalma olmuştur. Sonuç olarak orta yoğunluk düzeyinde yapılan egzersizin epileptiform aktiviteye herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiş, davranışsal sonuçlar incelendiğinde ise egzersizin epilepsili hastalarda tıpkı normal bireylerdeki gibi pozitif etkiler gösterdiği saptanmıştır. McAuley ve ark. (2001)'nin çalışmasında egzersiz süresi haftada üç gün ve toplamda 12 hafta süren bir çalışmadır. Uygulanan egzersiz protokolünde yaklaşık bir saat süren seanslar ile kardiyovasküler, güç ve esneklik egzersizleri VO₂ %60 ile uygulanarak egzersizin süresi ve yoğunluğu, egzersiz fizyologlarına danışılarak her hastanın kapasitesine göre bireyselleştirilmiştir. McAuley ve ark. (2001)'nin çalışmasında, egzersizin epileptiform aktiviteyi belirgin bir şekilde etkilememesinin sebebi olarak; uygulanan egzersizin tipi, şekli ve yoğunluğundaki farklılığın etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bireyselleştirilmiş egzersiz programları ile farklı şiddette yapılan yüklenmelerin de sonuçtaki etkiye sebep olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, fiziksel aktivitenin epileptik nöbetleri arttırma yönünde etkisinin olduğu vurgulayan çalışmalardaki bazı veriler, hiperventilasyonun epileptik nöbetleri aktifleştirdiğini, absans nöbetleri ve daha az yaygın olarak da parsiyel nöbetleri arttırdığını belirtmiştir (Soyuer ve Erdoğan, 2011; Siddiqui ve ark., 2011).

Hiperventilasyonun epileptik nöbetleri aktifleştirdiğine yönelik ilk veri, EEG cihazının dahi keşfedilmediği 1924 yılında bildirilmiştir ve bu teknik özellikle absans nöbetlerin tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Dworetzky ve ark., 2007).

Hiperventilasyon, serebral vazokonstriksiyon, serebral kan akışında azalma ve hipoksiye neden olarak kandaki CO₂ basıncında bir azalmaya neden olmaktadır. Bu hipoksi, epilepsili hastalarda zaten mevcut olan aşırı uyarılabilir nöronları tetikleyebilmektedir (Soyuer ve Erdoğan, 2011). Fakat Srinivasulu ve ark. (2013), 50 epilepsi hastası 50 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 100 kişi üzerinde hiperventilasyonun epileptiform aktivite etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada, hiperventilasyonun kontrol grubunun EEG kayıtlarında herhangi bir epileptiform aktiviteye sebep olmadığını saptamıştır. Hiperventilasyon testi sonucunda özellikle genelize epilepsili hastalardaki absans nöbetlerin önemli derecede arttığı gözlenmiştir. (Srinivasulu ve ark., 2013).

Holmes ve ark. (2004)'nin çalışmasında 433 epilepsili hastada üzerinde beş dakikalık HPV testi uygulanmıştır. Sonuç olarak epileptiform deşarjların artmasında HPV'nin çok az etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Klasik hiperventilasyon yöntemi ile egzersiz esnasında ortaya çıkan HPV'nin etkileri farklı olacaktır. Çünkü egzersiz sırasında, artmış oksijen gereksinimine bağlı olarak solunum sayısı artar ve bu da hiperkapninin gelişimini önler. Sonuçta, egzersiz sırasındaki bu HPV, artmış metabolik gereksinime ve asidoza yanıt olarak gelişen fizyolojik bir durumdur. Oysaki rutin EEG çekimi sırasında uygulanan HPV solunumsal alkaloz ve sonrasında beyinde vazokonstriksiyon ve hipoksi gelişimine yol açar. Bu nedenle EEG üzerine etkileri de farklılık gösterir. Elektroensefalogram sırasında uygulanan HPV, absans nöbeti ile ilişkilendirilen EEG anormalliklerinin görülmesine ve absans nöbetinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Egzersize bağlı HPV sonucu ise anormal EEG deşarjlarında rölatif bir baskılanma gözlenir (Uysal ve Ercan 2005). Ayrıca egzersiz sırasında salgılanan beta-endorfinler ile sıkıntı ve stresin azalmasının,

artmış dikkat ve zihnin belli bir noktaya odaklanmasının da olumlu etkilerde bulunacağı düşünülebilir.

