



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



Doktora Tezi

**GLUKOKORTİKÖİD ve GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR
İNİBİTÖRÜNÜN EPİLEPTİK SIÇANLARDA NÖBETLER ve
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Samet ACAR

Biyoloji Anabilim Dalı

Zooloji Programı

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kadriye AKGÜN DAR**

Haziran, 2022

İSTANBUL

Bu çalışma, 22.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı, Zooloji Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Kadriye AKGÜN DAR(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. İsmail MERAL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Gülay ÜZÜM
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Ayşegül KAPUCU
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Doç. Dr. Birsen ELİBOL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 32599 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

Acar, S., Kapucu, A., ve Akgün-Dar, K., 2020. Kortikosteron ve Glukokortikoid Reseptör İnhibitörü Mifepristonun Epileptik Sıçanların Nöbetler ve Anksiyete Düzeyleri Üzerine Etkileri, *9.Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi*, 12-13 Aralık 2020, Ankara, Türkiye, ss: 11-12.

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve öncesinde tüm lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince değerli bilgilerini ve tecrübelerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman her konuda desteğiyle yanımda olarak bana tüm akademik hayatım boyunca rehberlik eden danışman hocam Prof. Dr. Kadriye AKGÜN DAR'a,

Tüm akademik çalışma süreçlerimde, ikinci danışmanım gibi bana her zaman her konuda katkılarını sunan, dostluğunu esirgemeyen, her zaman destek olan ve yol gösteren Doç. Dr. Ayşegül KAPUCU'ya,

Lisans ve lisansüstü öğrenimim süresince, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım, Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ TANSEL'e, Prof. Dr. Ebru GÜREL GÜREVİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Aslı KANDİL'e,

Doktora çalışmalarım süresince bilgilerini, tecrübelerini paylaşarak çalışmalarına rehberlik eden Prof. Dr. Gülay ÜZÜM ve Prof. Dr. İsmail MERAL'e,

Doktora çalışmalarımın histolojik boyama kısmındaki desteğiyle Prof. Dr. Canan HÜRDAĞ'a, çalışmalarımın davranışsal testlerindeki katkılarıyla Doç. Dr. Birsen ELİBOL'a, Dr. Öğr. Üyesi Savaş ÜSTÜNOVA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Zülal KAPTAN'a,

Doktora çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Biyolog Gözdenur GÜNEŞ'e, Biyolog Sevcan AYDIN'a ve Biyolog Dr. Deniz EROL KUTUCU'ya,

Hayatım boyunca üzerimdeki sonsuz emekleriyle, iyi ve başarılı bir insan olmam için çabalayan, beni yetiştiren sevgili annem Sadiye ACAR'a ve babam Erdal ACAR'a,

Akademik süreçlerime şahitlik eden, fikirlerimi ve akıl yürütmelerimi paylaştığım, kendisinin de ileride başarılı bir hekim ve bilim insanı olacağına inandığım kardeşim Kaan ACAR'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2022

Samet ACAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xv
SUMMARY	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	3
2.1.2. Epilepsi Patolojisi	5
2.1.3. Epileptik Nöbet Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar	5
2.1.4. Pentilentetrazol (PTZ) ve Kindling Epilepsi Modeli.....	7
2.2. GLUKOKORTİKOİDLER VE HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMALARI.....	8
2.2.1. Glukokortikoidlerin Epilepsi Üzerindeki Etkileri	11
2.3. ANKSİYETE	12
2.3.1. Epilepsi ve Eşlik Eden Anksiyete.....	13
2.4. ÖĞRENME, BELLEK VE HİPOKAMPUS	13
2.4.1 Hipokampus.....	15
2.4.2. Epilepsi ile İlişkili Bellek ve Öğrenme Süreçleri	17
2.5. BDNF, CREB, TSP-1, 5-HT, TNF-ALFA VE EPİLEPSİ	18

2.5.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Epilepsi	18
2.5.2. cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein (CREB) ve Epilepsi.....	19
2.5.3. Trombospondin-1 ve Epilepsi	20
2.5.4. Serotonin (5-HT) ve Epilepsi	20
2.5.5. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve Epilepsi	21
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	23
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	23
3.2. DENEYSEL ÇALIŞMA PROGRAMI VE YAPILAN UYGULAMALAR.....	23
3.3. DAVRANIŞ TESTLERİNİN YAPILMASI.....	25
3.3.1. Yükseltmiş Artı Labirent Testi.....	25
3.3.2. Açık Alan Testi.....	26
3.3.3. Morris Su Labirenti Testi	27
3.4. DENEYLERİN SONLANDIRILMASI VE DOKULARIN ALINMASI.....	29
3.5. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALARIN YAPILMASI.....	30
3.5.1. Standart Çözeltilerin Hazırlanması.....	30
3.5.2. Çalışma Protokolü	30
3.5.3. Standart Grafiklerinin Çizilmesi.....	31
3.6. HİSTOLOJİK ÇALIŞMALARIN YAPILMASI.....	31
3.6.1. Luxol Fast Blue Boyama	31
3.7. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. DENEY GRUPLARINDAKİ HAYVANLARIN KÜTLE DEĞİŞİMLERİ	33
4.2. PTZ-KİNDLİNG EPİLEPTİK NÖBET ANALİZLERİ	33
4.3. ANKSİYETE TESTLERİ ANALİZLERİ	36
4.3.1. Yükseltmiş Artı Labirent Testi Bulguları.....	36
4.3.2. Açık Alan Testi Bulguları	39

4.4. MORRİS SU LABİRENTİ TESTİ ANALİZLERİ.....	41
4.4.1. Morris Su Labirenti Testi Öğrenme Fazı Bulguları	41
4.4.2. Morris Su Labirenti Testi Prob Test Bulguları.....	42
4.5. BİYOKİMYASAL BULGULARIN ANALİZLERİ	47
4.5.1. Hipokampus ve Plazma BDNF Düzeyleri.....	47
4.5.2. Hipokampus ve Plazma CREB Düzeyleri.....	48
4.5.3. Hipokampus ve Plazma TSP-1 Düzeyleri	48
4.5.4. Hipokampus ve Plazma Serotonin Düzeyleri.....	49
4.5.5. Hipokampus ve Plazma Kortikosteron Düzeyleri	50
4.5.6. Hipokampus ve Plazma TNF- α Düzeyleri	51
4.7. HİSTOLOJİK ANALİZLER	53
4.7.1. Hipokampus Kesitlerinde DG, CA1, CA2 ve CA3 Bölgelerinin İncelenmesi.....	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	80
EKLER	110
ÖZGEÇMİŞ	111

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3.1: Deneysel çalışma sürecinde gruplara göre uygulanan maddeler ve davranış testleri.	23
Şekil 3.2: Yükseltilmiş artı labirent testi.	26
Şekil 3.3: Açık alan testi.	27
Şekil 3.4: Moris su labirenti testi.	28
Şekil 3.5: Morris su labirenti testi düzeneği şematik gösterimi.	29
Şekil 4.1: Deneysel gruplarındaki hayvanların kütlelerindeki değişimlerin karşılaştırılması. ($\phi\phi$) $p<0.01$ ve ($\phi\phi\phi$) $p<0.001$ Kontrol grubuna göre, (+) $p<0.05$ CORT+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	33
Şekil 4.2: PTZ-Kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet latansı değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet latansı değerlerini göstermektedir. (**) $p<0.01$ ve (***) $p<0.001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0.01$ CORT+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	34
Şekil 4.3: PTZ-kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet frekansı değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet frekansı değerlerini göstermektedir. (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, (#) $p<0,05$ MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	35
Şekil 4.4: PTZ-kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet şiddeti değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet şiddeti değerlerini göstermektedir. (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, (###) $p<0,001$ MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	35
Şekil 4.5: Gruplarda yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen toplam süre. ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	36
Şekil 4.6: Grupların yükseltilmiş artı labirent testi açık kollara yapılan toplam giriş sayısı. ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+) $p<0,05$ ve (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	37
Şekil 4.7: Grupların yükseltilmiş artı labirent testi kapalı kollara yapılan toplam giriş sayıları. ($\phi\phi$) $p<0,01$ ve ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	38

Şekil 4.8: Deney gruplarına ait yükseltilmiş artı labirent testi örnek ısı haritası görüntüleri.	38
Şekil 4.9: Grupların açık alan testinde orta alanda geçirdikleri süreler. ($\phi\phi$) $p<0,01$ Kontrol grubuna göre, (**) $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ ve (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	39
Şekil 4.10: Grupların açık alan testinde orta alana yapılan toplam giriş sayıları. ($\phi\phi$) $p<0,01$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	40
Şekil 4.11: Deney gruplarına ait açık alan testi örnek ısı haritası görüntüleri.	40
Şekil 4.12: Grupların Morris su labirenti testi öğrenme günlerinde sudaki gizli platformu bulma süreleri. (ϕ) $p<0,05$ ve ($\phi\phi$) $p<0,01$ Kontrol grubuna göre, (*) $p<0,05$ ve (**) $p<0,01$ PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	41
Şekil 4.13: Morris su labirenti testi öğrenme günlerinde sudaki gizli platformu bulma süreleri. Kontrol, DMSO ve PTZ, CORT+PTZ, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının öğrenme latansı değerleri gösterilmektedir.	42
Şekil 4.14: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında A40 alanında geçirilen toplam süreleri. (*) $p<0,05$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	42
Şekil 4.15: Grupların Morris su labirenti testinde prob test sırasında A40 alanına yapılan giriş sayıları (ϕ) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	43
Şekil 4.16: Grupların Morris su labirenti testinde prob test platform kadranına giriş latansları. (ϕ) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (*) $p<0,05$ PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	44
Şekil 4.17: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında platformun bulunduğu kadrana yapılan giriş sayıları.	45
Şekil 4.18: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında ortalama sürat değerleri. (ϕ) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	46
Şekil 4.19: Deney gruplarına ait Morris su labirenti testi (prob test) örnek ısı haritası görüntüleri.	46
Şekil 4.20: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma BDNF düzeyleri. ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (**) $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, (###) $p<0,001$ MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	47
Şekil 4.21: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma CREB düzeyleri. (ϕ) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (*) $p<0,05$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$	

CORT+PTZ grubuna göre, (###) p<0,001 MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	48
Şekil 4.22: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma TSP-1 düzeyleri. (φ) p<0,05, (φφ) p<0,01 ve (φφφ) p<0,001 Kontrol grubuna göre, (**) p<0,01 ve (***) p<0,001 PTZ grubuna göre, (++) p<0,01 ve (+++) p<0,001 CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	49
Şekil 4.23: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma Serotonin düzeyleri. (φ) p<0,05, (φφ) p<0,01 ve (φφφ) p<0,001 Kontrol grubuna göre, (+++) p<0,001 CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	50
Şekil 4.24: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma Kortikosteron düzeyleri. (φ) p<0,05 ve (φφφ) p<0,001 Kontrol grubuna göre, (+) p<0,05 ve (++) p<0,01 CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	51
Şekil 4.25: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma TNF-α düzeyleri. (φ) p<0,05 ve (φφφ) p<0,001 Kontrol grubuna göre, (**) p<0,01 PTZ grubuna göre, (+) p<0,05 CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.	52
Şekil 4.26: Hipokampus kesitlerinde DG bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50μm).	53
Şekil 4.27: Hipokampus kesitlerinde CA1 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50μm).	54
Şekil 4.28: Hipokampus kesitlerinde CA2 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50μm).	55
Şekil 4.29: Hipokampus kesitlerinde CA3 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50μm).	55
Şekil 4.30: Hipokampus kesitlerinde (A) DG, (B) CA1, (C) CA2 ve (D) CA3 alt alanları Luxol Fast Blue ile boyama sonucunda hücre sayılarının karşılaştırılması. (φ) p<0,05 ve (φφφ) p<0,001 Kontrol grubuna göre, (**) p<0,01 ve (***) p<0,001 PTZ grubuna göre, (+) p<0,05, (++) p<0,01 ve (+++) p<0,001 CORT+PTZ grubuna göre, (#) p<0,05 MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.	56

