

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA TAKTİL UYARANLARIN NÖROANATOMİK,  
DAVRANIŞSAL ve ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Aymen BALIKÇI**

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Fizyoloji Doktora Programı için Öngördüğü

**DOKTORA TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır

**KOCAELİ 2018**

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA TAKTİL UYARANLARIN NÖROANATOMİK,  
DAVRANIŞSAL ve ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Aymen BALIKÇI**

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Fizyoloji Doktora Programı için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

1.Danışman: Doç.Dr. Gül İLBAY  
2.Danışman: Doç.Dr. Sibel KÖKTÜRK

**Kocaeli Üniversitesi**  
**Bilimsel Araştırma Projeler Koordinasyon (BAP) Birimi**  
**Proje No: 2016/32**  
**KOÜ HADYEK 6/5-2016**  
**KOCAELİ**  
**2018**

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

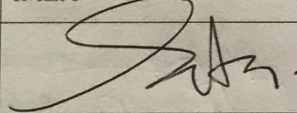

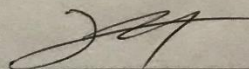
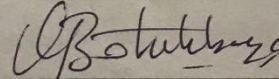
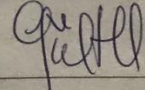
**Tez Adı: Epilepsili Sıçanlarda Taktil Uyaranların Nöroanatomik, Davranışsal ve Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması**

Tez yazarı: Aymen BALIKÇI

Tez savunma tarihi: 03.01.2018

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gül İLBAY

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

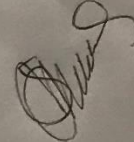
SINAV KURULU ÜYELERİ		
ÜNVANI	ADI SOYADI	İMZA
BAŞKAN Prof. Dr.	Nurbay ATEŞ	
ÜYE (DANIŞMAN) Doç. Dr.	Gül İLBAY	
ÜYE Prof. Dr.	Bekir Faruk ERDEN	
ÜYE Prof. Dr.	Okan BÖLÜKBAŞI	
ÜYE Doç. Dr.	Güldal İNAL GÜLTEKİN	

### ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

12/.../2018

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ  
KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür



## ÖZET

**Amaç:** İnsanlarda olduğu gibi nöbet ve epilepsinin hayvan modellerinde nöbet eğilimi ve nöbetlerin nöropatolojik sonuçlarının ortaya çıkmasında genetik zemin önemli rol oynar. Nöbet ve epilepsiyi de içeren birçok patolojinin gelişimi çevresel faktörlere bağlıdır. Bu çevresel faktörlerin en önemlisi de anne bakımudur. Veriler maternal depresyonun ve eşlik eden azalmış anne bakımının yavrularda depresyon ve epilepsi gelişimi için risk oluşturduğunu göstermektedir. WAG/Rij sıçanlar depresyonun da eşlik ettiği insan absans epilepsisi için genetik bir hayvan modelidir. Absans epilepsi bilinç kaybı ve hareketin durmasının eşlik ettiği, EEG’de spontan jeneralize diken dalga deşarjlarla (DDD) karakterize, konvülsif olmayan bir epilepsi tipidir. WAG/Rij sıçanlarda absans epilepsinin ilk belirtileri olan DDD’ler, ve depresyon belirtileri 3-4 aylık iken ortaya çıkar ve 6-8 aylık olduklarında tamamen belirginleşir. Dişi WAG/Rij sıçanların Wistar ırkı dişi sıçanlar ile karşılaştırıldığında maternal bakımlarının içinde buldukları depresyon nedeniyle zayıf olduğu gösterilmiştir. Taktıl uyarı maternal bakımı taklit eden bir duyuşal deneyimdir. Çalışmamızda maternal bakımı taklit edecek şekilde iki farklı dokunsal uyarının (Taktıl uyarı ve Derin Basınç) gelişim için kritik olan dönemde verilmesinin erişkin WAG/Rij ırkı absans epilepsili sıçanlarda davranış, EEG ve somatoduşusal alandaki sinir hücre morfolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Doğumdan sonraki 3. ve 21. günler arasında WAG/Rij ırkı sıçan yavruları taktıl uyarı, derin basınç ve anneden ayırma uygulamak üzere raslantısal bir şekilde gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlar annelerinden ayrılacakları 22. güne kadar kafeslerinde anneleri ile birlikte hiçbir müdahale almadan barındırılmıştır. Sıçanlar 5 aylık olduklarında histolojik değerlendirme, davranış testleri ve ardından 6 aylık olduklarında EEG kayıtları yapılmak üzere raslantısal olarak seçilmiştir. 5. ayda davranış deneyleri yapılan sıçanlara 6. ayda EEG kayıtları alınmak üzere elektrodları takılmıştır. EEG kayıtları alındıktan sonra elektrodu takılı aynı WAG/Rij ırkı sıçan gruplarına jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığının değerlendirilmesi için 50 mg/kg tek doz pentilentetrazol (PTZ) i.p. olarak enjekte edilmiştir. Histolojik çalışma için seçilen hayvanların beyinleri çıkarılıp Golgi-Cox boyama için gerekli olan prosedür uygulanmıştır. Ayrıca histolojik bulgular Wistar ırkı kontrol sıçan beyninden elde edilen bulgular ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Doğumdan sonraki 3. ve 21. günler arasında taktil uyarı ve derin basınç verilmesi WAG/Rij ırkı yetişkin sıçanlarda absans epilepsi nöbet sıklığını, nöbet süresini ve nöbetlere eşlik eden depresyon davranışlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Taktil uyarı verilmesi anksiyete benzeri davranışlar ortaya çıkarmış ancak PTZ ile indüklenen jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığını değiştirmemiştir. WAG/Rij ırkı sıçanlarda somatoduysal kortekste bulunan nöronlardaki dentritik dikenlerin sayısı Wistar ırkı sıçan beyinlerine göre daha fazla saptanmıştır. WAG/Rij ırkı sıçanlara taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayrılma uygulanması somatoduysal kortekste dentritik diken sayısında azalma ortaya çıkarmıştır.

**Sonuç:** Taktil uyarıların verilmesi genetik absans epilepsili WAG/Rij ırkı sıçanlarda yetişkinlik döneminde nöbet süresini ve sıklığını, depresyon davranışını azaltıcı bir etki göstermiştir. Bununla birlikte taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma uygulanan hayvanlarda PTZ ile indüklenen tonik klonik nöbet duyarlılığının değişmemesi bu uygulamaların jeneralize nöbeti tetikleyen olumsuz deneyimler olmadığını göstermiştir. Sonuçlarımız erken dönemde verilen taktil uyarıların WAG/Rij ırkı sıçanlarda absans epilepsiyi önleyen pozitif deneyimler olduğunu ve bu deneyimlerin absans epilepsinin başladığı yer olarak düşünülen somatoduysal kortekste morfolojik değişimler oluşturduğunu göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Absans Epilepsi, Derin Basınç, Epilepsi, Taktil Uyarı, WAG/Rij

## SUMMARY

**Objective:** The genetic background plays an important role in susceptibility to seizures and neuropathological consequences of seizures in animal models of seizures and epilepsy as in humans. The development of many pathologies, including seizures and epilepsy, depends on environmental factors. The most important of these environmental factors is maternal care. Data suggest that maternal depression and concomitantly reduced maternal care pose a risk for the development of depression and epilepsy in the offspring. WAG/Rij rats are a genetic animal model for human absence epilepsy accompanied by depression. Absence epilepsy is a type of non-convulsive epilepsy characterized by spontaneous generalized spike-wave discharges (SWD) in the EEG, accompanied by loss of consciousness and behavioral immobility. In WAG/Rij rats, SWD in the EEG and signs of depression occur at the age of 3-4 months, and at the age of 6-8 months the pathology become fully apparent. Female WAG/Rij rats compared with female Wistar rats exhibit reduced maternal care associated with depression-like state. Touch is a sensory stimulus mimicking maternal care. The aim of our study was to investigate the effects of two different touch stimuli (Tactile stimulation and Deep Pressure) given as mimics of maternal care during the critical period of development on behavior, EEG and somatosensory nerve cell morphology in adult WAG/Rij rats.

**Methods:** Between the 3rd and 21st days postnatal, WAG/Rij strain pups were randomly assigned to groups of tactile stimulation, deep pressure and maternal separation. The rats in the control group were housed in their cages until the 22nd day with their mothers without any intervention until they were weaned. Rats were randomly selected for histological evaluation, behavioral testing at 5 months, and EEG recording at 6 months of age. The rats undergoing behavioral tests at the 5th month were assigned to receive EEG records at 6th month. The same WAG/Rij group of rats that had been electrodes injected 50 mg / kg i.p. single dose of pentylenetetrazol (PTZ) following EEG recording to assess the generalized tonic clonic seizure sensitivity. Brains of selected animals for histological study were removed and the procedure required for Golgi-Cox staining was applied. In addition, histological findings were compared with those obtained from the Wistar strain control rat brain.

**Results:** Tactile stimulation and deep pressure between the 3rd and 21st days postnatal WAG/Rij strain significantly decreased the frequency of absence epilepsy seizures, duration of seizures, and depression behaviors accompanying seizures statistically in adult rats. Tactile stimuli produced anxiety-like behaviors but did not alter PTZ-induced generalized tonic clonic seizure sensitivity. The number of dendritic spines in neurons with somatosensory cortexes in WAG/Rij strain rats was found to be higher than that of Wistar strain rat brains. The application of tactile stimulation, deep pressure and maternal separation to WAG/Rij strain rats resulted in a reduction in the number of somatosensory cortex dendritic spines.

**Conclusion:** The administration of tactile stimuli showed reducing effect at the duration and frequency of seizures, depression behavior in WAG/Rij rat strain in adulthood. However, the fact that PTZ-induced tonic clonic seizure sensitivity were not change in tactile stimulation, deep pressure, and maternal separation animals showed that these practices were not negative experiences triggering the generalized seizure. Our results shows that given tactile stimulations in ealy life are positive experiences to prevent absence epilepsy in WAG/Rij rat, and that these experiences generate morphologic changes at the somatosensory cortex that are thought to be the origin of absence epilepsy.

**Keywords:** Absence Epilepsy, Deep Pressure, Epilepsy, Tactile Stimulation, WAG/Rij

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nurbay ATEŞ'e

Tez çalışmalarım ve doktora eğitimim süresince bana her türlü imkanı sağlayan, her zaman destek olan, cesaretlendiren ve bütün zor anlarımda yanımda olan değerli danışman hocam Doç.Dr. Gül İLBAY'a

Doktora tez çalışmalarımın yürütülmesi noktasında önemli katkılar sunan ikinci danışman hocam olan Doç. Dr. Sibel KÖKTÜRK'e,

Tezimdeki histolojik değerlendirmelerinde destek ve katkılarını sunan Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ'a

Doktora eğitimim süresince bilgilerini benimle paylaşan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma,

Deneysel çalışmalarım esnasında hoşgörü ve desteklerini benden esirgemeyen Deneysel Tıp ve Uygulama Birimi (DETAB)'ın öğretim üyelerine

Beni eğitim hayatım boyunca destekleyen ve yanımda olan aileme

Ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.



# ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**



PROJE NO: 2016/32	ARAŞTIRMANIN ADI	Normal ve epilepsili sıçanlarda taktil uyarıların nöroanatomik davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVAN/ADI KURUMU	Yard.Dr. Gül İLBAY /KOU Tıp Fak
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	DEĞİŞİKLİK TALEBİ	x
-----------------------	-------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	15.04.2014 tarihli Etik Kurul Oturumunda KOU HADYEK 3/6-2014 karar sayısı ile onaylanmış bulunan çalışma için talep edilen değişiklikler ve gerekçeleri değerlendirilmiş olup çalışmada kullanılan deney hayvanlarının omurilik dokusunun da alınması, yeni boyama tekniğinin uygulanması ayrıca çalışmaya sukroz testi, zorunlu yüzme testi ,basamak adımlama testinin eklenmesi ve çalışmaya Prof.Dr.Melda YARDIMOĞLU YILMAZ'ın eklenmesi uygun bulunmuştur.
	KARAR NO: KOU HADYEK 6/5-2016 KARAR TARİHİ: 20.10.2016

ETİK KURUL ÜYELERİ			
UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOU) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Mine ŞEHİRALTI Başkan Vekili	KOU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Mine Şehiralti</i>
Veteriner Hekim Cüneyt Özer Raportör	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Cüneyt Özer</i>
Prof. Dr. Tijen UTKAN Üye	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Tijen Utkan</i>
Yrd. Doç. Dr. Sabri CORA Üye	KOU Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Sabri Cora</i>
Yard. Doç. Dr. Fevzi UÇKAN Üye	KOU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Fevzi Uçkan</i>
Prof. Dr. Zafer CANTÜRK Üye	KOU Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ Üye	KOU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	KOU Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Yard. Doç. Dr. Güler AKPINAR Üye	KOU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Güler Akpınar</i>
Veteriner Hekim Akın Ziya ÜNAL Üye	Hayvan Hakları Derneği Veterinerler Odası	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
Asiye ASLAN Üye	Emekli Öğretmen	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	<i>Asiye Aslan</i>

PROJE NO:	ARAŞTIRMANIN ADI	Konvulsif ve Non-Konvulsif Epileptik Nöbet Patogenezinde
-----------	------------------	--

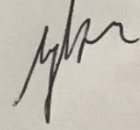
Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Sekreterliği, Umuttepe Yerleşkesi, Eski İstanbul Yolu 10.km, 41380 Umuttepe / İZMİT  
Tel: 0 262 303 70 15; - Faks: 0 262 303 70 03

## TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir intihal programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

11/12/2017

Aymen BALIKÇI



ÖZET	IV
SUMMARY	VI
TEŞEKKÜR	VIII
ETİK KURUL ONAYI	IX
TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ	X
İÇİNDEKİLER	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
ÇİZİMLER DİZİNİ	XVI
ÇİZELGELER DİZİNİ	XIX
1.GİRİŞ	1
1.1.EPİLEPSİ	
1.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Sınıflandırılması	1
1.1.2. Absans Epilepsi	2
1.1.3. Absans Epilepsilerin Davranış Özellikleri	3
1.1.4. Absans Epilepside Elektroensefalografik Özellikler	3
1.1.5.Absans Epilepside Temel Teorik Varsayımlar	4
1.1.6. Hayvan Modelleri ve Absans Epilepsi	5
1.1.7. Jeneralize Absans Epilepside Korteksin Rolü	6
1.1.8. Absans Epilepside Fokal Kortikal Teori	7
1.2. DDD Aktivitesini Etkileyen Faktörler	7
1.3. Nörotransmitterlerin Aracılık Ettiği Mekanizmalar	8
1.3.1. GABA Aracılı Mekanizmalar	8
1.3.2. Amino Asit Aracılı Mekanizmalar	10
1.3.3. Monominerjik Sistemler	11
1.3.4. Seratonerjik Mekanizmalar	11
1.3.5. Kolinerjik Mekanizmalar	13

1.4. DDD'lerin Farmokolojik Kontrolü	14
1.5. Vijilans'ın DDD'lerdeki Rolü	14
1.6. Genetik Absans Epilepsi Sıçan Modeli Olarak WAG/Rij	15
1.7. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi	16
1.8. Taktil Sistem	17
1.8.1. Gelişimin Erken Döneminde Taktil Uyarı Verilmesinin Etkileri	21
2. AMAÇ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hayvanlar	25
3.2. Deney Grupları	26
3.2.1. Erken Gelişim Döneminde Taktil Uyarı Verilen Grup	26
3.2.2. Erken Gelişim Döneminde Derin Basınç Verilen Grup	28
3.2.3. Erken Gelişim Döneminde Anneden Ayırma Uygulanan Grup	30
3.2.4. Kontrol Grubu	30
3.3. Değerlendirme Yöntemleri	30
3.3.1. Davranış Testleri	30
3.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek	31
3.3.1.2. Lokomotor Aktivite Testi	32
3.3.1.3. Sukroz Tüketimi Testi	32
3.3.1.4. Zorunlu Yüzdürme Testi	32
3.3.2. Elektoroensefalogram (EEG)	34
3.3.3. Nöbet Duyarlılığı	35
3.3.4. Golgi-Cox Boyama	36

3.4. İstatiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. EEG Bulguları	38
4.2. Nöbet Duyarlılığı	41
4.3. Davranış Deneyi Bulguları	44
4.3.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek	44
4.3.2. Lokomotor Aktivite	46
4.3.3. Sukroz Tüketimi Testi	48
4.3.4. Zorunlu Yüzdürme Testi	49
4.4. Golgi-Cox boyaması dendrit spin [diken] morfolojisi	51
5. TARTIŞMA	57
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	69
KAYNAKÇA	70
ÖZGEÇMİŞ	84

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACI: Epileptik olmayan bir sıçan ırkı

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AMPA: 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yı) propionik asit

AMPA/KA: AMPA kainat reseptörü

AP: Anterior Posterior

BDNF: Beyinden türetilen nörotrofik faktör

CA3: Cornu Ammonis 3 (Hipokampüste bir alan)

Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum

c-Fos: Hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerden biri

Cl<sup>-</sup>: Klor

DDD: Diken dalga deşarjlar

D1: Dopamin 1 reseptörü

D2: Dopamin 2 reseptörü

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DKML: Dorsal kolon medial lemniskus

DRN: Dorsal raphe nucleus

EEG: Elektroensefalogram

FGF-2: Fibroblast growth factor 2

fMRI: Fonksiyonel magnetik rezonans

GABA: Gamma amino bitürik asit

GABA<sub>A</sub>: GABA A reseptörü

GABA<sub>B</sub>: GABA B reseptörü

GABA<sub>C</sub>: GABA C reseptörü

GAERS: Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg

GluR: Glutamat reseptörleri

HPA: Hipofizo-pititüer-adrenal aks

ILAE: Uluslararası epilepsi ile savaş derneği

IJE: İdiyopatik jenreralize epilepsi  
i.c.v.: İntraserebroventriküler  
IGF1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1  
i.p.: İntraperitonal  
K+: Potasyum  
L: Lateral  
L-dopa: L-3,4-dihidroksi fenilalanin  
ML: Mediyal lateral  
mPFC: Mediyal prefrontal korteks  
Mcpp : Metaklorofenil piperazin  
MSS: Merkezi sinir sistemi  
NMDA: N-Metil D-Aspartik Asit  
PTZ: Pentilantetrazol  
REM: Rapid eye movements  
TRÇ: Talamusun retiküler çekirdeği  
TKR: Talamokortikal Relay  
WAG/Rij: Wistar Albino Glaxo/ Rijswijk  
Zif268: Zinc finger protein 225  
5-HT: 5-hydroxytryptamine  
5-HT<sub>1A</sub>: 5-hydroxytryptamine 1A  
5-HT<sub>2</sub>: 5-hydroxytryptamine 2  
5-HT<sub>2C</sub>: 5-hydroxytryptamine 2C  
5-HT<sub>2B</sub>: 5-hydroxytryptamine 2B  
5-HT<sub>2B,C</sub>: 5-hydroxytryptamine 2BC  
5-HT<sub>7</sub>: 5-hydroxytryptamine 7

## ÇİZİMLER DİZİNİ

<b>Çizim1.1.</b> ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflaması.....	2
<b>Çizim1.2.</b> Absans epilepside DDD aktivitesini etkileyen faktörler.....	8
<b>Çizim 1.3.</b> Deri üzerinde bulunan mekanoreseptörler. Hızlı adapte olan reseptörler (HA), yavaş adapte olan reseptörler (YA).....	19
<b>Çizim1.4.</b> İnsanlardaki gebelik sırasında duysal sistemlerin anatomik ve fonksiyonel gelişimi.....	19
<b>Çizim1.5.</b> Somatoduysal bilginin taşındığı ve işlendiği iki temel sistem. Merkezi sinir sisteminde farklı seviyelerdeki etkileşimleri.....	20
<b>Çizim 1.6.</b> Dorsal kolon mediyal lemniskus yolağı ile spinotalamik yolaktaki farklı somatoduysal bilgilerin iletimleri.....	20
<b>Çizim 3.1.</b> Doğumdan sonraki ilk haftada fırça ile taktıl uyarı verilmesi(A). Doğumdan sonraki 3. haftada fırça ile taktıl uyarı verilmesi (B).....	27
<b>Çizim 3.2.</b> Sıçan yavrularına derin basınç verilmesi için tasarlanmış olan düzenek. Düzenegin parçaları ve ölçümlerinin ayrıntılı gösterimi (A). Düzeneğe yerleştirilmiş olan yavru sıçanın yukarıdan görünümü (B). Düzeneğe yerleştirilmiş olan yavru sıçanın yandan görünümü(C).....	29
<b>Çizim 3.3.</b> İki kapalı ve iki açık koldan oluşan yükseltilmiş artı düzenek. ....	31
<b>Çizim 3.4.</b> Zorunlu yüzdürme testi. Tüpler arasında hayvanların birbirini görmesini engelleyen paravan levhalar bulunmaktadır.....	33
<b>Çizim 3.5.</b> MP 150 EEG kayıt düzeneği (A). EEG kaydı esnasında hayvanın yakından görüntüsü (B).....	35
<b>Çizim 4.1.</b> WAG/Rij sıçanlarda kaydedilen tipik DDD'ler (A), power spektrum (B).....	39
<b>Çizim 4.2.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktıl uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının absans nöbet sayılarının karşılaştırılması.....	40
<b>Çizim 4.3.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktıl uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının ortalama absans nöbet sürelerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Çizim 4.4.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktıl uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının 4 saatlik EEG kaydına ait toplam nöbet süreleri.....	41
<b>Çizim 4.5.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlarda PTZ ile indüklenmiş jeneralize tonik klonik nöbet sırasındaki kortikal EEG kaydı görüntüsü.....	42



<b>Çizim 4.6.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının arasında ilk myoklonik jerk sürelerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Çizim 4.7.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlarda, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarında jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri açısından grupların karşılaştırılması.....	43
<b>Çizim 4.8.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma grupları arasında jeneralize tonik-klonik nöbet skorlarının karşılaştırılması.....	43
<b>Çizim 4.9.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte açık kola girme latansı.....	44
<b>Çizim 4.10.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte açık kolda geçirilen süre.....	45
<b>Çizim 4.11.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte kapalı kolda geçirilen süre.....	45
<b>Çizim 4.12.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte merkezde geçirilen süre.....	46
<b>Çizim 4.13.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma grupları total lokomotor aktivite.....	47
<b>Çizim 4.14.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının lokomotor aktivite mesafesi.....	47
<b>Çizim 4.15.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma grupları yaklaşma sıklığı.....	48
<b>Çizim 4.16.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma gruplarının sukroz tüketimi.....	49
<b>Çizim 4.17.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol, taktil uyarı, derin basınç ve anneden ayırma grupları. İmmobilite latansı, immobilite süresi ve aktif yüzme süresi değerleri.....	51
<b>Çizim 4.18.</b> Dendritik dikenlerin morfolojik sınıflandırılması.1, güdük diken (matüre-görünürlü); 2, ince diken (immatür-görünürlü); 3, mantar diken (matüre-görünürlü).....	52
<b>Çizim 4.19.</b> WAG/Rij ırkı sıçanlarda Golgi-Cox boyamasıyla piramidal nöronun dendrit dikenlerinin görünümü.....	53
<b>Çizim 4.20.</b> Wistar ırkı sıçanlarda dendritik dikenlerin görünümü (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).....	53
<b>Çizim 4.21.</b> WAG/Rij kontrol grubunda dendritik diken tipleri görülüyor büyütme, Golgi-Cox boyaması).....	54

<b>Çizim 4.22.</b> WAG/Rij Anneden ayırma grubunda dendritik dikenler görülüyor (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).....	54
<b>Çizim 4.23.</b> WAG/Rij Taktıl uyarı grubunda dendritik dikenler görülüyor (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).....	55
<b>Çizim 4.24.</b> WAG/Rij Derin basınç grubunda dendritik dikenlerin kaybolduğu görülüyor (x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).....	55
<b>Çizim 4.25.</b> Wistar Kontrol, WAG/Rij Kontrol, Anneden Ayırma, Taktıl Uyarı ve Derin Basınç gruplarında piramidal nöronlarda dendrit dikenlerinin yoğunluğu.....	56
<b>Çizim 4.26.</b> Wistar Kontrol, WAG/Rij Kontrol, Anneden Ayırma, Taktıl Uyarı ve Derin Basınç gruplarında piramidal nöronlarda dendrit dikenlerinin morfolojik sınıflandırılmasına göre dağılım yüzdeleri.....	56



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. WAG/Rij ırkı sığanlara ait gruplar ve gruplardaki hayvan sayısı.....25



# 1.GİRİŞ

## 1.1. EPİLEPSİ

### 1.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Sınıflandırılması

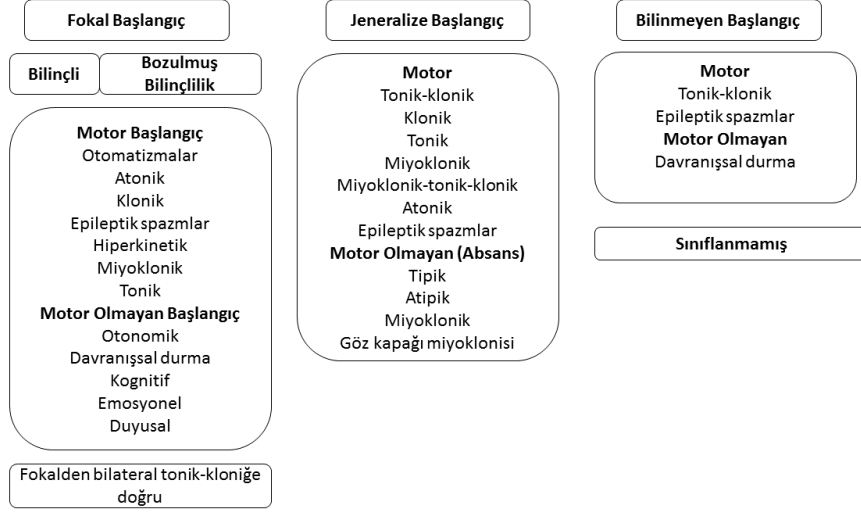
Epilepsi merkezi sinir sisteminde kortikal ya da subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve aşırı derecede senkronize deşarjları sonrasında ortaya çıkan bir bozukluktur (Fisher ve diğ. 2005). Nöbetler nöronların anormal, aşırı aktivitesinden kaynaklanan ve beyin işlevlerinin geçici olarak bozulduğu durumlardır. Epilepsi ise bu nöbetlerin tekrarladığı kronik bir durumdur. Epilepsiler değişken etyolojileri, elektrografik ve davranışsal paternler ile farmokolojik hassasiyetleri olan heterojen bir hastalık grubudur. Epileptik sendromlar ve nedenleri farklı olmasına rağmen nöbet oluşumunun hücrel mekanizmaları sadece iki kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar, ritmik veya tonik eksitasyon ya da eksitör ve inhibitör nöronlar arasında ve membran kondüktansında senkronize ritmik etkileşim şeklinde tanımlanabilir (Kandel ve diğ. 2013).

Çalışmalar epilepsi prevalansının 1000'de 5 ile 8 oranında olduğunu göstermektedir. Doğum ile 20 yaş arasında epilepsi riski yaklaşık %1 iken, 75 yaşında %3 seviyesine ulaşmaktadır. Epilepsilerin yarısı çocukluk ve yaşlılık döneminde görülmekte; yaşamın ilk yıllarından yetişkinlik dönemine doğru azalmakta ve yaşlılıkta tekrar artışa geçmektedir (Berkovic ve diğ. 2006).

Epilepsiler daha önce nöbet tipine göre parsiyel ve jeneralize nöbetler şeklinde sınıflandırılmıştır. Epilepsiler daha sonra etiyolojilerine göre idiyopatik, semptomatik ya da ailesel şeklinde ayrılmıştır. Ayrıca refleks epilepsiler, epileptik ansefalopatiler ve progresif miyoklonik epilepsiler şeklinde özel kategoriler de bulunmaktadır (Engel 2001, Browne ve Holmes 2003).

Uluslararası Epilepsi Savaş Derneği (ILAE) temel epilepsi sınıflamasını nöbetlerin beyinde nerede başladığı, nöbet sırasında bilinçlilik seviyesi ve nöbetlerin diğere özellikleri şeklindeki üç anahtar özelliğe göre yapmıştır (Fisher ve diğ. 2017).

## ILAE 2017 Nöbet Tiplerinin Sınıflaması



**Çizim1.1.** ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflaması.

Yukarıda listelenmiş nöbet oluşturan durumların hepsi kronik, provake olmamış nöbetlerle karakterize epilepsi durumu ile sonuçlanmaz. Epileptik sendrom klinik ve elektroensefalogram (EEG) görünümüleri ile karakterize bir durumdur. Aynı tip nöbetler farklı sendromlarda görünebilirler, fakat farklı tip nöbetler de aynı sendroma ait olabilirler (Fisher 2017, Fisher ve diğ. 2017).

### 1.1.2. Absans Epilepsi

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) yaşa bağlı, EEG karakteristikleri iyi tanımlanmış, etkilenmiş bireylerde ilişkili bilişsel veya nörolojik bozukluk bulunmayan epilepsilerdir. İJE'lerin genetik temelleri artan bir şekilde ortaya konmaktadır.

İJE'ler çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi, juvenil miyoklonik epilepsi, uyanırken gelen tonik klonik epilepsi, randomize tonik-klonik nöbetler ile görülen epilepsi ve miyoklonik astatik nöbetler ile görülen epilepsileri içermektedir. Tipik absans nöbetler sadece basit bilinç kaybı ile olabildiği gibi kompleks nöbetler (orta derece klonik komponentler, tonüs değişikliği, otomatizma, otonomik komponentler) şeklinde görülmektedir. Atipik absans nöbetler ve absans status epileptikus da diğer absans nöbet şekilleridir (ILAE 2001).

### **1.1.3. Absans Epilepside Davranış Özellikleri**

Absans epilepside nöbetler aura veya postiktal durum olmaksızın ani bir bilinç kaybıyla karakterizedir ve eş zamanlı olarak her iki hemisferde senkronize diken dalga deşarjlar (DDD) görülür (Snead 1995). Çocukluk çağı epilepsisi, juvenil absans epilepsisi veya juvenil miyoklonik epilepsisi gibi jeneralize epilepsisi sendromlarının çoğu tipik absans nöbetler ile ilişkilidir. Çocukluk çağı absans epilepsisinde absans nöbetlerin sıklığı yüksektir ve günde yüzlerce kere görülebilir. Nöbetler 30 saniyeye kadar uzayabilmektedir. Tipik absans nöbetlerin davranış özellikleri zihinsel ve fiziksel fonksiyonların aniden baskılanması ve saniyeler sonra devam etmesi şeklindedir. Tipik absans epilepsisi olan bireylerde nöbet anında hareketsiz kalma ve gözlerin dalması şeklinde davranışlar gözlemlenir. Bireyler nöbet bitiminde aktivitelerinde kaldıkları yerden devam ederler. Juvenil absans epilepside nöbet sıklığı daha azdır. Juvenil miyoklonik epilepside, miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetler keza görülmektedir. Çocukluk çağı epilepsisi tipik olarak 4-9 yaşları arasında günde birden fazla nöbetler şeklinde başlar ve genellikle ergenlik döneminde normal biliş ve nöbetlerde azalma ile seyreder. Juvenil absans epilepsisi ve miyoklonik epilepsisi puberte döneminde ya da sonrasında başlar. Jeneralize tonik-klonik sendromlar her ikisinde de görülebilmemesine rağmen juvenil absans nöbetli çocuklarda insidansları çocukluk çağı absans epilepsisi formuna göre daha azdır (Browne ve Holmes 2003, van Luijtelaar ve diğ. 2014).

### **1.1.4. Absans Epilepside Elektroensefalografik Özellikler**

Absans nöbetlerin temel görünümü, ani başlangıçlı jeneralize simetrik diken dalga deşarj kompleksleri şeklindedir. Tipik absans nöbetlerde diken dalga deşarj komplekslerinin frekansları genellikle 2.5-4 Hz arasındadır (Panayiotopoulos 1997).

Son yıllarda jeneralize epilepsilerin altında yatan nörofizyolojik, anatomik ve farmakolojik mekanizmaların hücresel, nöronal ağlar ve tüm beyin seviyelerinde anlaşılması adına birçok kazanım elde edilmiştir. Hem insan hem de hayvan çalışmaları jeneralize epilepsilerdeki DDD'lerin anormal talamo-kortikal ritimlerden kaynaklandığı göstermektedir (Steriade 1997). Jeneralize epilepsilerdeki bu DDD'lerin oluşum mekanizmasının tanımlayan iki temel teorik yaklaşım bulunmaktadır: Subkortikal bir orijini tanımlayan "Sentransefalik" yaklaşım ve kortikal teori. Çoğu araştırmacı

“Sentransefalik” ve “kortikal” teorilerden türetilmiş olan kortiko-retiküler teoriyi kabul etmektedir (Snead 1995).