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 (Patel, 2004). Fiziksel egzersizin oksidatif stres ve oksidatif stres ile ilişkili beyin fonksiyon bozukularının tedavisi üzerinde pozitif etkileri olmasına rağmen (Kim ve ark., 2013), 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 (Soslu, 2011). Dolayısıyla düşük yoğunluk ve şiddetteki fiziksel aktivitenin oksidatif stresi daha az tetikleyeceği ve böylece oksidatif stresten kaynaklanabilecek epileptiform aktiviteyi de engelleyeceği düşünülebilir. Çünkü sunulan çalışmadaki 15 dk'lık egzersiz grubundaki antiepileptik etki, 30 ve 60 dk süreli egzersiz gruplarına göre daha yüksektir.

Ravi Kiran ve ark. (2004)'nın yaptıkları çalışmada, sıçanlara düşük, orta ve yüksek yoğunlukta dört hafta boyunca her gün 20 ve 40 dk yüzme egzersizi uygulanmıştır. Çalışma sonunda, egzersizin, 20 dk düşük yoğunluklu egzersiz yapan sıçanlarda, orta ve yüksek şiddetli egzersiz yapan sıçanlara göre oksidatif strese karşı daha fazla koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Ravi Kiran ve ark. (2004)'nın çalışmasında düşük yoğunluklu egzersizin, oksidatif strese karşı yüksek yoğunluklu egzersize göre daha koruyucu olması; sunulan çalışmadaki 15 dk'lık egzersiz grubundaki epileptiform aktivitenin 30 ve 60 dk'lık gruba göre daha düşük derecede olması ile aynı doğrultudadır. Oksidatif stres, epileptiform aktiviteyi artıran önemli bir sebep olduğu için düşük epileptiform aktivite, aynı zamanda düşük oksidatif stres anlamına gelmektedir.

Elosua ve ark. (2003), Fatouros ve ark. (2004) çalışmalarında, aerobik egzersizin düzenli olarak uzun süre uygulandığı durumlarda oksidatif stresin bir göstergesi olan

lipit peroksidasyon malondialdehit (MDA), tiyobarbiturik asit, reaktif substant (TBARS) seviyesinin azaldığını saptamıştır. Ayrıca antioksidan enzim aktivitesinin (SOD, GSH-Px, CAT) hem kadın hem de erkek bireylerde arttığı saptanmıştır. Sunulan çalışmada 90 gün boyunca uygulanan düzenli egzersizin bütün grupların epileptik aktivitelerini azaltıcı etkisi, düşük oksidatif stres ve artmış antioksidan enzim aktivitesi bulguları yönüyle Fatouros ve ark. (2004), Elosua ve ark. (2003)'nın çalışmalarını desteklemektedir.

Ramel ve ark. (2004), Dixon ve ark. (2005), çalışmalarında direnç egzersizi (DE) yapan ve yapmayan bireyleri karşılaştırmış; DE antrenmanı sonrasında MDA seviyesinin her iki grupta önemli miktarda artmadığı, grup içi tüm ölçüm zamanlarında ve gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda serum MDA seviyesinde anlamlı fark bulunmadığını tespit etmiştir.

McAnulty ve ark. (2005), Bloomer ve ark. (2006), Dixon ve ark. (2006), çalışmalarında, yorucu akut DE'nin oksidatif strese (Serum MDA, Plazma MDA, Plazma PC, F2 izoprostan-lipit peroksidasyonun stabil bir göstergesi) ve plazma antioksidan potansiyeline etkisinin olmadığını saptamıştır.

Bloomer ve ark. (2007), bir set uygulanan skuat egzersizinden hemen sonra MDA seviyesinin dinlenim durumuna göre %10 oranında azaldığını ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir.

Oksidatif stres ve kısa süreli egzersizin epileptiform aktiviteye etkisi ile ilgili saptanan bulgular ile sunulan çalışmadaki 15 dk egzersiz grubunun 30 ve 60 dk'lık gruplara göre daha yüksek düzeydeki epileptik deşarjları azaltıcı etkisi, bir epileptik aktivatör olarak oksidatif stresin, düşük yoğunluklu ve kısa süreli egzersiz formunda etkili olmadığını ya da etkisinin uzun süreli egzersize göre çok daha az olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada, 90 gün süreyle kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) koşu bandı egzersizi yapan sıçanlarda penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin frekans ve amplitüdü, koşubandı egzersizinin epilepsi üzerine olan etkisi araştırıldı. Yapılan frekans analizinde şu sonuçlara varıldı:

