

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

**YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPSİYE OLAN ETKİSİNDE**  
**BAZI ANTIOKSİDANLARIN ROLÜ**

**Yüksek Lisans TEZİ**

**Recep SOSLU**

**Samsun**  
**AĞUSTOS - 2011**

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

**YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPSİYE OLAN ETKİSİNDE**  
**BAZI ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ**

**Yüksek Lisans TEZİ**

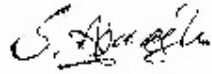
**Recep SOSLU**

**Danışman : Yrd. Doç. Dr Erkut TUTKUN**

**Samsun**  
**AĞUSTOS – 2011**

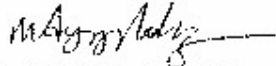
T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışmaya jürimiz tarafından Bezen Ergünel ve Saadet Arabilim Dökü programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



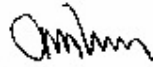
Başkan Prof. Dr. Seydi Ahmet AĞAOĞLU

On dokuz Mayıs Üniversitesi



Üye Prof. Dr. Mustafa Ay Yıldız

On dokuz Mayıs Üniversitesi



Üye Yrd. Doç. Dr. Erkin T. Tokun

On dokuz Mayıs Üniversitesi

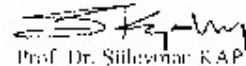
Bu tez, Enstitü Yürütme Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Tezlini Adı: Yürütme Egzersizleri Entansiyon Olan Üstün ve Orta Antroksidanların Rolü

Tezi Tasarım Eden: Recep SOSLU

Tez Savunma Tarihi: 19.08.2011

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Erkin T. Tokun



Prof. Dr. Şilheyman KAPLAN

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, tez konumun belirlenmesinde ve çalışmalarımın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen tez yöneticim Sayın Yrd.Doç.Dr Erkut TUTKUN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a ve Sayın Prof. Dr. Erdal AĞAR'a, teşekkür ederim.

Çalışmalarımın bir kısmını yapmak üzere laboratuvarlarında çalışma imkânı sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a ve fizyoloji laboratuvarlarında yardımını esirgemeyen Gökhan ARSLAN'a, Süleyman KOCACAN'a ayrıca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte maddi ve manevi her konuda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Özay SOSLU' ya ve annem' Nesibe SOSLU' ya teşekkür ederim.

## **YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPSİYE OLAN ETKİSİNDE BAZI ANTIÖKSİDANLARIN ROLÜ**

**Recep SOSLU Yüksek Lisans TEZİ**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Ağustos - 2011**

Çalışmanın amacı yüzme egzersizi ile birlikte alınan Grape Seed Extract (GSE)'in epileptiform aktivite üzerine etkisini incelemektir. Çalışmada 15 dk, 30 dk, 60dk, suya alıştırılan ve kontrol grubu olmak üzere 5 grup oluşturulmuş ve her grupta n=7 olmak üzere 35 adet sıçan ele alınmıştır. Sıçanlar 90 gün boyunca her gün aynı saatte yüzdürülmüş ve gün aşırı 200kg/mg olarak GSE gavaj yoluyla sıçanlara uygulanmıştır. Son bölümde sıçanların sol korteksine 500 IU penisilin mikro enjeksiyon yöntemiyle verildi. 500 IU penisilin verildikten 30 dk sonra tek doz GSE i.p yoldan verildi ve 4 kanallı POWERLAB cihazı ile 2,5 saat boyunca kayıt yapıldı. GSE verilen sıçanlarda orta ve uzun süreli yüzme egzersiz yapan sıçanların kontrol grubuna göre spike frekansında 60., 40., 40., dk'dan sonra anlamlı bir azalmanın olduğu saptandı.

Sonuç olarak GSE varlığında kısa, orta ve uzun süreli yüzme egzersizinde göre epileptiform aktivite daha erken sürede azalmıştır. Epilepsili hastaların düzenli olarak antioksidan madde kullanarak yüzme egzersizini daha güvenli bir şekilde yapabilecekleri önerilebilir.

**Anahtar kelimeler: ECoG, Epilepsi, Epileptiform, GSE, Yüzme Egzersizi**

**ABSTRACT****THE ROLE OF SOME ANTIOXIDANTS IN EFFECT OF SWIMMING  
EXERCISE ON EPILEPSY****Recep SOSLU, Master Science Thesis****Ondokuz Mayıs University Samsun, Ağustos 2011**

The aim of this study was to investigate the effect of GSE on epileptiform activity in rats performing various duration swimming exercise. Study, 15 min, 30 min, 60min, accustomed to the water and control group to be created and include 35 units (n=7) rats in each 5 group are discussed. All animals were adapted to water before the beginning of the experiment. Animals were swim-exercised for 90 days with 15, 30 and 60 minutes/day. In addition, 200 mg/kg GPSE was given by gavage once in two days for 90 days. Thereafter, the epileptiform activity was induced by a single microinjection of penicillin (500 units) into the left somatomotor cortex. GPSE (200 mg/kg) were administered intraperitoneally (*i.p*) 30 minutes after penicillin injection,. The electrocorticography activity was continuously monitored on a four-channel recorder. GSE given short, moderate and long duration swimming exercising rats (for 90 days) decreased the mean frequency of penicillin-induced epileptiform activity in the 60., 40. and 40. minutes after penicillin injection compared to control group, respectively.

The results of this study presented that short, moderate and long duration swimming exercise reduced penicilin-induced epileptiform activity in rats given 200 mg/kg GPSE for three months, indicating the GPSE application, which is a potent antioxidant, may provide a safer swimming exercise in epileptic patients.

**Key words:** ECoG, epilepsy, epileptiform activity, GPSE, swimming exercise

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR ve SEMBOLLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
1. BÖLÜM	
GİRİŞ.....	1
2. BÖLÜM	
GENEL BİLGİLER	
2.1 ANTiOKSİDANLAR.....	6
2.1.1 Endojen Antioksidanlar.....	7
2.1.1.1 Enzim Olan Endojen Antioksidanlar.....	7
2.1.1.2 Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar.....	9
2.1.2 Eksojen Antioksidanlar.....	13
2.1.2.1 Vitamin Eksojen Antioksidanlar.....	13
2.1.2.2 İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar.....	13
2.1.2.3 Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar.....	14
2.3 Serbest Radikallerin Lipidlere Etkisi.....	16
2.4 Serbest Radikallerin Proteinler Etkisi.....	17

2.5 Serbest Radikallerin DNA'ya Etkisi.....	17
2.6 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi.....	17
2.2. Lipid Peroksidasyonu.....	18
2.3. Grape Seed Extract.....	19
2.4. Antioksidan ve Spor Performansı.....	21
2.5. Epilepsi.....	24
2.5.1. Epilepsi Oluşumu (Epileptogenez).....	24
2.5.2. Epilepsinin Patofizyolojisi.....	25
2.5.3. Nöbetler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması.....	26
2.5.3.1. Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler.....	27
2.5.3.1.1 . İdiyopatik Epilepsiler.....	27
2.5.3.1.2. Semptomatik Epilepsiler.....	27
2.5.3.1.3. Kriptojenik Epilepsiler.....	27
2.5.3.2. Jeneralize Epilepsiler.....	27
2.5.3.2.1. İdiyopatik Epilepsiler.....	27
2.5.3.2.2. Kriptojenik veya Semptomatik.....	27
2.5.3.3. Semptomatik.....	28
2.5.3.3.1. Nonspesifik Etyoloji.....	28
2.5.3.3.2. Spesifik Etyoloj.....	28
2.5.3.4. Fokal veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsi ve Nöbetle	
2.5.3.4.1. Hem Jeneralize Hem Fokal Nöbetler.....	28
2.5.3.5. Özel Sendromlar.....	28



2.5.3.5.1. Duruma Bağlı Nöbetler.....	28
2.5.3.5.2. Kendini Sınırlayan Nöbetler.....	29
2.5.3.5.3. Fokal Nöbetler.....	29
2.5.3.5.4. Süregelen Nöbetler.....	30
2.5.3.6. Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyarılar.....	30
2.5.4. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi.....	32
2.5.5. Nöbetler.....	33
2.5.5.1. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	34
2.5.5.1.1. Parsiyel Epilepsi Modelleri.....	34
2.5.5.1.2. Jeneralize Epilepsi Modelleri.....	35
2.5.5.1.3. Genetik Epilepsi Modeller.....	35
2.5.6. Epilepsi ve Spor.....	36
<b>3. BÖLÜM</b>	
<b>MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>40</b>
3.1. Deney grupları.....	40
3.2. Suya alıştırma.....	40
3.3. Egzersiz programı.....	40
3.4. Cerrahi İşlem.....	41
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar.....	42
3.6. İstatistiksel Analiz.....	43
<b>4. BÖLÜM</b>	
<b>BULGULAR.....</b>	<b>46</b>

## 5. BÖLÜM

TARTIŞMA .....51

## 6. BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER.....57

KAYNAKLAR.....58

ÖZGEÇMİŞ.....70

**TABLÖLAR LİSTESİ**

Tablo 1: Yüzde Spike Değişimi.....	48
Tablo 2: Yüzde Amplitüd Değişimi.....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hücrede meydana gelen lipid peroksidasyonu.....	19
Şekil 2: Proantosiyanidin kimyasal yapısı (Çetin ve Sağdıç 2009).....	19
Şekil 3: Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker and Fountain, 2003).....	33
Şekil 4: Ratlara 200 mg/kg GSE gavaj yoluyla verilmesi, yüzme egzersizi.....	41
Şekil 5: 1,25 gr/kg üretanın i.p verilmesi ve açılacak bölgenin tıraş edilmesi.....	41
Şekil 6: Tur motoru ile korteksin açılması.....	42
Şekil 7: Hayvanların beyin korteksine iki adet Ag/AgCl top elektrot ve sağ kulak kepeğine referans elektrot yerleştirilmesi. Sol korteksi açılmış hayvanın kayıt anındaki görüntüsü.....	43
Şekil 8: Powerlab kayıt cihazı.....	44
Şekil 9: ECoG kayıt için kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü.....	45
Şekil 10: Elipeptik aktivite de spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının işlem penceresi görüntüsü. Nokta bulunan diken dalgalar hesaplamada kullanılanları göstermektedir.....	45
Şekil 11: Penisilinden sonra 200 mg/kg GSE'nin 110. dakikadaki ortalama frekansı.....	47
Şekil 12: GSE'nin yüzde spike frekansına etkisi.....	49
Şekil 13 : GSE'nin yüzde spike frekansına etkisi (Şekil 12'in devamı).....	50

## 1. BÖLÜM

### GİRİŞ

Spor bireyin beden ve ruh sağlığının geliştirilmesi, belli kurallara göre rekabet ölçüleri içinde mücadele etme, heyecan duyma, yarışma, üstün gelme, gerçek anlamda başarı gücünün artırılması ve kişisel açıdan en yüksek noktaya çıkarılması yolunda gösterilen programlı yoğun çabalarıdır (Aracı, 1999; Açıkada ve Ergen 1990; Kuru, 2000).

Egzersiz insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri kabul görmekte ve sporun günlük hayatımıza yerleştirilmesinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Egzersiz ile form tutma kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, diabetes mellitus, obezite, kanser, osteoporoz, psikolojik ve anksiyete gibi hastalıkların gelişim riskinin azalmasına ve hastalıkların semptomlarında kontrol altına alınmasına katkıda bulunur. Ayrıca egzersiz: Vücuttaki fazla yağları yakmayı; kilo vererek ideal vücut ağırlığına kavuşmayı, kasların kuvvetlenmesini, kan akışını, enerjinin artmasını, dolaşımı, kemik yoğunluğu ve kuvvetini, kendine güveni artırır ve kendini daha iyi hissetmeyi sağlar (Boşnak Güçlü, 2008).

Epilepsi kelime anlamı olarak yakalamak ve birden tutulmak anlamına gelmektedir. Nüfusun %1-3'ünü etkileyen, tüm ırklarda görülen, kronik, yaygın nörolojik bir hastalıktır. Sıklığı kadın erkek arasında eşit dağılım gösterir. İnsanların %1'inden daha azının 20 yaşına gelmeden epilepsi hastası oldukları tahmin edilmektedir (Hauser ve Annegers, 1993; Howard, 2004).

Nöbetler; beyinde istemsiz, anormal ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda belli bir zaman aralığında ortaya çıkan, paroksizmal olaylardır. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Uygunsuz, tahmin edilemez ve tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol edilemez (Marangoz, 2010).

Bireylerin sosyal ve fizyolojik gelişimi özellikle öğrenme döneminde olan çocuklar ve gençler için sporun rolü oldukça önemlidir. Epilepsili hastalarda egzersizin önemli yararları

olduğu bilinmektedir. Ancak uygun öneriler yapılmadan önce çeşitli etmenler göz önünde bulundurulmalıdır. Spor etkinlikleri sırasında nöbet sıklığı azdır ve egzersizin akut olarak anti-epileptik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok epilepsi hastası, kendine güvenlerini kazanmaları, sosyal hayata uyum sağlamalarını kolaylaştırmak amacıyla spor etkinliklerine katılma konusunda teşvik edilmelidir (Uysal ve Ercan, 2005).

Fiziksel aktivitenin eksikliği, birçok sonuçlar doğurabilir. Fiziksel olarak aktif olmayan genel toplumdaki kişiler gibi, epilepsili hastalarda da, hipertansiyon, diabet ve kalp hastalıklarının gelişme riski artmaktadır. Ayrıca, öz güvenin ve iyi bir ruh halinin gelişmesi, anksiyete ve stresin azalması gibi, egzersizin psikolojik ve psikososyal faydaları da kaybolmaktadır (Soyuer ve Erdoğan, 2011).

Birçok aile ve okul yöneticileri epileptik öğrencilerin sporun katılımını engellemek için birçok bahane ileri sürmektedirler. Epileptik çocuklarda ciddi yaralanmalar nadir yapılan sporlarda gelmesi olasılığı, çocuğun banyoda olabilecek yaralanma riskinden daha azdır. Sınırlama ve sosyal ortamdan izolasyonu sonucunda çocuğun psikolojik açıdan da gelişmesine zarar vermektedir. Aksine birçok başarılı epileptik sporcu vardır. (Haenggeli, 1988; Dubow ve Kelly, 2003).

Su sporları (yüzme, kürek, kano, rafting, yelken, balık tutma, skuba dalışı) nöbet sırasında meydana gelebilecek boğulma riski açısından 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. Kürek sporu, balık tutma nöbet sırasında denize düşme riski açısından tehlikeli olabilir. Bu nedenle hastaların can yeleği kullanmaları ve eğer nöbetleri sıkça bu tip etkinliklerin yapılmaması önerilmektedir (Wirrell ve ark. 1996; Uysal ve Ercan, 2005).

Bu tür hastaların daha güvenli bir şekilde spor yapmak amacıyla epileptik nöbetleri ortadan kaldırma veya azaltmak için bilimsel çalışmalar devam etmektedir.

Arida ve ark. (2003) epilepsili sıçanlarda beyin farklı bölgelerindeki LCMR kullanım oranlarını lokal olarak değerlendirmişlerdir. Egzersiz kontrol grubundaki LCMR oranı kontrol grubuna göre farklı değildi. LCMR grubu kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında epilepsili sıçanlarda LCMR görme korteksi ve lateral posterör thalamic nucleusunda önemli derecede yüksekti. LLCMR' deki artışlar egzersiz yapan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında egzersiz yaptırılan epilepsili sıçanların inferior colliculusundada yüksekti. Arida ve ark. (2003) çalışmasında elde ettikleri bulgulara göre epilepsili sıçanların beyin birçok bölgesindeki interiktal LCMR metabolizmasını egzersizin etkilemediğini önermektedir.

Nakken ve ark. (1990), epilepsili hastalarda, 4 haftalık düzenli, yoğun fiziksel egzersiz programının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, bu hastalardaki maksimal oksijen tüketiminin, normal grubun sadece %17'si olduğunu tespit etmişlerdir. Egzersiz sonrasında hastaların maksimal oksijen tüketimi, normal grubun %95'ne ulaşmıştır. Eriksen ve ark. (1994) ise, epilepsili kadınlarda, 60 dakikalık, haftada 5 gün yapılan ve 15 hafta süren egzersiz programının etkilerini araştırmışlar, kadınlarda, kolesterol, genel sağlık şikâyetleri, kas ağrısı ve yorgunlukta önemli azalmalar olduğunu bulmuşlardır.

Antioksidanlar, serbest radikallerle tepkimeye girerek, oluşan radikalik zincir reaksiyonunu durduran veya tamamen yok eden ve vücudumuzdaki hayati bileşenlerin zarar görmesini engelleyen moleküllerdir (Kıyıcı, 2010).

Fiziksel aktivite, şiddet ve yoğunluğuna bağlı olarak, metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Serbest radikallerdeki artış antioksidan savunma kapasitesini aşarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu tetikler. Fiziksel yorgunluğa yol açacak düzeydeki egzersiz, çok iyi antrenmanlı atletlerde bile kas dokusunda harabiyete neden olabilir ( Apple ve Rhodes, 1988).

Antioksidan maddeler ( $\alpha$ -tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -karoten, Askorbik asit (vitamin C), Folik asit ), aktif oksijen oluşumunu engelleyerek ya da oluşan aktif oksijenleri temizleyerek, oksidasyonun teşvik etmiş olduğu zararları hücresel düzeyde engellemekte (DNA bozulmalarını ve yağların peroksidasyonunu azaltan, meydana gelen hasarın tamirinde görev alan), dolayısıyla

dejeneratif hastalıkların oluşumunu durdurmaktadır. Vitaceae (asmağiller) familyasının üyelerinden olan üzüm de bulunan fenolik bileşiklerinden en önemlileri fenolik asitler, antosiyanidinler, flavonol glukozitleri, sinamik asit türevleri, katesinler ve protoantosiyanidinlerdir. GSE, proantosiyanin içeren doğal ve en etkili antioksidan aktiviteye sahip benzer flavanoidlerin bir karışımıdır (Per, 2010).

Alp disiplini kayak yarışı ve antrenmanları, yoğun ve şiddetli egzersizler içermektedir. Kar üzerindeki aktiviteler esnasında yapılan ölçümlerde, elit kayakçıların maksimum oksijen tüketiminin % 90–200 ve laktat seviyelerinin 10 mmol/L aştığını göstermektedir. Bu egzersizler vücutta oksidan madde düzeyini artırdığından anti-oksidan savunma ve oksidatif stres dengesi önemlidir (Kıyıcı, 2010).