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği Nöbet Sınıflandırması.....	4
Tablo 4.1: Epileptik nöbet skorlarına ait ortalama±standart sapma değerleri.....	35
Tablo 4.2: Hipokampus doku homojenatlarında BDNF, CREB, TSP-1, serotonin, kortikosteron ve TNF- α ortalama±standart sapma değerleri.....	52
Tablo 4.3: Kan plazma örneklerinde BDNF, CREB, TSP-1, serotonin, kortikosteron ve TNF- α ortalama±standart sapma değerleri.....	52

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
%	: Yüzde
μ	: Mikro
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
°C	: Santigrad derece
Ca	: Kalsiyum
g	: Gram
kg	: Kilogram
L	: Litre
Li	: Lityum
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

Kısaltmalar	Açıklama
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
5-HT1A	: Serotonin reseptörü
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AKT	: Protein kinaz-B
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoazol-4-propriyonik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BrdU	: 5-bromo-2-deoksiüridin

CA	: Cornu ammonis
CACNA2D1	: Voltaja bağımlı kalsiyum kanalı alt birimi
CaMKII	: Kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz-2
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CORT	: Kortikosteron
CREB	: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
CRE	: cAMP yanıt elemanı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DG	: Dentat girus
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSM	: Ruhsal zozukluğun tanısal ve istatistiksel el kitabı
ELISA	: Enzim bağı immünosorbent testi
E-LTP	: Erken uzun süreli potansiyel artışı
EPM	: Yükseltilmiş artı labirent
FTS	: Fizyolojik tuzlu su
GABA	: Gama aminobütirik asit
GABA_A	: Gama aminobütirik asit reseptörü-A
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
GK	: Glukokortikoid
GluA1	: Glutamat reseptörü-A1
GluA2	: Glutamat reseptörü-A2
GR	: Glukokortikoid reseptörü
GRE	: Glukokortikoid yanıt elemanı
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez
HRP	: Yaban turpu peroksidazı
IL-1β	: İnterlökin-1-beta
IL-6	: İnterlökin-6
ILAE	: Uluslararası epilepsiyle savaş derneği
i.p.	: İntraperitoneal
L-LTP	: Geç uzun süreli potansiyel artışı
LTP	: Uzun süreli potansiyel artışı
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinazlar
MİF	: Mifepriston

MR	: Mineralokortikoid reseptörü
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MWM	: Morris su labirenti
NeuN	: Nöronal nükleer protein
NF-kB	: Nükleer faktör-kappa B
NMDA	: N-metil D-aspartat reseptörü
OF	: Açık alan
pCPA	: p-klorofenilalanin
p-CREB	: Fosforile CREB
PI3K	: Fosfoinositidil-3-kinaz
PKC	: Protein kinaz-C
pTrkB	: Fosforile tropomiyozin reseptör kinaz-B
PTZ	: Pentilentetrazol
RU 486	: Mifepriston
s.k.	: Subkutan
siRNA	: Küçük interferans yapan ribonükleik asit
TGF-β1	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta-1
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TPE	: Temporal lobe epilepsi
TrkB	: Tropomiyozin reseptör kinaz-B
TSP	: Trombospondin
TSP-1	: Trombospondin-1
VEGF	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VEGF-R2	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü reseptörü-R2
VEGF-β	: Sinir büyüme faktörü-beta
VGLUT1	: Vesiküler glutamat taşıyıcı protein
Wag/Rij	: Wistar albino glaxo rats from rijswijk

ÖZET

DOKTORA TEZİ

GLUKOKORTİKÖİD ve GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR İNİBİTÖRÜNÜN EPİLEPTİK SIÇANLARDA NÖBETLER ve BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Samet ACAR

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Kadriye AKGÜN DAR

Dünya genelinde yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi ile stres durumunda adrenal bezden yüksek oranda salınan glukokortikoidler arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu belirsizliğin giderilmesine katkıda bulunmak için sıçanlarda bulunan doğal glukokortikoid olan kortikosteronun ve glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristonun epileptik nöbetler, anksiyete benzeri davranışlar, öğrenme ve bellek süreçleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 66 adet erkek *Wistar albino* sıçan; Kontrol, DMSO, PTZ, CORT+PTZ, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Deneylerimizde 26 gün süresince kortikosteron (10 mg/kg/s.k.) ve mifepriston (5 mg/kg/s.k.) uygulandı. Gün aşırı 14 doz PTZ (30 mg/kg/i.p.) uygulamasıyla kindling epilepsi modeli oluşturuldu ve nöbet davranışları Racine'in skalasına göre skorlandı. PTZ kindling sürecinden sonra anksiyete benzeri davranışların tespit edilmesi amacıyla yükseltilmiş artı labirent testi ve açık alan testi, öğrenme ve bellek oluşumunun araştırılması amacıyla da Morris su labirenti testi uygulandı. Davranışsal testleri takiben hipokampus doku homojenatları ve kan plazma örnekleri üzerinde biyokimyasal çalışmalar yürütüldü. Ayrıca, deney gruplarından alınan beyin dokuları üzerinde histolojik incelemeler yapıldı.

En uzun nöbet latansı, en düşük nöbet frekansı ve nöbet şiddeti MİF+PTZ grubunda görüldü. Buna karşın PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının epileptik nöbetleri arasında

anlamli bir fark saptanmadı. Anksiyete deneylerimizde MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında en düşük anksiyete benzeri davranışlar tespit edildi. Bununla birlikte PTZ ve CORT+PTZ gruplarında kontrol grubundan daha fazla anksiyete benzeri davranışlar gözlemlendi.

Morris su labirenti testi öğrenme günlerinde MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında kontrol grubuna benzer ve PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük öğrenme latansı görüldü. Ancak PTZ grubunun öğrenme latansı kontrol grubundan daha uzundu. Deney grupları arasında en yüksek bellek bozulması PTZ grubunda tespit edilirken MİF+PTZ grubunda PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha iyi bellek performansı gözlemlendi.

Çalışmamızda en düşük hipokampal BDNF düzeyi MİF+PTZ grubunda tespit edilirken, PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında kontrol grubundan daha düşük plazma BDNF düzeyleri görüldü. PTZ grubunun hipokampal CREB düzeyleri kontrol ve MİF+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti. PTZ ve CORT+PTZ gruplarında kontrol, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha düşük hipokampal TSP-1 düzeyleri bulundu. Grupların hipokampal serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu, buna karşın PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında kontrolden daha düşük plazma serotonin düzeyleri görüldü. MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında hipokampal kortikosteron düzeyi kontrol grubundan daha düşüktü. Bununla birlikte MİF+PTZ grubu plazma kortikosteron düzeyi kontrolden daha yüksekti. PTZ grubunda kontrol ve MİF+PTZ gruplarından daha yüksek hipokampal TNF- α düzeyleri tespit edildi. Ayrıca PTZ ve CORT+PTZ gruplarında plazma TNF- α düzeyi kontrolden daha yüksekti.

Çalışmamızın histolojik incelemeleri sonucunda tüm epileptik deney gruplarında hipokampal nöron kaybı gözlemlendi. Bununla birlikte MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha düşük hipokampal (DG ve CA1) nöron kaybı görüldü.

Mifepristonun epileptik nöbetler, anksiyete benzeri davranışlar, bellek ve öğrenme süreçleri üzerindeki olumlu etkileri olduğu sonucuna ulaştık. Mifepriston bu olumlu etkilerini, hipokampal BDNF düzeylerini azaltarak ve CREB düzeylerini kontrole yaklaştırarak aşırı uyarılabilir sinirsel ağ oluşumunu engelleyerek; hipokampal TSP-1'i artırıp antianjiyogenik etkileriyle patolojik anjiyogenezi önleyerek; plazma 5-HT düzeylerini kontrole yaklaştırarak serotonerjik yolu olumlu etkileyerek; TNF- α düzeylerinin artışını önleyip nöroinflamasyonu engelleyerek; tüm bunların sonucunda hipokampal nöron kaybını önleyerek göstermiş olabileceğini düşünüyoruz. Mifepristonun epileptogenez, anksiyete ve bellek süreçleri üzerindeki olumlu etkilerini netleştirmek için bu konuda yapılacak daha fazla deneysel ve klinik çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

Haziran 2022, 130 sayfa.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Glukokortikoid, Pentilentetrazol, Kortikosteron, Mifepriston

SUMMARY

Ph.D. THESIS

THE EFFECTS OF GLUCOCORTICOID and INHIBITOR OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR ON SEIZURES and COGNITIVE FUNCTIONS IN EPILEPTIC RATS

Samet ACAR

Istanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Biology

Supervisor : Prof. Dr. Kadriye AKGÜN DAR

The relationship between epilepsy, one of the most common neurological diseases in the world, and glucocorticoids released from the adrenal gland at high levels in the event of stress remains unclear. To contribute to the remove of this ambiguity, we aimed to investigate the effects of corticosterone, a natural glucocorticoid found in rats, and the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone on epileptic seizures, anxiety-like behaviors, learning and memory processes.

In our study, 66 male *Wistar albino* rats were divided into 6 groups as Control, DMSO, PTZ, CORT+PTZ, MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ. In our experiments, corticosterone (10 mg/kg/s.k.) and mifepristone (5 mg/kg/s.k.) were administered for 26 days. Kindling epilepsy model carried out with 14 doses PTZ (30 mg/kg/i.p.) applications every other day and seizure behaviors were scored according to Racine's scale. After the PTZ kindling process, the elevated plus maze test and open field test were used to detect anxiety-like behaviors, and the Morris water maze test was used to investigate learning and memory functions. Following the behavioral tests, biochemical studies were carried out on hippocampus tissue homogenates and blood plasma samples. In addition, histological examinations were performed on the brain tissues taken from the experimental groups.

The longest seizure latency, lowest seizure frequency, and seizure severity results, were seen in the MIF+PTZ group. On the other hand, there was no significant difference in the epileptic

seizures between PTZ, CORT+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups. In our anxiety tests, the lowest anxiety-like behaviors were detected in the MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups. However, more anxiety-like behaviors were observed in the PTZ and CORT+PTZ groups than that of the control group.

On the Morris water maze test learning days, learning latency was similar to the control group and significantly lower than the PTZ group in the MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups. However, the learning latency of the PTZ group was longer than that of the control group. Among the experimental groups, the highest memory impairment was detected in the PTZ group. Whereas, better memory performance was observed in the MIF+PTZ group than those of the PTZ and CORT+PTZ groups.