- 15 dk'lık koşubandı egzersizi yapan grupta penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, 70. dk'dan sonra, epileptiform aktivitenin frekansının anlamlı düzeyde azaldığı ve bu anlamlılığın deney sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p<0,05$).
- 30 ve 60 dk'lık egzersiz gruplarında epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra 90. dk'da frekansın anlamlı düzeyde azaldığı ve bu anlamlılığın deney sonuna kadar devam ettiği bulundu ($p<0,05$).
- 15, 30, 60 dk'lık egzersiz gruplarında epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra alınan ECoG kayıtları spike frekans analizinden sonra spike amplitüd değerleri analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sunulan çalışma, sıçanlarda, koşubandı egzersizinin epileptiform aktivite frekansındaki azaltıcı etkisini ortaya koymuştur. Özellikle 15 dk'lık grubun nöbet aktivitesindeki azalma, hafif yoğunluklu ve kısa süreli egzersizin orta ve yüksek yoğunluklu egzersizden epileptiform aktiviteyi azaltma ve epilepsiyi tedavi etmede egzersizin destek verici rolünün daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi, düşük yoğunluklu egzersizin oksidatif strese karşı yüksek yoğunluklu egzersize göre daha koruyucu olması düşünülebilir. Ancak egzersiz uygulamalarında “şiddet” ve “kapsam” gibi bazı egzersiz bileşenlerin oksidatif stres ile ilişkisi hakkında farklı veriler mevcuttur. Uzun süreli uygulanan akut egzersizlerinin hem hasta hem de sağlıklı bireylerde antioksidan savunma sistemini geliştirdiği ve oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir. Buna rağmen uygun şiddet veya kapsam kombinasyonunun ne olduğu çok açık değildir. Yeterli şiddet ve sürede tekrarlı olarak yapılan akut egzersizlerin birikmiş etkileri, adaptasyona bağlı meydana gelen sonuçlar olarak kabul edilebilir. Ayrıca çalışmaların çoğu sadece bir veya birkaç oksidatif stres belirteci kullanmıştır ve çoğu araştırma oksidatif stresi MDA ile değerlendirmiştir. Bu durum egzersiz uygulamalarının oksidatif strese etkisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Egzersiz farklı uygulamalarının da oksidatif stres belirteçlerini farklı şekilde etkileyeceği düşünülüp incelenmelidir.

Egzersiz yoğunluk ve şiddetinin artması ile doğru orantılı olarak ortaya çıkan HPV'nin laboratuvar ortamındaki etkisinden farklı olarak egzersiz esnasında epileptik nöbetlerin deşarjlarında azalmaya neden olduğu görülmektedir. HPV testi sırasında oluşan fizyolojik durum ile egzersiz esnasında oluşan HPV arasında farklı fizyolojik etkiler görülmektedir. Bu etkinin egzersiz sırasında salgılanan beta-endorfinler ile sıkıntı ve stresin azalması, fiziksel aktivite esnasındaki yoğunlaşmış zihinsel faaliyetlerin pozitif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sosyal olanakların en iyi olduğu ülkelerde bile parasal sorunların olmamasına rağmen epilepsi hastalarının her türlü sosyal faaliyetlerden kaçındıkları görülmüştür. Neden olarak bu aktivitelere karşı ilgilerinin olmaması, aldığı antiepileptik ilaçların yarattığı yorgunluk, nöbet geçirme korkusu, uygulayacağı aktivite sırasında kendine eşlik edecek kimsenin olmayışı gibi nedenler ileri sürülmüştür. Egzersizin epilepsili hastalarda sakıncalı olduğu yönündeki tavsiyelerle hareketsiz bir yaşam süren epilepsi hastalarında kriz sıklığının daha yoğun olduğunu; spor yapan epilepsi hastalarının krizleri kontrol etme yeteneğinin yükselebileceğini söylemek daha doğru olacaktır. Ayrıca fiziksel aktivitenin nöbet sıklığı üzerine olan etkileri konusundaki tartışmalardan öte, fiziksel aktivitenin pozitif etkilerinden dolayı, bu hastalar egzersiz aktivitelerine teşvik edilmelidir.

Aile içerisinde epilepsili bir hasta var ise onun nöbetlere eğilimi olan özel bir birey olduğunu kabul etmek gerekir. Hastanın farklı durumlarla baş edebilmesi için kendine olan güvenin artmasına yardımcı olarak, epilepsili bireyi yapamadıklarından çok yapabildiklerine yönlendirmek; hastanın, kendini aile ve toplumun bir parçası olarak kabul etmesinde önemli bir unsurdur.

