

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PENİSİLİN İLE DENEYSEL EPİLEPSİ OLUŞTURULAN SIÇAN
BEYİN DOKUSUNA YÜZME EGZERSİZİ VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRESİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Recep SOSLU

**BEDE EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Ali Ahmet DOĞAN**

2015 – KIRIKKALE

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PENİSİLİN İLE DENEYSEL EPİLEPSİ OLUŞTURULAN SIÇAN
BEYİN DOKUSUNA YÜZME EGZERSİZİ VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRESİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Recep SOSLU

**BEDE EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Ali Ahmet DOĞAN**

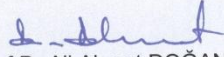
2015 – KIRIKKALE

KABUL ve ONAY

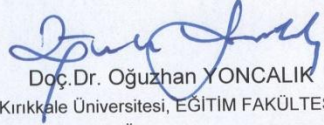
Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

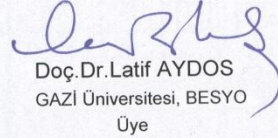
Tez Savunma Tarihi: 09/01/2015



Prof. Dr. Ali Ahmet DOĞAN
Kırıkkale Üniversitesi, BESYO
Jüri Başkanı



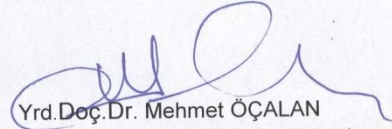
Doç. Dr. Oğuzhan YONCALIK
Kırıkkale Üniversitesi, EĞİTİM FAKÜLTESİ
Üye



Doç. Dr. Latif AYDOS
GAZİ Üniversitesi, BESYO
Üye



Doç. Dr. Sinan AYAN
Kırıkkale Üniversitesi, EĞİTİM FAKÜLTESİ
Üye



Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖÇALAN
Kırıkkale Üniversitesi, EĞİTİM FAKÜLTESİ
Üye

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
1.1 Problem	3
1.2 Alt Problemler.....	3
1.3 Hipotezler.....	4
1.4. Varsayımlar.....	4
1.5. Sınırlamalar.....	4
1.6. Çalışmanın Önemi.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi.....	6
2.1.1 Beyin Korteksinin Tabakaları.....	7
2.2 EPİLEPSİ.....	9
2.2.1 Epilepsinin Oluşumu (Epileptogenez).....	10
2.2.2 Epilepsinin Etyolojisi.....	10
2.2.3 Nöbetler	12
2.2.3.1 Epileptik Sendromların Sınıflaması.....	12
2.2.3.2 Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler.....	13
2.2.3.2.1İdiyopatik Epilepsiler.....	13
2.2.3.2.1.2 Semptomatik Epilepsiler.....	13
2.2.3.2.1.3 Kriptojenik Epilepsiler.....	13
2.2.3.3 Jeneralize Epilepsiler.....	13
2.2.3.3.1. İdiyopatik Epilepsiler.....	13
2.2.3.3.2. Kriptojenik veya Semptomatik.....	13
2.2.3.4 Semptomatik Epilepsiler.....	14
2.2.3.4.1 Nonspesifik Etyoloji.....	14
2.2.3.4.2 Spesifik Etyoloji.....	14
2.2.3.5 Fokal veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsi ve Sendromlar.....	14
2.2.3.5.1. Hem Jeneralize Hem Fokal Nöbetler.....	14
2.2.3.6 Özel Sendromlar.....	14
2.2.3.6.1 Duruma Bağlı Nöbetler.....	14
2.2.3.6.2 Kendini Sınırlayan Nöbetler (Jeneralize nöbetler).....	15
2.2.3.6.3 Fokal Nöbetler.....	15

2.2.3.6.4 Süregelen Nöbetler.....	16
2.2.3.7 Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyarılar.....	16
2.3 ANTİOKSİDANLAR.....	18
2.3.1 Endojen Antioksidanlar.....	21
2.3.1.1 Enzim Olan Endojen Antioksidanlar.....	21
2.3.1.1.2 Süperoksit Dismutaz (SOD).....	21
2.3.1.1.3 Katalaz (CAT).....	22
2.3.1.1.4 Glutasyon Peroksidaz (Gsh-Px).....	22
2.3.1.1.5 Glutasyon Redüktaz (GR).....	22
2.3.1.1.6 Malondialdehit(MDA).....	23
2.3.1.2 Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar.....	23
2.3.1.2.1 Karotenoidler.....	24
2.3.1.2.2 C Vitamini.....	24
2.3.1.2.3 E Vitamini.....	25
2.3.1.2.4 Polifenoller.....	25
2.3.1.2.5 Koenzim Q-10.....	26
2.3.1.2.6 Lipoik Asit.....	26
2.3.1.2.7 Glutasyon.....	26
2.3.1.2.8 Selenyum.....	26
2.3.1.2.9 Melatonin.....	27
2.3.2 Eksojen Antioksidanlar.....	27
2.3.3 Vitamin Eksojen Antioksidanlar.....	27
2.3.4 İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar.....	28
2.3.5 Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar.....	28
2.4 ANTİOKSİDAN ve SPOR PERFORMANSI.....	28
2.5 GRAPE SEED EXTRACT.....	32
2.6 SERBEST RADİKALLER.....	34
2.6.1 Serbest Radikallerin Sınıflandırılması.....	36
2.6.1.2 Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	36
2.6.1.3 Reaktif Nitrojen Türleri (RNS).....	36
2.6.1.2.1 Süperoksit Radikali.....	37
2.6.1.2.2 Hidroksil Radikali.....	37
2.6.1.2.3 Hidrojen Peroksit.....	38
2.6.1.2.4 Singlet Oksijen.....	38

2.6.1.2.5 Nitrojen Oksitler.....	38
2.6.2 Serbest Radikallerin Kaynakları.....	39
2.6.3 Serbest Radikallerin Etkileri.....	40
2.6.4 Egzersiz ve Serbest Radikaller.....	42
2.6.5 Serbest Radikallerin Lipidlere Etkisi.....	44
2.6.6 Serbest Radikallerin Proteinler Etkisi.....	45
2.6.7 Serbest Radikallerin DNA'ya Etkisi.....	45
2.6.8 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi.....	45
2.7 LİPİD PEROKSİDASYONU.....	46
2.8 OKSİDATİF STRES.....	47
2.9 EGZERSİZ VE OKSİDATİF STRES.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	51
3.1 Deney Grupları.....	51
3.2 Suyu Alıştırma.....	51
3.3 Egzersiz Programı.....	53
3.5 Cerrahi İşlem ve Epilepsi Oluşturulması.....	53
3.6 Biyokimyasal Çalışmalar.....	54
3.6.1 Beyin Dokusunda Yapılan Analizler.....	54
3.6.2 Süperoksit Dismutaz (Sod) Enzim Aktivite Tayini.....	55
3.6.3 Total Glutasyon (Gssg/Gsh) Tayini.....	56
3.6.4 Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri Miktarının Tayini(Mda).....	57
3.7 İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ.....	77
7.ÖNERİLER.....	78
8. KAYNAKLAR.....	79
EKLER.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	101

ÖNSÖZ

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmanın belirlenmesi ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, bana bağımsız düşünme ortamı sunarak her konuyu rahatlıkla paylaşıp, danışıp tartışabilme imkanı sunan değerli Hocam Prof. Dr. Ali Ahmet DOĞAN' a, çalışma esnasında her konuda bilgi ve tecrübesini esirgemeyen ve çalışma konusunda bana farklı perspektif açısı kazandıran Prof. Dr. Erdal AĞAR' a ve Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ' a teşekkür ederim. Çalışmanın bütün aşamalarında sürekli desteğini hissettiğim özellikle çalışmanın laboratuvar bölümündeki değerli desteğinden dolayı Dr. Gökhan ARSLAN' a, biyokimya analizlerinde bana laboratuvar imkanı sunan Sayın Doç. Dr. Yasin BAYIR' a ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu süreçte maddi ve manevi her konuda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim ve aileme de şükranlarımı sunarım.

Doktora çalışmamı oğlum Buğra Şahzat SOSLU 'ya armağan ediyorum.

SİMGELER ve KISALTMALAR

GSE: Üzüm çekirdeği özütü (= Grape Seed Extract)

GPSE: Üzüm çekirdeği proantosiyonidin özütü

ECoG: Elektrokortigografi

EEG: Elektroensefalografi

GABA: Gama- aminobütirik Asit

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

ILAE: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)

i.c.: İntrakortikal

i.p.: İntraperitoneal

IU: Uluslararası ünite (= International Unit)

SEM: Ortalamanın standart hatası

SF: Serum fizyolojik

GSH: Glutasyon

IL: İnterlökin

IP3: İnozitol 3 fosfat

MDA: Malondialdehid

NO: Nitrik oksit

NSİİ: Non steroidal antienflamatuvar ilaçlar

PBS: Phosphate buffer saline

PG: Prostaglandin

SOD: Süperoksit dismutaz

TBA: Tiyobarbitürik asit

ROS: Reactif oksijen türleri

ÇİZELGELER

Tablo 1: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	60
Tablo 2: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	61
Tablo 3: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	62
Tablo 4: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	63
Tablo 5: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	64
Tablo 6: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	65
Tablo 7: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	66
Tablo 8: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	67
Tablo 9: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	68

ŞEKİLLER

Şekil 1: Proantosiyanidin kimyasal yapısı.....	32
Şekil 2: Serbest radikallerin hücre zarına etkisi.....	35
Şekil 3: Hücrede meydana gelen lipid peroksidasyonu.....	47
Şekil 4: Oksidatif stresli hücre.....	48
Şekil 5: Ratlara 200mg/kg GSE gavaj yoluyla verilmesi.....	52
Şekil 6: Yüzme egzersizi.....	53

GRAFİKLER

Grafik 1: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	61
Grafik 2: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	62
Grafik 3: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.....	63
Grafik 4: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	64
Grafik 5:Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	65
Grafik 6:Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.....	66
Grafik 7:Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	67
Grafik 8:Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	68
Grafik 9:Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.....	60

ÖZET

Çalışmanın amacı yüzme egzersizi ile birlikte alınan üzüm çekirdeği ekstresinin sıçan beyin dokusunda meydana gelen oksidatif stres parametrele üzerine etkisini incelemektir. Çalışmada 15 dk, 30dk, 60 dk, sham ve kontrol grubu olmak üzere 8 grup oluşturulmuş ve her grupta (n=8) olmak üzere 64 sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 90 gün boyunca her gün aynı saatte yüzdürülmüş ve gün aşırı 200kg/mg olarak üzüm çekirdeği ekstresi gavaj yoluyla uygulanmıştır. Son bölümde sıçanların sol korteksine 500 IU penisilin mikro enjeksiyon yöntemiyle verildi. Yüzme egzersizi ile üzüm çekirdeği ekstresi verilen orta ve uzun süreli yüzme egzersiz yapan gruplarda hem epilepsi oluşturulan hem de sadece yüzme egzersizi yapan gruplara göre SOD ve GSH düzeylerinin arttığı, MDA düzeyinde ise anlamlı azalmanın olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak üzüm çekirdeği ekstresi varlığında kısa, orta ve uzun süreli yüzme egzersizine göre epileptiform aktivitenin meydana getirdiği oksidatif stresin daha erken ve inhibe edici olduğu, bunun da epilepsili hastaların düzenli olarak antioksidan madde kullanarak yüzme egzersizini daha güvenli bir şekilde yapabilecekleri önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Epilepsi, Epileptiform, GSE, Yüzme Egzersizi

SUMMARY

The aim of grape seed extract taken with a swimming exercise was to examine the effects on the parameters of oxidative stress in rat brain tissue occurred. 15 min in the study, 30 min, 60 min, sham and control group of eight groups were formed and each group (n=8) were used, including 64 rats. Rats were floated at the same time every day for 90 days and every other day 200kg/mg of grape seed extract was administered by gavage. 500 In the last section of the left cortex of rats were given penicilen by micro-injection method. Swimming given grape seed extract with the exercise medium- and long-term swimming exercise in wich groups both creathed and epilepsy only by groups engaged in swimming in swimming exercise increased SOD and GSH, MDA levels were found to be decreased significantly. As a result, in the presence of grape seed extract cshort, according to the medium and long-term swimming exercise caused epileptiform activity, oxidative stress earlier and inhibiting that using epilepsy antioxidant substances regularly of patients it is advisable that they can make a more secure way of swimming exercise.

Key words: Antioxidant, Epilepsy, Epileptiform, GSE, Swimming Exercise

1.GİRİŞ

Fiziksel egzersizin, sağlık üzerine pek çok faydalı etkilere sahip olmasının yanında reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikal oluşumunun özellikle şiddetli egzersiz sırasında arttığına ve oksidatif hasarın kas, karaciğer, kan ve diğer dokularda oluştuğuna dair bulgular da mevcuttur(Karademir, 2005, Kaur ve Kapoor, 2001, Weight ve ark. 1991). Fizyolojik olarak kısa süreli maksimal eforda yapılan yani yüksek şiddette yapılan egzersizde, performans anaerobik güce bağlıdır(Pikulski ve Brodbelt, 2003).

Egzersizin 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).

Egzersizin yoğunluğu ne kadar yüksek olursa, serbest radikal oluşumu da o kadar fazla olur(Rice-Evans ve ark. 1995). Tek seferlik tüketici koşu bandı egzersizi sonrası sıçan iskelet kası ve kalp kası doku homejenatlarında serbest radikal üretiminin arttığı gözlenmiştir. Egzersiz sırasında, oksijen tüketimindeki artışa paralel olarak serbest radikal üretimi hızlanmaktadır. Akut egzersiz; kas doku hasarı, membranlarda lipit peroksidasyonu ve serbest radikal spektrumu oluşumuna yol açar. Hasarlı dokuda fosfolipaz, proteinkinaz enzim aktivasyonuna ve hücre membranlarında araşidonik asit salınımına, bu da serbest radikal üretiminde artışa yol açmaktadır(Bando ve ark.2007).

Oksijen tüketiminin artışına bağı olarak artan serbest radikaller, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları içeren bir savunma sistemi tarafından nötralize edilir. Egzersiz, ROS ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşturur (Von Sonntag, 2006). Fiziksel egzersizler sırasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimi ile değil aynı zamanda antioksidanların savunma kapasitesi tarafından da belirlenmektedir. Egzersiz sırasında üretilen reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı ilk savunma hattını süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) sağlamaktadır. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), GPx (glutasyon peroksidaz), GST (glutasyon -S-transferaz) bulunur. Akut bir egzersizin bu enzimlerin aktivitelerini direkt etkileyebileceği belirtilmektedir. Enzimatik olmayan antioksidanlara ise vitamin E, vitamin C, glutasyon ve flavonoidler örnek olarak verilebilir. Flavonoidler polifenollerin doğal yollardan oluşan en büyük gruplarından biridir. Birçok bitkide bulunurlar. Antioksidan antimikrobiyal, antiviral ve antibakteriyel özelliklere sahiptirler (Pryor ve ark. 2006). Flavonoidler bir asrı aşkın bir süredir bitkisel pigmentler olarak bilinmektedir. Polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. İn vitro çalışmalarda antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri, dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içecekler (meyveler, sebzeler, çay, kakao, şarap) flavonoidlerden zengindir (Pryor ve ark. 2006).

Antioksidan maddeler (α - tokoferol (vitamin E), β -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 (asmagiller) familyasının üyelerinden olan üzüm de bulunan fenolik bileşiklerinden en önemlileri fenolik asitler, antosiyanidinler, flavonol glukozitleri, sinamik asit türevleri, katesinler ve protoantosiyanidinlerdir.

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. 2006; Feng ve ark. 2005). Grape Seed Extract(GSE), proantosiyanin içeren doğal ve en etkili antioksidan aktiviteye sahip benzer flavanoidlerin bir karışımıdır (Per, 2010).

1.2 Problem

Penisilinle oluşturulan epilepsiye yüzme egzersizi ile birlikte üzüm çekirdeği ekstresinin sıçan beyin dokusunda meydana gelen oksidatif stres parametreleri üzerine bir etkisi varmı?

1.2 Alt Problemler

Araştırmanın problem cümlesi, genel anlamda araştırmaya konu olan problem durumunu ifade etmektedir. Araştırma konusuna açıklık getirmek amacıyla da alt problemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu araştırmanın alt problemleri ise şu şekilde belirlenmiştir.

- Kısa süreli yüzme egzersiz(15 dk) yaptırılan, üzüm çekirdeği verilen ve epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametreleri değişim miktarı ne kadardır?
- Orta süreli yüzme egzersiz(30 dk) yaptırılan, üzüm çekirdeği verilen ve epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametreleri değişim miktarı ne kadardır?
- Uzun süreli yüzme egzersiz(60 dk) yaptırılan, üzüm çekirdeği verilen ve epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametreleri değişim miktarı ne kadardır?

1.3 Hipotezler

- Kısa süreli yüzme egzersiz(15 dk) yaptırılıp üzüm çekirdeği verilip epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametrelerinde değişim vardır.
- Orta süreli yüzme egzersiz(30 dk) yaptırılıp üzüm çekirdeği verilip epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametreleri değişim vardır.
- Uzun süreli yüzme egzersiz(60 dk) yaptırılıp üzüm çekirdeği verilip epilepsi oluşturulan gruplarda oksidatif stres parametreleri değişim vardır.

1.4. Varsayımlar

- Sıçanlara uygulanan egzersizin süre ve şiddeti ve yoğunluğu tam olarak yapıldığı kabul edildi.
- Sıçanlara verilen üzüm çekirdeği ekstresinin konsantrasyonu uygun şekilde hazırlanı verildiği kabul edildi.
- Sıçanlara epilepsi oluşturmak için etkin doz uygun şekilde verildiği kabul edildi.
- Sıçan beyin dokusu çıkarıldıktan sonra uygun ortamda analiz için saklandığı kabul edildi.

1.5. Sınırlamalar

Çalışmada kullanılan 64 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 ± 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. Çalışmada 8 grup oluşturulup her grupta 8 sıçan olarak planlanmıştır.

1.6. Çalışmanın Önemi

Penisilin oluşturulan epilepsiye yüzme egzersizi ile birlikte üzüm çekirdeğinin sıçan beyin dokusuna etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; yüzme egzersizi ile birlikte üzüm çekirdeği aynı anda uygulanması ve oluşturulan epilepsinin meydana getirdiği serbest radikal oluşumunu nasıl etkilediği literatür için yeni bulgular olacaktır. Epilepsi hastalarının spor yapmalarını daha çok destekleyici olması açısından çalışma bu alana da yeni bir bakış açısı getireceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi

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

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

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

2.1.1 Beyin Korteksinin Tabakaları

Beyin korteksi hücre tabakaları şeklinde organize olmuştur. Beyin korteksinde, dış yüzeyden beyaz cevhere doğru sıralanan 6 tabaka, tüm beyin kabuğu boyuncakorunsa da; tabakaların bazıları alt tabakalara bölünerek bölgeler arasında bazı farklılıklar oluşabilmektedir. (Shepherd, 1998).

