

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ANTRENÖRLÜK EĞİTİMİ ANA BİLİM DALI



**KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN EPİLEPSİDEKİ NÖRONAL
APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

Günay ÇERİT

Danışman

Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.YDS.1901.20.001 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Günay ÇERİT tarafından, **Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN** danışmanlığında hazırlanan “**KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN EPİLEPSİDEKİ NÖRONAL APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 10.4.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Tülin ATAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Antrenörlük Eğitimi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Antrenörlük Eğitimi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Kürşat ACAR Sinop Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ekrem AKBUĞA Giresun Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

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

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul

Evet ☒

Hayır ☐

06 /01 / 2023
Günay ÇERİT

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN EPİLEPSİDEKİ NÖRONAL APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 06/01/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 21

Tek kaynak oranı : % 4 çıkmıştır.

06 /01/ 2023
Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN

ÖZET

KOŞU BANDI EGZERSİZİNİN EPİLEPSİDEKİ NÖRONAL APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

Günay ÇERİT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Antrenörlük Eğitimi Ana Bilim Dalı

Doktora, Mayıs/2023

Danışman: Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN

Amaç: Tezin amacı, sıçanlarda uygulanan kısa, orta ve uzun süreli koşubandı egzersizinin PTZ tutuşma modeli deneysel epilepsi üzerindeki etkilerini histolojik yöntemlerle inceleyerek nöronal hücrelerde oluşan etkinin tespit edilmesidir. Epileptik deşarjlarla beyinde oluşacak apoptoziste etkili olduğu bilinen mekanizmalardan bcl 2, kaspaz-3 ve bax düzeyleri birlikte ele alınarak analiz edildi.

Materyal ve Metot: Kontrol grubu, PTZ kontrol, hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz, orta egzersiz, PTZ+orta egzersiz, yüksek egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz grubu olmak üzere albino Wistar cinsi 96 adet erkek sıçan rasgele 8 gruplara ayrıldı. Egzersiz programına geçilmeden önce PTZ kontrol, PTZ+hafif egzersiz, PTZ+orta egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz gruplarına deney hayvanlarında tutuşmanın modelini oluşturmak amacıyla haftada üç gün (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) 35 mg/kg PTZ intraperitoneal olarak uygulanarak 30 dakika boyunca izlendi ve Fisher ve Kittner'in çalışmasına göre skorlandı. Tutuşmalar gerçekleştikten sonra tüm egzersiz gruplarının 13 hafta boyunca haftada beş gün koşu bandı egzersiz protokolü yaptırıldı. Protokoller tamamlandıktan hemen sonra sıçanların beyin dokuları çıkarılarak hipokampüste; CA1, CA2, CA3 ve CA4 bölgeleri ile dentate girus (DG) bölgelerinde pozitif boyanan hücrelerin tamamı sayılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda, Kaspaz3 ve Tunel boyamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Kaspaz3 enzim düzeyinde, PTZ+orta egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca Tunel boyamada, PTZ+yüksek egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve orta egzersiz grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Hafif egzersiz ve PTZ+hafif egzersiz gruplarında Bax, Kaspaz3 ve Tunel boyamadaki düşük pozitiflik ve Bcl2 deki yüksek pozitiflik bize apoptozun hafif egzersiz ile oluşmadığını göstermektedir. Genel olarak hafif egzersizin anti-apoptotik bir yapıya sahip olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. PTZ+orta egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz gruplarında Bax, Kaspaz3 ve Tunel boyamadaki yüksek pozitiflik ise apoptozun daha çok yüksek ve orta şiddetteki egzersiz ile oluştuğunu göstermektedir. Sonuç olarak epilepsili bireylerin daha çok hafif şiddetteki egzersizlere katılım sağlaması nöbet kaynaklı apoptozu inhibe edebilir.

Anahtar Sözcükler: Apoptoz, Bax, Bcl2, Egzersiz, Epilepsi, Kaspaz3

ABSTRACT

THE EFFECT OF TREADMILL EXERCISE ON NEURONAL APOPTOSIS IN EPILEPSY

Günay ÇERİT

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Coaching Education

Ph.D., May/2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yıldırım KAYACAN

Aim: The aim of the thesis to determine the PTZ ignition Model experimental effects on neuronal cells by examining the effects of short, intermediate and long duration treadmill exercise in rats by using histological methods. The levels of Bcl2, Caspase3 and Bax, which are known to be effective in apoptosis in the brain due to epileptic discharges, were analyzed together.

Material and Method: 96 albino Wistar male rats were randomly divided into eight categories as control groups, which are; PTZ control, short exercise, PTZ + short exercise, intermediate exercise, PTZ+ intermediate exercise, long duration exercise and PTZ + long duration exercise. Before starting the exercise program, PTZ control, PTZ short exercise, PTZ+intermediate exercise, and PTZ+long duration exercise groups were observed for 30 minutes by intraperitoneally administering 35 mg/kg pentylenetetrazol three days a week (Monday, Wednesday, Friday) in order to create a model of ignition in experimental animals, and they were scored based on the study of Fisher and Kittner. After the ignition occurred, treadmill exercise protocol was applied for all exercise groups for five days a week, total of 13 weeks. Immediately after the protocols were completed, the brain tissues of the rats were removed and positively stained cells in CA1, CA2, CA3 and CA4 regions and dentate gyrus (DG) regions were counted in the hippocampus.

Results: As a result of the study, a statistically significant difference was obtained in Kaspas3 and Tunel staining. Caspase3 enzyme level was found to be highly significant in the PTZ+intermediate exercise group compared to the control, PTZ control, short exercise, PTZ+short exercise and PTZ+long duration exercise group. In addition, in the tunnel staining, PTZ+long duration exercise group was found to be highly significant compared to the control, PTZ control, short exercise, PTZ+short exercise and moderate exercise groups.

Conclusion: Low positivity in Bax, Caspase3 and Tunel staining and high positivity in Bcl2 in short exercise and PTZ+short exercise groups show us that apoptosis does not occur with short exercise. In general, it would not be wrong to say that short exercise has an anti-apoptotic structure. High positivity in Bax, Caspase3 and Tunel staining in PTZ+intermediate exercise and PTZ+long duration exercise groups shows that apoptosis occurs mostly with high and intermediate exercise. As a result, participation of individuals with epilepsy to short exercises will inhibit seizure-induced apoptosis.

Keywords: Apoptosis, Bax, Bcl2, Exercise, Epilepsy, Caspase3

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde yardımlarını hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN'a

Tez çalışmamda tecrübe ve bilgisi ile bana yol gösteren, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yonca Betil KABAK'a, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Görevlisi Süleyman Emre KOCACAN'a,

Tez çalışmam boyunca beni her zaman destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Doktora Öğrencisi Tuğba ONAT'a ve Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı doktorlarından canım arkadaşım Araştırma Görevlisi Deniz HACIALİEFENDİOĞLU'na

Tüm çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım annem Fadime ÇERİT'e ve her koşulda desteğini arkamda hissettim canım hocam Uzman Antrenör Fatma Nur GÜNDOĞDU'ya

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

Günay ÇERİT

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Epilepsi Tanımı ve İnsidansı	6
2.2. Epilepsi Etyolojisi	6
2.3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	7
2.4. Epileptogenez	8
2.5. DeneySEL Epilepsi Modelleri	8
2.6. PTZ ile Oluşturulan Nöbet Tipleri	10
2.7. Hücre Ölümü	11
2.7.1. Apoptozis	11
2.7.2. Düzenleyici Moleküller	13
2.7.3. Efektör Moleküller	13
2.7.4. Adaptör molekül	14
2.7.5. İçsel Yol	14
2.7.6. Dışsal Yol	16
2.8. Egzersiz	17
2.9. Epilepsi ve Egzersiz	17
2.10. Apoptoz ve Egzersiz	19
2.11. Hipokampus	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Deney Hayvanları	22
3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar	22
3.1.3. İstatistiksel Analiz	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	24
3.2.2. PTZ Uygulaması	25
3.2.3. Koşu bandı Egzersiz Programı	26
3.2.4. Ötenazi- Dokuların Toplanması- Tespit	28
3.2.5. İmmunohistokimyasal İnceleme	29
3.2.6. İmmunohistokimya Değerlendirme	30
3.2.7. Dokulardaki Apoptozisin Belirlenmesi	30
3.2.8. TUNEL Değerlendirme	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	: Avidin biotin peroksidaz kompleks
AEC	: 3-amino-9-etilkarbozal
AED	: Anti-epileptik ilaçlar
AIF	: Apoptoz indükleyici faktör
APAF-1	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
ATP	: Adenozin trifosfat
BCL-2	: B cell lymphoma-2
DISC	: Sinyal kompleksi
EEG	: Elektroensefalografi
FADD	: Fas ile ilişkili ölüm alanı
FAS-L	: Fas ligandı
GSH	: Glutasyon
HE	: Hafif egzersiz grubu
IAP	: Apoptoz proteini
ILAE	: Uluslararası Epilepsi Derneği
K	: Kontrol grubu
MES	: Maksimal elektroşok
MOMP	: Mitokondriyal dış zar geçirgenliği
OE	: Orta egzersiz grubu
PCD	: Programmed cell death
PHE	: PTZ Hafif egzersiz grubu
PK	: PTZ kontrol grubu
POE	: PTZ orta egzersiz grubu
PTZ	: Pentylenetetrazol
PYE	: PTZ yüksek egzersiz grubu
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SE	: Status epileptikus
SRS	: Spontan tekrarlayan nöbet
TDT	: Terminal deoxynucleotidyl transferaz
TNF	: Tümör nekroz faktör

TRADD : TNF ile ilişkili ölüm alanı
YE : Yüksek egzersiz grubu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Tez Çalışmasının Akış Şeması	4
Şekil 2. 1. Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflandırılması.....	8
Şekil 2. 2. Apoptozisde İçsel Yol	15
Şekil 2. 3. Apoptozisde Dışsal Yol	16
Şekil 2. 4. Kornu Amonis Bölümleri	21
Şekil 3. 1. May time 0804 Animal Treadmil ve Özellikleri.....	23
Şekil 3. 2. 35 x 35 x 35 cm Boyutlarında Şeffaf Cam Kafesler	25
Şekil 3. 3. PTZ Skorlaması	26
Şekil 3. 4. Beyin Dokularının Çıkarılması.....	26
Şekil 4. 1. Grupların Bcl2 Protein Ortalamalarının Grafik Görünümü	33
Şekil 4. 2. Bcl2 Protein Örnek Boyama	33
Şekil 4. 3. Grupların Bax Protein Ortalamalarının Grafik Görünümü	34
Şekil 4. 4. Bax Protein Örnek Boyama	33
Şekil 4. 5. Grupların Kaspas3 Enzim Ortalamalarının Grafik Görünümü	35
Şekil 4. 6. Kaspaz3 Örnek Boyama	33
Şekil 4. 7. Grupların Tunel Boyama Ortalamalarının Grafik Görünümü	36
Şekil 4. 8. Tunel Örnek Boyama	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Deneysel Hayvan Modelleri ve Modelleri Oluştururken Kullanılan Yöntem.	9
Tablo 2. 2. Kimyasal Olarak İndüklenen Nöbet Modellerinin Bazıları	10
Tablo 2. 3. Kaspaz Ailesinin Alt Üyeleri	13
Tablo 2. 4. Epilepsili Bireylerde Spor Branş Risk Tablosu	18
Tablo 3. 1. Deney Grupları ve Uygulanan Yöntemler	24
Tablo 3. 2. Hafif Düzey Koşu Bandı Protokolü.....	27
Tablo 3. 3. Orta Düzey Koşu Bandı Protokolü	27
Tablo 3. 4. Yüksek Düzey Koşu Bandı Protokolü	28
Tablo 4. 1. Grupların Tanımlayıcı İstatistik Bulguları.....	32
Tablo 4. 2. Grupların Kruskal Wallis test bulguları.....	37



1. GİRİŞ

Apoptoz, morfolojik, biyokimyasal ve moleküler olaylarla karakterize edilen, programlı hücre ölümü “Programmed cell death (PCD)” olarak adlandırılır. Apoptoz çok hücreli yapıların normal gelişimi ve homeostazı için önemli bir süreçtir (Phaneuf and Leeuwenburgh, 2001). Genel olarak, apoptotik süreçler, yeni hücrelerin oluşumu ile hasarlı veya yaşlanmış hücrelerin ölümü arasındaki dengeyi korumaktadır (Mooren and Krüger 2015). Apoptoz, normal yaşlanma süreci sırasında meydana gelen nöronal hücre ölümünde normal doku homeostazının geliştirilmesi ve korunmasında yaşamsal öneme sahiptir. Bununla birlikte, aşırı apoptoz, yaşla ilişkili, doku ve organların yapı ve işlevlerinde bozulmayı vurgulamaktadır (Leite et al., 2016). Apoptoz ve biyokimyasal mekanizması, 1990'ların ortalarında nöbet kaynaklı beyin hasarı araştırmalarının odak noktası olarak ortaya çıkmış ve ilk çalışmalarda, araştırmacılar, uzun süreli nöbetlerden sonra sıçan beyninden alınan doku örneklerinde in situ 'apoptotik' DNA fragmentasyonu (TUNEL ile tespit edildi) tespit etmiştir (Filipkowski et al., 1994; Pollard et al., 1994). Apoptoz nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, parkinson, epilepsi gibi), inme dahil birtakım bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir (Seo et al., 2014). Epilepsi, tekrarlayan nöbetleri olan, insan yaşamını fiziksel ve mental olarak negatif etkileyen en yaygın nörodejeneratif hastalıklarından biridir. İnme ve status epileptikus (SE) gibi beyin yaralanmalarından sonra nöronların ölüm mekanizması üzerine yapılan araştırmalar, programlanmış hücre ölümünün bir şekli olan apoptozun dahil olduğunu tespit etmiştir (Henshall and Simon 2005). Çeşitli iç ve dış sinyaller, apoptozun başlamasını kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu genler apoptozu başlatan proteinleri (Bax, Fas, p53, vb.) ve apoptozu inhibe eden proteinleri (Bcl-2, Bcl XL) ifade eder. Bu genlerin birbirine oranı hücre için hayatta kalma oranını belirler. Örneğin, Bax'a göre yüksek Bcl-2 seviyeleri hayatta kalmayı desteklerken, ters oran ölümü teşvik eder (Phaneuf and Leeuwenburgh, 2001).

Apoptozis ekstrinsik (ölüm reseptörleri) ve intrinsik (mitokondrial) yollarla gerçekleşir. Apoptotik hücre ölümü fizyolojik bir süreç olup, çok hücreli organizmaların fonksiyonunda ve normal gelişiminde önemlidir. Bcl 2 (B cell lymphoma-2) ailesi ve kaspazlar (cysteinyll aspartate-specific proteinases) programlı hücre ölümünde oldukça önemli rol oynamaktadır. Bcl 2 ailesinin üyeleri pro-apoptotik ve anti-apoptotiktir. Kaspaz ailesinin üyeleri Bcl 2 ailesinden gelen sinyallerle pro-apoptotik ve anti-apoptotik dengeyi etkilemektedir (Renvoize et al.,

1998; Strasser 2000; Ribble 2005). Kaspazlar, bcl-2 familyası proteinleri pro-inflamatuar sitokinler ve serbest radikaller, apoptotik uyarılara verilen mitokondriyal tepkiyi belirleyen apoptotik süreçte önemli rol oynar (Kim et al., 2010).

Apoptoz birçok egzersiz bilimcinin ilgisini çekmiştir çünkü nekrotik hücre ölümüne ek olarak apoptotik hücre ölümünün egzersizle de meydana geldiğini göstermektedir. Nekrotik ve apoptotik hücre ölümü arasında gözlenebilen ve ölçülebilen belirgin farklılıklar vardır. Nekroz, bir hücre yaralanmaya maruz kaldığında meydana gelir ve şişme, hücrenin yırtılması ve iltihaplanma ile karakterize edilir. Bu tip yaralanma tipik olarak eksantrik egzersizde görülür ve gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı ile karakterizedir. Ancak apoptoz, hücre küçülmesi, zar kabarması ve kromatin yoğunlaşması ile karakterize normal, genetik olarak kontrol edilen bir olaydır (Phaneuf and leeuwenburgh 2001).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda egzersiz ve apoptozis düzeyi arasındaki ilişkilerde egzersizin yoğunluğu, türü ve şiddetine bağımlı olarak ölçülen parametrelerde farklı bulgulara rastlanmaktadır (Qin et al., 2017; Mejías-Peña et al., 2017; Sari Sarraf et al., 2016). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik sonuçlar egzersiz ile nörodejenerasyonun önlenemediğini göstermektedir (Kayacan vd., 2016a; Kayacan vd., 2016b; Tutkun vd., 2010; Fariz, 2015; Paschalis et al., 2018, Kayacan vd., 2019b).

Yoğun egzersiz farklı dokularda apoptozu değiştirebilen çeşitli faktörleri modüle eder. Örneğin, glukokortikoidler, büyüme faktörü yoksunluğu, reaktif oksijen türleri (ROS), hücre içi Ca²⁺ seviyelerinde artış ve tümör nekroz faktörü (TNF), apoptozu indükleyebilen sinyallerden bazılarıdır (Duke et al., 1996; Green et al., 1998; Phaneuf and leeuwenburgh 2001). Apoptozu indükleyen birçok ajan da, oksidanlar veya hücrel oksidatif metabolizmanın uyarıcılarıdır. Aksine, birçok apoptoz inhibitörü antioksidan aktiviteye sahiptir veya hücrel antioksidan savunmasını güçlendirebilmektedir (Butke and Sandstrom, 1994).

Qin et al., (2017) yüzme egzersizinin, kaspaz-3 aktivitesini ve apoptoz indükleyici faktörü, sitokrom c, Bax ve bölünmüş-kaspaz-3'ü azalttığını ancak Bcl-2 seviyesini artırdığını tespit etmiştir. Farklı bir çalışmada 8 haftalık dayanıklılık egzersizinin yaşlılarda apoptozu düşürdüğü ifade edilmiştir (Mejías-Peña et al., 2017). Bazı araştırmalarda ise apoptozis/egzersiz arasındaki ilişkinin belirlenmesinde bazı maddelerin etkisinin incelendiği görülmektedir. Örneğin Sari Sarraf et al., (2016),

kreatin monohidrat yüklemesinin, orta yaştaki erkeklerde akut dirence bağlı apoptozu inhibe edebildiğini; bir haftalık kreatin takviyesi ve akut egzersizin apoptozu önlemede yararlı bir strateji olabileceğini bildirmiştir. Leite et al., (2016), yaşlı sıçanlarda diyet ve yüzme egzersizinin, hipotalamusta nöron koruyucu etkiyi hızlandığını; apoptoz ve glial hücre aktivasyonunu azalttığını belirlemişlerdir. Jang et al., (2017) farelerde dayanıklılık egzersizinin striatumda apoptotik hücre ölümünü önlediğini; egzersiz eğitimi yapılmadan önce parkinson benzeri semptomları olan farelerde egzersizin, hayvanların beyinde düşük apoptoz düzeylerinin oluşumuna neden olduğunu gözlemlemiştir. Benzer şekilde Kanter et al., (2016) sıçanlarda düşük yoğunluklu egzersizin, diyabette oksidatif stres ve apoptozu azaltarak miyokard bütünlüğünü koruduğunu ve terapötik koruyucu bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu bağlamda düzenli uygulanan egzersizin nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olan nöron ölümünü azaltarak parkinson, alzheimer ve epilepsi gibi birçok nörodejeneratif hastalığa karşı destek tedavi olarak uygulanabileceği görüşü birçok araştırmacı tarafından benimsenmektedir.