Arida ve ark. (2007), ratlarda, hippokampal elektrofizyolojik parametreler üzerine, aerobik egzersizin etkisini araştırmıştır. Sonuçta, epilepsili ratlarda fiziksel eğitimin, CA1 alanının aşırı aktivitesini azalttığını ve sinaptik plastisiteyi modifiye edebildiğini saptadılar.

Per (2010) GSE' nin penisilinle uyarılan epileptiform aktiviteye etkisini araştırdığı çalışmada, sıçanlara GSE' nin farklı dozlarını ( 50-100-200-400 mg/kg ) uygulamış ve 200mg/kg GSE' nin etkin doz olduğunu saptamıştır. 200 mg/kg dozda GSE i.p. yoldan enjeksiyon yapıldıktan 20 dakika sonra epileptiform aktivitenin ortalama frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın (ortalama frekans değişiminin % 36.21) olduğunu tespit etmiştir

Ayyıldız ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada penisilinle oluşturulan epilepsili sıçanlara farklı dozlarda E vitamini (100, 300, 500 mg/kg) uygulamışlar ve 500 mg/kg uygulanan grupta penisiline bağlı epileptik aktivite sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir.

Ayyıldız ve ark. (2007) penisilin modeli deneysel epilepside penisilinden 30 dakika sonra bu kez C vitaminin 25, 50, 100, 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarını uyguladılar. Epileptik aktiviteyi azaltan etkin dozun 100 mg/kg olduğunu buldular. C vitamininin düşük dozunun (25 mg/kg) ve yüksek dozunun (800 mg/kg) epileptiform aktivitenin amplitüd ve frekansında



değişikliğe neden olmadığını, 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarının ise epileptiform aktivitenin amplitüdünü değiştirmezken frekansı önemli derecede azalttığını tespit etmişlerdir.

Tutkun ve ark. (2010)'nın yapmış oldukları bir çalışmada, sıçanları; kontrol, 15, 30, 60 dk'lık gruplara bölerek ve 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırdıktan sonra epileptiform ECoG aktivitesini kaydetmişlerdir. 15 dk'lık yüzme grubundaki sıçanların penisilin verildikten 70 dk sonra spike frekansı ( $12.4 \pm 6.9$ ) kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığını ( $p < 0,05$ ), 30 ve 60 dk yüzme egzersizi yapan gruplarda ise hem ortalama spike frekansında hemde ortalama amplitüd değerlerinde anlamlı bir azalmanın olmadığını saptamışlardır ( $p > 0,05$ ).

Buradan yola çıkarak kısa süreli egzersizin vitamin C, E ve GSE' ninde epileptiform aktiviteyi azalttığı göz önünde bulundurulduğunda egzersiz ve antioksidanların bir arada kullanılması, epileptiform aktiviteyi nasıl etkileyeceği konusu merak uyandırmaktadır.

Sunulan çalışma ile 3 ay boyunca 15, 30, 60 dk süreyle yüzme egzersizi yapan sıçanlara gün aşırı gavaj yoluyla güçlü bir antioksidan olan GSE (200 mg/kg ) verilerek epileptiform aktivitenin nasıl etkileyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. BÖLÜM GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANTIOKSİDANLAR

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir. (Elliot, 1999).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) sahip oldukları paylaşılmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Aerobik organizmaların hücrel metabolik süreçlerinde oksijenin suya indirgenmesi sonucunda canlı dokularda toksik özellikte serbest radikaller ortaya çıkarmaktadır. Ortaya çıkan serbest radikal maddelerin en önemlileri süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit radikalleridir (Gencer, 2004).

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal türlerdir. İnsan vücudunda doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur ancak; serbest radikal parçalayan (antioksidan) sistemlerle ortaya çıkan serbest radikaller yok edilerek herhangi bir sitotoksositeye neden olmaz. Bu işleyiş radikaller lehine bozulduğunda serbest radikaller DNA, protein ve lipidlerde yapısal bozukluklara neden olur. Hücre membranının yapı ve fonksiyonunda bozulma meydana gelir ve bunun sonucunda serbest radikaller damar tıkanıklığı, kireçlenme, dokularda kansızlık, merkezi sinir sisteminde rahatsızlıklar, gastrit, kanser ve AIDS gibi birçok hastalığa neden olabilir (Frei ve ark. 1992; Dichter 1994; Güzelhan ve ark. 2000; Sivritepe 2000; Yamamoto ve ark. 2002).

Antioksidan maddeler, aktif oksijen oluşumunu engelleyerek ya da oluşan aktif oksijenleri temizleyerek, oksidasyonun teşvik etmiş olduğu zararları hücrel düzeyde engellemekte (DNA bozulmalarını ve yağların peroksidasyonunu azaltan, meydana gelen hasarın tamirinde görev alan) dejeneratif hastalıkların oluşumunu durdurmaktadır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek veya serbest radikalleri toplayarak lipit peroksidasyonunu ve hücre zararını engellerler.

Antioksidanlar iki grupta sınıflandırılırlar. Bunlar (Brailowsky, 1999; Sivritepe, 2001; Berköz ve ark. 2008);

- Enzimatik
- Nonenzimatik

Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx). Non-enzimatik antioksidanlar ise vitamin E, vitamin C, vitamin A (a-karoten), fenolik bileşikler, selenyum, transferin ve laktoferrindir.

### 2.1.1 Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

#### 2.1.1.1 Enzim Olan Endojen Antioksidanlar (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999)

- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutatyon S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz
- Malondialdehit

#### Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit serbest radikalının ( $O_2$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimidir. SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının ( $O_2$ ) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler

öldürülmesinde de rol oynar (Dawn ve Allan, 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999). Bütün canlılarda SOD enzimi kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre 3 sınıfta toplanır. Bunlar aynı reaksiyonu katalizle ederler. Demir içeren (FeSOD) ve mangan içeren (MnSOD) enzimleri prokaryotların karakteristiğidir. Hem bakır hemde çinko içeren enzimler (CuZnSOD) ökaryotların karakteristiğidir (Misra ve ark. 1972).

### **Katalaz (CAT)**

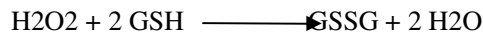
Katalaz ( $H_2O_2:H_2O_2$  oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz esas olarak peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Katalaz, hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) suya ve oksijene parçalar. Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) hidroksil serbest radikali (OH) oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

Katalaz



### **Glutasyon Peroksidaz (Gsh-Px)**

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Glutasyon peroksidaz (glutasyon:  $H_2O_2$  oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir (Aydın ve ark. 2001).



(ROOH)

(ROH)

### **Glutasyon Redüktaz (GR)**

GSH-Px tarafından  $H_2O_2$  veya diğer lipid peroksitlerin indirgenmesi sırasında GSH-GSSG' ye dönüşüyordu, bu okside formun tekrar redükte forma dönüşerek reaksiyonlarda kullanılması gereklidir, çünkü organizmanın GSH deposu sınırlıdır. İşte

GR enzimi NADPH varlığında bu indirgeme olayını yürütmektedir (Aydın ve ark. 2001).



### 2.1.1.2 Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

- Melatonin
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Miyoglobin
- Hemoglobin
- Ferritin
- Bilirubin
- Glutasyon
- Sistein
- Metiyonin
- Ürat
- Laktoferrin
- Albümin

Düşük molekül ağırlıklı olan bu antioksidanlar okside olarak başka bir substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirir veya önlerler. Bunların bir kısmı endojendir (lipoik asit, glutasyon, koenzim Q 10 gibi). Bir kısmı diyetle alınır ( $\alpha$  tokoferol, askorbik asit, karotenoidler, polifenoller gibi) (Podda ve Grundmann 2001; Fusco ve ark. 2007). Deride ultraviyolenin oluşturduğu oksidatif stres dikkate alınarak; güneş yanıkları, fotodermatozlar ve fotokarsinogenez gibi tablolarda bunların önlenmesi amacıyla beta karoten, askorbik asit ve tokoferol gibi antioksidan ürünler kombine olarak veya tek başlarına kullanılmıştır. Ancak bu çalışmaların sayısı az olduğu gibi sonuçları da çelişkilidir (Tebbe, 2001).

### **Karotenoidler** ( $\beta$ karoten, $\alpha$ karoten, $\beta$ crytoxanthin, likopen, lutein/zeaxanthin)

En iyi incelenmiş olan potent bir antioksidan olan  $\beta$  karotendir. Hızla singlet oksijeni yakalar. Karotenin küçük bir bölümünün A vitaminine dönüşmesi sayesinde plazma dengesi sağlanır ve A hipervitaminoz engellenir.  $\beta$  karoten hipodermiste birikir, deriye bronz renk verir. Yüksek karoten seviyelerinin oksijen basıncının yüksek olduğu yerlerde pro-oksidan etkilere neden olabileceğinden de söz edilmektedir. Vitamin A epitel koruyucudur, kronik fotoyaşlanmanın azaltılmasında önemlidir, potansiyel antikarsinojen etkileri gösterilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımı hipervitaminozu neden olabileceği için kullanımı kısıtlı kalmıştır (Podda ve Grundmann 2001; Fusco ve ark. 2007). Dermatoloji literatüründe, A vitamininin fotohasarlı deride kanser gelişimini önleyici etkilerini,  $\beta$  karotenin ultraviyoleye bağlı deri kanseri gelişimini engelleyici etkilerini, karotenoidlerin ultraviyole eritenine karşı koruyucu etkilerini (en az 10 hafta kullanımdan sonra) gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Albertsve ark 2004; Epstein 1997; Stohl ve ark. 2006). Uzun süreli  $\beta$  karoten kullanımı ile ilgili ciddi soru işaretlerine neden olan bir çalışma Finlandiya'da gerçekleştirilmiştir (ATBC Trial-1996). 50-69 yaş aralığında 29000 kişinin katıldığı bu çalışma sigara içen erkeklerde 5-8 yıl boyunca 20mg/gün  $\beta$  karoten kullanımının akciğer kanseri sıklığını %18, mortaliteyi %8 artırdığını göstermiştir (ATBC trial.1996).

### **C Vitamini**

Kan ve plazmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı sağlar. Lipit peroksidasyonunu engeller. Vitamin E' nin rejenerasyonunu sağlar ve antioksidan etkinliğini artırır. Prooksidan özelliklerinden bahsedilse de kanıtlanmamıştır. Yüksek doz C vitamininin (2gr) yan etkisi bulunmamakla beraber özel bir faydasında olduğu saptanmamıştır (Podda ve Grundmann, 2001; Fusco ve ark. 2007). İnsan derisinde ultraviyolenin oluşturduğu oksidatif strese karşı önleyici olabileceği düşünülmele beraber kanıtlanmamıştır (Mc Ardle ve ark. 2002).

## **E Vitamini**

Hücre membranlarında ve dolanan lipoproteinlerde bulunur. Membran yağ asitlerini lipit peroksidasyonundan korur. Lipit peroksidasyonuna karşı C vitamini ile birlikte çalışır (Podda ve Grundmann, 2001; Fusco ve ark. 2007). Minimum gereksinim 12 mg/gün iken 400 mg/gün üstündeki dozlarda ölüm riskinde artış olduğu ileri sürülmüştür (Miller ve ark. 2005). Yüksek doz  $\alpha$ -tokoferol ve askorbat kombinasyonunun insan derisinde ultraviyolenin oluşturduğu immunsupresyonu azalttığı saptanmıştır (Fuchs ve Packer,1999).

## **Polifenoller**

Polifenoller diyetle alınan antioksidan bir grup olup, yeşil çay, üzüm ve soya ile ünlenmiştir. Bu grupta 13 sınıfta toplanmış 4000 kadar bileşik bulunmaktadır (flavonoidler, fenolik asit, antosiyanin, kateşinler, flavonlar, flavonol, flavonon, isoflavonlar, lignanlar, proantosiyanidin, prosiyanidin, resveretrol, tanin). Antiinflamatuvar, antiallerjik, antiviral, antiaging, antikarsinojen, antioksidan özellikle olup biyolojik cevap değiştirici gibi davranırlar. Kardiyovaskuler sisteme çok olumlu etkileri bildirilmiştir. Rutin tüketimlerinin solar hasara karşı koruyucu etkilerini gösteren epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra ultraviyoleye ve tümör gelişimine karşı koruyucu etkileri gösteren çeşitli hayvan çalışmaları da vardır (Nichols ve Katiyar 2010). Ortamda demir, bakır gibi redoksu aktifleşen metallerin olması durumunda ve yüksek PH da polifenollerin yüksek konsantrasyonunun prooksidan etki yapabileceği bildirilmektedir (Valko ve ark. 2006).

## **Koenzim Q-10**

Endojen sentezlenen yağda çözünen tüm membranlarda bulunan bir antioksidandır. E vitamini ile sinerjistik çalışır (Podda ve Grundmann 2001).

**Lipoik asit**

Lipoik asit hem suda hem yağda çözünür. Prooksidan metallerle birleşerek antioksidan etkisini gösterir. Lipoik asit ve Q enzimle ilgili çalışmalar daha çok kardiyovasküler sistem koruyuculuklarıyla ilgilidir (Percival, 1998).

**Glutasyon**

Suda çözünen bir antioksidandır. Glisin, glutamat ve sisteinden oluşur. Ksenobiyotik metabolizmada önemlidir. C vitamini ile beraber çalışır (Percival 1998). Oral yoldan verilmesinin kan seviyesini etkilemediği gösterilmiştir (Witsch ve ark 1992).

**Selenyum**

Oral kullanılan antioksidanlar arasında bulunan bu iz element antimutajenik ajan olarak bilinir. Normal hücrenin malin transformasyonunu engeller. P-53'u regule eder. Genel olarak selenoenzimlerin hücre bölünme kontrolünde, oksijen metabolizmasında, detoksifikasyon sürecinde, kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde, onkojen inaktivasyonunda, immun sistem fonksiyonlarında görevi vardır. 200 µg/ gün selenyum kullanımının akciğer, kolon, prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiş olmakla beraber, deri kanseri riskinde değişme görülmemiştir (Valko ve ark. 2006).

**Melatonin**

Pineal glandda serotonininden sentezlenen bir hormondur. Hem lipit hem aköz çevrede oksidatif hasara karşı etkilidir. Redoks sistemine katılmaz, enzimatik antioksidanları aktive eder. SOD, GSH-Px, NO sentetaz aktivite ve ekspresyonunu stimule etmesi nedeniyle güçlü antioksidandır. Sirkadian ritmi düzenler. Daha çok uyku bozukluklarına yönelik çalışmalar vardır. Yaşlanma karşıtı olarak ümit verici olabileceği düşünülmektedir. Uzun süreli yan etkileri



henüz bilinmemektedir. Otoimmun hastalıkları tetikleyici olabileceğine dair düşünceler vardır ( Fusco ve ark. 2007; Karasek, 2004).

### **2.1.2 Eksojen Antioksidanlar** (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999)

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilirler. Bunlar;

- 1) Vitamin eksojen antioksidanlar
- 2) İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar
- 3) Gıdalardaki eksojen antioksidanlar

#### **2.2.1 Vitamin Eksojen Antioksidanlar** (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999)

- $\alpha$ - tokoferol (vitamin E)
- $\beta$ -karoten
- Askorbik asit (vitamin C)
- Folik asit (folat)

#### **2.2.2 İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar** (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999)

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenyline iodonium)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Trolox-C (vitamin E analogu)
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)

- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri

### 2.2.3 Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999)

- Butylated hydroxytoluene (BHT)
- Butylated hydroxyanisole (BHA)
- Sodium benzoate
- Ethoxyquin
- Propylgalate
- Fe-superoxyde dismutase

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler. Bunlar (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999);

- Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirmede toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürmede bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyicidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılmasında, onarıcı etkidir.

Aerobik canlılarda, SOR oluşumuyla birlikte, SOR' un zararlı etkilerini önlemek amacıyla antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidan olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları da gelişmiştir (Avanzini ve ark. 2003). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-Rd), katalaz gibi enzimler ve vitaminler, tiyoller gibi enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre sınıflandırılabilen antioksidanlar, serbest radikallerin lipidler, proteinler, nükleik asitler gibi hedef biyomoleküllere vereceği hasarı önleyen maddelerdir (Hamed ve Abdullah, 2004).

Diyetle alınan antioksidan vitamin ve mineraller vücudun savunma sisteminde oksidatif stresi yükseltebilir ve meydana gelen bu oksidatif stres kısa sürede dokuların yok olmasına neden olurken uzun dönemde de ciddi kronik hastalıklara yol açabilir( Jacobs ve Burri 1996). Lipid oksidasyonu, nükleik asitler, protein ya da reaktif oksijen türleri tarafından bazı kronik hastalıklara yol açabilir. Örneğin; kanser, kardiyovasküler, kataraz, yaşa bağlı makular dejenerasyonu (Spector, 1995; Wiseman ve ark. 1996; Wattanapitayakul ve Bauer 1996; Cai ve ark. 2001).

Fenolik bileşikler, benzenin hidroksi türevleri olan sekonder metabolitlerdir ve bitkilerde fazla miktarda bulunurlar. Fenollerin antioksidant etkileri de benzen halkasında hidroksi gruplarının bulunmasından kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşikler iki gruba ayrılırlar. Bunlar; fenolik asitler ve flavonoidler. Flavonoidler bitkisel besinlerde, daha çok sebze ve meyvelerde; bitkilerin gövde, sap ve çiçek kısımlarında, çay ve şarapta bulunan, antioksidan özellikleriyle bilinen ve besin ögesi sayılmayan polifenolik maddelerdir. Fenolik bileşiklerin bir kısmı meyve ve sebzelerin lezzetinin oluşmasında, özellikle ağızda acılık ve burukluk gibi iki önemli tat unsurunun oluşmasında etkilidirler. Bir kısmı ise meyve ve sebzelerin sarı, sarı-esmer, kırmızı-mavi tonlardaki renklerinin oluşmasını sağlamaktadırlar (Sivritepe, 2001; Nizamlıoğlu ve ark. 2010).