I- Moleküler Tabaka: Pia materin hemen altında, yaklaşık 250 µm kalınlığındadır. Hücreleri küçük ve hücre yoğunluğu diğer tabakalara göre daha azdır. II. III. ve IV. tabakalarda bulunan piramidal hücrelerin dikey dendritlerinin son kısımları ve bir kısım akson uçları bu tabakada sonlanır. Nadiren akson ve dendritler arasında seyrek halde Cajal'ın horizontal hücreleri ve yıldız hücreleri dağınık olarak bulunmaktadır. Moleküler tabaka esas itibarıyla korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

II- Dış Granüler Hücre Tabakası: Hücrelerin şekli piramidal olduğundan, küçük piramidal hücre tabakası da denir. I. tabakaya göre daha büyük ve yoğun hücreleri içerir. Yıldız hücreleri de bu tabakada bulunurlar. Dikey dendritler bu tabakadan çıkarak moleküler tabakada sonlanırlar. Bu tabakada ki aksonlar hücrenin tabanından çıkıp; çok az kısmı beyaz cevhere ulaşsada, genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Rekürrent kollateraller (geri dönen yan dallar) ve asosiasyon (birleştirici) lifleri ve IV. tabakada ki granüler hücre ve bazı piramidal hücrelerin aksonları da bu tabakada sonlanırlar. (Barr ve Kiernan, 1988).

III- Dış Piramidal Hücre Tabakası: Dış granüler tabakanın devamı niteliğinde olduğundan ayırt edilmesi zordur. Piramidal hücrelerin bu tabaka da daha büyük çaplı olması önemli bir özelliktir. Hücrelerin tepe bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir. Tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanlarına doğru giderler. Yatay dendritler aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. Tabakanın alt kısmında ki hücreler talamustan gelen spesifik girişleri alırlar. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yaparlar. III. Tabakadan çıkan götürücü liflerin

bir kısmı V ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri subkortikalyapılara ve diğer kortikal bölgelere kadar uzanmaktadırlar. (Barr ve Kiernan, 1988).

IV- İç Granüler Hücre Tabakası: Granüler hücreler adı verilen; aksonları kısa ve büyük bir yoğunlukla beyin kabuğu içinde sonlanan, küçük çaplı ve yoğun olarak paketlenmiş multipolar hücrelerden oluşur. Üst kısımlara giden aksonlar I ve II. tabakalarda, alt kısımlara giden aksonlar V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Talamo-kortikal afferentlerden büyük bir yoğunluğu bu hücrelerin üzerinde sonlanır. Bu tabakada bulunan diğer hücre tipi yıldız hücrelerdir. Yıldız (stellate) hücrelerin dendritleri aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanırlar. Yıldız hücrelerin kısa aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı ve bu tabakanın içinden geçen dendritler ile sinaps yaparlar. Serebral korteksteki ana aferent (girisleri alan) esas bölge, bu IV. tabakadır. IV. tabaka, presantral grupta bulunan motor alanlarda gelişmediğinden bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir. (Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

V- İç (Dev) Piramidal Hücre Tabakası: Betz’in dev piramidal hücreleri dahil olmak üzere, esas olarak büyük piramidal hücrelerden oluşur. Tabaka içindeki tüm hücreler büyük değildirler. Büyük piramidal hücrelerin dikey dendritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterirler (Barr ve Kiernan, 1988). Hücrelerin tabanından çıkan uzun eferent akson ya korteks altı merkezlere uzanır (projection) ya da aynı ve karşı taraf beyin kabuğunda bulunan diğer merkezlere (asosiasyon ve komisural uzantılar) gider. Omuriliğe inen liflerin yoğunluğu bu tabaka kaynaklı ve bunların büyük bir bölümü de medulla’daki piramidal bölgesinden geçer (Coulter ve ark., 1976; Miller, 1987). Bu aksonların oluşturduğu rekürrent kollateraller geriye doğru dönüp III., II. ve I. tabakalarda sonlanırlar. Korteksin ana eferentleri, V ve VI. tabakalardır. Yıldız ve Martinotti hücreleri de bu tabakada bulunurlar. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu tabakada bulunur. (Barr ve Kiernan, 1988).

VI- İğsi (Fusiform) Hücre Tabakası: Hücreler iğ seklinde ve dendritlerihücrenin bir veya her iki ucundan çıkıp, hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazılarıhiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Genelde V. tabakayı geçmez. Aksonçoğunlukla korteksi terk eder ve korteksten ayrılmadan önce rekürrent kollaterallerverir. Bu tabakanın içte kalan VIb kısmı ak madde ile kaynasmış durumdadır.(Marangoz, 1978). V ve VI. tabakaların filogenetik olarak, yüzeysel tabakalardan dahaeskidirler (Barr ve Kiernan, 1988).Kortikal tabakalar da bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanankısa aksonlu nöronlardır. Bu kısa aksonlu hücrelerin, uzun aksonlu hücrelere oranlasayıları artmış ve insan beyinde maksimum miktara ulaşmıştır. Kısa aksonlu hücrelerinbaşlıcaları Golgi Tip-II, Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal'in horizontalhücreleridir (Mountcastle ve Poggio, 1974)

2.2 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 yasına gelmeden epilepsili oldukları tahmin edilmektedir (Hauser ve Annegers 1993; Howard 2004). Ondört yas altındaki çocuklarda 46-83/100000 civarında olmakla birlikte adölesan döneme kadar tümpopülasyonun % 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 yas 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, paroksismal olaylardır. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Uygunsuz, tahmin

edilemez, tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol edilemez (Marangoz 2010).

2.2.1 Epilepsinin Oluşumu (Epileptogenez)

Özellikle erişkinlerde inmeden sonra en yaygın nörolojik hastalık olan epilepsi, en az iki veya daha çok spontan nöbetin görülmesi olarak tanımlanır. Sadece bir nöbet tespit edilmişse, tablo epilepsi diye nitelendirilmez. Ancak bu durumda ikinci bir nöbetin olma ihtimali yüksektir. Akut hastalıklar veya diğer nedenlerle sadece bir kez nöbet görülmesi epilepsiye eşdeğer sayılmaz. Dünyada yaklaşık 50 milyon epileptik hasta olduğu ve bunların yaklaşık %25'inin mevcut ilaçlarla tedavi edilemediği bilinmektedir (Marangoz, 1997; Hauser ve ark., 1998). Epilepsi beyindeki bazı nöronların kendiliğinden, toplu ve aşırı deşarj yapmaları nedeniyle, beyin korteksindeki normal düzenin bozulduğu kronik bir durumdur. Beyinde meydana gelen bir çeşit depresyondur (Hauser ve ark., 1998). Merkez sinir sisteminde epileptik deşarjların nasıl oluştuğu ve nasıl yayıldığı konusunu aydınlatmak için çeşitli metotlar kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Epilepsinin patogenetik mekanizmalarını tanımlamak amacıyla “epileptogenez” terimi kullanılmıştır. Şimdi ise, “epileptogenez” terimi travma gibi epilepsiye 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 penisin modelinde yapılmıştır (Matsumoto ve Ajmona Marsan, 1964).

2.2.2 Epilepsinin Etiyolojisi

Epilepsiler etyolojik olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır:

1. Primer veya idiyopatik epilepsi: Nedeni bilinmeyen epilepsiler bu gruptadır. Özellikle jeneralize nöbetlerin çok büyük bir bölümü idiyopatiktir. Genellikle çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlarlar. Bu gruptakilerin çoğunda genetik bir yatkınlık söz konusudur.

2. Sekonder epilepsi: Beyinde bilinen yapısal veya metabolik bir hastalık nöbetlere yol açmaktadır. Degisik etyolojik nedenlerden kaynaklanan kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler olarak tanımlanır (Fisher ve ark. 1997; Nelson ve Ellenbrege, 1987). Epilepsinin etyolojisinde yer alan bazı faktörler;

a. Kalıtım: Epilepsinin oluş nedenlerinde kesin olmamakla birlikte, genetik bir yatkınlığın varlığını düşündüren kanıtlar vardır. İkizler üzerinde yapılan araştırmalarda tek yumurta ikizlerindeki epilepsi olasılığının, çift yumurta ikizlerine göre üç kat daha fazla olduğu görülmüştür (Renda, 1983; Howard ve Nelson, 1996). Bazı ailelerde epilepsi oranının fazlalığı genetik geçiş etkileri hakkındaki bulguları desteklemektedir. Kalıtım, idiyopatik epilepsileri ortaya çıkaran önemli bir belirleyicidir. Kalıtsal beyin hastalıklarında ve kalıtsal metabolik hastalıklarda da epilepsi sık görülmektedir (Gardineer, 1996).

b. Beyin Patolojileri: Doğum öncesi travmalara bağlı patolojiler, kalıtsal metabolik hastalıklar, kafa travması, serebral hastalıklar, beyinde bulunan ve gelişebilen kitlelere epilepsiye neden olabilmektedir. Doğum öncesi ve doğum sırasında, henüz immatür olan beyinde oluşabilecek anormallikler (doğum travması vb.) ya da epileptik nöbetlerin kendisinin

yol açtığı yaygın ve lokal hasarlar daha sonraki yaşlarda ortaya çıkan epilepsinin temelini oluşturmaktadır (Oun ve ark. 2003; Yanardağ ve Genç, 1983).

c. Sistemik Patolojik Süreçler: Kalp ve merkezi sinir sisteminden kaynaklanan hastalıklar, metabolik anormallikler, eklampsi, alkol yoksunluğu, anti-epileptik ilacının kesilmesi ya da doz aşımı bu kapsamda değerlendirilmektedir (Oun ve ark. 2003; Sresjö ve ark. 1991; Özdirim, 1983;). Metabolik hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, menenjit, enfesalit, intrauterin enfeksiyonlar, travmalar, toksinler, kursun, tallium ve fenotiazinler, tümör ve endokrin bozuklukların konvülsiyonların oluş nedenleri arasında sayılmaktadır (Oun ve ark. 2003; Illig, 1983).

2.2.3 Nöbetler

2.2.3.1 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 olusan 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, 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 Savasım 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 yastır. 1969 ILAE sınıflandırması 1981 yılında yeniden düzenlenmiştir. Son yıllarda epilepsinin sınıflandırılmasından çok epileptik sendromları şekillendirecek bir tablo yapma için çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada

toplayanuluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını ortaya çıkarmıştır. Bunlar aşağıdaki gibisınıflandırılmıştır.

2.2.3.2 Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler

2.2.3.2.1 İdiyopatik Epilepsiler:

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

2.2.3.2.1.2 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

2.2.3.2.1.3 Kriptojenik Epilepsiler:

- Temporal
- Frontal
- Parietal
- Oksipital lob epilepsileri

2.2.3.3 Jeneralize Epilepsiler

2.2.3.3.1. İdiyopatik Epilepsiler

- Benign familyal-nonfamilyal 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

2.2.3.3.2. Kriptojenik veya Semptomatik

- West sendromu (infantil spazm)
- Lennoux-Gastaut sendromu

- Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
- Myoklonik absansla karakterize epilepsiler

2.2.3.4 Semptomatik Epilepsiler

2.2.3.4.1 Nonspesifik Etyoloji

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

2.2.3.4.2 Spesifik Etyoloji

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

2.2.3.5 Fokal veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsi ve Sendromlar

2.2.3.5.1. Hem Jeneralize Hem Fokal Nöbetler

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

2.2.3.6 Özel Sendromlar

2.2.3.6.1 Duruma Bağlı Nöbetler

- Febril konvulsiyonlar
- İzole nöbetler veya izole status epileptikus
- Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler(alkol, ilaç, gebelik, non-ketotikhiperglisemi 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);

2.2.3.6.2 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

2.2.3.6.3 Fokal Nöbetler

- Fokal duyusal nöbetler
 - _ Elementer duyusal semptomlar ile (oksipital and parietal lob nöbetler)
 - _ Karmaşık duyusal 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 epilepillerde görülen refleks nöbetler

2.2.3.6.4 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

2.2.3.7 Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyaranlar

- Görsel uyaranlar
- Düşünme
- Müzik
- Yeme
- Konusma bozukluğu
- Somatosensoriyel
- Proprioseptif
- Okuma
- 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 veya sekonder 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 suur kaybı ile karakterlidir.

Primer jeneralize nöbetler içinde en sık jeneralize tonik-klonik görülür. Bunları absans nöbetleri, miyoklonik nöbetler ve atonik nöbetler izler. Jeneralize epilepsiler ayrıca idiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etiyolojik neden bulunamazken semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular da hırıregüler 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 desajrı sonucu ortaya çıktığı için suur korunur. Suurun nöbet başlangıcında kaybolup kaybolmamasına göre ilk ayırım yapılır. Parsiyel nöbetler, suur kaybı olmadığı zaman basit, suur 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 idiyopatik parsiyel epilepsiler ve semptomatik parsiyel epilepsiler olarak da sınıflandırılır. Parsiyel nöbetlerin %70'i temporal lob, %20'si frontal lob,

%10'u diğerk beyin loblarından kaynaklanır (Achary ve ark. 1997; Chahine ve ark. 2006).

2.3 ANTİOKSİDANLAR

Serbest radikallerin neden olduğı 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 hücresel 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 hücresel düzeyde engellemekte (DNA bozulmalarını ve yağların peroksidasyonunu azaltan, meydana gelen hasarın tamirinde ve dejeneratif

hastalıkların oluşumunu durdurmaktadır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek veya serbest radikalleri toplayarak lipid peroksidasyonunu ve hücre zararını engellerler. 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.

Diyetle alınan antioksidan vitamin ve mineraller vücudun savunma sisteminde oksidatif stresi yükseltebilir ve meydana gelen bu oksidatif stres kısa sürede dokuların yok olmasına neden olabilir ve 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).

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, antisyodiner 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(Debasis ve ark. 2000).

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.

2.3.1 Endojen Antioksidanlar

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

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

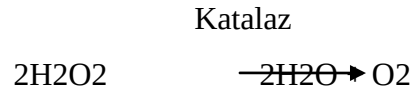
- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutatyon S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz
- Malondialdehit

2.3.1.1.2 Süperoksit Dismutaz (SOD)

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

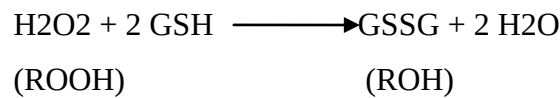
2.3.1.1.3 Katalaz (CAT)

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).



2.3.1.1.4 Glutatyon Peroksidaz (Gsh-Px)

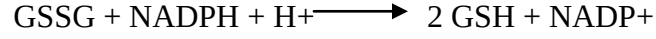
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Glutatyon peroksidaz (glutatyon: H_2O_2 oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir (Aydın ve ark. 2001).



2.3.1.1.5 Glutatyon 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).



2.3.1.1.6 Malondialdehit(MDA)

Malondialdehit(MDA) gibi tiyobarbütirik asid reaktifleri lipid peroksitlerin en çok bilinen aldehid formu olup, araşidonik asidin oksijenasyonu ya da poliansature yağ asitlerinin enzimatik olmayan oksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. MDA, hücre zarındaki komponentlerin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasına neden olarak iyon transportu, enzimatik aktivite, hücre yüzey determinantlarının agregasyon durumları ve intrensik membran özelliklerini değiştirmektedir. MDA, profibrogenetik sitokinleri (transforming growth faktör- β 1=TGF- β 1) salan Kupffer hücrelerini aktive etmekte, ayrıca kollagen gen ekspresyonunu ve üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA ölçümü hücrel hasarın derecesini ölçmede kullanılmaktadır. ROS'un direk ölçümü zor olduğu için moleküler ve enzimatik antioksidanların doku ve kandaki düzeyleri oksidatif durumu yansıtmaktadır (Sezer ve Keskin, 2014).

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

- Melatonin
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Miyogloblin
- Hemogloblin
- Ferritin
- Bilirubin
- Glutatyon
- 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, glutatyon, koenzim Q 10 gibi). Bir kısmı diyetle alınır(α tokoferol, askorbik asit, karotenoidler, polifenoller gibi) (Podda ve Grundmann 2001; Fusco ve ark. 2007).

2.3.1.2.1 Karotenoidler(β karoten, α karoten, β crytoxanthin, likopen, lutein/zeaxanthin)

En iyi incelenmiş olan potent bir antioksidan olan β karotendir. Hızla singlet oksijeni yakalar. Karotenin küçük bir bölümünün A vitaminine dönüşmesi sayesinde plazma dengesi sağlanır ve A hipervitaminoz engellenir. β 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, β 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).

2.3.1.2.2 C Vitamini

C vitamini suda çözünen bir vitamindir ve ekstrasellüler sıvılardaki en önemli antioksidandır, sitozolde de etkilidir. C vitamini güçlü bir oksidan etkiye sahip olan bakır iyonlarını da yakalama yeteneğine sahiptir.(Palmer ve ark. 2003). Sıvılarda C vitamini ROS'ları nötralizeetme yeteneğine sahiptir. Hücre içerisinde C vitamini; E vitamini ve GSH ROS'lar ile reaksiyona girdikten sonra aktif formlarının tekrar oluşması için onların etkisini artırır(Evans 2000; Ashton ve ark. 1999).

2.3.1.2.3 E Vitamini

E vitamini hücre ve mitokondiyal membranlardaki varlığından ve ROS'lar üzerine direkt etkisinden dolayı en güçlü zincir kırıcı antioksidan olarak bilinmektedir(Evans 2000). E vitamini; C vitamini, GSH, β -karoten veya lipoik asit gibi çok sayıda antioksidanla etkileşim halindedir. Bu antioksidanlar E vitaminini okside formundan tekrar oluşturma kapasitesine sahiptirler(Combessie ve ark. 2001). E vitamininin moleküler yapısı lipid ortamda ROS inaktivasyonuna, özellikle de peroksil radikallerine karşı koruma için olanak sağlar(Liebler ve ark. 1986; mastaloudis ve ark. 2001).

2.3.1.2.4 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, isoflovonlar, lignanlar, proantosiyanidin, prosiyanidin, resveretrol, tanin). Antiinflamatuvar, antiallerjik, antiviral, antiaging, antikarsinojen ve antioksidan özellikte olup biyolojik cevap değiştirici gibi davranırlar. Kardiyovasküler 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).

2.3.1.2.5 Koenzim Q-10

Koenzim Q10 ATP sentezi için gerekli olan endojen bir moleküldür ve özellikle mitokondiyal membranda bulunur. Koenzim Q10'un peroksil radikalleri üzerine direkt veya E ve C vitaminlerinin rejenerasyonu vasıtasıyla dolaylı etkiyle antioksidan görev yaptığı bilinmektedir(Crone 2001).