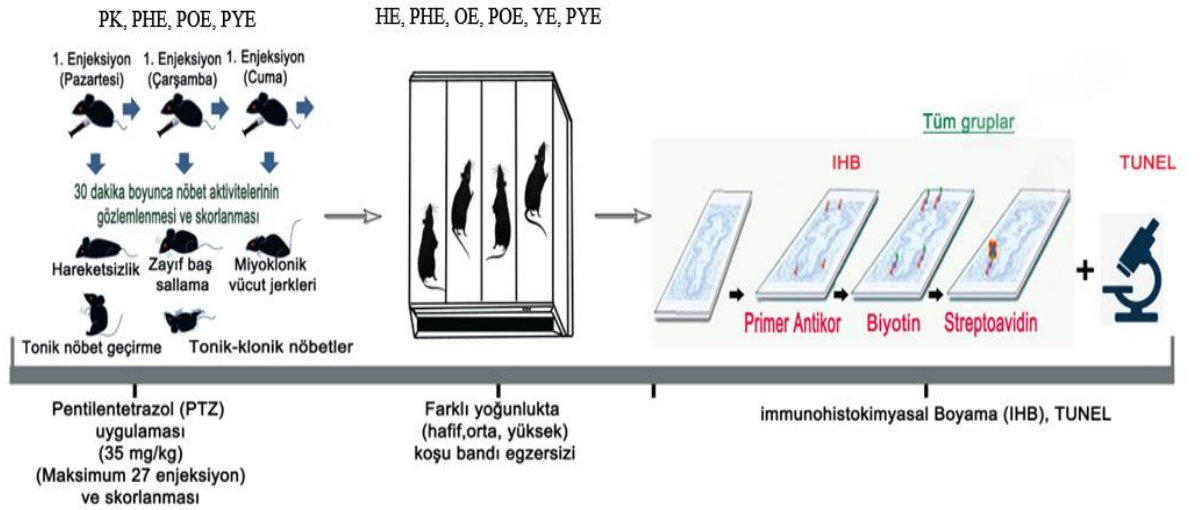
Çalışmanın amacı, sıçanlarda uygulanan kısa, orta ve uzun süreli koşubandı egzersizinin PTZ tutuşma modeli deneysel epilepsi üzerindeki etkilerini histolojik yöntemlerle inceleyerek nöronal hücrelerde oluşan apoptozis üzerine etkisinin tespit edilmesidir. Epileptik deşarjlarla beyinde oluşacak apoptoziste etkili olduğu bilinen mekanizmalardan bcl 2 ve kaspaz-3 düzeyleri birlikte ele alınarak analiz edilecektir. PTZ, GABAA ile birleşmiş klor kanalının selektif blokeridir. PTZ'nin avantajı nispeten daha güvenilir doz cevap ilişkisine sahip olmasıdır. Tutuşma modeli, insanlarda görülen epilepsi hastalığındaki davranışsal ve elektrografik benzerlikler yönüyle kompleks parsiyel epilepsinin iyi bir simülasyonu olarak kabul edilmektedir.

Literatürdeki bulgular incelendiğinde farklı şiddetdeki egzersizin bizim belirlediğimiz modelde apoptozise olan etkisine yönelik bir araştırma tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalarda tek bir egzersiz protokolü kullanılmış ve benzer çalışmalardaki bulgularının da farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Bizim hipotezimize göre bu farklılıkların elde edilmesinde uygulanan egzersiz protokolünün şiddeti ve süresinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yapacağımız çalışma ile literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi amaçlanmıştır.

Fiziksel aktivitenin PTZ modellenen deneysel epilepsi ile oluşturulacak nöronal hasar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla; çalışma tipi, egzersiz modeli ve

yoğunluğu olarak deney hayvanlarında veya insan üzerinde yapılmış başka bir çalışmaya rastlanılmaması, projeyi özgün kılmaktadır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi etyopatogeneze yönelik araştırmalar ve tedavi planlamaları, epilepsinin de tedavi edilme şansını artıracaktır. Otuz dakikadan daha uzun süren bazı nöbetlerinin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda nöronal ölüme sebep olduğu bilinmektedir. Çalışma; sadece epilepside değil, parkinson ve alzheimer gibi farklı dejeneratif hastalıklarda da görülen apoptozis ile gerçekleşen hücre ölüm mekanizmasını anlamamıza ve tedavi seçeneklerinin artmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca bu hastalıklarda egzersizin (yoğunluklarına göre değerlendirilerek) destekleyici bir tedavi seçeneği olup olmayacağını anlamamıza yardımcı olacaktır.

Tezin Akış Şeması;



Şekil 1.1. Tez Çalışmasının Akış Şeması

Tezin problem cümlesi; sıçanlarda uygulanan kısa, orta ve uzun süreli koşubandı egzersizinin PTZ tutuşma modeli deneysel epilepsi üzerindeki etkilerini histolojik yöntemlerle inceleyerek nöronal hücrelerde oluşan apoptozis üzerine etkisinin tespit edilmesidir. Bununla birlikte sunulan çalışmanın hipotezleri şu şekilde sıralanmıştır.

1. Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
2. Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
3. Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.

4. Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.
5. Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
6. Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
7. Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
8. Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.
9. Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
10. Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
11. Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
12. Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Tanımı ve İnsidansı

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen, nöron hücrelerinin aşırı ve ani deşarjları sonucunda tekrarlayan nöbetlere sebep olan, motor, duysal, otonom, bilişsel bileşenlerden oluşan, kronik, nörolojik bir bozukluktur.

Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre her yıl yaklaşık 5 milyon kişiye epilepsi teşhisi konmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde, her yıl epilepsi teşhisi konan 100.000 kişiden 49'unun olduğu tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu rakam 100.000'de 139'a kadar çıkabilir (World Health Organization, 2022).

Alta yatan birçok hastalık mekanizması epilepsiye yol açabilse de, dünyadaki vakaların yaklaşık %50'sinde hastalığın nedeni hala bilinmemektedir. Epilepsinin nedenleri şu kategorilere ayrılır: yapısal, genetik, bulaşıcı, metabolik, bağışıklık ve bilinmeyen. Örneğin;

- Doğum öncesi veya perinatal nedenlerden kaynaklanan beyin hasarı (örneğin doğum sırasında oksijen kaybı veya travma, düşük doğum ağırlığı)
- İlişkili beyin malformasyonları ile konjenital anormallikler veya genetik durumlar
 - Ciddi bir kafa travması
 - Beyne giden oksijen miktarını kısıtlayan bir felç
 - Menenjit, ensefalit veya nörosistiserkoz gibi beyin enfeksiyonu
 - Belirli genetik sendromlar

Nöbet, beyinde anormal, aşırı ve hipersenkron olarak ateşlenen serebral kortekste bir grup nöronun düzensiz elektriksel aktivitesi olarak tanımlanır.

2.2. Epilepsi Etyolojisi

Epilepsiler başlıca iki gruba ayrılmıştır.

Primer ya da idiyopatik epilepsi; Bu tür epilepsiler, jeneralize nöbetlerin büyük bir bölümünü oluştururlar ve genellikle genç erişkinlik ve çocukluk döneminde başlarlar ve genellikle genetik bir yatkınlık söz konusudur. Bu tür epilepsiler, nedeni

bilinmeyen ve genetik yatkınlık gösteren epilepsiler olarak tanımlanır. Bu nedenlerle, primer veya idiyopatik epilepsi, özel bir sınıflandırma için kullanılır.

Sekonder epilepsi; Tekrarlayıcı epilepsi olarak tanımlanana sekonder epilepsi, değişik kökenli nedenlerden kaynaklanan kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülür (Fisher et al., 1997; Nelson and Ellenbreeg, 1987). Sekonder epilepsi, beyinde bilinen bir yapısal veya metabolik hastalık nedeniyle oluşan nöbetlerdir. Bu tür nöbetler, beyinde mevcut olan bir hastalığın etkisiyle ortaya çıkar ve bu hastalık nedeniyle tekrarlayabilir. Sekonder epilepsi, özel bir sınıflandırma için kullanılır ve nöbetlerin nedenini belirlemek için önemlidir. Kalıtım, beyin patolojileri, sistematik patolojik süreçler ise epilepsinin etyolojisinde yer alan bazı süreçlerdir.

2.3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

İlk kez 1969 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesiyle, epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının temelleri atılmıştır. Bu sınıflandırma, zaman içinde güncellenmiş, geliştirilmiş ve halen kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma, nöbetlerin özelliklerine göre yapılmıştır ve nöbetlerin seyri, etkileri ve tedavileri için kullanılmaktadır. Epilepsi klinik bilgilere ve elektroensefalografi (EEG) değişikliklerine göre basitçe üç gruba ayrılabilir. Bu gruplar, jeneralize nöbetler, parsiyel nöbetler ve sınıflandırılmayan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler, vücudun tüm beyin alanlarını etkileyen nöbetlerdir ve tonik klonik, miyoklonik ve absans gibi farklı çeşitleri olabilir. Parsiyel nöbetler ise, belirli bir beyin bölgesini etkileyen nöbetlerdir ve basit parsiyel ve kompleks parsiyel gibi farklı çeşitleri olabilir. Sınıflandırılmayan nöbetler ise, jeneralize ve parsiyel nöbetlerin özelliklerini bir arada taşıyan veya belirli bir sınıflandırma kriterine uymayan nöbetlerdir ve uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler gibi örnekleri olabilir (Bambal et al., 2011).

Epileptik olayların sınıflandırılmasının gerekliliği çok eskiden beri bilinmektedir. Masland, çoğunluğun kabul ettiği tek bir sınıflandırmanın yapılmasını, altta yatan nedenlerin anlaşılması, bilimsel araştırmaların ilerletilmesi ve sonuçların karşılaştırılması konusunda atılacak ilk adım olarak görmüştür (Masland, 1974).

Uluslararası Epilepsi Derneği'nin (ILAE) epilepsilerin sınıflandırılmasını yaparken nöbetin tipi, EEG kaydının iktal ve interiktal özellikleri, anatomik yapı, yaş ve etyoloji gibi kriterleri göz önüne alarak yapmıştır. ILAE'nin 1969 yılında yaptığı

sınıflandırma 1981 yılında yeniden düzenlenmiştir. Son güncel sınıflandırma ise 2017 yılında nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması ile literatüre kazandırılmıştır.



Şekil 2. 1. Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflandırılması (ILAE 2017) (Fisher et al., 2017)

2.4. Epileptogenez

Epileptogenez, önceden normal olan bir beyin ağının artan nöbet duyarlılığına doğru işlevsel olarak değiştirildiği ve böylece spontan tekrarlayan nöbetler (SRS'ler) oluşturma olasılığının arttığı süreçtir. Genel olarak normal beyin ağı ile ilk klinik nöbetin ortaya çıkışı arasındaki zamanı tanımlayan pragmatik veya operasyonel bir terim olan “gizli dönem” bağlamında düşünülmüştür.

Bununla birlikte, birçok çalışma, ilk spontan nöbetten sonra SRS'lerin sıklığının ve şiddetinin artmaya devam ettiğine dair kanıtlar sağlamıştır (Bertram and Cornett 1993, Williams et al., 2009, Pitkanen et al., 2015).

Epileptogenez mekanizmasının anlaşılması, yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesinde oldukça önemlidir. Bu mekanizmayı incelemek için hayvan modellerinin olması oldukça önemlidir.

2.5. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modellerinin patofizyolojik etkilerini değerlendirme ve yeni etkili anti-epileptik ilaçlar (AED) arama amacıyla deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Ayrıca yapılacak olan çalışmaların amacı hangi epilepsi modelinin

seçilmesi gerektiğini belirlemede oldukça önemlidir. Yeni ilaçlar geliştirmek, epileptik olaylar ile temel olayların gelişimi arasındaki ilişkileri belirlemek (Akdoğan ve Yonguc, 2011), ve mekanizmaları keşfetmek bu tür çalışmaların üç temel amacı olabilir. İdeal sayılacak bir epilepsi modelinin ise insanlarda ki nöbetlere benzer, kendiliğinden tekrarlayan, nöbet sıklığının yeterli olması gereken ilaçların akut ve kronik etkilerini test edilmesi ve EEG paterni, ilgili epilepsi tipine benzer olmalıdır (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

Ancak, bütün bu ölçütleri karşılayan tek bir tip yoktur. Genel olarak çalışmalarda, insanlarda ki gibi bir nöbetten ziyade, sınıflandırma epileptik modelin oluşumuna göre yapılır (Akdoğan ve Yonguc, 2011).

Tablo 2. 1. Deneysel Hayvan Modelleri ve Modelleri Oluştururken Kullanılan Yöntem (Özkan,2020).

Epilepsi Modeli	Etken veya epilepsi oluşturma yöntemi
Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri	Penisilin, bikukulin, pikrotoksin, striknin, kolinerjik, antikolinerjik maddeler,
	Akut elektriksel uyarı
	GABA kesilmesi
	Neokorteks ve hipokampus dilimleri
Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri	Beyin kabuğuna metal uygulanması; alüminyum, kobalt, nikel, krom, kalay, tungsten, bizmut, çinko, berilyum, kadmiyum, demir, civa, titanyum, vanadyum, kursun,
	Işın verme
	Soğutma
Kompleks parsiyel epilepsi modelleri	Kainik asit
	Tetanoz toksini
	Kindling (tutuşma) modeli
	Prepriform korteks
Petit mal epilepsi modelleri	Gama-Hidroksi Bütirat
	Genetik
	Opioid peptid
	Penisilin
Grand mal (jeneralize tonik klonik) epilepsi modelleri	Büyük nöbet
	Odyojenik fare, Fotosensitizasyon
	Etanol
	Pentilentetrazol, penisilin
	Maksimal elektroşok (MES)

Status epileptikus modelleri	Lityum pilokarpin
	Kobalt homosistin
	Elektrik situmilasyonu

Hayvan çalışmalarının geneli sıçanlar üzerinde yapılmaktadır. Epilepsinin deney hayvanları modelleri genellikle hem anormal hem de normal beyin fonksiyonunun gerekli nöronal yapı ve mekanizmaları araştırmak amacıyla yapılmaktadır.

Tablo 2. 2. Kimyasal Olarak İndüklenen Nöbet Modellerinin Bazıları (Bambal et al., 2011)

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

2.6. PTZ ile Oluşturulan Nöbet Tipleri

Pentilentetrazol (PTZ) fare, sıçan, kedi ve primatlarda parenteral yoldan verildiğinde konvülsif etkileri oluşturan bir tetrazol türevidir. PTZ uygulanmasının ardından başlayıp ve devam eden, jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açabilen miyoklonik kasılmalar oluşturur. Bu nedenle, PTZ'nin dikkatli bir şekilde kullanılması gerekir ve uygun dozlarda verilmesi önemlidir (Özkan, 2020).

PTZ doz ayarlaması oldukça önemlidir. PTZ intravasküler (iv) olarak yaklaşık 50 mg/kg ya da intraperitoneal (ip) olarak 100-150 mg/kg dozunda tonik klonik nöbet

oluşturmaktadır. PTZ'nin daha düşük dozlarında ise azalmış davranış yanıtı ve daha uzun nöbet öncesi evreleri görülmektedir. PTZ fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde çözdürülerek hazırlanmaktadır (Bambal et al., 2011). Genel olarak PTZ skorlaması;

PTZ'nin belirtilen spesifikasyonlarında verildiğinde tonik klonik nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu tür nöbetler, genel bir etki gösterir ve kasılmaların yaygın olmasına neden olur. PTZ'nin dozunun doğru bir şekilde uygulanması, nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlar ve aynı zamanda PTZ'nin yan etkilerini azaltır.

2.7. Hücre Ölümü

Vücudumuzdaki her hücre doğar, çoğalır (proliferasyon), farklılaşır (diferansiasyon) belirli bir süre yaşar ve zamanı gelince ölür (Apoptozis, nekroz vb.). Hücrelerin ölmesi ve çoğalması arasında kontrollü bir denge yani doku homeostazisi (yapım/yıkım) vardır. Bu denge proliferasyon/Apoptozis dengesine bağlıdır.

Apoptozis;

- Embriyonun ilk oluşumundan ölümüne kadar geçen süreyi kapsar
- Enerjiye (ATP) ihtiyaç duyar
- Genelde fizyolojik bir olaydır
- Doku homeostazisinden (yapım-yıkım) sorumludur
- RNA ve protein sentezine gerek duyar
- Diğer hücrelerden uzaklaşarak enflamasyona sebep vermez
- Hücre büzülür, küçük yapılar oluşturur ve ardından bu yapılar makrofajlar tarafından sindirilir

Nekroz;

- Fizyolojik bir olay değildir
- Hücresel şişme görülür
- Çeşitli dış etkenler sebebiyle meydana gelir
- Çevresindeki dokulara zarar vererek enflamasyona sebep olur
- Kontrol edilemeyen patolojik hücre ölümüdür

2.7.1. Apoptozis

Apoptozis, organizmanın normal işleyişi esnasında görülen ve düzenli olarak sürmesi gereken bir tür hücre ölüm şeklidir. Apoptozis organizmada doğru bir şekilde

işlemelidir. Ölmesi gereken hücrelerimiz zamanında ve gerekli sayıda ölmelidir. Bir şekilde hızlanmış veya yavaşlamış bir apoptozis patolojik bir süreci işaret eder.

Apoptoz kelimesi ilk kez 1972 yılında morfolojik olarak farklı bir hücre ölüm (intihar) tipini tanımlama için kullanılmıştır (Kerr et al., 1972). Apoptozis, hücrelerin programlanmış ve koordineli ölümü, kısacası hücre intiharıdır. Genel olarak genlerle düzenlenen, programlı, protein sentezi RNA ve enerjiye gereksinim duyan, organizmada homeostazı (uyumu) koruyan bir olaydır. Nörodejeneratif hastalıklar, inme dahil birtakım bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Seo et al., 2014). Memeli hücrelerinde otofajinin ve apoptozun sinyal yolları, hücre içi homeostaza duyarlıdır; toksinler, besinlerin yetersiz veya aşırı alımı ve egzersiz gibi eksotik stres ile aktiveleştirilebilir veya deaktive edilebilir (Fan et al., 2017). Apoptozun başlaması, kaspazlar olarak bilinen bir dizi sistein-aspartik proteazın aktivasyonuna bağlıdır. Başlatıcı kaspazlar ve efektör kaspazlar olmak üzere iki kategoride kaspazlar vardır (Darcy, 2019). Aktive olan enzimler (kaspazlar) hücrenin kendi DNA'sı, sitoplazmik ve nükleer proteinlerini sindirerek olayı başlatır ve hücre apoptotik parçalara ayrılarak ortadan kaldırılır.

Işık (veya tercihen elektron) mikroskobu yardımıyla bakıldığında, apoptotik hücrenin özellikleri arasında kromatin yoğunlaşması ve nükleer parçalanma (piknoz), plazma zarı kabarması ve hücre küçülmesi bulunur. Sonunda hücreler, inflamatuvar bir yanıtı teşvik etmeden fagositozla temizlenen küçük zarla çevrili parçalara (apoptotik cisimler) ayrılır. Apoptotik cisimlerin salınması, Yunanca'da "düşmek" anlamına gelen ve sonbaharda yaprak döken ağaçlardan yaprakların düşmesi kavramlarını çağrıştıran "apoptoz" terimi ile tanımlanır (Reed, 2000).

Apoptozis çok sayıda ve çeşitte mediyatör tarafından düzenlenir. Bunlar arasında bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), bazı genler ve proteinler (p53) ve organeller (mitokondri) bulunmaktadır. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Seramid, plazma membran hasarına karşı bir sinyaldir. P53, çok hücrelilerde hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ve tümör supressor (baskılayıcı) bir genidir. Radyasyon ya da kemoterapi etkisiyle DNA hasarı oluştuğunda eğer hasar onarılabilecek düzeydeyse DNA tamir genleriyle hücreye kendini tamir etme olanağı tanır; eğer hasar onarılamayacak durumdaysa apoptozisi indükler (Kerr et al., 1972).

Apoptozisin gerçekleştirilmesinde düzenleyici moleküller (pro ve anti apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri, apoptoz inhibitörleri), efektör moleküller (Kaspazlar) ve adaptör moleküller (Apaf-1) rol oynarlar.

2.7.2. Düzenleyici Moleküller

Apoptozis esas olarak Bcl-2 ailesine ait olan bir dizi protein tarafından kontrol edilir. Bu ailede apoptozu indükleyenler (proapoptotikler) Bax, Bim, Bak, Bok, Bad, Bid, Bcl-xs; apoptozu inhibe edenler (antiapoptotikler) ise Bcl-2, Bcl-XL1, Mcl-1 gibi isimler alırlar. Hücrenin canlılığı bu ailenin antiapoptotik ve proapoptotik üyelerinin nispi oranına bağlıdır. Çünkü oranın fazlaşması veya azalması apoptozisin inhibisyonu veya aktivasyonu ile sonuçlanır.

2.7.3. Efektör Moleküller

Apoptozun başlatılması ve yürütülmesi, sinyal molekülleri, reseptörler, enzimler ve gen düzenleyici proteinler dâhil olmak üzere bir dizi molekülün iş birliğini gerektirir. Bunlar arasında apoptoz proteini (IAP) inhibitörü, Bcl-2 ailesi proteinleri gibi çeşitli moleküller tarafından düzenlenen kaspaz-kaskad sinyal sistemi apoptoz sürecinde hayati öneme sahiptir (Fan et al., 2005).