Peptistler, toksik kimyasal atıklar doğrudan veya pasif sigara kullanımı dahil kimyasal ve yapısal olarak çevresel kirleticiler benzin kentsel hava kirleticiler, insan sağlığı üzerinde bazı toksik etkiler üretmektedirler. Çevresel kirleticiler yağlar, proteinler ve DNA'nın oksidatif reaksiyonu sonucu büyük miktarda serbest radikal üretimi zorunda bırakır (Debasis ve ark. 2000).

Antioksidanlar serbest radikal tutucuları tümör oluşumunun hem başlamasında hem de yayılma aşamalarında inhibitör olarak işlevsellik yapar ve oksidatif hasara karşı koruyucu özellik taşır C, E vitamini, beta karoten, antisyodinler ve bazı antioksidan enzimler tümörün oluşması ve gelişme döneminde dejeneratif önleyici olduğu gözlenmiştir (Debasis ve ark. 2000).

Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali (OH) sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar.

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkileri sonucunda hücre hasarı oluşur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrasında reperfüzyon da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını artırır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.

Serbest oksijen radikallerinin etkileri reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı ( $pO_2$ ), ozon ( $O_3$ ) ve azot dioksit ( $NO_2$ ), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler.

### **2.3 Serbest Radikallerin Lipidlere Etkisi**

Lipidler; serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesi sonucu peroksidasyon ürünleri meydana getirirler ve lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO)

oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "**non-enzimatik lipid peroksidasyonu**" denir (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

#### **2.4 Serbest Radikallerin Proteinler Etkisi**

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

#### **2.5 Serbest Radikallerin DNA'ya Etkisi**

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali (OH) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

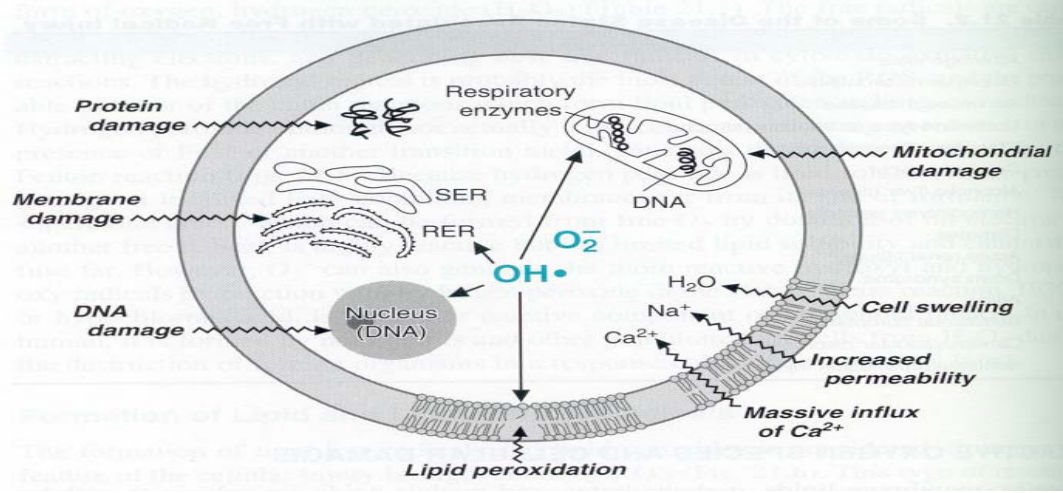
#### **2.6 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi**

Serbest radikallerin karbonhidratlarla reaksiyonu sonucu çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı,

çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "**antioksidan savunma sistemleri**" veya kısaca "**antioksidanlar**" olarak bilinirler (Dawn ve Allan 1996; Akkuş, 1995; Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood 1999).

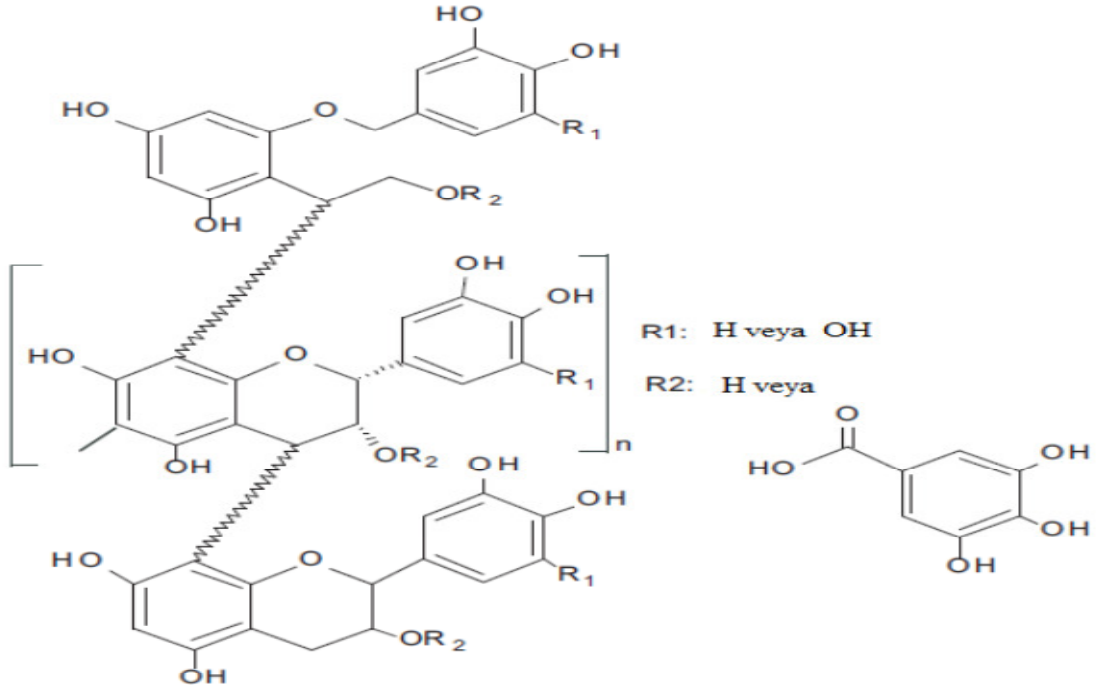
## 2.2. LİPİD PEROKSİDASYONU

Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksidler ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar (Halliwell ve ark. 1990, Ayyıldız ve ark. 2007; Shao ve ark. 2003). Lipid peroksidler daha sonra malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve değişebilirler. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır. Bu da tiyobarbutirik asid reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilir (Halliwell ve ark. 1990; Shao ve ark. 2006; Ayyıldız ve ark. 2007). Pek çok çalışma diyabetik komplikasyonlar ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu yüzden lipid peroksidasyonunun kontrolü çok önemlidir (Dichter, 1994; Arzimanoglu, 2002; Shao ve ark. 2006).



Sekil 1: Hücrede meydana gelen lipid peroksidasyonu (Shao ve ark. 2006)

### 2.3 GRAPE SEED EXTRACT (Üzüm Çekirdeği Özütü-GSE)



Şekil 2: Proantosiyanidin kimyasal yapısı (Çetin ve Sağdıç, 2009).

Her geçen gün popülaritesi artmakta olan üzüm çekirdeği, insanların bu konuda daha da bilinçlenmesi ve modern şartlarda hazırlanmış ticari ürünlerin piyasaya girmesi sebebiyle,

günümüzün önemli diyet katkı maddelerinden biri haline gelmiştir. Üzüm çekirdeği birçok polifenol yapıyı ihtiva etmekte olup bunlardan en önemli ve hakkında en çok araştırma yapılanı proantosiyanidinlerdir. Proantosiyanidinler kondanse taninler olarak da bilinen polimerik bileşiklerdir (Peterlongo, 2000).

Oligomerik proantosiyanidinler 1980'li yıllarda önem kazanmıştır. 1951 yılında bir Fransız araştırmacı, ilk kez çam kabuğundan ekstrakte etmiş ve vitamin C ile birçok biyokimyasal ve fizyolojik etki gösterdiğini bulmuştur. Antioksidanlar içinde grape seed extract (GSE) bilinen en güçlü antioksidanlardan biridir. Vitaceae (asmagiller) familyasının üyelerinden olan üzümde bulunan fenolik bileşiklerinden en önemlileri fenolik asitler, antosiyanidinler, flavonol glukozitleri, sinnamik asit türevleri, katesinler ve protoantosiyanidinlerdir ( Uylaşer ve İnce 2008; Balu ve ark. 2006; Devi ve ark. 2006; Shao ve ark. 2009; Feng ve ark. 2005).

Bir doğal polifenolik bileşik olan Proantosiyanin (PA) yaygın olarak meyve, sebze, fındık, tohumlar ve çiçeklerde mevcuttur. GSE serebral yaralanmalar esnasında sinirleri koruyucu etkiye sahiptir (Hwang ve ark. 2004; Wang ve ark. 2005; Feng ve ark. 2009). Yüksek dozlarda üzüm çekirdeği proantosiyanin özütü, nitrik oksit (NO)'in sebep olduğu oksidatif stresi artırarak sitotoksiteyi uyardığı belirlenmiştir (Shao ve ark. 2006). GSE, PA bir bileşeni, sadece nöronal hücre ölümünü engelleyen güçlü bir sinir korucu olduğu tespit edilmemiş aynı zamanda hafızayı güçlendirdiği tespit edilmiştir. Kalbi koruyucu etkisi diğer suda çözünenlerle karşılaştırıldığında daha etkili olduğu saptanmıştır ( Brailowsky ve Garcia 2009).

Yağların peroksidasyonunun inhibe edilme potansiyeli moleküllerin polimerizasyon düzeyine bağlı olarak artmaktadır. Daha fazla katesin ve epikatesin ünitesine sahip olan proantosiyanidinler daha potansiyel inhibitörlerdir. Ayrıca yapıda bulunan gallat grubu da lipid peroksidasyonu üzerindeki inhibe edici etkinliği arttırmaktadır. 3-hidroksi pozisyonundan gallat grup bağlanmış olan prosiyanidin dimeri çok daha yüksek inhibitör etkinlik göstermektedir (Zhao 1999). Proantosiyanidinlerin, C vitamini ve vitamin E süksinata göre daha güçlü antioksidanlardır. Üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyanidinler, kapiler duvarını stabilize eder ve geçirgenlikteki (permeabilite) artıştan koruyarak, ödem oluşumunu baskılar (Robert 1990). Prosiyanidolik oligomerler kolajen liflerinin çapraz bağlanmasını sağlayarak,



damar bağ dokusundaki kolajen oluşumunu destekler. Proantosiyanidinlerin kemoprotektif özellikleri, serbest radikaller ve oksidatif hasara karşı aktivitelerinden kaynaklanır (Ye 1999). Bileşiğin gcl antioksidan etkinliğinden kaynaklanan anti-tümör destekleyici etkisi kanıtlanmıştır (Zhao 1999). Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL), serbest radikaller tarafından oksitlenmesi ateroskleroz başlangıcı ile ilişkilendirilir. Proantosiyanidinler, aterosklerotik lezyonlardaki LDL-pozitif hücrelerin sayısını azaltmaktadır (Robert 1990).

## 2.4 ANTİOKSİDAN VE SPOR PERFORMANSI

Spor bireyin beden ve ruh sağlığının geliştirilmesi, belli kurallara göre rekabet lcleri içinde mücadele etme, heyecan duyma, yarışma, üstün gelme ve gerçek anlamda başarı gücünün artırılması kişisel açıdan en yüksek noktaya çıkarılması yolunda gösterilen programlı yoğun çabalar dır ( Aracı 1999; Açıkada ve Ergen, 1990; Kuru, 2000).

İnsan bedeni özel yetenekleri olan mükemmel bir varlıktır. Merkezi sinir sistemi yaşam dinamizmini kontrol eder. Kalp, yaşam boyu düzenli olarak vcoda 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 doğurabilir (Erkan, 1989).

Düzenli egzersizlerin, iskelet kasında hem antioksidan savunmayı hem de oksidatif kapasiteyi geliştirerek, oksidatif hasarın neden olduğu hastalık türlerini azalttığı, genel hayat kalitesini yükselttiği ve ömrü uzattığı belirtmişlerdir (Oh-Ishi ve ark. 1997; Servais ve ark. 2003). Egzersiz süresince kasta meydana gelen oksidatif stresi azaltmak için antioksidan ve vitamin gereksinimi artmıştır (Cesas ve ark. 2006). Fiziksel egzersizler aynı zamanda, enzimatik antioksidan aktivitesinde veya non-enzimatik antioksidan konsantrasyonlarında bazı değişikliklere yol açar. Bir çok çalışma, hem insanlar hem de hayvanlarda, aerobik egzersizden sonra dokularda veya kandaki antioksidan enzim aktivitesinin (SOD, GPx, CAT) arttığını saptamışlardır (Clarkson 1995; Ji 1993; Leeuwenburgh ve ark 1997).

Enzimatik olmayan antioksidan konsantrasyonlarındaki değişikliklerin ise çoğu çelişkilidir. Bazı alışmalarda GSH veya GSH/GSSG'nin egzersiz esnasında serbest radikallere

karsı kullanımı nedeniyle düştüğü ileri sürülürken (Tessier ve ark. 1995, Powers ve Lennon 1999), bazı çalışmalarda ise Vitamin E, C ve ürik asitin dayanıklılık antrenmanından sonra artma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (Palmer ve ark. 1993, Mastaloudisve ark. 2001). Kronik egzersiz, çift yönlü etkilere sahiptir; bir taraftan oksidan oluşumu ve oksidatif stresle sonuçlanırken, diğer taraftan egzersizin neden olduğu oksidatif stresin etkilerini en aza indirmek için antioksidan enzimleri harekete geçirmektedir (Sen 1995; Tiidus 1998).

Antioksidanlar içinde önemli bir bileşke olan polifenolikler, serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu temizleyip azaltırken ayrıca bunların neden olduğu görülme sıklığı olan hastalık risklerini de en az düzeye indirmektedir. Hem enzim hem de enzim olmayan antioksidanlar hücre içi ve dışında çözünmesi sonucu oluşan ROS'u önlemek için kompleks bir yapıya sahiptir. Özellikle hücre içi savunmayı en üst düzeyde tutmak için hücre içinde bulunan farklı silahlarla ROS toksitisine karşı koruma sağlamaktadırlar (Morillas ve Ruiz 2006; Silva 2007; Iacopini 2008).

Egzersiz ile alınan antioksidan ve vitaminlerin, miyokard infarktüsü, ilaca bağlı karaciğer ve böbrek hasarı, anti-trombotik, anti-tümör, anti-mutajenik, anti-radyasyon gibi dejeneratif fonksiyonlarına da etki ettiği saptanmıştır (Yamakoshi ve ark. 1999; Bagchi ve ark. 2000; Sano ve ark. 2005; Qin ve ark. 2006; Engelbrecht ve ark. 2007).

Metabolizma için oksijen, yağ, protein ve lipidler enerji elde etmede gereklidir. Ancak; oksijen aynı zamanda serbest radikaller denilen aşırı derecede reaktif ve hasar verici maddelere dönüşebilir. Serbest radikaller vücuttaki sağlıklı hücrelerle reaksiyona girerek onların fonksiyon ve yapılarını kaybetmelerine neden olabilir. Serbest radikaller elektrik yüklü moleküller olup, serbest bir elektron taşırlar. Bu nedenle çevrelerindeki maddelerden bir elektron çalmaya çalışırlar. Böylece bir radikal nötralize olurken yeni bir radikal ortaya çıkar ve ardışık reaksiyonlar birbirini takip eder. Antioksidanlar bu molekülleri çevredeki dokulara saldırmadan önce stabil hale getirirler. Antioksidanların varlığı optimal hücrel ve sistemik denge için şarttır (Dichter 1994).

Antioksidan sistem her zaman yeterli düzeyde olmayabilir. Oksidatif stres oksidan/antioksidan dengenin oksidatif metabolizmanın artması ile bozulmasını ifade eder. Serbest radikaller tarafından oluşturulan bu hasarların yaşlanma, dejeneratif hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün ve beyin fonksiyonlarındaki bozukluklara da neden olduğu bilinmektedir. Ancak, SR oluşumu antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir. Fiziksel aktivite, şiddet ve süresiyle orantılı olarak metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Bu artış ile sonuçlanan oksidatif stres, kas yorgunluğu, kas hasarı ve ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile ilişkilidir (Smith ve ark. 1995; Cooper ve ark. 2002; Sivritepe 2000).

Oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklar (Smith ve ark. 1995; Cooper ve ark. 2002; Sivritepe 2000);

- Kardiyo-vasküler hastalıklar
- Kanser
- Norodejeneratif hastalıklar
- Katarakt
- Artrit ve inflamatuvar hastalıklar
- Diyabet
- Şok, trauma, iskemi
- Pankreatit
- İnflamatuvar barsak hastalıkları ve kolit
- Allerji
- İnfeksiyonlar

## 2.5 EPİLEPSİ

Kelime anlamı olarak yakalamak ve birden tutulmak anlamına gelen epilepsi, nüfusun %1-3'ünü etkileyen, tüm ırklarda görülen, kronik, yaygın nörolojik bir hastalıktır. Sıklığı kadın erkek arasında eşit dağılım gösterir. İnsanların %1'inden daha azının 20 yaşına gelmeden epilepsili oldukları tahmin edilmektedir (Hauser ve Annegers 1993; Howard 2004). Ondört yaş altındaki çocuklarda 46-83/100000 civarında olmakla birlikte adölesan döneme kadar tüm

popülasyonun % 4-10 kadarı en az bir kez nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada ise en çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde insanların yarısında fazlası ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir (Sander 2003; Alehan 2010). Ülkemizde 0-16 yaş arasında yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı % 0,8 olarak saptanmıştır (Serdaroğlu ve ark. 2004).

Nöbet; beyinde istemsiz, anormal ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda belli bir zaman aralığında ortaya çıkan, paroksizmal olaylardır. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Uygunsuz, tahmin edilemez, tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol edilemez (Marangoz 2010).

### **2.5.1. Epilepsi Oluşumu (Epileptogenez)**

Merkezi sinir sisteminde epileptik deşarjların nasıl oluştuğu ve nasıl yayıldığı konusunu aydınlatmak için çeşitli metotlar kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Epilepsinin patogenetik mekanizmalarını tanımlamak amacıyla “epileptogeneziz” terimi kullanılmıştır. Şimdi ise, “epileptogeneziz” terimi travma gibi epilepsiyi doğurabilecek veya oluşumuna sebep olabilecek bir olaydan sonra ilk nöbetin başlangıcına kadar olan dönemde beyinde meydana gelen değişiklikleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Epileptogenez hakkındaki mevcut bilgilerimizi, deneysel epilepsi modellerine borçluyuz. Epileptojenik mekanizmaları açıklamaya yönelik ilk önemli araştırmalar epilepsinin penisilin modelinde yapılmıştır (Matsumoto ve Ajmonamarsan 1964).