In our study, the lowest hippocampal BDNF level was detected in the MIF+PTZ group, while plasma BDNF levels were lower in the PTZ, CORT+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups than that of the control group. Hippocampal CREB levels of the PTZ group were significantly higher than those of the control and MIF+PTZ groups. Hippocampal TSP-1 levels were found to be significantly lower in the PTZ and CORT+PTZ groups than in the control, MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups. While there was no significant difference between the hippocampal serotonin levels of the groups, lower plasma serotonin levels were observed in the PTZ, CORT+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups than that of the control. Hippocampal corticosterone level was lower in the MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups than that of the control group. However, plasma corticosterone level was higher in the MIF+PTZ group than that of the control. Hippocampal TNF- α levels were higher in the PTZ group than those of the control and MIF+PTZ groups. In addition, plasma TNF- α levels were higher in the PTZ and CORT+PTZ groups than that of the control.

As a result of histological examinations of our study, hippocampal neuron loss was observed in all epileptic experimental groups. However, lower hippocampal (DG and CA1) neuronal loss was observed in the MIF+PTZ and MIF+CORT+PTZ groups than those of the PTZ and CORT+PTZ groups.

We concluded that mifepristone has positive effects on epileptic seizures, anxiety-like behaviors, memory and learning processes. Mifepristone may inhibit, hyperexcitable neural network formation by reducing hippocampal BDNF levels and getting closer CREB levels to control; by increasing hippocampal TSP-1 and preventing pathological angiogenesis with its antiangiogenic effects; by positively affecting the serotonergic pathway by getting closer 5-HT levels to control; by preventing neuroinflammation via blocking TNF- α levels. As a result, we concluded that it may have shown its effect by preventing hippocampal neuronal loss. In order to clarify the positive effects of mifepristone on epileptogenesis, anxiety and memory processes, it needs to be supported by more experimental and clinical studies.

June 2022, 130 pages.

Keywords: Epilepsy, Glucocorticoid, Pentylentetrazole, Corticosterone, Mifepriston

1. GİRİŞ

Bu çalışma, sıçanlarda bulunan doğal glukokortikoid (GK) olan kortikosteronun (CORT) ve GK reseptör inhibitörü mifepristonun (MİF) (RU 486) epileptik nöbetler, öğrenme ve bellek süreçleriyle birlikte hayvanların anksiyete düzeylerine olan etkilerini açıklığa kavuşturmak amacıyla yapılmıştır.

Tez çalışmamızın “Genel Kısımlar” bölümünde epilepsi ve GK tanımı, epilepsi üzerindeki etkileri ve bunlara eşlik eden anksiyete, öğrenme ve bellek süreçleri arasındaki ilişkilere dair bilimsel çalışmalarla desteklenen güncel bilgiler ortaya konulmuştur.

Çalışmanın “Malzeme ve Yöntem” bölümünde ise çalışmada kullanılan hayvanlara, bakım koşullarına, uygulanan deneysel tasarıma bağlı olarak oluşturulan gruplara, pentilentetrazol (PTZ) kindling epilepsi modeline, yapılan davranışsal testlere (anksiyete, öğrenme ve bellek testleri) deneylerin sonlandırılmasına ve sonrasında yürütülen biyokimyasal ve histolojik çalışmalara ayrıntılı olarak değinilmiştir. Yürütülen davranışsal testler, epileptik nöbet skorları, biyokimyasal ve histolojik çalışmalar sonucunda elde edilen veriler “Bulgular” bölümünde grafiklerle desteklenerek sunulmuştur.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler “Tartışma ve Sonuç” bölümünde değerlendirilip literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılarak yorumlanmış ve sonuçlar çıkarılmıştır.

Deney süresince hayvanlara her gün kortikosteron (10 mg/kg) ve mifepriston (5 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonları yapılmıştır. PTZ kindling modeli için gün aşırı 30 mg/kg PTZ enjeksiyonu yapıp nöbetler 30 dakika gözlenmiştir. Kindling süreci sonucunda öğrenme ve bellek süreçlerini incelemek amacıyla “Morris Su Labirenti (Morris water maze, MWM)” testi, anksiyete düzeylerini incelemek için ise “Yükseltilmiş Artı Labirent (Elevated plus maze, EPM)” ve “Açık Alan (Open field, OF)” testleri uygulanmıştır.

Davranışsal testlerin ardından gruplardan alınan kan plazması ve hipokampus doku homojenatlarında inflamatuvar belirteç olarak tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), öğrenme ve bellek süreçleriyle ilişkili olarak beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB), anksiyete düzeylerine ilişkin

olarak serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), bunların dışında trombospondin-1 (TSP-1) ve kortikosteron düzeyleri enzim bağılı immünosorbent testi (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) yöntemiyle tespit edilmiştir. Davranışsal, biyokimyasal ve immünohistokimyasal verilerin ışığında sıçanlarda bulunan doğal GK olan kortikosteronun ve antagonisti mifepristonun epileptik nöbetler ve epilepsiye eşlik eden öğrenme ve bellek bozukluklarıyla, anksiyete düzeylerine etkileri incelenmiştir.



2. GENEL KISIMLAR

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, yunanca “epi: üstünde” ve “lepsi: tutmak, sarsmak” kelimelerinin birleşmesinden oluşan ve anlamı yakalamak, birden tutulmak olan “epilepsia” kelimesinden türemiştir. Merkezi sinir sisteminin bir bölgesinin ya da tamamının kontrol edilemeyen aşırı aktivitesi epilepside gözlemlenen en belirgin karakteristik nitelik olarak tanımlanmaktadır (Guyton ve Hall, 2007). Klinik çalışmalarda ise en az iki ve üzeri tekrar eden nöbetler ile tanımlanan nörolojik bir bozukluk olarak ifade edilmektedir (Öge, 2004). Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği’ne (International League Against Epilepsy, ILAE) göre, 24 saat içerisinde uyarılmamış en az iki nöbetin görülmesi durumu epilepsi olarak tanımlanmaktadır (Thurman ve diğ., 2011).

Epilepsi, her yaştan ve sosyal gruptan, farklı coğrafi bölgelerden insanı nörolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla etkileyen, tekrarlayan nöbetlere neden olan kalıcı yatkınlık durumu olarak tarif edilen bir nörolojik hastalıktır (Fisher ve diğ., 2005; Beghi, 2020). Dünya genelinde %0,5-2 oranıyla görülen epilepsi vakalarının, yaklaşık üçte ikisinde hastalık çocukluk ve ergenlik döneminde başlar (Aronica ve Mühlebner, 2017). Yaşamın ilk yılında 100.000’de 100-233 olan oran erken çocukluk döneminde 100.000’de 60’a, yetişkinlerde 100.000’de 30-40’a düşer ve yaşlılarda tekrardan artış gösterir (Beghi ve Hesdorffer, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre epilepsi tedavisi için yapılan harcamalar, ilgili kıtaya bağlı olarak değişmekle birlikte, toplam sağlık harcamalarının %0,12-%1,12’sini oluşturmakta ve ilaç direnci olan epilepsi hastalarında yapılan harcamalar çok daha yüksek olmaktadır (Begley ve Beghi, 2002).

2.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epilepsi, hastalığa neden olan duruma bağlı olarak genetik, yapısal/metabolik ve kaynağı bilinmeyen olmak üzere üç grupta incelenir (Berg ve diğ., 2010; Aronica ve Mühlebner, 2017). Genetik kökenli epilepsi, epileptik nöbetlere neden olan temel semptomun genetik kusur ya da kusurların sonucunda ortaya çıktığını ifade eder. Yapısal/metabolik kökenli epilepside ise, epilepsi gelişme riskini artıran yapısal lezyonlar, inme, travma ve enfeksiyon gibi durumların nöbetlerin gelişmesinin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. Bilinmeyen nedenlerden

kaynaklı epilepside ise nöbetlerin altında yatan nedenlerin tam olarak tespit edilemediği bilinmektedir (Berg ve diğ., 2010).

İlk kez 1960 yılında, ILAE sınıflandırma ve terminoloji komisyonu tarafından yayınlanan epileptik nöbetlerin sınıflandırılması çalışmaları, 1981 ve 1989 yıllarında güncellenmiştir (Öge, 2004). Yapılan sınıflandırmada nöbetlerin serebral korteksin her iki yarı küresini de etkilemesiyle görülen jeneralize nöbetler ile sadece bir bölgesinde görülen fokal (parsiyel, lokal) nöbetler olarak iki ana sınıfta incelenmektedir (Öge, 2004; Berg ve diğ., 2010).

ILAE sınıflandırma ve terminoloji komisyonu, en son 2010 yılında epilepsi ve nöbet terminolojisini güncellemiştir (Tablo-1) ve ILAE'nin yaptığı bu son güncellemede yeni doğan nöbetleri ayrı bir sınıf olmaktan çıkarılıp yeni doğanlarda görülen nöbetlerin de mevcut şemaya göre sınıflandırılması önerilmiştir (Berg ve diğ., 2010). Ayrıca epileptik spazmlar da artık sınıflandırmaya dahil edilmiştir (Berg ve diğ., 2010).

Tablo 2.1: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği Nöbet Sınıflandırması.

<p>Jeneralize nöbetler</p> <p>Tonik-klonik (tonus artışını takip eden klonik kasılmalar)</p> <p>Absens</p> <p> Tipik (petit-mal)</p> <p> Atipik</p> <p> Özel niteliklere sahip absens</p> <p> Miyoklonik absens</p> <p> Göz kapağı miyoklonisi</p> <p>Miyoklonik (ritmik spazmlı silkinmeler/sıçramalar)</p> <p> Miyoklonik</p> <p> Miyoklonik atonik</p> <p> Miyoklonik tonik</p> <p>Klonik (sadece klonik spazmlarla karakterize edilen)</p> <p>Tonik (sadece kas tonusu artışıyla karakterize edilen)</p> <p>Atonik (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı)</p> <p>Fokal (parsiyel) nöbetleri</p> <p>Bilinmeyen</p> <p>Epileptik spazmlar</p>
--

2.1.2. Epilepsi Patolojisi

Epilepsi cerrahisinde epileptik odağın cerrahi olarak çıkarılması yapılan temel işlemdir ve çıkarılan parçaların incelenmesiyle epilepsi patolojisine dair bulgular elde edilmektedir. Epileptik odaklarda en çok görülen patolojiler hipokampal skleroz ve epilepsi ile ilişkili tümörlerdir (Blümcke, 2009). Yetişkinlerde en sık görülen epilepsi türü olan temporal lop epilepsi (TPE) hastalarında da yaygın olarak aynı patolojiyle karşılaşmaktadır (Thom, 2004; Blümcke ve Spreafico, 2012). Ayrıca TPE vakalarında bellek ve öğrenme üzerinde olumsuz etkilerle kendini gösteren bilişsel bozukluklar da hastalığa eşlik eden hipokampal skleroz ile ilişkilendirilmektedir (Bell ve diğ., 2011; Gargaro ve diğ., 2013).

Hipokampal sklerozda mikroskobik olarak ilk göze çarpan astrogliosis ve cornu ammonis (CA)1, CA4 ve CA3 hipokampal bölgelerinde görülen nöronal hücre kaybıdır, buna karşın hipokampal CA2 bölgesinin ve dentat girus (DG)'un granül hücrelerinin korunduğu görülür (Ozkara ve Aronica, 2012). Bununla birlikte tüm hipokampal bölgelerin nöronal hücre kaybına uğradığı epileptik durumlar da gözlemlenebilmektedir (Tekgul ve diğ., 2020).