### **1.1.5. Absans Epilepside Temel Teorik Varsayımlar**

DDD’lerin her iki hemisferde yüksek derecede senkronize bir şekilde ortaya çıkışı, erken dönem araştırmacılarının DDD’lerin kortekse geniş projeksiyonlar veren ve elektriksel aktiviteyi bütün kortekse yayabilen merkezi bir yapıdan oluştuğunu varsaymalarına neden olmuştur. Buna göre araştırmacılar DDD’ler oluşturan subkortikal bir pacemaker olduğunu ileri sürmüşlerdir ve “centrencephalic” olarak tanımlanan bu sistemin beyin sapı ve diensefalonda yer aldığı düşünülmüştür (Penfield ve Jasper 1954) Aynı zamanda bu sistemin DDD’lerin bilateral açığa çıkması ve bilinç kaybından sorumlu olduğu varsayılmıştır. Araştırmalar DDD’lerin talamusun spesifik olmayan intralaminar çekirdeklerinden açığa çıktığını ve korteksin birçok bölgesine yayıldığı varsayımını desteklemiştir. Bu çekirdeklerin insanlarda görülen DDD’lerdeki etkisi net olarak bilinmemektedir (van Luijtelaar ve Sitnikova 2006).

Talamusta başlayan ve kortekste gecikme (1-2 sn) ile açığa çıkan DDD’ler “sentransefalik” yaklaşımın yerini “talamik teori” ye bırakmasına neden olmuştur. “Talamik teori” günümüzdeki modern teknikler ile yapılan çalışmalar tarafından da desteklenerek güvenilirliğini ve güncelliğini devam ettiren kabul görmüş bir teoridir (Salek-Haddadi ve diğ. 2003).

Epileptik hastalarda petit mal veya grand mal nöbetler esnasında alınan derin kayıtlar, spontan deşarjların ilk olarak kortekste açığa çıktığını göstermiştir. Bu durum “centrencephalic” teori ile eşleşmeyen bulgulardan biridir. Ayrıca aynı epileptojenik bölgenin elektriksel uyarımı da benzer ataklara neden olabilmektedir. Jeneralize DDD’lerin frontal korteksteki fokal deşarjlara ikincil olarak açığa çıktığı ve kortikal başlangıçtan sonra değişik kortiko-kortikal yollar ile hızlıca bütün kortikal bölgelere yayıldıkları ileri sürülmektedir (Bancaud 1971, Bancaud 1972, Bancaud ve diğ. 1974).

Daha sonra yapılan çalışmalar jeneralize DDD’lerin frontal kortekste oluşturulduğunu ve daha sonra bütün kortikal alanlara yayıldığını göstermişlerdir (Niedermeyer 1996). Buna göre jeneralize epilepsinin birincil olarak kortikal patolojinin sonucu olduğu ve talamus’un temel rolünün normal fizyolojik talamo-kortikal etkileşim olduğu ileri sürülmüştür.

Absans nöbetlerin oluşumu ve sürdürülmesini açıklamak için talamik ve kortikal süreçleri birleştiren başka bir teori de Gloor (1969) tarafından ortaya konulmuştur. Korteksin jeneralize deşarjların oluşturulmasındaki rolü farkedilerek bu deşarjların oluşturulmasında “kortiko-retiküler” mekanizmaların dahil olduğu ileri sürülmüştür. Penisilin ile oluşturulmuş absans epilepsi modeli kullanarak yapılan çalışmalarda zayıf bir GABA<sub>A</sub> reseptör antagonisti olan penisilinin sistematik enjeksiyonu ile iğciklerin doza bağımlı bir şekilde absans nöbetlere dönüştüğü görülmüştür. Penisilinin kortekse enjeksiyonu DDD’ye neden olurken talamusa yapılan enjeksiyonda aynı durum oluşmamaktadır. Bu sonuçlar epileptik deşarjların anormal kortikal cevaplar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu teori DDD’lerin açığa çıkmasındaki önemli faktörün kortekste yaygın ekstabilitate artışı olduğunu ve DDD’lerin oluşturulmasındaki temel mekanizmanın uyku iğcikleri oluşturan talamo-kortikal mekanizmalar olduğunu ileri sürmektedir (Gloor ve diğ. 1969, Kostopoulos 2000).

#### **1.1.6. Hayvan Modelleri ve Absans Epilepsi**

Talamusun retiküler çekirdeğinde (TRÇ) kendiliğinden uyarı oluşturan ve DDD’ler ile uyku iğciklerine neden olan bölgelerin olduğu kabul edilmektedir. TRÇ’ler membran özellikleri ve talamo-kortikal relay (TKR) hücreler ile olan etkileşimleri ile uyku iğcikleri gibi ritmik ve kendiliğinden ateşlenen potansiyeller oluşturabilmektedirler. TRÇ’lerin cerrahi işlem ile çıkarılması sonucunda TKR hücrelerinde ritmik ateşlemelerin durduğu gösterilmiştir. TKR çekirdekleri spontan iğciklerini ancak TRÇ’den projeksiyonlar aldıklarında gösterebilmektedir (Kostopoulos 2000, Destexhe ve Sejnowski 2002, Steriade 2003).

Genetik sıçan modelleri bilimsel çalışmalarda sağladıkları kolaylıklar nedeniyle daha çok tercih edilir hale gelmiştir (van Luijtelaar ve diğ. 2002). Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) ırkı sıçanlar ve WAG/Rij ırkı sıçanlar ile yapılan çalışmalar, DDD’lerin talamustan tetiklendiği fikrini desteklemektedir (Marescaux ve diğ. 1984, Aker ve diğ. 2002, Inoue ve diğ. 1993). Farmokolojik çalışmalar GABA<sub>A</sub> agonisti olan muscimol ve GABA transaminaz inhibitörlerinin talamusun ventrobazal kompleksine lokal enjeksiyonlarının GAERS sıçanlarda DDD’leri arttırdığı görülmüştür. TRÇ’ne lokal olarak yapılan muscimol enjeksiyonu, daha çok lokal salınım aktivitesini önleyerek DDD’leri



azaltmıştır (Danover ve diğ. 1998, Bouwman 2004). Bu farmokolojik çalışmalar GABA-erjik nöronların DDD'lerin kontrolündeki rolünü ortaya koymuştur.

GAERS sıçanlarda talamusun lateralinin elektrolitik lezyonları ve TRÇ'nin kimyasal lezyonlarından sonra DDD'ler baskılanmıştır (Vergnes ve Marescaux 1992, Avanzini ve diğ. 1993). WAG/Rij sıçanlarda TRÇ'yi içeren lezyonlardan sonra DDD'ler tamamen ortadan kalkmıştır (Meeren ve diğ. 2002). TRÇ'nin rostral kısmındaki lezyonlar DDD'lerin sayısını azaltmıştır fakat lezyon TRÇ'nin kaudal ve orta kısmı ile sınırlı ise insidans değişmemektedir veya artmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler talamusun lateral kısmında uyarı oluşturan bir odağın olduğunu ileri süren kortiko-retiküler teoriyi doğrulamaktadır (van Luijtelaar ve Sitnikova 2006).

### **1.1.7. Jeneralize Absans Epilepside Korteksin Rolü**

Hem kortikal teoriyi hem de kortiko-retiküler teoriyi ileri süren araştırmacılar DDD'ler için korteks'in öneminden genel olarak söz etmişlerdir. Fakat fokal epilepsilerde olduğu gibi epileptojenez açısından herhangi bir kortikal alanı öne çıkaran nörofizyolojik özelliklerinden söz etmemişlerdir. GAERS ve WAG/Rij sıçanlar ile yapılan çalışmalarda korteksin etkisizleştirilmesinden sonra absans epilepsilerin sadece ipsilateral kısımda değil diğer korteks kısımlarında da ortadan kalması korteksin global rolü olduğunun ortaya konulmasını sağlamıştır (Vergnes ve Marescaux 1992). Penisilin ile indüklenen absans nöbetlerde de benzer şekilde korteksin deaktive edilmesinden sonra DDD'lerin ortadan kalkması korteksin DDD'ler için anahtar role sahip olduğunu ileri süren kortiko-retiküler teoriyi desteklemektedir. DDD'lerin açığa çıkması için talamo-kortikal ağ ile etkileşimde olan sağlam bir korteks gerekmektedir (Avoli ve Gloor 1982, Tancredi ve diğ. 2000).

Kortiko-retiküler teori epileptik örneklerde korteksin epileptik olmayan örneklere göre daha uyarılabilir olduğunu ve korteksin normal talamik uyarılmaya anormal paroksizmal cevaplar açığa çıkaracağını varsayar. Böylece talamik uyku içciklerinin kortekse ulaştıklarında DDD'ye dönüştüğü düşünülmektedir (Kostopoulos 2000). Penisilin modelinde de kortekste GABAa reseptör blokajının DDD'lerin açığa çıkmasını tetiklediği gösterilmiştir.

WAG/Rij ırkı sıçanlar ile epileptik olmayan ACI ırkı sıçanlarda nöbet eşiği ve ard deşarjlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada WAG/Rij sıçanların korteksi, epileptik olmayan sıçanlara göre daha uyarılabilir bulunmamıştır. Ayrıca eşik anlamında bakıldığı zaman epileptiform ard deşarj tipleri açısından kontrol grubuna göre WAG/Rij sıçanların farklı olmadığı tespit edilmiştir (Talmacheva ve diğ. 2004).

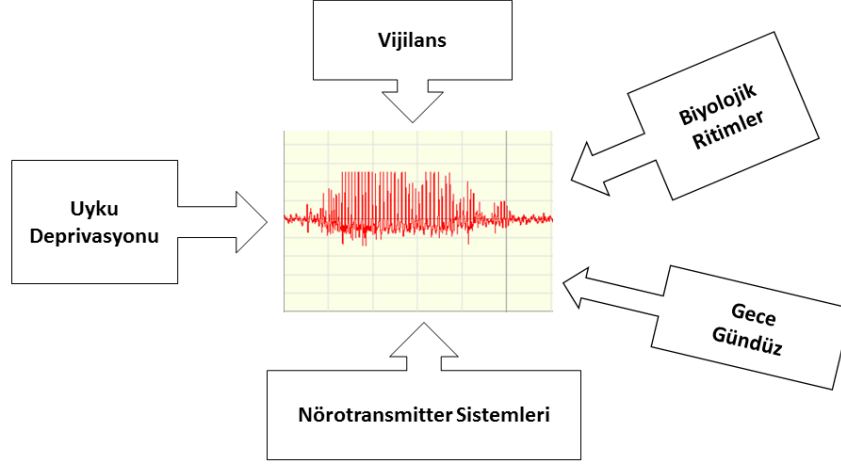
GAERS, WAG/Rij ve epileptik olmayan sıçanların kortikal dokularının in vitro çalışılması sonucunda temel elektrofizyolojik özelliklerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (Avanzini ve diğ. 1996, D'Antuono ve diğ. 2006).

### **1.1.8. Absans Epilepside Fokal Kortikal Teori**

Korteksin DDD'leri tetiklemekteki rolü, nöbetin ani başlamasından, geniş jeneralizasyon ve DDD'lerin senkronizasyonundan sorumlu ağ mekanizmalarının kapsamlı çalışılmasından sonra daha belirgin hale gelmiştir (Meeren ve diğ. 2002). Değişik korteks ile talamus bölgelerinden kaydedilen sinyaller arasındaki zamansal gecikmelerin ölçülmesiyle kortiko-kortikal, intratalamik ve kortiko-talamik bölgelerdeki alan potansiyellerinin ilişkileri non-lineer bağlantı analizi kullanılarak değerlendirildiğinde somatoduysal korteks'de bir kortikal fokus'un mevcudiyetinin varlığı ortaya konulmuştur (Pijn ve diğ.1989, Meeren ve diğ. 2002). Benzer şekilde Polack ve diğ. (2008) GAERS ırkı sıçanlar ile yaptıkları çalışmalarında fasyal somatoduysal kortikal nöronların topikal tetrodotoksin ile inhibe edilmesi sonucunda lokal ve uzak kortikal nöronlarda paroksizmal aktivitelerin azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile GAERS ırkı sıçanlarda fasyal somatoduysal korteks alanında DDD'lerin oluşmasından sorumlu bir fokal alan olduğu ve bu alanın inhibe edilmesinin DDD oluşumunu engellediği gösterilmiştir.

### **1.2. DDD Aktivitesini Etkileyen Faktörler**

İdeopatik jeneralize epilepsilerde nöbetlerin oluşumunu tetikleyen faktörler yeteri kadar anlaşılammıştır. Ancak klinik gözlemler ve deneysel bulgular spesifik mekanizmaların, çevresel ve fizyolojik faktörlerin nöbet oluşma olasılığını modüle ettiğini göstermektedir. DDD aktivitesini etkileyen faktörler çizimde gösterilmiştir (**Çizim 1.2.**).



**Çizim1.2.** Absans epilepside DDD aktivitesini etkileyen faktörler.

### 1.3. Nörotransmitterlerin Aracılık Ettiği Mekanizmalar

Talamo-kortikal döngülerde ve DDD oluşumunda önemli rol oynayan eksternal faktörler, glutamaterjik, gabaerjik, kolinerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalardır (Depaulis ve diğ. 1988, Avanzini ve diğ 1993, Steriade 1997).

#### 1.3.1. GABA Aracılı Mekanizmalar

Gamma-aminobutrik asit (GABA) merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. Glutamik asitten, glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile sentezlenir. GABA-transaminaz tarafından indirgenir ve ayrıca bir geri alım süreci ile geri alınır. GABA reseptör kompleksi kloride iyonofor kanallar etrafında bulunan pentamer içermektedir. GABA reseptöre temas ettiğinde, klorid kanallarının açıklığından elektrokimyasal gradyant boyunca klorür iyonu hücre içine hareket eder. Bu durum daha pozitif bir membran potansiyeli ile sonuçlanır (hiperpolarizasyon). Bu durum da aksiyon potansiyeli oluşumunun engellenmesi ile sonuçlanır. İki temel alt reseptör varyasyonu tanımlanmıştır. Bunlar, ligand kapılı Cl<sup>-</sup> iyon kanalı olan GABA<sub>A</sub>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanalları olan GABA<sub>B</sub>'dir. Bu kanallar G proteinleri ile regüle edilirler (Kandel ve diğ. 2013).

Spesifik bağlanma bölgeleri, GABA bağlanma bölgelerinden farklıdır ve benzodiazepinler, barbituratlar, pikrotoksin ve belli steroidler için GABA reseptör kompleksinde tanımlanmışlardır. GABA<sub>B</sub> reseptörler piramidal hücrelerin postsinaptik dendritlerinde yerleşiktir. N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) fonksiyonunu GABA nedenli hiperpolarizasyon ile baskılanabilirler ve bununla hücre uyarılabilirliğini azaltırlar. Baskılayıcı ara nöron somasındaki ya da baskılayıcı ara nöron terminalindeki GABA<sub>B</sub> reseptörler, ara nöronlardan salgılanan GABA miktarını azaltabilir ve artmış hücre uyarılabilirliğine neden olabilir. Beyinde GABA kökenli baskılamanın artması, jeneralize absans'ın klinik ve deneysel formunu güçlendirir (van Luijtelaar ve Coenen 1989, Luhmann ve diğ. 1995, Sutç ve diğ. 1999, Cope ve diğ. 2009, Chrobok ve diğ. 2017). Genetik absans epilepsili hayvan modellerinde GABA<sub>A</sub> reseptör agonisti olan muscimol doz bağımlı DDD artışına neden olmaktadır. GABA<sub>A</sub> reseptör antagonisti bicuculline DDD'leri inhibe etmektedir (Peeters ve diğ. 1990).

WAG/Rij sıçanlarda GABA<sub>A</sub> reseptör agonisti olan diazepam'ın doz bağımlı bir şekilde i.p. olarak akut enjeksiyonu DDD aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (Marescaux ve diğ. 2002, van Luijtelaar ve Coenen 1989). Birçok absanslı sıçan modelinde GABA<sub>B</sub> antagonistinin sistemik uygulanması güçlü bir antikonvülzan etkiye sahiptir, buna karşın GABA<sub>B</sub> reseptör agonistlerinin talamusa lokalize geçişi bu hayvanlarda önemli derecede prokonvülzan etki göstermektedir (Huguenard ve Prince 1994).

İlk çalışmalar GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin patlayıcı ateşleme için gerekli düşük eşikli kalsiyum dikenlerinin oluşturulmasında önemli olduğuna dair kanıtlar sunmuştur ve araştırmacıların GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin bu nöbetlerde önemli bir role sahip olduğunu varsaymalarına neden olmuştur. Daha sonraki araştırmalar 1990'larda geliştirilen yeni nesil GABA<sub>B</sub> antagonistlerini kullanarak bir kısım nöbetlerin bu bileşikler ile önlenbildiğini göstermişler (Coulter ve diğ. 1990, Hosford ve diğ. 1992, Coulter 1997). GABA<sub>B</sub> antagonisti olan GCP 35348'in GAERS'lerde DDD aktivitesini azalttığı ya da bloke ettiği gösterilmiştir (Marescaux ve diğ. 2002). Hayvan modeli verileri GABA<sub>B</sub> tarafından başlatılan baskılayıcı postsinaptik potansiyellerin talamo-kortikal ossilatuar davranışları düşük eşikli kalsiyum akımları ile regüle edici rolünü ileri sürmüştür (Huguenard ve Prince 1994, Huguenard ve McCormick 2007).

### 1.3.2. Amino Asit Aracılı Mekanizmalar

Talamo-kortikal ritmik aktivite modülasyonunun büyük bir kısmı, glutamat aracılı, TRÇ'ye uyarıcı kollateraller gönderen, tekrarlayıcı talamo-kortikal ve kortiko-talamik yollardan etkilenir. Glutamat farmakolojik agonistine göre isimlendirilen en az dört farklı sınıf reseptörü uyarır ve bunlar NMDA, AMPA (temel olarak glutamat aracılı uyarıcı etki), Kainat (glutamat analogu olan kainik asit tarafından uyarılır), Metabotropik (G proteinleri ile eşleşir) reseptörleridir. AMPA ve NMDA reseptörleri spesifik farmakolojik manipülasyonlara izin veren spesifik agonist ve antagonistlere sahiptir (Collingridge ve Lester 1989). Son dönemlerde yapılan çalışmalar, farmakolojik manipülasyon ile oluşturulan NMDA aracılı uyarımların bazı deneysel jeneralize absans nöbet modellerinde DDD süresinde önemli etkiye sahip olduğunu göstermiştir. GAERS ırkı sıçanlarda NMDA reseptör agonist ve antagonistlerinin uygulanması DDD süresinde azalmayla sonuçlanmaktadır (Marescaux ve diğ. 1992, Autret ve diğ. 1997).

WAG/Rij absans epilepsi genetik modelindeki NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 DDD aktivitesini azaltmaktadır. NMDA reseptörleri absans benzeri epileptik nöbetleri olan sıçanların serebral kortekslerinde kontrollerine göre daha çok bulunmaktadır (Filakovszky ve diğ. 1999, Pumain ve diğ. 1992).

NMDA reseptör antagonistinın TRÇ'ye lokal uygulanması DDD'lerin oluşmasını bozmakta başarısız olmuştur (Banerjee ve Snead 1995, Snead 1995). Başka araştırmaların yazarları da benzer sonuçları almışlar (Löscher ve Hönack 1994, Kennett ve diğ. 1997, Monckton ve McCormick 2003). Bu bulgular NMDA aracılı aktivasyonun korteks seviyesindeki DDD'lerdeki rolüne dikkat çekmektedir (Banerjee ve Snead 1995, Snead 1995). Duyusal talamo-kortikal hücrelerde bulunan AMPA reseptörlerinin her yerde bulunması ve duysal dağıtım çekirdeklerinin bu tip epilepsiye dahil olması dikkate alındığında, AMPA reseptör antagonisti daha güçlü bir etkiyle önerilecektir. Buna karşın Peeters ve diğ. (1994) yüksek dozda intraserebroventriküler şekilde uygulanan AMPA'nın bu modelde DDD miktarını arttırdığını göstermiştir. AMPA reseptörleri uzun bir süre antiepileptik ilaçlar için potansiyel hedef olarak görülmemiştir.

AMPA reseptörü glutamat reseptörlerinin (GluR) iyon kanalı ailesindedir. Hetero-oligomer formda GluR1, GluR2, GluR3 ve GluR4 alt ünitelerine sahiptir (Lodge 1997).

Selektif olarak AMPA'yı bloke eden iki sınıf antagonist yaygın olarak çalışılmıştır: AMPA reseptörünün agonist tanıma bölgesine bağlanan quinoxalinedione türü rekabetçi antagonist ve allosterik uzak regülatuar bölgeye bağlanan 2,3-benzodiazepine türü rekabetçi olmayan antagonist (Segal 1991). Her iki antagonist *invivo* olarak maksimal elektroşok testi ve refleks nöbetlere varyasyonel kemokonvülsant nöbetler ile kindled nöbetlere karşı etkilidir (Yamaguchi ve diğ. 1993, Durmuller ve diğ. 1994).

### 1.3.3. Monominerjik Sistemler

Noradrenerjik nöral iletimin jeneralize absans nöbet aktivitesinin kontrolüne katıldığını gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır. Deneysel absans epilepsi modelinde  $\alpha$ -noradrenerjik nörotransmisyonu azaltan  $\alpha$ 1-antagonist prazosin ya da  $\alpha$ 2-agonist Clonidine gibi ilaçlar deneysel absans nöbetin şiddetini arttırırken,  $\alpha$ -noradrenerjik nörotransmisyonu arttıran farmakolojik manipülasyonlar DDD süresini azaltmaktadır. Noradrenerjik nörotransmisyonu etkileyen ilaçların deneysel absans nöbetlerde etkisiz olduğu görülmektedir (Micheletti ve diğ. 1987). Dopaminerjik yollar da jeneralize absans nöbetlerin kontrolünde etkin olabilir. L-dopa, apomorfın ve amfetamin gibi karışık D1/D2 agonistleri deneysel modellerde DDD süresinde doz bağımlı azalmaya neden olmaktadır. Bunun yanında karışık dopaminerjik D1/D2 antagonistleri deneysel absans nöbeti şiddetlendirmektedir. Dopaminerjik sistemin talamo-krıtikal akım yolağıyla etkileşim mekanizması tam olarak net değildir (Warter ve diğ. 1988, Snead 1995).

### 1.3.4. Seratonerjik Mekanizmalar

Serotonin'in periferik sistemde bazı rolleri olmasının yanında etkilerinin çoğu merkezi sinir sistemindedir. Raphe çekirdeğindeki serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) nöroları kollateral projeksiyonlar şeklinde uzanır ve merkezi sinir sistemindeki birçok ağa potansiyel düzenleyici girdiler sağlar. 5-HT birçok hastalığın etiyolojisinde bulunmaktadır. Özellikle depresyon, anksiyete, şizofreni, migren, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok nörolojik ve ruhsal hastalık grubunda önemlidir. 5-HT arousal ve uyku gibi ileri beyin fonksiyonlarında önemlidir ve stres nedenli nöropeptid ve hormonların salınmasını düzenler (Murphy ve diğ. 1991, Bagdy ve Makara 1995, Bagdy 1998).

Deneysel olarak indüklenmiş birçok nöbetin seratonerjik iletim ile düzenlendiğini ve seratonerjik iletimin genetik olarak epilepsiye yatkın olan sıçanlarda nöbet duyarlılığını arttırdığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Hiramatsu ve diğ. 1987, Daily ve diğ. 1992, Filakovszky ve diğ. 1999, Gerber ve diğ. 1998). Değişik seratonin ajanlarının ve alt tiplerinin farklı sıçan epilepsi modellerinde rolünü inceleyen araştırmalar DDD aktivitesinde seratonerjik sistemin katılımını gösterememişlerdir. 5-hydroxytryptophan ve 5-HT gerilim blokerleri gibi genellikle ekstraselüler seratonin seviyesini arttıran ajanlar hem limbik hem de jeneralize nöbetleri inhibe ederler (Yan ve diğ. 1994, Lopez-Gimenez ve diğ. 2001, Manning ve diğ. 2003, Magyar ve diğ. 2003). Bunun tersine, beyindeki 5-HT miktarının tükenmesi odyojenik, kimyasal ve elektriksel uyarılmış konvülzyonların eşliğini düşürmektedir. 5-HT etkilerini, farklı dağılım paternleri gösteren birçok reseptör alt tipi, presinaptik ve postsinaptik lokalizasyon, reseptör yapısı ve transdüksiyon sistemi aracılığıyla gösterir (Peroutka 1990, Hoyer ve diğ. 1994, Pompeiano ve diğ. 1994, Barnes ve Sharp 1999).

Serotonin reseptör tipleri beyinde farklı ve heterojen bir dağılıma sahiptir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörünün en yüksek yoğunluğu hipokampus, neokorteks ve raphe çekirdeğinde bulunmuştur. Raphe çekirdeğinde bulunan somatodendritik 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörleri 5-HT sentezinde ve salınımında azalmaya neden olurken, hipokampus, neokorteks veya diğer beyin bölgelerinde bulunan postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri nöronal hiperpolarizasyona neden olmaktadır (Pape ve McCormick 1989, Hoyer ve diğ. 1994, Statnick ve diğ. 1996). Birçok nakavt fare modeli 5-HT, hipokampal disfonksiyon ve epilepsi arasında bir ilişkiyi ileri sürmektedir. 5-HT<sub>1A</sub> nakavt farelere kainik asit uygulaması sonucunda daha düşük nöbet eşiği ve daha yüksek öldürücü etki görülmüştür (Parsons ve diğ. 2001). 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonistinin uygulanması WAG/Rij sıçanlarda DDD'lerin sayısı ve kümülatif süresinde doz bağımlı artışa neden olmuştur (Filakovszky ve diğ. 1999, Gerber ve diğ. 1998). 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin antagonizmi sıçanlardaki faz 1 kindled nöbetlerin şiddetini arttırabilmektedir (Watanabe ve diğ. 1999). 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin aktivasyonu amigdala kindlinglerinin gelişimini geriletebilmektedir. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu genel olarak 5-HT<sub>1A</sub> reseptör aktivasyonuna ters etkiler göstermektedir (Wada ve diğ. 1997). Ekstraselüler ve intraselüler kayıtlar TRÇ'de 5-HT ile indüklenmiş patlayıcı ateşleme inhibisyonunun, 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin katılımı aracılı olduğunu ortaya koymuştur (McCormick ve Wang 1991). 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin muhtemel katılımı, bu reseptör alt tipi eksik olan mutant farelerdeki odyojenik nöbetlere ekstrem duyarlılığı ve

nöbetlerden dolayı spontan ölüme eğilimli olmalarının bulunması ile ileri sürülmüştür. Bu bulgu da 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri aracılı serotonerjik nörotransmisyonun nöronal ağ hiperekstabilitesini ve nöbet aktivitesini bastırdığını göstermektedir (Brennan ve diğ. 1997). Buna ek olarak, 5-HT<sub>2C</sub> ve 5-HT<sub>2B</sub> reseptörlerinin sıçanlarda pentylentetrazol (PTZ) ve elektroşok ile uyarılmış nöbetlerdeki rolünü araştıran çalışmalar, mCPP'nin antikonvülzan etkilerinin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin aktivasyonu aracılı olabileceğini ortaya koymuştur (Upton ve diğ. 1998). 5-HT<sub>7</sub> reseptör ekspresyonu nispeten talamusta daha yüksektir ve bu beyin bölgesi DDD oluşması ile ilişkilidir (Coenen ve diğ. 1992, Steriade ve diğ. 1993, Barne ve Sharp 1999, Vanhoenacker ve diğ. 2000). Ayrıca 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerinin rolü talamik nöronlarda serotonin tarafından indüklenmiş cevaplar olarak öne sürülmüştür. Sonuç olarak, sistemik ilaç uygulamalarının sonuçları 5-HT reseptörlerinin sıçan TRÇ osilasyonları ile DDD'lerinde modülasyon rolü sahip olabileceğini öne sürmüştür. Ancak ilaçlar sistemik olarak uygulandığında bu ilaçların periferik etkileri yok sayılamaz. İ.c.v. olarak verilen serotonerjik ilaçların DDD aktivitesi üzerine etkilerinin bu ilaçların davranış ve motor aktivite ya da vijilans üzerinden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Chapin ve Andrade ve diğ. 2001, Monckton ve McCormick 2002).

Daha selektif ligandlar ile ve değişik dozlarla, daha uzun EEG kayıtları ve daha çok sistemin etkilerinin araştırılması sonuçların yorumlanabilmesi ve serotonerjik mekanizmaların jeneralize epilepsilerde DDD aktivitesinin modülasyonundaki rolünün anlaşılması için gereklidir. Hayvanlar ile yapılan çalışmalar epilepsi modeli ya da kullanılan hayvana göre değişken sonuçlar verebilmektedir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörünün WAG/Rij sıçanlarda DDD üzerine glutamerjik etki ile paralel bir role sahip olduğu, ayrıca 5-HT<sub>1A</sub> agonist ve NMDA antagonisti ile indüklenen DDD'lerin uyku-uyanıklık paternlerindeki değişimden bağımsız olduğu gösterilmiştir (Filakovszky ve diğ. 2001).

### **1.3.5. Kolinerjik Mekanizmalar**

Nükleus bazalisten serebral kortekse uzanan kolinerjik projeksiyonlar arousal açısından talamo-kortikal aktivite üzerinde önemli etkilere sahiptir (McCormick 1989). Hem klinik hem de deneysel jeneralize nöbetler arousal seviyesi ile yakından ilişkilidir. Aktivite ve derin uyku döneminde jeneralize nöbetler baskılanırlar. Kolinerjik mekanizmaların DDD patojenezinde bir rol oynadığı düşünülmüştür. Antikolinesteraz, muskarinik kolinerjik



agonistlerin absans modellerde görülen DDD'lerde bifazik etkisinin olduğu görülmektedir. Kolinerjik agonist ve antagonistlerin etkilerinin, talamo-kortikal mekanizma üzerindeki direkt etkilerinden ziyade arousal üzerindeki aksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Snead 1995).

#### **1.4. DDD Aktivitesinin Farmakolojik Kontrolü**

Jeneralize absans epilepsilerin kontrolü için anti-epileptik ilaçlar bakımından özel bir farmakolojik profili bulunmaktadır. Başka epilepsi tipleri üzerinde çok az ya da hiç etkisi olmayan, spesifik jeneralize absans ilaçları ethosuximide ve trimethadione'nin her ikisi de hücrel mekanizmalarından birisi olarak T-tipi kalsiyum akımını bloke eder. Daha geniş spektrumda absans epilepsi antikonvülzanları T-tipi kalsiyum akımın blokajı (ethosuximide, valproate) ve GABA-erjik inhibisyonun artırılması (benzodiazepin, valproate) şeklinde varyasyonel hücrel mekanizmalara sahiplerdir. Benzodiazepinlerin absans'ı kontroldeki selektif etkisi, serebral kortekste GABA-erjik nörotransmisyonun selektif artırılması ile olmaktadır ve talamusta bu ilaçların etkisi daha azdır. Bu durum GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin beyinde değişik bölgelerdeki yapısal ve fonksiyonel varyasyonu ile ilişkili olabilir. Talamusta artmış inhibisyonun absanstaki etkisi net bir şekilde prokonvülzan olduğu için, benzodiazepinlerin korteksteki selektif etkileri nöbet bozukluklarında klinik yararları ile tutarlıdır (Callaghan ve diğ. 1982, Coulter ve diğ. 1990, Manning ve diğ. 2003, Riss ve diğ. 2008).

#### **1.5. Vijilansın DDD Aktivitesi Üzerine Etkileri**

Birçok nörotransmitterin uyku-uyanıklık döngülerindeki kortikal düzenlemeye katıldığı bilinmektedir. Bu yönüyle nörotransmitterler DDD aktivitesi üzerindeki etkilerini uyku-uyanıklık üzerindeki etkileriyle düzenliyor olabilirler.

Absans epilepside DDD aktivitesinin değişen uyku ve uyanıklıktan önemli derecede etkilendiği bilinmektedir (Halasz ve diğ. 2001, Halasz ve diğ. 2002). Hem insanda hem de genetik absans epilepsili hayvan modellerinde (GAERS ve WAG/Rij) uyku-uyanıklık durumları ile absans epilepsi arasındaki ilişkiler gösterilmiştir (Renier ve Coenen 2000). İnsanlar ve genetik absans epilepsili sıçan modellerinde yapılan gözlemler, DDD

aktivitesinin özellikle pasif uyanıklık durumu ile hafif uyuma durumlarında açığa çıktığını göstermiştir. DDD ile iğcikler arasındaki ilişki hem klinik gözlemler hem de deneysel verilerle desteklenmiştir. Bütün absans sıçan modellerinde DDD'ler, iğciklerin açığa çıktığı vijilans durumunda spontan olarak görünmektedir ve REM uyku ile aktif uyanıklık döneminde hiçbir şekilde görülmemektedir. TRÇ'lerinde lezyon olan genetik absans sıçan modellerinde hiçbir zaman DDD gelişmemiştir. Bu yapının da iğcik ritminin birincil açığa çıkarıcısı olduğu kabul edilmektedir. Retiküler uyanıklık sisteminin uyarılması sonucu vijilansın ani artışı spontan paroksizimleri baskılamaktadır (Halasz ve ve diğ. 2002). Coenen ve diğ. (1992) bir görev öğrenerek ya da bir uyarı ile yüksek arousal seviyesine sahip olan WAG/Rij ırkı sıçanlarda da DDD'lerde azalma olduğunu ortaya koymuştur.