Hipoksi iskemik ensefalopati, serebrovasküler hadiseler, beyin içine kanama ve infarkt, travma, ensefalit, menenjit, abse, intrauterin enfeksiyonlar, postnatal enfeksiyonlar, hiperamonyemi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, selenyum eksikliği, glikojen depo hastalıkları, merkezi sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları (Tay-Sachs, Seroid lipofusinozis vb), peroksizomal hastalıklar, metabolik hastalıklar, mitokondrial hastalıklar, piridoksin eksikliği, piridoksin bağımlılığı, polimikrogri, heterotopiler, lisensefali, holoprosensefali, hidransefali, kortikal displaziler, annenin kullandığı ilaçların ani kesilmesine bağlı yeni doğanlarda görülen yoksunluk sendromu, idyopatik benign neonatal nöbetler, tubero sklerozis, incontinentia pigmenti, nörofibromatozis, intrakraniyal tümörler,

porfiri, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, toksinler, mesial temporal skleroz, ilaç tedavisinin kesilmesi epilepsiye neden olabilir (Thiele ve ark. 1999; Engel 2001).

### 2.5.2 Epilepsinin Patofizyolojisi

Epileptogenezden sorumlu hüresel mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizmadan söz edilememekle birlikte hepsi artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak bir karakteristiğe sahiptir. Epileptojenik odak olarak adlandırılan beyin bölgelerinde yer alan hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etrafındaki hücreleri de ateşlenmeye ortak ederler. Bu nöronların miktarı, Elektroensefalogram (EEG)'de bir interiktal (nöbet arası dönem) dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli miktara ulaşabildiğinde elektrofizyolojik ve klinik nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler (Shao ve ark. 2006). Yapılan çalışmalarda, epileptik odakta yer alan nöronların dendritik çıkıntılarında azalma olduğu, epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artmasıyla gliozis oluştuğu gösterilmiştir (Toda 2007). Epileptojenik odaktaki gliozisli hücreler, hücre dışı K<sup>+</sup> iyonlarını tamponlama kabiliyetleri bozulduğundan, hücre dışında K<sup>+</sup> iyon artısına yol açarak, nöronların uyarılabilme eşiğinin düşmesine ve epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> /ATP'az aktivitesinin azalması nedeniyle hücre dışı K<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu artar (Vinayaka ve ark. 2009). Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronun uyarılma eşiği düşmektedir (Çakıl 2009).

### 2.5.3 Nöbetler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması

Epileptik sendromlar; nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, aile hikâyesi, fiziki inceleme, iktal, interiktal EEG ve görüntüleme tetkikleri gibi pek çok faktörle tanımlanır. Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Epileptik sendromların terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımda iletişimi kolaylaştırır, prognoz ve tedavide yol gösterici olabilir. Epileptik sendromlar, bir arada oluşan belirtiler ve semptomlar topluluğudur. Bu bulgu ve semptomlar nöbetin tipini, rekürrens sıklığını, nörolojik

bulgularını ve nöroradyolojik özelliklerini içerir. Bir sendromun birden çok nedeni ve değişik sonuçları olabilir. Bazı epileptik sendromlar ortak klinik ve EEG bulgularını içermekle kalmaz, belirgin ortak seyir gösterir (Rodriguez 2007; Silverstein ve ark. 2007).

İlk insana ait EEG kaydından bu yana nöbet ve epilepsi sendromlarının sınıflaması için pek çok çalışma yapılmıştır. Epileptik nöbet geçiren bir hastayı değerlendirirken ilk yapılması gerekenlerden biri nöbetin tipini ve mümkünse hangi epileptik sendroma uyduğunu saptamak olmalıdır. EEG kayıtları ile birlikte eşzamanlı video kayıtlarının yapılması, anormallikler arasında korelasyon kurulmasını kolaylaştırmaktadır. Günümüzde uzun süreli video-EEG monitörizasyonu yaygın olarak tanı, epilepsi sınıflandırılması, bozukluğun derecelendirilmesi, odak yerinin belirlenmesi, elektroklinik korelasyon ve cerrahi öncesi inceleme için kullanılmaktadır (Halliwell 1990; Avanzini 2003).

Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması Uluslararası Epilepsiyle Savaşım Birliği (ILAE) tarafından 1969 yılında kabul edilmiştir (Gastaut 1969). ILAE sınıflaması altı kritere dayanır. Bunlar; nöbetin klinik tipi, EEG kaydının interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etyoloji ve yaştır. 1969 ILAE sınıflandırması 1981 yılında yeniden düzenlenmiştir. Son yıllarda epilepsinin sınıflandırılmasından çok epileptik sendromları şekillendirecek bir tablo yapmak için çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını ortaya çıkarmıştır. Bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

### **2.5.3.1 Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler**

#### **2.5.3.1.1 İdiyopatik Epilepsiler:**

- Sentro-temporal dikenli iyi huylu çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

**2.5.3.1.2. Semptomatik Epilepsiler:**

- Kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinü (Kojewnikow Sendromu, Rasmussen
- Ensefaliti)
- Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri
- Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar

**2.5.3.1.3. Kriptojenik Epilepsiler:**

- Temporal
- Frontal
- Parietal
- Oksipital lob epilepsileri

**2.5.3.2. Jeneralize Epilepsiler****2.5.3.2.1. İdiyopatik Epilepsiler**

- Benign familial-nonfamilial yenidoğan konvulsiyonları
- Benign infantil myoklonik epilepsi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi-juvenil absans epilepsisi
- Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)
- Uyanıklıkta jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi
- Diğer idyopatik jeneralize epilepsiler

**2.5.3.2.2. Kriptojenik veya Semptomatik**

- West sendromu (infantil spazm)
- Lennoux-Gastaut sendromu
- Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
- Myoklonik absansla karakterize epilepsiler

**2.5.3.3. Semptomatik Epilepsiler****2.5.3.3.1. Nonspesifik Etyoloji**

- Erken myoklonik ensefalopati
- İnfant döneminde süpresyon-burst ile giden erken epileptik ensefalopati

#### **2.5.3.3.2. Spesifik Etyoloji**

- Nonketotik hiperglisinemi
- Fenilketonüri, pridoksin bağımlılığı veya eksikliği
- Geç infantil seroid lipofuksinozis
- Progresif myoklonik epilepsi
- Erişkin seroid lipofuksinozis

#### **2.5.3.4. Fokal Veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsi Ve Sendromlar**

##### **2.5.3.4.1. Hem Jeneralize Hem Fokal Nöbetler**

- Yenidoğan nöbetleri
- Ciddi bebeklik dönemi myoklonik epilepsisi
- Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalgalar gösteren epilepsi
- Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

#### **2.5.3.5. Özel Sendromlar**

##### **2.5.3.5.1. Duruma Bağlı Nöbetler**

- Febril konvulsiyonlar
- İzole nöbetler veya izole status epileptikus
- Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler (alkol, ilaç, gebelik, non-ketotik hiperglisemi vb.)

ILAE tarafından oluşturulan bir çalışma grubu 2001 yılında epileptik nöbet tipleri ve refleks epilepsiye yol açan uyaranlar için yeni bir sınıflandırma önermişler, fakat bu sınıflama henüz ILAE tarafından benimsenmemiştir (Engel 2001);



**2.5.3.5.2. Kendini Sınırlayan Nöbetler (Jeneralize nöbetler);**

- Tonik-klonik nöbetler
- Klonik nöbetler
  - ✓ Tonik komponenti olmayanlar
  - ✓ Tonik komponenti olanlar
- Tipik absans nöbetleri
- Atipik absans nöbetleri
- Myoklonik absans nöbetleri
- Tonik nöbetler
- Spazmlar
- Myoklonik nöbetler
- Masif bilateral myoklonus
- Göz kapağı myoklonusu
  - ✓ Absanslı
  - ✓ Absanssız
- Myoklonik atonik nöbetler
- Negatif myokloni
- Atonik nöbetler
- Jeneralize epileptik sendromlarda görülen refleks nöbetler

**2.5.3.5.3. Fokal Nöbetler**

- Fokal duyuşal nöbetler
  - ✓ Elementer duyuşal semptomlar ile ( oksipital and parietal lob nöbetler)
  - ✓ Karmaşık duyuşal semptomlar ile (temporo parieto occipital bileşke nöbetler)
- Fokal motor nöbetler
  - ✓ Elementer klonik bulgular ile
  - ✓ Asimetrik tonik motor bulgular ile
  - ✓ Tipik otomatizmalar ( mesial temporal lob nöbetler)
  - ✓ Hiperkinetik otomatizmalar
  - ✓ Fokal negatif miyokloni ile

✓ İnhibitör motor semptomlar ile

- Jelastik nöbetler
- Hemiklonik nöbetler
- Sekonder jeneralize nöbetler
- Fokal epilpillerde görülen refleks nöbetler

#### 2.5.3.5.4. Süregelen Nöbetler

- Jeneralize status epileptikus
  - ✓ Jeneralized tonik-klonic status epileptikus
  - ✓ Klonic status epileptikus
  - ✓ Absans status epileptikus
  - ✓ Tonik status epileptikus
  - ✓ Myoklonick status epileptikus
- Fokal status epileptikus
  - ✓ Kojevnikov epilepsi partialis kontinuası
  - ✓ Aura kontinua
  - ✓ Limbik status epileptikus (psikomotor status)
  - ✓ Hemiparezi ile giden hemikonvulsif status

#### 2.5.3.6. Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyarılar

- Görsel uyarılar
- Düşünme
- Müzik
- Yeme
- Konuşma bozukluğu
- Somatosensoryel
- Proprioseptif
- Okuma
- Sıcak su
- İrkilme

Nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak iki ana grupta incelenir. Nöbet anındaki bulgular esas alınarak sınıflandırma yapılır. Bu nedenle sınıflandırma daha çok klinisyenin gözlemlerine dayanılarak yapılır. Sınıflandırma için bazı vakalarda interiktal EEG bulgularına ihtiyaç duyulur (Lüders ve ark. 1998). Jeneralize nöbetler primer ve sokender jeneralize olmak üzere iki şekilde olabilir. Beyinde bir bölgeden başlayan parsiyel nöbetler yayılarak sekondere jeneralize nöbetler meydana getirebilir. Primer jeneralize nöbetler her iki hemisferin senkron tutulumu ile meydana gelen ve kliniğinde EEG kaydında veya herhangi şekilde parsiyel başlangıç kanıtı olmayan nöbetlerdir. Bilinç bozukluğu çok kısa olan miyoklonik nöbetler dışında tüm korteksin tutulması nedeniyle nöbet başlangıcında tam şuur kaybı ile karakterlidir. Primer jeneralize nöbetler içinde en sık jeneralize tonik-klonik görülür. Bunu absans nöbetleri, miyoklonik nöbetler ve atonik nöbetler izler. Jeneralize epilepsiler ayrıca idiyomatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiyomatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etiyolojik neden bulunamazken semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular daha irregüler ve hasta klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olurlar (Aydınlı ve ark. 1996; Engel ve ark. 1997).

Parsiyel nöbetler beynin bir bölgesindeki nöronların anormal deşarjı sonucu ortaya çıktığı için şuur korunur. Şuurun nöbet başlangıcında kaybolup kaybolmamasına göre ilk ayırım yapılır. Parsiyel nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilir ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve elektroensefalografik bulguları değişkenlik gösterir. Parsiyel epilepsiler idiyomatik parsiyel epilepsiler ve semptomatik parsiyel epilepsiler olarak da sınıflandırılır. Parsiyel nöbetlerin %70'i temporal lob, %20'si frontal lob, %10'u diğer beyin loblarından kaynaklanır (Achary ve ark. 1997; Chahine ve ark. 2006).

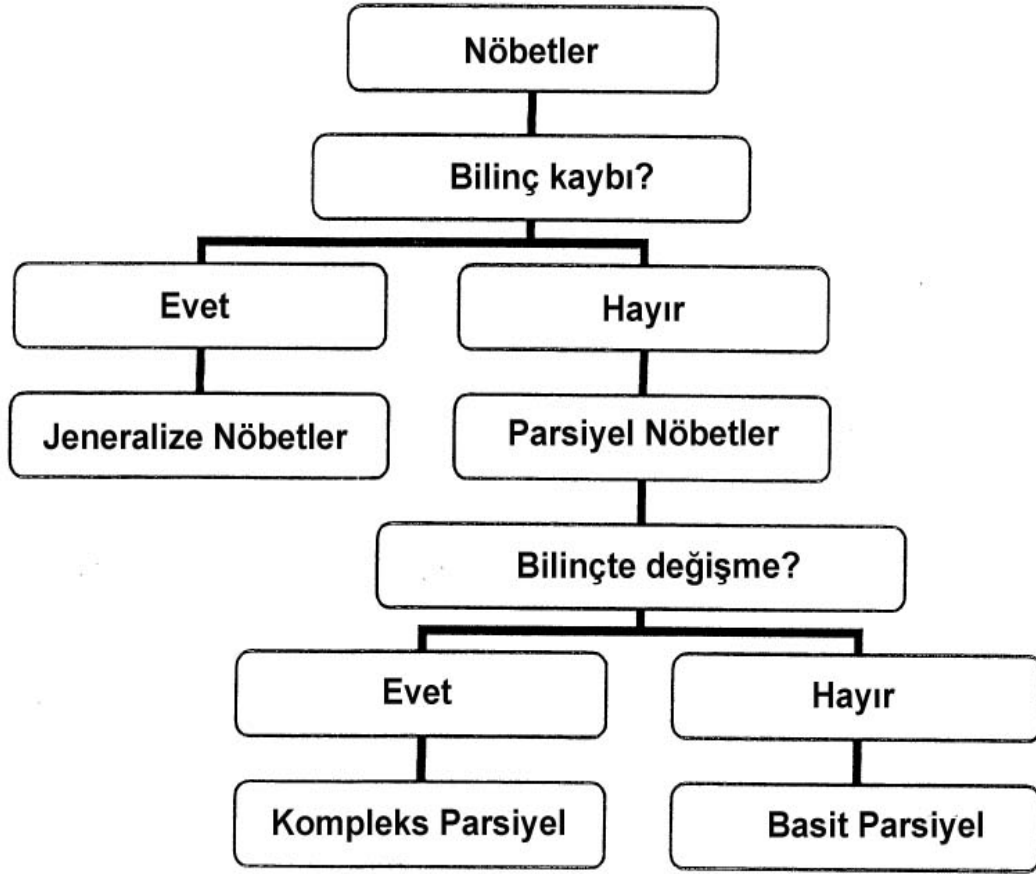
### 2.5.4 EPİLEPSİNİN TANISI ve TEDAVİSİ

Epilepsi tanısı ve sınıflandırılması primer olarak nöbetlerin tanımı da dahil olmak üzere hastanın tıbbi öyküsüne ve fizik bulgularına dayanmaktadır. EEG, görüntüleme teknikleri ve diğer tanı yöntemleri tanıyı desteklemek ve kesinleştirmek için kullanılmaktadır. EEG, epilepsi hastalarının tanısında en bilgilendirici olan tetkiktir. EEG’de gözlenen hem iktal (nöbet dönem) hem de interiktal anormallikler, epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısında kullanılabilir. EEG aynı zamanda nöbet tipini ve beyindeki epileptik odağın yerini belirlemede kullanılmaktadır (Shao ve ark. 2006).

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konulması ve ilaç tedavisine gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Ayırıcı tanı kesin olarak yapılmalı ve epilepsi ile karışabilen organik veya psikiyatrik hastalıklar iyi tespit 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 kullandıkları süre içerisinde nöbetleri azaltabildiği veya ortadan kaldırabildiğini bilmek tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Tekrarlayan nöbetler vücutta hasar oluşması ve hatta ölüm için belirgin bir risk oluştururlar. Ek olarak, nöbetleri tamamen kontrol altına alınamayan epilepsi hastaları genellikle kötü bir yaşam kaliteleri olduğunu belirtirler. Bu nedenle epilepsi tedavisinin hedefi hastaların, nöbetsiz yaşamasına yardımcı olmaktır. Ancak tüm antiepileptik ilaçların tedaviyi sınırlayan yan etkilerinin olması nedeniyle, antiepileptik ilaçlar ile nöbet kontrolü dikkatli olunması gereken bir konudur. Antiepileptik ilaç seçimi için ilk önce hastanın nöbetlerinin ve epilepsi tipinin sınıflanması gerekmektedir. Tedaviye başlanırken önemli bir nokta nöbetlerin tümüyle baskılanmasının yanı sıra istenmeyen ilaç yan etkilerinin en azda tutulmasıdır. Epilepside % 65-75 oranında tedavi ile nöbetler kontrol altına alınır. Bazı hastalarda politerapiye rağmen nöbetler dirençli olabilir (Shao ve ark. 2006; Çakıl, 2009).

### 2.5.5 NÖBETLER

Nöbetler; beyinde istemsiz, anormal ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda belli bir zaman aralığında ortaya çıkan, paroksizmal olaylardır. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Uygunsuz, tahmin edilemez, tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol edilemez (Marangoz, 2010).



Şekil 3: Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker and Fountain, 2003)

### 2.5.5.1. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi çalışmalarında kullanılan deneysel model çeşidi oldukça fazladır. Bunun birkaç önemli nedeni vardır. Bunlar ( Shneker and Fountain, 2003);

- Modeli oluşturulacak klinik nöbetler çeşitlidir
- Modellerin hiçbiri klinik epilepsiyle tamamen aynı değildir
- Çeşitli modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesi gerekir
- Geliştirilen yeni metotlara ve yeni şartlara daha uygun yeni modeller oluşturulmaktadır

**İdeal bir epilepsi modeli aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır. Bunlar;** (Marangoz 1997; Löscher ve Schmidt 1994).

- Kendiliğinden oluşarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- Nöbetler insan epilepsisindeki benzemelidir.
- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindeki 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. Bu kriterlerin tümünü karşılayan tek bir model şimdilik bilinmemektedir .