2.1.3. Epileptik Nöbet Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar

Epileptik nöbetlerin oluşumunda rol oynayan moleküler mekanizmalar epilepsi türüne ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Epilepsi patolojisinde bilinen moleküler mekanizmalar, indüklenebilen epileptik nöbet deneylerine bağlı olarak tanımlanmaya çalışılmıştır.

Epileptik nöbetler sinaptik ve voltaj kapılı iyon kanallarının inhibisyon yolunun bloke edilmesi (Matsumoto ve Ajmonemarsani, 1964; Prince ve Wilder, 1967) ya da eksitasyon yolunun aktive edilmesiyle (Walther ve diğ., 1986) tetiklenebilmektedir. Ayrıca epileptik nöbetlerin, inhibisyonun artırılması ya da aktivasyonun azaltılması gibi zıt manipülasyonlarla engellenebildiği bildirilmektedir (Wiechert ve Herbst, 1966; Croucher ve diğ., 1982). Bu deneysel çalışmaların sonuçları inhibisyon/eksitasyon arasındaki dengenin bozulması epileptik nöbetlerin oluşumunda yer alan temel moleküler mekanizmaları işaret etmektedir. Buna karşın gerçek epilepsi vakalarında nöbetler herhangi bir toksik maddeye bağlı olmaksızın kendiliğinden gelişmekte ve nöbet zamanı önceden bilinmemektedir (Staley, 2015). Bu nedenle epileptik nöbetlerin altında yatan mekanizma sadece inhibisyon/eksitasyon dengesinin bozulmasına bağlanamamaktadır (Staley, 2015).

Epilepsi genetiği ile ilgili çalışmalar, bir grup gende görülen mutasyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. İnhibisyon mekanizmasında (Macdonald ve Kang, 2012) ve eksitasyon mekanizmasında (Yu ve diğ., 2006; Carvill ve diğ., 2014) yer alan kanal proteinleriyle ilgili genlerde işlev kaybına yol açan mutasyonlar tespit edilmiştir. Ancak epilepsi moleküler patolojisinde altta yatan mutasyonların çoğunluğu inhibisyon/eksitasyon dengesiyle doğrudan ilişkili olmayan genlerde görülmektedir (Ran ve diğ., 2015). Bu durum epileptik hastalarda belirli olmayan aralıklarda nöbetlerin gelişmesiyle tutarlıdır. İyon kanallarında görülen patolojiler çok daha ciddi ensefalopatilerle ve çok sık gözlenen nöbetlerle ilişkilendirilmektedir (Veeramah ve diğ., 2013).

Nöbet gelişimine yol açabilecek bir diğer mekanizma kısa süreli sinaptik plastisitede oluşabilecek anormalliklerdir. Burada ana nöronlar üzerindeki inhibitör gama aminobütirik asiterjik (GABAerjik) sinapsların baskılanması (Bracci ve diğ., 2001) ve inhibitör nöronlar üzerindeki glutamaterjik sinapsların baskılanması (Le Duigou ve diğ., 2011), ayrıca ana nöronlar arasında glutamaterjik sinapsların kolaylaştırılması (Jane ve diğ., 2009) ve inhibitör internöronlar üzerindeki GABAerjik sinapsların kolaylaştırılması yer alabilir. Açıkçası ya GABAerjik ya da glutamaterjik sinapslarda baskılanma ya da kolaylaştırma postsinaptik nöronun tipine bağlı olarak nöbet tetikleyicisi olabilmektedir.

Epileptik nöbetlerin altında yatan moleküler mekanizmalardan bir diğeri sinaptik zarlar ve burada görülen nörotransmitter anomalileriyle ilişkilidir. Presinaptik zardan nörotransmitter veziküllerinin salgılanması sürecinde, nörotransmitter veziküllerin hazırlanmasından kalsiyum girişine ve zardan salınmasına kadar geçen süreçte çok sayıda protein senkronize bir şekilde görev yapmaktadır (Kaeser ve Regehr, 2014) ve presinaptik zarda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların epilepsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rajakulendran ve diğ., 2012; Lazarevic ve diğ., 2013). Örneğin antikonvülzanlardan pregabalin ve levetirasetam presinaptik kalsiyum kanalları ve kenetleme proteinleri üzerinden epileptik nöbetler üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (Casillas-Espinosa ve diğ., 2012).

Epilepsi patolojisinde yer alan başka bir durum ise, membran reseptörlerinin zardaki trafiğinin düzenlenmesinde görülen mutasyonlardır. Örnek olarak alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoazol-4-propriyonik asit (AMPA) tipi glutamat reseptörlerinin alt birimlerinin zardaki trafiğini düzenleyen transmembran AMPA reseptör düzenleyici protein ailesini kodlayan gendeki mutasyonlar epileptik nöbetlerle ilişkilendirilmiştir (Letts ve diğ., 1998; Yokoi ve diğ., 2012).

Deney hayvanlarında elektriksel ya da kimyasal olarak uyarılan epilepsi modellerinde N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve GABA_A reseptörlerinin zardaki trafiği ile nöbet aktivitesinin uzaması ilişkilendirilmiştir (Goodkin ve diğ., 2008; Naylor ve diğ., 2013). Epileptik nöbet gelişiminin altında yatan muhtemel bir diğer mekanizma hücre içi ve dışı alanlardaki potasyum, kalsiyum ve klorür iyonlarındaki konsantrasyon düzensizlikleridir (Fisher ve diğ., 1976; Staley ve diğ., 1995; Ransom ve diğ., 2000; Raimondo ve diğ., 2013). Bu iyonların geçişini düzenleyen kanalların yapısında bulunan proteinler ile ilişkili mutasyonlar da epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Rajakulendran ve diğ., 2012; Veeramah ve diğ., 2013; Deng ve diğ., 2014).

Bir diğer epileptik mekanizma ise nöronal homeostazın bozulmasıdır. Nöronal homeostaz nöronların uyarılabilirliklerini düzenleyebildikleri süreci ifade etmektedir. Nöronlar, aşırı aktivitelerine neden olabilecek durumlarda uyarıcı iletkenliklerini baskılamakta ve inhibe edici iletkenliklerini kuvvetlendirmektedir (O'Leary ve Wyllie, 2011). Kronik olarak azalan nöronal aktivite durumlarındaysa tam tersini uygulamaktadır. Beyin hasarı veya nörodejeneratif hastalıklar sonucu oluşan nöron kaybının, nöronal homeostazın bozulmasına ve böylelikle yeni epileptik nöronal ağların oluşmasına neden olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (Volman ve diğ., 2011; Prince ve diğ., 2012). Genetik epilepsilerde görülen mutasyonların büyük çoğunluğu hücre içi sinyal yollarında yer alan proteinleri kodlayan genlerde görülmektedir (Ran ve diğ., 2015). Bu açıdan bakıldığında nöronal homeostazın sürdürülmesinde hücre içi sinyal proteinlerinin önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir.

2.1.4. Pentilentetrazol (PTZ) ve Kindling Epilepsi Modeli

Kindling, amigdalanın elektriksel olarak uyarılmasının öğrenme ve bellek süreçlerine etkileri incelenirken, uygulanan tekrar eden elektriksel uyarılara bağlı olarak sıçanlarda nöbet gelişiminin görülmesiyle tesadüfen keşfedilmiştir (Goddard, 1967). Goddard (1967), beynin sabit elektriksel uyarana karşı farklı yanıtlar ürettiğini göstermiş ve bu yolla bir epileptik model geliştirmiştir. Amigdala, elektriksel kindling için en uygun beyin bölümüyken (15 gün) hipokampus ve entorinal korteks de (~53 gün) daha az duyarlı olmakla birlikte kindling için uygun bölgeler olarak belirtilmektedir (Goddard, 1967).

İlerleyen süreçte kindling modeli, kimyasal maddeler kullanılarak da oluşturulmaktadır (Goddard ve diğ., 1969; Karler ve diğ., 1989). Kimyasal kindling oluşumunda PTZ, kokain, lidokain, penisilin, karbakol, pilokarpin sıkça tercih edilen ve sistemik ya da intraserebral

enjeksiyon yoluyla uygulanabilen maddelerdir (Singh ve diğ., 2017). Kimyasal kindlingin cerrahi girişim gerektirmemesi, kolayca oluşturulabilmesi ve zaman tasarrufu sağlaması nedeniyle tercih edilirliliği daha yüksektir (Dhir, 2012).

PTZ, antiepileptik ilaçların test edilmesinde tercih edilen, tekrarlayan sinirsel uyarılara yol açarak refraktör periyodu kısaltan bir kimyasal maddedir ve uzun süre düzenli olarak subkonvulsif dozda PTZ uygulamasıyla oluşturulan epilepsi modeli PTZ kindling olarak ifade edilmektedir (Dhir, 2012). PTZ, postsinaptik zardaki klor kanallarıyla ilişkili GABA_A reseptörlerini bloke ederek (Huang ve diğ., 2001), GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkinliğini azaltıp nöronal eksitasyon/inhibisyon dengesini bozarak nöronların depolarize olmasına neden olmaktadır (Corda ve diğ., 1992). Racine (1972), kindling gelişiminde gözlemlenen davranışsal evreleri detaylıca tarif etmiştir ve bu yöntem günümüzde de kullanılmaktadır.

2.2. GLUKOKORTİKOİDLER VE HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMALARI

Glukokortikoid terimi kortizol hormonu ve kimyasal süreçlerle elde edilen yapısal analoglarını da kapsayan bir terimdir ve sıçanlar ve diğer kemiricilerde üretilen GK kortikosterondur (Rhen ve Cidlowski, 2005). Karbonhidrat metabolizmasını etkilemeleri nedeniyle bu ismi alan GK'ler, gelişim, homeostazi, metabolizma, biliş ve iltihaplanma gibi pek çok hücrel olaya düzenleyici olarak katılmaktadır (Rhen ve Cidlowski, 2005).

Sentez yoluyla elde edilen GK'ler astım, septik şok, alerji, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve multipl skleroz gibi pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalık üzerine etkilidir (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016). Uzun süre veya yüksek doz GK kullanımı sonucunda osteoporoz, cilt atrofisi, diyabet, abdominal obezite, glokom, katarakt, avasküler nekroz ve enfeksiyon, büyüme geriliği ve hipertansiyon gibi yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir (Schäcke ve diğ., 2002).

Glukokortikoidlerin sentezlenip salındığı adrenal korteks işlevsel olarak üç bölümden oluşmaktadır. Bu bölümlerden ilki en dışta yer alan zona glomerulosa; bir mineralokortikoid olan aldosteronu, orta kısımda yer alan zona fasikülata; sıçanlarda bir GK olan kortikosteronu ya da insanlarda kortizolü, en içte yer alan zona retikularis ise androjenler, testosteron ve

gonadların dışında çeşitli dokular tarafından testosteron ve östrojen üretimi için kullanılan dehidroepiandrosteronu üretmektedir (Busada ve Cidlowski, 2017).

Sirkadyan ritim ile ya da strese yanıt olarak suprakiazmatik nukleustan gelen sinyaller, hipotalamusun paraventriküler nukleusunu uyarmakta ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı gerçekleşmektedir (Miller ve Auchus, 2011). CRH etkisiyle uyarılan hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı gerçekleştirilmektedir. ACTH adrenal kortekse ulaşır ve steroid yapıdaki kortizolün üretim ve salınımında etkili olan hücresel süreçleri başlatmaktadır (Webster ve diğ., 2002). Steroid yapıdaki kortizolün hücre içerisinde depolanabilme durumu olmadığı için ihtiyaç halinde adrenal kortekste hızlıca üretimi yapılmakta ve hücre dışına salınmaktadır.