Tablo 2. 3. Kaspaz Ailesinin Alt Üyeleri (Fan et al., 2005)

Alt Aile	Rol	Üye
Grup 1	Başlatıcı Kaspazlar	Kaspaz- 2
		Kaspaz- 8
		Kaspaz- 10
		Kaspaz- 9
Grup 2	İnfazcı Kaspazlar	Kaspaz- 3
		Kaspaz- 7
		Kaspaz- 6
Grup 3	İnflamasyonda Kaspazlar	Kaspaz- 1
		Kaspaz- 4
		Kaspaz- 5
		Kaspaz- 11
		Kaspaz- 12
		Kaspaz- 13
		Kaspaz- 14

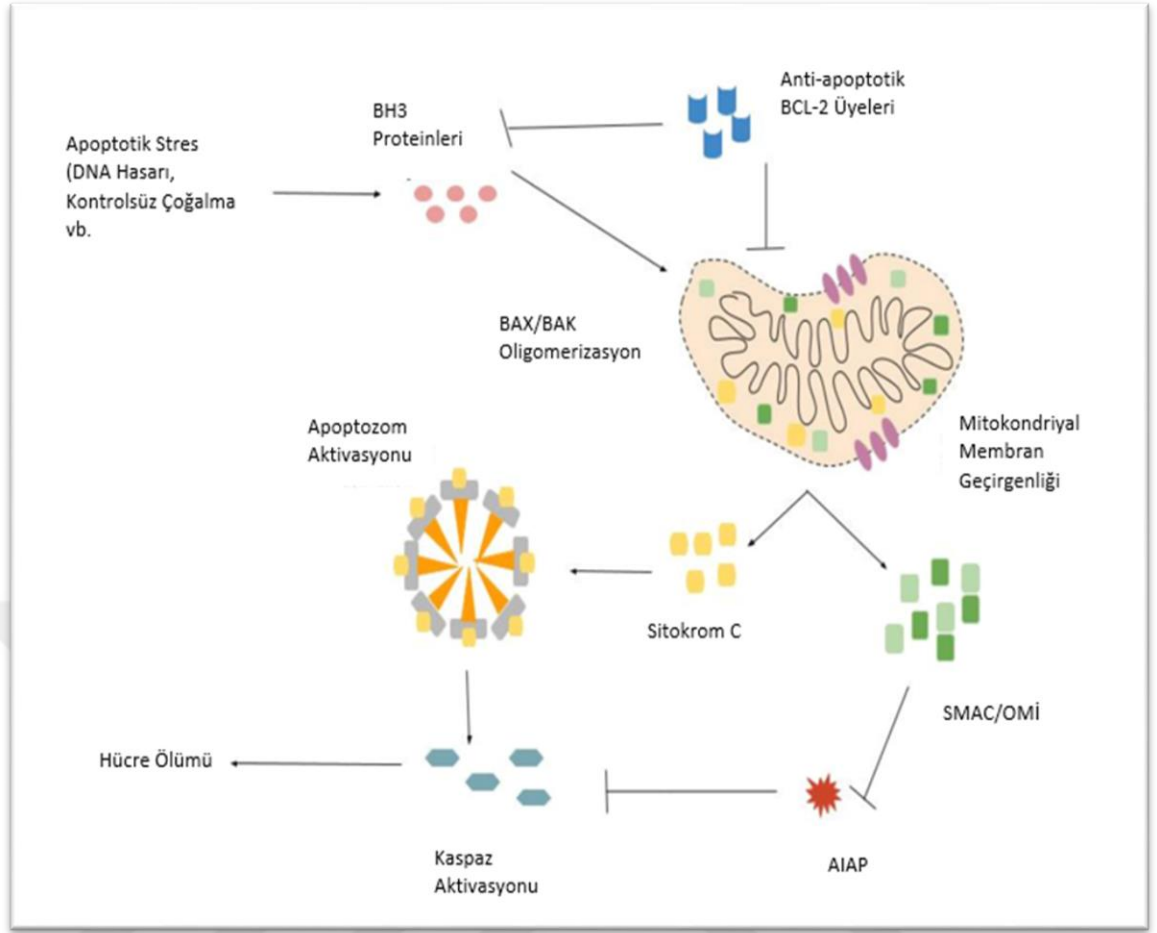
Epilepsili bireylerde morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında genellikle araba kullanmak, çalışmak gibi temel olayları yaparken kendilerini kısıtlamak zorunda kalırlar.

2.7.4. Adaptör molekül

Apoptozis proteaz aktive edici faktör olan (APAF-1) apoptozisi başlatan sitoplazmik bir proteindir. Apoptozis spesifik ligand-reseptör etkileşimiyle indüklenebilir. Apoptozis inhibitör proteinleri ise kaspaz-3, 7 ve 9'a bağlanarak onları inhibe eden antiapoptotik proteinlerdir. Bunlar kaspaz aktivasyonunu ya mitokondriyal yolda ya da ölüm reseptör yolağında inhibe ederler ve böylece apoptozisi inhibe etmiş olurlar.

2.7.5. İçsel Yol

Apoptozun içsel mekanizması, mitokondri ve mitokondriyal proteinleri kullanılır. Bu yol için ek uyarılar, büyüme faktörü yoksunluğu, fazla Ca^{2+} , DNA'ya zarar veren moleküller, oksidanlar ve mikrotübül hedefleyen ilaçları içerir. Genel yol, BCL-2 protein ailesi tarafından düzenlenir (Zaman vd., 2014). Çeşitli apoptotik uyarılar, sadece BH3 içeren proteinlerin regülasyonu ile sonuçlanır ve bunlar daha sonra hem BAX hem de BAK'ı aktive eder. Aktive edildikten sonra BAX ve BAK oligomerleşir, bu da mitokondriyal dış zar geçirgenliğine (MOMP) yol açar. MOMP, içsel apoptozun belirleyici olayıdır ve geri dönüşü olmayan nokta olarak kabul edilir (Lopez et al., 2014).

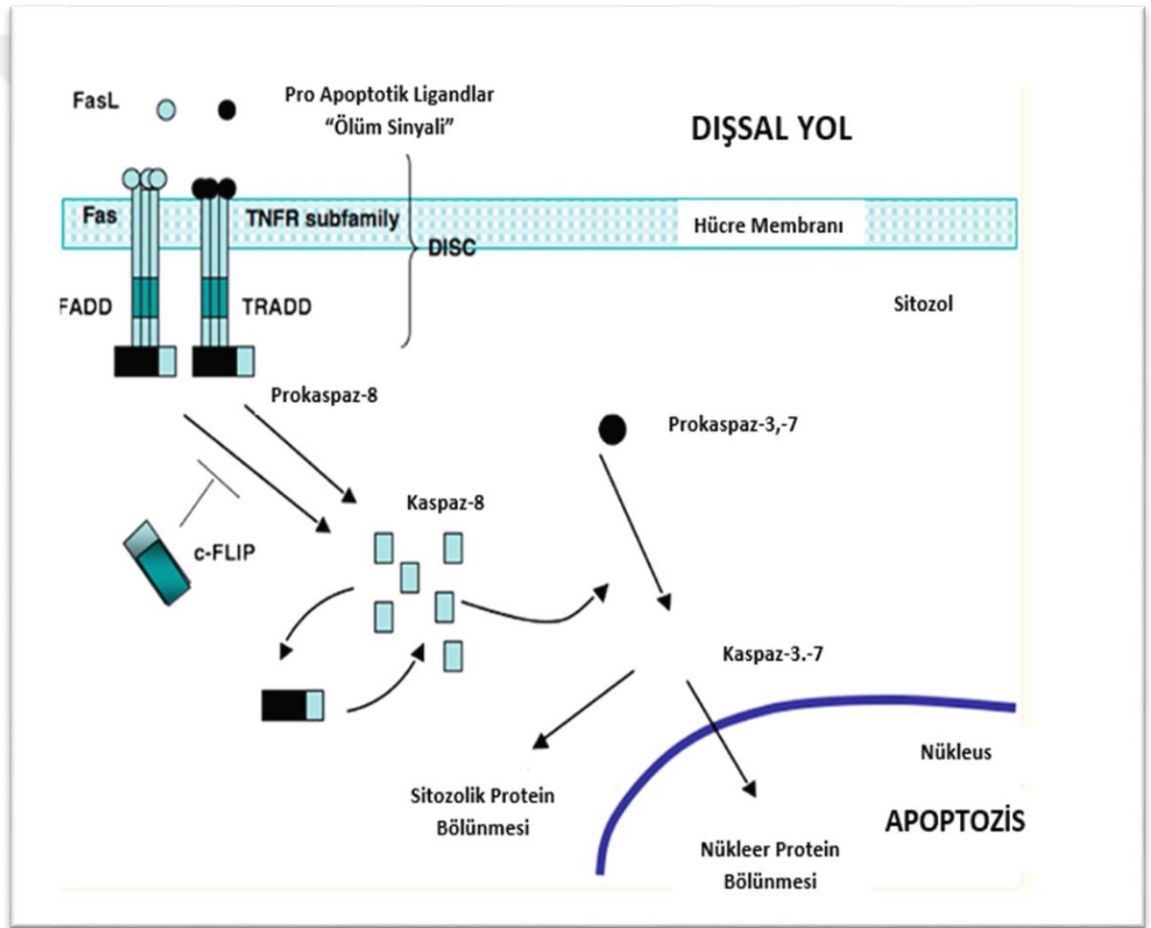


Şekil 2. 2. Apoptozisde İçsel Yol (Pfeffer and Singh 2018)

Geçirgenlik, sitokrom c, kaspazın ikinci mitokondri türevli aktivatörü (SMAC) ve Omi gibi zarlar arası proteinlerin salınmasına izin verir. Sitokrom c'nin salınması üzerine apoptozom, sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1), dATP ve prokaspaz-9'dan oluşur. Apoptozom içinde procaspase-9, cellat kaspaz-3 ve -7'yi aktive eden kaspaz-9'a dönüştürülür. Cellat kaspazlar, hızla hücre ölümüne yol açan proteinleri parçalamaya başlar. Hücre ölümünü sağlayan içsel apoptoz için ek adımlar vardır. Omi, kaspaz fonksiyonunun endojen bir inhibitörü olan X'e bağlı apoptoz protein inhibitörünü (XIAP) inhibe eder. SMAC, apoptoz sırasında apoptoz proteinlerinin (IAP) inhibitörünü inhibe etmek için salınır, böylece apoptozom oluşuktan sonra apoptoz devam eder. Kaspazlar aktive edilmezse MOMP ayrıca hücre ölümüne yol açacaktır (Pfeffer and Singh 2018).

2.7.6. Dışsal Yol

Ekstrinsik yol, apoptozu indüklemek için hücre dışı sinyalleri kullanır. Ölüm ligandları olarak da bilinen hücre ölüm sinyalleri, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ölüm reseptörlerine bağlanır. Bazı ölüm ligandları, Fas ligandı (Fas-L), TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) ve tümör nekroz faktörünü (TNF) içerir. Ölüm reseptörüne bir adaptör protein alınır. Bağdaştırıcı proteinler, Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) içerir (Goldar et al., 2015). Başlatıcı prokaspaz 8 ve 10, adaptör proteine bağlanarak ölüme neden olan sinyal kompleksini (DISC) oluşturur.



Şekil 2. 3. Apoptozisde Dışsal Yol (Mauria et al., 2008)

Prokaspazlar, adaptör proteinine bağlanan bir ölüm efektör alanına sahiptir. Prokaspaz 8 ve 10, DISC tarafından aktive edilir. Cellat kaspazlar-3, -6 ve -7 daha sonra aktive edilir ve hücre ölümüne yol açan proteinlerin ve hücre iskeletinin bölünmesini başlatır. DISC, kaspaz-8'e homolog olan ancak kaspaz aktivitesi olmayan

c-FLIP inhibitörü tarafından düzenlenir (Pfeffer and Singh 2018). Ekstrinsik ve intrinsik yollar, kaspaz-8'in aktivasyonundan sonra birleşir.

2.8. Egzersiz

Fiziksel aktivite, günlük yaşamımızda kas ve eklemlerimizi kullanarak enerji harcanmasını içeren, kalp ve solunum hızını artıran, farklı şiddetlerde yapılabilen ve yorgunlukla sonuçlanan aktiviteler olarak tanımlanmaktadır (Baltacı, 2008; Thompson et al., 2009). Fizikse aktivitenin fiziksel uygunluk düzeyi, dayanıklılık, kuvvet ve esneklikte artış, kemik ve kaslarda kuvvet artışı, sosyal ilişkilerde iyileşme, özgüven artışı gibi birçok yararlı etkisi bulunmaktadır (Thompson et al., 2009). Egzersiz ise fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek, sürdürmek amacıyla planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlayan bir fiziksel aktivitenin alt kategorisidir (Bruno et al., 2014). Egzersizin kas kuvvetini, dayanıklılığını, esnekliğini arttırma, kiloyu azaltma ve koruma yanı sıra kardiyovasküler hastalık ve tromboz riskini azaltma, kan yağ ve glikoz düzeylerini düşürme, psikolojik durumu ve uyku kalitesini düzeltme, kemik mineral yoğunluğunu arttırma, bazı kanser tiplerini ve kronik ağrıyı azaltma gibi birçok olumlu etkileri vardır (Lee et al., 2012)

Egzersiz, temel olarak kasların aktivitelerini büyük oranda artırmasıyla karakterize bir faaliyettir. Bu nedenle, kardiyovasküler sistemin egzersiz sırasında temel görevi çizgili kas dokusunun artan oksijen ihtiyacının karşılanmasına yönelik değişiklikler yapmak, yani, çizgili kas dokusuna gerçekleşen kan akımını arttırmaktır (Uzun, 2016).

Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve kas-iskelet sistemi birlikte çalışır. Egzersiz sırasında ATP'nin karşılanması için iki yol vardır; aerobik veya anaerobik yol. Hangi yolun ne zaman kullanılacağı egzersizin süresine veya şiddetine göre değişir (Idorm and Straten, 2017).

2.9. Epilepsi ve Egzersiz

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve epilepsili kişilerin fiziksel egzersiz uygulaması, bilim dünyasında tartışma konusu olmuştur. Epilepsi için en yaygın tedaviler arasında AED, epilepsi cerrahisi ve vagus siniri stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, ketojenik diyet gibi terapiler yer alır (Arida et al., 2021). Epilepsi için geleneksel tedavilerin yanı sıra, epilepsinin önlenmesi ve tedavisi için alternatif nöroprotektif ve antiepileptojenik yaklaşımlar kullanılmıştır. Bunlar arasında, fiziksel

egzersiz, epilepsi için yardımcı bir tedavi şekli olarak başarılı bir şekilde belirtilmiştir. Egzersiz, epilepsinin nüfus ve sağlık sistemi üzerindeki yükünü azaltmak için güvenli, farmakolojik olmayan ve düşük maliyetli bir yaklaşım olarak düşünülmelidir. Klinik araştırmalar tutarlı bir şekilde göstermiştir ki, düzenli egzersiz epilepsiyi olumlu etkilemektedir (Eriksen et al., 1994; Nakken, 1999). Fiziksel egzersiz programlarından sonra nöbet sıklığında bir azalmanın yanı sıra daha sonra uyarılmış nöbetlere duyarlılıkta bir azalma olduğunu göstermektedir (Arida et al., 2021; Kayacan vd., 2016a; Kayacan vd., 2016b; Tutkun vd., 2010; Peixinho-Pena et al., 2012). Ayrıca yaşam boyunca düzenli egzersiz, gelişen epilepsiye karşı dayanıklılık ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuyu araştıran ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, düzenli egzersizin düşük epilepsi insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Nyberg et al., 2013).

Tablo 2.5. Epilepsili Bireylerde Spor Branş Risk Tablosu (Capovilla et al., 2016)

Grup 1 Risk Yok	Grup 2 Orta Risk	Grup 3 Riskli
Atletizm (2. Grupta listelenenler hariç)	Alp disiplini (Kayak)	Havacılık Sporları
Toplu temas sporlarının çoğu	Okçuluk	Tırmanma/Dağcılık
Beyzbol	Atletizm, biatlon, triatlon, modern pentatlon	Kule atlama dalış
Basketbol	Kano	At yarışı (rekabetçi)
Kriket	Olası yaralanmalara ilişkin toplu temas sporları	Motor sporları
Çim hokeyi	Bisiklet	Paraşütle atlayış
Futbol	Eskrim	Rodeo
Ragbi	Cimnastik	Tüplü dalış
Voleybol	At binme	Kayakla atlama
Körling	Buz hokeyi	Tek kişilik yelken
Dans	Atıcılık	Sörf, rüzgar sörfü
Golf	Kaykay	
Raket sporları	Paten	
Bowling	Snowboard	
	Yüzme	
	Su kayağı	
	Ağırlık kaldırma	

2.10. Apoptozis ve Egzersiz

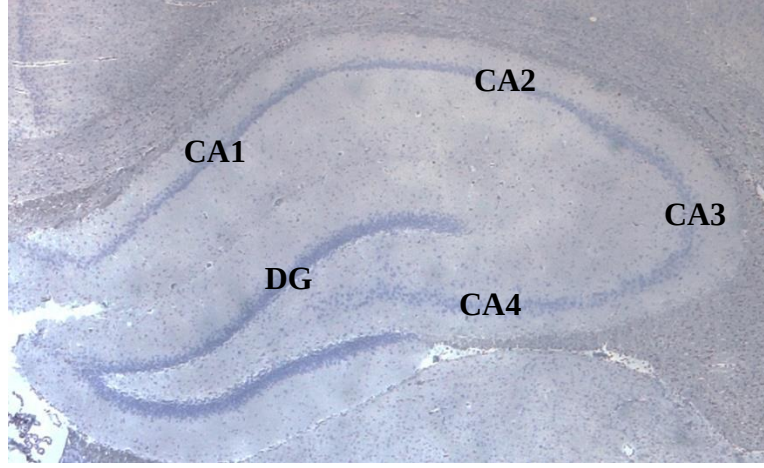
Apoptoz, spesifik morfolojik, biyokimyasal ve moleküler olaylarla karakterize edilen, yüksek oranda düzenlenmiş bir hücre ölümü şeklidir (Steller, 1995). Apoptoz, çok hücreli organizmaların normal gelişimi için gereklidir (Duke et al., 1996) ve sağlıklı yetişkin dokularında hücre döngüsünde yer alır (Carraro and Franceschi, 1997). Apoptoz ayrıca tümör hücreleri gibi istenmeyen ve potansiyel olarak tehlikeli hücrelerin uzaklaştırılmasında kritik bir rol oynar (Williams, 1991). Kanseri, AIDS, Alzheimer ve romatoid artrit gibi hastalıkların, anormal apoptoz regülasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Duke et al., 1996). Son zamanlarda, apoptoz birçok egzersiz bilimcisinin ilgisini çekmiştir çünkü nekrotik hücre ölümüne ek olarak, apoptotik hücre ölümünün de egzersizle meydana geldiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Phaneuf and Leeuwenburgh, 2001). Apoptoz ve nekroz arasındaki farkları anlamak, aşırı apoptotik hücre ölümünü azaltmak için olası terapötik müdahalelere yol açabilir. Egzersiz, elektron taşıma zinciri (ETC) tarafından oksidan üretiminde ve Ca^{2+} konsantrasyonundaki artışların neden olduğu fazla oksidan üretime neden olur. Oksidanlar, glutatyon (GSH), ATP, NADH seviyeleri ve oksidatif mitokondriyal DNA hasarı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Tümör nekroz faktörü ve glukokortikoidler gibi diğer faktörler, benzer etkilere sahip olabilir veya hücre ölümüne neden olan farklı mekanizmalarla çalışabilir. Tüm bu faktörler, Bcl-2, Bcl-XL ve Bax gibi mitokondriyal proteinleri etkiler ve mitokondriden sitokrom c salınımına yol açar. Sitokrom c salınımı "dönüşü olmayan noktaya" yol açar ve kaspazları aktive ederek apoptozla sonuçlanır. Mitokondriyal zarlar arası boşlukta bulunan apoptoz indükleyici faktör (AIF) gibi mitokondriden salınan diğer proteinler kaspazdan bağımsız olarak ve çekirdeğe yer değiştirerek büyük ölçekli DNA parçalanmasına neden olur (Phaneuf and Leeuwenburgh, 2001). Önemli miktarda DNA hasarı, anti- ve proapoptotik proteinlerin ekspresyonunu değiştirebilir ve apoptotik süreci başlatabilir.