Epilepsinin mekanizmalarını ortaya koymak ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sağlamak amacıyla deneysel epilepsi modelleri sınıflandırılmıştır (Özkara ve Ataklı 2002);

#### 2.5.5.1.1. Parsiyel Epilepsi Modelleri

- **Neokortikal**
  - ✓ Elektrik stimülasyonu (akut)
  - ✓ Topikal konvülsan ilaç (penisilin, bikukulin, pikrotoksin, pentilentetrazol) uygulaması
  - ✓ Parsiyel olarak izole edilmiş kortikal dilimler
  - ✓ Dondurularak oluşturulan lezyonlar
  - ✓ Metallerin (Alüminyum, kobalt, tungstik asit, demir klorür) topikal uygulanması
  - ✓ Neokortikal kindling
- **Limbik**
  - ✓ Elektrik stimülasyonu (akut)
  - ✓ Hipokampusta uzun süreli potansiyasyon (LTP)
  - ✓ Topikal metal uygulaması
  - ✓ İntraserebral veya sistemik kainik asit
  - ✓ Amigdala veya hipokampal kindling
  - ✓ Polikarbin modeli

#### 2.5.5.1.2. Jeneralize Epilepsi Modelleri

- **Konvülsif modeller**
  - ✓ Maksimal elektroşok nöbetleri (MES)
  - ✓ Maksimal pentilentetrazol nöbetleri

- ✓ Flurotil ile oluşturulan maksimal nöbet
  - ✓ Maksimal odiyojenik nöbetler
  - ✓ Kedi omuriliğinde posttetanik potansiyasyon
  - ✓ İmmatür hayvanlara hipertemi uygulaması
- **Konvülsif olmayan “Petit mal” nöbetler**
    - ✓ Sistemik pentilentetrazol uygulaması
    - ✓ Felin jeneralize penisilin epilepsi modeli
    - ✓ İntraserebroventriküler opioid (enkefalin ve endorfin)
    - ✓ Sistemik gamahidroksibütirant uygulaması
    - ✓ THIP ( tetrahidroksiiizooksosolopridin) modeli
    - ✓ Subkortikal stimülasyon, lezyon veya konvülzan madde uygulaması
    - ✓ CO2 kesilmesi nöbetleri
    - ✓ Kedi omuriliğinin tekrarlayan stimülasyonları

### 2.5.5.1.3. Genetik Epilepsi Modeller

- Papio papio babun (bir maymun türü)
- Odiyojenik fare
- Genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçan (GEPR)
- Nöbete eğilimli gerbil
- Diğer mutant fare modelleri (totering)
- Epileptik kuşlar
- Spontan diken-dalga deşarjlı sıçan modeli

### 2.5.6 EPİLEPSİ ve SPOR

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

Epilepsinin çoğu zaman belirsiz olan doğası, hastaların birçok psikososyal sorunlar yaşamasına yol açmaktadır (Uysal ve Ercan, 2005). Epilepsi ile ilişkili sosyal sorunlar hastanın yaşına, hastalığın altında yatan etiyojisine, nöropatolojisine, epilepsinin süresine, nöbet sıklığına, şiddetine ve türüne, EEG deşarjına, antiepileptik ilaçlara ve çeşitli psikolojik faktörlere bağlı olabilmektedir (Koponen ve ark. 2007). Hastanın başarısında, ailesel ve çevresel desteklerinde yetersizlik, kronik hastalık durumu, epilepsiye yönelik toplumun negatif davranışları psikososyal sorunlara neden olmaktadır ve hastaların sosyal sorunları, genel popülasyondan daha fazla görülmektedir (Raguraman ve Wadoo, 2006).

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 bozulmasıdır. Epilepsinin doğrudan etkileri kişinin günlük fonksiyonlarını etkileyebilir, mesleki ve sosyal işlevselliğini azaltabilir (Dansky ve ark. 1980; Collings 1990; Baker ve ark. 1998; Oto ve ark. 2001; **Suurmeijer ve ark. 2001**, Raguraman ve Wadoo 2006). 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 (Oto ve ark. 2001). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında; epilepsili bireyler bedensel ve ruhsal sağlıklarının bozuk olduğunu, yaşama bağlılıklarının azaldığını ve toplumsal görevlerini yerine getirmediğini düşünmektedirler (Wagner ve ark. 1996).

Yapılan son çalışmalarda, nöbetleri iyi bir şekilde kontrol altında tutulan epilepsili hastalarda, hastalığa uyumun ve psikososyal gelişimin daha iyi düzeyde olduğu ve bu tip hastalarda anksiyetenin daha az gözlemlendiği belirtilmiştir (Jacoby, 1992; Baker ve ark 1998).

Birçok aile ve okul yöneticileri epileptik öğrencilerin sporun katılımını engellemek için birçok bahane ileri sürmektedirler. Epileptik çocuklarda ciddi yaralanmalar nadir yapılan sporlarda gelmesi olasılığı, çocuğun banyoda olabilecek yaralanma riskinden daha azdır. Sınırlama ve sosyal ortamdan izolasyonu sonucunda çocuğun psikolojik açıdan da gelişmesine zarar vermektedir. Aksine birçok başarılı epileptik sporcu vardır. Yorucu spor aktivitelerinin az da olsa nöbet oluşturacağına dair bir bilgi yoktur (Haenggeli, 1988; Dubow ve Kelly 2003). Epilepsi olan bir kişinin maraton yarışmalarına katıldığı ne yarışma süresince ne de sonrasında



bir nöbet geçirdiği belirlenmemiştir (Leppik 2006). Spor aktivitelerinde yaygın olanlar seçilmelidir. Genel olarak dalış, yüksek irtifa dağcılık sporu gibi metabolik dengesizliği oluşturan sporlardan kaçınılmalıdır. Ayrıca bilinç kaybı ve ciddi yaralanmalara neden olan potansiyel sporlarda yapılmamalıdır.

Su sporları (yüzme, kürek, kano, rafting, yelken, balık tutma, skuba dalışı) nöbet sırasında meydana gelebilecek boğulma riski açısından 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. Kürek sporu, balık tutma nöbet sırasında denize düşme riski açısından tehlikeli olabilir. Bu nedenle hastaların can yeleği kullanmaları ve eğer nöbetleri sıkı bu tip etkinliklerin yapılmaması önerilmektedir (Wirrell ve ark. 1996; Uysal ve Ercan 2005).

Skuba dalışı aktif epilepsili hastalarda yasaklanmıştır. Tekrarlayan hafif kafa travmaları 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. 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 Hastaların Yapmaması Gereken Sporlar** (Uysal ve Ercan 2005);

- Boks
- Karate
- Skuba dalışı
- Paraşütçülük
- Dağcılık

**Epilepsi Nöbetleri Kontrol Edilemeyen Hastaların Yapmaması Gerken Sporlar** (Uysal ve Ercan 2005);

- Havacılık sporları
- Jimnastik (paralel bar gibi)
- Binicilik
- Buz hokeyi, buz pateni
- Motor sporları
- Dağcılık
- Skuba dalışı
- Gözetmensiz yapılan yelkencilik
- Gözetmensiz yapılan su sporları ve yüzme
- Su kayağı
- Rüzgar sörfü

Epilepsili bir hasta spor yapmak istediğinde nöbete neden olabilecek bazı tetikleyici sebepleri dikkate alması gerekmektedir. Nöbetlere neden olacak hususlar şu şekilde özetlenebilir (Sirven ve Jay 1999):

- 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 sıcağa bağlı gelişen hipertermi
- Etkinlik öncesi yetersiz beslenmeye bağlı gelişen hipoglisemi.

Hastalar aşırı yorgunluk, dehidratasyon ve hipoglisemi gibi durumlardan kaçındıkları sürece spor yapmalarında herhangi bir sakınca olmayacağı ancak bazı hastalar ve bazı spor türleri için zarar olasılığı belirgindir. Bu nedenle genel ve kesin kısıtlamalar yapmadan önce her hastayı ayrı olarak ele alarak kararımızı her hasta için ayrı olarak belirlemek gerekir (Sirven ve Jay 1999).

### 3. BÖLÜM

#### METARYAL ve METOD

Çalışmada kullanılan 35 adet albino erkek Wistar sıçan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmış ve  $22 \pm 4$  °C'lik oda sıcaklığında, ortalama ağırlıkları 180-220 gr arasında 80-100 günlük olana kadar yetiştirilmiştir. Deneysel çalışmalar başlamadan 10 gün önce araştırma merkezinden alınan hayvanlar üçerli gruplar halinde saydam plastik kafeslere konulmuştur.

#### 3.1 Deney Grupları

GSE'nin yüzme egzersizi ile birlikte epileptiform aktiviteye etkisini araştırmak için aşağıdaki deney grupları oluşturuldu:

1. Grup: Kontrol grubu, herhangi bir madde verilmeyen grup
2. Grup: Gün aşırı 200 mg/kg GSE verilip sadece suya alıştıırılan grup
3. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 15 dk yüzdürülen grup
4. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 30 dk yüzdürülen grup
5. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 60 dk yüzdürülen grup

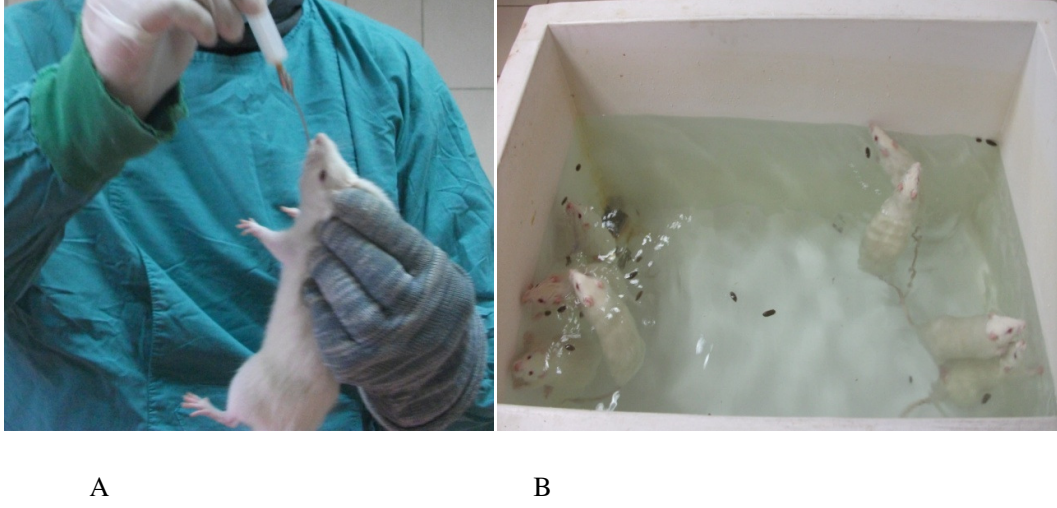
Gruplar (n=7) olarak hazırlandı.

#### 3.2 Suya alıştırma

Bütün hayvanlar yüzdürülmeden önce suya adapte edildi. Ratlar haftanın yedi günü 32°C sıcaklığındaki havuzlarda saat 10:00 ile 12:00 arası yüzdürüldü. Adaptasyon süreci ratların suda deneyim kazanmalarına kadar devam etti. Suya alıştırmanın amacı fiziksel antrenman süresince oluşacak stres faktörünü önlemektir (Souza ve ark. 2009).

#### 3.3 Egzersiz programı

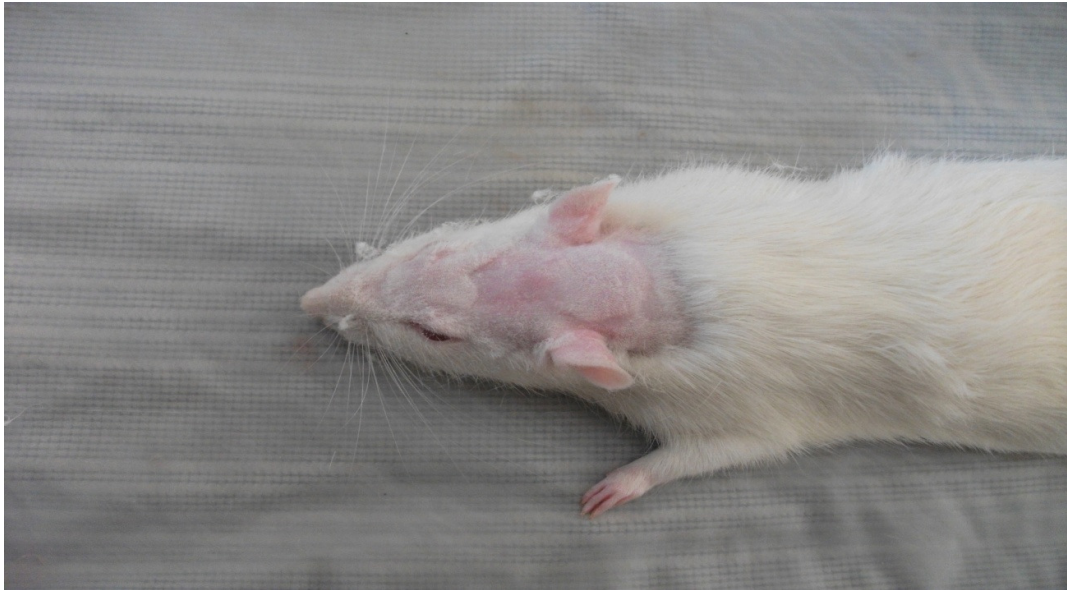
Egzersizler her gün saat 10.00 ile 12.00 arası 32 °C sıcaklığındaki havuzlarda yürdürüldü. Antrenman programı 90 gün olarak hazırlandı, her grup için 15, 30, 60 dk'lık sürelerde ve ratlar için özel olarak hazırlanan tanklarda (uzunluğu 100 cm, genişliği 50 cm, derinliği 50 cm) yürdürüldü. Ratlar iki günde bir 200 mg/kg GSE gavaj yoluyla verildi.



Şekil 4: A) Ratlara 200 mg/kg GSE gavaj yoluyla verilmesi, B) yüzme egzersizi

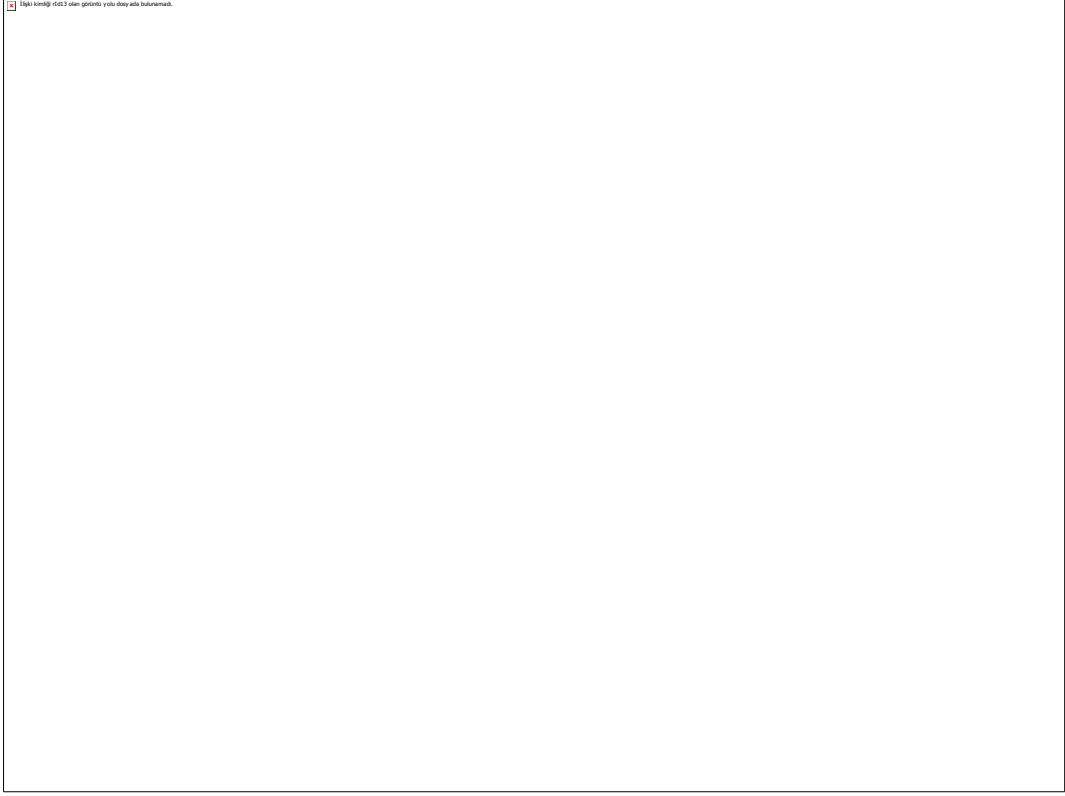
### 3.4 Cerrahi İşlem

Deneylere başlamadan 24 saat önce aç bırakılan ratların ağırlıkları belirlenerek 1,25 gr/kg üretan intraperitoneal yoldan verilerek anesteziye alındı. Başlarının üst kısmından kulaklarının arkalarına kadar tıraş yapıldı.



Şekil 5: 1,25 gr/kg üretanın intraperitoneal (i.p) verilmesi ve açılacak bölgenin tıraş edilmesi

Sıçanların tıraşları yapıldıktan sonra operasyon masasına sabitlendi. Hayvanların kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, bir bistüri ile yaklaşık 3 cm uzunluğunda açıldı. Kafa derisi altındaki yumuşak dokuda oluşabilecek kanamalar elektrokoter vasıtasıyla önlendi. Sol korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra kafatası bir tur motoru ile dairesel hareketler yaparak inceltildi ve kafatası kemiği uzaklaştırıldı. Tur motoru kullanırken oluşacak sürtünmeden meydana gelebilecek ısınmayı engellemek için belirli aralıklarla spanch yardımıyla serum fizyolojik tampon uygulandı. Kafatası kemiğinde oluşabilecek küçük kanamalar bonewax (kemik mumu) sürülerek önlendi.