Hipotalamus-hipofiz (pituitar)-adrenal bez (HPA) ekseninin sirkadiyen ritme bağlı olarak oluşan aktivitesi ile kontrol edilen GK'lerin dolaşımında en yüksek olduğu zaman sabah, en düşük olduğu zamanlar ise gece saatleridir (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016). Dolaşım sisteminde bulunan GK'lerin %80-90'ı kortikosteroid bağlayıcı globüline, %5-15'i albümine bağlı inaktif durumdayken, sadece %5'i serbest halde ve biyoaktif olarak bulunmaktadır (Breuner ve Orchinik, 2002).

GK'ler etkilerini hücre içi GK reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) aracılığıyla hipokampus dahil pek çok dokuda reseptörlerine bağlanarak başlattıkları hücresel süreçler yoluyla oluşturmaktadır (Reul ve Kloet, 1985). MR'ler çok yüksek affinite ile GR'ler ise daha düşük affinite ile GK'leri bağlamaktadır (Reul ve Kloet, 1985).

GR ligantla aktive olan nükleer reseptör ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür ve N-terminal transaktivasyonel birimi, merkezi DNA bağlanma bölgesi ve bir C-terminali ligant bağlama alanından oluşan modüler bir proteindir (Kumar ve Thompson, 2005).

GK'ler genomik ve genomik olmayan yollardan etkilerini göstermektedir. GK'ler genomik etkilerini GR reseptörü aracılığıyla gerçekleştirmektedir. GK yokluğunda GR'ler şaperon proteinleri (hsp90, hsp70 ve p23) ve immünofilinleri (FKBP51 ve FKBP52) içeren bir protein kompleksinin parçası olarak çoğunlukla sitoplazmada yer almaktadır (Pratt ve Toft, 1997). Hormon bağlanmasıyla lokalizasyon sinyali açığa çıkan GR'ler çoklu protein kompleksinden ayrılarak nükleer porlardan hızlıca nükleusa geçmektedir. Çekirdeğe geçen GR'ler hızlıca DNA üzerindeki GK yanıt elemanları olarak adlandırılan DNA dizilerine (GRE) bağlanmakta ve gen

anlatımını uyardır (Beato, 1989). GR, GRE'ye bağlandıktan sonra üç boyutlu yapısında bir değişim geçirmektedir. Bu değişim RNA polimeraz-2 aktivasyonunu, gen transkripsiyonu ve baskılanmasını uyaracak bir kromatin yeniden modellenmesine neden olmaktadır (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016). Ayrıca korepresörler (NCoR1 ve SMRT) ve histon deasetilazlar aracılığıyla bazı hedef genlerin baskılanmasına aracılık eden bir negatif GK yanıt elemanı da (nGRE) tanımlamıştır (Surjit ve diğ., 2011).

GK'ler genomik olmayan etkilerini, çok hızlı bir şekilde sitozolik hücre zarına bağlı fizikokimyasal etkileşimler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Genomik olmayan bu etkileri fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), protein kinaz-B (AKT) ve mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK'ler) gibi kinazların aktivitesi aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Samarasinghe ve diğ., 2012).

Hücre zarıyla ilişkili GR'nin, GK aracılı hücreler arası bağlantıların kurularak iletişimin sağlanmasında ve nöronal progenitör hücre çoğalmasında etkili olduğu da gösterilmiştir (Samarasinghe ve diğ., 2011).

Bir GR antagonisti olan mifepristonun HPA eksenini aktivitesi üzerinde iki önemli etki yaratabileceği düşünülmektedir (Belanoff ve diğ., 2002; Flores ve diğ., 2006). İki GK reseptörü de (GR ve MR) sitoplazmada bulunur ve kortizol ile bağlandıklarında dimer oluşturarak hücre nükleusuna taşınır (Trapp ve Holsboer, 1996). Bu dimerlerin homodimerler (MR-MR veya GR-GR) veya heterodimerler (MR-GR) olabileceği rapor edilmektedir (Trapp ve Holsboer, 1996). Oluşan bu dimerlerin DNA'ya bağlandığı ve farklı genlerin anlatım süreçlerine katıldıkları düşünülmektedir (Trapp ve Holsboer, 1996).

Mifepristonun GR'yi bloke etmesiyle, kortikosteronun geri bildirim mekanizmasının da bloke edilerek dolaşımdaki kortikosteron düzeyini yükselttiği belirtilmektedir (Born ve diğ., 1991, Flores ve diğ., 2006). Kortikosteron sentezi, CRH'nin negatif geri beslenme yoluyla baskılanması aracılığıyla düzenlenmektedir. Mifepriston, GR'leri bloke ederek bu negatif geri bildirim mekanizmasını zayıflatır. Bunun sonucunda CRH, ACTH salınmasını uyarır ve bu da adrenal bezlerde kortikosteron üretimini artırır (Dayanithi ve Antoni, 1989). Yüksek periferik kortizol düzeylerinin beyinde bulunan düşük kortizol düzeylerini yansıtabileceği ifade edilmektedir (Pariante ve diğ., 2001; Pariante ve diğ., 2003).

2.2.1. Glukokortikoidlerin Epilepsi Üzerindeki Etkileri

GK'lerin antiinflamatuvar ve büyüme faktörlerini indükleme gibi faydalı etkilerinin yanı sıra epilepsi oluşumunu tetiklemesi ve epileptik nöbetler üzerindeki olumsuz etkilerini de içeren çalışmaların olması çelişkili bir durum ortaya koymaktadır (Lee ve diğ., 1989; Sagratella ve diğ., 1995; Bosnjak ve diğ., 2002; Haut ve diğ., 2003; Di ve diğ., 2005; Fazekas ve diğ., 2006; Marchi ve diğ., 2011; Al-Shorbagy ve diğ., 2012; Yılmaz ve diğ., 2014).

Stres, epileptik bireylerde yaygın olarak bildirilen nöbet tetikleyicisidir (Galtrey ve diğ., 2016). GK'ler sinir sistemindeki rollerini, nöronal plastisite ve metabolizma ile ilgili genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek gerçekleştirmektedir (Nicolaidis ve diğ., 2010). GK'ler, antiinflamasyon (Garcia-Segura ve Melcangi, 2006; Zhu ve Glaser, 2008), büyüme faktörleri (Feng ve diğ., 2011) ve antiimmünite (Gayatri ve diğ., 2007) etkileriyle sinir sistemi hastalıklarının iyileşme sürecine katılmaktadır.

Stres nedeniyle aşırı salınımı yapılan GK'ler, GR reseptörlerinin oldukça yaygın bulunduğu hipokampus dokusunda yapısal hasara yol açabilir (Landfield ve diğ., 1981; Sapolsky ve diğ., 1985; Meaney ve diğ., 1988; Woolley ve diğ., 1990; Talmi ve diğ., 1993). Bir çalışmada, stres veya GK etkisiyle, hipokampusun CA3 bölgesinde kainik asit ile uyarılan epileptik nöbetlere bağlı oluşan nöronal hücre kaybının artış gösterdiği bildirilmektedir (Stein-Behrens ve diğ., 1994).

Kortikosteron etkisiyle (2,5 mg/kg/gün), hücreler arası alanda bulunan glutamat ve aspartatın kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (Venero ve Borrell, 1999). Uyarıcı nörotransmitterlerin üretimi ve salınımindaki söz konusu artışın, kortikosteronun epilepsi patofizyolojisini bu yolla etkileyebileceğini düşündürmektedir (Venero ve Borrell, 1999). Bir diğer çalışmada kortikosteron uygulanmasının (içme suyunda 3 mg/100 ml) sıçanlarda elektriksel amigdala kindling epileptogenezinin hızlanmasına neden olduğu ifade edilmektedir (Taher ve diğ., 2005). Karst ve diğ. (1999) kontrollü deri altı kortikosteron salınımı yapan (100 mg/14 doz) pelet uyguladıkları sıçanlarda epileptik davranışların ve tonik klonik nöbetlerin hızlandığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada kortikosteron uygulanan grubun hipokampal GK reseptörleri mRNA düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı da bildirilmektedir (Karst ve diğ., 1999). Smith-Swintosky ve diğ. (1996), 11- β hidrosilaz inhibitörü metirapon (200

mg/kg/i.p.) uygulanan sıçanlarda azalan kortikosteron düzeylerinin, kainik asit ile indüklenen nöbete bağlı hipokampal piramidal nöron kaybını önlediğini belirtmişlerdir.

Wulsin ve diğ. (2016a), yedi gün boyunca uyguladıkları GR antagonisti mifepristonun (20 mg/kg/s.c./gün) pilokarpinle tetiklenen nöbetlere bağlı oluşan beyin hasarına karşı koruyucu etkileri olduğunu belirtmektedir. Talmi ve diğ. (1995) kortikosteronun kainik asite bağlı nöbetleri şiddetlendirici etkilerinin mifepriston ile baskılandığını, ancak MR antagonisti spironolakton uygulanmasıyla değişmediğini göstermiştir. Bir başka çalışmada, dişi sıçanlarda GK uygulamasının epileptogenezi hızlandırdığı, buna karşın MR ve GR antagonistleriyle bu sürecin tersine çevrildiği belirtilmektedir (Kumar ve diğ., 2007).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek doz kortikosteron etkisiyle PTZ veya kainik asite bağlı nöbetlerin daha kolay tetiklenebildiği belirtilmektedir (Roberts ve diğ., 1994a). Ayrıca spironolakton uygulamasıyla kortikosteron etkisiyle oluşan kolay uyarılabilirliğin önlenildiği ifade edilmektedir (Roberts ve Keith, 1994a; Roberts ve Keith, 1994b).

2.3. ANKSİYETE

Ruhsal Bozukluğun Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, DSM) (2019) göre çeşitli nedenlerle tetiklenen, içsel ya da dışsal kaynaklı tehlike beklentisi nedeniyle hissedilen endişe ve korku durumu anksiyete olarak ifade edilmektedir. Bu endişe ve korku durumuna nabız ve soluk alışveriş hızında artış gibi pek çok fiziksel vücut tepkisi de eşlik etmektedir. Anksiyete hayvanların hayatta kalma mücadelelerinde, her saniye değişen koşullara uyum sağlayabilmek amacıyla gerçekleşen bir çeşit kaçma davranışıdır. Kaçma davranışının sergilenebilmesi için temporolimbik HPA ekseninin uyarılmasıyla sinir sistemi ve endokrin sistemin eşgüdümlü olarak harekete geçirilmesi gerekmektedir (Eroğlu, 1989; Taneli ve Taneli, 1992).

Anksiyete, eşlik eden fiziksel değişimlerin (çarpıntı, terleme, titreme, ağız kuruluğu, nefes darlığı, boğulma hissi; göğüs ağrısı, karın rahatsızlığı) görüldüğü ve bir anda başlayan ataklar ile karakterizedir (DSM-V, 2019). Normal şartlarda anksiyete canlıların bir korunma mekanizmasıyken; objektif bir tehlike olmadan, abartılı bir düzeyde ve kişilerin günlük hayatını olumsuz etkileyecek kadar bir endişe ve korku hissedilme durumunda anormal anksiyete söz konusudur (Uzbay, 2002). Oldukça sık karşılaşılan psikiyatrik vakalardan olan anksiyete

bozukluklarının, panik bozukluk, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu gibi alt tipleri bulunmaktadır (DSM-V, 2019). Anksiyete bozukluklarının tedavisinde antidepresan ilaçlar ve psikoterapi öne çıkmaktadır (Bandelow ve diğ., 2017).