Yapılan çalışmalarda egzersiz ve apoptozis düzeyi arasındaki ilişkilerde egzersizin yoğunluğu, türü ve şiddetine bağlı olarak ölçülen parametrelerde farklı bulgulara rastlanmaktadır (Kwak et al., 2006; Peterson et al., 2008; Qin et al., 2017; Mejías-Peña et al., 2017; Sari Sarraf et al., 2016). Yorucu egzersiz, çeşitli dokularda apoptozu değiştirebilen bazı faktörleri modüle eder. Lenfositlerde ve iskelet kasında meydana gelen, egzersizle indüklenen apoptoz için çalışmalar mevcuttur (Duke et al.,

1996; Green ve Reed, 1998; Mignotte and Vayssiere, 1998; Podhorska et al., 1998). Direnç egzersizi ile beraber dayanıklılık sonrası apoptozis artışı tespit edilmiştir. Özellikle, maraton koşusu, yoğun koşu bandı egzersizleri ve ergometre bisikletine benzer yükleme yapılan egzersizlerin ardından bu dokularda apoptozis artışı gözlenmiştir (Mooren et al., 2022; Mooren et al., 2004; Atamaniuk et al., 2008). Yoğun egzersiz ile apoptoz oluşumunu destekleyen çalışmaların dışında, düzenli egzersizin hücre apoptozunu azalttığını destekleyen çalışmalarda mevcuttur. Kwak et al., (2006) 12 haftalık orta şiddette aerobik antrenmanın sıçanların kalp dokusunda kaspaz-9, kaspaz-3 ve Bax/Bcl-2 oranlarını düşürerek apoptoza karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir aynı şekilde Peterson et al., (2008) 9 haftalık orta yoğunlukta aerobik aktivitenin, obez sıçanlarda kalp dokusunda Bax düzeylerini düşürebildiğini ve kaspazların aktivitesini ve DNA parçalanmasını azaltabildiğini bulmuşlardır. Qin et al., (2017) yüzme egzersizinin, kaspaz-3 aktivitesini ve apoptoz indükleyici faktörü, sitokrom c, Bax ve bölünmüş-kaspaz-3'ü azalttığını ancak Bcl-2 seviyesini artırdığını tespit etmiştir. Farklı bir çalışmada 8 haftalık dayanıklılık egzersizinin yaşlılarda apoptozu düşürdüğü ifade edilmiştir (Mejías-Peña et al., 2017).

2.11. Hipokampüs

Hipokampüs, lateral ventrikülün temporal boynuzu üzerinde çıkıntı yapan ve onun tabanının medial bölgesini kaplayan, temporal lobun medialinde yer alan iki lamineli bir gri madde yapısıdır. Hipokampüs, birbirine kenetlenmiş iki gri madde kıvrımından, kornu ammonis (veya uygun hipokampüs) ve dentat giristan oluşur. Hücresel bileşimine bağlı olarak, cornu ammonis, Sommer'in CA1, CA2, CA3 ve CA4 sektörleri olarak adlandırılan dört kısma ayrılır. Kornu ammonis, temporal lobun bazal ve mesial bölgeleri arasındaki geçiş alanını oluşturan bir gri madde yapısı olan parahipokampal girusta inferomedial olarak devam eder (Dekeyzer et al., 2017).



Şekil 2. 4. Kornu Amonis Bölümleri

Denizatına benzerliğinden dolayı “hipokampus” ismi verilen bu yapı (Yunanca: ιππος, hippos = at, κᾰμπος, kampos = deniz) bir zamanlar dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı “cornu ammonis” olarak da anılmıştır. Ammon koç başlı bir Mısır Tanrısına verilen isimdir. Hipokampus koronal beyin kesitlerinde Ca harfi şeklinde görülmektedir. Hipokampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür (İzci ve Erbaş, 2015).

Ca1; Subikuluma en yakın kısımdır. Bölge nöronları spasyal (uzaysal) öğrenme ve bellek için gereklidir. CA1 bölge nöronları entorinal korteksten veya CA3 bölgesinden bilgileri alır ve işler. CA3 ve CA1- CA3 bağlantısı referans hafıza için mutlaka gereklidir. CA1 bölgesi bir hata dedektörü gibi çalışır ve kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksten gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olup olmadığına bakar (İzci ve Erbaş, 2015).

Ca2; Entorhinal korteksin 2. katmanından perforant yol ile bir miktar girdi alan, CA1 ve CA3 arasında bulunan küçük bir bölgedir. Piramidal hücreleri, CA1'dekilerden çok CA3'teki hücrelere benzer. Küçük boyutu nedeniyle genellikle göz ardı edilir (Wikipedia, 2022).

Ca3; CA3 bölgesi Schaff er kollateral lifleri aracılığı ile CA1 bölgesiyle bağlantılıdır.

Ca4; Dentra giyruşa en yakın alandır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

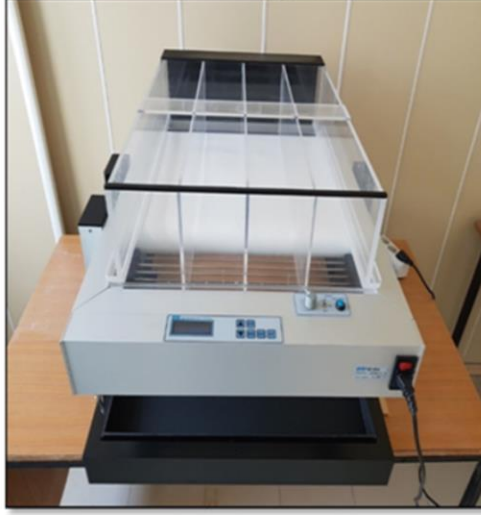
3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden (DEHAM) 10 haftalık 180-200 gram ağırlığında, albino Wistar cinsi 96 adet erkek sıçan, alındı. Hayvanların yetiştirme sürecinde nemi %40-45, ısısı 20-22⁰C arasında değişiklik gösterebilen, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamın sağlanacağı havalandırmanın düzenli bir şekilde yapıldığı, yem ve su kolay ulaşım sağlanarak doğal karanlık ve aydınlık döngüsüne dikkat edildi.

3.1.2. Kullanılan Ekipmanlar

Sıçanlara, 13 hafta süreyle haftada beş gün Rico'nun koşu bandı egzersiz protokolü düzenlenerek hafif düzey (15 dakika), orta düzey (30 dakika) ve yüksek düzey (60 dakika) olarak uygulandı. Zorunlu egzersizin devam edebilmesi için elektriksel uyarıcı uygulandı (1-6 mA arasında değişen). Sıçanların stres yaşamamaları ve alacağımız sonuçları etkilememesi için uyarıcı elektrik şoku düşük seviyede ve çok az kullanıldı. Egzersizler başlamadan önce 2 haftalık alıştırmaya egzersizi uygulandı.

Şekil 3.1'de deney hayvanlarında kullanılan ve özel olarak tasarlanan koşu bandı ve koşu bandının tüm özellikleri belirtilmiştir.



May time 0804 Animal Treadmill

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

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

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

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

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

Koşu Parkuru: Bant üzerindeki hayvanın rahat ve güvenliği düşünülmüş koşu parkurları ayrı bölmelerden oluşmuştur. Yandaki Şekilde görüldüğü gibi bölmeler tamamen akrilik malzemeden olup şeffaf özelliğindedir. Bant üzerine serbestçe konulup alınabildiği için temizliği çok pratiktir.

Atık Kartuşu: Koşu esnasında hayvanın idrar ve gaita atıkları arka bölmede altta özel tasarımlı çekmeceli atık kartuşunda

Şekil 3. 1. May time 0804 Animal Treadmil ve Özellikleri

3.1.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada güç analizi ile tip I hata (α), 0,05 ve tip II hata (β) 0,20 olduğunda en az 6 deney hayvanı gerektiği hesaplandı. Ancak özellikle PTZ gruplarında tutuşmanın oluşturulamaması, hayvan ölümleri, deneyin profili ve yaşanabilecek diğer aksaklıklar düşünülerek grup sayıları artırılmıştır. Çalışmadaki tüm veriler SPSS 22 paket programı yardımıyla One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal Wallis H Testi yapılarak analiz edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden 10 haftalık 180-200 gram ağırlığında, albino Wistar cinsi 96 adet erkek sıçan temin edildi ve rasgele gruplara ayrıldı. PTZ uygulanacak hayvan sayıları tutuşmanın oluşmama ihtimali ve deneyden kaynaklanacak hayvan ölümleri düşünülerek iki kat (n:16) artırılarak gruplandı.

Tablo 3. 1. Deney Grupları ve Uygulanan Yöntemler

<i>Grup</i>	K Toplam sıçan sayısı: 8	PK Toplam sıçan sayısı: 16
Kontrol grupları Toplam sayı: 24	• Egzersiz (Yok) • PTZ (Yok) • Histolojik inceleme yapılacak	• Egzersiz (Yok) • PTZ (Var) • Histolojik inceleme yapılacak
Hafif Egzersiz grupları Toplam sayı: 24	HE Toplam sıçan sayısı: 8	PHE Toplam sıçan sayısı: 16
	• Egzersiz (Var) • PTZ (Yok) • Histolojik inceleme yapılacak	• Egzersiz (Var) • PTZ (Var) • Histolojik inceleme yapılacak
Orta Egzersiz grupları Toplam sayı: 24	OE Toplam sıçan sayısı: 8	POE Toplam sıçan sayısı: 16
	• Egzersiz (Var) • PTZ (Yok) • Histolojik inceleme yapılacak	• Egzersiz (Var) • PTZ (Var) • Histolojik inceleme yapılacak
Yüksek Egzersiz grupları Toplam sayı: 24	YE Toplam sıçan sayısı: 8	PYE Toplam sıçan sayısı: 16
	• Egzersiz (Var) • PTZ (Yok) • Histolojik inceleme yapılacak	• Egzersiz (Var) • PTZ (Var) • Histolojik inceleme yapılacak

- **Kontrol Grubu (K):** Hiçbir işlem yapılmadan bekletildi (n:8).
- **PTZ Kontrol Grubu (PK):** Egzersiz yaptırılmadan sadece pentilentetrazol (PTZ) uygulaması yapıldı (n:16).
- **Hafif Egzersiz Grubu (HE):** Hafif şiddetli egzersiz uygulaması yapıldı (n:8).
- **PTZ Hafif Egzersiz Grubu (PHE):** Hafif şiddetli egzersiz ve PTZ uygulaması yapıldı (n:16).
- **Orta Egzersiz Grubu (OE):** Orta şiddetli egzersiz uygulaması yapıldı (n:8).
- **PTZ Orta Egzersiz Grubu (POE):** Orta şiddetli egzersiz ve PTZ uygulaması yapıldı (n:16).
- **Yüksek Egzersiz Grubu (YE):** Yüksek şiddetli egzersiz uygulaması yapıldı (n:8).
- **PTZ Yüksek Egzersiz Grubu (PYE):** Yüksek şiddetli egzersiz ve PTZ uygulaması yapıldı (n:16).

3.2.2. PTZ Uygulaması

Deney hayvanlarına tutuşmanın modelini oluşturmak amacıyla egzersiz uygulamasına başlamadan önce, haftada üç gün (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) 35 mg/kg PTZ intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyonu takiben sıçanlar 35 x 35 x 35 cm boyutlarında şeffaf cam kafeslere konularak her hayvan 30 dakika boyunca izlendi. Sıçanların nöbet aktiviteleri Fisher ve Kittner'in yapmış olduğu bir çalışmaya göre skorlandı (Fischer and Kittner, 1998).



Şekil 3. 2. 35 x 35 x 35 cm Boyutlarında Şeffaf Cam Kafesler

Bu skorlamaya göre;

Evre 0	Nöbet aktivitesi yok
Evre 0.5	Zayıf baş sallama
Evre 1	Kulak, yüz ve göz kapağı seğirmeleri
Evre 1.5	Ön ekstremitelerde ılımlı klonik aktivite
Evre 2	Miyoklonik vücut jerkleri, yükselme olmaksızın klonik ön ekstremitte konvülsiyonları
Evre 2.5	Sık klonik ön ekstremitte konvülsiyonları, kısa süreli, tam olmayan yükselme
Evre 3	Tam yükselmeyle birlikte ciddi bilateral ön ekstremitte klonusu (≥ 10 sn) (Kanguru pozisyonu)
Evre 3.5	Ciddi bilateral ön ekstremitte klonusuna ek olarak yükselme ve düşme
Evre 4	Yükselme-düşme epizotları veya sıçramalarla birlikte jeneralize klonik konvülsiyonlar
Evre 4.5	Düzelme refleksinin kaybıyla birlikte jeneralize tonik-klonik nöbetler (ön ekstremitenin tonik ekstensiyonu)
Evre 5	Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve status epileptikus (≥ 2 dakika)

Şekil 3. 3. PTZ Skorlaması

Evre 3 veya evre 3'ten daha şiddetli 5 nöbet geçiren hayvan tutuşmuş olarak sayıldı. En çok 27 enjeksiyon uygulandı ve deney süresince ölen hayvanlar ile 27 enjeksiyondan sonra tutuşmayan hayvanlar deneyden çıkarıldı. Bu sebeple PTZ uygulanan hayvan grup sayıları 2 katına çıkarılmıştır. PTZ uygulamasının ardından tüm grupların sıçan sayıları n:8 olarak belirlenmiş ve egzersiz protokolüne geçilmiştir.

3.2.3. Koşu bandı Egzersiz Programı

Sıçanlara, 13 hafta boyunca haftada beş gün Rico'nun (Rico et al., 1999) koşu bandı egzersiz protokolü modifiye edilerek hafif (15 dakika), orta (30 dakika) ve yüksek (60 dakika) düzeyde, haftanın beş günü (pazartesi-cuma) uygulandı. Sıçanların düzenli bir şekilde koşmayı öğrenmeleri, daha sonraki egzersizlerinde sıkıntı çekilmemesi ve buna bağlı denemenin aksamaması için alıştırma egzersizi uygulanmıştır. Hayvanların bu şekilde koşu bandına adapte olmaları için hafta içi günlerde yapılmak kaydıyla 2 haftalık (pazartesi-cuma) bir sürede alıştırma dönemi geçirildi. Hayvanlar koşu bandının en düşük hızında koşturularak egzersize hazırlandı. Hafif, orta ve yüksek düzeydeki egzersizlerin hafta, gün, süre, eğim ve hızları (tablo 3.2, tablo 3.3, tablo 3.4) gösterilmiştir.

Tablo 3. 2. Hafif Düzey Koşu Bandı Protokü

Gün	Protokol	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/Saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	5	10	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15							
Salı	Hız (cm/Saniye)	17	17	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	5	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15							
Çarşamba	Hız (cm/Saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	8	13	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15							
Perşembe	Hız (cm/Saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	8	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15							
Cuma	Hız (cm/Saniye)	17	19	19	22	28	32	37	45
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	10	15	15	15	15	15	18	18
	Süre (Dakika)	15							

Tablo 3. 3. Orta Düzey Koşu Bandı Protokolü

Gün	Protokol	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/Saniye)	18	18	20	23	29	33	38	46
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	6	11	16	16	16	16	19	19
	Süre (Dakika)	15		30					
Salı	Hız (cm/Saniye)	18	18	20	23	29	33	38	46
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	6	14	16	16	16	16	19	19
	Süre (Dakika)	15		30					
Çarşamba	Hız (cm/Saniye)	18	20	20	23	29	33	38	46
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	9	14	16	16	16	16	19	19
	Süre (Dakika)	15		30					
Perşembe	Hız (cm/Saniye)	18	20	20	23	29	33	38	46
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	9	16	16	16	16	16	19	19
	Süre (Dakika)	15		30					
Cuma	Hız (cm/Saniye)	18	20	20	23	29	33	38	46
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	11	16	16	16	16	16	19	19
	Süre (Dakika)	15		30					

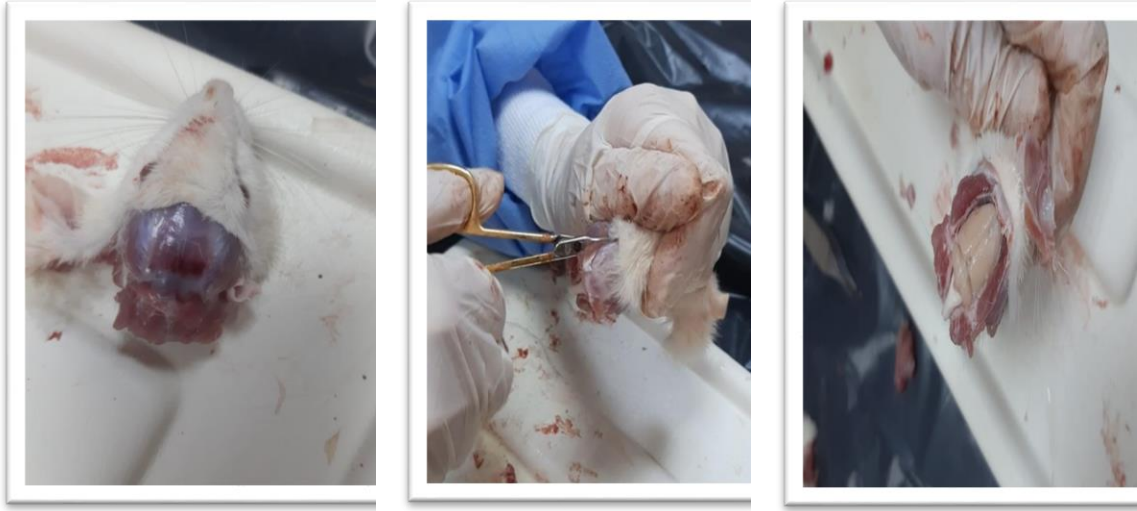
Tablo 3. 4. Yüksek Düzey Koşu Bandı Protokolü

Gün	Protokol	Hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8-13
Pazartesi	Hız (cm/Saniye)	20	20	22	25	31	35	40	48
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	7	12	17	17	17	17	20	20
	Süre (Dakika)	15		60					
Salı	Hız (cm/Saniye)	20	20	22	25	31	35	40	48
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	7	15	17	17	17	17	20	20
	Süre (Dakika)	15		60					
Çarşamba	Hız (cm/Saniye)	20	22	22	25	31	35	40	48
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	8	16	17	17	17	17	20	20
	Süre (Dakika)	15		60					
Perşembe	Hız (cm/Saniye)	18	20	20	23	31	35	40	48
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	9	17	17	17	17	17	20	20
	Süre (Dakika)	15		60					
Cuma	Hız (cm/Saniye)	18	20	20	23	31	35	40	48
	Eğim Açısı ($^{\circ}$)	11	17	17	17	17	17	20	20
	Süre (Dakika)	15		60					

Hafif, orta ve yüksek düzeydeki egzersizlerin hafta, gün, süre, eğim ve hızları (tablo 3.2, tablo 3.3, tablo 3.4) gösterilmiştir.

3.2.4. Ötenazi- Dokuların Toplanması- Tespit

Ratlar ksilazin hidroklorür-Ketamin hidroklorür ile anesteziye alındı. Sonra kalplerin sol ventrikül apeksinden girilerek önce %0.9 serum fizyolojik sonra 0,1 M fosfat tamponda (pH 7.4) hazırlanmış %4' lük paraformaldehit solüsyonu ile perfüzyonları yapıldı. Tekniğine uygun şekilde beyin dokuları kalvaryumdan çıkarılıp paraformaldehit solüsyonunda bir gece tespit işlemine devam edildi. Dokular akarsu altında yıkandı. Dereceli alkol serisinden geçirildikten sonra ksilolde bekletilip parafine gömüldü.