Şekil 6: Tur motoru ile korteksin açılması

### 3. 5 Elektrofizyolojik Kayıtlar

Korteks açığa çıkarıldıktan sonra hayvanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Beyin ve diğer dokulardan sıvı kaybının önlenmesi, ısının muhafaza edilmesi ve parazit kayıtların önlenmesi amacıyla hayvanların kafa derisi 4 köşeden makaslar kullanılarak 37 °C' lik sıvı vazelin havuzu oluşturuldu. Deney anında hayvanların vücut ısısını 37 °C'de sabit tutabilmek için homeotermik bir battaniye (Harvard Instrument) kullanıldı. Elektrofizyolojik kayıt için 2

adet Ag/AgCl top elektrot kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı Bregmanın 1 mm anterior, sagittal sütünün 2 mm lateraline, negatif olanı ise Bregmanın 5 mm posterior, sagittal sütünün 2 mm lateraline yerleştirildi. Topraklama için 1 adet Ag/AgCl klemp elektrot kayıt jeli sürülerek sağ kulak kepçesine sabitlendi.



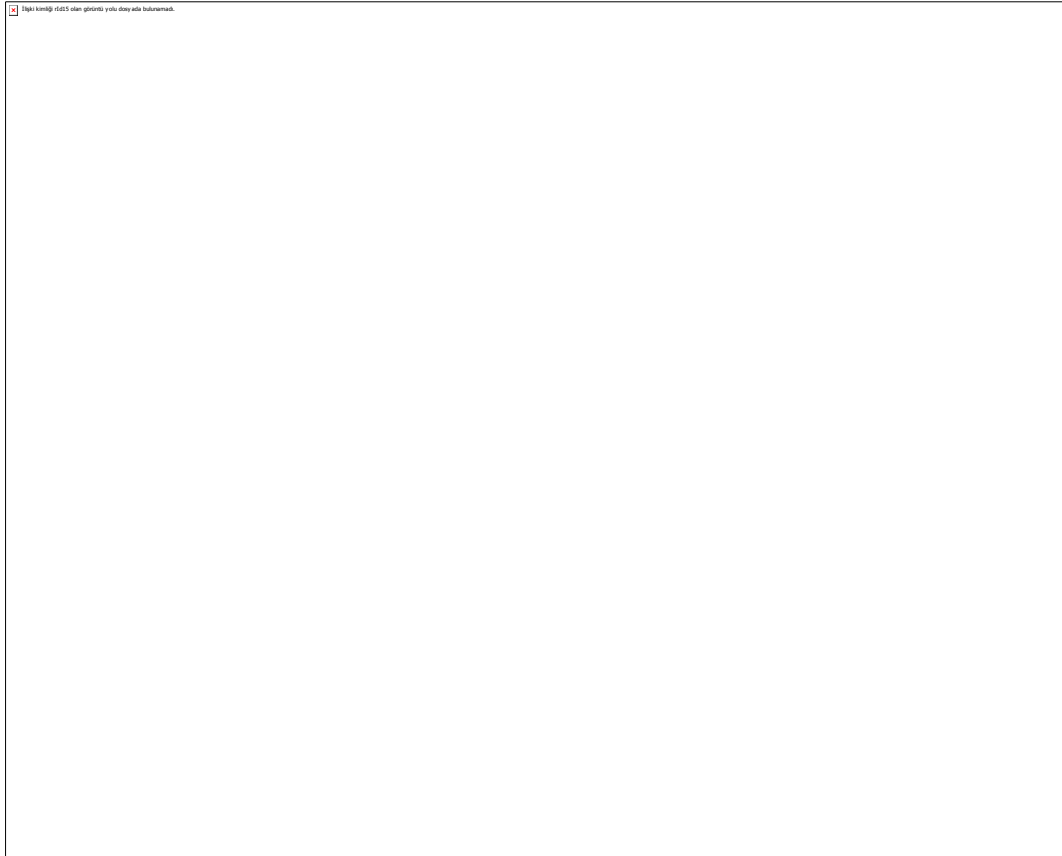
Şekil 7: Hayvanların beyin korteksine iki adet Ag/AgCl top elektrot ve sağ kulak kepçesine referans elektrot yerleştirilmesi. Sol korteksi açılmış hayvanın kayıt anındaki görüntüsü.

Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Avustralya) arabiriminde yükseltilerek PowerLab 4/SP (ADInstruments, Avustralya) veri kazanım ünitesine anında aktarıldı. PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldükten sonra bilgisayara aktarıldı. Beyin aktivitesi Chart v5.1 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ile görüntülenerek deney sonrası analiz için bilgisayara kaydedildi (Şekil 3.5 ve 3.6). İntrakortikal enjeksiyonların hepsi, Bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posteriyor ve 1 mm ventrale bir Hamilton mikroenjektör ile yapıldı. Enjeksiyon sırasında enjektör ucunun damarı zedelememesine dikkat edildi.

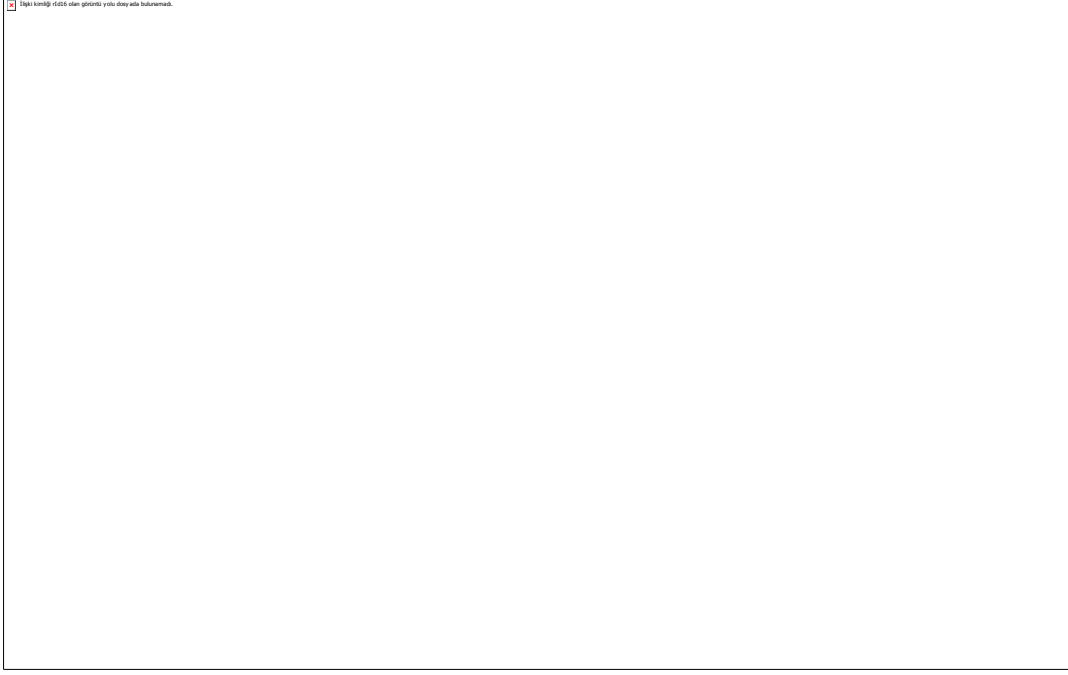
### 3.6 İstatistiksel Analiz

Bilgisayara kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlar Chart v5.1 (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 teker teker yapıldı. Elektrofizyolojik kayıtların tamamı rakamsal verilere dönüştürüldü ve SPSS 13.0 yazılımından yararlanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen veriler normal dağılıma uyduğu için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Varyans analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ve grup varyanslarının heterojen oldukları görüldü bunun için farkın nereden kaynaklandığını saptamak amacıyla bir Post Hoc testi olan Tamhane kullanıldı. 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 değişmeler anlamlı kabul edildi.



Şekil 8: Powerlab kayıt cihazı



Şekil 9: Elektrofizyolojik kayıt için kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü.





Şekil 10: Elipeptik aktivite de spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının işlem penceresi görüntüsü. Nokta bulunan diken dalgalar hesaplamada kullanılanları göstermektedir.

## 4. BÖLÜM

### BULGULAR

Sunulan çalışmada 90 gün süreyle yüzme egzersizi yaptırılan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE verilen sıçanlarda, penisilin ile oluşturulan epileptiform aktiviteye tek doz GSE' nin etkisi araştırılmıştır.

#### **200 mg/kg Dozda Uygulanan Üzüm Çekirdeği Özütünün Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin uygulandıktan 30. dakika sonra GSE 200 mg/kg dozda i.p. yoldan enjekte edildi.

15 dk'lık grupta 200 mg/ kg GSE verildikten 60. dakikadan sonra epileptiform aktivitenin yüzde spike frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma oldu ve kaydın sonuna kadar devam ettiği ( $p<0.05$  Şekil 12, Tablo 1), altmışıncı dakikadan sonra yüzde spike değişimi (% 67) olduğu belirlendi (Şekil 12). Amplitüd yüzde değişiminde ise anlamlı bir azalmanın olmadığı saptanmıştır ( $78,1 \pm 13,9 \mu V$ ).

30 dk'lık grupta 200 mg/ kg GSE verildikten 40. dakikadan sonra epileptiform aktivitenin yüzde spike frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma oldu ve kaydın sonuna kadar devam ettiği ( $p<0.05$  Şekil 12, Tablo 1), kırkıncı dakikadan sonra yüzde spike değişimi (% 43) olduğu belirlendi (Şekil 12). Amplitüd yüzde değişiminde ise anlamlı bir azalmanın olmadığı saptanmıştır ( $86,6 \pm 5,2 \mu V$ ).

60 dk'lık grupta 200 mg/ kg GSE verildikten 40. dakikadan sonra epileptiform aktivitenin yüzde spike frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma oldu ve kaydın sonuna kadar devam ettiği ( $p<0.05$  Şekil 12, Tablo 1), kırkıncı dakikadan sonra yüzde spike değişimi (% 42) olduğu belirlendi (Şekil 12). Amplitüd yüzde değişiminde ise anlamlı bir azalmanın olmadığı saptanmıştır ( $81,4 \pm 9,3 \mu V$ ).

A)

 Bu kişi kımığı r/ds2 olan gıvırtı yulu dınyada bulmamak.

B)

 Bu kişi kımığı r/ds2 olan gıvırtı yulu dınyada bulmamak.

C)

 Bu kişi kımığı r/ds2 olan gıvırtı yulu dınyada bulmamak.

D)

 Bu kişi kımığı r/ds2 olan gıvırtı yulu dınyada bulmamak.

E)

 Bu kişi kımığı r/ds2 olan gıvırtı yulu dınyada bulmamak.

Şekil 11: Penisilinden sonra 200 mg/kg GSE'nin 110. dakikadaki ortalama frekansı

A) Kortekse herhangi bir madde enjekte edilmeden önceki bazal ECoG aktivite,

B) penisilinin 500 IU i.c. enjeksiyonu ile epileptiform aktivitenin başlaması,

C) 200 mg/kg GSE i.p. enjeksiyonu sonrasında 110.dakika da epileptiform aktivitede ortalama frekansın önemli derecede azalması

D) 200 mg/kg GSE i.p. enjeksiyonu sonrasında 110.dakika da epileptiform aktivitede ortalama frekansın önemli derecede azalması

E) 200 mg/kg GSE i.p. enjeksiyonu sonrasında 110.dakika da epileptiform aktivitede ortalama frekansın önemli derecede azalması

**Tablo 1:** 90 gün süreyle yüzme egzersizi yapan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE verilen sıçanlardaki 30'ar dakika aralıklı epileptiform aktivitede meydana gelen yüzde spike değişimi

GRUPLAR	N	Yüzde Spike Değişimi					
		Öncesi	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	150 dk
KONTROL	7	100	100,4 ± 9,1	102,3 ± 8,1	105,1 ± 4,5	99,5 ± 4,2	101,9 ± 4,1
SHAM	7	100	76,2 ± 4,9	94,2 ± 6,6	64,3 ± 10,5	79,4 ± 2,6	72,2 ± 4,8
15 dk yüzme +200 mg/kg GRAPE	7	100	62,2 ± 13,6	33 ± 12,8	44,8 ± 11,9	22,8 ± 12,9	20 ± 10,5
30 dk yüzme + 200 mg/kg GRAPE	7	100	65 ± 5,5	53 ± 6,5	40,6 ± 10,4	30,3 ± 8,7	28,3 ± 12,3
60 dk yüzme+ 200 mg/kg GRAPE	7	100	70,5 ± 9,4	46 ± 7	36,1 ± 9,2	28,5 ± 8	14,8 ± 7,8

: p<0.05

: p<0.01

: p<0.001

**Tablo 2:** 90 gün süreyle yüzme egzersizi yapan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE verilen sıçanlardaki 30'ar dakika aralıklı epileptiform aktivitede meydana gelen yüzde amplitüd değişimi

GRUPLAR	N	% AMPLİTÜD Değişimi					
		Öncesi	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	150 dk
KONTROL	7	100	86 ± 6,8	81,7 ± 7,6	83,7 ± 8,4	84,3 ± 4,4	84,3 ± 5,5
SHAM	7	100	99,9 ± 6,3	85,6 ± 7,8	81,6 ± 6	81,2 ± 8	77,4 ± 8,8
15 dk yüzmeye + 200 mg/kg GRAPE	7	100	91,4 ± 7,9	78,1 ± 13,9	79,4 ± 13,9	51,1 ± 15,7	61,5 ± 17
30 dk yüzmeye + 200 mg/kg GRAPE	7	100	86,6 ± 5,2	81,1 ± 5,3	84,5 ± 6,9	82,5 ± 11	66,2 ± 17,9
60 dk yüzmeye + 200 mg/kg GRAPE	7	100	81,4 ± 9,3	77,9 ± 9,8	71,2 ± 7,9	62,2 ± 14,6	51,8 ± 19,9

☆ : p&lt;0.05

○ : p&lt;0.01

✦ : p&lt;0.001

Şekil 12: GSE'nin yüzde spike frekansına etkisi

☆ : p<0.05

○ : p<0.01

✦ : p<0.001

Şekil 13'ün görsel içeriği bu alanda görünmemiştir.

Şekil 13 : GSE'nin yüzde spike frekansına etkisi (Şekil 12'in devamı)

☆ :  $p < 0.05$

○ :  $p < 0.01$

✦ :  $p < 0.001$

## 5. BÖLÜM TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, yüzme egzersizi yaptırılan sıçanlardaki epileptiform aktivite üzerine GSE'nin etkisi araştırıldı. Birçok klinik ve deneysel çalışma antioksidanların ve egzersizin epileptiform aktiviteyi azalttığını göstermesine karşın GSE ile egzersizin aynı anda uygulanmasıyla ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sunulan çalışmada 90 gün süreyle egzersiz yapan ve gūnaşırı gavaj yoluyla 200 mg/kg GSE alan sıçanlardaki epileptiform aktivite elektrofizyolojik yöntemle incelenmiştir. 15 dk'lık yüzme egzersizi yapan grupta penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra tek doz GSE (200 mg/kg, ip) verildi ve GSE'den 60. dk sonra epileptiform aktivitenin frekansı anlamlı düzeyde azaldı (%67). 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarında ise GSE uygulamasından 40. dk sonra frekansın anlamlı düzeyde azaldığı (sırasıyla %43, %42) bulunmuştur.

Tutkun ve ark. (2010)'nın yapmış oldukları bir çalışmada, sıçanları; kontrol, 15, 30, 60 dk'lık gruplara bölerek ve 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırdıktan sonra epileptiform ECoG aktivitesini kaydettiler. 15 dk'lık yüzme grubundaki sıçanların penisilin verildikten 70 dk sonra spike frekansı (12.4±6.9) kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığını (p<0,05), 30 ve 60 dk yüzme egzersizi yapan gruplarda ise hem ortalama spike frekansında hemde ortalama amplitüd değerlerinde anlamlı bir azalmanın olmadığını buldular (p>0,05). Bu çalışma, kısa süreli yüzme egzersizinin orta ve uzun süreli egzersize göre penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi inhibe ettiğini göstermektedir. Benzer bir çalışmada, Arida ve ark, (1999) uzun süreli koşu egzersizinin sonrasında oluşturulan epilepside egzersiz yapan grubun epilepsi nöbetlerinde anlamlı bir düşüşün olduğunu buldu. Tutkun ve ark. (2010) fiziksel egzersizin, prefrontal korteks de dahil olmak üzere beyin farklı bölgelerindeki nörotrofinlerin, nörotransmitterlerin ve nöropeptidlerin serbest radikal düzeyini değiştirebileceğini, egzersizin türü ve şiddetine bağlı olarak beyin fonksiyonu üzerinde farklı etkilere neden olabileceğini önerdi.

Sunulan çalışma ile Tutkun ve ark. (2010)'nın çalışması yöntem olarak GSE uygulaması dışında benzerdir. Tutkun ve ark. (2010) 15 dk'lık yüzme grubundaki epileptik aktivitenin anlamlı olarak 70. dk azaldığını buldu. Oysaki sunulan çalışmada aynı sürede



yüzdürülen sıçanlara GSE'e uygulanmıştır ve epileptik aktivitenin anlamlı düzeyde azalması GSE varlığında 10 dk daha öne çekilmiştir. Tutkun ve ark. (2010) çalışmasında 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarında ki epileptik aktivite hafif derecede azalmış ancak anlamlı bulunmamıştır. Sunulan çalışmada ise yine 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarındaki epileptik aktivite GSE varlığında 40. dk'dan itibaren anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu da güçlü bir antioksidan olan GSE' nin epileptiform aktiviteyi belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. Böylece epilepsili hastalar GSE veya diğer antioksidanları kullanarak daha güvenli bir şekilde fiziksel aktivite yapabilirler.

Per (2010) GSE' nin penisilinle uyarılan epileptiform aktiviteye etkisini araştırdığı çalışmada, sıçanlara GSE' nin farklı dozlarını ( 50-100-200-400 mg/kg ) uygulamış ve 200mg/kg GSE' nin etkin doz olduğunu saptamıştır. Sıçanlara penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden 30 dk sonra farklı dozlarda GSE ( 50-100-200-400 mg/kg ) uyguladı Penisilin uygulandıktan 30 dakika sonra verilen 50 mg/kg dozda (i.p.) GSE 80. dakikada epileptiform aktivitenin ortalama frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma (ortalama frekans değişiminin % 49.03 olduğunu), 100 mg/kg dozda GSE i.p. yoldan enjeksiyon yapıldıktan 40 dakika sonra epileptiform aktivitenin ortalama frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma (ortalama frekans değişiminin % 44.06 olduğunu), 200 mg/kg dozda GSE i.p. yoldan enjeksiyon yapıldıktan 20 dakika sonra epileptiform aktivitenin ortalama frekansında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın (ortalama frekans değişiminin % 36.21) olduğunu tespit etmiştir. Penisilin uygulandıktan 30 dakika sonra GSE 400 mg/kg dozda i.p. yoldan enjeksiyon yapılmasından deney sonuna kadar epileptiform aktivitenin ne frekansında ne de amplitüdünde kontrol grubuna (ortalama spike frekansı  $29 \pm 2$  spike/dk., amplitüdü ise  $1,007 \pm 193$   $\mu$ V) göre önemli bir değişikliğe neden olmadığını saptamıştır.