Deneysel anksiyete çalışmaları, anksiyetede rol oynayan moleküler mekanizmaların açığa çıkarılması ve anksiyolitik yeni ilaçların etkinliklerinin analizinde önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ve insanlarda görülen anksiyetenin bazı davranışlarını taklit eden deneysel modeller vardır (Kayaalp, 2000; Küçük, 2001; Ohl, 2003).

2.3.1. Epilepsi ve Eşlik Eden Anksiyete

Depresyon, epileptik vakaların üçte birinde görülmektedir (Kanner ve diğ., 2012) ve epilepsi hastalarının yaşam kalitesini düşüren önemli nedenlerden biridir (Barry ve diğ., 2008). Bazı antidepresan ilaçların prokonvulsif etkileri nedeniyle epileptik vakalarda gelişen anksiyete ve depresyonun tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır (Johannessen Landmark ve diğ., 2016). Ayrıca bazı antiepileptik ilaçlar depresyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Miller ve diğ., 2008).

Bir GK reseptör antagonisti olan mifepristonun travma sonrası stres bozukluğunun giderilmesinde plaseboya göre anlamlı olarak faydalı olduğu bildirilmektedir (Golier ve diğ., 2012). Korte ve diğ. (1995), strese maruz bırakılan sıçanlarda, GR veya MR antagonistlerinin uygulanmasıyla EPM testinde açık kolda geçirilen sürenin uzadığını rapor etmektedir. Hafif travmatik beyin hasarına eşlik eden sosyal izolasyonun uygulandığı sıçanlarda, mifepristonun anksiyete benzeri davranışları normale döndürdüğü (Fox ve diğ., 2016) ve bir başka çalışmada travmatik beyin hasarı sonrasında oluşan hipokampal hücre kaybının mifepriston ile önlendiği belirtilmektedir (McCullers ve diğ., 2002). Lou ve diğ. (2018) yaptıkları çalışmada, sıçanlarda kronik stres veya kortikosteron enjeksiyonu yoluyla aktifleştirdikleri GR reseptörünün etkisiyle ortaya çıkan anksiyete benzeri davranışların ve hipokampal astrosit kaybının mifepriston uygulamasıyla önlendiğini bildirmektedir.

2.4. ÖĞRENME, BELLEK VE HİPOKAMPUS

Anıların sinir sisteminde depolanmasında rol oynayan nöronal fizyolojik olaylar bulunmaktadır. Sinirsel aktivitelere bağlı olarak nöronlar arasında yeni sinaptik devreler kurulur ve aynı yoldan kolayca tekrar iletim yapılmasını sağlayacak şekilde gelişen bu nöronal

yollara bellek izi denilmektedir (Guyton ve Hall, 2007). Anıların sinir sisteminde sürdürülme süreleri birkaç saniyeden onlarca yıla kadar uzayabilen değişkenlik göstermektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde kısa, orta ve uzun süreli olmak üzere üç bellek türünden bahsedilmektedir. Kısa süreli bellek saniyelerle birkaç dakika arasında sürdürülebilirken, orta süreli bellek günler veya birkaç hafta süresince devam edip unutulmaktadır, buna karşın uzun süreli bellekte ise anılar yıllarca hatta bir ömür hatırlanabilmektedir (Guyton ve Hall, 2007).

Bir başka bellek sınıflandırılması ise depolanan bilginin türüne göre açık (bildirimsel) bellek ve örtük (bildirimsel olmayan) bellek olacak şekilde ikiye ayrılmaktadır (Squire, 2004). Gerçekler, tanışılan insanlar, görülen mekanlar hakkındaki bilgiler açık belleğin konusuyken; bilinçsizce geri çağrılabilen öğrenilmiş otomatik tepkiler (bir işin nasıl yapılacağına ilişkin anılar gibi) ve basit refleksler ise örtük bellek kapsamına girmektedir (Squire ve Wixted, 2011).

Deneysel ve klinik çalışmalar, açık belleğin işlenmesinde hipokampusun da yer aldığı medial temporal lobun önemli olduğunu, örtük anıların ise ayrı bir bölge tarafından işlendiğini göstermektedir (Scoville ve Milner, 1957; Kim ve Fanselow, 1992; Eichenbaum, 2006; Squire ve Wixted, 2011). Açık anılara bu yönüyle hipokampusa bağımlı anılar da denilmektedir. Örtük ve açık bellek işlendikleri yer açısından farklılaşmalar da birlikte çalışmaktadır (Kim ve Baxter, 2001).

Öğrenme ve bellek oluşum sürecinde rol oynayan moleküler mekanizmalar *Aplysia californica* (solungaç geri çekme refleksi) ve *Drosophila melanogaster* (koku alma öğrenmesi) çalışmalarıyla ortaya konulmuştur (Yin ve diğ., 1994; Dubnau ve Tully, 1998; Davis, 2011; Kandel, 2012). *Aplysia* ve *Drosophila* ile yapılan birbirini tamamlayan nitelikteki çalışmalar, sinaptik plastisitenin uzun vadeli modifikasyonlarını düzenleyen molekülleri ve hücresel yolları ortaya koymaktadır (Alberini ve diğ., 2018). Omurgasızlardan elde edilen bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalarla, memelilerde hipokampusa bağımlı bellek süreçlerinde evrimsel olarak korunan benzer biyolojik mekanizmaların söz konusu olduğu tespit edilmiştir (Alberini, 2009; Kandel, 2012; Kandel ve diğ., 2014). Buna örnek olarak; cAMP bağımlı yolağın ve CREB bağımlı gen anlatımı düzenlenmesinin sinaptik plastisitede rol oynaması verilebilir (Silva ve diğ., 1998; Lonze ve Ginty, 2002; Kida and Serita, 2014).

Bellek oluşumunda sinaptik bağlantıların güçlenmesi ve yapısal değişimler sonucunda kalıcı hale gelmesi sinirbilimcilerin hemfikir oldukları bir durumdur. Sinaptik plastisite nöronal

hücreler arasında gerçekleşse de beyinde çok önemli görevleri olan glial hücreler nöroplastisite için nöronları desteklemektedir. Bellek oluşumunda tüm glial hücre tiplerinin (astrositler, oligodendrositler ve mikroglialar) rol oynadıklarına dair bilimsel çalışmalar net kanıtlar sunmaktadır (Alberini ve diğ., 2018). Astrositler, kalsiyum dalgalanmalarından etkilenerek sinaptik plastisite için gerekli olan gliotransmitterlerini salgılamakta, damarlarla etkileşip kan dolaşımını etkilemekte ve böylece nöronal süreçler için gerekli enerji metabolizmasını düzenlemektedir (Pannasch ve Rouach, 2013; Bazargani ve Attwell, 2016; Alberini ve diğ., 2018).

2.4.1 Hipokampus

Limbik sistemin bir bileşeni olan hipokampus, temporal lobun medyalinde, lateral ventrikülün hornuyla yakın konumda yer alan beyin bir gri cevher bölümüdür (Songur ve diğ., 2001). Uzun yıllar sadece koku alma ile ilgili bir merkez sanılsa da günümüzde tüm duyuşsal uyarıların hipokampusu etkilediği bilinmektedir (İzci ve Erbaş, 2015). Hipokampus özel hücre tiplerine bağılı olarak, Cornu Ammonis'in (ammon boynuzu) kısaltması olan CA1, CA2, CA3, CA4 ve Dentat girus (DG) ile ifade edilen bölgelerden oluşmaktadır (İzci ve Erbaş, 2015).

Scoville ve Milner (1957) tarafından bellek süreçlerinde rol aldığıının keşfedilmesiyle gözler hipokampusa çevrilmiştir ve bu durum hipokampus üzerinde daha fazla bilimsel çalışmanın yapılmasına yol açmıştır. Kısa süreli bellek ile ilgili olduğu düşünölen hipokampusun sağ beyinde yer alan bölümün görsel, sol hipokampusun ise sözel bellek üzerinde fonksiyonel olduğu görüşü hakimdir (İzci ve Erbaş, 2015).

O'Keefe ve Dostrovsky (1971) yaptıkları çalışmayla, hayvanların yaşadıkları dış dünyanın mekânsal bilgisinin, beyinlerindeki adeta bir izdüşümünü oluşturduğu iddia edilen, hipokampusta yer alan konum hücrelerini keşfetmişlerdir. CA1 ve CA3 bölgelerinde bulunan piramidal hücrelerden olan konum hücreleri, hayvanlar belirli mekanlara geldiğinde aktifleşmektedir (İzci ve Erbaş, 2015). Bütün şehrin sokaklarını ayrıntılarıyla bilmeleriyle ünlü Londra'daki taksi şoförleriyle yapılan çalışmalar hipokampuslarının oldukça büyük olduğunu ve mesleki tecrübeleriyle hipokampus büyüklüklerinin doğrusal ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (Woollett ve Maguire, 2012).

Kısa süreli bellek ve yön bulma becerilerinde etkili olan hipokampusun, Alzheimer hastalığında zarar gören beyin bölümlerinden olmasının doğal sonucu olarak bu hastalarda görölen ilk

belirtiler yine bahsi geçen yetilerde görülen anormalliklerle ilgili olmaktadır (Padurariu ve diğ., 2012).

Elektriksel olarak uyarılabilirliği oldukça fazla olan hipokampusun, epileptik nöbetler için önemli bir odak noktası olduğu bilinmektedir (İzci ve Erbaş, 2015). Özellikle temporal lob epilepsisinde, CA1 piramidal nöronlarının ve DG granül hücrelerinin azalmasıyla kendini gösteren hipokampal skleroz bildirilmektedir (Seress ve diğ., 2009).

Ayrıca, düzenli yapısı ve belirgin hücrel farklılıkları nedeniyle nörofizyoloji çalışmalarının odak noktasında olan hipokampus, bellek oluşum süreçlerinde rol oynayan, uzun süreli potansiyel artışının (long-term potentiation, LTP) ilk olarak saptandığı yapıdır (İzci ve Erbaş, 2015). Kemirgenlerin beyin dilimleri kullanılarak, özellikle hipokampusun CA3-CA1 hücreleri arasında kurulan sinapslarda çalışılan, yüksek frekanslı sinaptik uyarıların sonucu kolayca uyarılabilen LTP, aslında sinaptik iletimin verimli ve kalıcı hale getirilmesidir (Blitzer, 2005). LTP sırasında presinaptik zardan salınan glutamat, post sinaptik zarda yer alan NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanarak postsinaptik zarda depolarizasyonu başlatmaktadır (Kaptan, 2018). Postsinaptik NMDA reseptörü, glutamat ile aktifleşen Ca^{2+} geçirgenliği olan bir iyon kanalıdır (Nowak ve diğ., 1984). NMDA reseptörü aracılığıyla hücre içi Ca^{2+} artışı Ca^{2+} /kalmadulin bağımlı enzimleri (protein kinazlar gibi) aktifleştirmektedir (Blitzer, 2005).

LTP ile postsinaptik nöron zarında görülen uzun süreli depolarizasyon sonucunda ikincil habercilerin uyarılması ve bu yolla bellek oluşumunu sağlayan, temelinde gen anlatımı süreçlerini de içeren yapısal değişimler gerçekleşmektedir (Kaptan, 2018). İkincil habercilerin etkisiyle AMPA reseptör üretimi artmakta, presinaptik glutamat salınımını artıracak sinyal molekülleri gönderilmekte ve yeni sinaptik bağlantılar kurulmaktadır (Kaptan, 2018).