### **1.6. Genetik Absans Epilepsi Modeli Olarak WAG/Rij**

Hollandalı araştırmacılar Van Luijtelaar ve Coenen absans Rijswijk'te yetişmiş olan bir absans epilepsi sıçan modeli Wistar albino Glaxo soyunu tanımlamışlardır (Coenen ve van Luijtelaar 1992). Bu soyun adı genellikle WAG/Rij olarak kısaltılmaktadır. Bu soy kardeşlerin 100 jenerasyonun üzerinde üremesi ile sıçanların homozigot olması sağlanan inbred bir soydur. WAG/Rij sıçanlar kortikal EEG'de 7-11 Hz frekansında, 1-45 sn süren ve 200-1000  $\mu$ V amplitüdü, kortekste bilateral simetrik ve jeneralize DDD'ler göstermektedirler (Coenen ve diğ. 1991). WAG/Rij'larda yapılan genetik çalışmalar DDD'lerin oluşumunda tek bir genin sorumlu olabileceğini ortaya koysa da, diğer birçok gen nöbet miktarını belirlemektedir. DDD'lerin karakteristiklerinin dişi ve erkek sıçanlarda değişmemesi genetik transmisyonun otozomal olduğunu göstermektedir. WAG/Rij ırkı sıçanlarda kromozom 5 ve 9 DDD ile ilgili genler olarak gösterilmektedir. Ancak diğer genetik absans epilepsili hayvan modellerinden biri olan Genetik Absans Epileptik Rats from Strasbourg (GAERS) ırkında 7, 8 ve 11. kromozomlar DDD geni olarak belirlenmiştir (Serikawa ve diğ. 2015). Bu durum benzer epileptik fenomenlerin farklı genetik sebeplere dayalı olabileceğini göstermektedir. Absans nöbetlerin genleri sıçan ve insanlarda tam olarak tanımlanmamıştır (Gauguier ve diğ. 2004, Rudolf ve diğ. 2004).

DDD'ler ilk olarak 60-80. günler arasında saptanmaktadır (Schridde ve van Luijtelaar 2005). İlk DDD'ler nadir ve kısa süreli bir şekilde açığa çıkarken, dalga henüz gelişmemiştir, diken frekansı daha düşük (4-5 Hz), diken keskin değildir ve DDD'lerin paterni daha az organize edilmiştir. Yaşla sayı, süre ve frekans artarken, amplitüd

değişmemektedir. Ayrıca DDD'lerin sayısı yaşa bağımlı olarak değişir. Hayvanlar 3 aylık olduklarında WAG/Rij sıçanların %50'sinde tamamen olgunlaşmış DDD'ler görülürken, hayvanlar 6 aylık olduklarında olgunlaşmış DDD hayvanların %100'ünde gözlemlenir. 6. ayda DDD'ler saatte yaklaşık 16-20 kere görülen, 8 Hz frekanslı, ortalama 5 sn süreli hale gelirler (Coenen ve van Luijtelaar 1987, Schridde ve van Luijtelaar 2005).

Elektrofizyolojik bulgulara ek olarak DDD'lerden önce veya DDD'ler sırasında immobil davranış, bıyık kılı, göz seğirmesi veya hızlanan solunum gibi davranışsal değişimler tespit edilmiştir. Ayrıca DDD'lerin ağırlıklı olarak açığa çıktığı vijilans seviyesi de WAG/Rij sıçanlarda belirlenmiştir (Coenen ve diğ. 1992, Fanselow ve diğ. 2001). DDD'lerin en yüksek görülme prevalansı uyuşukluk ve yüzeysel yavaş dalga uyku olarak bulunmuştur. Derin yavaş dalga uyku DDD üzerine orta derecede bir etki gösterirken, REM uykusu ile aktif uyanıklık esnasında DDD'ler nadiren açığa çıkmaktadır (Drinkenburg ve diğ. 1991, Halász ve diğ. 2002, Smyk ve diğ. 2011).

Farmakolojik çalışmalarda antiabsans ilaçlar DDD aktivitesini bastırırken, anti konvülzan ilaçlar DDD aktivitesini ağırlaştırarak etmektedir (van Luijtelaar ve Coenen 1995). Daha sonraki farmakolojik çalışmalarda GABA ile glutamat sistemlerinin etkileri merak edilerek bunların üzerinde durulmuştur. Nöbetlerin eksite edici glutamaterjik sistemlerin inhibe edici/baskılayıcı GABA-erjik sistemler ile dengelenmediğinden dolayı meydana geldiği düşünülmüştür.

Genetik absans epilepsi modeli olan bu sıçanlarda emosyonel bozukluklar ve maternal davranışlarda problemler bulunmaktadır. WAG/Rij sıçanlar açık alan testinde araştırmacı davranışın azalması, zorunlu yüzdürme testinde immobilite süresinin artması ve sukroz tüketiminin azalması ile karakterize depresyon benzeri davranışlar gösterirler (Sarkisova ve Kulikov 2006). WAG/Rij sıçanlar daha zayıf etkili maternal davranışlar sergilerler ve anne-bebek etkileşimi yetersizdir (Sitnikova 2016).

## **1.7. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi**

Beyin gelişimi iki faza ayırarak olursak, birinci faz çoğu memelide basamakları genetik olarak belirlenmiş olan ve maternal çevre ile gebelik öncesi olaylar ile düzenlenebilen rahim içi dönemdir. İkinci faz ise insanlarda beyin bağlantılarının çevre ile deneyimler sonucunda oluşturulduğu değişime çok hassas olan pre-natal ve post-natal dönemdir. Gen

ekspresyonunun regülasyonunu kapsayan ve gelişimsel sonuçların değişmesi anlamına gelen, epigenetiğin değişebilirliği kabul gören bir durumdur ve DNA dışında mekanizmalarla ilişkilidir. Gen ekspresyonunun hamilelik öncesi yaşanan spesifik bir deneyimle değişmesi ve sinir sisteminin organizasyonunda değişimlere neden olması buna örnek gösterilebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar deneyimlerin beyin gelişimini daha önce inanılandan çok daha fazla değiştirebildiğini ortaya koymuştur (Blumberg ve diğ. 2010, Kolb ve diğ. 2013).

Çevresel manipülasyonların etkilerini değerlendirmenin en basit yollarından biri, standart laboratuvar koşullarında, zenginleştirilmiş kafes koşullarında veya yoksunlaştırılmış kafes koşullarında bulunan hayvanların beyin yapılarının karşılaştırılmasıdır. Hayvanlar normal kafes koşullarına göre duysal, sosyal ve motor aktivite açısından daha zengin ve kompleks bir çevre ile etkileşime maruz kaldıklarında bununla ilişkili birçok nöronal değişim meydana gelmektedir. Bunlardan bazıları beyin büyüklüğünün, kortikal kalınlığının, nöron büyüklüğünün, dendritik dallanmanın, filiz dansitesinin, nöron başına sinaptik bağlantının, glial sayılar ile kompleksitesinin artmasıdır (Sirevaag ve diğ. 1987, Kolb ve Whishaw 1998). Erken dönemdeki zenginleştirilmiş çevrenin yavru sıçanlar üzerine direkt etkilerinden ziyade zenginleştirilmiş çevre koşullarındaki maternal bakımdaki varyasyondan kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir. Zenginleştirilmiş çevrede bulunan sıçan yavrularının anneleri tarafından daha çok yalanma, bakım ve fiziksel temas yoluyla daha çok taktile uyarı aldıkları ortaya konulmuştur (Cancedda ve diğ. 2004, Sale ve diğ. 2004). Bununla birlikte erken dönemde dışardan taktile uyarı verilmesinin davranışsal, nöroanatomik ve fizyolojik değişimlere neden olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (Guzetta ve diğ. 2009, Ho YB ve diğ. 2010, Kolb ve Gibb 2010, Freyer ve diğ. 2012, Holst ve diğ. 2005, Gibb ve diğ. 2010, Haley ve diğ. 2013).

## **1.8. Taktile Sistem**

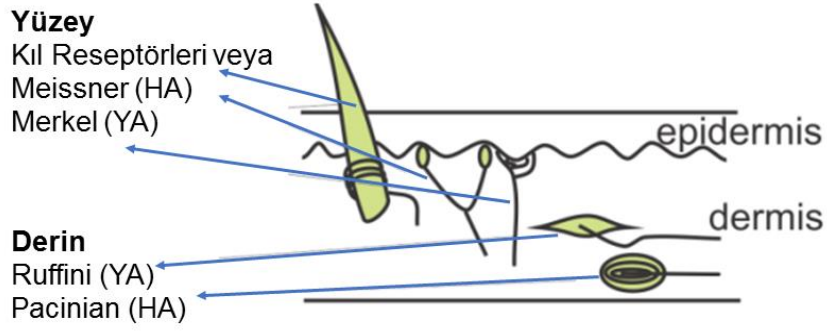
Taktile uyarılar deri üzerinde bulunan değişik somatoduysal reseptörlerin aktive edilmesi ile etkilerini göstermektedir. Somatoduysal reseptörler periferik nöronun distal bölgelerinde bulunurlar ve normal koşullarda spesifik bir uyarıya cevap verirler. Uyarı karakteristiğine göre dokunma, basınç, gerim veya vibrasyon gibi mekanik deformasyon ile uyarılan *mekanoreseptörler* (**Çizim 1.3**), hasarlı hücre ya da enfeksiyonda olduğu gibi hücreler

tarafından salınan kimyasallarla uyarılan *kemoreseptörler* ve sıcak veya soğuğa cevap veren *termoreseptörler* şeklinde sınıflanmaktadırlar. Bununla birlikte cevap süresine göre somatoduysal reseptörler uyarı olduğu sürece cevap veren *tonik* ve uyarana sadece belli bir süre cevap veren *fazik* reseptörler olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar (Lundy-Ekman 2013).

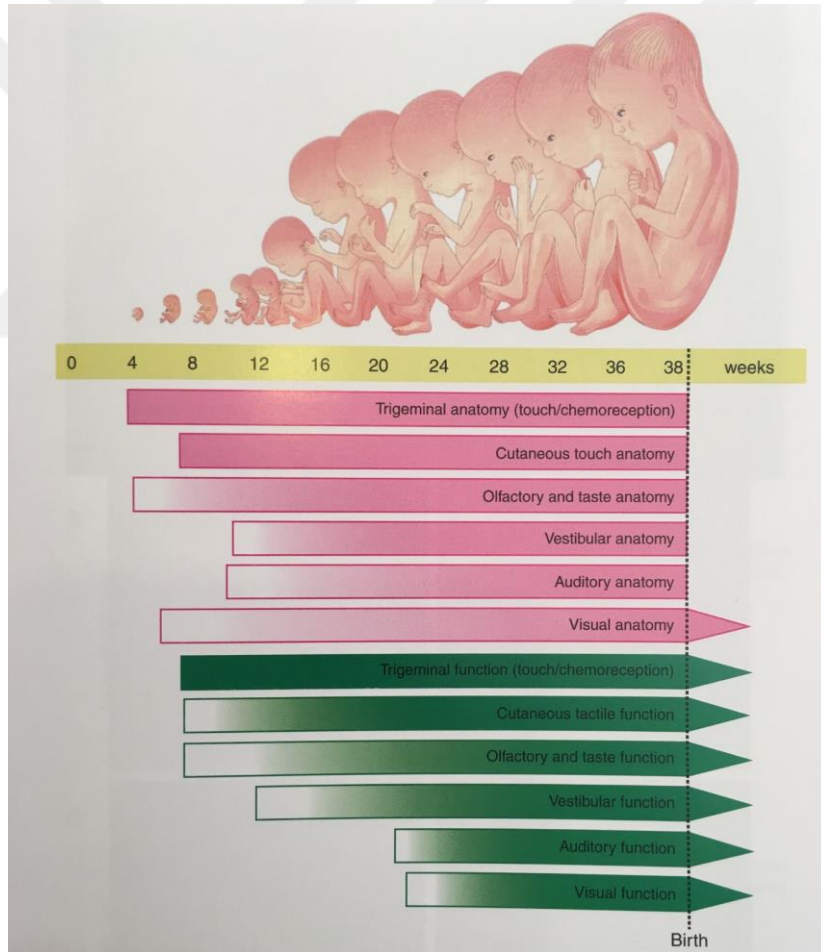
Mekanoreseptörlerde meydana gelen reseptör potansiyeli distal aksonda aksiyon potansiyeline dönüştürülür ve bu aksiyon potansiyeli merkezi sinir sistemine (MSS) spinal kordun dorsal kökünden giriş yaparak üst merkezlere doğru temel olarak spinotalamik yolak ve/veya dorsal kolon mediyal lemniskus yolakları ile taşınırlar. Spinotalamik yolak daha çok kaba dokunma, basınç, ısı ve ağrının taşındığı ince miyelinli liflerden oluşur. Spinotalaik yolak ile taşınan bilgiler medulla spinalise girer girmez çaprazlama yapar ve ikinci bağlantılarını yaptıkları talamusa uzanırlar. Spinotalamik yolak retiküler aktive edici sisteme yaptığı projeksiyonlar ile uyanıklık/arousal ve limbik sisteme yaptığı bağlantılar ile emosyonel tonu etkiler. Dorsal kolon mediyal lemniskus yolu ayırt edici dokunma, derin dokunma, vibrasyon ve proprioepsyonu taşıyan kalın miyelinli liflerden oluşur. Medulla spinalise giren akson burada sinaps yapmadan ve çaprazlamadan beyin sapına tırmanır. İlk sinapsı medulla oblangatada yapıp burada çaprazlayarak, retiküler formasyon üzerinden talamusa uzanır (**Çizim 1.5, Çizim 1.6**). DKML yolağı ile taşınan somatoduysal bilgi kortekste birincil ve ikincil somatoduysal alan ve posterior parietal 5 ve 7. alanlarda işlenir (Guyton ve Hall 2013). Bu yolaktaki lifler duysal bilgileri merkezi sinir sistemine somatotopik bir organizasyonla taşıyarak bilgilerin doğruluğunu arttırmaktadır.

Bununla birlikte bilginin işlemleneceği yerde minimal dağıtım, MSS'ye giden yolda minimal konverjans ve duysal bilgi üst merkezlere taşınırken önemli derecede lateral inhibisyonun olması taşınan bilginin doğruluğunu arttıran diğer özelliklerdir. (Kandel ve diğ. 2013).

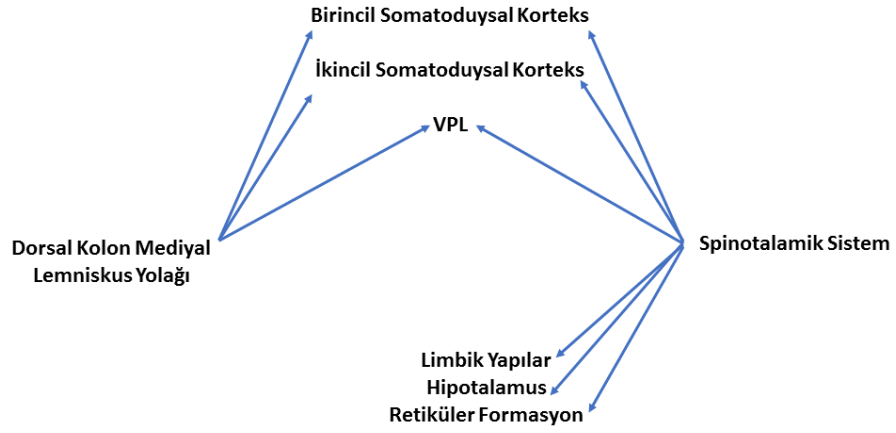
Embriyolojik olarak taktil sistem anne karnında uyarıya cevap veren ilk sistemdir ve doğumda maturasyonu en yüksek duysal sistemdir (**Çizim 1.4**). Embriyo 1 inçten küçük ya da 6 haftadan daha küçük iken üst dudağa ya da burun duvarlarına uygulanan hafif dokunma boynunu bükme ve gövdenin uyarıdan uzaklaşmasıyla sonuçlanmaktadır (Montagu 1986). Derin basınçlı dokunmaya tepkiler erken dönemde gelişir ve stabil bir şekilde devam eder (Degangi ve Greensapan 1988).



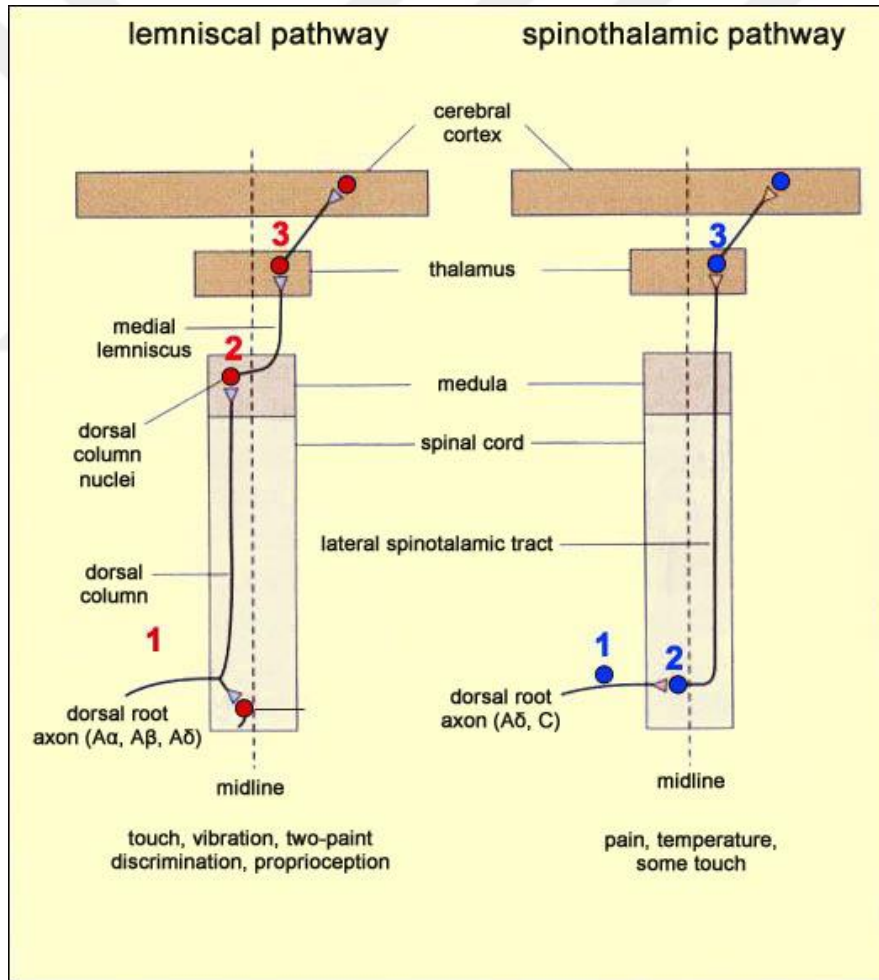
**Çizim 1.3.** Deri üzerinde bulunan mekanoreseptörler. Hızlı adapte olan reseptörler (HA), yavaş adapte olan reseptörler (YA) (Tutis Villis, 2013).



**Çizim1.4.** İnsanlardaki gebelik sırasında duysal sistemlerin anatomik (Pembe) ve fonksiyonel gelişimi (Yeşil) (Moor ve Persaud 2008).



**Çizim1.5.** Somatoduyusal bilginin taşındığı ve işlemlendiği iki temel sistem. Merkezi sinir sisteminde farklı seviyelerdeki etkileşimleri (Bundy ve diğ. 2002).



**Çizim 1.6.** Dorsal kolon mediyal lemniskus yolağı ile spinotalamik yolaktaki farklı somatoduyusal bilgilerin iletimleri (Bear ve diğ. 2007).

### **1.8.1. Gelişimin Erken Döneminde Taktıl Uyarı Verilmesinin Etkileri**

Dokunma, basınç ve vibrasyon taktıl uyarının değişik şekilleridir (Guyton ve Hall 2011). Gelişimin kritik periyotlarındaki taktıl uyarımlar birçok beyin alanında dendritik organizasyonu dramatik bir şekilde yeniden yapılandırma kabiliyetine sahiptir ve yetişkinlik döneminde davranışları etkileme kabiliyetine sahiptir (Richards ve diğ. 2012). Taktıl stimülasyon, frontal ve sensorimotor kortekste meydana gelen lezyonlardan sonra beyin ilgili alanlarında plastik değişiklikler yaparak motor bozuklukların iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir. Buna göre; taktıl stimülasyonun bir formu olarak masaj terapisinin de inme geçirmiş olan insanların motor problemlerinin çözülmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Gibb ve diğ. 2010). Masaj protokollerinin maternal bakımı ve hatta erken dönem zenginleştirilmiş deneyimi taklit ettiği ileri sürülmektedir (Baldni ve diğ. 2013).

Taktıl uyarının bir formu olan masajın stres cevaplarını modüle ettiği, vücut kompozisyonunu ve metabolizmayı etkilediği ifade edilmektedir (Haley ve diğ. 2012). Masajın, prematüre bebeklerde kilo alımını arttırdığı, stresi ve kortizolü azalttığı, fiziksel aktivite ile birlikte kemik büyümesini ve mineralizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Aly ve diğ. 2004). Ayrıca beyinde kan dolaşımını, saturasyon ve EEG dalgalarını değiştirebileceği de gösterilmiştir (Rudnicki ve diğ. 2012). Masaj yapılan bebeklerdeki bu sonuçların alınması basınç reseptörlerinin uyarılması ve parasempatik sistemin aktifleştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Field ve Diego 2008). Yapılan bir çalışmada masaj ve ten temasının düşük tartılı bebeklerde nörogelişimsel olarak tek başına ten temasından daha faydalı olduğu gösterilmiştir (Procianoy ve diğ. 2009).

Yapılan bir diğer araştırmada ise orta derece basınçlı masajın vagal tonu arttırmada, kilo alımında, ağlamayı azaltmada, stresi azaltmada, uyuma kalitesini arttırmada yüzeysel masajdan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Field ve diğ. 2010). Orta şiddette basınçlı masajı da içeren derin dokunma müdahalelerinin duyuusal deneyimlerin sinir sistemi üzerindeki inhibe ya da eksite edici gözlemlenebilir davranışsal değişimlere neden olabileceği varsayan, nörofizyolojik prensiplere dayandığı ileri sürülmüştür (Baranek 2002).



Vibrasyon, orta derece basınçlı masaj ve yüzeyel masajın hepsinin, anksiyete skorlarını düşürdüğü, orta derece basınçlı masajın kalp hızını azaltıp EEG de delta dalgalarını arttırıp, alfa ve beta dalgalarını azalttığı gösterilmiştir. Yüzeyel masajın uyanıklığı, kalp hızını ve EEG beta dalgalarını arttırdığı, delta dalgalarını azalttığı, bununla birlikte vibrasyonunun uyanıklığı, kalp hızını, alfa beta ve teta EEG dalgalarını arttırdığı gösterilmiştir (Field ve diğ 2010).

Ergoterapistler yüzeyel dokunuşların sinir sistemini alert ettiğini, derin dokunmanın ise sakinleştirdiğini keşfetmişlerdir. Takagi ve Kobayasi (1955) vücuda total ve bilateral basınç uygulamasının kalp hızını, metabolik hızı ve kas tonusünü azalttığını göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada Temple Grandin'in vücudu sıkıştırma makinesinin otizmlili bireylerde anksiyeteyi azalttığını ve galvanik deri yanıtlarını değiştirdiği gösterilmiştir (Edelson ve diğ.1998).

## 2. AMAÇ

Çoğu hastalığın ortaya çıkışı kişinin genetik yapısı ile çevresel etkilerin kompleks etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Epilepsiler bu etkileşimin sonucunda ortaya çıkan ve popülasyonun %1 civarında bir oranını etkileyen nörolojik bir bozukluktur (Berkovic ve diğ. 2006). Monozigot ikizler ile yapılan çalışmalarda, büyük ölçüde kompleks genetik orijinli olan idiopatik jeneralize epilepsiler de dahil %100 oranında uyum görülmemesi, bu bozukluğun ortaya çıkmasında çevresel etkilerin rolünü ortaya koymaktadır (Briellmann ve diğ. 2001). Tek gen mutasyonları nedeniyle epilepsileri olan büyük ailelerde, aile bireylerinin spesifik epilepsi sendromları arasında önemli derecede heterojenite gözükmemektedir. Hastalığa neden olan mutasyonu bulundurmalarına rağmen bazı aile bireylerinde hastalığın açığa çıkmaması, çevresel durumların epilepsinin açığa çıkmasındaki önemini destekleyen başka bir durumdur (Dibbens ve diğ. 2013).

Çevresel zenginlik yeni uyaranlar, fiziksel ve araştırmacı aktiviteler, sosyal etkileşimler gibi birçok yararlı bileşenin bir arada bulunması şeklinde tanımlanabilir (Tang ve diğ. 2001). Yapılan hayvan çalışmalarında zenginleştirilmiş çevrede yetişmenin ileri dönemlerde görülebilen nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Zenginleştirilmiş çevrede yetişen hayvanlarda öğrenme ve bellek performansında artma görülmektedir (Nilsson ve diğ. 1999, Tang ve diğ. 2001, Andin ve diğ. 2007, Frick ve diğ. 2003).

Zenginleştirilmiş çevrenin epilepsi gelişimi ve nöbet duyarlılığı üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Fokal ya da birincil jeneralize nöbetleri olan değişik genetik epilepsileri ve kazanılmış epilepsileri olan sıçanlar ile yapılan çalışmalar bu hayvanlarda zenginleştirilmiş ortama maruz kalma ve erken dönem deneyimlerinin nöbet duyarlılıkları ve epilepsi şiddetlerini azalttığını ortaya koymuştur (Dezsi ve diğ. 2016).

Erken dönemdeki zenginleştirilmiş çevrenin yavru sıçanlar üzerindeki etkileri direkt etkilerinden ziyade zenginleştirilmiş çevre koşullarındaki maternal bakımdaki varyasyondan kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir (Cancedda ve diğ. 2004, Sale ve diğ. 2004). Zenginleştirilmiş çevrede bulunan sıçan yavrularının anneleri tarafından daha çok yalanma, bakım ve fiziksel temas yoluyla daha çok taktile uyarı aldıkları ortaya konulmuştur (Sale ve diğ. 2004).

Bununla birlikte erken dönemde taktil uyarı verilmesinin davranışsal, nöroanatomik ve fizyolojik değişimlere neden olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (Guzetta ve diğ. 2009, Ho ve diğ. 2010, Kolb ve Gibb 2010, Freyer ve diğ. 2012, Holst ve diğ. 2005, Gibb ve diğ. 2010, Haley ve diğ. 2013). WAG/Rij ırkı sıçanlar spontan oluşan elektriksel diken dalga deşarjlar ile karakterize genetik absans epilepsili iyi tanımlanmış ve güvenilir bir hayvan modelidir (van Luijtelaar ve Zobeiri 2014, Russo ve diğ. 2010, van Luijtelaar ve Sitnikova 2006, Ates ve diğ. 2012). Bütün WAG/Rij sıçanlar spontan, jeneralize DDD'lere sahiptirler ve DDD'ler yaşla birlikte artış gösterirler. WAG/Rij ırkı sıçanlar ayrıca önemli derecede depresif fenotipe sahiptirler ve zayıf maternal bakım gösterirler (Sarkisova ve van Luijtelaar 2011, Dobryakova ve diğ. 2008).

Bu çalışmada maternal bakımı taklit edecek şekilde erken dönemde taktil uyarılar vererek ve erişkin dönemde absans epilepsi üzerindeki etkilerini araştırılması planlanmıştır. Ayrıca erken dönem taktil uyarıların genetik absans epilepsili sıçanlarda davranış ve beyin nöroanatomisi üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvanlar

Deneyleerde, Kocaeli Üniversitesi DETAB tarafından barındırılıp, üretilen genetik absans epilepsili WAG/Rij ve Wistar ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmanın, etik kurul onayı, Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (KOÜ HADYEK 6/5-2016). Hayvanlar, 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne uygun olacak şekilde sabit ısılı ( $20 \pm 4$  °C) bir ortamda standart laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyu ile yiyecek ve içecek alımları serbest bırakılarak barındırılmıştır. Çalışmaya alınacak hamile hayvanlar takip edilmişlerdir ve yavrular doğumdan itibaren 21 gün süreyle annelerinin yanlarında barındırılmışlardır. WAG/Rij ırkı yavrular 4 farklı deney grubuna ayrılmıştır: WAG/Rij kontrol grubu, taktil uyarı, derin basınç, anneden ayırma. Her grup beş farklı kafesten alınan yavru sıçanlardan oluşturulmuştur. 22. günde annelerinde ayrılan WAG/Rij erkek yavrular 5 aylık olduklarında davranış değerlendirmelerine (n=40) ve takiben 6 aylık olduklarında EEG kayıtlarına (n=32) alınmıştır. EEG kayıtları alındıktan sonra elektrodu takılı aynı WAG/Rij ırkı sıçan gruplarına jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığının değerlendirilmesi için 50 mg/kg tek doz pentilentetrazol (PTZ) i.p. olarak enjekte edilmiştir Değerlendirme grupları oluşturulurken hayvanlar raslantısal olarak gruba dahil edilmiştir. Histolojik değerlendirme için 5. ayda EEG elektrodu takılmamış WAG/Rij sıçanlar (n=20) ve epileptik olmayan ve hiçbir uygulama yapılmayan, aynı yaşdaki Wistar (n=5) ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Deney grupları ve hayvan sayıları özetlenmiştir (**Çizelge 3.1**).

**Çizelge 3.1.** WAG/Rij ırkı sıçanlara ait gruplar ve gruplardaki hayvan sayısı

	<b>Kontrol</b> Toplam n = 15	<b>Taktil Uyarı</b> Toplam n = 15	<b>Derin Basınç</b> Toplam n = 15	<b>Anneden Ayırma</b> Toplam n = 15
Davranış Testleri	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10

EEG	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Jeneralize Tonik Klonik Nöbet Duyarlılığı	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Golgi-Cox Boyama	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5

## 3.2. Deney Grupları

### 3.2.1. Erken Gelişim Döneminde Taktil Uyarı Verilen Grup

İnsanda gebeliğin 3. trimesterinde başlayıp doğum sonrası ilk 2 yıl devam eden kritik beyin gelişimi dönemi, kemirgenlerde, doğum sonrası yaşamın ilk 3- 4 haftasında gerçekleşmektedir (Viberg ve diğ. 2008). Kemirgenlerde, bu kritik dönemin doğum sonrası ilk 10 günü insanda yeni doğan, ikinci 10 gün erken çocukluk, üçüncü 10 gün ise çocukluk dönemine karşılık gelmektedir (Adriani ve diğ. 2004).

Çalışmamızda bu dönemlerden yeni doğan ve erken çocukluk dönemine denk gelen doğumdan sonra 3-21. günler arasında yavru sıçanlara yumuşak uçlu bebek fırçası ile tüm vücutlarına uygulamak suretiyle fırçalama uygulanmıştır (**Çizim 3.1.**). Fırçalama günde üç kere olmak üzere, 15 dakika süreyle (9.00, 13.00 ve 16.00) anne sıçan su ve yem bulunduran başka bir kafese taşındıktan sonra, yavruların kendi kafeslerinde uygulanmıştır ve uygulamanın bitiminde anne sıçan yavruların bulunduğu kafese geri bırakılmıştır.

A.



B.



**Çizim 3.1.** Doğumdan sonraki ilk haftada fırça ile taktıl uyarı verilmesi (A). Doğumdan sonraki 3. haftada fırça ile taktıl uyarı verilmesi (B).

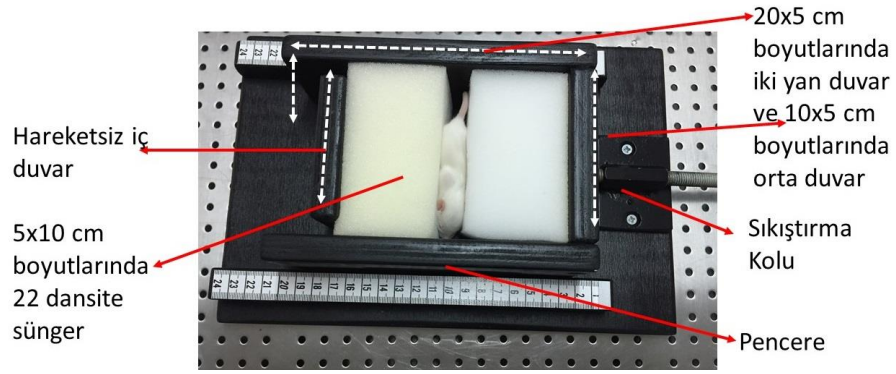
### 3.2.2. Erken Gelişim Döneminde Derin Basınç Verilen Grup

İnsanlar için kullanılan basınçlı dokunma makinası ya da sıkıştırma makinası Temple Grandin tarafından geliştirilmiştir. İçi yumuşak pedler ile döşeli, alt kenarları birbirine yakın durarak V şeklini oluşturan tahta duvarlardan oluşmaktadır. Makinayı kullanacak olan denekler V şekilli duvarlar arasına yüzükoyun pozisyonda baş, boyun ve eller dışarda kalacak şekilde uzanmaktadır. Düzenek denekleri baştan ayaklara kadar desteklemektedir, böylece bireyler kendilerini tutmak için efor sarf etmemektedir. V şekilli düzenek bütün vücuda yanlardan vücudun iç kısmına doğru bütün vücut boyunca bütün noktalara eşit olacak şekilde basınç uygulamaktadır. Domuz, tavşan ve tavuklarda derin basınç uygulamaları değişik şekillerde düzenekler ile daha önce deneysel amaçla kullanılmıştır (Grandin 1992). Sıçanlarda yapılmış bir çalışmada derin basınç kuyruk sıkıştırma şeklinde uygulanmıştır (Valentine ve diğ. 2005).