2.3.1.2.6 Lipoik Asit

Lipoik asit; enerji üretimi ve metabolizmada yer alan mitokondriyal enzimlerde bir kofaktör olarak görev yapan, doğal olarak meydana gelen bir bileşiktir. Pek çok prokaryotik ve ökaryotik hücre tiplerinde bulunur. İnsanlarda lipoik asit enerji oluşumunu içeren çeşitli 2-oksoasit dehidrogenazların parçasıdır. Sekiz karbonlu bir bileşiktir ve ditiyolen halka yapısında iki sülfür atomu içerir(Kramer, 2001; Cadenas, 2001).

2.3.1.2.7 Glutatyon

Glutatyon(GSH): glutamik asid sistein ve glisinden oluşan, intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir peptittir. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutatyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. Proteinlerdeki SH gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar. Glutatyon dokularda birbiriyle dengede bulunan, indirgenmiş GSH ve GSSG olmak

üzere iki şekilde bulunur. İntraselüller GSH, selenyum içeren glutatyon peroksidaz enzimi ile GSSG dönüşür (Kramer, 2001).

2.3.1.2.8 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).

2.3.1.2.9 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).

2.3.2 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;

- Vitamin eksojen antioksidanlar
- İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar

- Gıdalardaki eksojen antioksidanlar

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

- α -tokoferol (vitamin E)
- β -karoten
- Askorbik asit (vitamin C)
- Folik asit (folat)

2.3.4 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, diphenylene 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

2.3.5 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

2.4 ANTİOKSİDAN ve SPOR PERFORMANSI

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

Oksijen tüketiminin artması serbest radikal üretiminde artışa yol açar. Oluşan bu serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları içeren bir savunma sistemi tarafından nötralize edilir. Egzersiz, ROT ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşturur(Urso ve Clarkson 2003).

Fiziksel aktivite, şiddet ve süresiyle orantılı olarak metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir(Çolakoğlu ve ark. 1998). Bu artış ile sonuçlanan oksidatif stres, kas yorgunluğu, kas hasarı ve ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile ilişkilidir(Bonina ve ark. 2005; Cooper ve ark. 2002; Jackson ve O'Farrell 1993;Laursen 2001; Smith ve ark. 2001).

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 çalışmalarda GSH veya GSH/GSSG'nin egzersiz esnasında serbest radikallere karşı 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, Mastaloudis ve 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 toksisitesine 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).

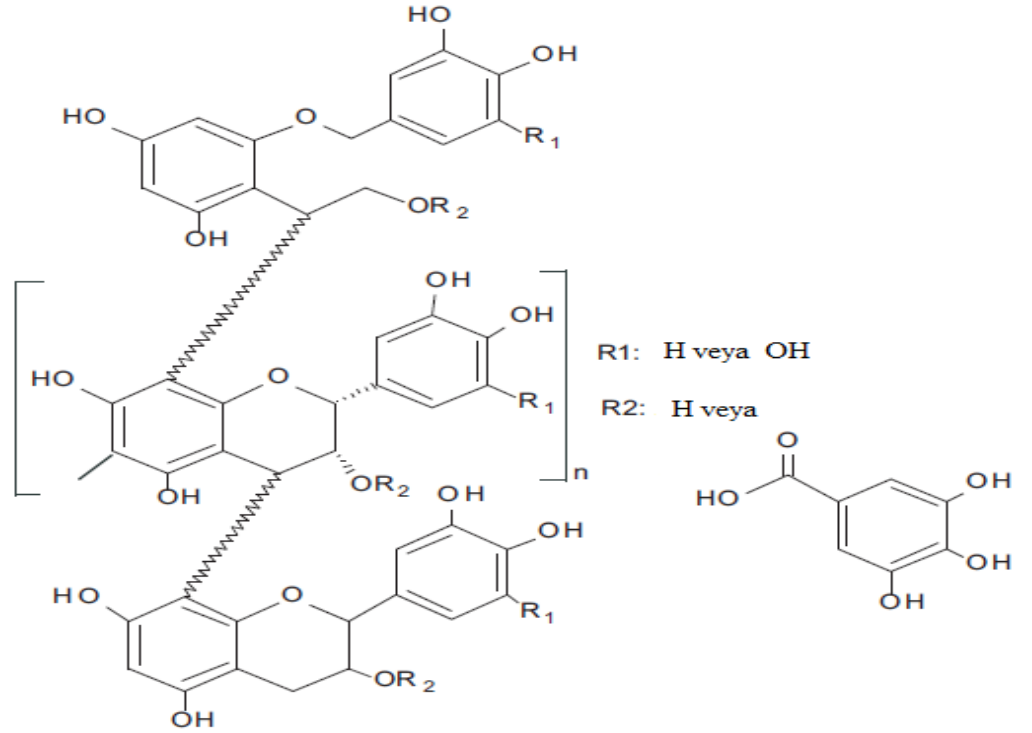
Antioksidan sistem her zaman yeterli düzeyde olmayabilir. Oksidatif stres oksidan/antioksidan dengenin oksidatif metabolizmanın artması ile bozulmasını ifade eder. Serbest radikaller tarafından oluşturulan bu hasarların yaşlanma, dejeneratif hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün ve 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 GRAPE SEED EXTRACT (Üzüm Çekirdeği Özütü-GSE)



ekil 1: Proantosiyanidin kimyasal yapısı (Çetin ve Sağdıç, 2009).

Her geçen gün popüleritesi 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 proantosiyamidindir. Proantosiyamidinler kondanse taninler olarak da bilinen polimerik bileşiklerdir (Peterlongo, 2000).

Oligomerik proantosiyamidinler 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.

Birdoğalpolifenolikbileşik olan Proantosiyanin(PA) yaygın olarakmeyve,sebze, fındık, tohumlarveçiçeklerdemevcuttur. 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 proantosiyamidinler 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). Proantosiyamidinlerin, C vitamini ve vitamin E süksinata göre daha güçlü antioksidanlardır. Üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyamidinler, 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 güçlü 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).

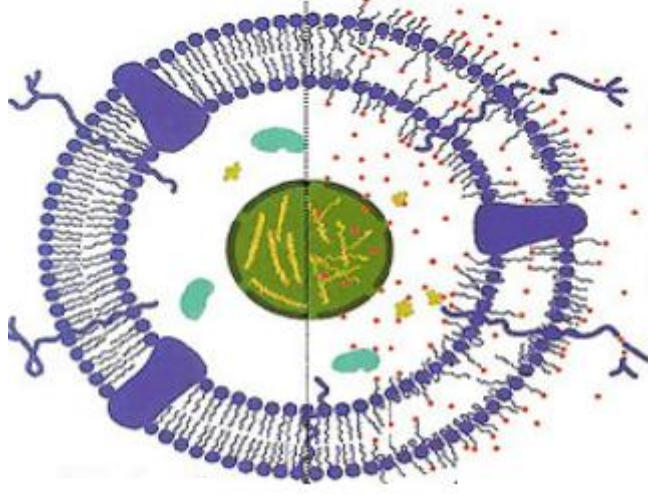
2.6 SERBEST RADİKALLER

Tahrip gücü fazla reaktif moleküler serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklardaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir(Kuntal ve ark.2005). En dış yörüngelerinde bir veya daha fazla serbest elektron içeren atom veya moleküllerdir. Paylaşılmamış elektrondan dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir. Hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, ancak serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Ortaklanmamış elektronu olan moleküller yüksek derecede reaktiftirler, proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi değişik yapılarda yıkıcı peroksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar(Holloszy ve Coyle, 1984).

Serbest radikal molekülleri eşlenmemiş elektron içeren, çok kararsız, diğer moleküllerle çok hızlı reaksiyona giren ve kimyasal olarak kararlı hale gelebilmek için elektron almaya gereksinim duyan moleküllerdir. Bir moleküle saldırdığında onun elektronunu çalarak okside eder ve bu yeni molekülün kendisi bir serbest radikal haline dönüşür. Bu şekilde başlayan bir zincir reaksiyonlar dizisi canlı hücrenin zarar görmesi ile sonuçlanır(Güneş, 2005).

Normal metabolizmanın sürdürülmesi ve hücrelerde enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyonda serbest radikaller üretilmektedir. Serbest

radikallerin yarattığı en büyük zarar hücre zarları üzerinedir. Bunlar hücre zarlarından elektron çalarak eşlenir, hücre zarı ve sonuç olarak hücre yapısını bozar(Güneş, 2005).



Şekil 2. Serbest radikallerin hücre zarına etkisi(Cheseman ve Staler 1993).

İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Hücresel koşullarda da ciddi bir miktar ve(Laursen, 2001).

1) Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün hemolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır. Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık (500-600 °C) kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya hemolitik kırılma denir(Holloszy ve Coyle 1984).

2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır(Holloszy ve Coyle 1984).

3. Normal bir moleküle elektron transferi ile oluşurlar. Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde

paylaşılmamış elektron oluşuyorsa, bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir(Holloszy ve Coyle 1984).

2.6.1 Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

Biyolojik sistemdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli radikaller de vardır. Oksidatif fosforilasyon sürecinde oksijen suya indirgenir. Ancak % 1-3 'ü tam olarak indirgenemez ve yüksek dereceli reaktif ürünler oluşur(Gutteridge, 1994; Kahraman ve ark. 2003; Laursen 2001; Mercan, 2004).

İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O_2), yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tanımlama ile reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir. Genellikle bütün ROS'lerin toksikolojisinin biyolojik etkileri birbirlerine oldukça benzerdir (Gilbert ve Colton, 2002).

Serbest radikallerin biyolojik ortamlardaki türleri Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)'lerdir. Bunlardan ROS; oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türevlerini kapsayan genel bir terimdir. Aynı şekilde RNS'ler de, fizyolojik önemi olan serbest radikal türleridir(Di Meo ve Venditti,2001).

2.6.1.2 Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

- Süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$)
- Ozon (O_3)
- Singlet oksijen (1O_2)
- Hidrojen peroksid (H_2O_2)
- Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)
- Hipoklorik asit ($HOCl$)
- Alkoksil radikali ($RO^{\cdot}$)
- Peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$)
- Hidroperoksil radikali ($ROOH^{\cdot}$)

2.6.1.3 Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)

- Nitrik oksid ($\text{NO}^{\bullet}$)
- Nitrik dioksid ($\text{NO}_2^{\bullet}$)
- Peroksinitrik ($\text{ONOO}^{\bullet}$)

2.6.1.2.1 Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. Oluştığı yerden fazla uzağa yayılamaz. Bu radikalin moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Süperoksit radikali doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış halidir. Süperoksit, mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e okside olması ile üretilmektedir(Nicklas ve Brinkley 2009).

Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit, başlıca şu mekanizmalarla üretilmektedir:

1) İndirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirlerken süperoksit radikali oluşur.

2) Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, bir çok enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.

3) Mitokondrideki oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır.

4) Aktive edilen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve bulundukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır. Bu örnekte olduğu gibi radikal yapımı bazı hücresel fonksiyonlar için gerekli de olabilir (Lamson ve Brignall, 2005).

2.6.1.2.2 Hidroksil Radikali

Serbest radikaller arasında en reaktif ve en sitotoksik olanı hidroksil radikalidir. Yarılanma ömrü çok kısadır ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^{+} in birleşmesinden oluşur(Teluguve ark. 2000). Gamma radyasyona maruz kalan dokularda da hidroksil radikali oluşabilir. Alınan enerji hücre suyu tarafından absorbe edilir ve sudaki oksijen-hidrojen kovalent bağı parçalanır. Böylece hidrojen ve oksijen üzerinde dış orbitalde tek elektron kalır ve 2 radikal oluşur. Hidroksilin yarılanma ömrü çok kısadır ve pek çok molekülden H atomu çıkarılmasını sağlar (Nicklas ve Brinkley,2009).

2.6.1.2.3 Hidrojen Peroksit

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi meydana getirir. Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşmaktadır. Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Bu nedenle süperoksitin ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir(Nicklas ve Brinkley,2009).

2.6.1.2.4 Singlet Oksijen

Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik moleküldür. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadır(Niemanve ark. 2010; Huang ve ark. 2005; Davies ve rak. 1982).

2.6.1.2.5 Nitrojen Oksitler

Nitrik oksit (NO) diğer önemli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektronu, nitrojen ve oksijen atomu arasında delokalizedir. Nitrik oksit; nitrik oksit sentazlar tarafından arjininin sitruline dönüşümü sırasında açığa çıkarlar. Nitrik oksit, bir radikal olmakla birlikte reaktivitesi nispeten düşüktür, verdiği hasar da, girdiği reaksiyonlar sonucunda üretilen $\bullet\text{NO}_2$, N_2O_3 , NO_2^- , NO_3^- , HONO ve -OONO gibi maddeler etkisiyle oluşur. $\bullet\text{NO}$ 'nun biyolojik ortamda; oksijen, oksihemoglobin, oksimiyoglobülin, süperoksit radikali, sitokrom c, guanilatsiklaz ile SH- ve NH- içeren bileşenlerle reaksiyona girer. $\bullet\text{NO}$ 'nun kas gevşetici etkisi, soluble guanilatsiklazın aktive olarak c-GMP oluşturmasıyla meydana gelir. Peroksinitrit; süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin birleşmesiyle meydana gelir. Peroksinitrit, nitrik oksit fizyolojik ve toksik rollerini düzenler ve protein fonksiyonlarını değiştirir(Eberhard ve Manfred 2001; Pryor ve ark. 2006)

2.6.2 Serbest Radikallerin Kaynakları

Organizmada serbest radikal yapılan olayların başlıcaları mitokondrial elektron transport zinciri, ksenobiyotiklerin metabolizması, fagositik hücrelerin aktivasyonu, prostaglandin sentezi ve iyonize radyasyondur. Bunların yanı sıra reaktif oksijen ürünlerinin hücresel metabolizmayı arttırtan aşırı egzersiz, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar gibi durumlar, çeşitli toksinlere ve ilaçlara maruz kalmadan stres, iskemi-reperfüzyon, travma ve yaşlanmaya bağlı olarak da arttığı bilinmektedir(Gutteridge, 1994; Kahraman ve ark. 2003; Laursen 2001; Mercan, 2004).

Ayrıca son zamanlarda, egzersiz sırasında vücut ısısındaki şiddetli değişikliklerin ve ek olarak mitokondrial parsiyel oksijen basıncı (PO_2) azalışının, artan serbest radikallerde başlıca mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. Serbest radikal üretiminin ikinci büyük kaynağı, cerrahi müdahalelerin ardından gelişen şoktan sonra veya fiziksel egzersiz sırasında

oluşan iskemi-reperfüzyon olayıdır(Gasparin ve ark. Groot 1994; Gilbert ve Colton2002; Viitala, 2003). Egzersiz sırasında kan akışı, iskelet kasları gibi aktif bölgelere yönlendirilirken, diğer dokularda hipoksi oluşabilir. Egzersizden sonra bu dokular büyük miktarda oksijene maruz kalırlar. Bu olay iskemi-reperfüzyon olarak tanımlanır(Pikulski ve Brodbelt, 2003; Groot, 1994).

Organizmada serbest radikal oluşmasına yol açan endojen kaynaklar şunlardır:

Peroksizomlarda var olan enzimler, nükleus membran ve endoplazmik retikulumda bulunan elektrontransport sistemleri (sitokrom p-450), Mitokondriumda bulunan elektron transport sistemi, Makrofaj ve diğer fagositik hücrelerin aktivasyonu ile meydana gelen solunumsal patlama, NADPH oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz içeren plazma membranı enzimleri ve lipid peroksidasyonu(Gökpınar ve ark. 2006). İskemi, travma, intoksikasyon gibi durumların sonucu oluşan oksidatif stres, katekolaminler, tioller, tetrahidroproteinler, hidrokinonlar gibi küçük moleküllerin otooksidasyonu, geçiş metallerine afinitesi olan antibiyotikler, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, adenzin deaminaz, hemoglobin gibi enzimler ve proteinler(Wenzel v e ark. 2005).

Canlı organizmada serbest radikal oluşturan eksojen kaynaklar ise şunlardır:

Egzersiz, yiyeceklerde bulunan çeşitli katkı maddeleri, ksenobiyotikler, hiperoksi, hava kirliliği, anestezi maddeler, pestisitler, solventler, aromatik hidrokarbonlar ve sigara dumanı. Bağışıklık yapan maddeler: alkol, uyuşturucu maddeler,stres.Stres durumunda vücutta katekolamin düzeyi artar ve artan katekolamin oksidasyonu ile radikal üretimi de artar. İyonize ve non iyonize radyasyon, metal iyonları, sisplatin, doksorubisin, metotreksat, bleomisin, siklosporin gibi antineoplastik ilaçlar(Gökpınar ve ark. 2006; Elliott ve ark. 2000; Çimen ve ark.2005).

2.6.3 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikal reaksiyonları, normal koşullarda bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır(Burda ve Oleszek. 2001).

Serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun artmasının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Serbest oksijen radikallerinin artması, nöronlarda ve Schwan hücrelerinde kümülatif hasara neden olurlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest radikallerin miyokard enfarktüsü, iskemi ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları ve astım, diyabet, katarakt, kanser gibi birçok hastalıkla ilişkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca serbest radikallerin yaşlanmada da rolü vardır.(Chai ve ark.2004).

Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidratlar, gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar(Beecher ve ark.1999; Erkoç ve ark.2003).

İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini meydana getirir. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Bu şekilde zincirleme bir reaksiyon başlamış olur.

Lipid peroksidasyonu olarak bilinen membran lipidlerindeki hasar, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak

tanımlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir reaksiyondur; çünkü kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde devam eder(Singh ve ark. 2011).

Serbest radikaller, kan ve yapısal proteinleri okside edebilir ve proteinlerin daha basit bileşiklere parçalanmasını sağlayan sistemi yavaşlatabilir. Protein oksidasyonu, iltihaplanma, fiziksel egzersiz veya iskemi-reperfüzyon sonucu oluşabilir(Maiorino ve ark. 1995; Tanakol, 1998).

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelir. Bunlar diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar.

Serbest radikaller, baz lezyonları, şeker lezyonları, tek zincir kırılması, DNA-protein çapraz bağlar oluşturma gibi çok değişik yollarla DNA ve nükleoproteinlerde hasarlara neden olabilmektedir. Hücre içinde hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla reaksiyona girerek değişikliklere neden olur. Hidrojen peroksitte membranları kolayca geçerek hücre çekirdeğinde DNA hasarına, sonuçta hücre disfonksiyonu ve hücre ölümüne neden olur. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır(Chai ve ark. 2004).