Epilepsili hastalar için genellemeler hiçbir zaman için yapılamaz. Çünkü her hastada görülen nöbet tipi, nöbetin şiddeti ve hastaya etkisi farklıdır. Uzman tarafından, epilepsili hastaya önerilecek fiziksel aktivite tipinin belirlenmesinden önce, onun hastalık hikâyesinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Böylece hastaya önerilen uygun egzersiz ve fiziksel aktivitelerle hasta, yaşam kalitesini artırarak güven duygusu kazanacak, sosyal hayata daha iyi uyum sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

- Akay A, Ceren N, Turanlıgil S, Uyanıkgil Y. Ion channels and their roles on the pathogenesis of epilepsy. *Archives Medical Review Journal*. 2010; 19(2): 72-84.
- Akgün N, *Egzersiz Fizyolojisi*, 3. Baskı, I. Cilt, Ankara. 1989.
- Alaca R. Travmatik beyin hasarında güncel rehabilitasyon türk fiz. tıp rehab. derg. 2007: 53 Özel Sayı 2;18-22.
- Andrew R. The nature of behavioural lateralization in the chick, *Neural and behavioural plasticity: The use of the chick as a model*. Oxford University Press. 1991;536-554.
- Arida R.M., Scorza F.A., Peres C.A., Cavalheiro E.A. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Research*. 1999; 34, 99-107.
- Arida R.M., Scorza F.A., Santos N.F., Peres C.A., Cavalheiro E.A. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Res*. 1999;37, 45–52.
- Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Cysneiros RM, Cavalheiro EA. Physical exercise in rats with epilepsy is protective against seizures: evidence of animal studies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1013-6.
- Arida RM, Cavalheiro EA, Scorza FA. From depressive symptoms to depression in people with epilepsy: contribution of physical exercise to improve this picture. *Epilepsy Res*. 2012;99(1-2):1-13.
- Arslan G, Uçar D, Soslu R, Tutkun E, Kayacan Y, Ayyıldız M, Açar E. Hafif koşu bandı egzersizinin Pentilentetrazol (PTZ) enjeksiyonu ile oluşturulan kronik epilepsiye etkisi. *TFBD 38. Ulusal fizyoloji kongresi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 2012;P-128*
- 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.
- Ayyıldız M, Coşkun Ş, Yıldırım M, Açar E. the effects of ascorbic acid on penicillin - induced epileptiform activity in rats, *Epilepsia*. 2007;48(7),1388–1395.
- Balcıoğlu İ, Yılmaz Y. Spor ve nöroendokrin sistem, sport and neuroendocrine system. *Review, Türkiye Klinikleri J Sports Sci* 2013;5(1):39-47.
- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri, *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2011;2 (1): 118-123.

- Barr ML, Kiernan JA. The human nervous system. 5th Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1988; 224-230.
- Başar E, Schürmann M, Demiralp T, Başar-Eroglu C, Ademoglu A. Event-related oscillations are 'real brain responses'--wavelet analysis and new strategies. *Int.J Psychophysiol.* 2001;39(2-3):91-127.
- Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol.* 1979 Dec;47(6):1278-83.
- Bedner P, Steinhäuser C. Altered Kir and gap junction channels in temporal lobe epilepsy. *Neurochem Int.* 2013.
- Bennett, M.K. Ca²⁺ and the regulation of neurotransmitter secretion. *Current Opinion in Neurobiology.* 1997; 7, 316-322.
- Bernardi C, Tramontina AC, Nardin P, Biasibetti R, Costa AP, Vizueti AF, Batassini C, Tortorelli LS, Wartchow KM, Dutra MF, Bobermin L, Sesterheim P, Quincozes-Santos A, de Souza J, Gonçalves CA. Treadmill exercise induces hippocampal astroglial alterations in rats. *Neural Plast.*2013:709732.
- Bilge M, Türk bayan hentbol milli takımı oyuncularının somatotip profilleri ve yabancı ülke sporcuları ile karşılaştırılması. *Spor Araştırmaları Dergisi*, 2000;4.
- Bingöl C.A. Epilepsi rehberi türk nöroloji derneği Epilepsi çalışma grubu. 2007.
- Bloomer RJ, Falvo MJ, Fry AC, Schilling BK, Smith WA, Moore CA. Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(8):1436-42.
- Bloomer RJ, Fry AC, Falvo MJ, Moore CA. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. *J Sci Med Sport.* 2007;10(6):411-7.
- Bora İ, Taşkapılıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi.* 2003;9(2):91-102.
- Bostancı M.Ö. Deneysel epilepsi modelinde gap junction blokerlerinin beyin aktivitesine etkileri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora tezi, 2005;2,10-17.
- Brooks GA, White TP. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol.* 1978 Dec;45(6):1009-15.
- Bruckmaier RM, Blum JW. Responses of calves to treadmill exercise during beta-adrenergic agonist administration. *J Anim Sci.* 1992 Sep;70(9):2809-21.