Biz çalışmamızda Temple Grandin'in insanlar için uyguladığı gibi bütün vücuda derin basınç verebilecek bir düzenek hazırladık. Bu düzenek 5x10 cm boyutlarında sabit, 5x20 cm boyunda yan duvarları olan ve 10x5 cm boyutlarında cm iç duvarı bulunan hareketli parçadan oluşmaktadır. Duvarların iç kısmı 22 dansite yoğunluğunda, 5x10 cm boyutlarında sünger ile kaplanmıştır (**Çizim 3.2**). Duvarların yan tarafında yavru sıçanın hava almasını ve kontrol edilmesini sağlayan bir pencere bulunmaktadır.

Bu gruptaki yavrulara doğumdan sonra 3-21. günler arasında derin basınç uygulaması yapılmıştır. Yavrular günde 3 kere 15 dakika süreyle (9.00, 13.00 ve 16.00), buldukları kafeslerden alınarak yukarıda anlatılan sıkıştırma düzeneklerine yerleştirilmiştir. Yavru sıçanlar düzeneğin içine yerleştirildikten sonra hareketli duvar düzenekte bulunan sıkıştırma kolu ile yavrunun hareketini engelleyecek kadar sıkıştırılmıştır.

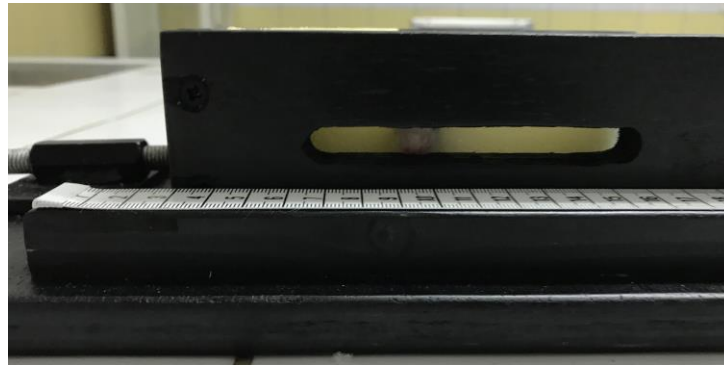
A.



B.



C.



**Çizim 3.2.** Sıçan yavrularına derin basınç verilmesi için tasarlanmış olan düzenek. Düzeneğin parçaları ve ölçümlerinin ayrıntılı gösterimi (A). Düzeneğe yerleştirilmiş olan yavru sıçanın yukarıdan görünümü (B). Düzeneğe yerleştirilmiş olan yavru sıçanın yandan görünümü (C).



### **3.2.3. Erken Gelişim Döneminde Anneden Ayırma Uygulanan Grup**

Bu gruptaki sıçan yavruları günde 3 kere 15 dakika süreyle (9.00, 13.00 ve 16.00), herhangi bir uygulama yapılmadan kafeslerinde annelerinden ayrı kaldılar.

### **3.2.4. Kontrol Grubu**

Kontrol grubundaki yavrular herhangi bir işlem yapılmadan doğumdan sonra 21. güne kadar anneleri ile birlikte kaldılar.

## **3.3. Değerlendirme Yöntemleri**

### **3.3.1. Davranış Testleri**

Beş aylık olan WAG/Rij ırkı erkek sıçanlarda anksiyete yükseltilmiş artı düzenek ve lokomotor aktivite testi, depresyon benzeri davranışlar sukroz tüketimi testi ve zorunlu yüzdürme testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler her hayvan için doğumdan sonraki beşinci ayda yapılmıştır. Bütün hayvanlar sakin ve loş ışıklı bir ortamda (stressiz şartlar) saat 10.00 ile 15.00 arasında deneye tabi tutulmuştur. Her hayvan için testleme sırası; yükseltilmiş artı düzenek, lokomotor aktivite, sukroz tüketimi testi ve zorunlu yüzdürme testi şeklinde gerçekleşmiştir. Testlerin bu sırayla uygulanması hayvanların stres düzeyinin dereceli olarak artması ile ilişkili olarak seçilmiştir. Bu şekilde aynı hayvana sıra ile yapılan değerlendirmelerde test sonuçları bir önceki değerlendirmeden minimal etkilenmektedir/hiç etkilenmemektedir. Bununla birlikte bütün hayvanlara uygulanan deneyler aynı sıra ile yapıldığından gruplar ya da hayvanlar arası davranışların etkilenmesi engellenmiştir (Carobrez ve Bertoglio 2005, Prut ve Belzung 2003, Calatayud ve diğ. 2004, Porsolt ve diğ. 2001, Mathews ve Forbes 1995, Lucki 1997, Sarkisova ve diğ. 2003).

### 3.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek

Yükseltilmiş artı düzenek ham maddesi tahta olan siyah renkli, merkezi platformdan (10×10 cm) uzanan iki adet açık (50 × 10 cm) ve iki adet yan duvarları bulunan kapalı koldan (50 × 10 × 20 cm) oluşmaktadır (**Çizim 3.3**). Düzenek yerden 55 cm yüksekliktedir. Test ortamı açık kola 180 lux değerinde ışık veren bir lamba ile aydınlatılmıştır. Sıçanlar test gününden önce bir hafta süre ile düzeneğin olduğu odada düzeneği göremeyecekleri bir köşede ortama alıştırmak amacıyla 30 dakika süre ile her gün bekletilmiştir. Test günü işlem başlamadan 30 dakika önce yine kendi kafeslerinde 30 dakika bekletilmiştir. Prosedür sıçanların düzeneğin merkez bölgesine yüzleri açık kola bakacak şekilde bırakılması ile başlatılmıştır ve 5 dakika boyunca serbest bir şekilde keşfetmelerine izin verilmiştir. Sıçanların davranışları tepede bulunan bir kamera ile kaydedilmiştir. Hayvanların açık kola girme latansı, açık ve kapalı kola girme sıklığı ile açık, kapalı kol ve merkezde geçirdiği süreler hesaplanmıştır. Sıçanın 4 bacağı da kollardan birinin içinde olduğu zaman o kola girmiş sayılmıştır. Düzenek her deneyden sonra %10'luk alkol solüsyonu ile temizlenmiştir (Sarkisova ve diğ. 2003).



**Çizim 3.3.** İki kapalı ve iki açık koldan oluşan yükseltilmiş artı düzenek. Düzeneğin tepesinde hayvanların davranışlarını kaydeden bir kamera düzeneği bulunmaktadır.

### **3.3.1.2. Lokomotor Aktivite Testi**

Lokomotor aktivite tam otomatik hayvan monitörizasyon sistemi (Commat Ltd., Ankara, Türkiye) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sistem, pleksi glas bölme, bilgisayar ve açık alan aktivitesini değerlendiren yazılımdan oluşmaktadır. Pleksiglas bölmede (42 cm x 42 cm x 30cm) her 2.5 cm'de bir (zeminde) horizontal olarak ve her 4.5'cm de bir (üst) vertikal olarak yerleştirilmiş 15 parçalık infrared foto kırıfler ile detektörler bulunmaktadır. Fotosel kırıflerin kesintilere uğraması yazılım tarafından algılanıp kayıt edilmektedir. Toplam lokomotor aktivite steryotipik/tekrarlayıcı, ambulatuvar ve vertikal aktivitelerin toplamı olarak ölçülmüştür. Bununla birlikte toplam mesafe de değerlendirilmiştir. Aktivite her hayvan için aynı olacak şekilde 10 dakikalık odaya uyum sürecinden sonra 5 dakikalık bir periyod ile monitörize edilmiştir. Her uygulamadan sonra düzenek %10'luk alkol solüsyonu ile temizlenmiştir (Karson ve diğ. 2012).

### **3.3.1.3. Sukroz Tüketimi Testi**

Sukroz tüketimi testinde sıçanlar deney kafesine 15 dakika süreyle yerleştirilmiştir. Sıçanların %20'lik sukroz solüsyonundan tükettikleri miktar gram cinsinden ölçülmüştür. Ayrıca sıçanların solüsyon şişesine yaklaşma sayıları (hareket aktivitesinin indirekt ölçümü) da kaydedilmiştir. Sukroz tüketim miktarı solüsyon şişesinin test öncesi ve sonrasında tartılması ile değerlendirilmiştir. Hayvanlar herhangi bir su ya da yiyecek deprivasyonuna maruz bırakılmamıştır sadece kafese adaptasyonları sağlanmıştır. Tüketilen sukroz miktarı hayvanlarda tatmin yaratan ödüllere hassasiyeti değerlendirmekte yaygın kullanılan hedonizm'in belirleyicisidir. Azalmış sukroz tüketimi ya da ahedoni hayvanlarda depresyon durumunun güvenilir bir ölçümüdür (Mathews ve diğ. 1995, Lucki 1997).

### **3.3.1.4. Zorunlu Yüzdürme Testi**

Zorunlu yüzdürme tetsti (Porsolt ve diğ. 2001) immobilite süresinin ölçümü ile depresyon davranışın değerlendirildiği mevcut en güvenli yöntemlerden biri olarak görülmektedir. Test birçok antidepresan ilacın etkinliğini değerlendirmekte kullanılmaktadır (Cryan ve diğ. 2005). Bununla birlikte zemin aktivitesi olarak insanlarda

görülen düşük seviyedeki depresyona benzer, depresyon benzeri davranışlar gösteren WAG/Rij sıçanların bu davranışlarını değerlendirmekte oldukça sık kullanılan bir metottur (Sarkisova ve vanLuijtelaaar 2011). Hayvanlar 47 cm boyunda 38 cm eninde şeffaf, temiz, içi kuyruklarının zemine değmesini engelleyecek miktarda  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  su ile dolu silindirde yüzdürülmek üzere bırakılmıştır (**Çizim 3.4**). Normal şartlarda hayvanların çoğu bir süre kuvvetli şekilde yüzdükten sonra sadece kafalarını suyun üstünde tutacak kadar az bir çaba gösterirler. Test prosedürü sıçanların 15 dakikalık alıştırma seansları ile başlamaktadır ve 24 saat sonra 5 dakika süre ile yüzmek üzere silindire bırakılmıştır. Test günü hayvanların davranışı silindirlerin hizasında iki metre uzaklığa sabitlenmiş bir kamera (Samsung Hmx-Qf30) ile daha sonra biri deney gruplarına kör iki farklı araştırmacı tarafından değerlendirilmek üzere kaydedilmiştir. Pasif yüzmeye dahil toplam immobilizasyon süresi (sadece başını suyun yüzeyinin üzerinde tutmak için yapılan yüzmeye de dahil), immobilizasyon latensi ve toplam aktif yüzmeye süresi ölçülmüştür. Bütün hayvanlar test sonrası bir havlu yardımıyla kurutulduktan sonra kendi kafeslerine yerleştirilmiştir.

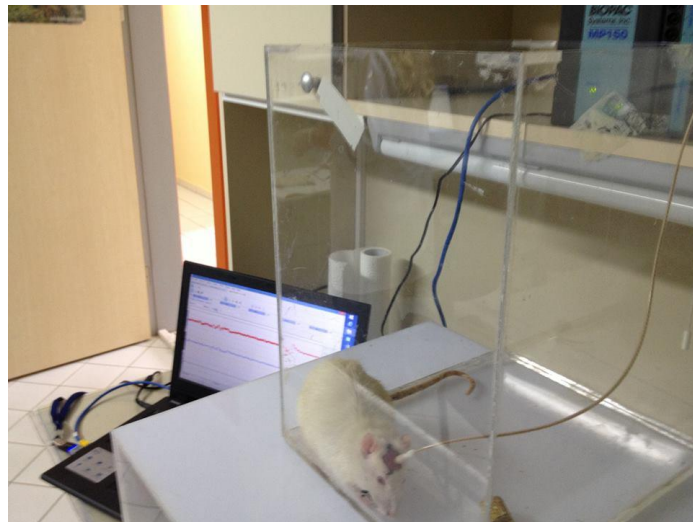


**Çizim 3.4.** Zorunlu yüzdürme testi. Tüpler arasında hayvanların birbirini görmesini engelleyen paravan levhalar bulunmaktadır.

### 3.3.2. Elektoroensefalogram (EEG)

Altı aylık olan WAG/Rij ırkı erkek sıçanlarda kortikal tripolar elektrod seti (MS3333/2A; Plastic One, USA) Xylazin (5 mg/kg ip) ve Ketamin (60 mg/kg ip) anestezisi altında stereotaksik cerrahi yapılarak yerleştirilmiştir. EEG kayıtlarının alınabilmesi için elektrodlardan birincisi korteks yüzeyinde frontal kısımda (AP 2.0 mm, L 3.5 mm), ikincisi paryetal kısımda (AP -6.0 mm L 4.0 mm) ve referans elektrodları ise serebelluma yerleştirilmiştir (Ateş ve diğ. 2004). Cerrahi sonrası hayvanlar ayrı kafeslerde tutulmuştur ve iyileşmeleri için 2 hafta bekletilmiştir. EEG kayıtları için denekler şeffaf kayıt kafeslerine konulmuştur ve elektrod hareketine izin veren bir kablo ile kayıt cihazına bağlanmıştır. Kayıtlar alınmadan önce bütün sıçanlar duruma 1 saat süre ile alıştırmıştır. Her denekten 4 saatlik EEG kayıtları saat 10.00 ile 14.00 saatleri arasında alınmıştır. Kayıtlar MP150 (Biopac Systems Inc., USA) kullanılarak alınmıştır (**Çizim 3.5**). Diken Dalga Deşarjları (DDD) temel kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir; 1-10 sn arasında süren, frekansları 7-10 Hz arası keskin diken ve yavaş dalgalar ve zemin hareketini iki katı olan diken amplitüdüleri ile asimetrik olarak ortaya çıkan DDD'ler (van Luijtelaar ve Coenen 1986, Ovchinnikov ve diğ. 2010). DDD'lerin sayı, kümülatif ve ortalama süreleri hesaplanmıştır. DDD'lerin ortalama süreleri, kümülatif total sürelerin sayılara olan oranı olarak hesaplanmıştır.

A.



B.



**Çizim 3.5.** MP 150 EEG kayıt düzeneği (A). EEG kaydı esnasında hayvanın yakından görüntüsü (B).

### 3.3.3. Nöbet Duyarlılığı

Sinir sisteminin farklı tip uyaranlara reaksiyonları çeşitli metodlar ile ölçülebilir. Nöral ekstabillite ya da reaktivite elektrofizyolojik olarak EEG ile *invivo* ölçülebilir. Beyin ekstabillitesini çalışmanın en yaygın yöntemlerinden birisi PTZ'nin sıçanlara uygulanmasıdır (Corda ve diğ. 2010, Ruethrich ve diğ. 1996). Bu ajan kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve nöbet oluşturur. Düşük dozlarda EEG'de 5-7 Hz'lik kısa süreli diken dalga deşarjlar oluştururken davranışsal belirti yoktur. Daha yüksek dozlarda (>40 mg/kg, ip) spesifik olarak bariz davranışsal değişiklik oluşturur. İki tip motor yanıt gözlenir: (1) minimal ön üyelere sınırlı dominant olarak klonik; (2) tüm vücut kaslarının kasıldığı, sıklıkla kramp şeklinde tonik evre ile devam eden majör jeneralize tonik klonik yanıtlar. Klonik tip davranışsal nöbette jeneralize dikenler görülür. Tonik klonik nöbetlere izoelektrik kortikal EEG eşlik eder.

Deney ve kontrol gruplarında EEG elektrodları olan bütün sıçanlara 50 mg/kg, ip serum fizyolojik içerisinde tek bir konvülsif PTZ dozu enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında 30 dakika boyunca kayıt devam ettirilmiştir ( Psarropoulou ve diğ. 1994).

Nöbetlerin davranışsal değerlendirilmesinde Velisek ve diğ. (1992) tarafından geliştirilen 5 skorlu skala kullanılmıştır. 0- davranışta değişiklik yok; 1-izole myokolonik jerk, kulak ve yüz seğirmesi; 2- vücut boyunca yayılan konvülsif aktivite, atipik minimal nöbet ; 3- baş kasları ve ön üyelerin klonusu şeklinde görülen tam gelişmiş minimal nöbet, doğrulma refleksi mevcuttur; 4- majör nöbet (tonik fazın olmadığı jeneralize nöbetler) ; 5- koşma ile

başlayan jenaralize tonik klonik nöbetler, düşme gerçekleşir, sonra kısa süreli tonik faz (ön ve arka üyelerin felksiyon ya da ekstansiyonlatrı), klonusa doğru ilerler. Nöbet süresinin değerlendirilmesinde ise PTZ enjeksiyonunu takip eden EEG kayıtları kullanılmıştır.

### 3.3.4. Golgi-Cox Boyama

Golgi-Cox boyama erken dönem deneyimlerine bağlı plastik değişimleri değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Sıçan beyin dokusunda Golgi-Cox boyama hücre gövdesi, dendrit, akson ve dendritik uçlar olmak üzere bütün nöron bölümlerinin görselleştirilmesini sağlar (Mychasiuk ve diğ. 2013). EEG elektrodu takılmamış hayvanlara derin doz anestezi uygulandı. Hayvanlar ayak sıkıştırılmasına yanıt vermediklerinde serum fizyolojik ile kalpten perfüzyon yapıldı. Perfüzyon sonrasında beyin dokusu çıkartıldı.

Beyinler alınarak, yüzeyinden kanı uzaklaştırmak için, 2x2-3 dakika distile suda çalkalandı. Dokular Histo Golgi-Cox OptimStain Kit [Hitobiotec Inc., Wilmington, DE, USA] 'i kullanılarak doku takip ve boyanması işlemlerine tabi tutuldular. Dokunun en az 5 katı kadar impregnation solusyonuna konularak, karanlıkta ve oda sıcaklığında saklandı. Ertesi gün 12-24 saat sonra, impregnation solusyonu değiştirildi ve 2 hafta karanlıkta, oda sıcaklığında [20 - 25°C] saklandı. Daha sonra dokular, en az 5 katı kadar solusyon-3'e transfer edilerek 4°C'de karanlıkta saklandı. Dokuların bulunduğu solusyon-3, 24 saat sonra değiştirildi ve 5-7 gün, 4°C'de karanlıkta saklanmaya devam edildi. Solusyon-3'de bekletilen dokular sürenin sonunda, bir gece oda sıcaklığında akan suyun altında yıkandı. Dokular suda yıkandıktan sonra, oda sıcaklığında artan etanol serilerinden geçirildiler, 12-24 saat kloroformda şeffaflandırıldılar ve en düşük erime sıcaklığında parafin bloklara gömüldüler. Parafin bloklardan mikrotomda sıçan beyin atlası (Paxinos ve Watson 2005) koordinatlarına göre somatoduysal korteks alanlarından [AP 0.0 ML 8.0 ve AP -2.0 ML 7.0 ] 50-80 µm kalınlığında kesitler alınarak, 45°C su banyosunda jelatin kaplı lamlara aktarıldılar 10. Kesitler, 37°C'de en az 15 dakika kurutuldular ve 60°C' de 2 saat bekletilerek dokuyla lamin yapışması sağlandı. Kesitler işlem görünceye kadar, oda sıcaklığında kutuda saklandılar.

Kesitler, 3x5 dakika ksilende deparafinize edildiler. Kesitler, 2x5 dakika sırasıyla %100, %90, %70 and %50 etanolden geçirildiler. Kesitler, distile suda 3x3 dakika çalkalandılar. Kesitler, 5 ml Solusyon-4, 5 ml Solusyon-5 ve 15 ml distile su karışımı içeren 25 ml 'lik

şaleye yerleştirildi. Kesitler, şale sıkıca kapatılarak 10 dakika bekletildiler. Kesitler, 2x3 dakika distile suda çalkalandılar. Kesitler, krezil viole ile zıt boyama yapıldılar. Kesitler, 4 dakika %50, %75 and %95 artan etanol serilerinden geçirildi. Kesitler, 3x3 dakika %100 etanolden geçirilerek, 3x4 dakika ksilende bekletildi ve kapatma medyumuyla kapatıldı. Kesitler kurutulduktan sonra, Leica DM2500 ışık mikroskobunda incelenerek Leica DFC295 HD renkli dijital kamera ile fotoğraflandırıldılar (Lin ve diğ. 2015).

Dendrit diken yoğunluğunu [dendrit kesişmelerini] hesaplamak için Image J software [National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA]'i kullanıldı. Her hayvandan belirtilen somatoduysal korteks alanından rastgele seçilen 3 kesit x100 büyütmede ışık mikroskobunda immersiyon objektifinde fotoğraflandı. Analiz için somatoduysal korteksin derin tabakalarındaki piramidal nöronlara ait rastgele seçilen en az 3 dendrit kullanıldı. Her nöron için, dendritlerin somadan itibaren yaklaşık 30 µm uzunluğundaki segmentleri incelendi (Hurtado ve diğ. 2007, Lin ve diğ. 2015, Stamatakis ve diğ. 2016). Piramidal nöronlar, karakteristik triangular şekilli soması, pial yüzeye doğru uzanan apikal dendritleri ve çeşitli dendritik spinleriyle kolayca tespit edildiler (Alcantara-Gonzalez ve diğ. 2010, Lin ve diğ. 2015).

Her grup için, denrit diken yoğunluğu, dikenlerin sayısı/dendrit segment uzunluğu µm şeklinde hesaplandı. Denritlerin altında kalarak seçilemeyen dikenler dikkate alınmadı. Elde edilen veriler olarak sunuldu (Hurtado ve diğ. 2007, Lin ve diğ. 2015, Stamatakis ve diğ. 2016).

### **3.4. İstatiksel Analiz**

Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama ± standart hata (SEM) ve ortalama ± standart sapma (Std sapma) olarak değerlendirmiştir. Sonuçlar GraphPad Prism 7.03 (ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Grupların farklı zaman dilimlerindeki absans nöbet sayıları ve ortalama absans nöbet süreleri two-way ANOVA ile değerlendirilmiştir ve post hoc Tukey testi uygulanmıştır. Grupların toplam absans nöbet süreleri, PTZ ile indüklenen tonik myoklonik nöbet süreleri, ilk myoklonik jerk süreleri, davranış deneyleri sonuçları ve histolojik değerlendirme sonuçları one-way ANOVA ile değerlendirmiştir ve post hoc Tukey testi uygulanmıştır. PTZ ile indüklenmiş tonik myoklonik nöbet skorları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

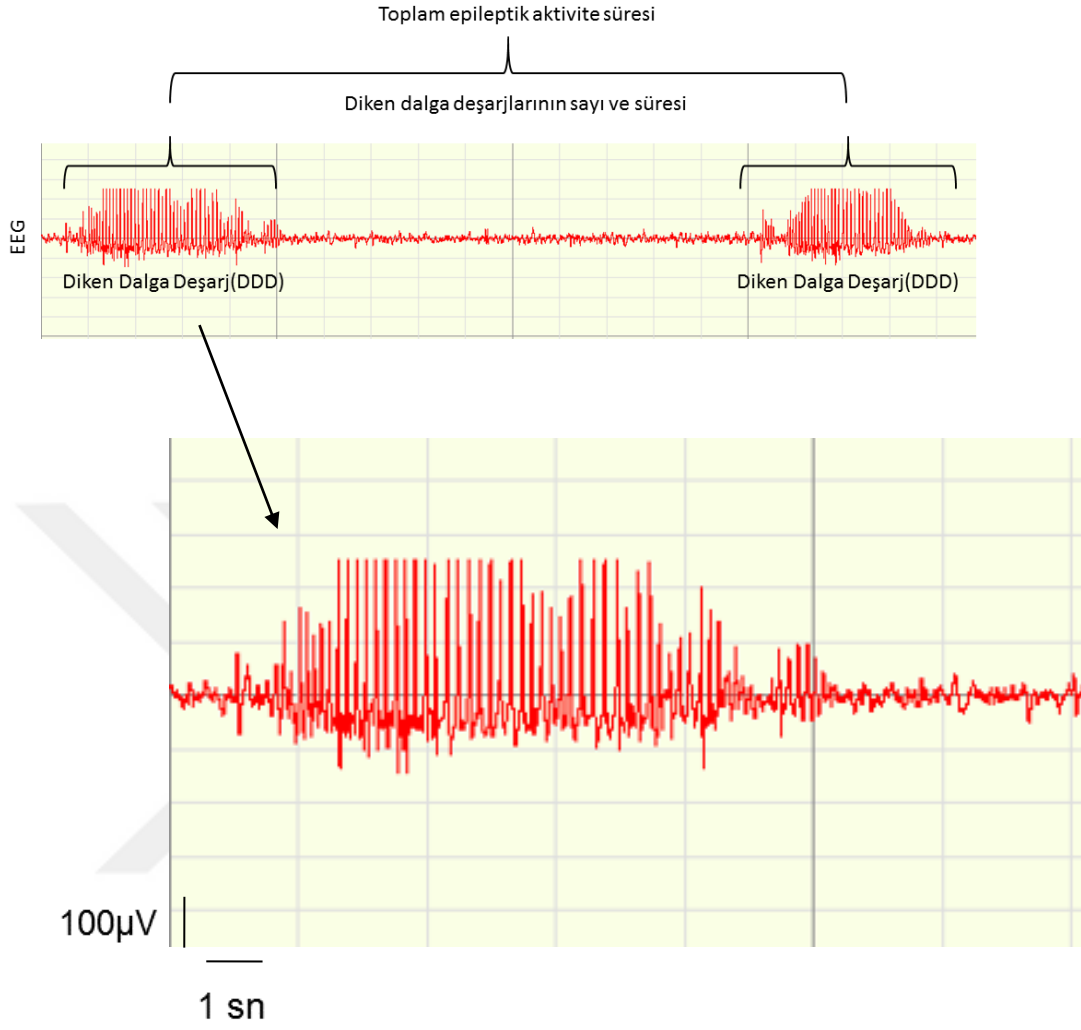


## 4. BULGULAR

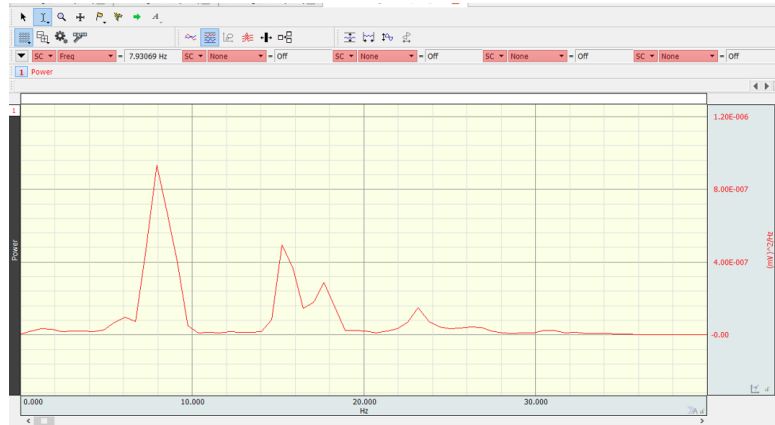
### 4.1. EEG Bulguları

Epileptik aktivite taktil uyarı, derin basınç, anneden ayırma yapılan ve kontrol grubundaki WAG/Rij ırkı sıçanlarda EEG’de analiz edildi. DDD’ler EEG’de frontoparietal kortikal alanlarda jeneralize diken dalga kompleksleri olarak saptandı (**Çizim 4.1**). EEG’de gruplarda DDD’da farklılıklar saptandı. İstatistiksel analiz taktil uyarı ve derin basınç uygulamasının DDD sayısında kontrole göre fark oluşturduğunu gösterdi (**Çizim 4.2**). Bu farklılık 4 saat boyunca her saat saptandı. İlk iki saatte ve 4. saatte anneden ayırma ile kontrol grubu arasında nöbet sayısı açısından fark yokken, 3. saatte anneden ayırma grubunda da kontrole göre nöbet sayısında azalma saptandı. Ortalama nöbet süresi açısından değerlendirildiğinde derin basınç uyarımı 4 saat boyunca her saat nöbet süresinde istatistiksel anlamlı azalma oluşturdu. Diğer gruplarda azalma eğilimi gözlenirse de, istatistiksel anlamlı fark sadece taktil uyaran verilen grupta birinci saatte mevcuttu (**Çizim 4.3**). Toplam nöbet süresi değerlendirildiğinde taktil uyarı ve derin basınç verilen grupta toplam nöbet süresinde kontrol ve anneden ayırma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (**Çizim 4.4**).

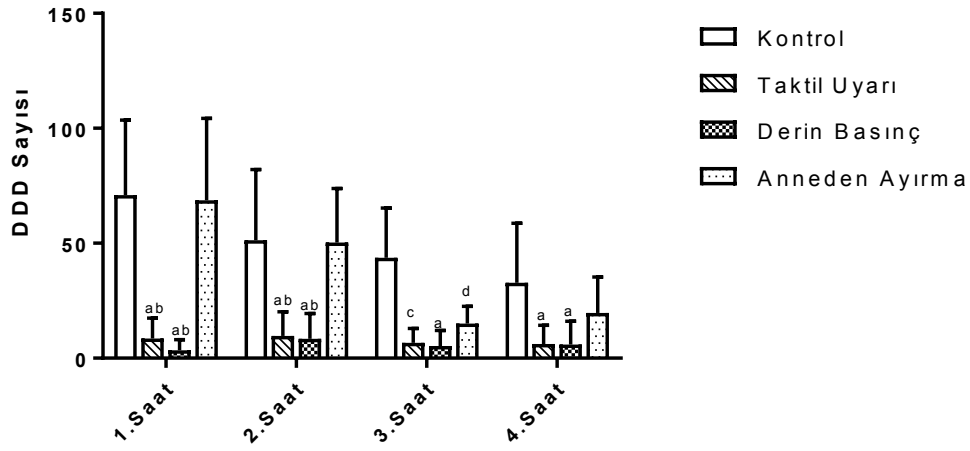
A.



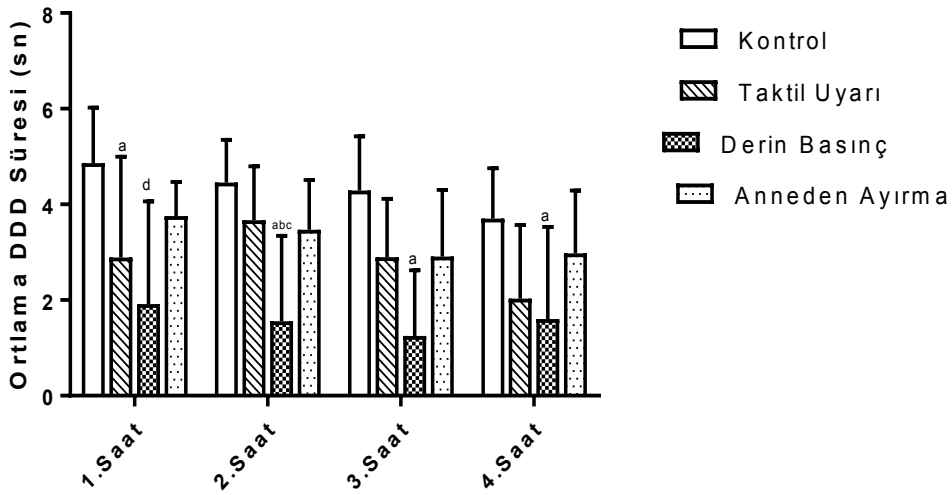
B.



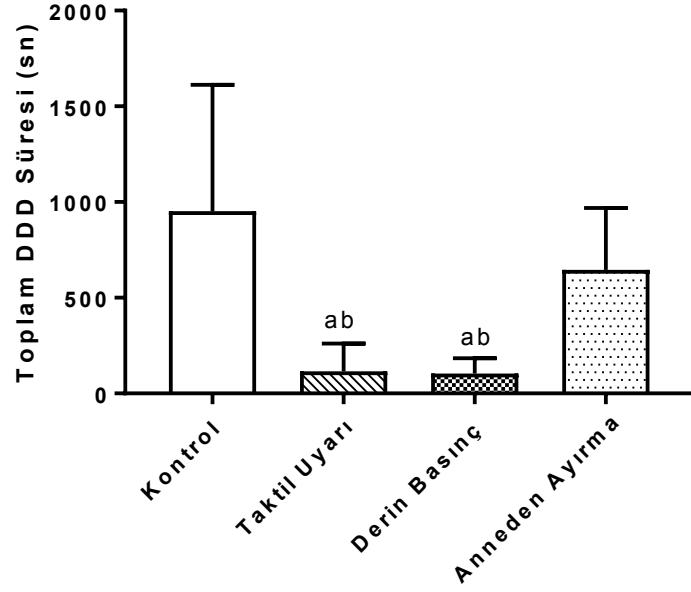
Çizim 4.1. WAG/Rij sıçanlarda kaydedilen tipik DDD'ler (A), power spektrum (B).