2.6.4 Egzersiz ve Serbest Radikaller

Kas aktivitesindeki artış, enerji üretim ve tüketimini dinlenme düzeyine oranla artırır, buna bağlı olarak çalışan kasa kan akımı ve O₂ kullanımı da önemli derecede artmaktadır. Giderek artan şiddette iş yapıldığında kullanılan O₂ miktarı yapılan egzersizin türüne ve şiddetine bağlı olarak doğrusal bir şekilde belirli bir düzeye erişinceye kadar artmaktadır. Egzersizler sırasında O₂ tüketiminin artması serbest radikal üretiminde artışa

yol açar. O₂ tüketimi egzersizin yoğunluğuna ve kişinin performansına bağlı olarak 8-16 kata kadar artar. Oluşan doku hasarı daha sonra NADPH oksidaz tarafından serbest radikal üretimi ile nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna neden olabilir(Duarte ve ark. 2001).

Egzersiz sırasında, özellikle kas dokusunda artan oksijen tüketiminin doğal sonucu olarak mitokondriyal ETZ sisteminden elektron kaçakları artmakta ve sonuçta ROS üretiminde belirgin bir artış oluşmaktadır. Egzersizde ortaya çıkan ROS artışına neden olabilecek diğer bir sistem ksantin oksidaz enzim sistemidir. Ksantin oksidaz, iskemi-reperfüzyon hasarında artan ROS üretiminden sorumlu tutulan temel enzim sistemini oluşturur. Egzersiz sırasında, egzersize katılan kasların kan akımında artış oluşmasına rağmen, kas kontraksiyonu esnasında ve izometrik türdeki egzersizler sırasında, kas kan akımı geçici olarak azalmaktadır. Ayrıca sindirim sistemi organları ve böbrekler de, egzersiz sırasında kan akımının azalma gösterdiği diğer dokulardır. Kan akımının azalması ve dokunun yeterince oksijenlenememesi ksantin oksidaz enzim aktivasyonuna yol açmakta, kanlanma yeniden sağlandığında dokuya ulaşan bol miktardaki oksijenin varlığında ise ksantin oksidazın katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucu bol miktarda ROS üretimi gerçekleşmektedir(Karademir, 2005).

Egzersizin ROS ve RNS oluşumuna ve bununla bağlantılı oksidatif hasara neden olduğu, yapılan antrenmanların ise ROS' un yol açtığı lipid peroksidasyonuna karşı direnci artırdığı ve DNA hasarını önlediği bildirilmiştir. Dolayısıyla üretilen ROS miktarı yapılan egzersizin şiddetine, süresine ve türüne de bağlıdır. Yoğun ve ağır egzersizlere bağlı serbest radikal üretimi ve kas hasarının önlenmesi konusunda araştırmalara büyük ilgi gösterilmiştir. Yoğun ve ağır egzersizde, iskelet kası hücrelerine oksijen akımı önemli derecede artar ve aynı zamanda ATP tüketimi, ATP üretimini aşar. Hücrelerdeki bu metabolik stres serbest radikal üretimini önemli derecede artırır. Normal koşullar altında, serbest radikaller düşük bir hızla üretilir ve antioksidan sistemin gelişmesine izin verilir. Fakat serbest radikallerin aşırı üretilmesi durumunda, hücresel savunma sisteminin kapasitesi aşılır ve sonuç olarak hücre canlılığı kaybolup hücre nekrozu

meydana gelir. Böylece, yoğun egzersiz kas hasarı ve inflamasyona neden olur(Thompson-Gorman ve Zweier, 1990).

Kısaca özetlemek gerekirse egzersiz sırasında serbest radikal oluşum nedenlerini şu şekilde belirtilebilir;

1) Egzersiz süresince artan O_2 tüketimi (10-40 kat artmaktadır) başlı başına serbest radikal üretimine neden olabilir.

2) O_2 kısmi azalmasına bağlı olarak artış gösteren metabolik ara ürünlerin oluşumu da (örneğin; süperoksitler, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaller) serbest radikal üretimine neden olabilir.

3) Metabolizma sonucu üretilen laktik asit hafif hasar oluşturan süperoksit, kuvvetli hasara neden olan hidroksile çevrilebilir.

4) Egzersiz sırasında kanın büyük bölümü çalışan kaslara aktığı için birçok organ ve dokuya giden kan akımı azalmakta ve bu bölgelerde hipoksi oluşturmaktadır. Egzersiz bittikten sonra yeniden kan akımının başlaması ile tekrar oksijenlenme sonucu birdenbire reaktif O_2 molekülleri artabilir.

2.6.5 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).

2.6.6 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).

2.6.7 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).

2.6.8 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, romatoit artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu

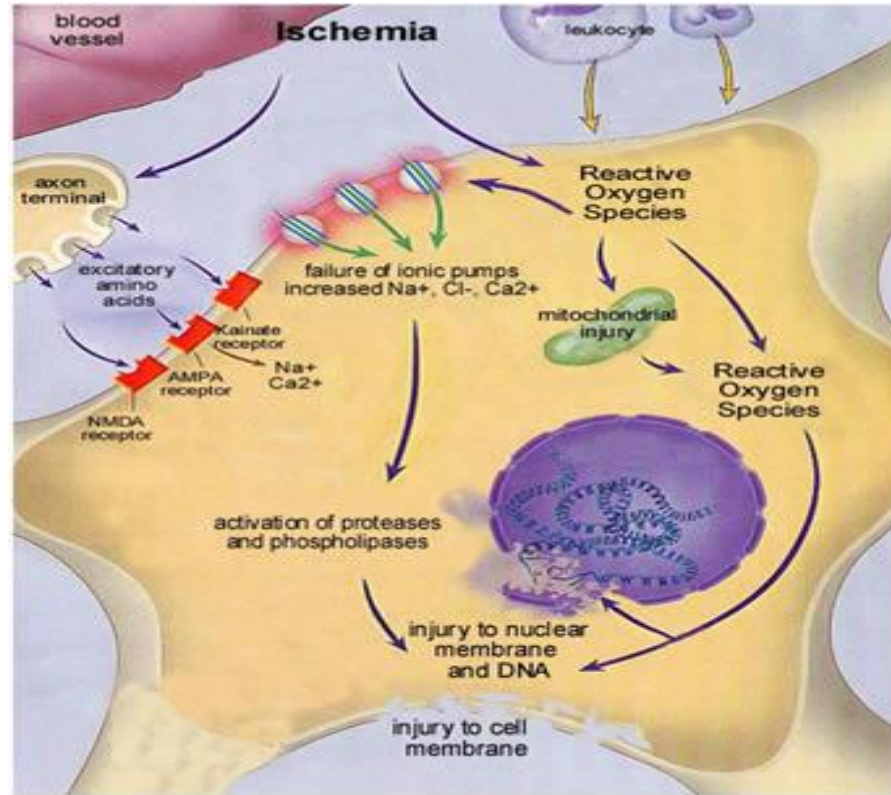
gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya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

2.7 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 peroksiller 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; Arzimanoglou, 2002; Shao ve ark. 2006).



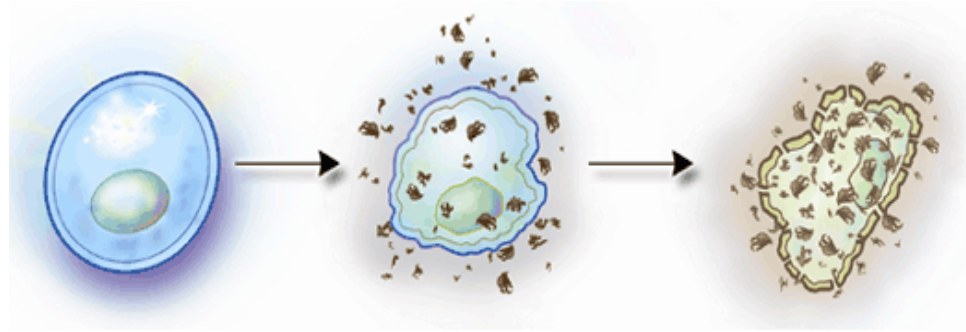
Sekil 3: Hücrede meydana gelen lipid peroksidasyonu

2.8OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücre fonksiyonları esnasında tüm aerobik organizmalar tarafından oluşturulmakta olup(Stadman ve Levine 2000), miktarlarındaki artma veya antioksidan savunmadaki azalma oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır(Cnubben ve ark. 2001; Kovacevic ve ark. 2001).

Vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir(Mercan 2004; Halliwell 2007). Oksidatif stres, vücudun savunma mekanizmasının azaldığı durumda ortaya çıkar(Bloomer ve Goldfarb 2004). Fizyolojik şartlarda, normal hızda üretilen serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan savunma sistemleri tarafından azaltılır. Ancak antioksidan sistemlerin büyük bir yedeği yoktur. Hafif bir oksidan

stresde hasarlı moleküller uzaklaştırılıp yenileri yapılabilirken, şiddeti oksidan stres durumlarında hücre hasarlanması meydana gelir(Gutteridge 1994).



Normal hücre
hücreye saldırması

Serbest radikallerin

Oksidatif stresli hücre

Şekil 4. Oksidatif stresli hücre

Oksidatif hasarın sonuçları:

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Hücre içi tiol gruplarının ve pirimidin nükleotidlerinin oksidasyonu.

Sinyal transdüksiyonu ve iyon homeostazının bozulması

Sitoskeletal organizasyonun modifikasyonu

Glikolizin inhibe olması

DNA hasarı

NAD kaybı

2.9 EGZERSİZ ve OKSİDATİF STRES

Egzersiz sırasında meydana gelen en belirgin biyolojik değişim, oksijen tüketim oranının artmasıdır. Oksijen tüketiminin artması serbest radikal üretiminde artışa yol açar. Oluşan bu serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları içeren bir savunma sistemi tarafından etkisiz hale getirilir. Egzersiz, ROS ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşturur(Dündar, 2003; Weight ve ark. 1991).

Oksidatif stres fiziksel performansı doğrudan etkilemektedir. Sağlık açısından düzenli antrenmanların çok sayıda faydası varken, şiddetli fiziksel egzersizler ROS üretimindeki artıştan dolayı oksidatif hasarı artırabilir. Bu artış ile sonuçlanan oksidatif stres, kas yorgunluğu, kas hasarı ve ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile ilişkilidir(Şaşmaz, 1997)

Egzersizin, özellikle yüksek şiddette yapıldığı zaman oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Akut aerobik egzersizde oksidatif stresle bağlantılı iki mekanizma bulunmaktadır:

a) VO_2 istirahat seviyelerinin 10-15 kat üzerine çıktığı zaman kütle olayı etkisiyle prooksidan aktivite artar.

b) Antioksidan aktivite prooksidanlarla kıyaslandığında yetersizdir.

Ayrıca, antrenmansız kişilerde yoğun ve yorucu egzersizlerin daha çok oksidatif hasara neden olduğu ve hasarın kan gören kaslarda daha etkili olduğu ifade edilmiştir. Kronik egzersizin ise oksidatif stresle ilişkili hastalıklara karşı organizmayı koruduğu ve lipid peroksidasyon aktivitesini, oksidatif protein ve DNA hasarını azalttığı tespit edilmiştir. Düzenli egzersiz, akut egzersizin yol açtığı oksidatif stresi azaltmak için adaptasyona neden olabilir(Şenturkve ark. 2004).

Egzersizin neden olduğu oksidatif stres hem direk etkileriyle hem de hemoreolojik parametrelerin bozulmasına neden olarak potansiyel bir risk faktörüdür. Egzersizin neden olduğu oksidatif hasar ve ilişkili hemoreolojik bozukluklar antrenman düzeyleri ile yakından ilgilidir. Antrene kişilerde eritrosit turnoverı artar ve dolaşımdaki eritrosit popülasyonu genç eritrositler olur(Şenturkve ark. 2004; Young ve ark. 2001). Genç eritrositler oksidatif hasara daha dirençlidirler, deformabilite özellikleri daha fazladır ve 2,3-difosfogliserat içerikleri daha fazladır, antioksidan savunma sistemleri daha etkilidir. Antrenmanların eritrositlerin antioksidan enzim aktivitelerini etkilediği gösterilmiştir(Wu ve Cederbaum, 2003).

Egzersiz bittikten hemen sonra hemodinamik faktörler istirahat seviyelerine döner ancak hemoreolojik değişiklikler bir süre daha devam eder ve doku kanlanma problemlerine yol açabilir. Bu değişikliklerin zaman içerisinde seyirleri çok detaylı çalışılmamıştır. Ancak, hemoreolojik değişikliklerin devam ettiği süre boyunca oksidatif hasar göstergesi olan parametrelerin de saptanmış olması, egzersizin geç dönemde etkilerinde oksidatif hasarın etkisi olabileceğini düşündürmektedir(Venditti, 1997).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kullanılan 64adet albino erkek Wistar sıçan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmış ve 22 ± 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: Sham (500 ıu penisilin)
3. Grup: 15 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)
4. Grup: 30 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)
5. Grup: 60 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)
6. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 15 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)
7. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 30 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)
8. Grup: Gün aşırı 200mg/kg GSE verilip 60 dk yüzdürülen grup/(500 ıu penisilin)

Gruplar (n=8) olarak hazırlandı.

3.2 Suyu 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 alıştırmamanın amacı fiziksel antrenman süresince oluşacak stres faktörünü önlemektir (Soslu, 2011; Souza ve ark. 2009).

3.3 Egzersiz programı

Egzersizler her gün saat 10.00 ile 12.00 arası 32 °C sıcaklığındaki havuzlarda yüzdürüldü. 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) yüzdürüldü. Ratlar iki günde bir 200 mg/kg GSE gavaj yoluyla verildi (Soslu, 2011).



Şekil 5: A) Ratlara 200 mg/kg GSE gavaj yoluyla verilmesi,



Sekil 6: B) yüzme egzersizi

3.5 Cerrahi İşlem ve Epilepsi Oluşturulması

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. 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 inceltili 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. 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 kösedden makaslar kullanılarak 37 °C' lik sıvı vazelin havuzu olusturuldu. Deney anında hayvanların vücut ısısını 37 °C'de sabit tutabilmek için homeotermik bir battaniye (Harvard Instrument) kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı Bregmanın 1 mm anterior, sagital sütürün 2 mm lateraline, negatif olanı ise Bregmanın 5 mm posterior, sagital sütürün 2 mm lateraline yerlestirildi. İntrakortikal enjeksiyonlar(500IU penisilin), 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. Epilepsi oluşturdaktan sonra sıçan beyin dokusu çıkarılarak sıvı azot tankında dondurularak -80de saklandı(Soslu, 2011).

3.6 Biyokimyasal Çalışmalar

3.6.1 Beyin Dokusunda Yapılan Analizler

Makroskopik analizlerden sonra, rat dokuları -80°C'de saklandı. Her ratın 100 mg dokusu spesifik homojenat tamponunda(uygun bufferda) buz üzerinde ultra-turrax ile homojenize edildi. Daha sonra kitteki direktiflere göre santrifüj edildi. Biyokimyasal çalışmalar için her süpernatanttan süperoksit dismutaz aktivitesi (SOD), malondialdehit (MDA) seviyeleri ve glutatyon (GSH) seviyeleri sırasıyla özellikle rat dokusu için dizayn edilmiş yüksek hassasiyetteki Cayman Chemical Superoxide Dismutase Assay Kit Item Number 706002, Cell Biolabs OxiSelect™ TBARS Assay Kit (MDA Quantitation) STA-330 ve Cell Biolabs OxiSelect™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312 ELISA kitleriyle herbir rat karaciğeri ikişer tekrarlamalı olarak ölçüldü. Ayrıca uygun tampon ile homojenize edilmiş tüm karaciğer süpernatantlarında bütün datalar her mg protein için $\text{ort} \pm \text{standart sapma}$ olarak gösterildi. Protein tayini: Protein konsantrasyonları ticari protein standartları kullanılarak Lowry metodu ile tespit edildi. (Sigma Aldrich, Total protein kit-TP0300-1KT-USA).

3.6.2 SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD) ENZİM AKTİVİTE TAYİNİ

Kullanılan Reaktifler: Assay buffer (50 mM Tris-HCl, pH:0.8, 0.1 mM diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)), Sample Buffer(50 mM Tris-HCl, pH:0.8), Radical Detector(Tetrazolium tuzu), Sod Standart(Bovine eritrosit SOD (Cu/Zn)), Xanthine Oxidase.

Deneyin prensibi: CAYMAN'ın Süperoxid Dismutaz Assay kiti kullanıldı. Bu metotta, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalleri Tetrazolium'u indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamda meydana gelen indirgenme mavi-mor renk oluşturmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise Tetrazolium indirgenmesi tam olmayıp enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmakta, buradan aktivite hesabı yapılabilmektedir.

Deneyin yapılışı:

Doku homojenizasyonu;

1. Dokular kırmızı kan hücresi ve kan pıhtılarını uzaklaştırmak için PBS ile yıkanıp,
2. Sıvı azot altında dokularımızı homejenize edildi.
3. 70mM süktroz, 210mM mannitol ve 1mM EGTA içeren pH'ı 7.2 olan doku başına 1 ml soğuk HEPES buffer ile ultra turrax homojenizatörde buz üstünde 1 dakika boyunca homojenize edildi.
4. Tüm numuneler işlem bitene kadar + 4 derecede muhafaza edildi.
5. +4 derecede 1,500x g'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi.

Süpernatant kısmında ölçüm yapıldı

Çalışma 96 kuyucuklu plate lerde gerçekleştirildi.

1. Örnek Kuyularına 20 µl örnek ve Standart'lardan eklendi.
2. 200 µl Seyreltilmiş Radikal Detektör ekle tüm kuyulara eklendi ve 10 dk. çalkalayıcıya(karıştırıcıya) konuldu.
3. Reaksiyonu başlatmak için 20µl seyreltilmiş Xantin Oksidaz eklendi.

4. Birkaç saniye plate'in üstü kapalı şekilde çalkalayıcıda bekletildi.

Oda sıcaklığında 20dk boyunca inkübe edildikten sonra 460 nm'de Elisa reader da okutuldu.

SOD aktivitesinin hesaplanması:

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_k - A_n) / A_k \times 100$$

A_k : K r absorbansı

A_n : Numune absorbansı

% 50'lik inhibisyona 1 U denildiği için

$$\text{Aktivite (U/ml)} = [(\% \text{ inhibisyon} / 50) \times (1/0.1)] \text{ ml}$$

Spesifik aktivite (U/ mg protein)= [U/ml/mg/ml protein]. Sonuçlar, U/mg protein olarak ifade edildi.

3.6.3 TOTAL GLUTATYON (GSSG/GSH) TAYİNİ

Kullanılan reaktifler: Glutathione reductase, Chromogen, Assay buffer, Metaphosphoric acid, Glutathione disulfide, NADPH.

Deneyin prensibi: Cellbiolabs'ın oxiselect Glutasyon kiti ile deney yapıldı. GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH- Px 'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'ın NADP+'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 405 nm'de okunmasıyla hesaplanır.