Per (2010)' in elde ettiği bulgular ile sunulan çalışmada, GSE' nin kullanımıyla oluşan epileptiform aktivitedeki azalmayla ilgili bulgular uyumluluk göstermektedir.

Beyin de dahil olmak üzere, vücudun hemen hemen her sistemi üzerine fiziksel egzersizin etkili olduğu bildirilmiştir (Cotman and Engesser-Cesar, 2002; Cotman and Berchtold, 2002). Egzersizin serebral bölgedeki kan akımını, kan-beyin bariyerinde taşınan amino asit miktarını artırdığını, endojen peptidleri değiştirdiğini ve sinir uyarımın da değişiklikler meydana getirdiği saptamıştır (Herholz ve ark., 1987; Hollmann et al.,1994; Ide et al.,1999). Cotman and Berchtold (2002), egzersizin sinaps ve sinir uçlarını uyardığını ve yaşa bağlı beyin fonksiyonlarındaki dejenerasyonu da önlediğini tespit etti.

Arida ve ark.(1999 a-b) epileptogenezis dönemi süresince egzersizin yararlı etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, pilokarpin epilepsi modelini uygulayıp, herbiri 45 günden oluşan 3 deney periyodu hazırladılar. İlk periyotta; sıçanların egzersiz yaptırılmadan önce geçirdikleri nöbet sayılarını, ikincide; treadmill koşu bandında haftanın 7 günü, her gün 10 dk süreyle, 12 m/dk hız, 0 eğim ve %60 max VO2 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.

Kiran ve ark. (2003)' nin yaptıkları çalışmada, yüzme egzersizini sıçanlara düşük, orta ve yüksek şiddette 4 hafta boyunca her gün 20 ve 40 dk (vücut ağırlıkları %2, %3 ve %5' lik oranda artırılmış ) uyguladılar. Çalışma sonunda, 20 dk düşük yoğunluklu egzersiz yapan sıçanlarda, orta ve yüksek şiddetli egzersiz yapan sıçanlara göre oksidatif strese karşı daha koruyucu etki gösterdiğini saptadılar.

Sivaprakasapillai ve ark. (2009) GSE'nin kan basıncı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metabolik sendromlu 27 yetişkin insandan 3 grup oluşturmuşlar ve dört hafta boyunca ağız yoluyla plasebo, 150 mg ve 300 mg GSE verildikten sonra düzenli olarak her saat tansiyonlarını ölçtüler. Çalışmada, GSE'nin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını azalttığını ve düşük yoğunluklu lipoprotein değerlerinde azalma olduğunu ancak diğer kan parametrelerinde bir değişiklik olmadığını saptadılar. Badavi ve ark. (2008) kurşunla indüklenen hipertansiyon ve kalp atım hızına GSE'nin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 4 gruptan (n=10) oluşan toplam 40 rata, 45 gün boyunca ağız yoluyla 100 ppm kurşun asetat, 100 mg/kg GSE ve kurşun asetat (100 ppm) + GSE (100 mg/kg) vermişlerdir. Kurşun asetat verilen ratlarda kan basıncı ve kalp atış hızının önemli derecede arttığı, kurşun asetat ve GSE'nin beraber verilen hayvanlarda ise kan basıncı ve kalp atış hızının değişmediği saptamışlardır.

Irina ve ark. (2011) diyabetli ratlara verilen GSE' nin hipoglisemi altında meydana gelen reaktif oksijeni önlediği ve bunun da karaciğer hücrelerinde koruyucu etki gösterdiğini saptadılar.

Balu ve ark. (2005) merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerindeki antioksidan seviyesi ve lipid peroksidasyona GSE' nin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, genç (3-4 aylık 140±20 g) ve yaşlı (24

aylık 400 ±20 g) olmak üzere 4 grup oluşturmuşlar ve 30 gün boyunca ağız yoluyla 100 mg/kg GSE vermişlerdir. Yaşlı kontrol grubunda ratların omurilik, serebral korteks, striatum ve hipokampus bölgelerindeki oluşan lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığını, genç kontrol grubunda lipid peroksidasyon seviyesinde değişiklik olmadığını saptamışlardır. GSE verilen yaşlı ratlarda lipid peroksidasyonun azaldığı, yaşlı ve genç grubun süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi karşılaştırıldığında ise yaşlı grubun omurilik, serebral korteks, striatum ve hipokampus bölgelerinde SOD aktivitesinin önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir.

Çetin ve ark. (2008) radyasyonla oluşturulan oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstresinin etkisini araştırmışlar ve çalışmalarında her biri oniki sıçandan oluşan dört grup oluşturmuşlardır. I. gruba; yedi gün boyunca gavaj yoluyla 100 mg/kg GSE verilmiş ardından 8 gün boyunca radyasyon uygulamışlar ve 4 gün daha GSE tedavisine devam etmişlerdir. II. gruba; aynı işlemler uygulanmış, GSE yerine oral distile su vermişlerdir. III. gruba; sadece GSE onbir gün boyunca gavaj yoluyla verilmiş ve son grubada; sadece distile su vermişlerdir. GSE verilen grupda, hücre membranında protein ve lipid peroksidasyonu engellediğini ve oluşan oksidatif hasarı azalttığını, radyasyon ve GSE'nin birlikte verilen grupda SOD ve CAT aktivitesininin anlamlı dercede azalttığını tespit etmişlerdir (p<0,001).

Feng ve ark. (2005) yeni doğan sıçanlarda oluşan beyin hasarı tedavisinde GSE'nin etkisini araştırdıkları çalışmada, sıçanlara hipoksiden 5 dk önce ve reoksijenasyonda 4 saat sonra 50 mg/kg GSE i.p olarak 2 günde 1 kez uygulamışlardır. Beyin sağ hemisferdeki kilo kaybını, hipoksiden sonra 22 gün boyunca patolojik olarak izlemişlerdir. GSE, yeni doğan sıçanlarda beyin kilo kaybını, lipid peroksidasyonu ve oluşan hipoksi hasarında da anlamlı düzeyde düşürdüğünü tespit etmişlerdir (p < 0.05).

Yousef ve ark. (2009)'nın sıçanlarda sisplatin ile indüklenen oksidatif strese karşı GSE'nin etkisini araştırdıkları çalışmada, 32 erkek sıçanı 4 gruba ayırmışlar, I. ve II. gruba 200 mg/kg GSE 15 gün süre boyunca gavaj yoluyla, III. ve IV. gruba ise 7,5 mg/kg sisplatin 10 gün boyunca i.p yoluyla uygulamışlardır. Sisplatinin plazma, kalp, böbrek, karaciğerde oksidatif strese yol açtığını ve GSE'nde oluşan oksidatif hasarı azalttığını saptamışlardır.

Gündüz ve ark.(2004)'nın yaptıkları çalışmada, bir yıl boyunca haftada 5 gün, günde 1 saat süreyle yaşlı kontrol (n=15), yaşlı egzersiz yapan (n=15) ve genç kontrol (n=10) olmak üzere toplam 40 rat'a yüzme egzersizi yaptırmışlardır. Ratların, böbrek, karaciğer, kalp ve kas dokularının analizleri sonucunda, SOD aktivitenin egzersiz yapan yaşlı grupta kalp ve

gastroknemius kasında yükseldiğini, egzersiz yapan yaşlı grup, genç kontrol grubuna göre akciğerde oluşan SOD aktivitenin daha yüksek olduğunu fakat diğer dokularda herhangi bir farkın olmadığını tespit etmişlerdir. Yaşla birlikte akciğer ve kalpte CAT aktivitenin böbrek, solues ve gastroknemius kasında hem genç hem de yaşlı kontrol grubunda yükseldiğini, sadece CAT aktivitenin egzersiz yapan kontrol grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. GPx aktivitenin hem solues hem de gastroknemius kası dokusunda anlamlı bir fark yok iken böbrek, akciğer, karaciğer ve kalpte yaşa bağlı olarak düştüğünü ama egzersize bağlı olarak karaciğer, akciğer ve kalpte arttığını tespit etmişlerdir.

Özdamar ve ark. (2008) GSE'nin renal iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisini araştırmışlardır. Çalışma her biri 10 sıçandan oluşan 4 gruba ayrılmış ( Kontrol (K), sham (S), iskemi-reperfüzyon (I-R) ve I-R+ GSE) ve cerrahiden 15 gün önce günlük 15 mg/kg GSE uygulamışlardır. GSE verilen grupta cerrahiden sonra dokuda oluşan malondialdehid (MDA) ve glutatyon redüktaz (GR) seviyesinin azaldığını tedavide kullanılan GSE'nin koruyucu etkisinin renal I-R hasarında önemli oranda azalttığını tespit etmişlerdir.

C vitamini (400 mg/kg) takviyesi yapılan sıçanlarda lipid peroksidasyonu, serbest radikal oluşumunu azalttığını, egzersizin sıçan kalp kasında serbest radikal oluşumunu artırdığını, E vitamini desteği ile hem dinlenme hem de egzersiz sonrasında, kalp kası dokusundaki serbest radikalleri anlamlı düzeyde azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Kanter, 1998).

Fiziksel aktivitelerin sağlığa faydalı etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen, egzersizin reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak, oksidatif strese sebep olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Kıyıcı ve ark. 2010). Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidanlar büyük önem taşımaktadır. Oksidan ve antioksidanların normal düzeylerinden düşük olması organizmada oksidatif strese yol açar. Oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen molekülleri ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlaşmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (Paz-Elizur ve ark. 2003; Gackowski ve ark. 2003). Sanchez-Quesada ve ark. (1995) oksidatif stresi azaltmak ve serbest radikalleri vücuttan atmak için antioksidanların kullanıldığını bildirmektedir.

Ayyıldız ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada, penisilinle oluşturulan epilepsili sıçanlara farklı dozlarda E vitamini (100, 300, 500 mg/kg) uygulamışlar ve 500 mg/kg uygulanan grupta penisiline bağlı epileptik aktivite sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir. Ayyıldız ve ark. (2007) penisilin modeli deneysel epilepside penisilinden 30 dakika sonra bu kez C vitaminin 25, 50, 100, 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarını uyguladılar. Epileptik aktiviteyi azaltan etkin dozun 100 mg/kg olduğunu buldular. C vitamininin düşük dozunun (25 mg/kg) ve yüksek dozunun (800 mg/kg) epileptiform aktivitenin amplitüd ve frekansında değişikliğe neden olmadığını, 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarının ise epileptiform aktivitenin amplitüdünü değiştirmeden frekansı önemli derecede azalttığını tespit etmişlerdir.

## 6.BÖLÜM

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Wistar erkek sıçanlarda 90 gün süreyle yüzme egzersizi yapan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE verilen ve penisilinle oluşturulan deneysel epilepside tek doz 200 mg/kg GSE'nin epileptiform aktiviteye etkisi araştırıldı ve aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi:

- 15dk yüzme + 200 mg/kg GSE + penisilin grubu: GSE'den 60. dk sonra epileptiform aktivitenin frekansında anlamlı düzeyde (% 63) azaltmış ve kaydın sonuna kadar devam etmiştir. Amplitüdünde bir değişiklik olmamıştır.
- 30 dk yüzme + 200 mg/kg GSE + penisilin grubu: GSE'den 40. dk sonra epileptiform aktivitenin frekansında anlamlı düzeyde (% 43) azaltmış ve kaydın sonuna kadar devam etmiştir. Amplitüdünde bir değişiklik olmamıştır.
- 60dk yüzme + 200 mg/kg GSE + penisilin grubu: GSE'den 40. dk sonra epileptiform aktivitenin frekansında anlamlı düzeyde (% 42) azaltmış ve kaydın sonuna kadar devam etmiştir. Amplitüdünde bir değişiklik olmamıştır.

Sunulan çalışma ile 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırılan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE alan sıçanlarda oluşturulan epileptiform aktiviteye tek doz verilen GSE' nin (200 mg/kg ip) 15, 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarında spike frekansını azalttığı ile ilgili veriler bilim dünyası için yeni bulgulardır. Bu veriler epilepsili hastaların antioksidanları olarak yüzme ve diğer egzersizleri daha güvenli bir şekilde yapabileceklerini göstermektedir. Elektrofizyolojik (ECoG) yöntemle elde edilen bu bulguların biyokimyasal ve moleküler mekanizmalarının aydınlığa kavuşması için daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

Acharya JN, Wyllie E, Lüders HO, Kotagal P, Lancman M, Coelho M. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189–96.

Açıkada C, Ergen E. Bilim ve Spor, Büro-tek ofset Mabaacılık, Ankara,1990.

Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995.

Alberts D, Ranger-Moore J, Einspahr J, Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sun-damaged skin. *Clinical Cancer Research*, 2004; 1875-1880.

Alehan F. Epilepsiye Giriş, Epileptik Nöbet ve Sendromların Sınıflandırılması. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Yayınları, Çocuk Nörolojisi Kitabı, 2. baskı, 2010.

,Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989. Proposal for revised classification of epilepsy and Epileptic syndromes, *Epilepsia*.1989; 30, 389-399.

Apple F. S. and Rhodes M.. Enzymatic estimation of skeletal muscle damage by analysis of changes in serum creatine kinase. *J Appl Physiol* December 1, 1988 65:(6) 2598-2600

Aracı H. Okullarda Beden Eğitimi, Bağırğan Yayın Evi, 1999.

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 R.M., Fernandes M.J.S., Scorza F.A., Preti S.C., Cavalheiro E.A. Physical training does not influence interictal LCMRglu in pilocarpine-treated rats with epilepsy. *Physiol. Behav*. 2003; 79, 789–794.

Arida R.M., Scorza C.A., Scorza F.A., Gomes da Silva S., Da Grac, Naffah-Mazzacoratti M., Cavalheiro E.A. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007;31, 814–822.

- Arzimanoglou A, Hirsch E, Nehlig A, Castelnau P, Gressens P, De Vasconcelos AP. Epilepsy and neuroprotection: an illustrated review. *Epileptic Disorders* 2002;3:173–182.
- ATBC trial. Cigarette smoke or alcohol consumption may enhance adverse effects of beta carotene in vitamin prevention trials, National Institute of Health, National Cancer Institute, 1996.
- Avanzini G., Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet*,2003; 2, 33-42.
- Aydın A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemc control. *Clinical Biochemistry* 2001; 34, 65–70.
- Aydinli N, Caliskan M, Ozmen M, Apak S. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in a child neurology unit. *Brain Dev* 1996;18:192–6
- Ayyıldız M., Coşkun Ş., Yıldırım M., Ağar E. the effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats, *Epilepsia*. 2007; 48(7), 1388–1395.
- Ayyıldız M., Yıldırım M., Ağar E. The effect of vitamin e on penicilin induced epileptiform activity in rats, *Exp. Brain Res.*2006; 174, 109—113.
- Ayyıldız M., Yıldırım M., Ağar E. The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of  $\alpha$ -tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats, *Epilepsy Research*,2007; 73, 166 – 172.
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG . Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicol.* 2000;148, 187-197.
- Baker GA, Gagnon D, McNulty P. The relationship between seizure frequency, seizure type and quality of life: findings from three European studies. *Epilepsy Res*, 1998; 30, 231- 40.
- Balu M., Sangeetha P., HariPriya D., Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neuroscience Letters* 2005; 295–300



- Balu, M. P Sangeetha, G Murali. Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats, *Brain Res. Bull*, 2006; 68, 469–473.
- Berköz M. Yalın S, Güler G.V, Yalçın A. Akut Lösemilerde Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktivitesi, *Erciyes Tıp Dergisi*, 2008; 30(3), 157-162.
- Boşnak-Güçlü M., Sağlam M., İnce D.İ., Savcı S., Arıkan H. Şeker hastalığı ve egzersiz. Ankara, 2008.
- Brailowsky S., Garcia O. Ethanol, GABA and Epilepsy, *Archives of Medical Research*, 1990; 30, 3–9.
- Brailowsky S., Garcia O. Ethanol, GABA and Epilepsy, *Archives of Medical Research*, 1999; 30, 3–9.
- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999.
- Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P Jr, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res*. 2000; 19, 205–21.
- Cases N, Sureda A, Maestre I, Tauler P, Aguilo A, Cordova A, Roche E, Tur JA, and Pons A. Response of antioxidant defences to oxidative stress induced by prolonged exercise: antioxidant enzyme gene expression in lymphocytes. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98: 263-269.
- Chahine L.M., Mikati M.A. Benign pediatric localization-related epilepsies. Part I. Syndromes in infancy, *Epileptic Disord*. 2006; 8(3), 169-183.
- Chis I.C., Ungureanu M.I, Marton A., Simedrea R., Muresan A., Postescu I., and Decea N. Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2009; 6: 200.
- Clarkson PM: Antioxidants and physical performance. *Crit Res Food Sci Nutr*. 1995; 35, 131-141.
- Collings JA. Epilepsy and well-being. *Soc Sci Med*. 1990; 31, 165- 170.