Hipokampal bellek, kısa ve uzun süreli bellek olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Erken uzun süreli potansiyel artışı (E-LTP), kısa süreli bellek, birkaç dakikadan birkaç saate kadar korunabilen bellektir ve protein veya mRNA sentezi gerektirmez (Dudai, 2004). Bunun aksine uzun süreli bellek, geç LTP (L-LTP), birkaç saatten birkaç güne, haftaya veya daha uzun süreye ulaşan, protein sentezine ihtiyaç duyan bellektir (Dudai, 2004). LTP öğrenme ve bellek oluşumunun altında yatan en önemli mekanizma uzun süreli sinaptik aktivite artışıdır (Arisi, 2014).

Diğer taraftan, hipokampus, adrenal bezden salınan kortizolün reseptörlerine bağlanmasıyla hipotalamusu etkileyerek CRH'nin salınımını baskılamaktadır. Böylelikle amigdalanın başlattığı stres yanıtı hipokampus tarafından düzenlenmektedir (İzci ve Erbaş, 2015).

2.4.2. Epilepsi ile İlişkili Bellek ve Öğrenme Süreçleri

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle gelişen ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir nörolojik bozukluktur (Linehan ve Berg, 2015) ve epilepsi beraberinde bellek ile ilgili bozuklukların da eşlik ettiği bildirilmektedir (Besag, 1995). Kindling modeli tekrarlayan elektriksel veya kimyasal uyaranlar etkisiyle nöbet aktivitesinin gelişmesini sağlayan bir deneysel epilepsi modelidir (Haeri ve diğ., 2016; Todorova ve diğ., 2000). Hem kimyasal (Zhao ve diğ., 2014) hem de elektriksel (Esmaeilpour ve diğ., 2017) kindling etkisiyle bilişsel bozuklukların ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. PTZ kindling modelinin yeni anıların öğrenilmesinde çok önemli işlevleri olan hipokampusu ciddi anlamda olumsuz etkilediği bilinmektedir (Antony ve Paller, 2017). Stresin, epileptik bireylerde yaygın olarak nöbet tetikleyicisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Galtrey ve diğ., 2016). Stres sırasında adrenal korteksten salınan GK'ler, kendileri için ana nöronal hedef olan hipokampusa zarar verebilmektedir (Landfield ve diğ., 1981; Sapolsky ve diğ., 1985; Meaney ve diğ., 1988; Woolley ve diğ., 1990; Talmi ve diğ., 1993). Yine başka bir çalışmada, stres veya GK uygulanmasının, hipokampusun CA3 bölgesinde kainik asitin neden olduğu nöronal hücre kaybını şiddetlendirdiği rapor edilmektedir (Stein-Behrens ve diğ., 1994).

Başka bir çalışmada, kronik öngörülemez strese bağlı olarak oluşan bellek ve bilişsel bozuklukların mifepriston uygulamasıyla tersine çevrilebildiği ifade edilmektedir (Li ve diğ., 2013). Baitharu ve diğ. (2013) yaptıkları çalışmada kronik hipobarik hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkan nörodejenerasyon ve bellekteki bozulmanın mifepriston ile tersine çevrildiğini bildirmektedir. Mifepristonun bu iyileştirici etkisini GR'lerin inhibisyonu sonucunda, artan hipokampal ATP seviyelerin etkisiyle apoptotik belirteçler olan p53, Bcl-2 ve Bax modülasyonu ile, hipokampus CA3 bölgesinde azalan apoptotik ve nekrotik hücreler etkisiyle oluştuğunu ve L tipi Ca^{2+} kanalı ve NMDA reseptörlerinin NR1 alt biriminin gen anlatımının azaldığı da ileri sürülmektedir (Baitharu ve diğ., 2013).

2.5. BDNF, CREB, TSP-1, 5-HT, TNF-ALFA VE EPİLEPSİ

2.5.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Epilepsi

Öğrenme ve bellek, kimyasal sinaptik iletimin etkinliğindeki değişikliklerin sonucunda oluşmaktadır (Kandel, 2001; Susswein ve diğ., 2004). Öğrenme-bellek ve sinaptik plastisitede önemli nörotrofik faktör olan BDNF molekülü her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir (Zagaar ve diğ., 2013). BDNF düzeyi DG granüler hücrelerinin çekirdekleri başta olmak üzere hipokampusta oldukça yüksektir. Farmakolojik ve genetik çalışmalar, BDNF'nin L-LTP'nin oluşması için gerekli olduğunu göstermektedir ve BDNF içeren salgı vesikülleri, glutamaterjik nöronların hem akson uçlarında (presinaptik uç) hem de dentritlerde (postsinaptik uça) bulunmaktadır (Bramham ve Messaoudi, 2005).

BDNF, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir (Kazak ve Yarım, 2015). BDNF merkezi sinir sistemi gelişiminde görülen nöronal farklılaşma, akson ve dendrit oluşumu süreçlerinde rol oynamakla birlikte yetişkin beyninde öğrenme ve bellek oluşumunda da etkili olmaktadır (Soysal ve diğ., 2016).

Yetişkin beyninde epilepsi gelişiminde rol oynayan sinir büyümesi, sinaptogenez ve uyarıcı ya da inhibe edici transmisyon gibi pek çok düzenleyici mekanizmanın BDNF tarafından düzenlenmesi, bu nörotrofinin epilepsi patofizyolojisinde kritik bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Heinrich ve diğ., 2011; Binder ve diğ., 2001). Epilepsinin patofizyolojisinde BDNF'nin rolü olduğunu belirten çalışmalar her geçen gün artmaktadır (Binder ve Scharfman, 2004; Binder, 2004; Scharfman, 2005).

Hayvan deneylerinde (Gall, 1993; Elmer ve diğ., 1998) ve epilepsili kişilerde (Murray ve diğ., 2000) limbik nöbetlerin BDNF düzeylerini yükselttiği rapor edilmektedir. Ayrıca, *in vitro* ve *in vivo* modellerde BDNF'nin akut uygulanmasının, nöronal uyarılabilirliği artırdığını, BDNF'nin epileptogenezi kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Scharfman ve diğ., 1999; Zhu ve Roper, 2001). Buna karşın düşük plazma ve serum BDNF düzeyleri, sık karşılaşılan majör depresyon (Karege ve diğ., 2002; Shimizu ve diğ., 2003), şizofreni (Weickert ve diğ., 2003; Palomino ve diğ., 2006; Buckley, 2007; Rizos ve diğ., 2008), epileptik ve epileptik

olmayan psikojenik nöbetler (LaFrance ve diğ., 2010a; LaFrance ve diğ., 2010b) gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, otizmi, mental retardasyonlu ve epilepsili çocuklarda, yüksek BDNF düzeyleriyle otoantikörlerin ilişkilendiriliyor olması BDNF ile immün sistem arasındaki etkileşimi göstermektedir (Connolly ve diğ., 2006; Correia ve diğ., 2010).

BDNF aracılı TrkB aktivasyonunun, epilepsi modeline, deneysel modelde BDNF uygulama zamanına ve TrkB aktivasyon veya inhibisyon stratejisine bağlı olarak, nöbetler üzerinde çelişkili etkiler ortaya koyduğu da bilinmektedir. Örneğin, TrkB aktivasyonunun epileptojenik etkiye neden olduğunu bildiren çalışmaların yanında (Liu ve diğ., 2013; Gu ve diğ., 2015), BDNF uygulamasının antiepileptojenik etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Paradiso ve diğ., 2009; Kuramoto diğ., 2011).

2.5.2. cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein (CREB) ve Epilepsi

CREB, gen anlatımının düzenlenmesinde hedef genlerin cAMP yanıt elemanı (CRE) DNA dizileriyle bağlanabilen bir hücrel transkripsiyon faktörüdür (Wu ve diğ., 2018). *Aplysia* ve *Drosophila* çalışmaları basit şartlanma deneylerinde; fareler ve sıçanlardaki genetik ve farmakolojik çalışmalar ise mekansal ve sosyal öğrenme de dahil olmak üzere çeşitli karmaşık bellek biçimleri için CREB'in gerekli olduğunu göstermektedir (Silva ve diğ., 1998).

CREB aktivitesinin epilepsi patofizyolojisinde de yer aldığı (Wu ve diğ., 2018) ve nöbet aktivitesine yatkın olan epileptik beyin bölgelerinde CREB'in kalıcı olarak aktif olduğu bildirilmiştir (Beaumont ve diğ., 2012). Epileptik sıçanlarda ve hastalarda artmış fosforile edilmiş CREB (p-CREB) ekspresyonu gözlenmektedir (Zhu ve diğ., 2012; Guo ve diğ., 2014).

CREB seviyesi azalmış farelerde, pilokarpın ile uyarılan status epileptikus sonrasında oluşan spontan nöbetlerde yaklaşık %50 oranında bir azalma olduğu ve elektriksel kindling modeli için de daha büyük elektriksel uyarı gerektiği gösterilmiştir (Zhu ve diğ., 2012). Wu ve diğ. (2018), hipokampal nöron kültüründe düşük Mg^{2+} iyon konsantrasyonuyla oluşturulan epilepsi modelinde, bir bakteriyel alkaloid olan staurosporin uygulamasıyla, protein kinaz C (PKC) yoluyla p-CREB mRNA ekspresyonunun azaldığını ve buna karşın $GABA_A$ reseptörü alt ünitelerinin mRNA ekspresyonunun arttığını rapor etmişlerdir.

GABA_A reseptör aktivitesindeki artışın, epileptik nöbet oluşumunu engellediği düşünülmektedir (Sperk ve diğ., 2004). GABA_A reseptörü alt birimi $\alpha 1$, promoter bölgesinde CRE içerir (Steiger ve Russek, 2004). GABA reseptörleri CREB modülasyonunun bir hedef genidir (Impey ve diğ., 2004; Ge ve diğ., 2013) ve GABA_A reseptörlerinin gen anlatım düzeyi, CREB ile etkileşimli olarak kontrol edilir (Hu ve diğ., 2008). Azalmış CREB seviyeleri epilepsiyi baskılamaktadır (Zhu ve diğ., 2012; Guo ve diğ., 2014), ancak kalıcı CREB aktivasyonu, epileptik nöbetlerdeki artışlarla doğrudan bağlantılıdır (Ge ve diğ., 2013; Impey ve diğ., 2004).

2.5.3. Trombospondin-1 ve Epilepsi

Astroositlerce salgılanan trombospondinler (TSP'ler), nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak sinaptogenezi düzenleyen moleküllerdir. TSP-1 sinaptogenez üzerindeki etkilerini, dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)'in Leu-Ser-Lys-Leu (LSKL) peptid dizisine bağlanıp aktifleştirerek gerçekleştirmektedir (Tran ve diğ., 2012). Sun ve diğ. (2018), sıçanlarda elektriksel kindling epilepsi modelinde, artan TSP-1 düzeyleri ile artan sinaptik yoğunluk ve uyarıcı sinaptik belirteçler arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. TSP-1 aktivitesinin çeşitli yollarla inhibe edilmesiyle uyarıcı sinaptik oluşumlar ve epileptik aktivite önemli ölçüde azalmaktadır (Sun ve diğ., 2018).