**Çizim 4.2.** WAG/Rij ırkı sığınlar, kontrol (n=8), taktil uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) gruplarının absans nöbet sayılarının karşılaştırılması. <sup>a</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre 1. saat, <sup>b</sup>p<0,001 anneden ayırma grubuna göre 1. saat, <sup>a</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre 2. saat, <sup>b</sup>p<0,001 anneden ayırma grubuna göre 2. saat, <sup>a</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre 3. saat, <sup>c</sup>p<0,005 kontrol grubuna göre 3. saat, <sup>d</sup>p<0,05 kontrol grubuna göre 3. saat, <sup>a</sup>p<0,05 kontrol grubuna göre 4. Saat (two-way ANOVA).



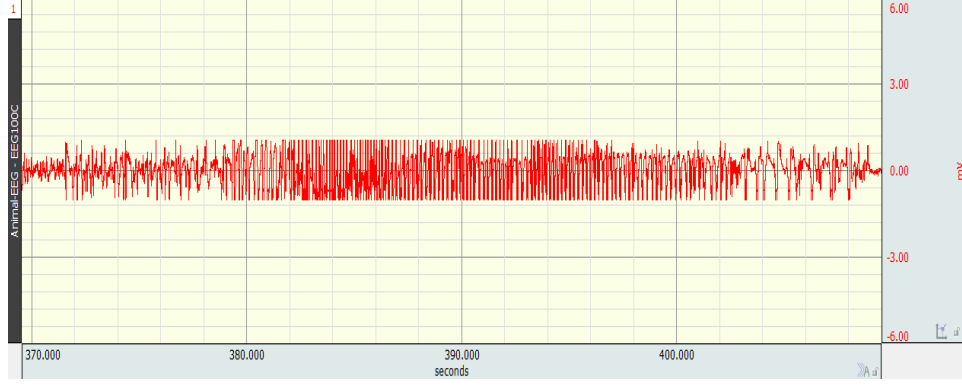
**Çizim 4.3.** WAG/Rij ırkı sığınlar, kontrol (n=8), taktil uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) gruplarının ortalama absans nöbet sürelerinin karşılaştırılması. <sup>a</sup>p<0,05 kontrol grubuna göre 1. saat, <sup>d</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre 1. saat, <sup>a</sup>p<0,005 kontrol grubuna göre 2. saat, <sup>b</sup>p<0,05 anneden ayırma grubuna göre 2. saat, <sup>c</sup>p<0,05 taktil grubuna göre 2. saat, <sup>a</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre 3. saat, <sup>a</sup>p<0,05 kontrol grubuna göre 4. Saat (two-way ANOVA).



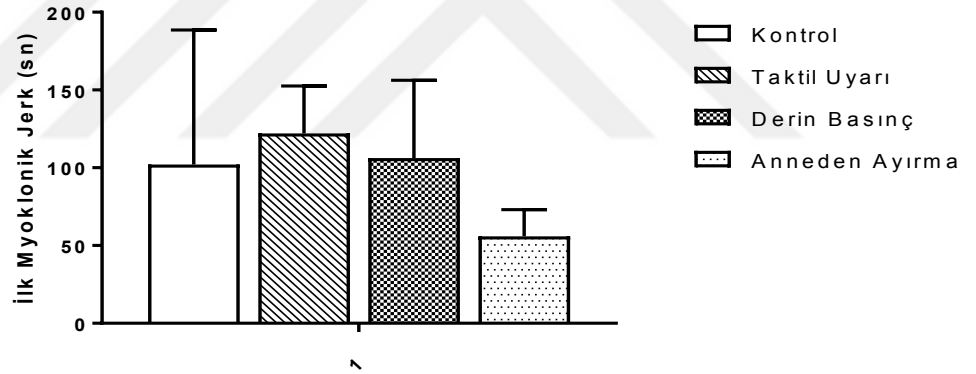
**Çizim 4.4.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=8), taktıl uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) gruplarının 4 saatlik EEG kaydına ait toplam nöbet süreleri. <sup>a</sup>p<0,005 kontrol grubuna göre, <sup>b</sup>p<0,05 anneden ayırma grubuna göre (one-way ANOVA).

#### 4.2. Nöbet Duyarlılığı

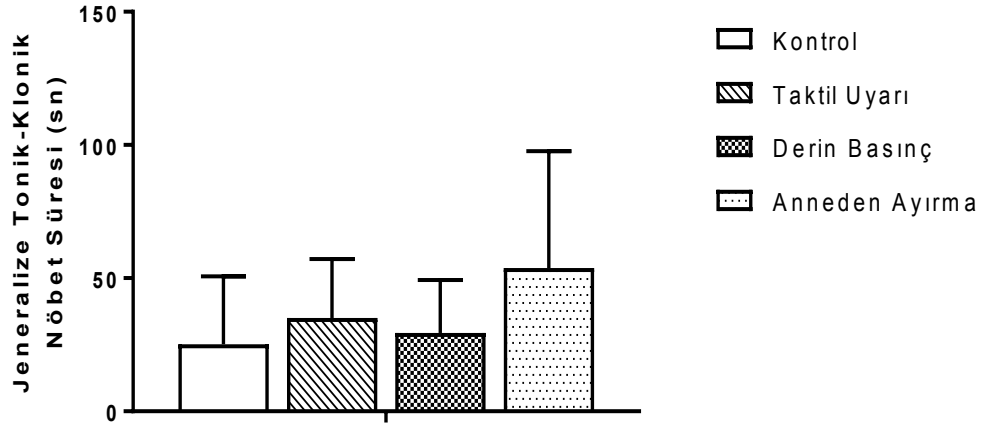
Taktıl uyarı, derin basınçlı dokunma, anneden ayırma ve kontrol grubu PTZ duyarlılığı açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan uygulamaların nöbet latası, jeneralize tonik-klonik nöbet süresi ve nöbet şiddeti açısından etkileri bulunmamaktadır.



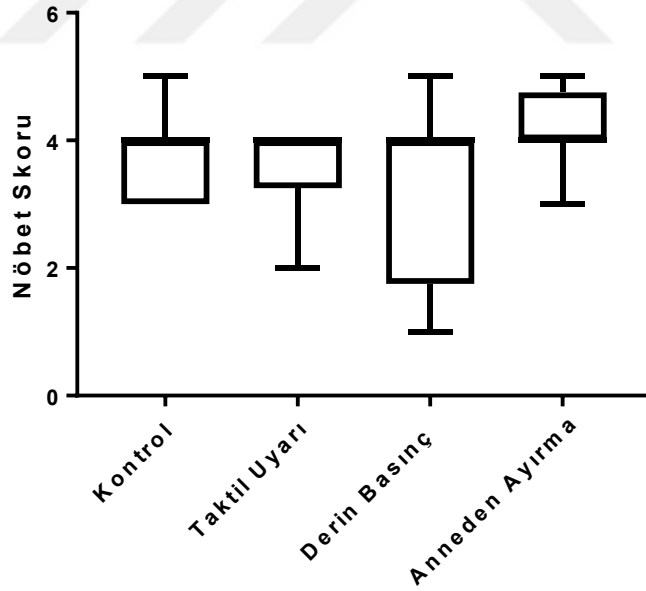
**Çizim 4.5.** WAG/Rij ırkı sıçanlarda PTZ ile indüklenmiş jeneralize tonik klonik nöbet sırasındaki kortikal EEG kaydı görüntüsü.



**Çizim 4.6.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=8), taktil uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) gruplarının arasında ilk miyoklonik jerk süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (one-way ANOVA,  $P>0.05$ ).



**Çizim 4.7.** WAG/Rij ırkı sıçanlarda, kontrol (n=8), taktil uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) gruplarında jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (one-way ANOVA,  $P>0.05$ ).

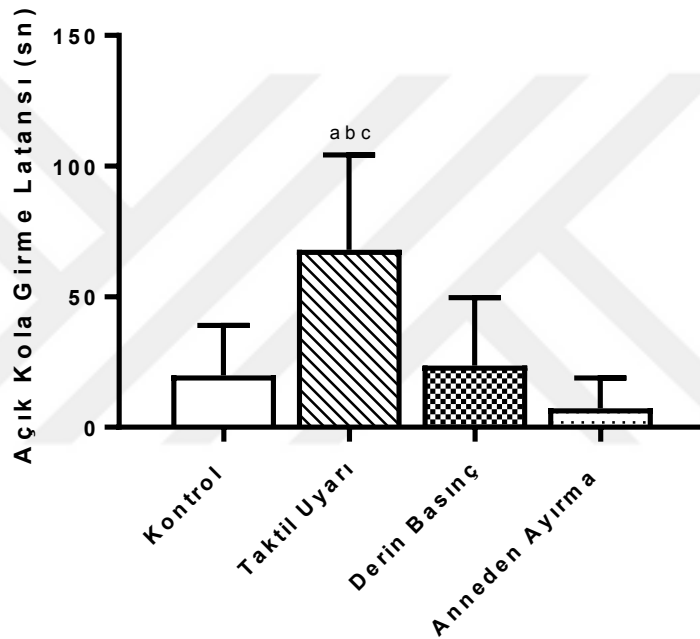


**Çizim 4.8.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=8), taktil uyarı (n=8), derin basınç (n=8) ve anneden ayırma (n=8) grupları arasında jeneralize tonik-klonik nöbet skorları açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (Kruskal-Wallis test,  $P>0.05$ ).

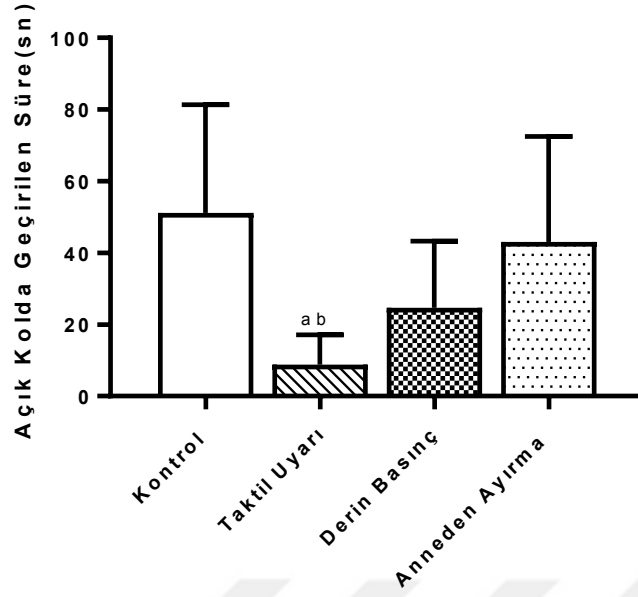
### 4.3. Davranış Deneyi Bulguları

#### 4.3.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek

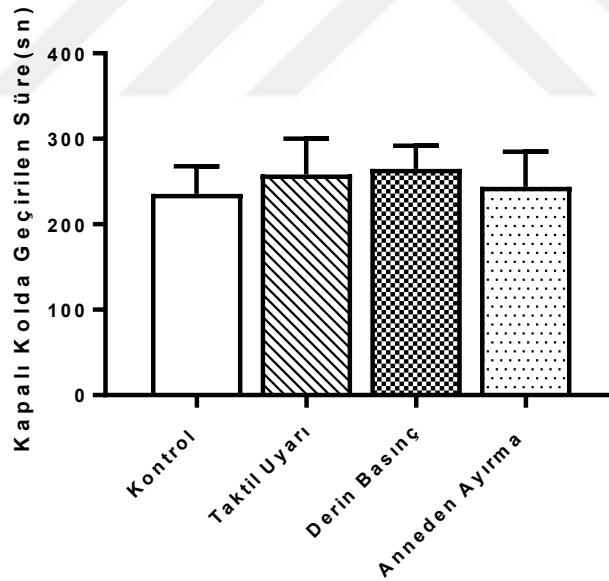
Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ilk girme latansında taktıl uyarı grubu, kontrol, derin dokunma ve anneden ayırma grubundan anlamlı bir şekilde farklı bulunmuştur (Çizim 4.9). Açık kolda kalış süresi açısından bakıldığında taktıl uyarı grubunun kontrol ve anneden ayırma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az zaman geçirdiği saptanmıştır (Çizim 4.10). Bunun yanında kapalı kolda kalma süresi ile merkezde geçirilen süre arasında bir fark saptanmamıştır (Çizim 4.11 ve Çizim 4.12.).



**Çizim 4.9.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte açık kola girme latensi. <sup>a</sup>p<0,001 kontrol grubuna göre, <sup>b</sup>p<0,001 anneden ayırma grubuna göre, <sup>c</sup>p<0,005 derin basınç grubuna göre (one-way ANOVA).

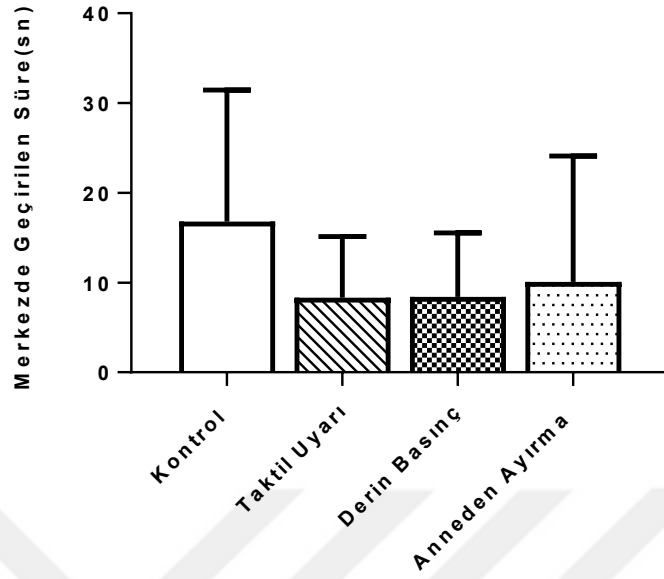


**Çizim 4.10.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktil uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte açık kolda geçirilen süre. <sup>a</sup>p<0,005 kontrol grubuna göre, <sup>b</sup>p<0,05 anneden ayırma grubuna göre (one-way ANOVA).



**Çizim 4.11.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktil uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarında yükseltilmiş artı düzenekte kapalı kolda geçirilen süre. Gruplar arasında kapalı kollarda geçirilen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (one-way ANOVA, P>0.05).

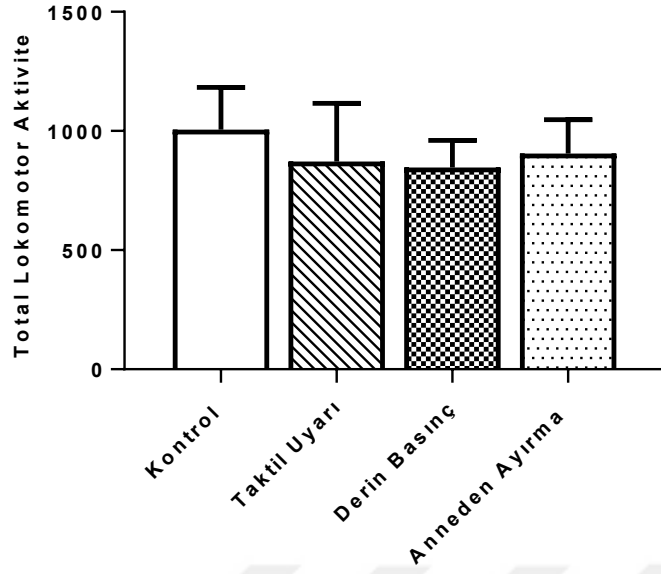




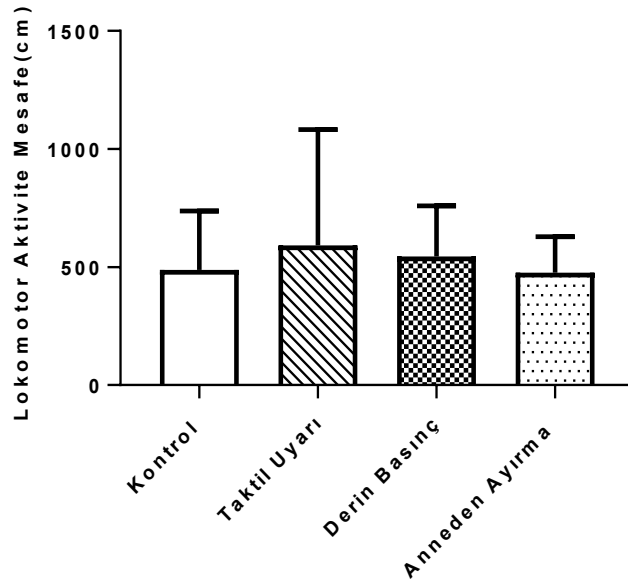
**Çizim 4.12.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarında yükseltmiş artı düzenekte merkezde geçirilen süre. Gruplar arasında açık alanda geçirilen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (one-way ANOVA,  $P>0.05$ ).

#### 4.3.2. Lokomotor Aktivite

Taktıl uyarı verilmesinin, derin basınç uygulamasının, anneden ayırmanın lokomotor aktivite üzerine etkileri değerlendirildiğinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Şekilde lokomotor aktivitenin sonuçları özetlenmiştir (Çizim 4.13 ve Çizim 4.14).



**Çizim 4.13.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) grupları total lokomotor aktivite. Gruplar arasında total lokomotor aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (one-way ANOVA,  $P>0.05$ ).

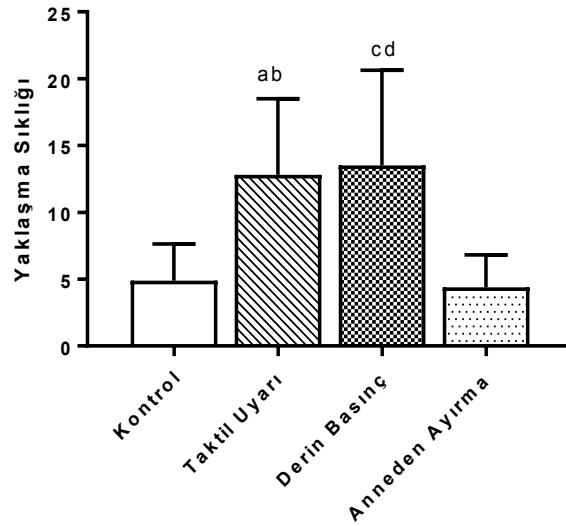


**Çizim 4.14.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarının lokomotor aktivite mesafesi. Gruplar arasında lokomotor aktivite mesafe açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (one-way ANOVA,  $P>0.05$ ).

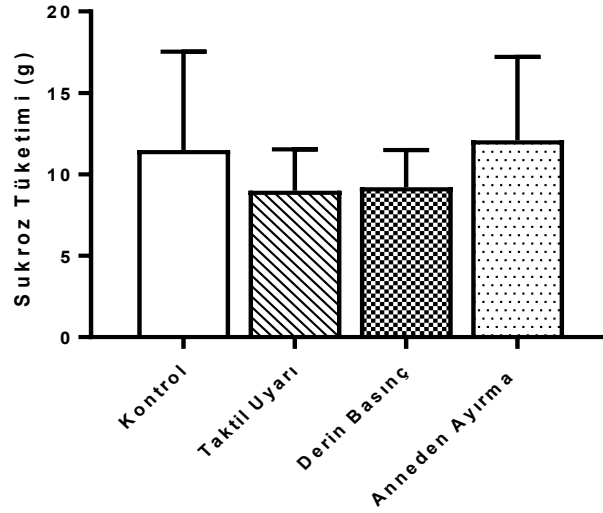
### 4.3.3. Sukroz Tüketimi Testi

Taktil uyarı ve derin basınç uygulamaları yapıldığı gruplarda kontrol grubuna göre yaklaşma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış oluşturmuştur. Benzer şekilde bu gruplarda yaklaşma sıklığı anneden ayırma grubuna göre de istatistiksel anlamlı olarak yüksektir (**Çizim 4.15**).

Diğer taraftan taktil uyarı ve derin basınç uygulamaları sukroz tüketim miktarında azalma eğilimi yaratmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmamıştır (**Çizim 4.16**). Bu sonuçlar taktil uyarı ve derin basınç verilmesinin sukroz tüketimi testinde yaklaşma cevaplarını pozitif etkilediğini göstermektedir.



**Çizim 4.15.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktil uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) grupları yaklaşma sıklığı. Kontrol grubuna göre <sup>a</sup>p<0,001, anneden ayırma grubuna göre <sup>b</sup>p<0,005; kontrol grubun göre <sup>c</sup>p<0,001, anneden ayırma grubuna göre <sup>d</sup>p<0,005 (one-way ANOVA).

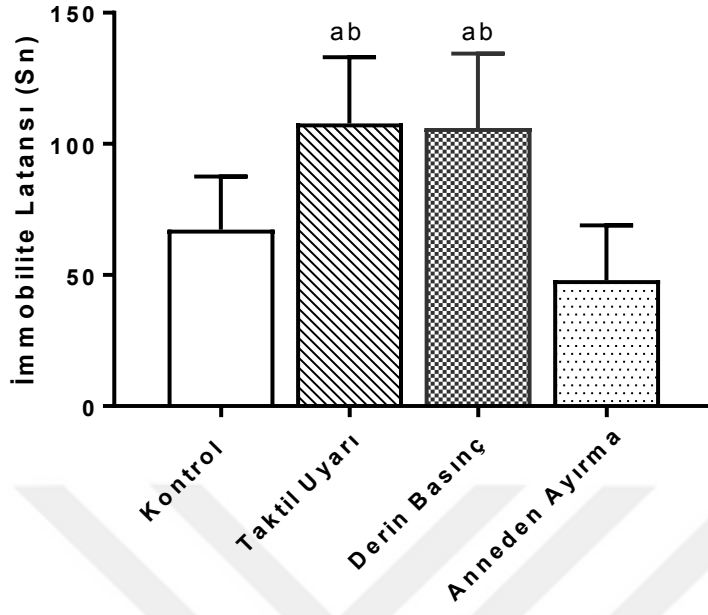


**Çizim 4.16.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) gruplarının sukroz tüketimi açısından istatistiksel anlamlı bir farkı bulunmamaktadır (oene-way ANOVA,  $P>0.05$ ).

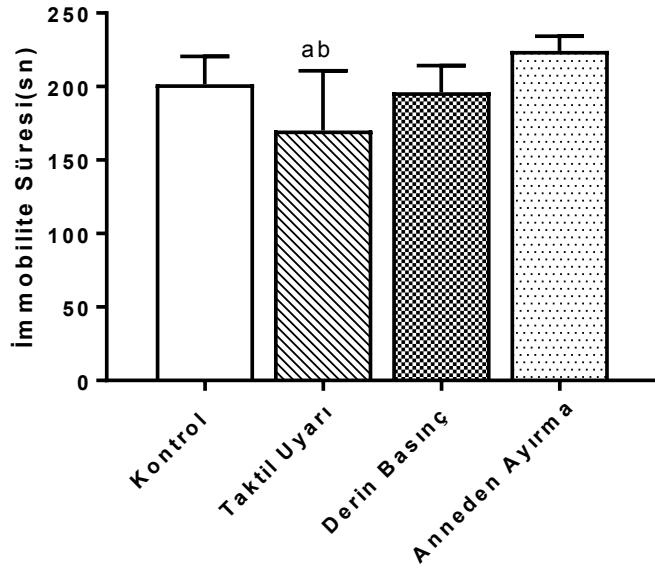
#### 4.3.4. Zorunlu Yüzdürme Testi

Taktıl uyarı ve derin basınç uygulanan gruplarda depresif davranış belirtisi olarak nitelendirilen hareketsiz kalma davranışı kontrol grubu ve anneden ayırma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha geç görülmüştür (**Çizim 4.17A**). İmmobilite süresi açısından bakıldığında taktıl uyarı verilen grup kontrol grubu ve anneden ayırma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az hareketsiz kalmışlardır. Derin basınç grubunda da immobilite süresi açısından bir azalma gözlemlenmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Çizim 4.17B**). Aktif yüzme süresi değerlendirildiğinde yine taktıl uyarı grubunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol ve anneden ayırma grubundan daha fazla süre ile yüzdüğü tespit edilmiştir. Derin basınç grubunda gözlemlenen aktif yüzme süresindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Çizim 4.17C**).

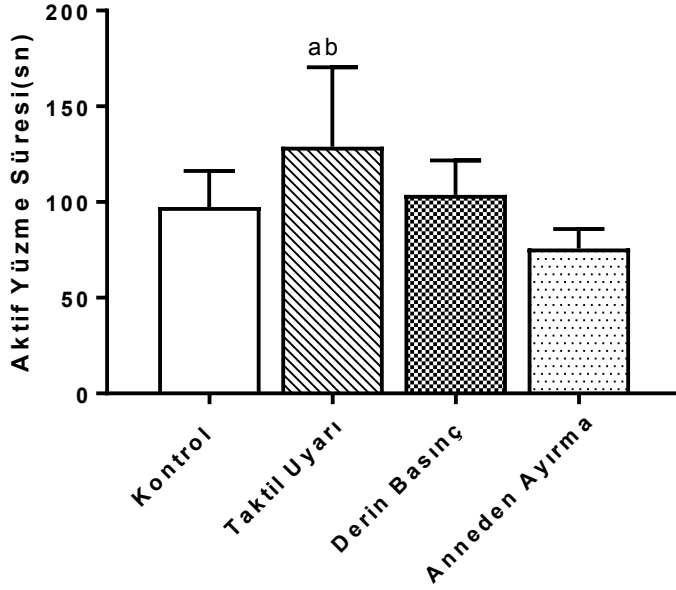
A.



B.



C.

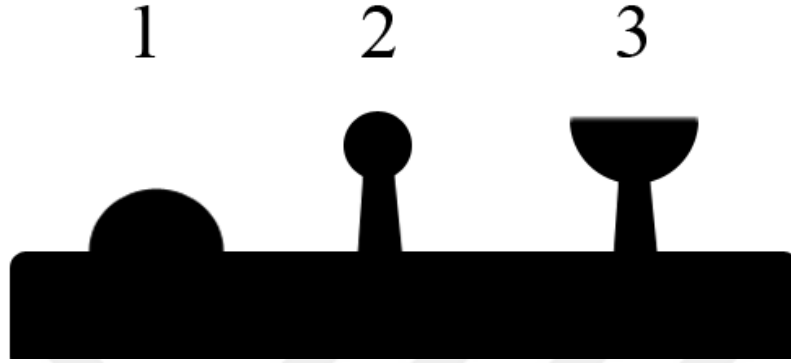


**Çizim 4.17.** WAG/Rij ırkı sıçanlar, kontrol (n=10), taktıl uyarı (n=10), derin basınç (n=10) ve anneden ayırma (n=10) grupları. İmmobilite latansı, immobilite süresi ve aktif yüzme süresi değerleri. İmmobilite latansı değerlendirildiğinde (A), <sup>a</sup>p<0,005 kontrol grubuna göre, <sup>b</sup>p<0,001 anneden ayırma grubuna göre. İmmobilite süresi değerlendirildiğinde (B), <sup>a</sup>p<0,05, kontrol grubuna göre, p<0,001 anneden ayırma grubuna göre. Aktif yüzme süresi değerlendirildiğinde (C), <sup>a</sup>p<0,05, kontrol grubuna göre, p<0,001 anneden ayırma grubuna göre (one-way ANOVA).

#### 4.4. Golgi-Cox boyaması dendrit spin [diken] morfolojisi

Her hayvandan 3 kesitte, yaklaşık 30 µm uzunluğundaki 3 dendrit segmentinde yer alan dikenler incelenerek morfolojik analizi yapıldı (McKinney ve diğ. 2005, Rochefort ve Konnerth 2012). Golgi-Cox boyamasıyla tabaka 5'deki piramidal nöronların dendrit dikenleri belirgin bir şekilde seçilebiliyordu. Dendritik dikenler morfolojik olarak genelde 3 tipe ayrılır: ince, mantar ve güdük. İnce dikenler, ince ve uzun bir boyuna ve küçük soğan gibi bir kafaya sahipken, mantar dikenlerinde daha büyük bir baş vardır. Güdük dikenler boyundan yoksundur (Jones ve Powell 1969, Rochefort ve Konnerth 2012) ve postnatal gelişimde daha fazladır (Harris ve diğ. 1992, Rochefort ve Konnerth 2012).

Ayrıca, ince dikenler, immatür-görünümlü morfolojiye sahip dikenler olarak adlandırılırken, mantar ve güdük şekilli dikenler matüre-görünen morfolojiye sahip dikenler olarak sınıflandırılmışlardır (Irwin ve diğ. 2001, Irwin ve diğ. 2002, McKinney ve diğ. 2005).

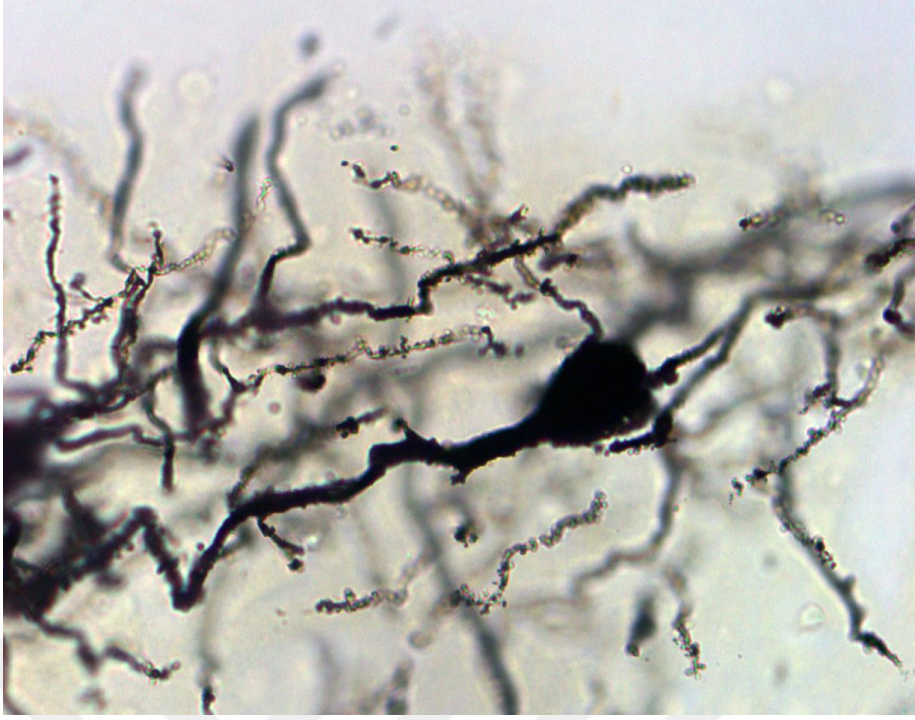


**Çizim 4.18.** Dendritik dikenlerin morfolojik sınıflandırılması.1, güdük diken (matüre-görünümlü); 2, ince diken (immatür-görünümlü); 3, mantar diken (matüre-görünümlü) (Çizim: S. Köktürk).