- Camilo F, Scorza F.A, Albuquerque M, Vancini R.L, Cavalheiro E.A, Arida R.M. Evaluation of intense physical effort in subjects with temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(4):1007-1012.
- Canan S. Nitrik oksit ve kalsiyum kanal blokerlerinin deneysel epilepsideki yeri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora tezi, 2004;2.
- Cantu RV. Epilepsy and athletics. *Clin Sports Med.* 1998 Jan;17(1):61-9.
- Chen JW, Ruff RL, Eavey R, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):685-96.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trend Neurosci*, 2002;25, 295–301.
- Çakıl D. Memantin ve kanabinoidlerin etkileşiminin enisilin ile oluşturulan deneysel epilepsideki rolü. Samsun, Uzmanlık Tezi, 2009; 26,31.
- Çevik M, Sefer V, Yavuz Y, Akıl E, Çelepkolu T, Arıkanoğlu A, Yüksel H, Aluçlu M.U. Serum paraoxonase-1 activities and malondialdehyde levels in patients with epilepsy. *Dicle Medical Journal* doi: 2012;39 (4): 557-10.57-98.
- Çilli A.S, Uğuz F, Zeytinci E, Seren B, Genç E, Oğuz B. Polikliniğe başvuran epilepsili hastalarda obsesif kompulsif bozukluk: sıklık ve klinik özellikler. *Genç Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2010;(20);3.
- De Lima C, Vancini RL, Arida RM, Guilhoto LM, de Mello MT, Barreto AT, Guaraha MS, Yacubian EM, Tufik S. Physiological and electroencephalographic responses to acute exhaustive physical exercise in people with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22(4):718-22.
- Demir M, Filiz K. Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. *Ahi Evran Üniversitesi Kirsehir Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2004; 5(2):109-114.
- Despopoulos A, Sibernagl S. *Color Atlas of physiology.* 5.th edition, 2003; 344-345.
- Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, Timmer JM, Nagle EF, Evans RW. The effect of acute resistance exercise on serum malondialdehyde in resistance-trained and untrained collegiate men. *J. Strength Cond. Res.* 2006;20(3): 693-8.
- Dubow JS, Kelly JP. Epilepsy in sports and recreation. *Sports Med.* 2003;33(7):499-516.
- Dworetzky B.A , Bromfield E.B, Winslow N.E. Activation of the EEG. *The Clinical Neurophysiology Primer* 2007;73-82.

- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordoñez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003;167(2): 327-34.
- Engel J.Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Engel Jr., ILAE classification of epilepsy syndromes, *Epilepsy Research* 70S, 2006; S5–S10.
- Erel C, Utku U. Elektroansefalografide aktivasyon yöntemlerinden hiperventilasyonun jeneralize konvülzyonlar ve temporal epilepsilerde elektrofizyolojik diagnoza katkısı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1995;15(1):42-4.
- Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35: 1256–1264.
- Erkan N, Yaşam boyu spor. Bağırğan Yayınevi, Ankara. 1998.
- Esquivel E, Chaussain M, Plouin P, Ponsot G, Arthuis M. Physical exercise and voluntary hyperventilation in childhood absence epilepsy. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* 1991;79(2):127-32.
- Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004;36(12):2065-72.
- Fentem P.H. Abc of sports medicine benefits of exercise in health and disease. *BMJ*. Volume 1994;308:1291-1295.
- Ferri, R, Cosentino F.I, Elia M, Musumeci S.A, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between Delta, Sigma, Beta, and Gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clin Neurophysiol*, 2001;112 2046-2052.
- Fisher, R.S. Animal models of epilepsies. *Brain Res. Rev.*, 1989 :(14); 245–278.
- Fountain NB, May AC. Epilepsy and athletics. *Clin. Sports Med.* 2003;22(3):605-16
- Fuller A, Carter RN, Mitchell D. Brain and abdominal temperatures at fatigue in rats exercising in the heat. *J Appl Physiol.* 1998;84(3):877-83.
- Garcia Garcia ME, Garcia M, I, Guiu M.J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia.* 2010;25(3):181-8.