Şekil 3. 4. Beyin Dokularının Çıkarılması

3.2.5. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan Paxinos- Watson atlasına göre bregma 3,3- 4,2 mm arası bölgeden 5-7 µm kalınlığında koronal kesitler 3-aminopropyltriethoxysilane (APES, Sigma-Aldrich, USA) ile kaplanmış lam üzerine alındı (Paxinos ve Watson, 2007). Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği, kitte (Ultravision Detection System, HRP broad spectrum, Thermo Scientific, Freemont, USA) öngörülen standart prosedüre göre uygulandı. Antijenik reseptörlerin açığa çıkarılması için kesitler proteinazK ile 37°C'lik etüvde 15 dakika sonra oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için metanolde hazırlanmış %0,3'lük H₂O₂'de 10 dakika bekletildi. Nonspesifik bağlanmaları önlemek için oda ısısında 10 dakika süreyle protein bloklayıcı işlemi uygulandı. Primer antikor olarak kesitler active caspase 3 antikor (orb500767, Biorbyt, UK), Bcl2 antikor (orb10173, Biorbyt, UK) ve Bax monoklonal antikor (E-AB-22128, Elabscience, USA) ile 4°C de bir gece inkübe edildi. Daha sonra kesitler biotin-konjuge sekonder antikor ile 10 dakika, streptavidin- biotin-peroxidase kompleks ile 10 dakika oda ısısında bekletildi. Protein bloklanması aşaması haricinde tüm aşamalardan sonra kesitler 3 defa 5 dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS, pH 7,4) ile yıkandı. Kromojen olarak amino etil karbazol (Ultravision Detection System, AEC substrate, Thermo Scientific, USA) kullanıldı ve kesitlerin çekirdek boyaması Mayer's hematoxilen ile yapıldı. Daha sonra kesitler CC/Mount Aqueous Mounting Medium (Sigma-Aldrich, C9368) ile kaplanarak ışık mikroskopunda (Nikon, Eclipse E600)

incelendi. Pozitif kontrol olarak her üç antikor için rat lenf düğümü ve timus dokuları kullanıldı. Negatif kontrol olarak kesitlere primer antikorlar yerine PBS damlatıldı.

3.2.6. İmmunohistokimya Değerlendirme

Tüm değerlendirmeler ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse E600) ve aynı patolog tarafından yapıldı. Active caspase 3, Bcl2 ve Bax antikorları ile kırmızı renkte boyana hücreler pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirme tüm hipokampüste; CA1, CA2, CA3 ve CA4 bölgeleri ile dentate girus bölgelerinde pozitif boyanan hücrelerin tamamı sayılarak yapıldı.

3.2.7. Dokulardaki Apoptozisin Belirlenmesi

Hipokampus bölgesinde apoptotik hücreleri belirlemek üzere TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labelling) metodu kullanıldı. Önerilen standart prosedüre göre boyanan kesitlerde, In Situ Cell Death Detection, POD (Roche, Mannheim, Almanya) apoptozis kiti kullanıldı. Buna göre 3-aminopropyltriethoxysilane (APES, Sigma-Aldrich, USA) kaplanmış lamlara alınan kesitler, deparafinize ve rehidre edildikten sonra formalinin dokudaki antijenik yapıyı maskeleyici etkisini gidermek için, proteinazK ile 37°C'lik etüvde 15 dakika sonra oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Yıkamadan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için metanolde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ ile 5 dakika bekletildi. Kesitler işaretleme solüsyonu ve TdT (terminal deoxynucleotidyl transferaz) enzimi karışımında 37°C'de bir saat tutulduktan sonra spesifik olmayan antijenik bağlanmaların önüne geçmek için protein bloke edici serumda 10 dakika bekletildi. Konjuge anti-flouresein isotiosiyanat antikoru ve peroksidaz ile 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Tüm işlemlerden sonra protein bloke edici serumu ile inkubasyon aşaması hariç kesitler 2 kez 5'er dakika süreyle PBS ile yıkandı. Kesitlerin boyanmasında 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) (Ultravision Detection System, AEC substrate, Thermo Scientific, USA) kullanıldı.

3.2.8. TUNEL Değerlendirme

TUNEL metoduyla boyanan kesitlerde apoptotik aktivitenin belirlenmesi ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse E600) yapıldı. İncelemede hücrelerin boyanma yoğunluğu dikkate alınarak kahverengi-koyu kırmızı boyanan çekirdekler pozitif, mavi boyanan çekirdekler negatif olarak kabul edildi. Değerlendirme tüm

hipokampüste; CA1, CA2, CA3 ve CA4 bölgeleri ile dentate gyrus bölgelerinde pozitif boyanan hücrelerin tamamı sayılarak yapıldı.

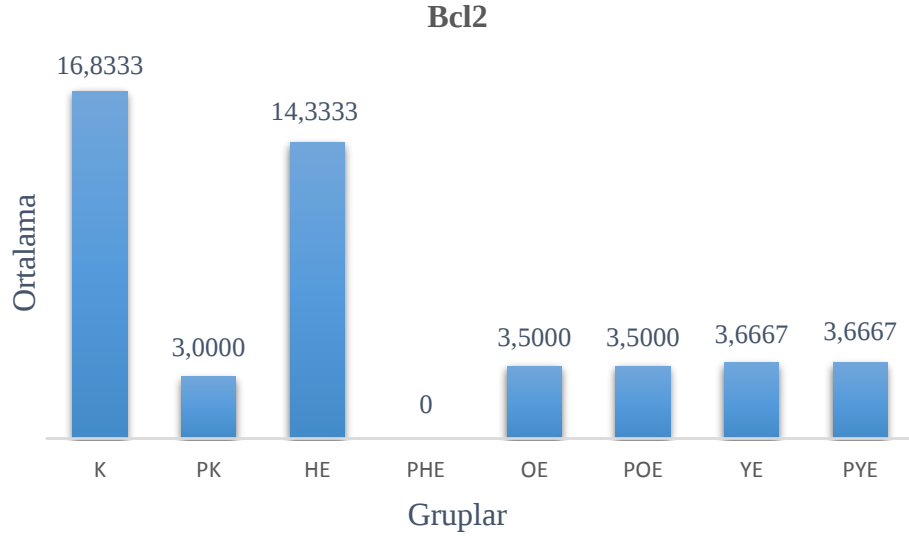


4. BULGULAR

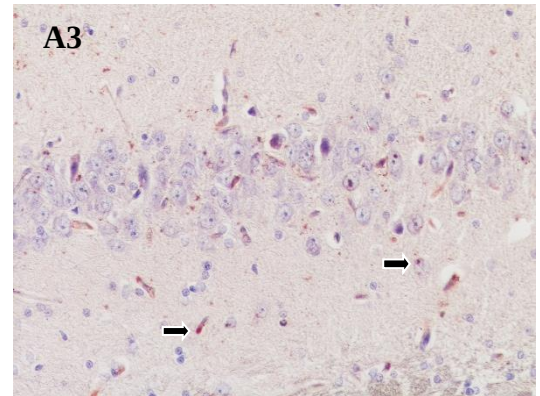
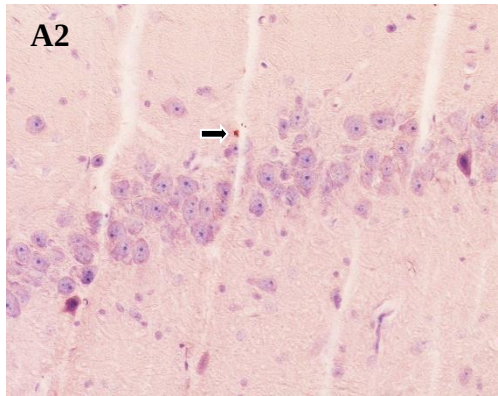
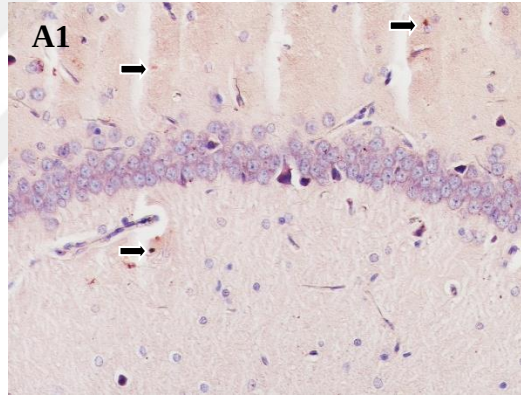
Analiz sonuçlarına göre; Bcl2 (p=0,185) ve Bax (p=0,159) düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir (p>0.05). Kaspaz3 (p=0,000) ve Tunel (p=0,001) boyamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Kaspaz3 enzim düzeyinde, PTZ orta egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ hafif egzersiz ve PTZ yüksek egzersiz grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Ayrıca Tunel boyamadaki pozitiflik, PTZ yüksek egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ hafif egzersiz ve orta egzersiz grubuna göre anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4. 1. Grupların Tanımlayıcı İstatistik Bulguları

Gruplar		n	$\bar{X}$	Ss	Sh	P
BCL2	K	6	16,83	15,1	6,18	P=0,185
	PK	6	3	5,01	2,04	
	HE	6	14,33	31,7	12,9	
	PHE	6	0	,000	,000	
	OE	6	3,5	5,39	2,20	
	POE	6	3,50	2,73	1,11	
	YE	6	3,66	6,59	2,69	
	PYE	6	3,66	3,66	1,49	
BAX	K	6	,0001	,000	,000	P=0,159
	PK	6	,500	1,22	,500	
	HE	6	,000	,000	,000	
	PHE	6	,000	,000	,000	
	OE	6	1,16	2,04	,833	
	POE	6	7,	15,2	6,23	
	YE	6	,0	,000	,000	
	PYE	6	4,00	4,69	1,91	
Kaspaz3	K	6	,000	,000	,000	P=0,000
	PK	6	,333	,816	,333	
	HE	6	,000	,000	,000	
	PHE	6	,000	,000	,000	
	OE	6	1,83	2,85	1,16	
	POE	6	4,66	6,37	2,60	
	YE	6	2,33	3,50	1,42	
	PYE	6	10,3	3,61	1,47	
Tunel	K	6	,000	,000	,000	P=0,001
	PK	6	,500	,836	,341	
	HE	6	,666	1,63	,666	
	PHE	6	1,16	2,85	1,16	
	OE	6	2,16	2,40	,980	
	POE	6	15,50	22,1	9,05	
	YE	6	2,83	2,99	1,22	
	PYE	6	12,0	6,84	2,79	

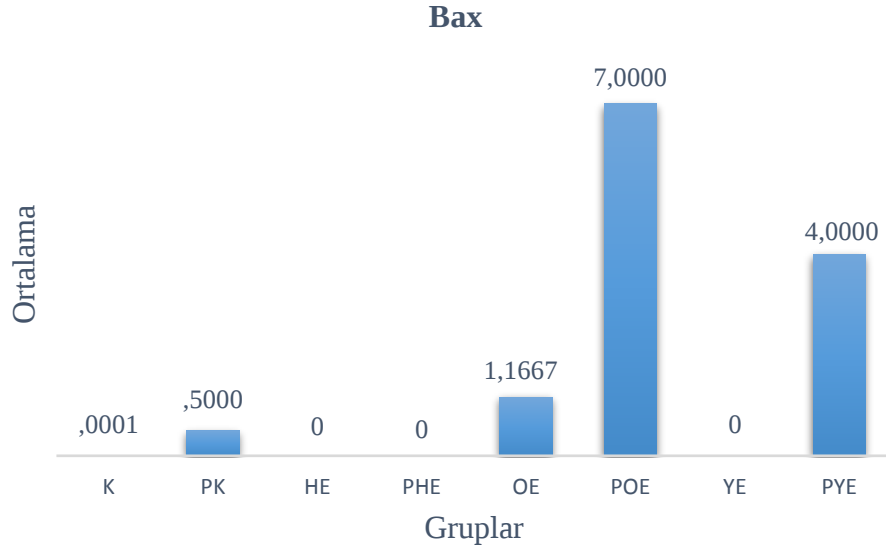


Şekil 4. 1. Grupların Bcl2 Protein Ortalamalarının Grafik Görünümü

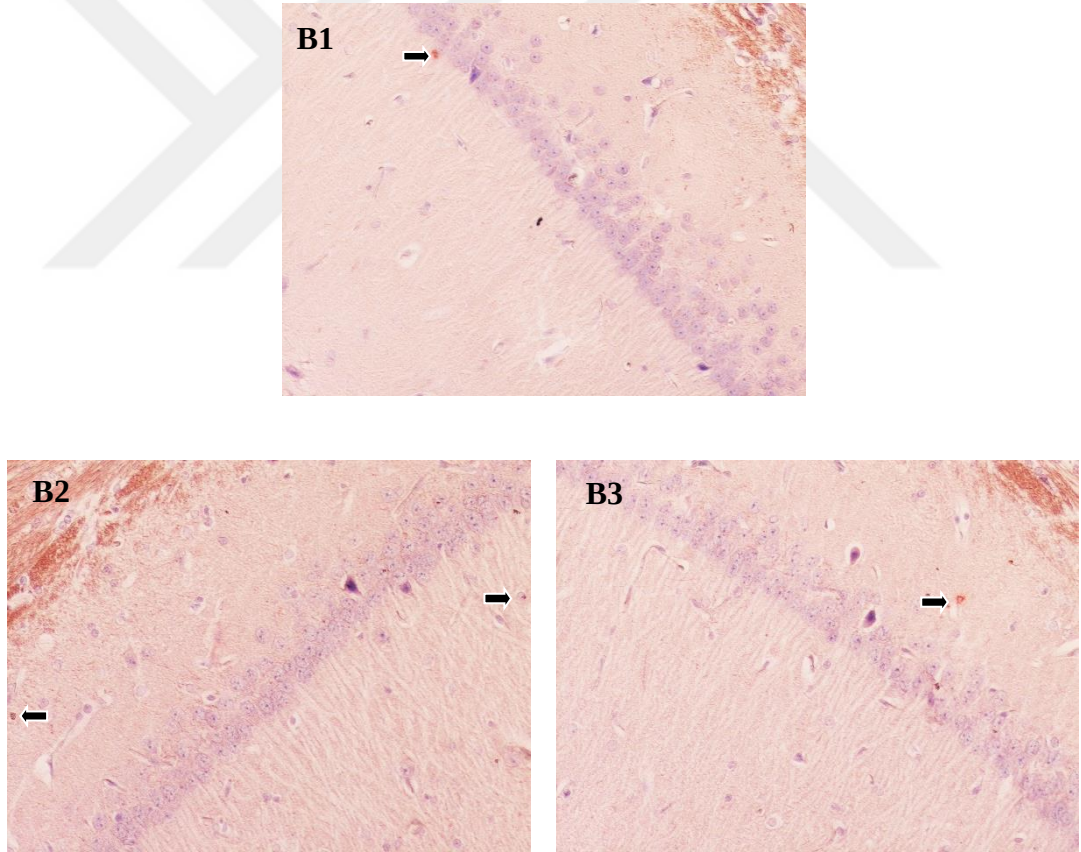


A1; Bcl2 Protein Boyamaları Kontrol Grubu-A2; Bcl2 Protein Boyamaları Orta Egzersiz Grubu-A3; Bcl2 Protein Boyamaları Hafif Egzersiz Grubu

Şekil 4. 2. Bcl2 Protein Örnek Boyamaları (Objektif Küçültmesi x20)

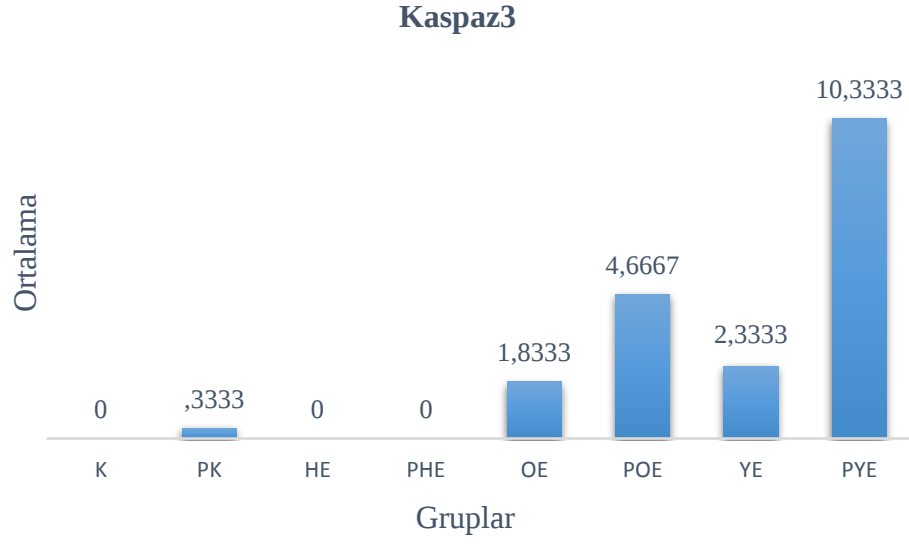


Şekil 4. 3. Grupların Bax Protein Ortalamalarının Grafik Görünümü

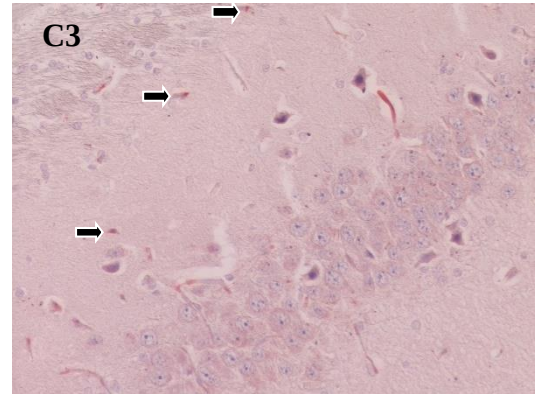
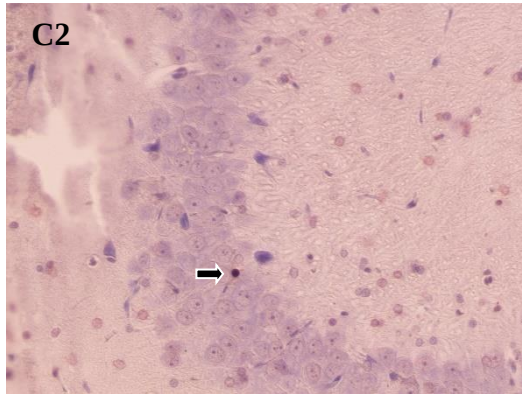
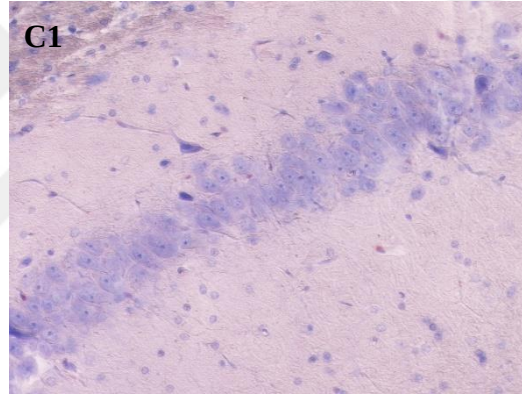


B1; Bax Protein Boyamaları Kontrol Grubu-B2; Bax Protein Boyamaları PTZ Yüksek Egzersiz Grubu-B3; Bax Protein Boyamaları PTZ Orta Egzersiz Grubu

Şekil 4. 4. Bax Protein Örnek Boyamaları (Objektif Küçültmesi x20)