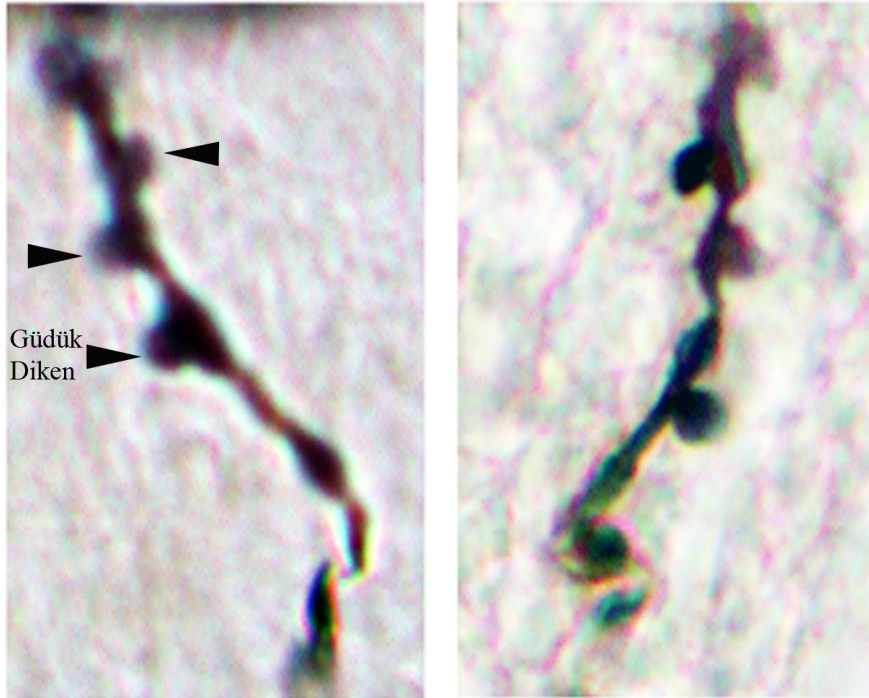
#### **Diken Morfoloji Sonuçları**

Golgi-Cox boyamasıyla Wistar ırkı sıçanlarda ve WAG/Rij ırkı kontrol, anneden ayırma, taktıl uyarı ile derin basınç gruplarında piramidal nöronların dendrit dikenleri belirgin bir şekilde seçilebiliyordu (**Çizim 4.19**). Her grupta, dendrit diken yoğunluğu, dikenlerin sayısı/dendrit segment uzunluğu  $\mu\text{m}$  şeklinde hesaplandı. Dendrit diken yoğunluğu, WAG/Rij kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.001$ ). Anneden ayırma, taktıl uyarı ve derin basınç gruplarında, dendrit diken yoğunluğu bakımından WAG/Rij grubuna göre anlamlı bir azalma vardı ( $p < 0.001$ ). Wistar ırkı sıçanlar ve taktıl uyarı grupları arasında ise dendrit diken yoğunluğu bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Golgi-Cox boyamasıyla Wistar ırkı sıçanlarda ve WAG/Rij ırkı kontrol, anneden ayırma, taktıl uyarı ile derin basınç gruplarında piramidal nöronların dendrit dikenleri morfolojik olarak değerlendirildi. Wistar grubunda güdük dikenler fazla iken (**Çizim 4.20**) WAG/Rij ırkı kontrol grubunda, her 3 diken tipi de eşit oranda yoğundu (**Çizim 4.21**). Anneden ayırma grubunda güdük dikenler ağırlıktayken (**Çizim 4.22**), taktıl uyarı grubunda hem güdük ve hem de ince dikenler gözlemlendi (**Çizim 4.23**). Derin basınçlı dokunma grubunda dendritik dikenlerin kaybolduğu, yer yer birkaç güdük diken olduğu gözlemlendi (**Çizim 4.24**).

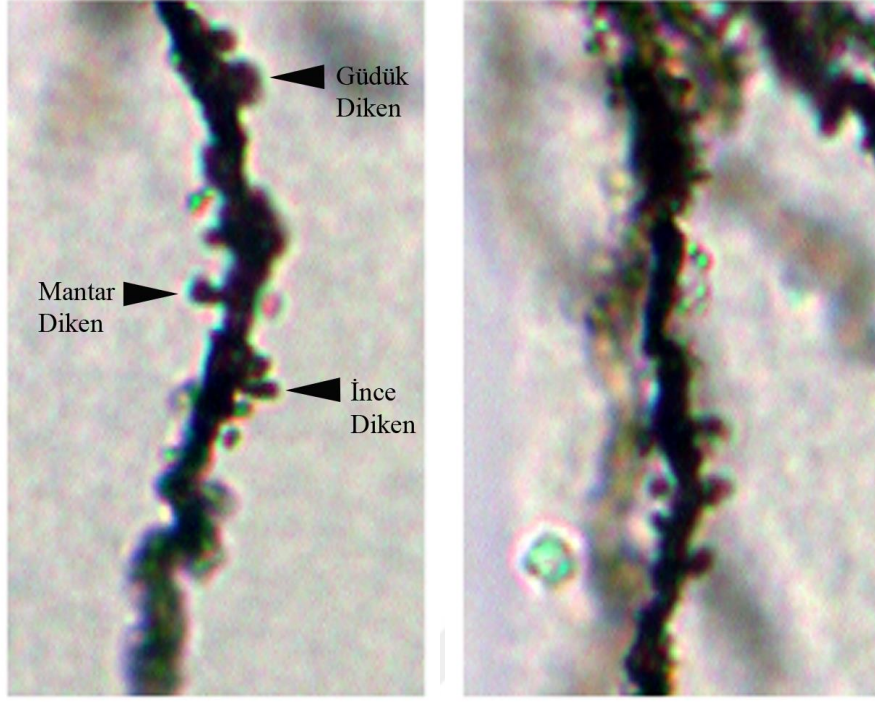


**Çizim 4.19.** WAG/Rij ırkı sıçanlarda Golgi-Cox boyamasıyla piramidal nöronun dendrit dikenlerinin görünümü.

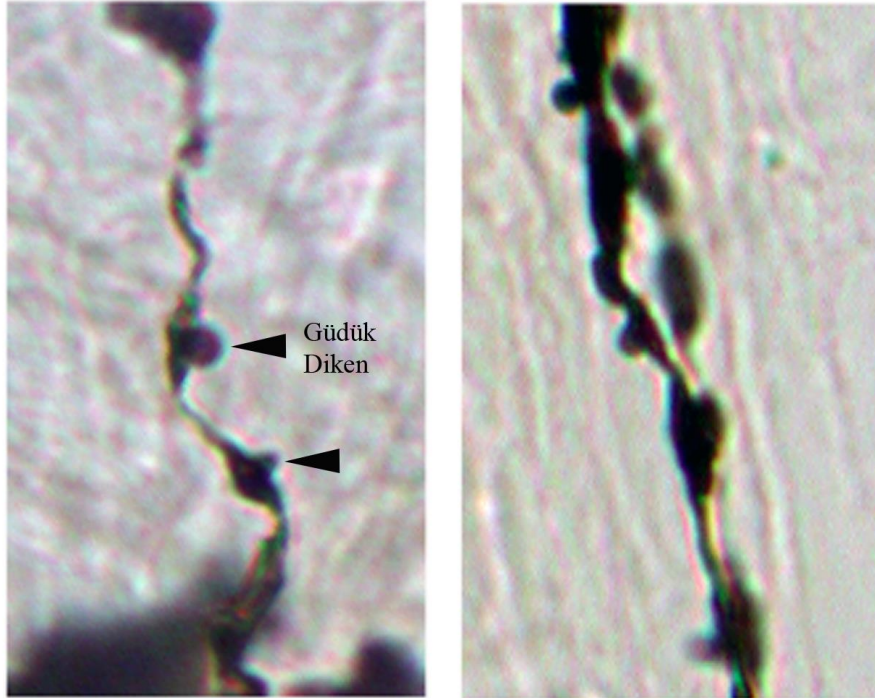


**Çizim 4.20.** Wistar ırkı sıçanlarda (n=5) dendritik dikenlerin görünümü (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).

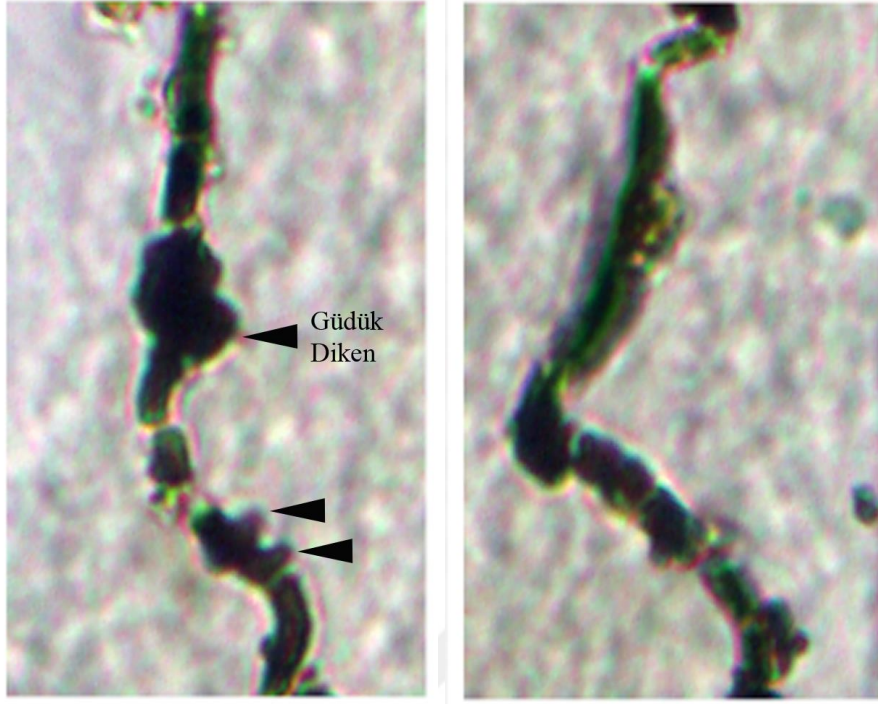




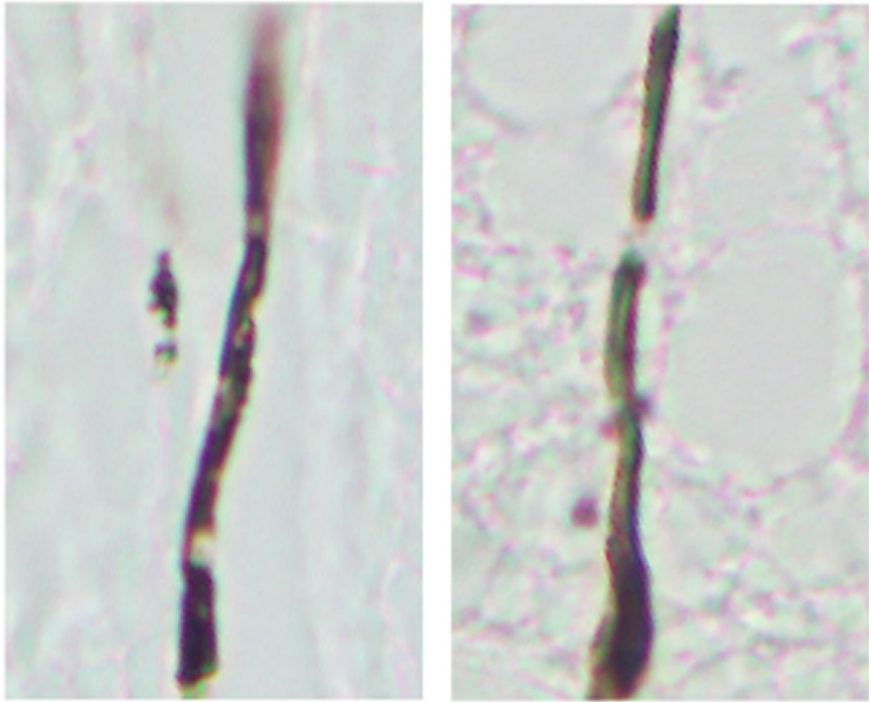
**Çizim 4.21.** WAG/Rij kontrol grubunda (n=5) dendritik diken tipleri görülüyor (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).



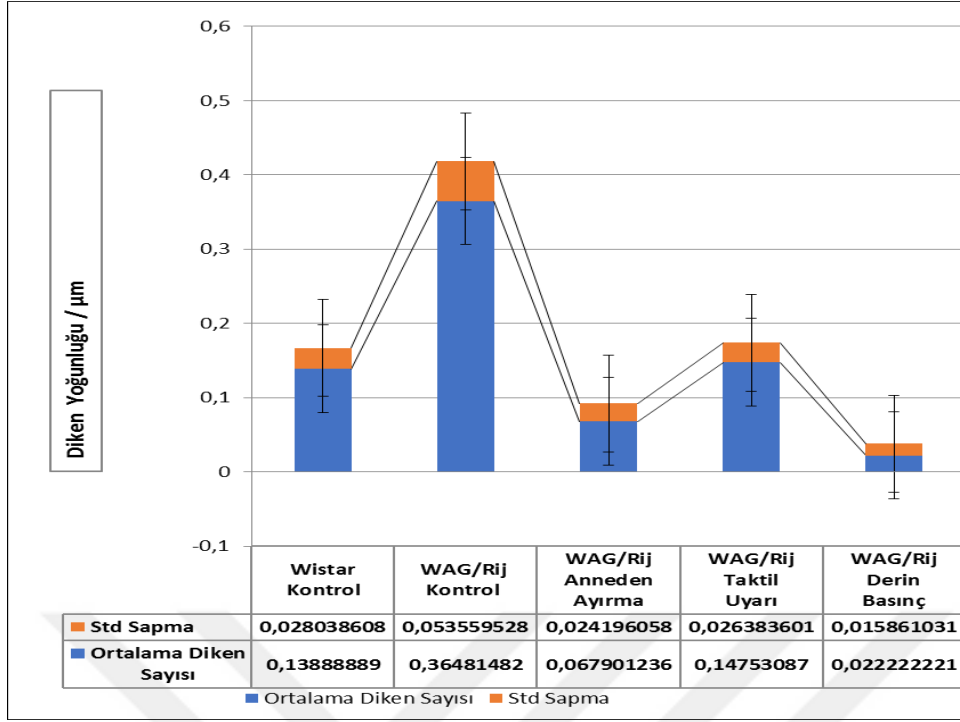
**Çizim 4.22.** WAG/Rij Anneden ayırma grubunda (n=5) dendritik dikenler görülüyor (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).



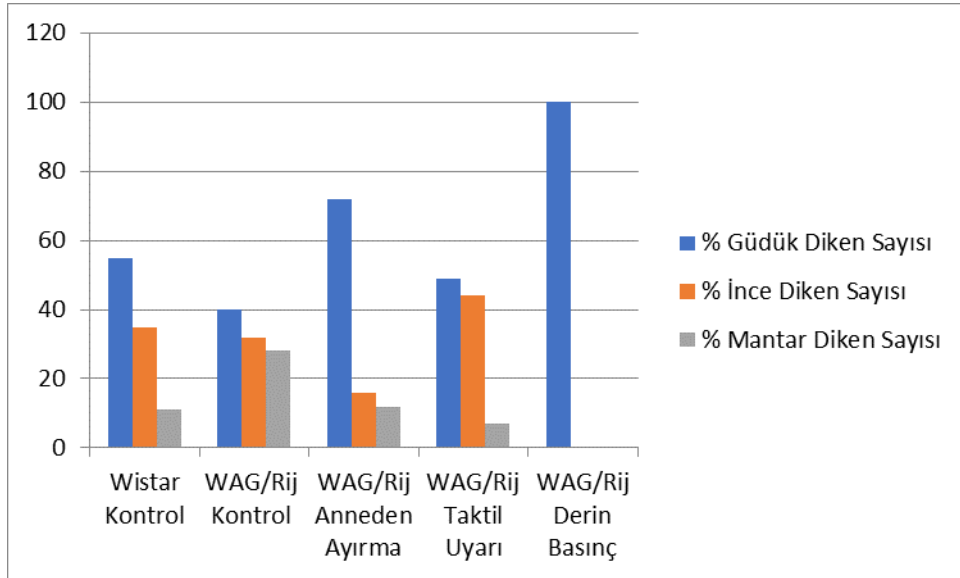
**Çizim 4.23.** WAG/Rij Taktıl uyarı grubunda (n=5) dendritik dikenler görülüyor (oklar, x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).



**Çizim 4.24.** WAG/Rij Derin basınç grubunda (n=5) dendritik dikenlerin kaybolduğu görülüyor (x2000 büyütme, Golgi-Cox boyaması).



**Çizim 4.25.** Wistar Kontrol (n=5), WAG/Rij Kontrol (n=5), Anneden Ayırma (n=5), Taktıl Uyarı (n=5) ve Derin Basınç (n=5) gruplarında piramidal nöronlarda dendrit dikenlerinin yoğunluğu. WAG/Rij ırkı kontrol grubu sıçanlarda dendrit diken sayısı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazladır ( $p < 0.001$ ). WAG/Rij ırkı derin basınç, taktıl uyarı ve anneden ayırma gruplarında dendritik diken sayısında WAG/Rij kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir azalma olmuştur ( $p < 0.001$ ) (one-way ANOVA).



**Çizim 4.26.** Wistar Kontrol, WAG/Rij Kontrol, Anneden Ayırma, Taktıl Uyarı ve Derin Basınç gruplarında piramidal nöronlarda dendrit dikenlerinin morfolojik sınıflandırılmasına göre dağılım yüzdeleri.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız gelişimin erken dönemlerindeki farklı taktil deneyimlerin, absans epilepsiye genetik olarak eğilimli erişkin WAG/Rij sıçanların EEG'lerinde absans nöbetlerinin sayı ve sürelerini önemli derece etkilediğini göstermiştir. Doğumdan sonraki yaşamın 3. ve 21. günleri arasında dokunmanın iki farklı şekli olan taktil uyarı ile derin basınç uygulamaları hayatın daha sonraki dönemlerinde açığa çıkan absans nöbetlerde azalmaya neden olmuştur. Deriye uygulanan duyuşsal uyarının bir formu olan taktil uyarı zenginleştirici bir uygulama olarak yeni doğan sıçanlarda kullanılmaktadır ve annenin bakım davranışının benzeri olarak kabul edilmektedir (Richards ve diğ. 2012). Derin basınçlı dokunma ise dokunsal uyarının diğeri bir formudur ve taktil uyarıdan farklı olarak derinin mekanik deformasyonu sonucu derinin altındaki fasya ve periostun uyarıldığı bir müdahaledir (Mountcastle ve Darian Smith 1968, Kraus 1987). Yetişkinlerde ve çocuklarda geniş vücut yüzeylerine tonik derin basınç verilmesinin kısa süreli etkileri ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen (Takagi ve Kobayasi 1955, Kraus 1987, Grandin 1992, Edelson ve diğ.1999, Reynolds ve diğ. 2015, Reynolds ve diğ. 2017, Lane ve diğ. 2015), çalışmamız yaşamın erken dönemlerinde verilen bu tür bir uyarının yetişkinlik dönemindeki etkisinin araştırıldığı ilk deneysel çalışmadır.

Bulgularımız yaşamın ilk haftalarındaki taktil uyarıların genetik absans epilepsinin ontogenezi esnasında kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar genetik absans epilepsinin epileptik fenotipinin dış faktörler ile kontrol edilebileceğini gösteren çalışmalar ile uyum halindedir (Giblin ve Blumenfel 2010, Dezsi ve diğ. 2016).

Çevresel zenginleştirmenin birçok nörodejeneratif duruma yarar sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca zenginleştirilmiş çevre nörodejeneratif bir süreç olarak sayılabilen bazı epilepsi formları için cezbedici potansiyel terapötik bir yaklaşım olarak görülmektedir (Dhanushkodi ve diğ. 2008). Epilepsinin kısmen patolojik plastisiteye bağlı olduğu düşünülecek olursa, terapötik sağlıklı plastisite yaklaşımları ilgi çekici hale gelmektedir. Kavramsal olarak zenginleştirilmiş çevrenin epilepsi üzerine etkileri engelleme (ör: epileptojenik olaya duyarlılık) ve tedavi (ör: epileptik bir hayvanda anti-epileptik etki) şeklinde ikiye ayrılabilir.

Young ve diğ. (1999) tarafından yapılan çalışmada, zenginleştirilmiş çevrede barındırmanın sıçanları kainik-asit ile oluşturulan nöbet ve status epileptikuslardan koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sıçanlara status epileptikus oluşturmak için eşik üstü dozda kainik asit verildiğinde ve hayvanlar arasında status epileptikus süresi eşdeğer iken, zenginleştirilmiş çevrede barındırılmış olan sıçanlarda, normal koşullarda barındırılmış sıçanlara göre dentate hillus ve CA3 bölgelerinde hücre ölümü azalmıştır. Diğer bir çalışmada kindling başlamasından 4 hafta önce zenginleştirilmiş kafese yerleştirilen sıçanlarda, “amigdala kindling”inin geciktiği gösterilmiştir. Bununla birlikte kindling prosedürünün başlangıcında zenginleştirilmiş çevreye yerleştirilmiş sıçanlar ile standart kafesteki sıçanlar arasında kindling epileptojenezi açısından bir değişiklik bulunmamıştır. Ancak her iki zenginleştirilmiş çevre koşulunda da dentate granül hücre katmanı standart koşullarda barındırılmış kontrol grubuna göre eşdeğer miktarda yükselmiştir (Auvergne ve diğ. 2002).

Kompleks sosyal etkileşim ve sensorimotor uyarılara maruz bırakılma deney hayvanlarında erken dönem nöbetlerinden kaynaklı zayıflamış olan keşfedici davranışları tersine çevirmektedir. Kainik asit ile indüklenen nöbetlerden sonra, izole edilmiş olan sıçanlar zenginleştirilmiş çevrede yetişen sıçanlara göre daha az yeni alan keşfetmişlerdir. Bu davranışsal değişimlere paralel olarak sinaptik plastisite, hafızanın güçlenmesi ve hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerde değişimler meydana gelmektedir (Koh ve diğ. 2005). Kainik asit ile indüklenen epilepsi modellerinin kullanıldığı diğer bir çalışmada ise zenginleştirilmiş çevrenin serotonin reseptör ekspresyonunu normalize ettiği ve depresif davranışları azalttığı gösterilmiştir (Koh ve diğ. 2007).

Handling ile indüklenen nöbet duyarlılığı gösteren, multifaktöriyel genetik bir epilepsi modeli olan El farelerde 60 gün zenginleştirilmiş çevrede barındırılmanın nöbet duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (Korbey ve diğ. 2008). Manno ve diğ. (2011) temporal lob epilepsisi modeli olan ve Scn2a sodyum kanalında mutasyon taşıyan Q54 transgenik farelerin standart barındırma koşullarında saatte ortalama 15 nöbet geçirdiklerini, doğumdan sonra zenginleştirilmiş çevrede barındırıldıklarında ise Q54 farelerin neredeyse hiç nöbet geçirmediğini göstermişlerdir. Kazl ve diğ. (2009) yaşamın erken döneminde zayıf yetiştirme ortamı ve nöbetlere maruz kalan genç sıçanlarda önemli derecede davranışsal bozukluklar olduğunu göstermişlerdir. Özellikle zayıf maternal bakım ve izolasyona uğramış hayvanlarda nöbetle indüklenen bozulmuş keşfedici davranışların

olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte zenginleştirilmiş çevrede sağlanan yeterli maternal bakım genç hayvanları erken dönemdeki nöbetlerden kaynaklanan anksiyete benzeri davranışlara karşı korumaktadır.

Epileptojenezde zenginleştirilmiş çevrenin etkilerini gösteren çalışmalara ilave olarak, epilepsisi bulunan hayvanlarda zenginleştirilmiş ortamın etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Rutten ve diğ. (2002) pilokarpin ile indüklenmiş status epileptikusları olan immatür sıçanlarda (postnatal 20. gün) standart kafes koşullarından zenginleştirilmiş kafes koşullarına geçişin etkilerini değerlendirmişlerdir. Zenginleştirilmiş ve standart kafes koşullarındaki sıçanların epileptiform elektrografik aktivite oranlarında, hipokampal hücre kaybında veya yosunsu lif filizlenmesinde bir değişim gözlemlememişlerdir. Schridde ve van Luijtelaar (2004) absans epilepsinin genetik bir modeli olan WAG/Rij sıçanlarda zenginleştirilmiş çevrenin, standart kafes koşullarına göre daha uzun DDD aktivitesine neden olduğunu bulmuşlardır.

Genetik absans epilepsili GAERS ırkı sıçanlar ile yapılan bir çalışmada epilepsinin başlamasından önce ve yerleşmiş epilepsi durumlarında zenginleştirilmiş çevreye maruz kalmanın epilepsinin açığa çıkmasını geciktirdiği ve nöbet frekansını azalttığı gösterilmiştir (Dezsi ve diğ. 2016). Schridde ve diğ. (2006) erken dönem çevresel manipölasyonların yetişkinlikteki epileptik aktiviteyi etkilediğini göstermişlerdir. Doğum sonrası 1 ile 22. günler arasında handling yapılması WAG/Rij ırkı yavru sıçanlar 4.5 aylık olduklarında DDD sayılarını azaltmıştır. WAG/Rij ırkı sıçanlarda postnatal 2 ile 22. günler arasında 180 dakikalık maternal deprivasyonun da aynı şekilde DDD sayısını azalttığı ortaya konulmuştur (Schridde ve diğ. 2006). Çocukluk çağı atipik absans epilepsi modeli olan AY-9944 farelerin anneden ayrılmalarından sonra 30 gün boyunca zenginleştirilmiş çevrede barındırılmalarının davranışsal hiperreaktivitelerini ve anksiyetelerini azalttığı, koku tanımayı ve uzamsal öğrenmeyi geliştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada zenginleştirilmiş çevre ile zenginleştirilmemiş kafes koşullarında barındırılan farelerde iktal deşarjların sayısında bir fark ve azalma bulunmamıştır (Stewart 2012).

Genetik absans epilepsili WAG/Rij ırkı dişi sıçanlar, epilepsili olmayan Wistar ırkı dişi sıçanlara göre daha zayıf bir maternal bakım göstermektedir (Dobryakova ve diğ. 2008). Sitnikova ve diğ. (2015) tarafından yapılan çalışmada, Wistar ırkı anne sıçan tarafından bakılan WAG/Rij ırkı sıçan yavrularının yetişkinlik döneminde biyolojik anneleri tarafından bakılan WAG/Rij ırkı sıçan yavrularına göre daha düşük şiddette epileptik

aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde genetik absans epilepsili WAG/Rij ırkı sıçan yavrularına, yüksek seviyede maternal bakım veren Wistar ırkı anne tarafından bakım verilmesinin genetik absans epilepsinin ekspresyonuna karşı olumlu etkileri ortaya konulmuştur (Sarkisova ve diğ. 2016).

Diğer taraftan, WAG/Rij ırkı yavru sıçanların başka bir WAG/Rij ırkı anne veya kontrol grubu olan Wistar ırkı anne tarafından bakılmasının, biyolojik anneleri tarafından bakılan WAG/Rij ırkı sıçanlara göre farklı sayı ve sürede absans nöbetler oluşturduğu gösterilmiştir. DDD sayısı, Wistar ırkı anne tarafından bakım verilen WAG/Rij ırkı sıçanlarda WAG/Rij ırkı anneler tarafından bakılanlara göre daha az bulunmuştur. DDD süresi ise ırktan bağımsız olarak başka anne tarafından bakılan sıçanlarda kontrol grubuna göre azalmıştır (Sitnikova ve diğ. 2016). Diğer bir çalışmada WAG/Rij ırkı sıçanlarda postnatal ilk 3 haftada bıyık kesilmesi şeklinde yapılan neonatal duyuşal deprivasyonun yetişkinlik döneminde nöbet aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Sitnikova 2011).

Zenginleştirilmiş çevrede bulunan sıçan yavruları anneleri tarafından daha çok yalanma, bakım ve fiziksel temas yoluyla daha çok taktil uyarı alırlar (Sale ve diğ. 2004). Bir fırça ile dışardan taktil uyarı verilmesinin anne bakımını taklit ettiği ve anneden ayrılmanın etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir (Liu ve diğ. 2000). Erken dönemdeki zenginleştirilmiş çevrenin yavru sıçanlar üzerindeki etkileri direkt etkilerden ziyade zenginleştirilmiş çevre koşullarındaki maternal bakım varyasyonundan kaynaklı gözükmeğdir (Cancedda ve diğ. 2004, Sale ve diğ. 2004).

Çalışmamızda saptadığımız nöbet azalması zayıf maternal bakımın düzeltilmesine bağılı gözükmeğdir. Maternal bakım etkisi insan bebeklerine de standart bir tedavi şeklinde verilebilen dokunsal uyarılarla arttırılmıştır.

Deriye uygulanan dokunsal uyarılar sıçanlarda anne bakımını taklit eden bir duyuşal uyarı formudur. Zenginleştirilmiş bir manipölasyon olarak kullanılan dokunsal uyarılar prematüre yavru ve yenidoğan sıçanlarda matürasyonu artırır ve pozitif sonuçlar oluşturur. Böyle faydalı erken deneyimlerin nöral ve davranışsal etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak belirlenememiştir. Ancak değışmiş endokrin fonksiyonlar (Meaney ve diğ. 1996, Bock ve diğ. 2005), insülin benzeri büyüme faktörü (Guzzetta ve diğ. 2009), beyin kaynaklı nörotropik faktör (Sale ve diğ. 2004), fibroblast büyüme faktörü-2 gibi nörotropik faktörlerin artması (Comeau ve diğ. 2007), gen metilasyonundaki

değişme (Mychasiuk ve diğ. 2012) muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir. İlave olarak erken deneyimler infant ve juvenil davranışında değişimlere ve de sinaptik organizasyondaki değişikliklere neden olur (Muhammad ve Kolb 2011, Muhammad ve diğ. 2011) Pre ve postnatal taktil uyarım erişkinlikteki prefrontal kortekste organizasyonu etkiler ve erken deneyimler beyinde değişikliklere yol açar (Bell ve diğ. 2010).

Çalışmalar sıçan hayatının ilk haftasında özellikle 4 ile 14. günler arasında, strese adrenal cevapların minimal olduğunu göstermiştir ve bu dönem stres hiporesponsif periyod (SHRP) olarak nitelendirilmektedir (Vazquez ve diğ. 2006). SHRP periyodunda anne sıçanlar yavrularının hipotalamik-pütiter-adrenal (HPA) aks aktivitesini yalama ve bakım gibi anne-yavru etkileşimi ile düzenlerler ve dolaşımdaki bazal veya stres ile indüklenen glukokortikoid miktarını bastırırlar (de Kloet ve diğ. 2006). Sıçan yavrularının annelerinden ayrılması HPA aks aktivasyonunu tetikler ve annelerin yokluğu yavrularda glukokortikoid salınımı ile sonuçlanır (Levine 2001). Bu yönüyle SHRP'nin gelişmekte olan beyni dalgalı glukokortikoid seviyelerine karşı korumak gibi bir biyolojik görevi vardır (Champagne ve diğ. 2009). Uzun süren yüksek glukokortikoid seviyesinin hipokampus başta olmak üzere diğer limbik beyin alanları üzerine olumsuz plastisite etkileri olmaktadır; diken kaybı ve dendritik atrofi (Liston ve Gan 2011), nöronal hücre ölümü (Haynes ve diğ. 2004) ve azalmış nörojenesis (Schoenfeld ve Gould 2012). Maternal deprivasyon ile meydana gelen azalmış taktil uyarımlar büyüme hormonu salınımını azaltır ve katabolik adrenal kortikoidlerin salınımına neden olur (Schanberg ve Field 1987, Chao ve diğ. 1998). Yavru sıçanlarda maternal bakım ve handling yapılmasının HPA ile ilişkili ölçümlerde birbirleri ile paralel sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir. Postnatal dönemde düşük miktarda maternal bakım yapılmış ya da handling yapılmamış olan yavru sıçanlarında strese cevap olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron miktarlarında artış görülmektedir. Ayrıca stres kaynağının kesilmesinden sonra glukokortikoid seviyelerinin bazal seviyelerine yüksek düzeyde maternal bakım almış ya da handling yapılmış yavrulara göre daha yavaş döndüğü görülmektedir.

Stres ile indüklenen yüksek kortikosteron seviyelerinin ardından hipokampal beyin-kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) baskılanması oluşabilmektedir (Gronli ve diğ. 2006). Hipokampüste görülen ve salgılanan bir büyüme faktörü olan BDNF sinaptogenezi ve diken oluşumunu önemli derecede etkilemektedir (Yoshii ve Constantine-Paton 2010).



Bununla birlikte BDNF'nin nöronal sağkalım (Lipsky ve Marini 2007) ve hipokampal nörojenez üzerine önemli etkisi bulunmaktadır (Schmidt ve Duman 2007).

Neonatal stresin kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Kanıtlar erken dönemde uygulanan mekanik taktıl uyarımların kemik mineralizasyonu geliştirdiğini ortaya koymuştur. Kemik gelişimi için önemli olan insülin benzeri büyüme hormonu (IGF1) salgısı stres sonucunda azalmaktadır. Buna karşın neonatal dönemde uygulanan mekanik taktıl uyarımlar stresi azaltırken IGF1 miktarında da artışa neden olmuştur (Haley ve diğ. 2013).

Sinyal yolları açısından incelendiğinde handling'in maternal bakım ile indüklenen artmış hipokampal glukokortikoid reseptör ekspresyonuna neden olduğu görülmektedir. Yüksek miktarda bakım alan yavrularda artmış tiroid hormon seviyeleri ve artmış NGFI-A seviyeleri saptanmıştır. Fırça ile verilen yalama benzeri uyarılar da aynı etkiyi oluşturmaktadır (Hellstrom ve diğ. 2012).

Çalışmamızdaki dokunsal uyarılar maternal bakımlarının zayıf olduğu gösterilmiş olan WAG/Rij ırkı sıçan annelerden kaynaklı endokrin fonksiyon değişikliklerini geri çevirmiş olabilir. Ayrıca endokrin fonksiyonların düzelmesi nörotropik faktörlerin baskılanmasını ortadan kaldırabilir.

Frontal korteks stres, kognisyon, maternal bakım ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili beyin bölgesidir. Beynin mediyal prefrontal korteks (mPFC) bölgesinde bulunan nöronlarda deneyime bağlı olarak dendritik uçların büyüklüğünde, şeklinde, sayısında ve eksitator sinapsların yerlerinde değişiklikler oluşmaktadır (Sorra ve Harris 2000).