- 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):861-5.
- Guyton A. *Tıbbi fizyoloji 11. Basım, .John E. Hall Nobel Tıp Kitabevi, 2007;714-715.*
- Haenggeli CA. The epileptic child and participation in sports. *Helv Paediatr Acta.* 1988;43(1-2):9-14.
- He G, Zheng W, Kang Q, Tian J, Huang X, Song Z.- Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. Effects of electrode on epileptogenic focus potential and expressions of the beta subunit of ATP synthase in rats with penicillin-induced epilepsy, 2012;29(2):287-90.
- Herholz K, Buskies W, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WD. Regional Cerebral Blood Flow In Man At Rest And During Exercise. *J Neurol.* 1987; 234:9.
- Holmes MD, Dewaraja AS, Vanhatalo S. Does hyperventilation elicit epileptic seizures? *Epilepsia.* 2004;45(6):618-20.
- Horyd W, Gryziak J, Niedzielska K, Zieliński JJ. Effect of physical exertion on seizure discharges in the EEG of epilepsy patients. *Neurol Neurochir Pol.* 1981;15(5-6):545-52.
- Hosseini N, Alaei H, Reisi P, Radahmadi M. The effect of treadmill running on passive avoidance learning in animal model of Alzheimer disease. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(2):187-92.
- Howard GM, Radloff M, Sevier TL. *Curr Sports Med Rep.* Epilepsy and sports participation. 2004;3(1):15-9.
- Howard MG, DiCarlo SE, Stallone JN. Acute exercise attenuates phenylephrine induced contraction of rabbit isolated aortic rings. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(10):1102-7.
- Ide K, Horn A, Secher NH. Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1999; 87:1604–1608.
- Jing H, Takigawa M. Observation of EEG coherence after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1620-31.
- Jonas J, Vignal JP, Baumann C, Anxionnat JF, Muresan M, Vespignani H, Maillard L. Effect of hyperventilation on seizure activation: potentiation by antiepileptic drug tapering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(8):928-30.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. *Principles of Neural Science, Third edition, Eds., Elsevier Science Publishing. 1991;777–791.*

- Kang X, Shen X, Xia Y. Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:149612.
- Karagöz E.T. Yetişkinlerde epilepsinin tıbbi tedavisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 4 (3): 30-34.
- Korczyń AD. Participation of epileptic patients in sports. *J Sports Med Phys Fitness.* 1979;19(2):195-8.
- 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 Feb;54(2):522-34.
- Leppik E. *Epilepsy a guide to balancing your life.* American Academy of Neurology (AAN) Quality of Life Guides- ILO, Demos Medical Publishing. 2006.
- Lin TW, Kuo Y. Exercise benefits brain function: The monoamine connection. *Brain Sci.* 2013;3, 39 53; doi:10.3390/brainsci3010039.
- Linschoten R. V, . Backx F. J. G, Mulder O. G. M , Meinardi H. Epilepsy and sports. *Sports Medicine* July 1990, Volume 10, Issue 1, 9-19.
- Livingston S, Berman W: Participation of epileptic patients in sports. *JAMA* 1973, 224:236-238.
- Lockwood A H , J M McDonald, R E Reiman, A S Gelbard, J S Laughlin, T E Duffy, and F Plum. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J. Clin. Invest.* 1979; 63(3): 449–460.
- 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.
- Maguire J, Salpekar J.A. Stress, seizures, and hypothalamic–pituitary–adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013;26,3:352-362.
- Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields.* Oxford University Press, New York, 1. Edition, 1995.
- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *OMU Tıp Dergisi.* 1997, 14(3): 147-186.
- Martin J.H. *The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy.* 1991.

- McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, Morrow JD, Utter AC, Dumke CL. Effect of resistance exercise and carbohydrate ingestion on oxidative stress. *Free Radic Res* 2005; 39(11):1219-24.
- McAuley JW, Long L, Heise J, Kirby T, Buckworth J, Pitt C, Lehman KJ, Moore JL, Reeves AL. A Prospective evaluation of the effects of a 12-week outpatient exercise program on clinical and behavioral outcomes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001 Dec;2(6):592-600.
- Miller J.W, Snyder A.Z, Coben L.A, Prensky A.L. Clinical electroencephalography and related techniques. In: *Clinical Neurology*, Ed, Joynt, R.J. Lippincott, Philadelphia, 1992, Vol. 1, Sect. 5.
- Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, Løyning T, Lind E. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 1990 ;31(1):88-94.
- Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav.* 2005;6(1):85-9.
- Nakken KO. Physical exercise in outpatients with epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40(5):643-51.
- Ni H, Ren SY, Zhang LL, Sun Q, Tian T, Feng X. Expression profiles of hippocampal regenerative sprouting-related genes and their regulation by E-64d in a developmental rat model of penicillin induced recurrent epilepticus. *Toxicol Lett.* 2013;27;217(2):162-9.
- Nudds RL, Gardiner JD, Tickle PG, Codd JR. Energetics and kinematics of walking in the barnacle goose (*Branta leucopsis*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2010;156(3):318-24.
- Ogunyemi AO, Gomez MR, Klass DW. Seizures induced by exercise. *Neurology.* 1988;38(4):633-4.
- Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004;37, Issue 12:1951-1962.
- Peixinho-Pena LF, Fernandes J, de Almeida AA, Gomes FG, Cassilhas R, Venancio DP, de Mello MT, Scorza FA, Cavalheiro EA, Arida RM. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. *Epilepsy Behav.* 2012 Nov;25(3):323-8.
- Pınarlı A, Gürsürer M, Aksoy M, Ünal D, Siber T, Ersek B. Treadmill egzersiz testinde gelişen ventrikül aritmilerinin yakın dönemde miyokard infarktüsü geçirmiş

- hastalarda miyokard canlılığı ile ilişkisi, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 1997; 25:545-551.
- Purves D, Augustine, G.J, Fitzpatrick D, Katz L.C, LaMantia A.S, McNamara J.O, Williams S.M. Neuroscience. 2nd Ed. Sinauer Associates Inc.Publishers, Massachusetts, USA. 2001.
- Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma anti-oxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. Eur J Nutr 2004; 43(1):2-6.
- Raol YH, Brooks-Kayal AR. Experimental models of seizures and epilepsies. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;105:57-82.
- 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.
- Ravizzaa T, Gagliardia B, Noéa F, Boerb K, Aronicab E, Vezzania A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. Neurobiology of Disease. 2008;29:142–160.
- Rico H, Gervas J, Hernandez ER, Seco C, Villa LF, Revilla M, Sanchez-Atrio A. Effects of alprazolam supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. Calcif Tissue Int 1999; 65(2):139-42.
- Rodrigues LO, Oliveira A, Lima NR, Machado-Moreira CA. Heat storage rate and acute fatigue in rats. Braz J Med Biol Res. 2003;36(1):131-5.
- Saengsuwan J, Boonyaleepan S, Srijakkot J, Sawanyawisuth K, Tiamkao S; Integrated Epilepsy Research Group. Factors associated with knowledge and attitudes in persons with epilepsy. Epilepsy Behav. 2012;24(1):23-9.
- Sarkisian M.R. Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. Epilepsy & Behavior 2, 2001; 204-205, 201–216.
- Schmidt R. F. Integrative functions of the central nervous system. Human Physiology 1989, 124-165.
- Setkowicz Z, Mazur A. Physical training decreases susceptibility to subsequent pilocarpine-induced seizures in the rat. Epilepsy Res. 2006;71(2-3):142-8.
- Shneker, B.F, Fountain, N.B. Epilepsy. Dis Mon. 2003; 49, 426-478.
- Siddiqui SR, Zafar A, Khan FS, Shaheen M. Effect of hyperventilation on electroencephalographic activity. J Pak Med Assoc. 2011;61(9):850-2.