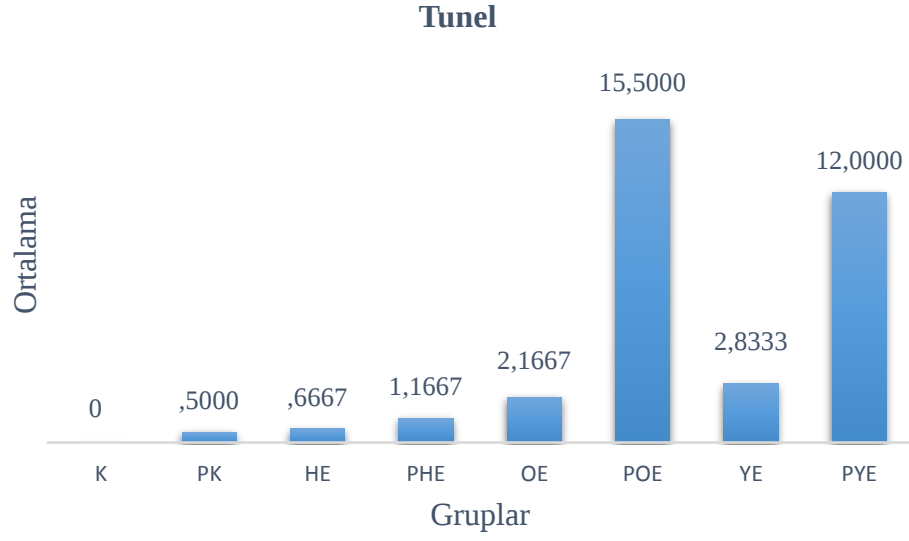


Şekil 4. 5. Grupların Kaspaz3 Enzim Ortalamalarının Grafik Görünümü

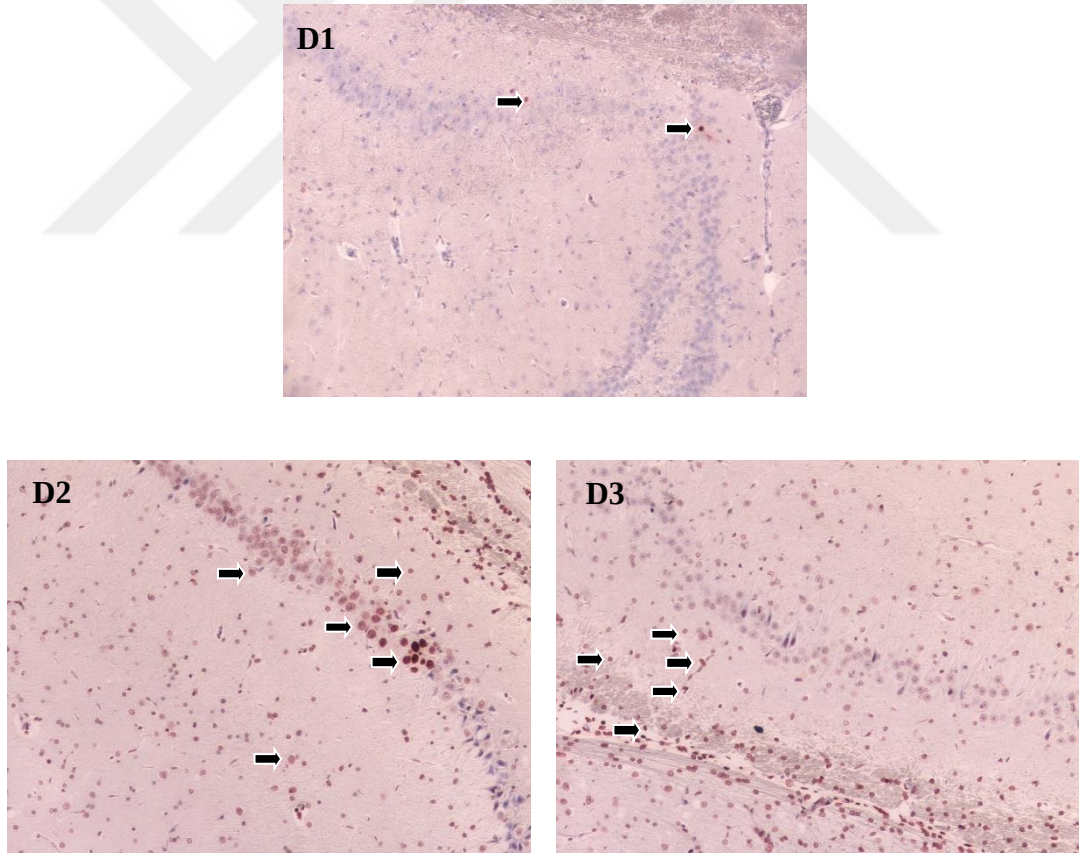


C1; Kaspaz3 Boyamaları Kontrol Grubu-C2; Kaspaz3 Boyamaları PTZ Orta Egzersiz Grubu-C3; Kaspaz3 Boyamaları PTZ Yüksek Egzersiz Grubu

Şekil 4. 6. Kaspaz3 Örnek Boyamaları (Objektif Küçültmesi x20)



Şekil 4. 7. Grupların Tunel Boyama Ortalamalarının Grafik Görünümü



D1; Tunel Boyama PTZ Kontrol Grubu-D2; Tunel Boyama PTZ Orta Egzersiz Grubu-D3; Tunel Boyama PTZ Yüksek Egzersiz Grubu

Şekil 4. 8. Tunel Boyama Örnek Boyamaları (Objektif Küçültmesi x20)

Tablo 4. 2. Grupların Kruskal Wallis test bulguları

	BCL2	BAX	Kaspaz3	Tunel
Kruskal-Wallis H	10,059	10,565	26,844	24,206
df	7	7	7	7
P	,185	,159	,000	,001

Tablo 4.2 incelendiğinde grupların Kruskal Wallis Test bulguları gösterilmiş. Bulgulara göre Kaspaz3 ve Tunel boyamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Kaspaz3 enzim düzeyinde, PTZ orta egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca Tunel boyamada, PTZ yüksek egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve orta egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Fiziksel aktivitenin PTZ modeli deneysel epilepsi ile oluşturulacak nöronal hasar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla; çalışma tipi, egzersiz modeli ve yoğunluğu olarak deney hayvanlarında yapılmış başka bir çalışmaya rastlanılmaması, projeyi özgün kılmaktadır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi etyopatogeneze yönelik araştırmalar ve tedavi planlamaları, epilepsinin de tedavi edilme şansını artıracaktır. Otuz dakikadan daha uzun süren bazı nöbetlerin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda nöronal ölüme sebep olduğu bilinmektedir. Tez; sadece epilepside değil, parkinson ve alzheimer gibi farklı dejeneratif hastalıklarda da görülen apoptozis ile gerçekleşen hücre ölüm mekanizmasını anlamamıza ve tedavi seçeneklerinin artmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca bu hastalıklarda egzersizin (yoğunluklarına göre değerlendirilerek) destekleyici bir tedavi seçeneği olup olamayacağını anlamamıza yardımcı olacaktır.

Literatürdeki bulgular incelendiğinde farklı şiddetteki egzersizin bizim belirlediğimiz modelde apoptoza olan etkisine yönelik bir araştırma tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalarda tek bir egzersiz protokolü kullanılmış ve benzer çalışmalardaki bulgularının da farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Bizim hipotezimize göre bu farklılıkların elde edilmesinde uygulanan egzersiz protokolünün şiddeti ve süresinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yapacağımız çalışma ile literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi amaçlanmıştır.

PTZ, GABAA ile birleşmiş klor kanalının selektif blokeridir. PTZ'nin avantajı nispeten daha güvenilir doz cevap ilişkisine sahip olmasıdır. Tutuşma modeli, insanlarda görülen epilepsi hastalığındaki davranışsal ve elektrografik benzerlikler yönüyle kompleks parsiyel epilepsinin iyi bir simülasyonu olarak kabul edilmektedir.

Analiz sonuçlarına göre; Bcl2 ve Bax düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$). Kaspaz3 ve Tunel boyama da ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Kaspaz3 enzim düzeyinde, PTZ orta egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, Hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve PTZ+yüksek egzersiz grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca Tunel boyamada, PTZ+yüksek egzersiz grubunun kontrol, PTZ kontrol, hafif egzersiz, PTZ+hafif egzersiz ve orta egzersiz grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

1. Egzersizin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Epilepsi için geleneksel tedavilerin yanı sıra, epilepsinin önlenmesi ve tedavisi için alternatif nöroprotektif ve antiepileptojenik yaklaşımlar kullanılmıştır. Bunlar arasında, fiziksel egzersiz, epilepsi için yardımcı bir tedavi şekli olarak başarılı bir şekilde belirtilmiştir. Egzersiz, epilepsinin nüfus ve sağlık sistemi üzerindeki yükünü azaltmak için güvenli, farmakolojik olmayan ve düşük maliyetli bir yaklaşım olarak düşünülmelidir. Klinik araştırmalar tutarlı bir şekilde göstermiştir ki, düzenli egzersiz epilepsiyi olumlu etkilemektedir (Eriksen et al., 1994; Nakken, 1999). Egzersiz programlarından sonra nöbet sıklığında bir azalmanın yanı sıra daha sonra uyarılmış nöbetlere duyarlılıkta bir azalma olduğunu göstermektedir (Arida et al., 2021, Kayacan vd., 2016a; Kayacan vd., 2016b; Tutkun vd., 2010; Peixinho-Pena et al., 2012).

Egzersizin serebral kan akışını ve kan-beyin bariyeri boyunca amino asit taşınmasını arttırdığı ve endojen peptitlerin ve nöronal uyarıların salınımını değiştirdiği bulunmuştur (Spranger et al., 2013; Herholz et al., 1987). Egzersiz hem sinapsları hem de sinir uçlarını uyarır ve beyin fonksiyonlarında yaşa bağlı bozulmayı önler. Bu bulgulara dayanarak, egzersizin epilepsi üzerinde olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir (Kayacan vd., 2016a).

Örneğin Gomes et al., (2014) pilokarpin ile indüklenen epilepsili wistar cinsi sıçanların spontan nöbetler gösterdiği fakat fiziksel egzersiz yapan sıçanların çok daha az nöbet aktivitesi gösterdiği sonucuna varmıştır. Tutkun vd., (2010) wistar cinsi erkek sıçanları gruplayarak penisilin ile indüklenen epileptiform aktiviteli sıçanlara 90 gün boyunca 15, 30 ve 60 dk yüzme egzersizi yaptırmış ve ECoG aktivitelerini incelemiştir. Sonuç olarak ise 15 dk egzersizin epileptiform aktiviteyi azalttığı sonucuna varmıştır. Gomes, (2021) genç sıçanlara postnatal dönemde egzersiz yaptırmış ve pilokarpin ile indüklenen epileptiform aktiviteyi azalttığı sonucuna varmıştır. Campos et al., 2016 wistar cinsi dişi sıçanlar haftada 5 günlük ve 30 dakikalık zorunlu ve gönüllü egzersiz yaptırmış ve egzersizi takiben sıçanlarda pilokarpinle epileptiform aktivite oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda gönüllü egzersiz yapan sıçanların epileptiform aktivitelerinde düşüş olduğu saptanmıştır. Camilo et al., 2009 yapmış olduğu bir çalışmada koşu bandı egzersiz programının (12 m/dk hız, 0° eğim ve %60 max VO₂) sıçanlarda pilokarpin kaynaklı epileptiform aktivitenin önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir. Günde en az 20 dakika ve haftada

3 gün fiziksel egzersiz uygulanan 38 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise katılımcıların hiçbir egzersiz sırasında nöbet geçirmemiştir. Horyd et al., 1987 yapmış olduğu bir çalışmada kısa süreli bisiklet ergometre egzersizlerinin, 63 genç epileptik hastada hiperventilasyonun neden olduğu EEG değişikliklerini önleyerek epileptik aktiviteleri baskıladığını ve epileptik deşarjları azalttığını tespit etmiştir. Eriksen et al., 1994 toplam 15 epileptik kadına 15 hafta (haftada 2 kez 60 dakika) vücut geliştirme, esneme, aerobik ve danstan oluşan bir egzersiz programı uygulamış ve program sonunda epileptik nöbet sıklığında belirgin azalma saptamıştır. Nakken et al., 1999, 204 epileptik hastanın %63'ünün egzersiz sırasında ve sonrasında epileptik nöbet geçirmediği sonucuna varmış ve egzersizin çeşitli epilepsi modellerinde nöbet sıklığının yoğunluğunu azalttığını da göstermiştir. Souza et al., 2009, 6 haftalık (5 gün/60 dakika) yüzme egzersizinin sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen jeneralize nöbetlerde epileptiform aktiviteyi geciktirdiğini ve PTZ'nin neden olduğu nöbetlerin amplitüdünü önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmıştır.

Bu bağlamda düzenli uygulanan egzersizin epilepsi dahil nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna karşı destek tedavi olarak uygulanabileceği görüşü birçok araştırmacı tarafından benimsenmektedir. Literatürdeki bulgular incelendiğinde tek tip egzersiz metodu kullanılmaktadır. Farklı şiddet ve süreye göre egzersizlerin bir bütün halinde ele alınması egzersizin epilepsili bireyler üzerindeki etkisini anlamamıza yardımcı olacaktır.

2. Egzersizin (Yoğunluklarına Göre) Apoptozis'e Etkisi

Egzersiz, enerji tüketimi ve üretimini artırır. Buna bağlı olarak oksijen kullanımı ve kan akımında artmaktadır. Yüksek şiddetli egzersizlerde kullanılan oksijen miktarı da belirli bir düzeye erişinceye kadar artmakta ve serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır. Serbest radikallerin gereğinden fazla oluşumu doku hasarı ve hücre ölümü (apoptozis) ile sonuçlanmaktadır (Kayacan vd., 2016a). Literatürdeki bilgilerde yorucu egzersiz, çeşitli dokularda apoptozu değiştirebilen bazı faktörleri modüle eder. Glukokortikoid sekresyonunda, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda ve reaktif oksijen türleri üretiminde artışın, yorucu egzersiz sırasında meydana geldiği gösterilmiş ve sonuç olarak apoptozu tetiklemiştir (Kayacan vd., 2016a). Akut uzun süreli egzersiz sonrasında DNA fragmentasyonunda, miyofibril ve hücre iskeleti hasarında, Bax proteinlerinin ekspresyonu ve kaspaz-3 aktivasyonunda kayda değer

yükseliş gerçekleştiği görülmüştür. Direnç egzersizi ile beraber dayanıklılık sonrası apoptozis artışı elde edilmiştir. Özellikle, maraton koşusu, yoğun koşu bandı egzersizleri ve ergometre bisikletine benzer yükleme yapılan egzersizlerin ardından bu dokularda apoptozis artışı gözlenmiştir. Buna karşın, orta derecede egzersiz lenfosit apoptozisini kayda değer oranda etkilememiştir. Potansiyel apoptoz mediatörler yoğunluğunun artan egzersiz yoğunluğu ile aşamalı olarak ifade edildiği ve özel bir aşamayı geride bıraktıktan sonra apoptozu indükledikleri tahmin edilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda egzersiz ve apoptozis düzeyi arasındaki ilişkilerde egzersizin yoğunluğu, türü ve şiddetine bağımlı olarak ölçülen parametrelerde farklı bulgulara rastlanmaktadır (Kwak et al., 2006; Peterson et al., 2008; Qin et al., 2017; Mejías-Peña et al., 2017; Sari Sarraf et al., 2016).

Qin et al (2017) yüzme egzersizinin, kaspaz-3 aktivitesini ve apoptoz indükleyici faktörü, sitokrom c, Bax ve bölünmüş-kaspaz-3'ü azalttığını ancak Bcl-2 seviyesini artırdığını tespit etmiştir. Sari Sarraf et al., (2016), kreatin monohidrat yüklemesinin, orta yaştaki erkeklerde akut dirence bağlı apoptozu inhibe edebildiğini; bir haftalık kreatin takviyesi ve akut egzersizin apoptozu önlemede yararlı bir strateji olabileceğini bildirmiştir. Leite et al., (2016), yaşlı sıçanlarda diyet ve yüzme egzersizinin, hipotalamustaki nöroproteksiyonunu hızlandırdığını; apoptoz ve glial hücre aktivasyonunu azalttığını belirlemişlerdir. Jang et al., (2017) farelerde dayanıklılık egzersizinin striatumda apoptotik hücre ölümünü önlediğini; egzersiz eğitimi yapılmadan önce parkinson benzeri semptomları olan farelerde egzersizin, hayvanların beyinde düşük apoptoz düzeylerin oluşumuna neden olduğunu gözlemlemiştir.

Kanter et al., (2016) düşük şiddetli egzersizin streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçan kalbinde apoptoz ve oksidatif strese etkisini incelemiş ve sonuç olarak sıçanlarda düşük yoğunluklu egzersizin, diyabette oksidatif stres ve apoptozu azaltarak miyokard bütünlüğünü koruduğunu ve terapötik koruyucu bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Joukar et al., (2017) iki farklı yoğunlukta (düşük ve yüksek yoğunluklu yüzme egzersizi) egzersizin sıçanlarda Nandrolone Decanoate (anabolik androjenik steroid bir madde) kaynaklı nörodejenerasyon üzerinde iyileştirici etkilerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda ise hafif egzersizde beyin dokusunun Bcl-2 düzeyinde ve Bax/Bcl-2 oranındaki iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

Kim et al., (2002) zorlu koşu bandı egzersizinin Sprague-Dawley sıçanlarında hipokampal dentat girusta hücre proliferasyonu ve apoptoz üzerindeki etkilerini

araştırmış ve çalışmanın sonucunda gönüllü koşuda olduğu gibi zorunlu koşu bandı egzersizinde, sıçanların hipokampal dentat giruslarındaki hücre çoğalmasını arttırdığı sonucuna varmıştır.

Meigoni et al., (2022) zorunlu egzersizin antiepileptik ilaç olan topiramatin (TPM) neden olduğu bilişsel bozulma üzerindeki etkilerini araştırmış ve zorlu egzersizle birlikte TPM ve tek başına zorunlu egzersizin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Bax düzeyini ve Bax/Bcl-2 oranını önemli ölçüde azalttığını ve Bcl-2 düzeyini arttırdığı sonucuna varmıştır. BAX ve Kaspaz 3'ün aktivasyonu, hücre içi apoptoz yolağında geri dönülemez ön aşamalardır ve genel olarak hücrenin yok olmasına sebep olacak bir serüveni başlatmış olur fakat düzenli egzersiz ile bunun önüne geçilmektedir.

Sunulan çalışmada hafif egzersiz ve PTZ+hafif egzersiz gruplarında Bax, Kaspaz3 ve Tunel boyamadaki düşük pozitiflik ve Bcl2 deki yüksek pozitiflik bize apoptozun hafif egzersiz ile oluşmadığını göstermektedir. Genel olarak hafif egzersizin anti-apoptotik bir yapıya sahip olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Çalışmamız Kanter et al., (2016), Joukar et al., (2017), Kim et al., (2002) ve Meigoni et al., (2022)'nin çalışmaları ile paralellik göstermektedir.

Ravi Kiran et al., (2004)'nin yaptıkları çalışmada, yüzme egzersizi sıçanlara düşük, orta ve yüksek şiddette uygulanmıştır. Çalışma sonunda, düşük yoğunluklu (20dk) egzersiz yapan sıçanlara göre yüksek ve orta şiddetli egzersiz yapan sıçanların oksidatif strese karşı daha koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Lee et al., (2018) farelerde pilokarpin ile indüklenen epileptiform aktiviteyi kullanarak koşu bandı egzersizinin hipokampüste hücre proliferasyonuna ve apoptoz ile ilişkili olarak hafıza fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Sonuç olarak pilokarpinin neden olduğu epileptik sıçanlarda uzamsal öğrenme hafızası da bozulma ve kısa süreli hafıza bozuklukları ortaya çıkmıştır. Fakat koşu bandı egzersizi yapan farelerde pilokarpinin neden olduğu nöbetle kötüleşen uzamsal öğrenme hafızasını ve kısa süreli hafızanın iyileştiği sonucuna varmıştır. Mevcut sonuçlar, koşu bandı egzersizinin nöbet kaynaklı hafıza bozukluklarını iyileştirdiğini göstermektedir.

Pei et al., (2021) yaptıkları bir çalışmada erkek farelerde farklı egzersiz yoğunluklarının yaşa bağlı kalp hasarı üzerindeki etkisini ve ayrıca farklı egzersiz yoğunluklarında (24 hafta boyunca haftada 5 gün egzersiz) BAX, Bak, Bcl -2, ve Bcl-XL gibi apoptotik belirteçleri de incelemiştir. Çalışmanın sonucunda ise yüksek

şiddetli egzersizin apoptozu engellemediği ve Bax, Bak gibi apoptotik belirteçleri arttırdığı sonucuna varmıştır. Çalışmamızda Bax, Bcl2 ve Kaspaz3 değerleri birlikte ele alınmış ve 3 farklı egzersizde de Bax değerlerinde istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilememiştir. Bunun sebebi birden fazla pro-apoptotik gen ailesi proteinlerinin (tBid, Bim, Puma, Bax, Bak, Bok) olması ve hücre apoptoza giderken hangi proteinin rol oynadığının tam tespit edilememesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Çalışmamızda Kaspaz3 ve Tunel boyamadaki yüksek pozitiflik yüksek şiddetteki egzersizde apoptozun gerçekleştiğini ve pro-apoptotik proteinlerden ise Bax dışındaki başka bir proteinin görev aldığı sonucunu göstermektedir. Bu bağlamda sunulan çalışma ile çalışmamız paralellik göstermektedir.

Benzer şekilde Nazanin et al., (2022) yaptıkları çalışmada 24 Wistar sıçanı kontrol, düşük, orta ve yüksek yoğunluklu egzersizin sıçan testislerinde oksidatif stres ve mitokondri ile ilişkili apoptoz üzerinde egzersiz eğitiminin neden olduğu etkiyi araştırmıştır. Sonuç olarak, yüksek yoğunluklu egzersizden sonra baskılanan redoks sistemi, mitokondri aracılı ROS yükselmiş ve Bcl-2 ekspresyonu azalırken Bax ve kaspaz-3 ekspresyon seviyeleri artmıştır.