Taktıl uyarımın prefrontal kortekste sinaptik organizasyon üzerine yaygın etkileri bulunmaktadır. Anneden ayrılmadan önceki dönemde verilen taktıl uyarılar prefrontal kortekste ve amigdalada sinaptik bağlantıları dramatik bir şekilde arttırmaktadır. Bakılan bölgelerde dendritik diken yoğunluğunda, dendritik dallanma ve dendritik uzunlukta artış saptanmıştır. Taktıl uyarımın prefrontal kortekste morfolojiyi değiştirmesinin gelişim kritik dönemindeki endojen FGF-2 ekspresyonu ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir. FGF-2 ekspresyonunun 14. ve 22. günlerde pik yaptığı rapor edilmiştir (Monfils ve diğ. 2006). Ayrıca FGF-2'nin perinatal kortikal hasardan sonra plastisiteyi değiştirdiği gösterilmiştir (Comeau ve diğ. 2007). Taktıl uyarımın deri ve mPFC deki FGF-2 ekspresyonunu arttırdığı da bulunmuştur. Ancak erken dönemdeki taktıl uyarımların

sinaptik organizasyon üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar az sayıdadır (Richards ve diğ. 2012). Kolb ve Gibb (2010) erken dönem taktil uyarı verilmesinin pariyetal kortekste dendritik diken yoğunluğunu ve dendrit uzunluğunu azalttığını bulmuşlardır. Bu çalışmalar farklı taktil uyarının farklı beyin bölgelerindeki sinaptik organizasyonu farklı etkileyebileceğini göstermektedir. Bu değişikliklerin etkilerini açıklamak kolay olmasa da somatoduysal bölgede saptadığımız diken yoğunluğundaki azalmanın fonksiyonel sonucunun absans epilepsili sıçanlarda nöbet aktivitesindeki azalma olduğu açıktır. Polack ve diğ. (2008) GAERS ırkı sıçanlar ile yaptıkları çalışmalarında fasyal somatoduysal kortikal nöronların topikal tetrodotoxin ile inhibe edilmesi sonucunda lokal ve uzak kortikal nöronlarda paroksizmal aktivitelerin azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile GAERS ırkı sıçanlarda fasyal somatoduysal korteks alanında DDD'lerin oluşmasından sorumlu bir fokal alan olduğu ve bu alanın inhibe edilmesinin DDD oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bu çalışma ve bizim çalışmamızın sonuçları somatoduysal kortekste fonksiyonel ve yapısal inhibisyonun DDD'leri azaltmadaki önemini ortaya koymaktadır.

Nöbet aktivitesindeki saptadığımız azalma diken yoğunluğundaki azalmanın yanı sıra diken morfolojisindeki oranların değişimi ile de bağlantılı gözükmektedir. Çünkü anneden ayrılan WAG/Rij sıçanlarda erişkin dönemdeki somatoduysal kortekste dendritik diken yoğunluğu azalmış olmasına rağmen nöbet aktivitesi değişmemiştir.

DDD'ler talamokortikal ağlarda oluşmaktadır ve bu paroksizim ilk olarak somatoduysal kortekste ve daha sonra talamusta saptanmaktadır (Meeren ve diğ. 2002, Manning ve diğ. 2003,2004). Ancak diğer beyin bölgelerinin, özellikle dopamin içeren hücrelerden zengin alanların ya da afferentlerinin DDD'lerin kontrol ve modülasyonundaki katılımları da bilinmektedir (Marescaux ve diğ. 1992, Deransart ve diğ. 2000, 2001). Kortikal fokus alanlarından farklı çekirdeklere iktal aktivitenin yayılımının nöbetin klinik görünümündeki değişiklikten sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Norden ve Blumenfeld 2002). Talamus nöbetler sırasındaki motor, duyuşsal, arousal disfonksiyonu ve bilinç kaybında önemli rol oynar (Kostopoulos 2001). Talamik bağlantılar nöbetin ilerlemesinden sorumludur (Gloor ve diğ. 1990). Bazal ganglionların kompleks parsiyel nöbetler sırasındaki iktal distoni ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Kotagal ve diğ. 1989). Beyin sapına nöbetin ilerlemesi bilinç kaybına ayrıca sebep olabilir (Lörincz ve diğ. 2006).

Deneysel çalışmalar seratonerjik sistemin WAG/Rij sıçanlarda DDD ekspresyonuna katıldığını ileri sürmektedir. Seratonerjik hücreler beynin dorsal raphe nükleusunda

bulunurlar ve talamus ile kortikal alanlar dahil çeşitli ön beyin alanlarını innerve ederler (Filakovszky ve diğ. 1999, Gerber ve diğ. 1998, Graf ve diğ. 2004). Talamustan DRN çekirdeklerine direkt bağlantılar olmamasına rağmen, DRN ve mPFC arasında resiprokal bağlantılar tanımlanmıştır. Ayrıca bir çalışmada DDD'lerin talamokortikal ağlardan mPFC'e ve DRN'ye yayıldığını göstermektedir. mPFC ve DRN'deki elektriksel olaylar absans epilepsinin ortaya çıkışına yol açar. DRN ünitelerinde ateşleme hızlarındaki değişikliklerin bu nükleusta bulunan serotonerjik ve GABAerjik sinir hücreleri ve onların kompleks transmitter reseptörleriyle (NMDA, AMPA/KA, 5HT1A, GABAa) ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Hajos ve diğ. 1998).

Taktil uyarılar verilerek mPFC kortekste plastik değişikliklerin oluşması çalışmamızda gördüğümüz nöbet aktivitesindeki azalmayı açıklayabilir. DRN deki serotonerjik nöronların aktivitesindeki değişim ve DRN nin mPFC korteksle resiprokal bağlantısında değişimler DDD ekspresyonundaki değişimleri açıklayabilir. 5-HT1A ve 5-HT7 reseptör antagonisti veya 5-HT2C agonistlerinin uygulanmasının DDD'nin açığa çıkmasını azalttığı gösterilmiştir (Lörincz ve diğ. 2006).

Duyusal uyarılardaki uzun süreli değişimlerin nöronal plastisteye neden olduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde meydana gelen anatomik ve fizyolojik bu değişimler, beyin yetişkinlikteki dönemde bile modifiye olan uyarılara etkili bir şekilde adapte olmasını sağlar (Garraghty ve Kaas 1992, Merzenich ve Sameshima 1993, Daw 1994, O'Leary ve diğ. 1994, Rauschecker 1995). Yeni çevreye maruz kalma beyinde plastik değişimler için önemli bir modeldir. Bu durum özellikle kalınlık ve ağırlık bakımından en fazla değişim dökümante edildiği özellikle korteks için doğrudur. Kortekste nöronların, çekirdeklerinin, hücre gövdesinin, sinapsların, dendritik dalların büyüklüğü ile akson, dendrit, sinaps, glial hücreler ve kan damarlarının yoğunluğunda değişimler gösterilmektedir. Bu sonuçların çoğu spesifik bir koşula uzun süre maruz kalma sonrasında elde edilmektedir (Rosenzweig 1996, Rosenzweig ve Bennett 1996, Kolb ve Whishaw 1998). Buna rağmen sözü geçen değişimlerin bazıları 4 günlük kısa uygulamalardan sonra da görülmüştür (Wallace ve diğ. 1992). Filipkowski ve diğ. (2000) çalışmalarında hayvanların yeni çevreye kısa süreli maruz kalmalarının bile, uzun süreli nöronal değişimleri tetiklediği kabul edilen protein şekillendirme transkripsiyon faktörü ekspresyonunun aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarında bazı posteromediyal barrel subfield nöronlarının bıyıkların mekanik uyarımından sonra artmış

c-fos ekspresyonu gösterdiğini gözlemlemişler. Erken dönem genleri olan c-fos ve Zif268 plastik değişimlere neden olan transkripsiyon faktör proteinleridir. Gonzalez ve Fleming (2002) 4 ile 20. gün arasında anneleri tarafından bakılan ve taktil uyarımlar ile yapay bakım verilen yavrularda c-fos ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, bütün yapay bakım verilen hayvanlarda juvenil dönemde c-fos immünoaktivitesinde azalma gözlemlemiştir. Bununla birlikte minimum yapay bakım verilen yavrular, maternal bakım alan yavrular ile Fos-lir açısından karşılaştırıldığında maksimum yapay bakım alanlara göre daha fazla fark göstermişlerdir. Çalışmamızda biz erken dönem uyarımlarından kaynaklanan kortikal plastisite değişimlerini erişkin dönemde Golgi-Cox boyama ile ortaya koyduk.

Absans epilepsinin iyi bilinen genetik bir modeli olan WAG/Rij ırkı sıçanlar DDD'ler ile birlikte depresyon benzeri davranış komorbiditesi göstermektedirler. Bu ırktaki sıçanlarda zorunlu yüzdürme testinde ve sukroz testlerinde depresyon benzeri davranışlar saptanmaktadır. Depresyonun davranışsal semptomları WAG/Rij sıçanlarda hem 3. 4. aylarda hem de 5.6. aylarda bulunmaktadır. Ancak bu semptomlar artmış nöbet süresi ile paralel olarak şiddetlenmektedir (Sarkisova ve diğ. 2009, Sarkisova ve diğ. 2011).

WAG/Rij sıçanlarda anksiyetenin varlığını araştıran çalışmalar da bulunmasına karşın (Sarkisova ve Kulikov 2006). Sarkisova ve arkadaşları WAG/Rij ırkı sıçanlar Wistar ırkı sıçanlara göre açık alan testi ve aydınlık-karanlık tercihi testlerinde anksiyete ölçütlerinde bir farklılık saptamamışlardır (Sarkisova ve diğ. 2009). Benzer şekilde yükseltilmiş artı düzenek ve sosyal etkileşim testlerinde de anksiyetenin arttığını gösteren net bulgular gözlenmemiştir (Sarkisova ve diğ. 2003, Sarkisova ve Kulikov 2006). Anksiyete artışını tartışan çalışmalar odijojenik duyarlılığı olan WAG/Rij ırkının bir alt popülasyonuna ait gözükmemektedir.

Çalışmamızda verilen erken dokunsal uyarılar erişkin dönemde depresyon benzeri davranışları ve anksiyete davranışlarını da etkilemiştir. Gelişim sırasında taktil uyarı ve derin basınç verilen gruplardaki hayvanlar sukroz tüketimi testi esnasında sukroz bulunan şişeye kontrol grubundaki hayvanlara göre daha çok yaklaşmışlardır. Test esnasındaki keşfedici davranışın indirekt belirtisi olan bu durum taktil uyarı ve derin basınç verilmesinin daha çok keşfedici davranışa neden olduğunu göstermektedir. Yalamının hedonik indeksi olan sukroz tüketim miktarı değerlendirildiğinde ise taktil uyarı ve derin basınca maruz kalmanın tüketimi değiştirmedeği saptanmıştır.

Depresyon davranışlarının değerlendirildiği zorunlu yüzdürme testinde ise uyarı alma durumunda önemli farklılıklar bulunmuştur. WAG/Rij ırkı sıçanlar epileptik olmayan sıçanlara göre zorunlu yüzme testinde daha az aktiftirler (immobil).

Bir fırça yardımıyla tekrarlayan şekilde yüzeyel taktil uyarı verilmesi zorunlu yüzdürme testinde immobilite süresini azaltmaktadır. Buna karşın immobilite latansını ve aktif yüzme süresini arttırmaktadır. Derin basınç verilmesi immobilite latansında benzer şekilde artış oluşturmuş ancak aktif yüzme süresinde ve immobilite süresinde etkisiz kalmıştır.

Bu veriler her iki dokunsal uyarının sıçanların depresyon benzeri davranışlarındaki azalmayı ve keşfedici davranışlardaki artışı işaret etmektedir. Erken dönemdeki çevresel manipülasyonların depresyonu azalttığını gösteren daha önce yapılmış olan çalışmalar çalışmamızı desteklemektedir (Freitas ve diğ. 2015, Mileva ve Bielajew 2015, Brenes ve Fornaguera 2008, Brenes ve diğ. 2008). Bu çalışmalar çevresel zenginleştirmenin antidepresif benzeri etkilere yol açtığını ve prefrontal kortekste serotonin konsantrasyonlarını artırdığını göstermektedir. 5-HT konsantrasyonları immobilite ile negatif korelasyon gösterirken aktif davranışlarla pozitif korelasyon göstermektedir. Absans epilepsili sıçanlarda taktil uyarılar endojen 5-HT tonunu değiştirmiş ve yüzme stresiyle başetmede aktif yanıtı ortaya çıkarmış olabilir. Diğer taraftan nöbet aktivitesi depresyon benzeri davranışsal semptomlar için gereklidir. Taktil uyarı sonucu nöbet aktivitesinin azalması depresyon davranışındaki azalmayı açıklayabilir. Taktil uyarılar sonucunda nöbetlerin güçlü ilerleyici yapısının ortadan kaldırılması beynin nörokimyasal sistemlerinde değişikliğe ve sonunda da depresyon benzeri semptomların azalması sonucuna yol açmış olabilir.

Çalışmamızda WAG/Rij ırkı sıçanlara verilen, taktil uyarı müdahalesi erişkin dönemde yükseltilmiş artı düzenekteki anksiyete davranışını etkilemiştir. Fırça ile uyarı verilen sıçanlarda açık kola girme latansı uzamış ve açık kolda geçirilen zaman azalmıştır. WAG/Rij ırkı sıçan yavrularına, dışarıdan taktil uyarı vermek yetişkinlik döneminde artı düzenekteki anksiyete benzeri semptomları ortaya koymuştur.

Postnatal dönemde verilen taktil uyarıların, erken dönemdeki olumsuz deneyimler ile indüklenen davranışsal ve duygusal bozukluklara karşı korunmada önemli bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Imanaka ve diğ. 2008, Antoniazzi ve diğ. 2014). Freitas ve diğ. (2015), 8. ve 14. günler arasında taktil uyarı vermenin yetişkin hayvanların yükseltilmiş artı düzeneğin açık kolunda geçirdikleri zamanı attırdığını ortaya

koymuşlardır. Anksiyetinin azaldığını gösteren bu bulguya ek olarak, aynı çalışmada plazma kortikosteron seviyesinin azaldığı gösterilerek, erken dönemde taktil uyarı vermenin stresli durumlar ile baş etme üzerine faydalı etkiler açığa çıkarabildiği ileri sürülmüştür.

Daha sonraki çalışmalarda ise postnatal 8.ile 14. gün arasında verilen taktil uyarıların yükseltilmiş artı düzenekte anksiyete benzeri davranışlarda azalmaya neden olduğu, yaşamın ilk haftasında verilmesi durumunda bu uyarıların anksiyete benzeri davranışlarda artış oluşturduğu gösterilmiştir. Postnatal 15. ve 21. günler arasındaki aynı duyuşal deneyimler ise bir fark oluşturmamaktadır (Antoniazzi ve diğ. 2016).

Sonuçlarımızdaki anksiyete benzeri cevapların, taktil uyarıların erken dönemdeki kritik 3 ve 8. Günlerdeki dönemde verilmesi ile bağlantılı görülmektedir. Diğler taraftan erken dönemdeki derin basınç uyarımları erişkin WAG/Rij ırkı sıçanlarda anksiyete davranışı oluşturmamıştır. Halbuki her iki uyarı da DDD'ler üzerinde benzer şekilde azaltıcı etkiler oluşturmaktadır. Dolayısıyla DDD'lerin azalması sadece bu anksiyete davranışı değışikliğı ile açıklanamaz. Motor aktiviteler sırasında nöbetler ortaya çıkmazken davranışsal inaktivite ile beraber olan uykulu olma hali durumunda fazla miktarda nöbet aktivitesi görülür. Lokomotor aktivite sonuçlarımızda gruplar arası fark saptanmaması nöbet baskılanmasındaki mekanizmaya mobilite davranış değışikliklerinin katkısının olmadığını düşündürmektedir.

Bulgularımız ayrıca erken dönemde verilen duyuşal deneyimlerin davranışları jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığını değıştirmeden etkilediğini ortaya koymaktadır. WAG/Rij ırkı sıçanlarda yapılan erken dönem manipölasyonları yetişkinlik dönemindeki PTZ ile indüklenen nöbetlerde latans, süre ve şiddet açısından bir kötüleşmeye neden olmamıştır. Doğumdan sonra gelişimin kritik döneminde dokunsal uyarıların verildiğı çalışmamızda PTZ ile indüklenen jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığında kontrol grubuna göre bir fark saptanmamıştır.

Prenatal ve postnatal dönemdeki kronik stresin yetişkin sıçanlardaki nöbet duyarlılığını arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Suchecki ve Neto 1999, Edwards ve diğ. 2002, Huang 2014). Erken dönemde anneden ayırma stresinin nöbet duyarlılığı üzerine etkilerini gösteren çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda uygulanan anneden ayırma jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılığını değıştirmemiştir. Li-Tung Huang ve diğ. (2002) postnatal 2 ile 9. gün arasında 1 saatlik tekrarlayan anneden ayırmanın HPA aks

potansiyalizasyonunu sağlayarak yetişkinlikte PTZ ile oluşturulan nöbetin etkilerini arttırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki jeneralize tonik klonik nöbet etkilerinin kontrol grubuna göre farklı olmaması anneden ayırmanın 15 dakikalık kısa süreler ile uygulanmış olması nedeniyle olabilir. Doğumdan sonra 2. ve 14. günler ya da 2. ve 21. günler arasında günlük 180 dakika anneden ayırmanın yetişkinlik döneminde depresyon benzeri davranışları indüklediğini, fakat anneden günlük 15 dakika ayırmanın ise anneden ayrılmayan kontrol grubuna göre bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (Yoo ve diğ. 2013, Bian ve diğ. 2015). Buna karşın Die Hu ve diğ. (2017) anneden günlük 3 saat ayırmanın strese duyarlılığı arttırdığını göstermişlerdir. Farklı sonuçlar farklı süre ve zaman aralığında uygulanan anneden ayırma protokollerinin farklı davranışsal sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir.



## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda en göze çarpan sonuç beyin gelişimi açısından kritik olan erken dönemde taktil uyarılar verilmesinin WAG/Rij ırkı sıçanlarda absans epilepsiyi azaltıcı etkisidir. Yavru sıçanlara verilen dokunsal uyarılar (Taktil uyarı ve Derin basınç) yetişkinlik döneminde absans nöbet sıklığı, ortalama nöbet süresi ve toplam nöbet süresini azaltmıştır. Bunun yanında taktil uyarılar yetişkinlik döneminde genetik absans epilepsili sıçanlardaki depresif davranışları azaltmaktadır.

WAG/Rij ırkı sıçanlarda dokunma uyarıları verilmesine erişkin dönemde somatoduysal alanda dendritik diken sayısındaki azalma eşlik etmektedir. Absans nöbetlerdeki azalmanın somatoduysal alandaki bu morfolojik değişimin sonucu olduğu düşünülebilir. Değişmiş endokrin fonksiyonlar, insülin benzeri büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotropik faktör, fibroblast büyüme faktörü-2 gibi nörotropik faktörlerin artması ve gen metilasyonundaki değişimler her iki dokunsal uyarının olası etki mekanizmaları olarak düşünülebilir. Araştırmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar taktil uyarıların absans epilepsinin ortaya çıkmasını engelleyici etkilerini ortaya koymaktadır.

Yüzeysel ve derin taktil uyarıların gelişimin farklı dönemlerinde, değişik dozlardaki etkilerinin araştırılması bu duysal uyarıların absans epilepsi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Mevcut çalışma erken dönem dokunsal uyarı vermenin önleyici etkilerini göstermektedir. Bunun yanısıra epilepsisi olan hayvanlarda dokunsal uyarıların etkilerinin araştırılması bu tür bir müdahalenin tedavi edici etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.



## KAYNAKÇA

- Adriani W, Granstrem O, Macri S ve diğ. Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2004 May;29(5):869-78.
- Aker RG, Özkara C, Derwent A ve diğ. Enhancement of spike and wave discharges by microinjection of bicuculline into the reticular nucleus of rats with absence epilepsy. *Neuroscience Letters*.2002; 322, 71–74.
- Alcantara-Gonzalez F, Juarez I, Solis O ve diğ. Enhanced dendritic spine number of neurons of the prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in old rats after chronic donepezil administration. *Synapse*. 2010 Oct;64(10):786-93.
- Aly H, Moustafa MF, Hassanein SM ve diğ. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. *J Perinatol*. 2004 May;24(5):305-9.
- Andin J, Hallbeck M, Mohammed AH ve diğ. Influence of environmental enrichment on steady-state mRNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA2A receptor subunits in rat hippocampus. *Brain Res* 2007;1174:18-27.
- Annegers JF, Epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- Antoniazzi CT, Boufleur N, Pase CS ve diğ. Tactile stimulation and neonatal isolation affect behavior and oxidative status linked to cocaine administration in young rats. *Behav Processes*. 2014 Mar;103:297-305.
- Antoniazzi CT, Metz VG, Roversi K ve diğ. Tactile stimulation during different developmental periods modifies hippocampal BDNF and GR, affecting memory and behavior in adult rats. *Hippocampus*. 2017 Feb;27(2):210-220.
- Ates N, Sahin D, Ilbay G. Theophylline, a methylxanthine derivative, suppresses absence epileptic seizures in WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5(5):645-8.
- Auvergne R, Leré C, El Bahh B ve diğ. Delayed kindling epileptogenesis and increased neurogenesis in adult rats housed in an enriched environment. *Brain Res*. 2002 Nov 8;954(2):277-85.
- Autret A, Lucas B, Hommet C ve diğ. Sleep and the epilepsies. *J. Neurol*. 1997; 244 Suppl 1: S10-S17.
- Avanzini G, Vergnes M, Spreafico R ve diğ. Calcium dependent regulation of genetically determined spike and waves by the RTN of rats. *Epilepsia*.1993; 34, 1–7
- Avanzini G, de Curtis M, Franceschetti ve diğ. Cortical versus thalamic mechanisms underlying spike and wave discharges in GAERS. *Epilepsy Research*. 1996; 26, 37–44.
- Avoli M, Gloor P. The effects of transient functional depression of the thalamus on spindles and on bilateral synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):443-52.
- Avoli M, Gloor P. Role of the thalamus in generalized penicillin epilepsy: observations on decorticated cats. *Experimental Neurology*. 1982; 77, 386–402
- Bagdy G, Calogero AE, Murphy DL. ve diğ. Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. *Endocrinology*. 1989; 125, 2664-2669.
- Bagdy G, Makara GB. Paraventricular nucleus controls 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated corticosterone and prolactin but not oxytocin and penile erection responses. *Eur. J. Pharmacol*. 1995; 275, 301-5.
- Bagdy G. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav. Brain. Res*. 1996; 73, 277-80.
- Bagdy G. Serotonin, Anxiety, and Stress Hormones: Focus on 5-HT Receptor Subtypes, Species and Gender Differences. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;851: 357-363.
- Baldini S, Restani L, Baroncelli L ve diğ. Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role for insulin-like growth factor 1. *J Neurosci*. 2013 Jul 10;33(28):11715-23.

- Bancaud J. Role of the cerebral cortex in (generalized) epilepsy of organic origin. Contribution of stereoelectroencephalographic investigations (SEEG) to discussion of the centrencephalic concept. *Presse Medicale*.1971; 79, 669–673.
- Bancaud J. Mechanisms of cortical discharges in “generalized” epilepsies in man. In: Petsche H, Brazier MAB (Eds). *Synchronization of EEG Activity in Epilepsies*. Springer, New York, 1972.
- Bancaud J, Talairach J, Morel P ve diğ. “Generalized” epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1974; 37, 275–282.
- Banerjee PK, Snead III OC. Thalamic NMDA Receptors in the Hydroxybutyrate Model of Absence Seizures: A Cerebral Microinjection Study in Rats. *Neuropharmacology*. 1995;34: 43-53.
- Baranek GT. Efficacy of sensory and motor interventions for children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2002 Oct;32(5):397-422.
- Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38, 1083-1152.
- Bear MF, Connors MW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 3th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Bell HC, Pellis SM, Kolb B. Juvenile peer play experience and the development of the orbitofrontal and medial prefrontal cortices. *Behav Brain Res*. 2010 Feb 11;207(1):7-13.
- Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE ve diğ. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends in Neurosciences*. 2006; Vol.29 No.7., Pages 391-397.
- Bian Y, Yang L, Wang Z ve diğ. Repeated Three-Hour Maternal Separation Induces Depression-Like Behavior and Affects the Expression of Hippocampal Plasticity-Related Proteins in C57BL/6N Mice. *Neural Plast*. 2015;2015:627837.
- Blumberg MS, Freeman JH, Robinson SR. A new frontier for developmental behavioral neuroscience. In: Blumberg MS, Freeman JH, Robinson SR, editors. *Oxford handbook of developmental behavioral neuroscience*. New York: *Oxford University Press*. 2010. pp 1–6. 2.
- Bock J, Gruss M, Becker S ve diğ. Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows. *Cereb Cortex*. 2005 Jun;15(6):802-8.
- Bouwman BM, Heesen E, van Rijn CM. The interaction between vigabatrin and diazepam on the electroencephalogram during active behaviour in rats: an isobolic analysis. *European Journal of Pharmacology*. 2004.495, 119–128.
- Brenes JC, Fornaguera J. Effects of environmental enrichment and social isolation on sucrose consumption and preference: associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neurosci Lett*. 2008 May 9;436(2):278-82.
- Brenes JC, Rodríguez O, Fornaguera J. Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Mar;89(1):85-93.
- Brennan TJ, Seeley WW, Kilgard M ve diğ. Soundinduced seizures in serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. *Nature Genetics*. 1997; 16, 387-390.
- Briellmann RS, Torn-Broers Y, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsies: do sporadic and familial cases differ? *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1399-402.
- Bundy AC, Lane SJ, Murray EA. *Sensory Integration Theory and Practice*, 2th Ed. FA Davis Company Philadelphia, 2002.
- Calatayud F, Belzung C, Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches. *Behav Processes*. 2004 Sep 30;67(2):195-206.

- Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D ve diğ. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol*. 1982 Dec;24(6):830-6.
- Cancedda L, Putignano E, Sale A ve diğ. Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *J Neurosci*. 2004 May 19;24(20):4840-8.
- Carobrez AP, Bertoglio LJ. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(8):1193-205.
- Champagne DL, de Kloet ER, Joëls M. Fundamental aspects of the impact of glucocorticoids on the (immature) brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Jun;14(3):136-42.
- Chao HM, Sakai RR, Ma LY ve diğ. Adrenal steroid regulation of neurotrophic factor expression in the rat hippocampus. *Endocrinology*. 1998 Jul;139(7):3112-8.
- Chapin EM, Andrade R. A 5-HT (7) receptor-mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. I. Pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001; 297, 395-402.
- Chapin EM, Andrade R. A 5-HT (7) receptor-mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. II. Involvement of the hyperpolarization-activated current I(h). *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001; 297, 403-9.
- Chrobok L, Palus K, Jeczmiën-Lazur JS ve diğ. Disinhibition of the intergeniculate leaflet network in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Exp Neurol*. 2017 Mar;289:103-116.
- Coenen AM, Drinkenburg WH, Peeters BW ve diğ. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1991 Summer;15(2):259-63.
- Coenen AM, Drinkenburg WH, Inoue M ve diğ. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res*. 1992 Jul;12(2):75-86.
- Coenen AM, van Luijtelaar EL. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*. 1987; 1:297-301.
- Collingridge GL, Lester RA. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev*. 1989 Jun;41(2):143-210.
- Comeau WL, Hastings E, Kolb B. Pre- and postnatal FGF-2 both facilitate recovery and alter cortical morphology following early medial prefrontal cortical injury. *Behav Brain Res*. 2007 Jun 4;180(1):18-27.
- Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ ve diğ. Enhanced tonic GABAA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat. Med*. 2009; 15, 1392-1399.
- Corde MG, Giorgi O, Longoni B ve diğ. Decrease in the function of the gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel produced by the repeated administration of pentylentetrazol to rats. *J Neurochem*. 1990 Oct;55(4):1216-21.
- Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurones: calcium current reduction. *Br. J. Pharmacol*. 1990; 100: 800-805.
- Coulter DA. Thalamocortical Anatomy and Physiology. In: Engel JJr Pedley TA (Eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott Raven Publisher, Philadelphia, 1997.
- Cryan JF, Page ME, Lucki I. Differential behavioral effects of the antidepressants reboxetine, fluoxetine, and moclobemide in a modified forced swim test following chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Nov;182(3):335-44.
- D'Antuono M, Inaba Y, Biagini G ve diğ. Synaptic hyperexcitability of deep layer neocortical cells in a genetic model of absence epilepsy. *Genes, Brain and Behavior*. 2006; 5, 73-84.
- Daily JW, Yan QS, Mishra PK ve diğ. Effects of fluoxetine on convulsions and brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J. Pharmacol*. 1992;260, 533-540.
- Danober L, Deransart C, Depaulis A ve diğ. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology*. 1998; 55, 27-57.

- Daw NW. Mechanisms of plasticity in the visual cortex. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Dec;35(13):4168-79.
- Degangi G, Greenspan S. Test of sensory functions in infants. Los Angeles, WPS publish.1988.
- de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E ve diğ. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res.* 2006 Sep;40(6):550-67.
- Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C ve diğ. Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat. *Brain Research.* 1988; 448: 20-29.
- Deransart C, Riban V, Lê B, ve diğ. Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience.* 2000;100(2):335-44.
- Deransart C, Landwehrmeyer, GB, Feuersten TJ ve diğ. Upregulation of D3 dopaminergic receptor mRNA in the core of nucleus accumbens accompanies the development of seizures in a genetic model of absence-epilepsy in the rat. *Mol. Brain Res.* 2001; 94 (1-2), 166-177.
- Destexhe A, Sejnowski TJ. The initiation of bursts in thalamic neurons and the cortical control of thalamic sensitivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002 Dec 29;357(1428):1649-57.
- Dezsi G, Ozturk E, Salzberg MR, ve diğ. Environmental enrichment imparts disease-modifying and transgenerational effects on genetically-determined epilepsy and anxiety. *Neurobiol Dis.* 2016 Sep;93:129-36.
- Dibbens LM, de Vries B, Donatello S ve diğ. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet.* 2013 May;45(5):546-51.
- Dobryakova YV, A Dubynin V, van Luijelaar G. Maternal behavior in a genetic animal model of absence epilepsy. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2008;68(4):502-8.
- Drinkenburg WH, Coenen AM, Vossen JM ve diğ. Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991 Sep;9(3):218-24.
- Durmuller N, Craggs M, Meldrum BS. The effect of the non-NMDA receptor antagonist GYKI 52466 and NBQX and the competitive NMDA receptor antagonist D-CPPene on the development of amygdala kindling and on amygdalal kindled seizures. *Epilepsy Res.* 1994;17, 167-74.
- Edelson SM, Edelson MG, Kerr DCR ve diğ. Behavioral and Physiological Effects of Deep Pressure on Children With Autism: A Pilot Study Evaluating the Efficacy of Grandin's Hug Machine. *American Journal of Occupational Therapy.* March/April 1999; Vol. 53, 145-152.
- Edwards HE, Dortok D, Tam J ve diğ. Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Horm Behav.* 2002 Dec;42(4):437-47.
- Engel J. A proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42(6): 1-8.
- Fanselow EE, Sameshima K, Baccala LA ve diğ. Thalamic bursting in rats during different awake behavioral states. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 18;98(26):15330-5
- Field T, Diego M. Vagal activity, early growth and emotional development. *Infant Behav Dev.* 2008 Sep;31(3):361-73.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Moderate pressure is essential for massage therapy effects. *Int J Neurosci.* 2010 May;120(5):381-5.
- Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G. A serotonin-1A receptor agonist and Nmethyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci. Lett.* 1999;261, 89-92.
- Filipkowski RK, Rydz M, Berdel B ve diğ. Tactile experience induces c-fos expression in rat barrel cortex. *Learn Mem.* 2000 Mar-Apr;7(2):116-22.

- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W ve diğ. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2.
- Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Jun;17(6):48.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C ve diğ. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–542.
- Freitas D, Antoniazzi CT, Segat HJ ve diğ. Neonatal tactile stimulation decreases depression-like and anxiety-like behaviors and potentiates sertraline action in young rats. *Int J Dev Neurosci*. 2015 Dec;47(Pt B):192-7.
- Freyer F, Reinacher M, Nolte G ve diğ. Repetitive tactile stimulation changes resting-state functional connectivity-implications for treatment of sensorimotor decline. *Front Hum Neurosci*. 2012 May 23;6:144.
- Frick KM, Stearns NA, Pan JY. Effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry in middle-aged mice. *Learn Mem*. 2003;10:187-198
- Garraghty PE, Kaas JH. Dynamic features of sensory and motor maps. *Curr Opin Neurobiol*. 1992 Aug;2(4):522-7.
- Gauguier D, van Luijtelaar G, Bihoreau MT ve diğ. Chromosomal mapping of genetic loci controlling absence epilepsy phenotypes in the WAG/Rij rat. *Epilepsia*. 2004 Aug;45(8):908-15.
- Gerber K, Filakovszky J, Halasz P ve diğ. The 5-HT1A agonist 8-OHDPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res*. 1998; 807, 243-245.
- Gibb RL, Gonzalez CL, Wegenast W ve diğ. Tactile stimulation promotes motor recovery following cortical injury in adult rats. *Behav Brain Res*. 2010 Dec 6;214(1):102-7.
- Giblin KA, Blumenfeld H. Is Epilepsy a Preventable Disorder? New Evidence from Animal Models. *Neuroscientist*. 2010 June; 16(3): 253–275.
- Gloor P, Murphy JT, Dreifuss JJ. Electrophysiological studies of amygdalo-hypothalamic connections. *Ann N Y Acad Sci*. 1969 May 15;157(2):629-41.
- Gloor P. Epileptogenic action of penicillin. *Ann N Y Acad Sci*. 1969 Sep 30;166(1):350-60.
- Gonzalez A, Fleming AS. Artificial rearing causes changes in maternal behavior and c-fos expression in juvenile female rats. *Behav Neurosci*. 2002 Dec;116(6):999-1013.
- Graf M, Jakus R, Kantor S ve diğ. Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett*. 2004;359(1–2):45–8.
- Grandin T. Calming Effects of Deep Touch Pressure in Patients with Autistic Disorder, College Students, and Animals. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. June 2009;2(1): 63-72.
- Gronli J, Bramham C, Murison R ve diğ. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Dec;85(4):842-9.
- Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011.
- Guzzetta A, Baldini S, Bancale A ve diğ. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J Neurosci*. 2009 May 6;29(18):6042-51.
- Hajos M, Richards CD, Szekely AD ve diğ. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience*. 1998;87(1):95–108.

- Halasz P, Filakovszky J, Vargha A ve diğ. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 x 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res.* 2002 Sep;51(1-2):123-32.
- Halasz P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy manifestations of generalized epilepsy with spike-wave pattern. *Neurophysiol.* 2002; Clin. 32. 38-53.
- Halasz, P, Filakovszky J, Bagdy G. Sleep and epilepsy: a role for nitric oxide. Letter to the editors. *Epilepsia.* 2001; 42: 573-574.
- Haley S, Neff K, Gulliver K ve diğ. Mechanical-tactile stimulation (MTS) intervention in a neonatal stress model alters adult adipose tissue deposition and prevents hyperinsulinemia in male rats. *Early Hum Dev.* 2013 Jun;89(6):387-92.
- Haley S, Gulliver K, Baldassarre R ve diğ. Tactile and Kinesthetic Stimulation (TKS) intervention improves outcomes in weanling rat bone in a neonatal stress model. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013 Jun;13(2):157-65.
- Harris KM, Jensen FE, Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J Neurosci.* 1992 Jul;12(7):2685-705.
- Haynes CM, Titus EA, Cooper AA. Degradation of misfolded proteins prevents ER-derived oxidative stress and cell death. *Mol Cell.* 2004 Sep 10;15(5):767-76.
- Hellstrom IC, Dhir SK, Diorio JC ve diğ. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012 Sep 5;367(1601):2495-510.
- Hiramatsu MK, Kawanaga K, Kabuto H ve diğ. Reduced uptake and release of 5-hydroxytryptamine and taurine in the cerebral cortex of epileptic El mice. *Epilepsy Res.* 1987; 1, 40-44.
- Holst S, Lund I, Petersson M ve diğ. Massage-like stroking influences plasma levels of gastrointestinal hormones, including insulin, and increases weight gain in male rats. *Auton Neurosci.* 2005 Jun 15;120(1-2):73-9.
- Ho YB, Lee RS, Chow CB ve diğ. Impact of massage therapy on motor outcomes in very low-birthweight infants: randomized controlled pilot study. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):378-85.
- Hosford DA, Clark S, Cao Z ve diğ. The role of GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science.* 1992 Jul 17;257(5068):398-401.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozrd JR ve diğ. Vii. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994; 46: 157-203.
- Huang LT. Early life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Front Mol Neurosci.* 2014 Feb 10;7:8.
- Huang LT, Holmes GL, Lai MC ve diğ. Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia.* 2002 Oct;43(10):1141-8.
- Hu D, Yu ZL, Zhang Y ve diğ. Bumetanide treatment during early development rescues maternal separation-induced susceptibility to stress. *Sci Rep.* 2017 Sep 19;7(1):11878.
- Huguenard JR, Prince DA. Clonazepam suppresses GABAB mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis. *J Neurophysiol.* 1994 Jun;71(6):2576-81.
- Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends Neurosci.* 2007 Jul;30(7):350-6.
- Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, ve diğ. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):105-11.

- Imanaka A, Morinobu S, Toki S ve diğ. Neonatal tactile stimulation reverses the effect of neonatal isolation on open-field and anxiety-like behavior, and pain sensitivity in male and female adult Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res.* 2008 Jan 10;186(1):91-7.
- Inoue M, Duysens J, Vossen JMH ve diğ. Thalamic multiple unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats. *Brain Research.* 1993; 612, 35–40.
- Irwin SA, Patel B, Idupulapati M ve diğ. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 15;98(2):161-7.
- Irwin SA, Idupulapati M, Gilbert ME ve diğ. Dendritic spine and dendritic field characteristics of layer V pyramidal neurons in the visual cortex of fragile-X knockout mice. *Am J Med Genet.* 2002 Aug 1;111(2):140-6.
- Jones EG, Powell TP. Morphological variations in the dendritic spines of the neocortex. *J Cell Sci.* 1969 Sep;5(2):509-29.
- Jasper HH, Kershman J. Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Archives of Neurology and Psychiatry.* 1941; 45, 903–943.
- Kandel E, Schwartz JH, Jessel TM (Ed). Principles of neural sciences. McGraw Hill, New York, 2013.
- Karson A, Utkan T, Balcı F ve diğ. Age-dependent decline in learning and memory performances of WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Behav Brain Funct.* 2012 Sep 22;8:51.
- Kazl C, Foote LT, Kim MJ ve diğ. Earlylife experience alters response of developing brain to seizures. *Brain Res.* 2009 Aug 18;1285:174-81.
- Kennett GA, Wood MD, Bright F ve diğ. SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology.*1997; 36, 609-20.
- Koh S, Chung H, Xia H ve diğ. Environmental Enrichment Reverses the Impaired Exploratory Behavior and Altered Gene Expression Induced by Early-Life Seizures. *J Child Neurol.*2005;20:796–802.
- Koh S, Magid R, Chung H ve diğ. Depressive behavior and selective downregulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: Reversal by environmental enrichment. *Epilepsy & Behavior.* Epilepsy Behav. 2007 Feb;10(1):26-31.
- Kolb B, Whishaw IQ. Brain plasticity and behavior. *Annu Rev Psychol.* 1998;49:43-64.
- Kolb B, Gibb R. Tactile stimulation after frontal or parietal cortical injury in infant rats facilitates functional recovery and produces synaptic changes in adjacent cortex. *Behav Brain Res.* 2010 Dec 6;214(1):115-20.
- Korbey SM, Heinrichs SC, Leussis MP. Seizure susceptibility and locus ceruleus activation are reduced following environmental enrichment in an animal model of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 Jan;12(1):30-8. Epub 2007 Nov 5.
- Kostopoulos GK. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;111 Suppl 2:S27-38.
- Kotagal P, Luders H, Morris HH ve diğ. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology.* 1989;39(2, Part 1):196–201.
- Krauss KE. The Effects of Deep Pressure Touch on Anxiety. *American Journal of Occupational Therapy.* 1987 June; Vol. 41, 366-373.
- Lane S, Mullen B, Reynolds S. Effects of Deep Pressure Stimulation on Performance and Physiological Arousal: A Pilot Study of the Vayu Vest. *Am J Occup Ther.* 2015; 69(Suppl. 1):6911515158p1-6911515158p1.

- Levine S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic--pituitary--adrenal axis in the rat. *Physiol Behav.* 2001 Jun;73(3):255-60.
- Lin JB, Zheng CJ, Zhang X ve diğ. Effects of Tetramethylpyrazine on Functional Recovery and Neuronal Dendritic Plasticity after Experimental Stroke. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:394926
- Lipsky RH, Marini AM. Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Dec;1122:130-43.
- Liston C, Gan WB. Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 20;108(38):16074-9.
- Liu D, Diorio J, Day JC ve diğ. Synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci.* 2000 Aug;3(8):799-806.
- Lodge D. Subtypes of glutamat receptors: Historical perspectives on their pharmacological differentiation. In DT Monaghan and RJ Wenthold (Eds). Subtypes of glutamat receptors: Historical perspectives on their pharmacological differentiation. *Human Press.* Totowa, NJ. 1997; pp. 1-38.
- Lopez-Gimenez JF, Mengod G, Palacios JM ve diğ. Regional distribution and cellular localization of 5-HT<sub>2C</sub> receptor mRNA in monkey brain: comparison with [3H] mesulergine binding sites and choline acetyltransferase mRNA. *Synapse.* 2001; 42, 12-26.
- Löscher W, Hönack D. Effects of the non-NMDA receptor antagonists NBQX and 2,3-benzodiazepine GYKI 52466 on different seizure types in mice: comparison with diazepam and interactions with flumazenil. *Br. J. Pharmacol.* 1994;113, 1349-1357.
- Lörincz M, Oláh M, Baracskey P ve diğ. Propagation of spike and wave activity to the medial prefrontal cortex and dorsal raphe nucleus of WAG/Rij rats. *Physiol Behav.* 2007 Feb 28;90(2-3):318-24.
- Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol.* 1997; Nov;8(6-7):523-32.
- Luhmann HJ, Mittmann T, van Luijelaar G ve diğ. Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex. *J. Comp. Neurol.* 1995;344, 403-430.
- Lunduy-Ekman L. Neuroscience: Fundamentals for rehabilitation professionals (Fourth Edition). Elsevier Saunders, Missouri, 2013.
- Magyar J, Rusznak Z, Harasztosi C ve diğ. Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *Int J Mol Med.* 2003 Apr;11(4):535-42.
- Manning JP, Richards DA, Leresche N, ve diğ. Cortical-area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience.* 2004;123(1):5-9.
- Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 Oct;24(10):542-9.
- Manno I, Macchi F, Caleo M ve diğ. Environmental enrichment reduces spontaneous seizures in the Q54 transgenic mouse model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Sep;52(9):e113-7.
- Marescaux C, Micheletti G, Vergnes M ve diğ. A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia.* 1984; 25, 326-331.
- Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg. A review. *J. Neural Transm.* 1992; 35 (Suppl.), 37-69.-74.
- Matthews K, Forbes N, Reid IC. Sucrose consumption as a hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav.* 1995 Feb;57(2):241-8.



- McCormick DA. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci.* 1989; 12: 215-221.
- McCormick DA, Wang Z. Serotonin and noradrenaline excite GABAergic neurones of guinea-pig and cat nucleus reticularis thalami. *J. Physiol.* 1991;442, 235255.
- McCormick DA. Cortical and subcortical generators of normal and abnormal rhythmicity. *Int. Rev. Neurobiol.* 2002; 49, 99-114.
- McKinney BC, Grossman AW, Elisseou NM ve diğ. Dendritic spine abnormalities in the occipital cortex of C57BL/6 Fmr1 knockout mice. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 Jul 5;136B(1):98-102.
- Meaney MJ, Diorio J, Francis D, ve diğ. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci.* 1996;18(1-2):49-72.
- Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL ve diğ. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci.* 2002 Feb 15;22(4):1480-95.
- Merzenich MM, Sameshima K. Cortical plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 1993 Apr;3(2):187-96.
- Micheletti G, Warter JM, Marescaux C ve diğ. Effects of drugs affecting noradrenergic neurotransmission in rats with spontaneous petit-mal seizures. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 135: 397-402.
- Mileva GR, Bielajew C. Environmental manipulation affects depressive-like behaviours in female Wistar-Kyoto rats. *Behav Brain Res.* 2015 Oct 15;293:208-16.
- Monckton JE, McCormick DA. Neuromodulatory role of serotonin in the ferret thalamus. *J. Neurophysiol.* 2002; 87, 2124-36.
- Monckton J, McCormick DA. Comparative Physiological and Serotonergic properties of Pulvinar Neurons in the Monkey, Cat and Ferret. *Thalamus and Related Systems.* 2003; 239-252.
- Monfils H, Driscoll I, Melvin N ve diğ. Differential expression of basic fibroblast growth factor-2 in the developing brain. *Neuroscience.* 2006; 141:213–21.
- Montagu A. Touching. The human significance of the skin. Harper, New York, 1986.
- Moore KL, Persaud TVN. The developing Human: Clinically oriented embryology, 8th Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- Mountcastle VB, Darian-Smith I. Neural mechanisms in somesthesia. In Mountcastle VB (ed), Medical Physiology 12th ed. (vol II.) Mosby, St. Louis, 1968.
- Muhammad A, Kolb B. Prenatal tactile stimulation attenuates drug-induced behavioral sensitization, modifies behavior, and alters brain architecture. *Brain Res.* 2011 Jul 11;1400:53-65.
- Muhammad A, Hossain S, Pellis SM ve diğ. Tactile stimulation during development attenuates amphetamine sensitization and structurally reorganizes prefrontal cortex and striatum in a sex-dependent manner. *Behav Neurosci.* 2011 Apr;125(2):161
- Murphy DL, Lesch KP, Aulakh CS ve diğ. Serotonin-selective arylpiperazines with neuroendocrine, behavioral, temperature, and cardiovascular effects in humans. *Pharmacol. Rev.* 1991;43, 527-52.
- Mychasiuk R, Zahir S, Schmold N ve diğ. Parental enrichment and offspring development: modifications to brain, behavior and the epigenome. *Behav Brain Res.* 2012 Mar 17;228(2):294-8.
- Mychasiuk R, Gibb R, Kolb B. Visualizing the effects of a positive early experience, tactile stimulation, on dendritic morphology and synaptic connectivity with Golgi-cox staining. *J Vis Exp.* 2013 Sep 25;(79):e50694.
- Niedermeyer E. Primary (idiopathic) generalized epilepsy and underlying mechanisms. *Clin Electroencephalogr.* 1996 Jan;27(1):1-21.

- Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U ve diğ. Enriched Environment Increases Neurogenesis in the Adult Rat Dentate Gyrus and Improves Spatial Memory. *J Neurobiol* .1999;39(4):569-578.
- Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*.2002;3(3):219–31.
- O'Leary DD, Ruff NL, Dyck RH. Development, critical period plasticity, and adult reorganizations of mammalian somatosensory systems. *Curr Opin Neurobiol*. 1994 Aug;4(4):535-44.
- Ovchinnikov A, Lüttjohann A, Hramov A ve diğ. An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J Neurosci Methods*. 2010 Dec 15;194(1):172-8.
- Panayiotopoulos C. Absence epilepsies. In *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Ed. Engel J & Pedley TA. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- Pape HC, McCormick DA. Noradrenaline and serotonin selectively modulate thalamic burst firing by enhancing a hyperpolarisation-activated cation current. *Nature*. 1989;340, 715-718.
- Parsons LH, Kerr TM, Tecott LH. 5-HT1A receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission. *J. Neurochem*. 2001; 77:607-617.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain Atlas In Stereotaxic Coordination*. Elsevier Academic Press, San Diego, 2005.
- Peeters BW, Van Rijn CM, Van Luijtelaar EL ve diğ. Antiepileptic and behavioural actions of MK-801 in an animal model of spontaneous absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 3, 178-81.
- Peeters BW, Van Rijn CM, Nutt DJ ve diğ. Diazepam and Ro 15-1788 increase absence epilepsy in WAG/Rij rats chronically exposed to diazepam. *Eur J Pharmacol*. 1990 Mar 13;178(1):111-4.
- Peeters BW, Ramakers GM, Vossen JM ve diğ. The WAG/Rij rat model for nonconvulsive absence epilepsy: involvement of nonNMDA receptors. *Brain Res. Bull*. 1994;33, 709-13.
- Penfield WG, Jasper HH. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown & Co. Boston, MA. 1954.
- Peroutka SJ. States and subtypes of the 5-HT2 serotonin receptor-Interpretation of the data. *J. Neurochem*. 1990;54: 1085-1086.
- Pijn JP, Vijn PCM, Lopes da Silva FH ve diğ. The use of signal analysis for the location of an epileptogenic focus: a new approach. *Advances in Epileptology*. 1989; 17, 272–276.
- Polack PO, Mahon S, Chavez M ve diğ. Inactivation of the somatosensory cortex prevents paroxysmal oscillations in cortical and related thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. *Cereb Cortex*. 2009 Sep;19(9):2078-91.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 1994;23, 163-78.
- Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C ve diğ. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci*. 2001 May; Chapter 8: Unit 8.10A.
- Porter RJ. The absence epilepsies. *Epilepsia*. 1993; 34 Suppl 3, S42-8.
- Procianoy RS, Mendes EW, Silveira RC. Massage therapy improves neurodevelopment outcome at two years corrected age for very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2010 Jan;86(1):7-11.
- Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol*. 2003 Feb 28;463(1-3):3-33.
- Psarropoulou C, Matsokis N, Angelatou F ve diğ. Pentylentetrazol-induced seizures decrease gamma-aminobutyric acid-mediated recurrent inhibition and enhance adenosine-mediated depression. *Epilepsia*. 1994 Jan-Feb;35(1):12-9.

- Pumain R, Louvel J, Gastard M ve diğ. Responses to Nmethyl-D-aspartate are enhanced in rats with Petit Mal-like seizures. *Journal of Neural Transmission*.1992; 35: 97-108.
- Rauschecker JP. Developmental plasticity and memory. *Behav Brain Res*. 1995 Jan 23;66(1-2):7-12.
- Renier WO, Coenen AML. Human absence epilepsy: the WAG/Rij as a model. *Neurosci Res Comm*. 2000; 26:181–91.
- Reynolds S, Lane S, Mullen B ve diğ. Effects of Deep Pressure on Arousal and Performance in Adults With Autism: Examining the Efficacy of the Vayu Vest. *Am J Occup Ther*. 2017; 71(4\_Supplement\_1):7111515225p1-7111515225p1.
- Reynolds S, Lane S, Mullen B. Effects of Deep Pressure Stimulation on Physiological Arousal. *Am J Occup Ther*. 2015; 69(3):6903350010p1-6903350010p5.
- Richards S, Mychasiuk R, Kolb B ve diğ. Tactile stimulation during development alters behaviour and neuroanatomical organization of normal rats. *Behav Brain Res*. 2012 May 16;231(1):86-91.
- Riss J, Cloyd J, Gates J ve diğ. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008 Aug;118(2):69-86.
- Rochefort NL, Konnerth A. Dendritic spines: from structure to in vivo function. *EMBO Rep*. 2012 Aug;13(8):699-708.
- Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res*. 1996 Jun;78(1):57-65.
- Rosenzweig MR. Aspects of the search for neural mechanisms of memory. *Annu Rev Psychol*. 1996;47:1-32.
- Rudnicki J, Boberski M, Butrymowicz E ve diğ. Recording of amplitude-integrated electroencephalography, oxygen saturation, pulse rate, and cerebral blood flow during massage of premature infants. *Am J Perinatol*. 2012 Aug;29(7):561-6.
- Rudolf G, Bihoreau MT, Godfrey RF ve diğ. Polygenic control of idiopathic generalized epilepsy phenotypes in the genetic absence rats from Strasbourg (GAERS). *Epilepsia*. 2004 Apr;45(4):301-8.
- Ruethrich H, Grecksch G, Becker A ve diğ. Potentiation effects in the dentate gyrus of pentylenetetrazol-kindled rats. *Physiol Behav*. 1996 Aug;60(2):455-62.
- Russo E, Citraro R, Scicchitano F ve diğ. Comparison of the antiepileptogenic effects of an early long-term treatment with ethosuximide or levetiracetam in a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Aug;51(8):1560-9.
- Rutten A, van Albada M, Silveira DC ve diğ. Memory impairment following status epilepticus in immature rats: time-course and environmental effects. *European Journal of Neuroscience*. 2002; Vol.16, pp. 501±513.
- Sale A, Putignano E, Cancedda L ve diğ. Enriched environment and acceleration of visual system development. *Neuropharmacology*. 2004 Oct;47(5):649-60.
- Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M ve diğ. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Annals of Neurology*. 2003;53, 663–667.
- Sarkisova KY, Midzianovskaia IS, Kulikov MA. Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behav Brain Res*. 2003 Sep 15;144(1-2):211-26.
- Sarkisova KY, Kulikov MA. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav Brain Res*. 2006 Jan 6;166(1):9-18.

- Sarkisova K, van Luijtelaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression [corrected]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):854-76.
- Sarkisova KY, Tanaeva KK, Dobryakova YV. Pup-Associated Conditioned Place Preference and Maternal Behavior in Depressive WAG/Rij Rats. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2016 Mar-Apr;66(2):229-41.
- Schanberg SM, Field TM. Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Dev*. 1987 Dec;58(6):1431-47.
- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*. 2007 Sep;18(5-6):391-418.
- Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):12-21.
- Schridde U, van Luijtelaar G. The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats. *Genes Brain Behav*. 2004 Feb;3(1):1-7.
- Schridde U, van Luijtelaar G. The role of the environment on the development of spike-wave discharges in two strains of rats. *Physiol Behav*. 2005; 84:379-86.
- Schridde U, Strauss U, Bräuer AU ve diğ. Environmental manipulations early in development alter seizure activity, Ih and HCN1 protein expression later in life. *Eur J Neurosci*. 2006 Jun;23(12):3346-58.
- Segal M. Serotonin and Epilepsy. In: Fisher RS and Coyle JT (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. New York. *Wiley-Liss*. 1991; 103-108.
- Serikawa T, Mashimo T, Kuramoto T ve diğ. Advances on genetic rat models of epilepsy. *Exp Anim*. 2015;64(1):1-7.
- Shouse, M.N., Physiology underlying relationship of Epilepsy and Sleep: In: Dinner DS, Lüders HO (Eds): *Epilepsy and Sleep, Physiological and Clinical Relationships*. Academic Press, San Diego, 2001.
- Siegel J, Murphy CJ. Serotonergic inhibition of amygdala-kindled seizure in cats. *Brain Res*. 1979; 174: 337-340.
- Sirevaag AM, Greenough WT. A multivariate statistical summary of synaptic plasticity measures in rats exposed to complex, social and individual environments. *Brain Res*.1987;441:386-392. 5.
- Sitnikova E, Rutsikova EM, Raevsky VV. Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res Bull*. 2016 Oct;127:84-91.
- Sitnikova E. Neonatal sensory deprivation promotes development of absence seizures in adult rats with genetic predisposition to epilepsy. *Brain Res*. 2011 Mar 4;1377:109-18.
- Smyk MK, Coenen AM, Lewandowski MH ve diğ. Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep-wake states. *Epilepsy Res*. 2011 Feb;93(2-3):120-7.
- Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures, *Ann. Neurol*. 1995;37, 146-57.
- Stamatakis A, Manatos V, Kalpachidou T ve diğ. Exposure to a mildly aversive early life experience leads to prefrontal cortex deficits in the rat. *Brain Struct Funct*. 2016 Nov;221(8):4141-4157.
- Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW ve diğ. Effects of 5,7-dihydroxy-tryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci*. 1996;59, 1763-1771.
- Steriade M, Oakson, G, Diallo A. Cortically elicited spike-wave after discharges in thalamic neurons. *Electoencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1976; 41: 641644.
- Steriade M. Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. *Cereb. Cortex*. 1997;7,583-604.
- Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:d878-99.

Stewart LS, Cortez MA, Snead OC. Environmental enrichment improves behavioral outcome in the AY-9944 model of childhood atypical absence epilepsy. *Int J Neurosci*. 2012 Aug;122(8):449-57.

Suchecki D, Neto JP. Prenatal stress and emotional response of adult offspring. *Physiology & Behavior*. 1991 March; Volume 49, Issue 3, Pages 423-426.

Sutch RJ, Davies CC, Bowery NG. GABA release and uptake measured in crude synaptosomes from genetic absence epilepsy rats from Starsbourg (GAERS). *Neurochemistry International*. 1999; 34, 415-425.

Tang YP, Wang H, Feng R ve diğ. Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2001; 41:779-790

Tancredi V, Biagini G, D'Antuono M ve diğ. Spindle-like thalamocortical synchronization in a rat brain slice preparation. *Journal of Neurophysiology*. 2000; 84, 1093-1097.

Takagi K, Kobayasi S. Skin pressure vegetative reflex. *Acta Medical et Biológica*. 1955; 4:31-57.

Tutis Vilis. My Brain Notes for Medical Students, 2013. Erişim 10 Eylül 2017, <http://www.tutis.ca/NeuroMD/>.

Upton N, Stean T, Middlemiss D ve diğ. Studies on the role of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in regulating generalised seizure threshold in rodents. *Eur. J. Pharmacol*. 1998;359, 33-40.

Vanhoenacker P, Haegeman G, Leysen JE. 5-HT<sub>7</sub> receptors: current knowledge and future prospects, *Trends Pharmacol. Sci*. 2000; 21, 70-7.

van Luijtelaar EL, Coenen AM. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett*. 1986 Oct 20;70(3):393-7.

van Luijtelaar EL, Coenen AM. The Wag/Rij Model for Generalized Absence Seizures. In E.B.e.a. Manelis (Ed). *The Wag/Rij Model for Generalized Absence Seizures (Vol. 17)*. Raven Press, New York, 1989.

van Luijtelaar EL, Coenen AM. Effects of remacemide and its metabolite FPL 12495 on spike-wave discharges, electroencephalogram and behaviour in rats with absence epilepsy. *Neuropharmacology*. 1995 Apr;34(4):419-25.

van Luijtelaar G, Welting J. Sleep spindles and spike-wave discharges in rats: effects of thalamic lesions. In: Alex van Bommel A, et al. (Eds.). *Sleep-Wake in the Netherlands*. 2001; pp. 81-86.

van Luijtelaar EL, Drinkenburg WH, van Rijn CM ve diğ. Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spikewave discharges tell us about drug effects? *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. .2002;24 (S1 D), 65-70.

van Luijtelaar G, Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(7):983-1003.

van Luijtelaar G, Zobeiri M. Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr Med Chem*. 2014;21(6):704-21.

van Luijtelaar G, Onat FY, Gallagher MJ. Animal models of absence epilepsies: what do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt B:167-79.

Vazquez DM, Bailey C, Dent GW, ve diğ. Brain corticotropin-releasing hormone (CRH) circuits in the developing rat: effect of maternal deprivation. *Brain Res*. 2006 Nov 22;1121(1):83-94.

Velisek L, Kubova H, Pohl M ve diğ. Pentylentetrazol-induced seizures in rats: an ontogenetic study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1992 Nov;346(5):588-91.

Vergnes M, Marescaux C. Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *Journal of Neural Transmission*.1992; 35 (Suppl.), 71-83.

Viberg H, Pontén E, Eriksson P ve diğ. Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology*. 2008 Jul 30;249(2-3):153-9.

Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M ve diğ. Role of serotonin receptor subtypes in the development of amygdaloid kindling in rats. *Brain Res*. 1997;747, 338342.

Wallace CS, Kilman VL, Withers GS ve diğ. Increases in dendritic length in occipital cortex after 4 days of differential housing in weanling rats. *Behav Neural Biol*. 1992 Jul;58(1):64-8.

Warter JM, Vergnes M, Depaulis A ve diğ. Effects of drugs affecting dopaminergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like sizers. *Neuropharmacology*. 1988; 27: 269-274.

Watanabe K, Ashby CRJ, Katsumori H ve diğ. The effect of the acute administration of various selective 5-HT receptor antagonists on focal hippocampal seizures in freely -moving rats. *Eur. J. Pharmacol*. 1999; 398, 239-246.

Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in “petit mal”. *Brain*. 1953; 76, 50–69.

Yamaguchi S, Donevan SD, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models. *Epilepsy Res*. 1993;15, 179-84.

Yan QS, Jobe PC, Cheong JH ve diğ. Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy prone rats. *NaunynSchmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 1994; 350, 149-152.

Yoo SB, Kim BT, Kim JY ve diğ. Adolescence fluoxetine increases serotonergic activity in the raphe-hippocampus axis and improves depression-like behaviors in female rats that experienced neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Jun;38(6):777-88.

Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):304-22.



## ÖZGEÇMİŞ

### **Aymen BALIKÇI**

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Fizyoloji Anabilim Dalı

Kocaeli/TÜRKİYE

+90 506 932 8294

pt\_eymen@hotmail.com

### **Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı**

Doktora, Fizyoloji, (Eylül 2011-Devam ediyor)

Tez Konusu: *Epilepsili sıçanlarda taktıl uyaranların nöroanatmik, davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması.*

### **Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı**

Bilim Uzmanlığı, Egzersiz Fizyolojisi, (Eylül 2008-Haziran 2010)

Proje Konusu: *Egzersizinin immün sistem üzerine etkileri*

### **İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü**

Lisans: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon (Eylül 2002 - Haziran 2006)

## ARAŞTIRMA ALANLARI

**Araştırma Konuları:** Epilepsi, Nörogelişimsel hastalıklar, Plastisite, Duyusal entegrasyon.

**Teknik Araştırma Konuları:** Elektrofizyoloji (EEG, EDR, EMG), histolojik boyama teknikleri, insan ve hayvanlarda davranış değerlendirme yöntemleri.

## **İŞ TECRÜBESİ**

**Ders Ücretli Öğretim Görevlisi**, Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü (2016-Devam ediyor).

Duyu Algı Motor ve Nörogelişimsel Bozukluklarda Ergoterapi derslerinde okutman.

**Fizyoterapist**, Pediatrik Terapi Merkezi (2011- Devam ediyor).

Fiziksel, motor, duyuusal ve duygusal zorlukları olan pediatrik popülasyonun fizyoterapi ve rehabilitasyonu.

**Ders Ücretli Öğretim Görevlisi**, Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Ergoterapi Bölümü (2016-2017).

Duyu Algı Motor dersinde okutman.

**Ders Ücretli Öğretim Görevlisi**, Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü (2014-2016).

Pediatrik Hastalıklarda Fizyoterapi ve İş-Uğraşı derslerinde okutman.

**Ders Ücretli Öğretim Görevlisi**, Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü (2013-2014).

İş-Uğraşı dersinde okutman.

**Fizyoterapist**, Mavi Defne Özel Eğitim Ve Rehabilitasyon Merkezi (2006-2011)

## **BİLİMSEL KURS VE STAJLAR**

1. Sensory Integration Intensive Treatment Course, 17-20 August 2015, Spiral Foundation, Boston/USA.
2. University of Southern California -Sensory Integration Certificate Course, 14 October-June 2015, İstanbul/Türkiye.



3. Deneysel Hayvanlar Kullanım Sertifikası Kursu, 29 Mayıs-7 Haziran 2014, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul/Türkiye.
4. European Bobath Tutors Association (EBTA) -Baby Bobath Course for assessment and treatment of babies with Neurological and Related Conditions, October 28-November 08 2013, İstanbul/Türkiye.
5. Sensory Processing Disorder: Latest And Greatest At Treatment And Research, 15-16 May 2013, Canterbury Christ Church University, Kent/United Kingdom.
6. Picky Eaters vs. Problem Feeders: The SOS Approach to Feeding, 29th April-1 May 2013, Dublin/Ireland.
7. New Rehab Strategies: Orthoses, Taping, and TheraTogs for Children with CNS Dysfunction, 8-12 July 2012, Theratogs Inc. CO/ USA.
8. European Bobath Tutors Association (EBTA)-Neuro-Developmental Treatment/Bobath Konsepti Kursu, Eylül 2009- Ekim 2010, İstanbul/Türkiye.
9. SI International-Sensory Integration Theory: Neurobiological Foundations and Clinical Roots, 17-20 Kasım 2007, İstanbul/Türkiye

## POSTER VE SÖZLÜ BİLDİRİMLER

1. **Balıkçı A**, Dogan Zİ, İlbağ G. The Positive Effects of Sensory Integration Based Intervention on Daily Life Performance and Gross Motor Function at a Child Diagnosed with Rubinstein Taybi Syndrome, 5th European Sensory Integration Congress, 1-3 June 2017, Vienna/Austria (Poster)
2. **Balıkçı A**, İlbağ G. The Effects of Early Life Experiences on Sensorimotor Responses in Wistar Rats, 5th European Sensory Integration Congress, 1-3 June 2017, Vienna/Austria (Poster)
3. **Balıkçı A**, Bayhan A, İlbağ G, Türker G. Preterm bebeklerde dokunsal uyaranlara verilen yanıtları etkileyen faktörlerin araştırılması, 12. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 28-31 Mayıs 2014, İstanbul Türkiye (Poster)

## BİLİMSEL YAYINLAR

1. Orha AT, Dalcik C, Ilbay K, **Balikci A.** Determination of the anatomic factors that affect the pain values in LDH diagnosed patients. *Journal of the Anatomical Society of India.* DOI: 10.1016/j.jasi.2017.11.006
2. **Balıkçı A,** İlbağ G. Wistar Sıçanlarda Erken Dönem Deneyimlerinin Duyusal Motor Yanıtlar Üzerine Etkileri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi.* 4(3) 2016, 157-166.