- Silfverhuth MJ, Kortelainen J, Ruohonen J, Suominen K, Niinimäki J, Sonkajärvi E, Kiviniemi V, Alahuhta S, Jäntti V, Tervonen O, Seppänen T. A characteristic time sequence of epileptic activity in EEG during dynamic penicillin-induced focal epilepsy--a preliminary study. *Seizure*. 2011;20(7):513-9.
- Silva LF, Hoffmann MS, Gerbatin R, Fiorin F, Dobrachinski F, Mota BC, Wouters AT, Soares FA, Pavarini SP, Figuera MR, Royes LF. Treadmill exercise protects against pentylentetrazol induced seizures and oxidative stress after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;26.
- Sirven Joseph I., Jay V., Physical Activity and epilepsy. What are the rules? *The Physician And Sports Medicine*. 1999;27: 5-7.
- Soslu R. Yüzme egzersizinin epilepsiye olan etkisinde bazı antioksidanların rolü. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun, Ağustos 2011;1,37,38.
- Souza MA, Oliveira MS, Furian AF, Rambo LM, Ribeiro LR, Lima FD, Dalla Corte LC, Silva LF, Retamoso LT, Dalla Corte CL, Puntel GO, de Avila DS, Soares FA, Figuera MR, de Mello CF, Royes LF. Swimming training prevents pentylentetrazol-induced inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia*. 2009;50(4):811-23
- Soyuer F, Erdoğan F. Fiziksel aktivite ve epilepsi (Physical Activity And Epilepsy) Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences).2011;20(1):77-81.
- 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):R657-63.
- Srinivasulu Naidu. S, shashikala K.T, Rajeev S, Srinivasa R. Effects of hyperventilation on electroencephalogram of normal and epileptic patients *Ijbms- International Journal of Basic Medical Science*, 2013;3,6.
- Stampfer M. J, Hu F. B, Manson E, Rimm E. B, Willett W. C. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343 (1): 16–22.
- Sutula T.P. Experimental models of temporal lobe epilepsy: New insights from the study of kindling and synaptic reorganization. *Epilepsia*, 1990;31:45–54.
- Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol*. 2003 ;16:189-95.

- Takigawa M. Comparison of human ictal, interictal and normal non-linear component analyses. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000, 111(7):1282-1292.
- Timofeeva O.A, Gordon C.J. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001;893, 165-177.
- Tinnes S, Ringwald J, Haas CA. TIMP-1 inhibits the proteolytic processing of Reelin in experimental epilepsy. *FASEB J*. 2013.
- Torres BT, Moëns NM, Al-Nadaf S, Reynolds LR, Fu YC, Budsberg SC. Comparison of overground and treadmill-based gaits of dogs. *Am J Vet Res*. 2013;74(4):535-41.
- Turan O.D. Juvenil miyoklonik epilepsi hastaları ve asemptomatik akrabalarında uyku deprivasyonlu kısa dönemli uykuda eeg özellikleri ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi. TC Sağlık Bakanlığı Bakırköy, Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık tezi, 2009.
- Tutkun E, Ayyıldız M, Açar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp*. 2010; 70:19.
- Ulubay G. Kardiyopulmoner egzersiz testlerinin klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2012;13(2):74-80.
- Uysal S, Ercan T. Epilepsi, spor, psikososyal yaşam (Epilepsy, sports and psychosocial life). *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 68- 71.
- Vancini RL, de Lira CA, Scorza FA, de Albuquerque M, Sousa BS, de Lima C, Cavalheiro EA, da Silva AC, Arida RM. Cardiorespiratory and electroencephalographic responses to exhaustive acute physical exercise in people with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):504-8.
- Vazquez M.A, Jing J, Dauwels J, Vialatte F. Automated detection of paroxysmal gamma waves in meditation EEG. 2013 ICASSP, Canada.
- Walden, J, Straub H, Speckmann E.J. Epileptogenesis: Contribution of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurol. Scand*. 1992:140, 41-46.
- Weiner, D.A., Calcium channel blockers, *Med. Clin. North America*. 1988;72, 83-115.
- Whishaw I.O, Haun F, Kolb B. modern techniques in neuroscience research, analysis of behavior in laboratory rodents. Springer; Har/Cdr edition 1999; 44:1243-1275.
- Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. *Annual Review of Neuroscience* 1988;11:423-53.

- Wirrell EC., Camfield PR., Camfield CS. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. Arch Neurol. 1996;53: 929- 32.
- Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂ max) and cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280(3):H1301-10.
- Yavuz E.N.V., Bebek N. Epilepsi tanı ve tedavisinde elektroensefalografinin (EEG) yeri. Klinik Gelişim, NÖROLOJİ 2010 Cilt 23,No:1.
- Yeni S.N. Epilepsi ve acil sorunlar İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi No:29 2002; 219-236.
- Yıldız A.S. Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir? Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) Solunum Dergisi. 2012;14:1-8.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yıldırım KAYACAN

Doğum Yeri : Afyonkarahisar

Doğum Tarihi :15.08.1978

Medeni Hali : Evli

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans : Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, 2003

Y.Lisans : Kafkas Üniversitesi Vet. Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD, 2009

Doktora : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor ABD, 2013

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Kafkas Üniversitesi Artvin Meslek Yüksek Okulu 2005-2007

Artvin Çoruh Üniversitesi Rektörlüğü 2007-2013

E-posta: kayacan@gmail.com