Enzim  nitesi; birim zamanda okside olan mikromol NADPH miktarıdır.

Deneyin yapılışı: Dalga boyu 405 nm'ye ayarlanan Elisa cihazında numunelerin absorbans değerleri 10 dakika boyunca kaydedildi. Lineer aktivite azalışının 1 dakikalık süresi esas alınarak hesap yapıldı.

Doku homojenizasyonu;

1. Dokular kırmızı kan h creti ve kan pıhtılarını uzaklaştırmak için PBS ile yıkanıp,

2. Sıvı azot altında dokularımızı homejenize edildi.

3. Sonra 1 ml MPA  z ltisi (5g MPA kristalleri 100 ml deiyonize suda üzülür.) eklenerek ve Ultra Turrax homojenizatörde 1 dakika buzda homojenize edildi.

Deneyin yapılışı;

1. Homojenize numuneler 15 dakika + 4 derece 12000 Rpm de santrifüjlenip süpernatantları ölçüm için toplandı.
2. 96 kuyuluk plate'e 25 µl 1X glutatyon redüktaz herbir kuyuya eklendi.
3. 1X NADPH solüsyonundan 25 µl her kuyuya eklendi.
4. Hazırlanan glutatyon standartlarından veya örneklerden 190 µl her kuyuya eklendi. Plate okuyucu kinetik ölçüm için ayarlanmalıdır ve 405 nm de okumaya ayarlanmalıdır. 1X kromojenden 50 µl eklenip ve karıştırıldı. Acele bir şekilde 10 dk boyunca 1 dk aralıklarla 405 nm de absorbans okundu.

GSH-Px aktivitesinin hesaplanması:

$$\text{IU/L} = [(\text{AA}/t) / 6.22 \times 10^{-6}] \times (1/0.02)$$

$$\text{Spesifik aktivite IU/L mg protein} = (\text{IU/L}) / (1000 \times W)$$

W: gram protein miktarı

**3.6.4 TIYOBARBITÜRİK ASİT REAKTİF MADDELERİ (TBARS)
MİKTARININ TAYİNİ (MDA)**

Kullanılan reaktifler: MDA standart (malondialdehyde bis), Thiobarbituric acid (TBA), SDS lysis solution, TBA acid diluent, Sodyum hidroxide solüsyonu, BHT solüsyonu (İçerisinde % 5 lik butylated hydroxytoluene)

Deneyin Prensipleri: Cellbiolabs'ın oxiselect MDA quantitation kitine göre çalışıldı. En çok kullanılan lipid peroksidasyon tayin yöntemidir. Asidik ortamdaki tiyobarbitürik asit ile 90-95 C° de reaksiyona giren malondialdehit (MDA) ve diğer TBARS, pembe renkli kromojen meydana getirir. 15 dakika kaynatıldıktan sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm de spektrofotometrik olarak okundu.

Deneyin Yapılışı:

Doku homojenizasyonu;

1. Dokular kırmızı kan hücresi ve kan pıhtılarını uzaklaştırmak için PBS ile yıkanıp,

2. Sıvı azot altında dokularımızı homejenize edildi.
3. Homojenize dokulardan 100 er mg tartılarak tüplere konuldu. Her tüpe hazırladığımız 1X BHT in PBS solüsyonundan 1 ml eklendi.
4. Tüpler buz içine konularak homojenizatörde 30 sn homojenize edildi.
5. Homojenize dokular 10.000 g de 5 dk boyunca santrifüj edildi ve süpernatantları toplandı.

Çalışma 96 kutucuklu platelerde yapıldı.

1. Santrifüj sonrasında elde ettiğimiz süpernatantları yeniden numaralandırdığımız başka tüplere 100 µl hacminde eklendi. Bunun yanında standartlarımız da ayrı tüplere 100 er µl olacak şekilde koyuldu.
2. Kristalize durumdaki SDS lysis solutionunu çözdürdükten sonra her bir numunemize (standartlar da dahil) 100 er µl eklendi.
3. Oda sıcaklığında 5 dk. İnkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra ölçüm yapacağımız her tüpe 250 µl TBA reagent eklendi.
4. Tüplerin ağzını kapatıp 95 0C de 45 ila 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5. İnkübasyon sonrasında tüpler 5 dk buz üzerinde bekletildi.
6. Daha sonra tüm tüpler 3000 rpm de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatant alındı.
7. 96 well plate'e numunel yüklendi (her well e 200 µl) ve 532 nm Abs de okutuldu.

Hesaplama: 20 mM/L stok standart çözeltisinden değişik konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar, numunelerle aynı şartlarda çalışıldı ve elde edilen sonuçlar ile standart grafiği çizildi. Bu grafikten elde edilen eğim sabiti numunelere uygulanarak TBARS miktarı yaş gram doku başına nanomol olarak hesaplandı.

3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Deneylerden elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve 0.05'in altındaki P değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile ve post-hoc testlerinden “Duncan” tekniği kullanılarak belirlendi.

4. BULGULAR

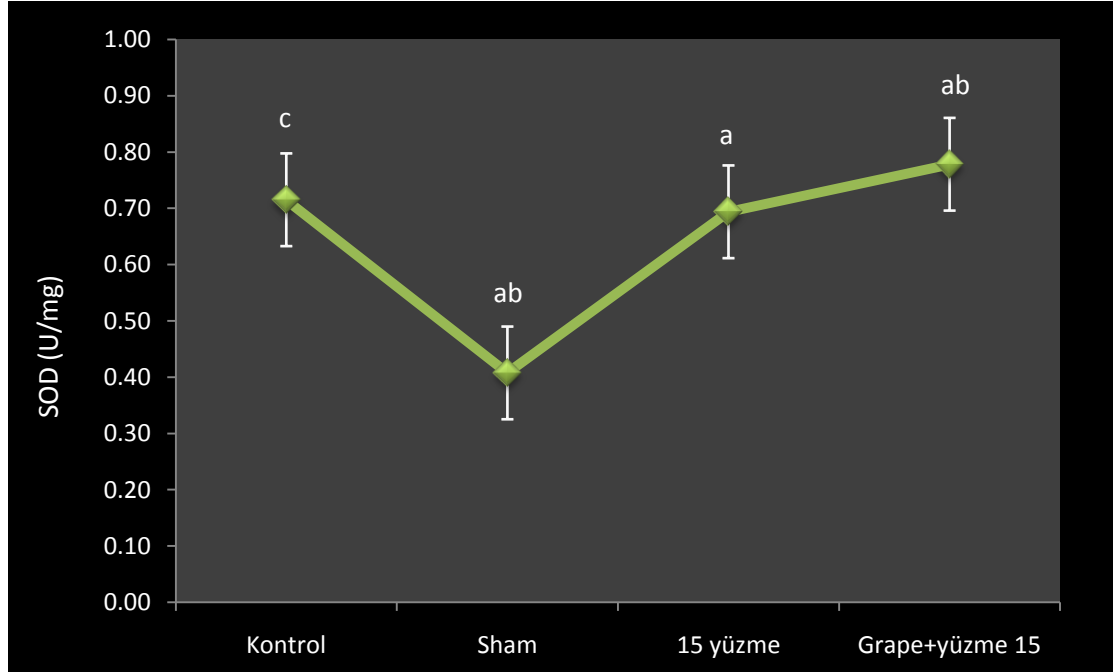
Tablo 1: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.

GRUPLAR	N	SOD (U/mg protein)
Kontrol	8	0,72±0,265 ^c
SHAM	8	0,41±0,241 ^{ab}
Yüzme 15 dk	8	0,69±0,267 ^a
GSE + Yüzme 15 dk(200 mg/kg)	8	0,57±0,248 ^{ab}

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. ($P < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler: ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır($p < 0.05$)

Tablo 1'e bakıldığında Kontrol grubunun 0,72±0,265, Sham grubunun 0,41±0,241, 15 dk yüzme grubunun 0,69±0,267 ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 0,57±0,248 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 1: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.



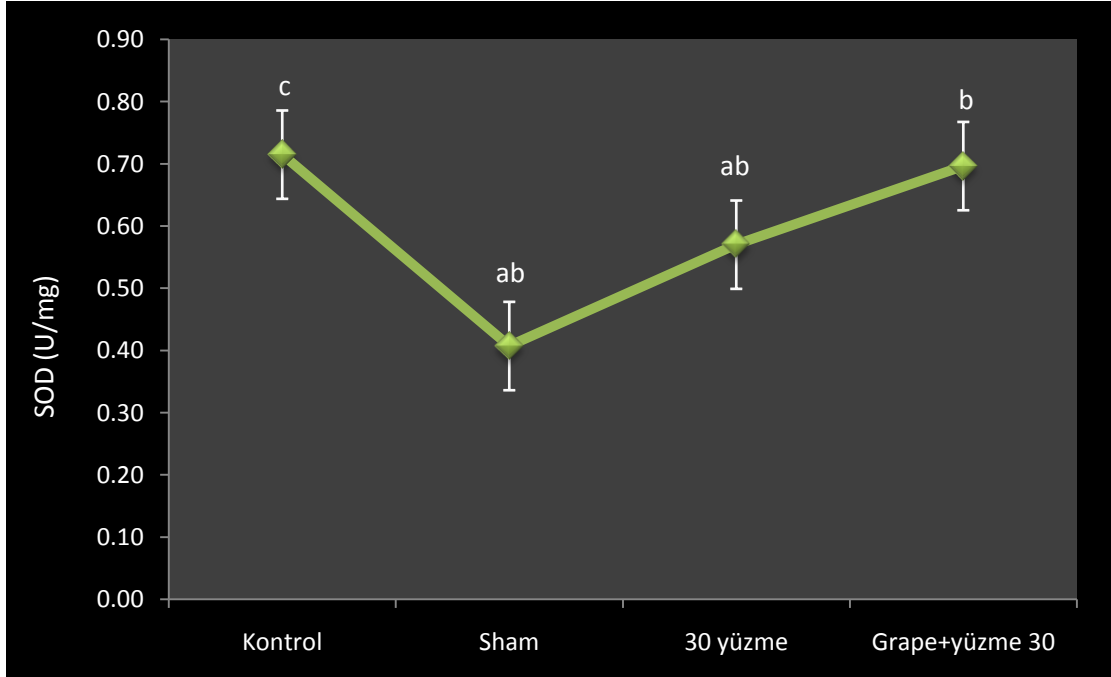
Tablo 2: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.

GRUPLAR	N	SOD (U/mg protein)
Kontrol	8	0,72±0,265 ^c
SHAM	8	0,41±0,241 ^{ab}
Yüzme 30 dk	8	0,57±0,248 ^{ab}
GSE + Yüzme 30 dk(200 mg/kg)	8	0,70±0,247 ^b

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. (P<0.05) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler: ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0.05)

Tablo 2'e incelendiğinde; Kontrol grubunun 0,72±0,265, Sham grubunun 0,41±0,241, 30 dk yüzme grubunun 0,57±0,248 ve 30 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 0,70±0,247 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 2: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.



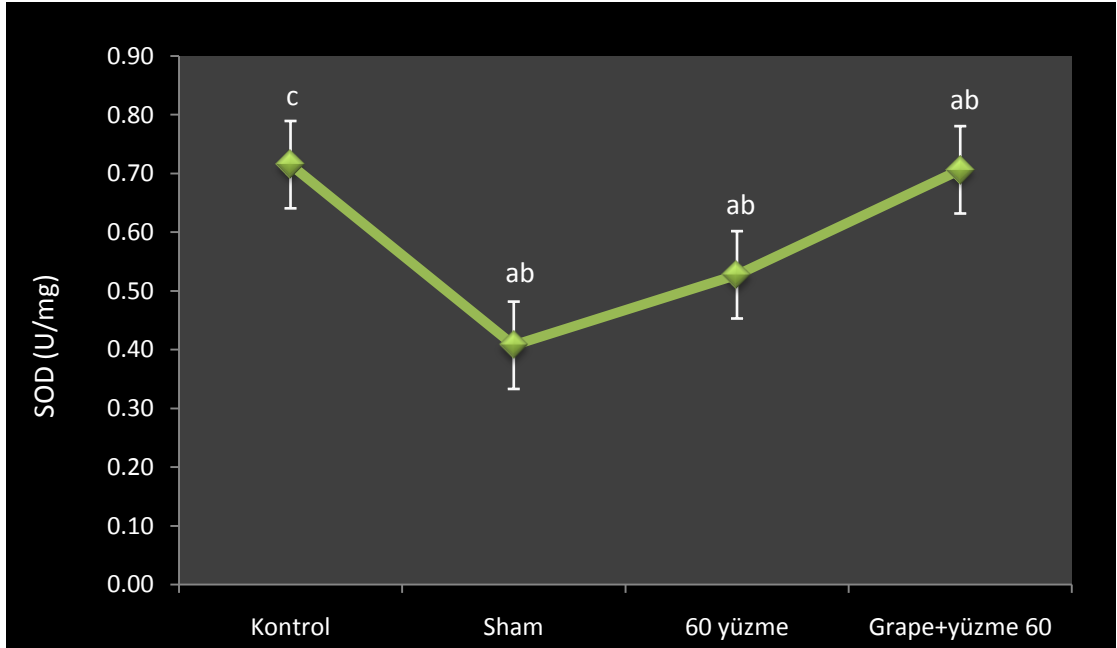
Tablo 3: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.

GRUPLAR	N	SOD (U/mg protein)
Kontrol	8	0,72±0,265 ^c
SHAM	8	0,41±0,241 ^{ab}
Yüzme 60dk	8	0,53±0,256 ^{ab}
GSE + Yüzme 60 dk(200 mg/kg)	8	0,71±0,301 ^{ab}

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. ($P < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler: ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır($p < 0.05$)

Tablo 3 incelendiğinde; Kontrol grubunun 0,72±0,265, Sham grubunun 0,41±0,241, 60 dk yüzme grubunun 0,57±0,248 ve 60 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 0,71±0,301 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 3: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen SOD Miktarı.



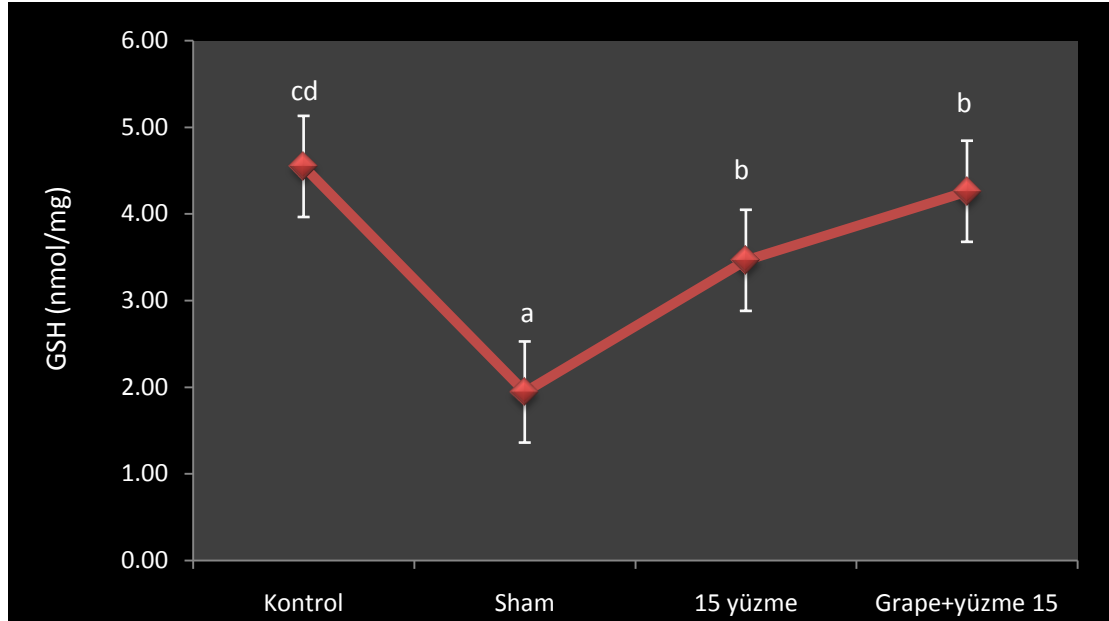
Tablo 4: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.

GRUPLAR	N	GSH (nmol/mg)
Kontrol	8	4,55±1,289 ^{cd}
SHAM	8	1,94±0,796 ^a
Yüzme 15 dk	8	3,46±1,075 ^b
GSE + Yüzme 15 dk(200 mg/kg)	8	4,26±1,280 ^b

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. (P< 0.05) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0.05)

Tablo 4'e bakıldığında; Kontrol grubunun 4,55±1,289, Sham grubunun 1,94±0,796, 15 dk yüzme grubunun 3,46±1,075 ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 4,26±1,280 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 4: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.



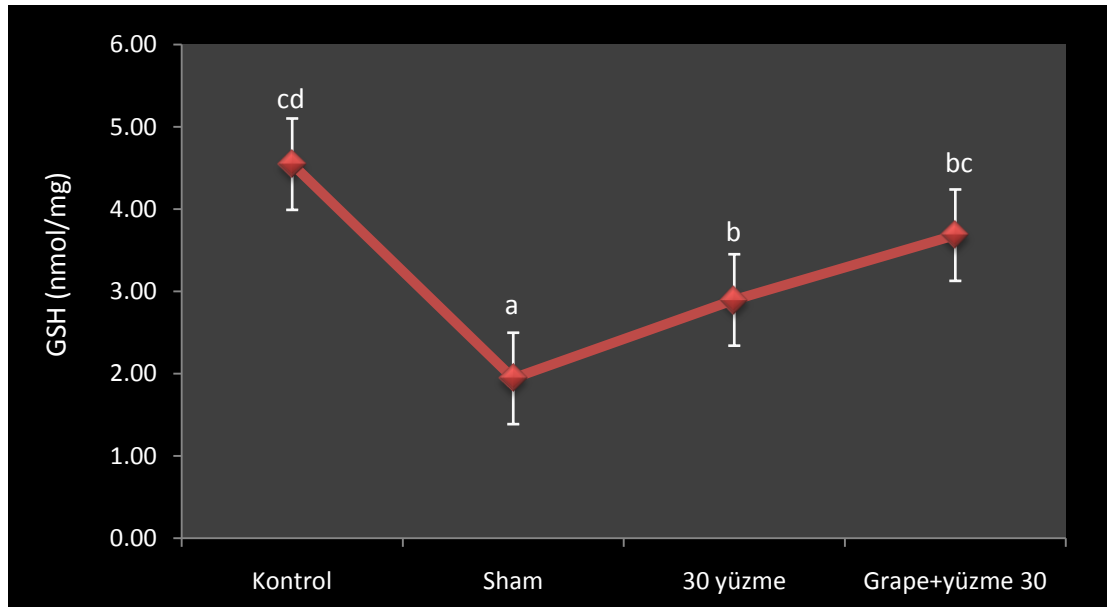
Tablo 5: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.