- Cooper CB, Storer TW. Egzersiz testleri ve yorumu. Kayserilioğlu A, avuşoğlu H (eviren). İstanbul:Yüce Yayınları; 2003.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trend Neurosci*, 2002; 25, 295–301.
- Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002; 30, 75–79.
- akıl D., Memantin ve kanabinoidlerin etkileşiminin penisilinile oluşturulan deneysel epilepsideki rolü. Ondokuzmayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 2009.
- etin A., KAYNAR L., Koçyigit İ., Kabuku S., Saraymenl H.R., Öztürk A4., Orhan5 O., Sağdıç O. Sıçan karaciğerinde radyasyonun yol açtığı oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstresinin etkisi. *Turk J Gastroenterol*, 2008;19(2), 92-98.
- etin A., Sağdıç O. Üzümün biyoaktif bileşenleri ve antioksidan etkileriyle ilgili kısa bir derleme, *Erciyes Tıp Dergisi*. 2009; 31(4), 369-375.
- Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia*. 1980; 21, 261- 71.
- Dawn BM., Allan DM., Colleen MS. Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach.Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland. 1996.
- Debasis B.A., Manashi B.A., Sidney J., Stohs A., Dipak K., Das B., Sidhartha D., Ray C., Charles A., Kuszynski D., Shantaram S., Joshi D., Harry G. *Pruess Toxicology*. 2000; 148, 187–197.
- Devi L, Badanavalu M. P, Domenico F. G, Narayan G. A, Hindupur K. A. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human alzheimer’s disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J. Neurosci*. 2006; 26, 9057–9068.
- Dichter, M. A. The epilepsies and convulsive disorders, harrison’s principles of internal medicine, McGraw-Hill. 1994; 2229.
- Dubow JS, Kelly JP. Epilepsy in sports and recreation. *Sports Med*. 2003; 33, 499- 516.

- Elliot J.G. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech.* 1999; 53(2); 46-48.
- Engel J., Pedley T.A., Generalised convulsive seizures. In Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997;(3) 2417- 26.
- Engel J.J., International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology, *Epilepsia*. 2001; 42(6), 796-803.
- Engelbrecht AM., Mattheyse M., Ellis B., Loos B., Thomas M., Smith R., Peters S., Smith C., Myburgh K. Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line. *Cancer Lett.* 2007; 258: 144-153.
- Epstein JH. Effects of betacaroten on ultraviolet induced cancer formation in the hairless mouse skin. *Photochem Photobiol Sci* 1997; 42: 35-38.
- 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. Ankara.1998.
- Gündüz F., Şentürk Ü.K., Kuru O., Aktekin B., Aktekin M.R. The effect of one year's swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiol. Res.* 2004; 53: 171-176.
- Feng YZ, Liu YM., Fratkins JD., Leblan MH. Grape seed extract suppresses lipid peroxidation and reduces hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Res. Bull.* 2005; 66: 120-127.
- Feng Y, Lin YM, Fratkins JD, Le Blanch MH. Grape seed extract suppresses lipid peroxidation and reduces hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Res Bull* 2005;66: 120-127.
- Feng, Y., Liu, Y, Leblanc M.H., Bhatt A.J., Rhodes P. G. Grape seed extract given three hours after injury suppresses lipid peroxidation and reduces hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats, *Pediatr. Res.* 2007; 61(3), 295-300.

- Frei B., Stocker R., Ames B.N. Small molecule antioxidant defences in human extracellular fluids. *Current Communications In Cell & Molecular Biolog.* 1992;, 5, 23–45.
- Fuchs J, Packer L. Antioxidant protection from solar-simulated radiation- induced suppression of contact hypersensitivity to the recall antigen nickel sulfate in human skin. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 422-427.
- Fusco D., Colloca G., Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. clinical interventions in aging. 2007; 2(3): 377-87.
- Gackowski D., Speina E., Zielinska M., Kowalewski J., Rozalski R., Siomek A., Paciorek T., Tudek B., Olinski R. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(16), 4899–902.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic Seizures, *Epilepsia.*1969; 11, 102-113.
- Gencer S. Fakoemülsifikasyon cerrahisinde serbest radikal hasarına karşı intraoperatif askorbik asit kullanımı. İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2004.
- Güzelhan Y., Sayar K., Öztürk M., Kara İ. Şizofrenide serbest radikaller. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2000; 10, 2, 90-96.
- Haenggeli CA. The epileptic child and participation in sports. *Helv Paediatr Acta.* 1988: 43: 9- 14
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: An Overview, *Methods Enzymol.*1990; 186, 1-86.
- Hamed S., Abdullah M., Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. *Journal Of Pharmacological Sciences.* 2004; 96, 349–359.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence Of Epilepsy And Unprovoked Seizures In Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993, 34:453–468.

- 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.
- Hollmann W., Fischer H., De Meirleir K., Herzog H., Herholz K., Feinendegen LE. The Brain: Regional Cerebral Blood Flow, Metabolism And Psyche During Ergometer Exercise. *Fitness And Health: International Proceedings And Consensus Statement.* 1994; Pp 490–500.
- Howard GM., Radloff M., Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep.* 2004;3:15–9.
- Hwang I.K., Yoo K.Y., Kim D.S., Jeong Y.K., Kim J.D., Shin H.K., Lim S.S., Yoo I.D., Kang T.C., Kim D., Moon W., Won M.H. Neuroprotective effects of grape seed extract on neuronal injury by inhibiting dna damage in the gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *life sci.* 2004; 75, 1989–2001.
- Iacopini P., Baldi M., Storchi P., Sebastiani L. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: Content, in vitro antioxidant activity and interactions. *J. Food Comp. Anal.* 2008; 21: 589-598.
- Ide K., Horn A., Secher NH. Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1999; 87:1604–1608.
- Jacob, R. A. & Burri, B. J. Oxidative damage and defense. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 985S–990S.
- Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life. findings from a study of people with well-controlled epilepsy. *Soc Sci Med.* 1992; 43: 657- 6.
- Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25:225–231
- Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation *Proceedings of the Nutrition Society.* 1998, 57, 9-13 9.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723-1729.

Kirana R., Subramanyamb M.V.V., Asha Devia S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: Relationship To Swim İntensity And Duration Comparative Biochemistry And Physiology Part B. 2004; 137, 187–196.

Kıyıcı F., Kışalı N.F. Alp disiplini kayakçılarında sürat egzersizleri sonrası kan antioksidan düzeylerinin incelenmesi. *Atabesbd.* 2010; 12 (1) : 1-9.

**Koponen A., Ullamaija S., Kai E., Pirkko N., Antti U., Matti S., Leena H., Reett K. Social functioning and psychological well-being of 347 young adults with epilepsy .Only-Population-Based, Controlled Study From Finland. *Epilepsiai.* 2007;48:907-912.**

Kuru E. Spor Psikolojisi. Ankara, 2000.

Leeuwenburgh C., Hollander J., Fiebig R., Leichtweis S., Griffith M. & Li JJ. adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *American Journal Of Physiology.* 1997;272, R363–R369.

Lösher W., Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res.*1994; 17, 95–134.

Lüders H., Acharya J, Baumgartner C.Semiological Seizure Classification. *Epilepsia.*1998; 39(9), 1006-1013.

Marangoz A. H. Deneysel epilepside kolinerjik ve nitrerjik maddelerin etkilesimi. Ondokuzmayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Samsun, Doktora Tezi, 2010.

Marangoz C., Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp dergisi.* 1997; 14(3), 147-186.

Mastaloudis A., Leonard SW., Traber MG. Oxidative stress during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31:911-922.

Matsumoto H., Ajmonemarsan C. Cellular mechanisms in experimental epileptic seizures. *Science.* 1964; 144: 193–194.

- McArdle F., Rhodes LE., Parslew R. UVR-İnduced oxidative stress in human skin in vivo:effects of oral vitamin c supplementation. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33(10): 1355-1362.
- Miller ER., Pastor-Barriuso R., Dalal D. Meta-Analysis: High dosage vitamin e supplementation may increase all- cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37-46.
- Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*1972; 247, 3170–3175.
- Morillas-Ruiz JM., Villegas Garcia JA., Lo´pez FJ., Vidal-Guevara ML., Zafrilla P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise induced oxidative stress. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 444-453.
- 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: 88–94.
- Nichols JA., Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302: 71-83.
- Nizamlıoğlu N.M., Nas S., Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikleri, yapıları ve önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi.*2010; 20-35.
- Oh-ishi S., Kizaki T., Ookawara T., Sakurai T., Izawa T., Nagata N., and Ohno H. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1579-1585.
- Oto R., Apak İ., Arslan S., Yavavlı A., Altındağ A., Karaca EE. Epilepsinin psikososyal etkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2004; 7:210-214.
- Özdamar M.Y., Yurtçu M., Toy H., Aköz M., Günel E. Renal iskemi-reperfüzyon hasarında üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresinin etkisi. *Genel Tıp Derg.* 2010; 20(1):1-5
- Özkara Ç., Ataklı D. Epilepsi 2. İstanbul, US yayınları 2002, 116.

- Palmer G.C., Stagnitto M.L., Ray R.K., Knowles M.A., Harvey R., Garske G.E. Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: n-methyl, -d-, l-aspartate and bay k 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. *Epilepsia*.1993; 34(2), 372-380.
- Paz-Elizur T., Krupsky M., Blumenstein S., Elinger D., Schechtman E., Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1312–1316.
- Per S. Üzüm çekirdeği özütünün penisilinle uyarılan epileptiform aktiviteye etkisi. Erciyes üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Doktora Tezi, 2010.
- Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*. 1998; 10: 1-4.
- Peterlongo F., Gabetta B., Fuzzati N., Griffini A., Lolla E., Pace R., Ruffilli T. Characterization of proanthocyanidins from grape seeds. *Fitoterapia*. 2000; 71, 162-175.
- Podda M, Grundmann- Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clinical And Experimental Dermatology*. 2001; 26: 578-582.
- Powers SK., Lennon SL. Analysis Of Cellular Response To Free Radicals Focus On Exercise And Skeletal Muscle. *Proc. Nutr. Soc*. 1999; 58: 1025-1033.
- Qin MQ., Zhang GQ., Qin ZL. Effects of OPC on CK, MDA,SOD,GSH-PX for taekwondo athletes after heavy load training. *J. Shandong Inst. Phys. Edu. Sports* 2006; 22: 72-73.
- Raguraman J., Wadoo O. Unravelling The Psychological Shadows Of Epilepsy. *JK- Practitioner*. 2006; 13:248-250.
- Robert L., Godeau G., Gavignet C. The effect of proanthocyanidolic oligomers on vascular permeability a study using quantitative morphology. *Pathol Biol (Paris)* 1990;38; (6):608-16.
- Rodriguez A.J., Pediatric sleep and epilepsy, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2007; 7, 342-347.
- Sanchez-Quesada JL., Holms-Serradesanferm R., Serrat-Serrat J., Serra-Grima JR., Gonzalez-Sastre J., Ordóñez-Llanos J. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis*. 1995; 118:297–305.



- Sander, J.W., The Incidence And Prevalence Of Epilepsy. *Current Opinion In Neurology*, 2003; 16(2), 65-170.
- Sano T., Oda E., Yamashita T., Naemura A., Ijiri Y., Yamakoshi J., Yamamoto J. Anti-Thrombotic Effect Of Proanthocyanidin, A Purified Ingredient Of Grape Seed. *Thrombosis Research*. 2005; 115: 115- 121.
- Sen CK. Oxidants And Antioxidants In Exercise. *Journal Of Applied Physiology*. 1995; 79, 675-682.
- Serdaroğlu, A. Ozkan S., Aydın K., Gücüyener K., Tezcan S., Aycan S. Prevalence of epilepsy in turkish children between the ages of 0-16 years, *J. child Neurol*. 2004; 19(4), 271-274.
- Servais S., Couturier K., Koubi H., Rouanet JL., Desplanches D., Sornay-Mayet MH., Sempore B., Lavoie JM., Favier R. Effect of voluntary exercise on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35:24-32.
- Shao, Z.H. Terry L., Hoek V., Xie J., Wojcik K., Chan K.C., Chang-Quing Li, Hamann K., Qin Y., Paul T. Schumacker and Lance B. B. Grape seed proanthocyanidins induce pro-oxidant toxicity in cardiomyocytes. *Cardiovasc. Toxicol*. 2003; 3, 331-339.
- Shao, J. Iwashita N., Ikeda F., Ogihara T., Uchida T., Shimizu T., Uchino H., Hirose T., Kawamori R., Watadal H. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on beta-cell function and morphology in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 344, 1224-1233.
- Shao, Z.H., Et Al., Grape Seed Proanthocyanidins Protect Cardiomyocytes From Ischemia And Reperfusion Injury Via Akt-NOS Signaling, *J. Cell Biochem*. 2009; 107(4), 697-705.
- Shneker B.F. and Fountain, N.B. Epilepsy. *Dis Mon*. 2003; 49, 426-478.
- Silva EM., Souza JNS., Rogez H., Rees JF., Larondelle Y. Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen elected plant species from the amazonian region. *Food Chem*. 2007; 101: 1012-1018.

- Silverstein F.S., Jensen F.E. Neonatal seizures, *Ann. Neurol.* 2007; 62, 112-120, 2007.
- Sirven Joseph I., Jay V., Physical Activity And Epilepsy. What Are The Rules? *The Physician And Sports Medicine.* 1999; 27: 5- 7.
- Sivaprakasapillaia B., Edirisingheb I., Randolphe J., Steinbergc F., Kappagodaa T. Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome Metabolis m Clinical and Experimental. 2009.
- Sivritepe N., Asma üzüm ve şaraptaki antioksidantlar. *Gıda. Dünya Yayınları.*2000; 12, 73-78.
- Sivritepe N., Doğada Oksidatif stres; asma üzüm ve şarapta antioksidantlar. *Anadolu, J. of AARI.*2001; 11(2) 180-135.
- Smith J.A., Kolbuch-Braddon M., Gillam, I., Telford R.D. And Weidemann M.J. Changes in the susceptibility of red blood cells to oxidative and osmotic stress following submaximal exercise. *European Journal Of Applied Physiology And Occupational Physiologyv.* 1995; 70, 427-436.
- 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 pentylenetetrazol-induced inhibition of na+, k+-atpase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia.* 2009; 50: 811–823.
- Soyuer F, Erdoğan F. Fiziksel aktivite ve epilepsi physical activity and epilepsy. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal Of Health Sciences)* 2011, 20(1) :77-81
- Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 1995; 9:1173–82.
- Stohl W., Heinrich U., Aust D. Lycopene- rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci.* 2006; 5: 238-242.
- Suurmeijer TP., Reuvekamp MF., Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of, life in epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(9):1160-1168.**
- Tebbe B. Relevance of oral supplementation with antioxidants for prevention and treatment of skin disorders. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001; 14(5): 296-302.

- Tessier F., Margaritis I., Richard MJ., Moynot C., Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:390–6.
- Thiele E.A., Gonzalez-Heydrich J., Riviello J.J.J., Epilepsy in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1999; 8, 671-694.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1995.
- Tiidus PM. Radical species in inflammation and overtraining. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76:533–538.
- Tutkun E., Ayyildiz M., Ağar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin-induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70: 1–9.
- Uylaşer V., İnce K. şaraptaki antioksidanlar ve fenolik bileşikler. Türkiye 10. Gıda Kongresi, Erzurum, 2008.
- Uysal S., Ercan T. Epilepsi, Spor, Psikososyal Yaşam. Türk Pediatri Arşivi . 2005;40:68-71.**
- Valko M., Rhodes CJ., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress- induced cancer. *Chemico Biological Interactions.* 2006; 160: 1-40.
- Vinayaka K.S., Prashith T.R., Nethravathi H.R., Thippeswamy N.B., Sudharshan S.J. Free Radical Scavenging And İnsecticidal Activitiy Of Elaeagnus Kologa Schldl., *Drug Invention.* 2009; 1(1), 74-77.
- Yousef M.I., Saad A.A.B., El-Shennawy L.K. Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract against oxidative stress induced by cisplatin in rats *Food And Chemical Toxicology.* 2009; 47 1176–1183

- Wagner AK., Bungay KM., Kosinski M., Bromfield EB., Ehrenberg BL. The health status of adults with epilepsy compared with that of people without chronic conditions. *Pharmacotherapy*. 1996;16:1-9.
- Wang, Q., Sun A.Y., Simonyi A., Miller D.K., Smith R.E., Luchtefeld R.G., Korthuis R.J., Sun G.Y. Oral administration of grape polyphenol extract ameliorates cerebral ischemia/reperfusion-induced neuronal damage and behavioral deficits in gerbils: comparison of pre- and post-ischemic administration, *J. Nutr. Biochem*. 2009; 20(5), 369-377.
- Wattanapitayakul SK., Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2001; 89:187–206.
- Wirrell EC., Camfield PR., Camfield CS. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. *Arch Neurol*. 1996; 53: 929- 32.
- Wiseman H., Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J*. 1996; 313:17–29.
- Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43: 667-9.
- Yamakoshi J., Kataok S., Koga T., Ariga T. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1999; 142: 139- 149.
- Yamamoto, N. Kabuto H., Matsumoto S., Ogawa N., Yokoi I.  $\alpha$ -Tocopheryl-L-ascorbate-2-O-phosphate diester, a hydroxyl radical scavenger, prevents the occurrence of epileptic foci in a rat model of posttraumatic epilepsy, *Pathophysiology*. 2002; 8, 205–214.
- Ye X., Krohn RL., Liu W. “The cytotoxic effects of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract on cultured human cancer cells” *Mol Cell Biochem*. 1999 Jun;196(1-2):99-108.
- Zhao J., Wang J., Chen Y., Agarwal R. “Anti-Tumor promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-Gallate as the most effective antioxidant constituent” 1999;(20):9.1737-1745.

**ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Recep

**Soyadı:** SOSLU

**Doğum yeri, yılı:** Erzurum, 1981

**Baba adı:** Şahzat

**Anne adı:** Nesibe

1993 yılında Erzurum Tatbikat İlkokulu'ndan, 1996 yılında Erzurum Gazi Ahmet Muhtar Paşa Ortaokulu'ndan, 2000 yılında da Erzurum Anadolu Ticaret Meslek Lisesi'nden mezun oldu. Yüksek öğrenimini 2003-2007 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Antrenörlük Bölümü'nde tamamladı. Yüksek Lisansını 2008 yılından itibaren Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.

**İletişim Bilgileri:**

Tlf.: (554) 727 19 79

e-posta:

[receptoslu@gmail.com](mailto:receptoslu@gmail.com),

[receptosli@hotmail.com](mailto:receptosli@hotmail.com)



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

Sayı : HADYEK/84  
Konu : Araştırma projeniz hk.

21/06/2010

Yrd. Doç. Dr. Erkut TUTKUN  
Yaşar Doğu BESYO

2010/36 numaralı “YÜZME EGZERSİZİNİN EPİLEPSİYE OLAN ETKİSİNDE BAZI ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ” konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.06.2010 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ferișat KOLBAKIR  
HADYEK Başkan