Yüksek yoğunluklu egzersizde oluşan apoptoza örnek olarak Ding et al., (2015) yoğun egzersize bağlı hipokampus apoptozunu, hasarını veya işlev bozukluğunu önleyip önleyemeyeceğini araştırmak için bir çalışma yapmış ve yüksek egzersizde B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ile ilişkili X proteini (Bax), kaspaz-3 ve kaspaz-12 de yüksek pozitiflik, Bcl2 de düşük pozitiflik olduğu sonucuna varmıştır. Aynı şekilde Ding et al., (2014) de yaptığı çalışmada da yoğun egzersizin hipokampus apoptozuna ve nöron hasarı üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda ise Tunel boyamada, kaspaz-3, Bax ve kaspaz-12 nin artarak Bcl-2 nin azaldığı sonucuna varılmıştır. Tunel boyamadaki yüksek pozitiflik hipokampus hasarına ve apoptoza neden olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada da yüksek yoğunluklu egzersizin Bax ve kaspaz3 pozitifliğinin arttığı, Bcl2 oranını azalttığı sonucuna varılmıştır. Literatürdeki yüksek yoğunluklu egzersiz ile ilgili elde edilmiş veriler çalışmamızdan çıkan sonuç ile paralellik göstermektedir.

Maleklo et al., (2022) yaptıkları bir çalışmada sıçanlara 3 hafta boyunca hafif, orta veya yüksek yoğunluklarda zorunlu egzersiz uygulayarak kronik morfin tarafından indüklenen hipokampal BDNF ve apoptotik proteinlerin değişimleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak hafif ve orta yoğunlukta egzersizin

Bcl2 seviyelerini arttırdığı, Bax seviyelerini azalttığı sonucuna varmıştır. Benzer şekilde çalışmamızda da immunohistokimyasal boyamalar sonucunda hafif şiddetteki egzersiz Bcl2 seviyelerini arttırmış ve Bax seviyelerini azaltmıştır. Fakat orta şiddetteki egzersizin sonucu çalışmamızla paralellik göstermemektedir. Bu sonuçlar Maleklo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın yöntemi, kullanılan maddelerdeki farklılıklardan ve egzersizin 3 haftalık süreyi kapmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Sun et al., (2016) yaptıkları bir çalışmada akut yorucu yüzme egzersizinin farelerin iskelet kasındaki apoptoz üzerindeki etkisini araştırmıştır. Egzersizler 1 defa gerçekleştirilerek hemen ardından (0 saat), 2-6-12-24 ve 48 saatte verileri alınmış ve sonuç olarak Bax/Bcl-2 oranı egzersizle önemli ölçüde değişmemiş ve Bcl-2 egzersizden 6 saat sonra önemli ölçüde azalmıştır. Sunulan çalışma incelendiğinde egzersizin kronik etkilerinden çok akut etkileri incelenmiştir. Fakat bcl2 anti-apoptotik olması ve altıncı saatten sonra azalmaya başlaması hücrenin başlangıçta apoptoza gittiğini ve bu etkinin altıncı saatten sonra azaldığını göstermektedir.

Marques et al., (2016) yaptığı çalışmada zorunlu koşu bandı egzersizi ve gönüllü tekerlek koşusunun kaspaz 3,8 ve 9 aktivasyonunu azalttığı sonucuna varmıştır. Aynı şekilde Marques et al., (2015) zorunlu koşu bandı egzersizi ve gönüllü tekerlek koşusunun beyin korteksi ve serebellum mitokondriyal biyoenerji ve oksidatif stres üzerine bir araştırma yapmış ve egzersizlerin beyin korteksi ve serebellum mitokondriyal fonksiyonunu iyileştirerek oksidatif stresi ve apoptotik ilişkili belirteçleri azalttığı sonucuna varmıştır.

Li et al., (2013) orta ve yüksek yoğunluklu akut yorucu egzersizin sıçan hipokampal nöral hücre apoptozu üzerindeki etkisini araştırmıştır. TUNEL boyamada, kontrol ile karşılaştırıldığında, orta ve yüksek yoğunluklu akut yorucu egzersizden sonra sıçanların hipokampal CA1 bölgesinde antiapoptotik protein Bcl-2 ve proapoptotik protein Bax'ın ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Özellikle, orta yoğunlukta akut yorucu egzersiz grubu önemli ölçüde daha yüksek Bax ve Bcl-2 protein ekspresyonuna ve daha yüksek bir Bax/Bcl-2 oranına sahipti. Bu bulgular, farklı yoğunluklardaki akut yorucu egzersizin hipokampüste nöral hücre apoptozu indükleyebileceğini ve orta yoğunluklu akut yorucu egzersizin yüksek yoğunluklu egzersizle karşılaştırıldığında daha fazla hasara yol açtığını göstermektedir. Sunulan çalışma ile çalışmamız paralellik göstermektedir.

Vahid et al., (2022) sıçanlarda kurkumin takviyesi ile yoğun interval antrenmanın BAX ve Bcl-2 proteinleri ve kaspaz-3 enzim aktivitesi üzerindeki rolünü araştırmıştır. Sonuç olarak yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman Bax proteinini azaltmamış fakat antrenman ve kurkumin takviyesinin Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığını tespit edilmiştir. Antienflamatuvar ve antioksidan bir madde olan kurkumin yüksek şiddetli egzersizin olumsuz etkilerini azaltarak apoptosiz oluşumunu engellemiş olması olası sonuçlar arasındadır. Bu bağlamda sadece yüksek egzersizdeki Bax oranı çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Lenfositlerde ve iskelet kasında meydana gelen, egzersizle indüklenen apoptoz için çalışmalar mevcuttur (Duke et al., 1996; Green and Reed, 1998; Mignotte and Vayssiere, 1998; Podhorska et al., 1998). Direnç egzersizi ile beraber dayanıklılık sonrası apoptozis artışı tespit edilmiştir. Özellikle, maraton koşusu, yoğun koşu bandı egzersizleri ve ergometre bisikletine benzer yükleme yapılan egzersizlerin ardından bu dokularda apoptozis artışı gözlenmiştir (Mooren et al., 2004; Atamaniuk et al., 2008; Mooren et al., 2022). Yoğun koşu bandı egzersizinin farelerde, bağırsak dokusu, timus, dalak, kemik iliği ve diğer bir takım organlarda lenfosit apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir (Kruger et al., 2009; Quadrilatero et al., 2004)

Egzersiz, elektron taşıma zinciri (ETC) tarafından oksidan üretiminde ve Ca²⁺ konsantrasyonundaki artışların neden olduğu fazla oksidan üretimine neden olur. Oksidanlar, glutatyon (GSH), ATP, NADH seviyeleri ve oksidatif mitokondriyal DNA hasarı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Tümör nekroz faktörü ve glukokortikoidler gibi diğer faktörler, benzer etkilere sahip olabilir veya hücre ölümüne neden olan farklı mekanizmalarla çalışabilir.

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon çeşitli kronik ve akut nörolojik bozukluklarda son yıllarda özellikle epileptik nöbetler ile ilgili önemli bir faktör olmuştur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, epileptik nöbetlerin serbest radikal üretimine, lipidler, hücre proteinler ve DNA üzerinde oksidatif stres ve hasara sebep olabileceğini göstermiştir. Egzersizin şiddet ve kapsamıyla orantılı olarak oksijen tüketimini ve metabolik süreçleri arttırarak daha fazla reaktif azot ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olmasına rağmen, egzersizin oksidatif stres ile ilişkili beyin fonksiyon bozuklularının oksidatif stres tedavisi üzerinde pozitif etkileri vardır (Kim et al., 2013),

Egzersiz ile birlikte reaktif azot ve reaktif oksijen türlerindeki bu artış kas yorgunluğu, kas hasarı, oksidatif stres, kas ağrısı, azalan fiziksel performans ve sürantrenman ile ilişkilidir (Soslu, 2011). Şiddet ve yoğunluğu düşük egzersizlerin oksidatif stresi daha az oluşturacağı ve oksidatif stresten kaynaklanan epileptiform aktiviteyi ve buna bağlı olarak apoptozu engelleyebileceği düşünülebilir.

Bu bağlamda düzenli uygulanan egzersizin nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olan nöron ölümünü azaltarak parkinson, alzheimer ve epilepsi gibi birçok nörodejeneratif hastalığa karşı destek tedavi olarak uygulanabileceği görüşü birçok araştırmacı tarafından benimsenmektedir. Yukarıdaki çalışmalarda incelendiğinde egzersizin epileptiform aktiviteyi azalttığı ve apoptoz sürecini yavaşlattığı görülmüştür. Benzer şekilde çalışmamızda PTZ ile indüklenen sıçanlardaki kaspaz3 ve Tunel boyamadaki yüksek pozitiflik apoptozun yoğun bir şekilde oluştuğunu fakat PTZ ile indüklenmeyen ve egzersiz yapan sıçanlarda apoptozun oluşmadığını göstermektedir. Ayrıca daha çok yüksek ve orta şiddetteki egzersiz yapan epileptik sıçanların epileptik olmayan sıçanlara göre hücrelerinin daha çok apoptoza eğilimli olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

- Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Hafif egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Orta egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Bcl2 protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Bax protein boyamaları üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.
- Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Kaspaz3 boyamaları üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Yüksek egzersizin epileptik sıçanlarda Tunel boyama üzerinde anlamlı etkisi vardır.
- Sunulan çalışma ile sadece epilepside değil, parkinson ve alzheimer gibi farklı dejeneratif hastalıklarda da görülen apoptozis ile gerçekleşen hücre ölüm mekanizmasını anlamamıza ve tedavi seçeneklerinin artmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca bu hastalıklarda egzersizin destekleyici bir tedavi seçeneği olup olamayacağını anlamamıza yardımcı olacaktır.

- Yapılan çalışmalarda tek bir egzersiz protokolü kullanılmış ve benzer çalışmalardaki bulguların da farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Sunulan çalışma ile bu farklılıkların elde edilmesinde uygulanan egzersiz protokolünün şiddeti ve süresinin etkili olabileceğini düşünülmektedir. Yapılan bu çalışma ile literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi amaçlanmıştır.
- Çalışmada pro-apoptotik olarak seçilen Bax da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunamamasına rağmen Tunel boyamada ve Kaspaz3'deki yüksek pozitiflik oluşması Bax yerine başka bir pro-apoptotik genin rol oynadığını göstermektedir.
- Otuz dakikadan daha uzun süren bazı nöbetlerinin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda nöronal ölüme sebep olduğu bilinmektedir ve sunulan çalışmada Hafif egzersiz ve PTZ+hafif egzersiz gruplarında Bax, Kaspaz3 ve Tunel boyamadaki düşük pozitiflik ve Bcl2'deki yüksek pozitiflik bize apoptozun hafif egzersiz ile oluşmadığını göstermektedir. Genel olarak Hafif egzersizin anti-apoptotik bir yapıya sahip olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Fakat apoptoz belirteçleri olarak anti- apoptotik ve pro-apoptotik gen aileleri ve hücrenin ne şekilde apoptoza gittiğini belirlemek oldukça karmaşıktır. Farklı şiddetteki egzersizlerin ve apoptozun oluşum mekanizmaları üzerine daha çok çalışmanın yapılması bu alanın aydınlatılmasında oldukça önemlidir.
- Epilepsili bireylerin genel olarak yüksek şiddetli egzersizden kaçınmaları gerektiği ve hafif egzersizler yapmaları gerektiğini söylemek yanlış olmayacaktır.
- Egzersizin bir çok faydasının yanı sıra epilepsi gibi tedavisi olmayan bir hastalık üzerine olan olumlu etkilerinin epilepsili bireyler tarafından benimsenmesi oldukça önemlidir. Ailelerin ve epilepsili bireylerin bilgilendirilmesinde, egzersize yönlendirilmesi ve nasıl egzersiz yapmaları gerektiği biz spor bilimcilerin ve bu alanda uzman olan kişilerin rolü büyük olacaktır.

KAYNAKLAR

- Akarsu N. (2021). STZ ile uyarılmış diyabetik sıçanlarda hipokampus ve öğrenme üzerine krokinin etkileri. İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı Zooloji Programı, 12-14.
- Arida, R. M., Passos, A. A., Graciani, A. L., Brogin, J. A. F., Ribeiro, M. D. A. L., Faber, J., and Teixeira-Machado, L. (2021). The Potential Role Of Previous Physical Exercise Program To Reduce Seizure Susceptibility: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Animal Studies. *Frontiers In Neurology*, 12.
- Atamaniuk, J., Stuhlmeier, K. M., Vidotto, C., Tschan, H., Dossenbach-Glaninger, A. and Mueller, M. M. (2008). "Effects of ultra-marathon on circulating DNA and mRNA expression of pro-and anti-apoptotic genes in mononuclear cells". *European journal of applied physiology*, 104(4), 711-717.
- Ates, I., Ozkayar, N., Topcuoglu, C. and Dede, F. (2015). "Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus". *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 49(5), 249-256.
- Avanzini, G. and Franceschetti, S. (2003). "Cellular biology of epileptogenesis". *The Lancet Neurology*, 2(1), 33-42.
- Ay R. (2017). Epilepsi ve damgalanma: bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi*;20(2):129-136.
- Baltacı, G. (2008). Obezite ve egzersiz. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara, 730, 13-16.
- Bertram EH. and Cornett J. (1993). Bir sıçan limbik epilepsi modelinde nöbetlerin ontogenisi: Kronik spontan nöbetlerin gelişiminde bir tutuşma süreci için kanıt . *Beyin Res* 625 : 295 – 300.
- Brailowsky, S. and García, O. (1999). Ethanol, GABA and epilepsy. *Archives of Medical Research*, 30(1), 3-9.
- Bruno, A., Quattrone, D., Scimeca, G., Cicciarelli, C., Romeo, V. M., Pandolfo, G. and Muscatello, M. R. A. (2014). Unraveling exercise addiction: the role of narcissism and self-esteem. *Journal of Addiction*, 2014.
- Camilo F, Scorza FA, Albuquerque M, Vancini RL, Cavaleiro EA, Arida RM. (2009) Evaluation of intense physical effort in subjects with temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 67: 1007-12.
- Campos, D. V., Lopim, G. M., da Silva, D. A., de Almeida, A. A., Amado, D. and Arida, R. M. (2017). Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. *Physiology & Behavior*.
- Campos, D. V., Lopim, G. M., de Almeida, V. S., Amado, D. and Arida, R. M. (2016). Effects of different physical exercise programs on susceptibility to pilocarpine-induced seizures in female rats. *Epilepsy & Behavior*, 64, 262-267.
- Capovilla, G., Kaufman, K. R., Perucca, E., Moshe, S. L. And Arida, R. M. (2016). Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*, 57(1), 6-12.
- Carraro, U., and C. Franceschi. (1997). Apoptosis of skeletal and cardiac muscles and physical exercise. *Aging Clin. Exp. Res.* 9:19-34.
- Cases, N., Sureda, A., Maestre, I., Tauler, P., Aguiló, A., Córdova, A. and Pons, A. (2006). Response of antioxidant defences to oxidative stress induced by prolonged exercise: antioxidant enzyme gene expression in lymphocytes. *European journal of applied physiology*, 98(3), 263-269.

- Cremers, C. M. and Jakob, U. (2013). Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(37), 26489-26496.
- Çilli, A. S., Uğuz, F., Zeytinci, E., Seren, B., Genç, E. ve Genç, B. O. (2010). Polikliniğe başvuran epilepsili hastalarda obsesif kompulsif bozukluk: sıklık ve klinik özellikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 228-233.
- Çolakoğulları M. (2007). Bcl-2 Proteininin Apoptoz Yolakları Üzerine Etkisinin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Bursa, (7,8)
- Darcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell biology international*, 43(6), 582-592.
- Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A. and Packer, L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and biophysical research communications*, 107(4), 1198-1205.
- De Vos, N. J., Singh, N. A., Ross, D. A., Stavrinou, T. M., Orr, R. and Fiatarone Singh, M. A. (2005). Optimal load for increasing muscle power during explosive resistance training in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(5), 638-647.
- Dekeyser, S., De Kock, I., Nikoubashman, O., Vanden Bossche, S., Van Eetvelde, R., De Groote, J. and Achten, E. (2017). “Unutulmaz” – hipokampusun anatomisi ve patolojisi üzerine resimli bir makale. *Görüntülemeyle ilgili görüşler*. 8 (2), 199-212.
- Demir, M. ve Filiz, K. (2004). Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 109-114.
- Ding, Y., Chang, C., Xie, L., Chen, Z., & Ai, H. (2014). Intense exercise can cause excessive apoptosis and synapse plasticity damage in rat hippocampus through Ca²⁺ overload and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathway. *Chinese medical journal*, 127(18), 3265-3271.
- Ding, Y., Xie, L., Chang, C. Q., Chen, Z. M., & Ai, H. (2015). Activation of γ -aminobutyric acid (A) receptor protects hippocampus from intense exercise-induced synapses damage and apoptosis in rats. *Chinese Medical Journal*, 128(17), 2330-2339.
- Dubow, J. S., and Kelly, J. P. (2003). Epilepsy in sports and recreation. *Sports medicine*, 33(7), 499-516.
- Duke, R. C., Ojcius, D. M. and Young, J. D. E. (1996). Cell suicide in health and disease. *Scientific American*, 275(6), 80-87.
- Erel, O. ve Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.
- Eriksen HR, Ellertsen B, Gronningsaeter H, Nakken KO, Loyning Y, Ursin H. (1994) Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia* 35: 1256-64.
- Eriksen, H. R., Ellertsen, B., Gronningsater, H., Nakken, K. O., Loyning, Y. and Ursin, H. (1994). Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 35(6), 1256-1264.
- Fan, J., Yang, X., Li, J., Shu, Z., Dai, J., Liu, X. and Chen, N. (2017). Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget*, 8(11), 17475.
- Fan, T. J., Han, L. H., Cong, R. S. and Liang, J. (2005). Caspase family proteases and apoptosis. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 37(11), 719-727.

- Filipkowski, R. K., Hetman, M., Kaminska, B. and Kaczmarek, L. (1994). DNA fragmentation in rat brain after intraperitoneal administration of kainate. *Neuroreport*, 5(12), 1538-1540.
- Fisher, R. S., Stein, A. and Karis, J. (1997). Epilepsy for the neuroradiologist. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 18(5), 851.
- Fukata, Y. and Fukata, M. (2017). Epilepsy and synaptic proteins. *Current Opinion in Neurobiology*, 45, 1-8.
- Green, D. R. and Reed, J. C. (1998). Mitochondria and apoptosis. *science*, 281(5381), 1309-1312.
- Haenggeli, C. A. (1988). The epileptic child and participation in sports. *Helvetica Paediatrica Acta*, 43(1-2), 9-14.
- Henshall, D. C. and Simon, R. P. (2005). Epilepsy and apoptosis pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(12), 1557-1572.
- Herholz K, Buskies W, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WD. (1987) Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol* 234: 9-13.
- Hoffman, M. (1999). Adaptations to endurance exercise training. Exercise in rehabilitation medicine (Frontera et al). *Human Kinetics*, 55-70.
- Horyd W, Gryziak J, Niedzielska K, Zielinski JJ. (1981) Effect of physical exertion on seizure discharges in the EEG of epilepsy patients. *Neurol Neurochir Pol* 15: 545-52
- Howard, G. M., Radloff, M., and Sevier, T. L. (2004). Epilepsy and sports participation. *Current sports medicine reports*, 3(1), 15-19.
- Idorn, M. (2017). Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 66(5), 667-671.
- İzci, Y. ve Erbaş, Y. C. (2015). Hipokampus: yapısı ve fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*, 25(3), 287-295.
- Jang, Y., Koo, J. H., Kwon, I., Kang, E. B., Um, H. S., Soya, H. and Cho, J. Y. (2017). Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Brain research*, 1655, 186-193.
- Joukar, S., Vahidi, R., Farsinejad, A., Asadi-Shekaari, M., & Shahouzehi, B. (2017). Ameliorative effects of endurance exercise with two different intensities on nandrolone decanoate-induced neurodegeneration in rats: Involving redox and apoptotic systems. *Neurotoxicity Research*, 32, 41-49.
- Kandratavicius, L., Balista, P. A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N. and Leite, J. P. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 1693.
- Kang, X., Shen, X. and Xia, Y. (2013). “Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters”. *Evid Based Complement Alternat Med*.14:96;12.
- Kanter, M., Aksu, F., Takir, M., Kostek, O., Kanter, B., ve Oymagil, A. (2016). Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*.
- Kayacan, Y., Bahadır, A., Çetinkaya, A., Orallar, H., Çakır, S., Beyazçiçek, E. ve Yıldırım, A. (2016b). Gerbillerde penisilin kaynaklı epileptiform ECoG aktivitesi: fiziksel egzersizin etkileri ve bir diospyros kaki ekstresi. *Nörofizyoloji*, 48 (5), 367-374.