GRUPLAR	N	GSH (nmol/mg)
Kontrol	8	4,55±1,289 ^{cd}
SHAM	8	1,94±0,796 ^a
Yüzme 30 dk	8	2,90±1,071 ^b
GSE + Yüzme 30 dk(200 mg/kg)	8	3,68±1,359 ^{bc}

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. (P< 0.05) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0.05)

Tablo 5 incelendiğinde; Kontrol grubunun 4,55±1,289, Sham grubunun 1,94±0,796, 15 dk yüzme grubunun 2,90±1,071 ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 3,68±1,359 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 5: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.



Tablo 6: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı

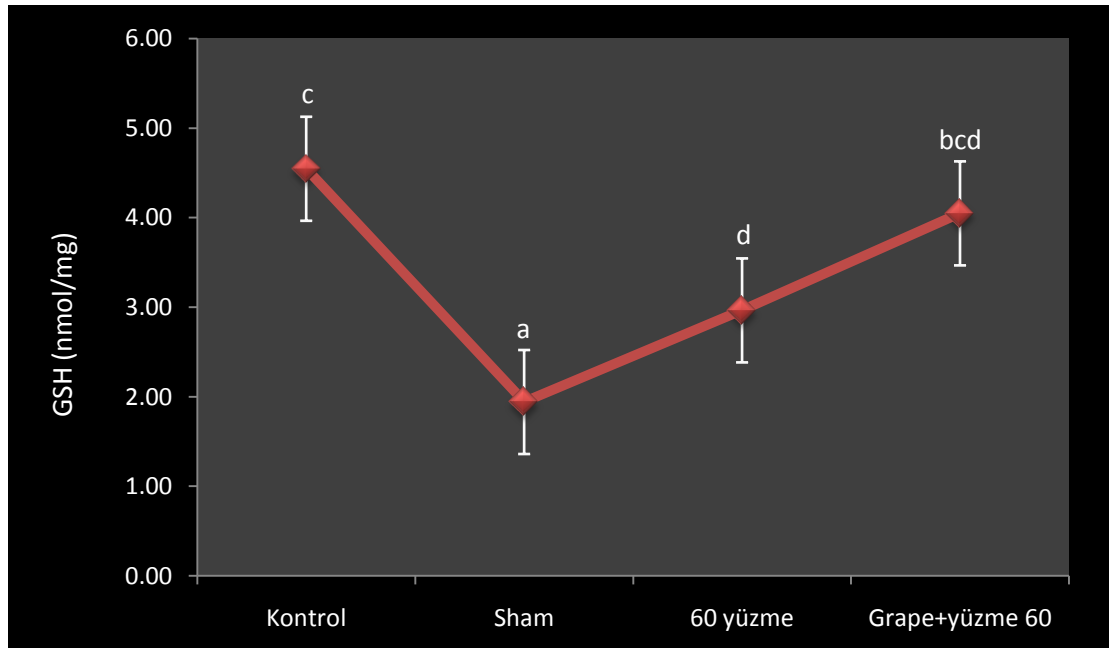
GRUPLAR	N	GSH (nmol/mg)
---------	---	----------------

Kontrol	8	4,55±1,289 ^c
SHAM	8	1,94±0,796 ^a
Yüzme 60 dk	8	2,97±1,109 ^d
GSE + Yüzme 60 dk(200 mg/kg)	8	4,05±1,060 ^{bcd}

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. (P<0.05) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0.05)

Tablo 6'e bakıldığında; Kontrol grubunun 4,55±1,289, Sham grubunun 1,94±0,796, 15 dk yüzme grubunun 2,97±1,109 ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri 4,05±1,060 olarak tespit edilmiştir.

Grafik 6: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen GSH Miktarı.



Tablo 7: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.

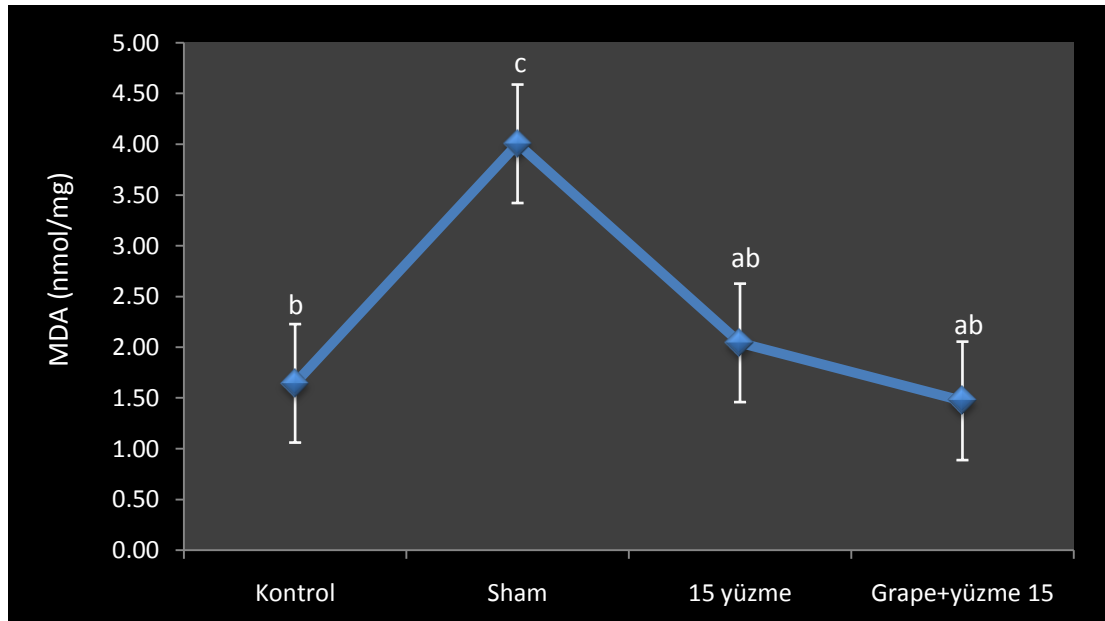
GRUPLAR	N	MDA (nmol/mg)
---------	---	----------------

Kontrol	8	1,65±0,574 ^b
SHAM	8	4,01±0,780 ^c
Yüzme 15 dk	8	2,04±0,863 ^{ab}
GSE + Yüzme 15 dk(200 mg/kg)	8	1,47±0,726 ^{ab}

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. ($P < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır($p < 0.05$)

Tablo 7'e bakıldığında; Kontrol grubunun $4,55 \pm 1,289$, Sham grubunun $1,94 \pm 0,796$, 15 dk yüzme grubunun $2,04 \pm 0,863$ ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubun SOD değeri $1,47 \pm 0,726$ olarak tespit edilmiştir.

Grafik 7: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.



Tablo 8: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.

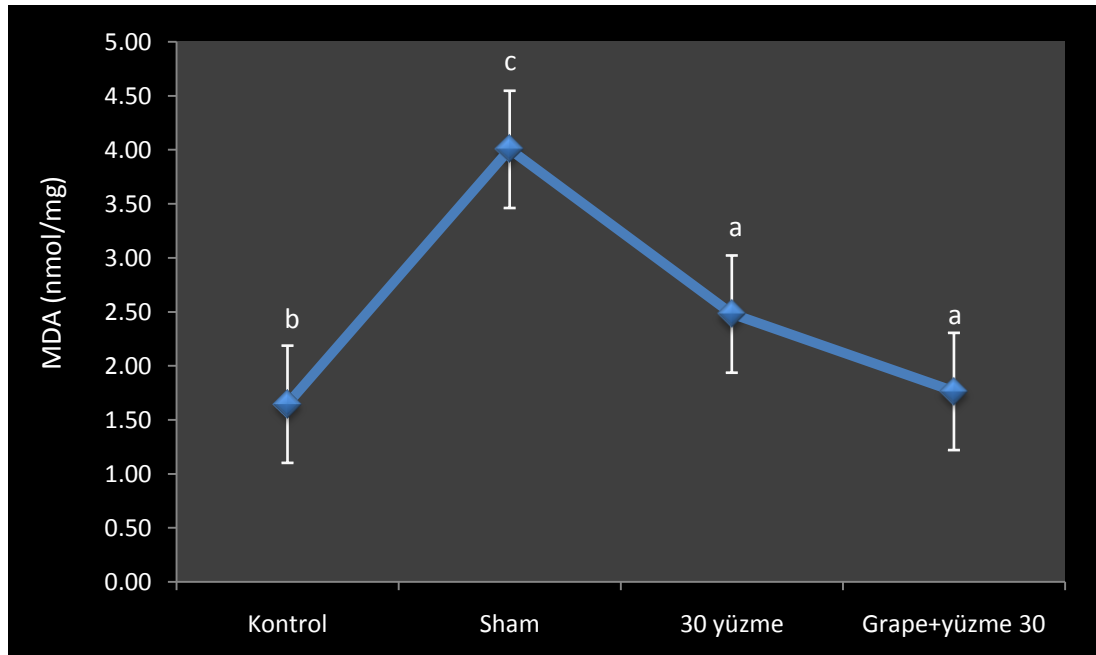
GRUPLAR	N	MDA (nmol/mg)
---------	---	----------------

Kontrol	8	1,65±0,574 ^b
SHAM	8	4,01±0,780 ^c
Yüzme 30 dk	8	2,48±0,936 ^a
GSE + Yüzme 30 dk(200 mg/kg)	8	1,76±0,736 ^a

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. ($P < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır($p < 0.05$)

Tablo 8'e bakıldığında; Kontrol grubunun $4,55 \pm 1,289$, Sham grubunun $1,94 \pm 0,796$, 15 dk yüzme grubunun $2,48 \pm 0,936$ ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubunun SOD değeri $1,76 \pm 0,736$ olarak tespit edilmiştir.

Grafik 8: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.



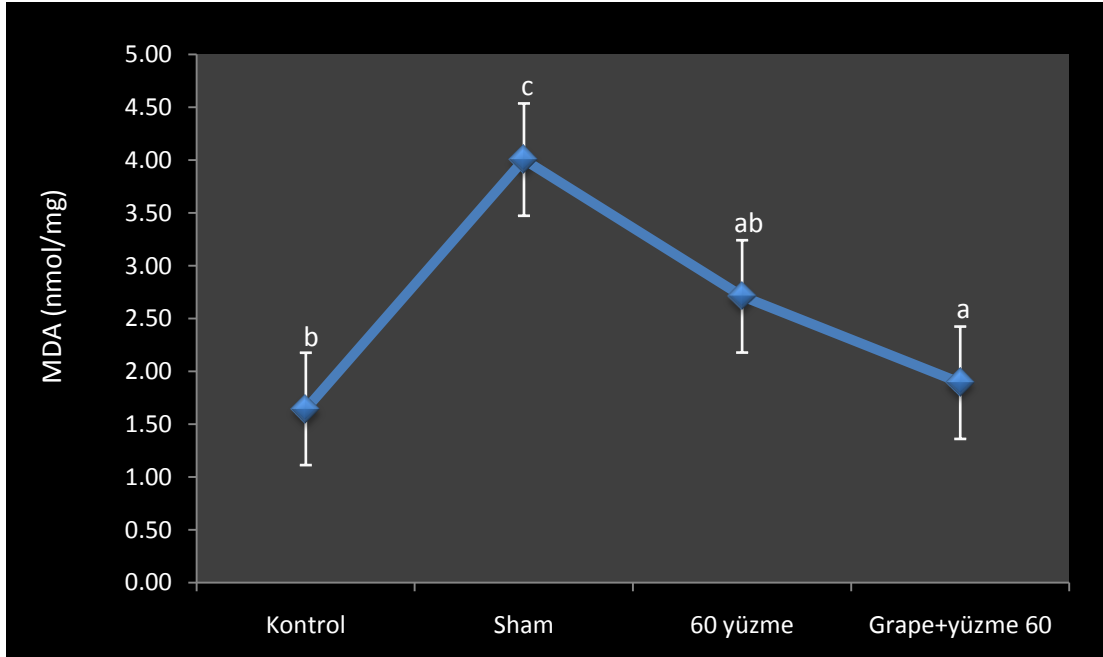
Tablo 8: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.

GRUPLAR	N	MDA (nmol/mg)
Kontrol	8	1,65±0,574 ^b
SHAM	8	4,01±0,780 ^c
Yüzme 60 dk	8	2,04±0,863 ^{ab}
GSE + Yüzme 60 dk(200 mg/kg)	8	2,48±0,936 ^a

Sonuçlar One-Way ANOVA testinde Post Hoc Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. ($P < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi(Değerler:ORT±SD). Aynı harf veya harflerle gösterilen değerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır($p < 0.05$)

Tablo 9 incelendiğinde; Kontrol grubunun $4,55 \pm 1,289$, Sham grubunun $1,94 \pm 0,796$, 15 dk yüzme grubunun $2,48 \pm 0,936$ ve 15 dk yüzme+GSE verilen grubunun SOD değeri $1,76 \pm 0,736$ olarak tespit edilmiştir.

Grafik 9: Rat Beyin Dokusunda Ölçülen MDA Miktarı.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

A:Tartışma

Üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin geniş biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır (Shao ve ark 2003). Sunulan çalışmada, yüzme egzersizi yaptırılan ve penisilinle oluşturulan epilepsiye GSE'nin sıçan beyin dokusu üzerindeki oksidatif stres parametreleri araştırıldı. Klinik ve deneysel çalışmalar antioksidan ve egzersizin epilepsi aktivitesini azalttığını göstermesine karşın GSE ile egzersizin birlikte uygulanmasıyla ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

1. Epilepsi ve Egzersiz

Genetik olarak epilepsiye yatkın hayvan türleriyle, elektriksel uyarılarla ve çeşitli kimyasal maddelerle, akut ve kronik epilepsi oluşturan çok sayıda deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Kimyasal maddelerle oluşturulan modellerden biri de penisilin modelidir ve şimdiye kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (Domann, 1991; Marangoz, 2001; Ayyıldız, 2006; Soslu, 2011). Penisilinin (500 IU) intrakortikal (i.c.) olarak somatomotor kortekse uygulanmasının (Marangoz, 1994; Ayyıldız, 2006; Soslu, 2011), kortikal nöronlarda diken ve diken-dalga bileşkeleri ile kendini gösteren bir epileptiform ECoG aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir. Kortekse doğrudan uygulanan penisilin, moleküler yapısına bağlı olarak bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona neden olur ve böylece baskılanan GABA aktivitesi (beynin inhibitör sistemi engellenerek) fokal epileptiform aktiviteyi başlatır (Martin, 1991). Ayrıca, sıçanlarda intraperitoneal (Marangoz, 2001), veya korteks üzerine topikal (Walden, 1992) penisilin uygulanması da epileptik nöbetlere neden olur. Bu nöbetler esnasında, üst korteks katmanlarında bulunan sinir hücrelerinde, sinirsel aktivitede belirgin değişiklikler gözlenir. İlk uygulamayı takip eden birkaç dakika içinde gittikçe genliği yükselen epileptiform dikenler EEG'de belirgin hale gelmeye başlar. Penisilin modeli epilepside, piramidal hücre dendritlerinde şişme, sinaptik vezikül miktarında azalma gibi morfolojik bulgular da tespit edilmiştir. Penisilinin öncelikle dendritleri etkilediği ve burada GABA sistemi ile etkileştiği düşünülmektedir (Harris, 1979).

Penisilinin uygulanma şekilleri, elde edilmek istenen nöbet modeline göre intraperitoneal (i.p), intramuskuler (i.m), intravenöz (i.v) veya intrakortikal (i.c)

olabilir. Penisilin uygulanarak olusturulan epileptiform aktivite ve özellikleri ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Sullivan ve Osorio 271Ayyıldız, 2006; Soslu, 2011 i.p yolla penisilin G vererek ratlarda epileptik aktivite olusturmuşlardır. Walden ve ark. (295); korteks yüzeyine lokal penisilin uygulamışlar ve 4-5 dakika sonra ECoG'da epileptiform potansiyeller görüldüğünü saptamışlardır. Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda 500 IU intrakortikal (i.c) penisilin enjeksiyonunun uygulamadan 5 dakika sonra bilateral spike'lar ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktiviteye neden olduğu ve aktivitenin 3-5 saat kadar devam ettiği, kararlı frekans ve amplitüd düzeyine ise 30 dk içinde ulaştığı tespit edilmiştir(Ayyıldız, 2006; Soslu, 2011).

Soslu, (2011)' de yaptığı çalışmada, sıçanları farklı sürelerde(15,30 ve 60 dk) yüzme egzersizi yaptırmış, penisilinle epilepsi oluşturmış ve gün aşırı 200 mg/kg GSE uygulamıştır. GSE verilen gruplarda 30 ve 60 dk'lık grupta kontrol grubu ve 15 dk'lık gruba göre nöbet sıklığının daha düşük olduğunu bu etkinin GSE ile birlikte egzersizin olduğunu tespit etmiştir.

Kayacan (2013) yaptığı çalışmada sıçanlara farklı sürelerde koşu bandı egzersizi uygulamış 15 dk'lık koşu bandı egzersizi yapan grupta epileptiform aktivite 70. dk'dan sonra 30 ve 60 dklık koşu grubunda ise 90. dk'dan sonra epileptiform aktivitede anlamlı düzeyde azalmanın olduğunu tespit etmiştir.

Tutkun ve ark. (2010)'nın yapmış oldukları bir çalışmada, sıçanları; kontrol, 15, 30, 60 dk'lık gruplar ve 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırdıktan sonra penisilinle epilepsi oluşturmışlardır. 15 dk'lık yüzme grubundaki sıçanların penisilin verildikten 70 dk sonra spike frekansı (12.4 ± 6.9) kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığını, 30 ve 60 dk yüzme egzersizi yapan gruplarda ise hem ortalama spike frekansında hemde ortalama amplitüd değerlerinde anlamlı bir azalmanın olmadığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada, Arida ve ark, (1999) uzun süreli koşu egzersizinin sonrasında oluşturun epilepside egzersiz yapan grubun epilepsi nöbetlerinde anlamlı bir düşüşün olduğunu tespit etmişlerdir.

Per ve ark.(2013) de yaptıkları çalışmada; 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) uygulamıştır. Penisilin uyguladıktan 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 ± 2 spike/dk.) göre önemli bir değişikliğe neden olmadığını 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 C vitaminin 25, 50, 100, 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarını uygulamışlar ve epileptik aktiviteyi azaltan etkin dozun 100 mg/kg olduğunu saptamışlardır. 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.

Çalışmamızda elde edilen bulgularla, antioksidanların ve egzersiz çalışmalarının epilepsi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu literatür çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Bu yönüyle çalışmamızda egzersiz ile birlikte güçlü bir antioksidan olan GSE epilepsi oluşumunu baskıladığı ve serbest radikal oluşumunu inhibe etmede daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu düşünmekteyiz.

2. Egzersiz ve SOD Değişimi

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

Balu ve ark. (2005) de yaptıkları çalışmada genç (3-4 aylık 140±20g) ve yaşlı (24 aylık 400±20g) sıçan gruplarına ağız yoluyla 100 mg/kg GSE uygulayarak 30 gün boyunca beslenmiştir. Yaşlı ve genç olmak üzere iki grup da kontrol grubu olarak seçilmiştir. Yaşlı kontrol grubunda; sıçanların omurilik, serebral korteks, striatum ve hipokampus bölgelerindeki lipid peroksidasyonunda önemli derecede artış gözlenmiş, genç grupta ise lipid peroksidasyon seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. GSE verilen yaşlı sıçanlarda lipid peroksidasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Yaşlı ve genç grubun süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi karşılaştırıldığında yaşlı grubun omurilik, serebral korteks, striatum ve hipokampus bölgelerinde SOD aktivitesinin önemli derecede azaldığı görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise dokuz hafta süreyle ağız yoluyla 25, 50, 75 mg/kg dozda GSE uygulamışlar, GSE'nin 75 mg/kg'lık dozunun ergin sıçan beyninin korteks, beyincik ve hipokampus bölgelerindeki nöronları koruduğu ifade etmişlerdir(Devi ve ark. 2006).

Çetin ve ark.(2008) radyasyonla oluşturulan oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstresinin etkisini araştırmışlar ve çalışmalarında her biri oniki sıçandan oluşan dört grup oluşturmışlardır. I. gruba; yedi gün boyunca gavaj yoluyla 100 mg/kg GSE verilmiş ardından 8 gün boyunca radyasyon tabi tutmuşlar 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 grupta, hücre membranında protein ve lipid peroksidasyonu engellediğini ve oluşan oksidatif hasarı azalttığını, radyasyon ve GSE' nin birlikte verilen grupta SOD ve CAT aktivitesininin anlamlı derecede azalttığını tespit etmişlerdir.

Akut egzersizin karaciğer (Ji ve ark 1990), iskelet kası (Ji ve Fu 1992), kalp (Ji ve Mitchell 1994) ve eritrosit (Ohno ve ark 1988, Mena ve ark 1991) gibi pek çok dokuda SOD aktivitesini artırdığı saptamışlardır. Bazı çalışmalarda, akut egzersizin MnSOD aktivitesinden ziyade CuZnSOD aktivitesini artırdığını ve SOD aktivasyonunun egzersiz esnasında artan süperoksit üretiminin sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, akut egzersiz ile SOD aktivitelerinin değişmediğini (Tauler ve ark 2004) veya kalp dokusunda (Gul ve ark 2006) ve eritrositlerde (Knez ve ark 2007) azaldığını belirten çalışmalar da mevcuttur.

Sıçanlarda iskelet kası SOD aktivitesinin antrenmanla arttığı tespit edilmiştir (Higuchi ve ark 1985, Leewenburgh ve ark 1997, Oh-Ishi ve ark 1997). Ayrıca, bazı çalışmalarda (Allesio ve ark 1988, Laughlin ve ark 1990, Tiidus ve ark 1996) benzer hayvan modelleri kullanılmasına rağmen SOD aktivitelerinde değişiklik olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda 8 haftalık antrenmanın plazma SOD aktivitelerini etkilemediği gösterilmiştir (Husain 2003).

Elosua ve ark. (2003) insanlarda 30 dakikalık bir egzersizden sonra eritrosit SOD aktivitelerinin azaldığını göstermiş ve bu durumu egzersizin yol açtığı ROS üretiminin enzim aktivitelerinin tükenmesine neden olduğu şeklinde belirtmişlerdir.

Çalışmamızda yüzme egzersizi ile birlikte verilen GSE, epileptiform aktivite süresince serbest radikal oluşumuna bağlı olarak özellikle 30 ve 60 dk'lık egzersiz grubunda epilepsi oluşturulan gruba göre daha yüksek olduğu bunda hem egzersizin hemde GSE'nin varlığına bağlı olarak SOD değerini yükselttiğini düşünmekteyiz. Yükselen SOD düzeyide epileptiform aktivite üzerinde inhibe etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

3. Egzersiz ve GSH Değişimi

Egzersizle beraber serbest radikal üretimi ve antioksidan aktivite artar. Ancak egzersiz sırasında oluşan oksidatif stres nedeniyle kandaki düzeyleri artan serbest

radikallerin ortadan kaldırılmasında egzersizin yoğunluğuna da bağlı olarak vücudun antioksidan sistemleri bazen yetersiz kalabilmektedir. Antioksidan savunma sistemlerinin en üst kapasite sınırına yakın ama onu aşmayacak şekilde sürekli aktivitede bulunmaları halinde, bu sistemin faaliyette olduğunun bir göstergesi olarak kandaki GSH düzeyinin azaldığını saptamışlardır (Gohil ve ark. 1988). Deneklerin uygulama sonrası ölçümlerdeki gruplararası GSH düzeyleri değerlendirildiğinde, egzersiz grubunun GSH düzeyinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalma gösterdiği belirlenmiştir. Egzersizin GSH düzeylerini nasıl etkilediği konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Marzatiko ve ark. (1997), Childs ve ark. (2001) ve İnal ve ark. (2001)'nın yaptıkları çalışmalarda, egzersizle birlikte artan GSH düzeylerinden bahsedilirken, Duthie ve ark. (1990), Hellsten ve ark. (1998), Hellsten ve ark. (2001), Svensson ve ark. (2002) ve Thompson ve ark. (2003) yaptıkları çalışmalarda deneklerin GSH değerlerinde önemli bir azalma belirlendiğini kaydetmişlerdir. Çolakoğlu ve ark. (1999) ise yaptıkları çalışmada deneklerin GSH değerlerinde önemli bir farklılık tespit edilemediğini bildirmişlerdir.

Gohil ve ark. (1988) yoğun fiziksel egzersiz yapan kişilerin kan GSH düzeylerinde azalma olduğunu bununda değişik egzersiz programlarından mı, farklı test programlarından mı yoksa diğer farklılıklardan mı kaynaklandığının araştırmaya açık konular olduğunu bildirmişlerdir. Egzersiz sırasında ginseng alınmasının reaktif oksijen miktarını düşürdüğünü bildiren Humphreys(2001) vücudun oksidatif durumunun hem nonenzimatik (Tokoferol, Beta-karoten, glutatyon) hem de enzimatik (SOD, CAT, GSHpx) aktiviteler tarafından dengelendiğini ve bu sistemlerin serbest radikallerin hücrelerde oluşturduğu hasarı birlikte önlediğini bildirmiştir. Gohil ve ark. (1988) da bazı durumlarda kandaki GSH gibi antioksidanların azalmasını antioksidan savunma sisteminin faaliyette olduğunun bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yüzme egzersizi ile birlikte verilen GSE literatür çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Epileptiform aktivite süresince serbest radikal oluşumuna bağlı olarak özellikle 30 ve 60 dk'lık egzersiz grubunda epilepsi oluşturulan gruba göre daha yüksek olduğu bununda hem egzersizin hemde GSE'nin varlığına bağlı olarak GSH değerini yükselttiğini düşünmekteyiz. Yükselen GSH düzeyide epileptiform aktivite üzerinde inhibe etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

4. Egzersiz ve MDA Değişimi

Elosua ve ark. (2003), Fatouros ve ark. (2004) çalışmalarında, aerobik egzersizin düzenli olarak uzun süre uygulandığı durumlarda oksidatif stresin bir göstergesi olan lipid peroksidasyonun malondialdehit(MDA), tiyobarbiturik asit, reaktif substant(TBARS) seviyesinin azaldığını ayrıca antioksidan enzim aktivitesinin(SOD, GSH-Px, CAT) hem kadın hem de erkek bireylerde arttığı saptamışlardır.

Egzersizin ROS ve RNS oluşumuna ve oksidatif hasara neden olduğu belirtmişlerdir(Davies ve ark. 1982, Radak ve ark. 1999). Akut tüketici egzersizoksidasyon hasarına neden olur, özellikle kaslarda ve plazmada lipid peroksidasyonunuartırır ve antioksidan içeriğini azaltır(Lin ve ark. 2005). Sıçanlarda uzun süreli yorucuyüzme egzersizinin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (Leeuwenburgh ve Ji1998). Kısa süreli (90 dk) yüzme egzersizi yaptırılan sıçanlarda egzersiz sonrası serumMDA düzeylerinin yükseldiği tespit etmişlerdir(Gül ve ark. 2001). Sıçanlarda akut tüketici egzersizden sonra plazma MDA düzeylerinin kontrollere kıyasla yaklaşık % 72 arttığı saptamışlardır(Lin ve ark. 2005). Sıçanlarda akut tüketici koşu bandı egzersizinden 2 saatsonra plazma MDA düzeylerinin yükseldiği, egzersizden hemen sonra ve 1, 3 ve 4 saatsonra ise değişiklik olmadığı iddia edilmiş ve egzersiz sonrası kan alma döneminin deönemli olduğunu ileri sürülmüştür (Antunes-Neto ve ark. 2006). Alessio ve ark. (1988)sıçanlarda 1 dakikalık hızlı koşunun (45 m/dk) yavaş ve hızlı kas liflerinde TBARSseviyelerini sırasıyla % 167 ve % 157, lipid hidroperoksitleri ise sırasıyla % 34 ve % 31artırdığını bildirmişlerdir.Bu sonuçların aksine, sıçanlarda 60 dakikalık yüzme egzersizinin plazmaTBARS düzeylerini etkilemediği ve bu tip ve sürede bir egzersizin sıçanlarda sistemikbir oksidatif stres oluşturmak için yeterli olmadığı iddia edilmiştir (Silveira ve ark. 2007).

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

seviyesinde anlamlı fark bulunmadığını tespit etmiştir. McAnulty ve ark. (2005), Bloomer ve ark. (2006), Dixon ve ark. (2006), çalışmalarında, yorucu akut DE'nin oksidatif strese (Serum MDA, Plazma MDA, Plazma PC, F2 izoprostan-lipit peroksidasyonun stabil bir göstergesi) ve plazma antioksidan potansiyeline etkisinin olmadığını saptamıştır. Bloomer ve ark. (2007), bir set uygulanan skuat egzersizinden hemen sonra MDA seviyesinin dinlenim durumuna göre %10 oranında azaldığını ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir.

Demirayak, (2007)'de yaptığı çalışmada, 4 haftalık koşu egzersizi yaptırılan sıçanların, egzersiz yapan grubun kontrol grubuna göre MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmiştir. Egzersiz sonrasında artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak oluşan serbest radikallerin lipit peroksidasyonunu artırarak, MDA miktarını yükselttiğini düzenli egzersizin ise antioksidan seviyesini arttırdığını buna bağlı olarak MDA seviyelerinde anlamlı farklılığın olmamasında rol oynadığını saptamıştır.

Çalışmamızdaki MDA düzeyi incelendiğinde epileptiform aktivite süresince arttığı bununda literatür çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Epileptiform aktivite süresince oluşan serbest radikal düzeyi MDA seviyesini artırarak hem nöbet süresini hemde şiddetini artırdığını ancak egzersiz ile birlikte GSE verilen grupta (30 ve 60 dk) MDA düzeyin epilepsi oluşturulan gruba göre daha düşük olduğu bununda GSE ve egzersize bağlı olarak azaldığını düşünmekteyiz.

B.SONUÇ

Çalışmada, 90 gün süreyle kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) yüzme egzersizi yapan ve gün aşırı 200 mg/kg GSE veren sıçanlarda penisilin ile

oluşturulan epileptiform aktivitenin beyin dokusunda meydana gelen oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkisi araştırıldı. Yapılan analizde şu sonuçlara varıldı:

- 15 dk’lık yüzme ile birlikte GSE verilen ve penisilinle epileptiform aktivite oluşturulan grup hem egzersiz yapan hemde epileptiform aktivite oluşturulan gruplara göre SOD, GSH düzeyinin arttığı, MDA düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$).
- 30 dk’lık yüzme ile birlikte GSE verilen ve penisilinle epileptiform aktivite oluşturulan grup hem egzersiz yapan hemde epileptiform aktivite oluşturulan gruplara göre SOD, GSH düzeyinin arttığı, MDA düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$).
- 60 dk’lık yüzme ile birlikte GSE verilen ve penisilinle epileptiform aktivite oluşturulan grup hem egzersiz yapan hemde epileptiform aktivite oluşturulan gruplara göre SOD, GSH düzeyinin arttığı, MDA düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$).

C.ÖNERİLER

Sunulan alışma ile 90 gün boyunca yüzme egzersizi yaptırılan ve gün asırı 200 mg/kg GSE alan sıçanlarda oluşturulan epileptiform aktiviteye GSE’ nin (200

mg/kg ip) 15, 30 ve 60 dk'lık yüzme gruplarında oksidatif stres parametrelerinde meydana gelen değişimi ile ilgili veriler bilim dünyası için yeni bulgulardır. Bu veriler epilepsili hastaların antioksidanları alarak yüzme ve diğer egzersizleri daha güvenli bir şekilde yapabileceklerini göstermektedir. Egzersizin epilepsili hastalarda sakıncalı olduğu yönündeki tavsiyelerle hareketsiz bir yaşam süren epilepsi hastalarında kriz sıklığının daha yoğun olduğunu; spor yapan epilepsi hastalarının krizleri kontrol etme yeteneğinin yükselebileceğini söylemek daha doğru olacaktır. Ayrıca fiziksel aktivitenin nöbet sıklığı üzerine olan etkileri konusundaki tartışmalardan öte, fiziksel aktivitenin pozitif etkilerinden dolayı, bu hastalar egzersiz aktivitelerine teşvik edilmelidir.

6. 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.
- Akkus 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.
- Alessio HM, Goldfarb AH, Cutler RG. MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol*. 1988;255:874-7.
- Andrew R. The nature of behavioural lateralization in the chick, Neural and behavioural plasticity: The use of the chick as a model. Oxford University Press. 1991;536-554.
- Antunes-Neto JM, Toyama MH, Carneiro EM, Boschero AC, Pereira-da-Silva L, Macedo DV. Circulating leukocyte heat shock protein 70 (HSP70) and oxidative stress markers in rats after a bout of exhaustive exercise. *Stress*. 2006;9:107-15.
- Aracı H. Okullarda Beden Eğitimi, Bağırhan Yayın Evi, 1999.
- 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.
- Ashton T, Young IS, Peters JR, Jones E, Jackson SK, Davies B, Rowlands CC. Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative stress: an ascorbic acid intervention study. *J Appl Physiol*. 1999; 87(6): 2032-36.
- 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 glycemic 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., Coskun S., Yıldırım M., Ağar E. The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats, *Epilepsia*. 2007; 48(7), 1388–1395.
- 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.
- Balu M, Sangeetha P, Haripriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett*. 2005;383:295-300.
- 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.
- Balu, M. Purushotharm. Dayalan H. Chinnakannu P., Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract, *Neurosci. Lett.*, 383, 295–300, 2005.
- Bando N, Wakamatsu S, Terao J. Effect of an excessive intake of quercetin on the vitamin E level and antioxidative enzyme activities of mouse liver under paraquat-induced oxidative stress. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; 71(10): 2569-72.
- Barr, M.L., Kiernan, J.A. (1988) *The human nervous system*. 5th Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 224-230.
- Beecher GR, Warden BA, Merken H. Analysis of tea polyphenols. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 220(4): 267-70.
- 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.
- Bloomer RJ, Falvo MJ, Fry AC, Schilling BK, Smith WA, Moore CA. Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(8):1436-42.

- Bloomer RJ, Fry AC, Falvo MJ, Moore CA. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. *J Sci Med Sport*. 2007;10(6):411-7.
- Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stres. A review. *Can J Appl Physiol*. 2004; 29(3): 245-63.
- Bonina FP, Puglia C, Cimino F, Trombetta D, Tringali G, Roccazzello AM, et al. Oxidative stress in handball players: effect of supplementation with a red orange extract. *Nutr Res* 2005; 25(10): 917–24.
- Bosnak-Güçlü M., Sağlam M., İnce D.İ., Savcı S., Arıkan H. Seker hastalığı ve egzersiz. Ankara, 2008.
- Brailowsky S., Garcia O. Ethanol, GABA and Epilepsy, *Archives of Medical Research*, 1999; 30, 3–9.
- Burda S, Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001; 49: 2774-2779.
- Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1999.
- Cadenas E., *Handbook of antioxidants* (2nd ed). Marcel Dekker Incorporated, Newyork; 23:473. (2001).
- 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.
- Chai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. Antioksidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Science*. 2004; 74: 2157-2184.
- Cheeseman KH, Staler TF. *An Introduction To Free Radical Biochemistry*, British Medical Bulletin. 1993; 49(3): 481-493.

- Childs A, Jacobs C, Kaminski T, Halliwell B, Leeuwenburgh C. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:745-53.
- Clarkson PM: Antioxidants and physical performance. *Crit Res Food Sci Nutr.* 1995; 35, 131-141.
- Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van ZJ, Van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2001; 10: 141-152.
- Coombes JS, Powers SK, Rowell B, Hamilton KL, Dodd SL, Shanely RA, Sen CK, Packer L. Effects of vitamin E and alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol.* 2001; 90: 1424-30.
- Cooper CB, Storer TW. Egzersiz testleri ve yorumu. Kayserilioğlu A, Çavusoğlu H (Çeviren). İstanbul:Yüce Yayınları; 2003.
- Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(2): 280–5.
- Coulter, J.D., Ewing, L.K., Carter, C.M. (1976) Origin of primary sensory motor cortical projections to lumbar spinal cord of the cat and monkey. *Brain Res.* **103**, 366-372
- Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(6): 591-98.
- Çetin A., KAYNAR L., Koçyiğit D., Kabukçu S., Saraymen H.R., Öztürk A4., Orhan O., Sağdıç O. Sıçan karaciğerinde radyasyonun yol açtığı oksidatif strese üzüm çekirdeği ekstresinin etkisi. *Turk J Gastroenterol*, 2008;19(2), 92-98.
- Çetin A., Sağdıç O. Üzümün biyoaktif bileşenleri ve antioksidan etkileriyle ilgili kısa bir derleme, *Erciyes Tıp Dergisi.* 2009; 31(4), 369-375.
- Çimen Ç, Öter Ç, Demir H, Savran A. Rat eritrositlerinden elde edilen katalaz enziminin karakterizasyonu ve kinetiğinin incelenmesi. *YYÜ Vet. Fak. Der.* 2005; 16; 15-20.