- Kayacan, Y., Tutkun, E., Arslan, G., Ayyildiz, M. and Agar, E. (2016a). The effects of treadmill exercise on penicillin-induced epileptiform activity. *Archives of Medical Science*, 12(5), 935-940.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H. and Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239-257.
- Kim, C. H., Park, S. H., Sim, Y. B., Kim, S. S., Kim, S. J., Lim, S. M., and Suh, H. W. (2014). Effect of tolbutamide, glyburide and glipizide administered supraspinally on CA3 hippocampal neuronal cell death and hyperglycemia induced by kainic acid in mice. *Brain research*, 1564, 33-40.
- Kim, H. J., Song, W., Jin, E. H., Kim, J., Chun, Y., An, E. N. and Park, S. (2016). Combined low-intensity exercise and ascorbic acid attenuates kainic acid-induced seizure and oxidative stress in mice. *Neurochemical research*, 41(5), 1035-1041.
- Kim, S. E., Ko, I. G., Kim, B. K., Shin, M. S., Cho, S., Kim, C. J. and Jee, Y. S. (2010). Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experimental gerontology*, 45(5), 357-365.
- Kim, S. H., Kim, H. B., Jang, M. H., Lim, B. V., Kim, Y. J., Kim, Y. P., ... & Kim, C. J. (2002). Treadmill exercise increases cell proliferation without altering of apoptosis in dentate gyrus of Sprague-Dawley rats. *Life sciences*, 71(11), 1331-1340.
- Kruger K, Frost S, Most E, Volker K, Pallauf J, Mooren FC. (2009) Exercise affects tissue lymphocyte apoptosis via redox-sensitive and Fas-dependent signaling pathways. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: 1518-1527. 56.
- Kwak, H. B., Song, W. and Lawler, J. M. (2006). Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *The FASEB Journal*, 20(6), 791-793.
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T. and Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, 380(9838), 219-229.
- Leite, M. R., Cechella, J. L., Pinton, S., Nogueira, C. W. and Zeni, G. (2016). A diphenyl diselenide-supplemented diet and swimming exercise promote neuroprotection, reduced cell apoptosis and glial cell activation in the hypothalamus of old rats. *Experimental gerontology*, 82, 1-7.
- Leppik, I. E. (2006). *Epilepsy: A guide to balancing your life*. Demos Medical Publishing.1-19.
- Li, S., Liu, J., & Yan, H. (2013). Medium-intensity acute exhaustive exercise induces neural cell apoptosis in the rat hippocampus. *Neural regeneration research*, 8(2), 127.
- Lopez, J.; Tait, SWG Mitokondriyal apoptoz: İçimizdeki düşmanı kullanarak kanseri öldürmek. *Br. J. Cancer* 2015 , 112 , 957–962.
- M. A. O'Brien, *et al.* (2008). Apoptosis: A Review Of Pro-Apoptotic And Anti-Apoptotic Pathways And Dysregulation In Disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, sf: 572-585. doi: 10.1111/j.1476-4431.2008.00363.x.
- Malekloo, R., Nematollahi, S., Vafaei, A. A., & Rashidy-Pour, A. (2022). Effects of different intensities of treadmill exercise on cued fear extinction failure, hippocampal BDNF decline, and Bax/Bcl-2 ratio alteration in chronic– morphine treated male rats. *Behavioural Brain Research*, 421, 113732.

- Marques-Aleixo, I., Santos-Alves, E., Balça, M. M., Moreira, P. I., Oliveira, P. J., Magalhães, J., & Ascensão, A. (2016). Physical exercise mitigates doxorubicin-induced brain cortex and cerebellum mitochondrial alterations and cellular quality control signaling. *Mitochondrion*, 26, 43-57.
- Marques-Aleixo, I., Santos-Alves, E., Balça, M. M., Rizo-Roca, D., Moreira, P. I., Oliveira, P. J. and Ascensão, A. (2015). Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito) phagy markers. *Neuroscience*, 301, 480-495.
- Masland, R. L. (1974). The classification of the Epilepsies Handbook of Clinical Neurology. *Epilepsia*, 15, 441-445.
- McAuley, J. W., Long, L., Heise, J., Kirby, T., Buckworth, J., Pitt, C. and Reeves, A. L. (2001). A prospective evaluation of the effects of a 12-week outpatient exercise program on clinical and behavioral outcomes in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2(6), 592-600.
- Mejías-Peña, Y., Estébanez, B., Rodriguez-Miguel, P., Fernandez-Gonzalo, R., Almar, M., de Paz, J. A. and Cuevas, M. J. (2017). Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Aging (Albany NY)*, 9(2), 408.
- Mignotte, B. and Vayssiere, J. L. (1998). Mitochondria and apoptosis. *European journal of biochemistry*, 252(1), 1-15.
- Mooren, F. C. and Krüger, K. (2015). Exercise, autophagy, and apoptosis. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 407-422.
- Mooren, F. C., Bloming, D., Lechtermann, A., Lerch, M. M. and Volker, K. (2002). Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *Journal of applied physiology*, 93(1), 147-153.
- Mooren, F. C., Lechtermann, A. N. J. A. and Völker, K. (2004). Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(9), 1476-1483.
- Morawin, B., Tylutka, A., Chmielowiec, J., & Zembron-Lacny, A. (2021). Circulating mediators of apoptosis and inflammation in aging; physical exercise intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3165.
- Nakken, K. O. (1999). Physical exercise in outpatients with epilepsy. *Epilepsia*, 40(5), 643-651.
- Natale, V. M., Brenner, I. K., Moldoveanu, A. I., Vasiliou, P., Shek, P. and Shephard, R. J. (2003). Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Medical Journal*, 121, 09-14.
- Nazanin, M., Tolouei-Azar, J., & Razi, M. (2022). Running exercise training-induced impact on oxidative stress and mitochondria-related apoptosis in rat's testicles. *Andrologia*, 54(9), e14520.
- Nelson, K. B. and Ellenberg, J. H. (1987). Predisposing and causative factors in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 28, S16-S22.
- Nijhawani, D., Honarpour, N. and Wang, X. (2000). Apoptosis in neural development and disease. *Annual review of neuroscience*, 23, 73
- Nyberg, J., Åberg, M. A., Torén, K., Nilsson, M., Ben-Menachem, E. and Kuhn, H. G. (2013). Cardiovascular fitness and later risk of epilepsy: a Swedish population-based cohort study. *Neurology*, 81(12), 1051-1057.

- Patel, M. (2004). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(12), 1951-1962.
- Pei, Z., Yang, C., Guo, Y., Dong, M., & Wang, F. (2021). Effect of different exercise training intensities on age-related cardiac damage in male mice. *Aging (Albany NY)*, 13(17), 21700.
- Peixinho-Pena, L. F., Fernandes, J., de Almeida, A. A., Gomes, F. G. N., Cassilhas, R., Venancio, D. P. and Arida, R. M. (2012). A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. *Epilepsy & Behavior*, 25(3), 323-328.
- Peterson, J. M., Bryner, R. W., Sindler, A., Frisbee, J. C. and Alway, S. E. (2008). Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of applied physiology*, 105(6), 1934-1943.
- Pfeffer, C. M. and Singh, A. T. (2018). Apoptosis: a target for anticancer therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 448.
- Phaneuf, S. and Leeuwenburgh, C. (2001). Apoptosis and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(3), 393-396.
- Pimentel, J., Tojal, R. and Morgado, J. (2015). Epilepsy and physical exercise. *Seizure*, 25, 87-94.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E. and Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(10), a022822.
- Podhorska-Okolow, M., Sandri, M., Zampieri, S., Brun, B., Rossini, K. and Carraro, U. (1998). Apoptosis of myofibres and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuropathology and applied neurobiology*, 24(6), 518-531.
- Podrigalo, L. V., Iermakov, S., Nosko, M., Galashko, M. N. And Galashko, N. I. (2015). Study and analysis of armwrestlers' forearm muscles' strength. *JPES* 2015;15(3), 531-7
- Pollard, H., Charriaut-Marlangue, C., Cantagrel, S., Represa, A., Robain, O., Moreau, J. and Ben-Ari, Y. (1994). Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons. *Neuroscience*, 63(1), 7-18.
- Powers, S. K. and Hogan, M. C. (2016). Exercise and oxidative stress. *The Journal of Physiology*, 594(18), 5079-5080.
- Qin, L., Yao, Z. Q., Chang, Q., Zhao, Y. L., Liu, N. N., Zhu, X. S. and Li, J. T. (2017). Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*, 8(5), 7391.
- Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. (2004) N-Acetyl-L-cysteine prevents exercise-induced intestinal lymphocyte apoptosis by maintaining intracellular glutathione levels and reducing mitochondrial membrane depolarization. *Biochem Biophys Res Commun* 319: 894- 901.
- Radák, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R. and Goto, S. (2002). Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflügers Archiv*, 445(2), 273-278.
- Ravi, T, Subramanyam, M.V., Asha Devi, S. (2004) Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 137(2):187-96.
- Reed, J. C. (2000). Mechanisms of apoptosis. *The American journal of pathology*, 157(5), 1415-1430.

- Renvoize, C., Biola, A., Pallardy, M. and Breard, J. (1998). Apoptosis: identification of dying cells. *Cell biology and toxicology*, 14(2), 111-120.
- Ribble, D., Goldstein, N.B., Norris, D.A., Shellman, Y.G.A. (2005). "Simple technique for quantifying apoptosis in 96-well plates." *BMC Biotechnol*, 5, 12.
- Sari Sarraf, V., Amirsasan, R., Shekholeslami Vatani, D. and Faraji, H. (2016). The effect of creatine monohydrate supplementation on apoptosis at acute resistance exercise in middle-aged men. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*, 11(4), 45-52
- Schafer, F. Q. and Buettner, G. R. (2001). Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free radical biology and medicine*, 30(11), 1191-1212.
- Sen, C. K. (1995). Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of applied physiology*, 79(3), 675-686.
- Seo, T. B., Kim, T. W., Shin, M. S., Ji, E. S., Cho, H. S., Lee, J. M. and Shin, M. S. (2014). Aerobic exercise alleviates ischemia-induced memory impairment by enhancing cell proliferation and suppressing neuronal apoptosis in hippocampus. *International neurourology journal*, 18(4), 187-197.
- Servais, S., Couturier, K., Koubi, H., Rouanet, J. L., Desplanches, D., Sornay-Mayet, M. H. and Favier, R. (2003). Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(1), 24-32.
- Sevim Y. Antrenman Bilgisi. (2002). Nobel Yayinevi.;21-233. Ankara.
- Shan, L., Wang, B., Gao, G., Cao, W. and Zhang, Y. (2013). L-Arginine supplementation improves antioxidant defenses through L-arginine/nitric oxide pathways in exercised rats. *Journal of Applied Physiology*, 115(8), 1146-1155.
- Silva, S. G., de Almeida, A. A., Araújo, B. H. S., Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A. and Arida, R. M. (2011). Early physical exercise and seizure susceptibility later in life. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(8), 861-865.
- Soleimani Meigoni, Z., Jabari, F., Motaghinejad, M., & Motevalian, M. (2022). Protective effects of forced exercise against topiramate-induced cognition impairment and enhancement of its antiepileptic activity: molecular and behavioral evidences. *International Journal of Neuroscience*, 132(12), 1198-1209.
- Soslu R. (2011) Yüzme egzersizinin epilepsiye olan etkisinde bazı antioksidanların rolü. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun, Ağustos 1,37,38.
- Souza MA, Oliveira MS, Furian AF, et al. (2009) Swimming training prevents pentylene-tetrazol-induced inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia* 50: 811-23.
- 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. and Royes, LF. (2009). "Swimming training prevents pentylene-tetrazol-induced inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative stress. *Epilepsia*".50(4):811-23
- Soyuer, F. ve Erdoğan, F. (2011). "Fiziksel aktivite ve epilepsi (Physical Activity And Epilepsy)". Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, *Journal of Health Sciences*. 20(1):77-81.
- Spranger MD, Sala-Mercado JA, Coutsos M, et al. (2013) Role of cardiac output versus peripheral vasoconstriction in mediating muscle metaboreflex pressor responses:

- dynamic exercise versus postexercise muscle ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304: R657-63
- Steller, H. (1995). Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*, 267(5203), 1445-1449.
- Strasser, A., O'Connor, L. and Dixit, V. M. (2000). Apoptosis signaling. *Annual review of biochemistry*, 69(1), 217-245.
- Teixeira de Lemos, E., Oliveira, J., Páscoa Pinheiro, J. and Reis, F. (2012). Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Thompson, W. R., Gordon, N. F. and Pescatello, L. S. (2009). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Hubsta Ltd 2-5.
- Tiitus, P. M. (1998). Radical species in inflammation and overtraining. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 76(5), 533-538.
- Tubas, F., Per, S., Tasdemir, A., Bayram, A., Yildirim, M., Uzun, A. ve Per, H. (2017). Effects of *Cornus mas* L. and *Morus rubra* L. extracts on penicillin-induced epileptiform activity: an electrophysiological and biochemical study. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 77(1).
- Tutkun, E., Arslan, G., Soslu, R., Ayyıldız, M. ve Agar, E. (2015). Long-term ascorbic acid administration causes anticonvulsant activity during moderate and long-duration swimming exercise in experimental epilepsy. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 75(2), 192-199.
- Tutkun, E., Ayyıldız, M. ve Ağar, E. (2010). Kısa süreli yüzme egzersizi, sıçanlarda penisilin kaynaklı epileptiform ECoG aktivitesini azaltır. *Acta Neurobiol Exp*, 70 (4), 382-389.
- Uzun, M. (2016). Kardiyovasküler sistem ve egzersiz. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 7(Sup 2), 48-53.
- Vahid, N. K., Nameni, F., & Chaharmahali, B. Y. (2022). Effect of Interval Training and Curcumin on BAX, Bcl-2, and Caspase-3 Enzyme Activity in Rats. *Gene, Cell and Tissue*, (In Press).
- Wikipedia'ya katkıda bulunanlar. (2022). Uygun hipokampus. Wikipedia'da, Özgür Ansiklopedi. 27 Aralık 2022, 15:01,
- Williams, G. T. (1991). Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell* (Cambridge), 65(7), 1097-1098.
- Williams, P. A., White, A. M., Clark, S., Ferraro, D. J., Swiercz, W., Staley, K. J. and Dudek, F. E. (2009). Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2103-2112.
- Wyllie, A., Kerr, J. and Currie, A. (1980). Apoptosis: The significance of cell death. *Int Rev Cytol*, 68, 251-306.
- Yazar, S. ve Tunca, A. (2007). "Apoptosis and epilepsy: medical education", *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27, 889-893.
- Yuvaci, H. U., Akdemir, N., Bostanci, M. S., Yazar, H., Cevrioglu, S., Ozden, S. ve Erel, O. (2016). Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia. Pregnancy Hypertension: *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 6(4), 394-399.
- Zakeri, Z., Bursch, W., Tenniswood, M. and Lockshin, R. A. (1995). Cell death: programmed, apoptosis, necrosis, or other?. *Cell death and differentiation*, 2(2), 87-96.
- Zaman, S., Wang, R. and Gandhi, V. (2014). Targeting the apoptosis pathway in hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*, 55(9), 1980-1992.

Zorba E. (2011). Fiziksel uygunluk. Muğla, Gazi Kitapevi, 3-160.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı-1



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



Sayı : 68489742-604.01.03-E.23717
Konu : Hadyek izni hk

24/10/2019

DOÇ.DR.YILDIRIM KAYACAN
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar hayvanları üzerinde araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN'ın 2019/46 Kabul nolu “**Koşu bandı egzersizinin epilepsideki nöronal apoptozis üzerine etkisi**” başlıklı projesi 17.10.2019 tarihli Kurul toplantısında OMU-HADYEK'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Ek: ETİK KURUL KARARI 2019 – 46 Y. KAYACAN

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü

Telefon:

Elektronik

Kep Adresi:

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

Evrak teyidi <https://ehyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 8G19-V8GA-0J2Z kodu ile yapılabilir.

Hayriye ÇELİK

Dahili Tel: 2588

Ek 2. Etik Kurul Kararı-2



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



KURUL KARARI

KARAR NO: 2019/46		Proje KABUL NO: 2019-46		KARAR TARİHİ: 17.10.2019	
"Koşu bandı egzersizinin epilepsideki nöronal apoptozis üzerine etkisi"					
YÜRÜTÜCÜ Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN				TC:	
E-POSTA				MOBİL TEL:	
KURUM Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi				İÇ HATTEL NO: 5684	
Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYЕК ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını, Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını, Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYЕК'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını, Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYЕК'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYЕК'e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyuşmayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYЕК yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmaktadır.					
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye		İMZA Prof. Dr. Ahmet UZUN Üye		İMZA Dr.Öğr.Üyesi İsmail Alper TARIM Üye	
KATILMADI Prof. Dr. Ahmet GÜLER Üye		İMZA Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye		KATILMADI Prof. Dr. N. Umur SAKALLIOĞLU Üye	
İMZA Prof. Dr. Özcan YILMAZ Üye				İMZA Dr.Öğretim Üyesi Buğra GENÇ Üye	
İMZA Prof. Dr. Yüksel TERZİ Üye		İMZA Doç. Dr. Savaş YILMAZ Üye		KATILMADI Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye	
İMZA Mak.müh. Reşat KURT Üye		İMZA Vet. Hek. Mustafa ERMIŞ Üye		KATILMADI Dr. Habib DEMİREL Üye	
KATILMADI Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Başkan					

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

ÖZGEÇMİŞ

Günay ÇERİT, Bulancak Anadolu Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi'ni bitirdikten sonra Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği bölümünden 2016 tarihinde bölüm birincisi olarak mezun oldu. 2016 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalında Yüksek Lisans yaparak 2018 yılında mezun oldu. Mezuniyetinin hemen ardından 2018 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisanüstü Eğitim Enstitüsü, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalında Doktora Programına başladı. Mezuniyetinden bu yana Antrenör olarak görev yapan Günay ÇERİT, iyi/orta derecede İngilizce (YDS 55.00-2017) bilmektedir. Aldığı sertifikalar 1. Türkiye Tenis Federasyonu İkinci Kademe Tenis Antrenörlük Belgesi 2. Türkiye Tenis Federasyonu Çizgi Hakemliği Belgesi 3. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 4. Spor Kondisyoneri Belgesi'dir. (2023)

İletişim Bilgileri:

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0001-9151-4071>

Yayınlar:

1. Kayacan, Y., Yazar, H., Cerit, G., & Ghojebeigloo, B. E. (2019). A new oxidative stress indicator: Effect of 5-hydroxytryptophan on thiol-disulfide homeostasis in exercise. *Nutrition*, 63, 114-119. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.01.013>
2. Kayacan, Y., Ghojebeigloo, B. E., Çerit, G., Kocacan, S. E., & Ayyıldız, M. (2020). Physical exercise and 5-hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduce penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy & Behavior*, 112, 107403. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107403>
3. Kayacan, Y., Cerit, G., Ghojebeigloo, B. E., Kocacan, S. E., & Ayyildiz, M. (2018, December). Effect of Exercise-Related Coenzyme Q10 Use on Epileptiform Activity in Rats. In *Acta Physiologica* (Vol. 225, Pp. 57-57). 111 River St, Hoboken 07030-5774, Nj Usa: Wiley.

4. Günay Çerit, Tuğba Onat. Spor Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Kendini Sabotaj Düzeylerinin Belirlenmesi. 28 Kasım- 1 Aralık 2022, Antalya [20. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi]
5. Yıldırım Kayacan, Yücel Makaracı, Emin Can Kısa, Babak Elmighojebeigloo, Günay Çerit Spor ve Sağlık Bilimleri Alanında Öğrenim Gören Öğrencilerin Epilepsi Hakkındaki Bilgi ve Tutumlarının İncelenmesi, 5 / 2017, Manisa [Uluslararası]
6. Tuğba Onat, Enes Becer, Günay Çerit, Mehmet Teke Spor Bilimleri Fakültesi Öğrencileri ile Diğer Bölümlerde Bulunan Öğrencilerin Dinleme Becerilerinin Karşılaştırılması, 21-23 Mayıs 2017, Bursa [Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi]
7. Yıldırım Kayacan, Günay Çerit, Babek Ghojebeigloo, Süleyman Emre Kocacan, Mustafa Ayyıldız. Egzersize Bağlı Koenzim Q10 Kullanımının Epileptiform Aktivite Üzerindeki Etkisi, 1-4 Kasım 2018, Antalya [44. Uluslararası Fizyoloji Kongresi]