- Çolakoğlu S, Kırkalı G, Çolakoğlu M, Örmən M, Akan P. Egzersizde E vitamini desteğinin oksidan stres ve dayanıklılık üzerine etkileri. *Klinik Gelişim* 1998; 11(1-2): 412-5.
- Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1982; 107: 1198-1205.
- Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:1198-205.
- 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.
- Demirayak D. I. Egzersiz yapan sıçanlarda oksidatif stres ve paraoksonaz enzimi. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2007.
- 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.
- 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.
- Di Meo S, Venditti P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stres. *Biol Signals Recept.* 2001; 10: 125-140.
- Dichter, M. A. The epilepsies and convulsive disorders, harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill. 1994; 2229.
- Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, Timmer JM, Nagle EF, Evans RW. The effect of acute resistance exercise on serum malondialdehyde in resistance-trained and untrained collegiate men. *J. Strength Cond. Res.* 2006;20(3): 693-8.
- Domann R, Uhlig S, Dorn T, Witte OW (1991). Participation of interneurons in penicillin-induced epileptic discharges. *Exp Brain Res.* **83**(3):683-6.

- Duarte J, Pérez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Pérez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001; 133(1): 117-24.
- Duncan K, Harris S, Ardies CM. Running exercise may reduce risk for lung and liver cancer by inducing activity of antioxidant and phase II enzymes. *Cancer Lett*. 1997; 116: 151–8.
- Duthie GG. Determination of activity of antioxidants in human subjects. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:1015-24.
- Dündar U. Enerji sistemleri. *Antrenman Teorisi' nde*. 6. Baskı. Ankara: Nobel Basımevi; 2003: p.69-71.
- Düzova H, Emre MH, Karakoç Y, Karabulut AB, Yılmaz Z, Gürsul C, Yoloğlu S. Orta ve yüksek düzeyde treadmill egzersizinin sıçanların kas ve eritrosit oksidan/antioksidan sistemine etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006; 13(1): 1-5.
- Eberhard T, Manfred K. *Reactive Oxygen Metabolites*. Florida: CRC Pres; 2001.
- Elliot J.G. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech*. 1999; 53(2); 46-48.
- Elliott M, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells. Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*. 2000; 52(4): 673-75.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordoñez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003;167(2): 327-34.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordoñez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003;167(2): 327-34.
- Engel J., 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.
- Erkoç Ş, Erkoç F, Keskin N. Theoretical investigation of quercetin and its radical isomers. *J. Mol. Struct.* 2003; 631: 141-146.
- Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 647-52.
- Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004;36(12):2065-72.
- Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004;36(12):2065-72.
- 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.
- Fisher RS, Stein A, Karis J. Epilepsy for the neuroradiologist. *AJNR* 1997; 18: 851-863.
- Frei B., Stocker R., Ames B.N. Small molecule antioxidant defences in human extracellular fluids. *Current Communications On Cell & Molecular Biolog.* 1992;;5, 23–45.
- 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.
- Gardineer N. Genetics of Epilepsy. *Epilepsy Journal of the Turkish Epilepsy Society.* 1996; 2(3); 23-31.

- Gasparin FR, Spitzner FL, Ishii-Iwamoto EL, Bracht A, Constantin J. Actions of quercetin on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. *Xenobiotica*; 2003 Sep;33(9): 903-11.
- Gencer S. Fakoemülsifikasyon cerrahisinde serbest radikal hasarına karşı intraoperatif askorbik asit kullanımı. İstanbul Haydarpasa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi,2004.
- Gilbert DL, Colton CA. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach: Kluwer academic publishers; 2002.
- Gohil K, Rothfuss L, Lang J, Packer L. Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. *J Appl Physiol*. 1987;63:1638-41.
- Gökpınar S, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal antioksidanlar, Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi. 2006; 23: 85-89.
- Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology*. 1994;41: 328-32.
- Gul M, Demircan B, Taysi S, Oztasan N, Gumustekin K, Siktar E, Polat MF, Akar S, Akcay F, Dane S. Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2006;143:239-45.
- Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol. Interact*. 1994; 91: 133-140.
- Gül M, Öztaşan N, Taysi S, Gümüştekin K, Akar S, Bakan N, Dane Ş. Sıçanlarda oksidatif stress modeli olarak kısa süreli yüzme egzersizi. *Hacettepe Üni. Spor. Bil. Derg*. 2001;12 26-32.
- Güneş Z. Spor ve beslenme. 4. Baskı. Ankara: Nobel Yayınları; 2005.
- Güzelhan Y., Sayar K., Öztürk M., Kara İ. Sizofrenide serbest radikaller. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2000; 10, 2, 90-96.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 4. Edition. New York: Oxford University Press; 2007.
- 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.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence Of Epilepsy And Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993, 34:453–468.

- Hellsten Y, Sjödín B, Richter EA, Bangsbo J. Urate uptake and lowered ATP levels in human muscle after high-intensity intermittent exercise. *Am J Physiol.* 1998;274:600-6.
- Hellsten Y, Svensson M, Sjödín B, Smith S, Christensen A, Richter EA, Bangsbo J. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:1313-22.
- Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy JO. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. *J Gerontol.* 1985;40:281-6.
- Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol.* 1984;56: 831-838.
- Howard GM., Radloff M., Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep.* 2004;3:15–9.
- Howard, R. Nelson Essentials of Pediatrics (çeviri: U. Beyazova), 1996; Nobel Tıp Kitapları, Nokta Matbaacılık, Ankara.
- Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2005; 53: 1841-1856.
- Husain K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. *Pathophysiology.* 2003;10:47-56.
- Humphreys DJ. North American Ginseng and The Stress Response During Acute Exercise. Edmonton, Alberta 2001.
- 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., Storch 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.
- Illig S. Klinik Muayene Tanı Tedavi Acil Klavuzu, Pediatri, (çeviri: Y. Çetiner), II.Baskı. Yüce Yayınları, 1993; İstanbul.
- Jackson MJ, O'Farrell S. Free radicals and muscle damage. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 630–41.

- Jacob, R. A. & Burri, B. J. Oxidative damage and defense. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 985S–990S.
- Ji LL, Fu R. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. *J Appl Physiol.* 1992;72:549-54.
- Ji LL, Mitchell EW. Effects of Adriamycin on heart mitochondrial function in rested and exercised rats. *Biochem Pharmacol.* 1994;47:877-85.
- Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25:225–231
- Kahraman A, Erkasap N, Serteser M, Köken T. Protective effect of quercetin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Nephrol.* 2003; 16: 219-24.
- Karademir SE. Bazı Polifenolik Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin Tayini. Yüksek Lisans. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2005.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723-1729.
- Kaur C, Kapoor HC. Anti-oxidant activity and total phenolic content of some Asian vegetables. *International Journal of Food Science and Technology.* 2001; 37(2): 153-161.
- Kayacan Y. Koşu Bandı Egzersizinin Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkisi. 2013.Doktora Tezi, Samsun
- 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.
- Knez WL, Jenkins DG, Coombes JS. Oxidative stress in half and full Ironman triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:283-8.
- Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 356-361.
- Kramer K., Nutra ceutials in Heath and Disease Prevention. Marcel Dekker Incorporated, New York; 8:113. (2001).
- Kuntal M, Kakalı M, Arunava G, Haja NA, Bishnu PS, Pulok KM. Enhanced therapeutic benefit of quercetin–phospholipid complex in carbon

- tetrachloride–induced acute liver injury in rats: a comparative study. *Iranian Journal of Pharmacology Therapeutics*. 2005; 4(2): 84-90.
- Kuru E. *Spor Psikolojisi*. Ankara, 2000.
- Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants and Cancer III: quercetin. *Altern Med Rev*. 2000;5(3): 196-208.
- Laughlin MH, Simpson T, Sexton WL, Brown OR, Smith JK, Korthuis RJ. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. *J Appl Physiol*. 1990;68:2337-43.
- Laursen PB. Free radicals and antioxidant vitamins: optimizing the health of the athlete. *Strength Cond J*. 2001; 23 (2): 17–25.
- Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, Griffiths M, Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol*. 1997;272:363-9.
- Leeuwenburgh C, Ji LL. Glutathione and glutathione ethyl ester supplementation of mice alter glutathione homeostasis during exercise. *J Nutr*. 1998;128:2420-6.
- Liebler DC, Kling DS, Reed DJ. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione. *J Biol Chem*. 1986; 261:12114-19.
- Lin WT, Yang SC, Chen KT, Huang CC, Lee NY. Protective effects of L-arginine on pulmonary oxidative stress and antioxidant defenses during exhaustive exercise in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26:992-9.
- Lockwood A H , J M McDonald, R E Reiman, A S Gelbard, J S Laughlin, T E Duffy, and F Plum. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J. Clin. Invest*. 1979; 63(3): 449–460.
- Lüders H., Acharya J, Baumgartner C. Semiological Seizure Classification. *Epilepsia*. 1998;39(9), 1006-1013.
- Maiorino M, Aumann KD, Brigelius-Flohe R, Doria D, van den HJ, McCarthy J, Roveri A, Ursini F, Flohe L. Probing the presumed catalytic triad of selenium-containing peroxidases by mutational analysis of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx), *Biol. Chem. Hoppe Seyler*. 1995; 376: 651-660.

- Marangoz A. H. Deneysel epilepside kolinerjik ve nitrejik maddelerin etkilesimi. Ondokuzmayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Samsun, Doktora Tezi, 2010.
- Marangoz, C.;Ayyildiz, M. & Agar, E. (1994). Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*, 5, 2454-2456.
- Marangoz C., Deneysel epilepsi modelleri. O.M.Ü. Tıp dergisi. 1997; 14(3), 147-186.
- Marangoz, C. Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların desarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. Doktora tezi. Atatürk Üniversitesi, 1978 Erzurum
- Martin J.H. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. 1991.
- Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 1997;37:235-9.
- Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31(2): 911-22.
- Matsumoto H., Ajmonemarsan C. Cellular mechanisms in experimental epileptic seizures. *Science*. 1964; 144: 193–194.
- McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, Morrow JD, Utter AC, Dumke CL. Effect of resistance exercise and carbohydrate ingestion on oxidative stress. *Free Radic Res* 2005; 39(11):1219-24.
- Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med*. 1991;12:563-6.
- Mercan U, Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi. 2004; 15 (1-2); 91-96.
- Mercan U, Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi. 2004; 15 (1-2); 91-96.
- Miller M.W. (1987) The origin of corticospinal projection neurons in rats. *Exp Brain Res*. 67, 339-351.

- 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.
- Mountcastle, V.B., Poggio, G.F. (1974) Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In: *Medical Physiology*, Ed., Mountcastle, V.B. Mosby Comp. 227-253.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predisposing and causative factors in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1987; 1: 16-24.
- Nichols JA., Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302: 71-83.
- Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009; 37(4): 165-70.
- Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. quercetin’s influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(2):338-345.
- Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagata N, Ohno H. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1579-85.
- Ohno H, Yahata T, Sato Y, Yamamura K, Taniguchi N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57:173-6.
- Oun A, Haldre S, Magi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol Scand*, 2003; 108: 245–251.
- Özdirim E. *Pediatric Nöroloji Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi A.B.D. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı*, 1983;Yayın No: 2, Ankara.
- Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, Vinci DM, Morrow JD. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89(1): 100-107.

- 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.
- Per S. Üzüm çekirdeği özütünün penisilinle uyarılan epileptiform aktiviteye etkisi. Erciyes üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Doktora Tezi, 2010.
- Peterlongo F., Gabetta B., Fuzzati N., Griffini A., Lolla E., Pace R., Rufilli T. Characterization of proanthocyanidins from grape seeds. *Fitoterapia*. 2000; 71, 162-175. Philadelphia, Pennsylvania. 1999.
- Pikulski M, Brodbelt JS. Differentiation of flavonoid glycoside isomers by using metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry. *J am soc mass spectrom*. 2003; 14(12): 1437-53.
- 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.
- Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et. Al. Free radical biology and medicine: it is a gas, man. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 291: 491-511.
- Purves D, Augustine, G.J, Fitzpatrick D, Katz L.C, LaMantia A.S, McNamara J.O, Williams S.M. *Neuroscience*. 2nd Ed. Sinauer Associates Inc.Publishers, Massachusetts, USA. 2001.
- 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.
- Radák Z, Pucsok J, Mecseki S, Csont T, Ferdinandy P. Muscle soreness-induced reduction in force generation is accompanied by increased nitric oxide content and DNA damage in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*. 1999;26:1059-63.
- Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma anti-oxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr* 2004; 43(1):2-6.
- Renda Y. Temel Tedavi. Fidan Kitabevi. 1. edisyon, 1983; Ankara

- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:933-56.
- 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.
- 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.
- Schmidt, R.F. (1989) Integrative functions of the central nervous system. In: *Human physiology.* Ed(s), Schmidt, R.F., Thews, G., **2nd Ed.** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 124-165.
- 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 H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35:24–32.
- Shao, J. Iwashita N., Ikeda F., Ogihara T., Uchida T., Shimizu T., Uchino H., Hirose T., Kawamori R., Watada H. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on betacell function and morphology in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 344, 1224–1233.
- 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 ZH, Hsu CW, Chang WT, Waypa GB, Li J, Li D, Li CQ, Anderson T, Qin Y, Schumacker PT, Becker LB, Hoek TL. Cytotoxicity induced by grape seed proanthocyanidins: role of nitric oxide. *Cell Biol Toxicol*. 2006;22:149-58.
- Shepherd, G.M. (1998). *The Synaptic Organization of the Brain*, **Fourth Ed.** Oxford University Press, New York, pp: 459-509
- Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML. Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991; 5: 755-767.
- 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.
- Silveira EM, Rodrigues MF, Krause MS, Vianna DR, Almeida BS, Rossato JS, Oliveira LP Jr, Curi R, de Bittencourt PI Jr. Acute exercise stimulates macrophage function: possible role of NFkappaB pathways. *Cell Biochem Funct*. 2007;25:63-73.
- Silverstein F.S., Jensen F.E. Neonatal seizures, *Ann. Neurol*. 2007; 62, 112-120, 2007.
- Singh S, Singh SK, Kumar M, Chandra K, Singh R. Ameliorative Potential of quercetin Against Paracetamol-induced Oxidative Stress in Mice Blood. *Toxicol Int*. 2011; 18(2): 140-5.
- Sivritepe N., Asma üzüm ve saraptaki antioksidantlar. *Gıda. Dünya Yayınları*. 2000; 12, 73-78.
- Sivritepe N., Doğada Oksidatif stres; asma üzüm ve sarapta 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 Physiology*. 1995; 70, 427-436.
- Smith JA, Kolbuch-Braddon M, Gillan I, Telford RD, Weidmann MJ. Changes in the susceptibility of red blood cell to oxidative and osmotic stress following sub-maximal exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70(5): 427–36.

- Soslu R. Yüzme egzersizinin epilepsiye olan etkisinde bazı antioksidanların rolü. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun, Ağustos 2011;1,37,38.
- Souza MA., Oliveira MS., Furian AF., Rambo LM., Ribeiro LR., Lima FD., Dalla Corte LC., Silva LF., Retamoso LT., Dalla Corte CL., Puntel GO., De Avila DS., Soares FA., Figuera MR., De Mello CF., Royes LF. Swimming training prevents pentylene-tetrazol-induced inhibition of Na^+ , K^+ -ATPase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia*. 2009; 50: 811–823.
- Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J*. 1995; 9:1173–82.
- Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation, *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 899: 191–208.
- Stohl W., Heinrich U., Aust D. Lycopene- rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*. 2006; 5: 238-242.
- Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjöberg B, Ekblom O, Sjödin B, Sjödin A. Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. *Acta Physiol Scand*. 2002;176:43-56.
- Şaşmaz GV. Erkek Farelerde Farklı Sürelerdeki Hafif Egzersizin Kas ve Karaciğer Antioksidan Sistemlerine Etkisi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1997.
- Şentürk H. Serbest Radikal Hasarının Hepato-Biliyer Sistem Hastalıklarındaki Rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004; 5, (ek sayı 1): 1-8.
- Tanakol R. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelisim Dergisi*. 1998; 11: 347-357.
- Tauler P, Aguilo A, Gimeno I, Guix P, Tur JA, Pons A. Different effects of exercise tests on the antioxidant enzyme activities in lymphocytes and neutrophils. *J Nutr Biochem*. 2004;15:479-84
- Telugu ANR, Ayyagari NVL, Tamatam A, Linga Venkateshwar R, Gita S. Protective effects of quercetin during influenza virus induced oxidative stress. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2000; 9(4): 314-317.
- 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.

- Thompson D, Williams C, Garcia-Roves P, McGregor SJ, McArdle F, Jackson MJ. Post-exercise vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:393-400
- Thompson-Gorman SL, Zweier JL. Evaluation of the role of xanthine oxidase in myocardial reperfusion injury. *J Biol Chem*. 1990; 265 (12): 6656–63.
- 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 penicillininduced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70: 1–9.
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise and antioxidant. Supplementation. *Toxicology*, 2003; 189(1-2): 41 -54.
- Uylaser V., İnce K. Saraptaki antioksidanlar ve fenolik bilesikler. Türkiye 10. Gıda Kongresi,Erzurum, 2008.
- 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.
- Venditti P, Di MS. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats, *Int. J. Sports Med*. 1997; 18: 497-502.
- Viitala P. Effects of Antioxidant Vitamin Supplementation on Resistance Exercise Induced Lipid Peroxidation in Trained and Untrained Participants. Canada: University of Lakehead; 2003.
- Von Sonntag C. Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair. Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer; 2006.
- Walden, J, Straub H, Speckmann E.J. Epileptogenesis: Contribution of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurol. Scand*. 1992:140, 41–46.
- 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/reperfusioninduced 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.
- Weight LM, Byrne MJ, Jacobs P. Haemolytic effects of exercise, *Clin. Sci. (Lond)*. 1991; 81: 147-152.
- Wenzel U, Nickel A, Kuntz S, Daniel H. Ascorbic acid suppresses drug-induced apoptosis in human colon cancer cells by scavenging mitochondrial superoxide anions. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 703-712.
- Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. *Annual Review of Neuroscience* 1988; 11:423–53.
- 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.
- Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health.* 2003; 27: 277-284.
- 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. α -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.
- Yanardag H, Genç B. *Pediatric*. 1983; Tomurcuk Matbaası, İstanbul
- 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.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 76–86.
- 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: Sahzat

Anne adı: Nesibe

1993 yılında Erzurum Tatbikat İlkokulu'ndan, 1996 yılında Erzurum Gazi Ahmet Muhtar PasaOrtaokulu'ndan, 2000 yılında da Erzurum Anadolu Ticaret Meslek Lisesi'nden mezun oldu. Yükseköğrenimini 2003-2007 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor YüksekOkulu Antrenörlük Bölümü'nde tamamladı. Yüksek Lisansını 2011 yılında SamsunOndokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde tamamladı. 2013 yılında itibaren Ağrı İbarhim Çeçen Üniversite Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Antrenörlük Bölümünde Arş. Gör olarak çalışmaktayım

İletişim Bilgileri:

Tlf.: (532) 368 25 98

e-posta:

receptoslu@gmail.com

receptosli@hotmail.com