Epileptik nöbetlerde, bir grup nöronun başlattığı elektriksel deşarjların diğer beyin bölgelerine yayılıp tüm beyinde tekrarlayan deşarjların görülebilmeye olanak tanıyan nöronal ağların varlığı söz konusudur. Bu nedenle epileptik odak ile diğer beyin bölgeleri arasında kurulan sinaptik bağlantılar epileptik nöbet aktivitesi açısından önemlidir. TSP-1 geninden yoksun farelerde PTZ ile uyarılan nöbetlere duyarlılığın arttığı ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesi miktarının azaldığı belirtilmektedir (Mendus ve diğ., 2015). Bir diğer çalışmada da WAG/Rij sıçanlarda ventrobazal talamus TSP-1 mRNA düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu vurgulanmıştır (Santolini ve diğ., 2017). TSP'lerin sinaptogenezdeki bu etkileri göz önüne alındığında, epileptogenezde çelişkili sonuçlara yol açtığı görülmektedir.

2.5.4. Serotonin (5-HT) ve Epilepsi

Serotonin, rafe çekirdeklerinde sentezlenen monoaminerjik bir nörotransmitterdir (Dahlström ve Fuxe, 1964). Hayvan ve insan çalışmalarında, serotonerjik yollardaki yapısal veya fonksiyonel anormalliklerin, uyku bozuklukları, anksiyete, duygu durum bozuklukları, majör

depresyon, panik ve intiharı da içeren nöropsikiyatrik patolojilere yol açabileceği gösterilmiştir (Hensler, 2010; Hale ve diğ., 2013; van Heeringer ve Mann, 2014; Boakye ve diğ., 2015).

Yapılan çalışmalarda 5,7-dihidroksitriptaminli nörotoksik lezyonların, radyofrekans lezyonlarının veya p-klorofenilalanin (pCPA) ile serotonin sentezinin seçici olarak inhibe edildiği durumda, merkezi serotonin miktarı azalan sıçanlarda nöbet duyarlılığının arttığı, serotonerjik nöronların nöbet aktivitesini baskıladığı ileri sürülmektedir (Browning ve diğ., 1978; Racine ve Coscina, 1979). Genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanların 5-HT nörotransmisyonunda çeşitli doğal anormalliklere sahip olduğu ve bu hayvanlarda 5-HT azalmasının nöbet duyarlılığı ve nöbet şiddetinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (Jobe ve diğ., 1986; Dailey ve diğ., 1992; Clough ve diğ., 1996; Jobe ve Dailey, 2000). Maia ve diğ. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, serotonin azlığının sıçanlarda kainik asitle oluşturulan epileptik nöbetlere bağlı hipokampal nöron kaybı ve mekânsal bellek bozukluklarını artırdığını göstermişlerdir.

2.5.5. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve Epilepsi

Nöroinflamasyonun epilepsi ile uyarılabilir olduğu ve epilepsi patogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir (Miskin ve Hasbani, 2014). Bu nedenle, anti-inflamatuar ilaçların, epileptik nöbetlerin önlenmesi ve tedavisi için bir seçenek olabileceği ifade edilmektedir (Borham ve diğ., 2016).

TNF- α merkezi sinir sisteminde iki reseptörünü (p55 ve p75) aktive ederek hücre içi sinyal yollarını düzenleyebilmektedir (Loetscher ve diğ., 1991; Mukai ve diğ., 2009). P55 reseptörü, programlanmış hücre ölümünün aktivasyonunda rol oynarken, p75 reseptörleri, nükleer faktör Kappa B (NF-kB) sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir (Natoli ve diğ., 1997; Sheng ve diğ., 2005). NF-kB ise sinir sistemi üzerindeki etkilerini sinaptogenezin düzenlenmesi, akson ve dendrit büyümesi üzerine etki ederek gerçekleştirmektedir.

Sıçanlarda amigdala kindling ile uyarılan nöbetler sonrasında, parietal, prefrontal ve piriform kortekste, amigdalada ve hipokampusta TNF- α mRNA seviyelerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (Plata-Salamán ve diğ., 2000; Godlevsky ve diğ., 2002). Buna karşın rekombinant fare TNF- α (2.5 ve 15.0 pmol/25 g 7 fare) intrahipokampal enjeksiyonu yapılan farelerde nöbetlerin inhibe olduğu rapor edilmiştir (Balosso ve diğ., 2005). Bir başka çalışmada ise amigdala kindling oluşturulan sıçanlarda TNF- α (5 mg/kg/i.p.) uygulamasının epileptiform

deşarj süresini uzattığı gösterilmiştir (Shandra ve diğ., 2002). PTZ-kindling, TNF- α ve öğrenme ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Epilepsi insanlığın çözüm bekleyen önemli problemlerinden biri olarak hala yerini korumaktadır. Epilepside rol oynayan moleküler süreçler ve bunların stresle, doğal olarak ilk akla gelen stres hormonu olan glukokortikoidlerle etkileşimi hala üzerinde netlik sağlanamamış durumdadır. Epilepsiye eşlik eden anksiyete, öğrenme ve bellek süreçlerinin GK'lerle ilişkisi üzerine oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızla sıçanlarda bulunan doğal bir glukokortikoid olan kortikosteronun ve glukokortikoid reseptör inhibitörü mifepristonun epileptik nöbetler, öğrenme ve bellek süreçleriyle birlikte hayvanların anksiyete düzeyleri üzerindeki etkilerini, davranışsal, biyokimyasal ve histolojik verilerle açıklamayı hedefledik.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamızda ağırlıkları 250 g-300 g aralığında olan 66 adet erkek *Wistar albino* sıçan kullanıldı. Deneyler öncesinde ve deneysel çalışmalar süresince hayvanlar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezinde kontrollü koşullar altında (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde, 22-24 °C) plastik kafeslerde, su ve besin kısıtlaması olmaksızın, standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendiler. Hayvanlar üzerinde yapılan tüm deneysel uygulamalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2018/243 sayılı iznine bağlı olarak gerçekleştirildi.

Deneylere başlamadan önce hayvan ağırlıkları tespit edildi ve homojen bir şekilde gruplara dağılımı yapılarak proje çalışmamızda öngörülen 6 grup oluşturuldu. Deneysel süreçler her gün sabah 09:00-13:00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızda gruplara göre uygulanan madde doz ve süreleriyle yapılan gözlemler aşağıda yer almaktadır (Şekil 3.1).

3.2. DENEYSEL ÇALIŞMA PROGRAMI VE YAPILAN UYGULAMALAR

Deneylerimizde kullandığımız kortikosteron (Santa Cruz Biotechnology, Inc. / USA) ve mifepriston (Abcam plc / UK) %20 dimetil sülfoksit (DMSO)+%80 fizyolojik tuzlu su (FTS, %0.09) içerisinde çözüldükten sonra subkutan enjeksiyon yoluyla hayvanlara uygulandı.

	KONTROL	DMSO	PTZ	CORT+PTZ	MİF+PTZ	MİF+CORT+PTZ
FTS	0,5 ml/26 doz					
DMSO		0,5 ml/26 doz				
PTZ			30 mg/kg/14 doz	30 mg/kg/14 doz	30 mg/kg/14 doz	30 mg/kg/14 doz
CORT				10 mg/kg/26 doz		10 mg/kg/26 doz
MİF					5 mg/kg/26 doz	5 mg/kg/26 doz
Davranışsal Testler	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi					
	Açık Alan Testi					
	Morris Su Labirenti Testi					

Şekil 3.1: Deneysel çalışma sürecinde gruplara göre uygulanan maddeler ve davranış testleri.

1. Kontrol Grubu (KONTROL) (n:11): Her gün 0,5 ml FTS intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu yapıldı (26 doz).

2. PTZ Kindling Grubu (PTZ) (n:11): Gün aşırı 30 mg/kg PTZ /0,5 ml FTS i.p. enjeksiyonu yapıldı (14 doz). PTZ enjeksiyonu yapılmayan günlerde 0,5 ml FTS i.p. enjeksiyonu yapıldı (12 doz).

3. PTZ Kindling+Kortikosteron Grubu (CORT+PTZ) (n:11): Her gün 10 mg/kg kortikosteron/0,5 ml (%20 DMSO+%80 FTS) subkutan (s.k.) enjeksiyonu yapıldı (26 doz). Kortikosteron enjeksiyonundan 1 saat sonra gün aşırı 30 mg/kg PTZ/0,5 ml FTS i.p. enjeksiyonu yapıldı (14 doz).

4. PTZ Kindling+Mifepriston Grubu (MIF+PTZ) (n:11): Her gün 5 mg/kg mifepriston/0,5 ml (%20 DMSO+%80 FTS) s.k. enjeksiyonu yapıldı (26 doz). Mifepriston enjeksiyonundan 1 saat sonra gün aşırı 30 mg/kg PTZ/0,5 ml FTS i.p. enjeksiyonu yapıldı (14 doz).

5. PTZ Kindling+Kortikosteron+Mifepriston Grubu (MIF+CORT+PTZ) (n:11): Her gün 5 mg/kg mifepriston/0,5 ml (%20 DMSO+%80 FTS) s.k. enjeksiyonu yapıldı (26 doz). Mifepriston enjeksiyonundan 30 dakika sonra 10 mg/kg kortikosteron/0,5 ml (%20 DMSO+%80 FTS) s.k. enjeksiyonu yapıldı (26 doz). Kortikosteron enjeksiyonundan 1 saat sonra, gün aşırı 30 mg/kg PTZ/0,5 ml FTS i.p. enjeksiyonu yapıldı (14 doz).

6. DMSO Kontrol Grubu (DMSO) (n:11): Her gün subkutan 0,5 ml DMSO (%20 DMSO+%80 FTS) s.k. enjeksiyonu yapıldı (26 doz).

Deneyle süresince tüm epileptik gruplarda PTZ enjeksiyonunu takiben gelişen epileptik nöbetler 30 dakika gözlemlendi ve nöbetler Racine'in (1972) skalasına göre skorlandı (Acar ve diğ., 2021; Pala ve diğ., 2022). Racine'in epileptik nöbet skalası:

0. Evre: Cevap yok; **1. Evre:** Kulak hareketleri yüzde kısa kasılmalar; **2. Evre:** Kısa miyoklonik vücut kasılmaları; **3. Evre:** Miyoklonik kasılmalar, ön ekstremitelerde konvülsiyonlar; **4. Evre:** Tonik-klonik nöbetler; **5. Evre:** Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve postur duruşunun kaybı (Acar ve diğ., 2021). PTZ enjeksiyonu ile ilk nöbet davranışları gözleneneye kadar geçen süre **nöbet latansı**, bir dakikada gözlemlenen klonus sayısı **nöbet frekansı** olarak kabul edilerek kaydedildi (Acar ve diğ., 2021).

3.3. DAVRANIŞ TESTLERİNİN YAPILMASI

3.3.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

EPM testi hayvanların anksiyeteye yatkınlıklarını ölçmekte kullanılan bir testtir (MacLellan ve diğ., 2009). Kemirgenlerin meraklı ve yüksekte korkan doğasını temel alan test, karşılıklı iki kolu açık, iki kolunda ise yanları duvar ile kapalı olan bir düzenek kullanılarak yapılmaktadır (Shi ve diğ., 2021). Duvar ile çevrili kol kapalı kol, yanları açık olan kol ise açık kol olarak adlandırılmaktadır. Sıçanlar için labirentin ölçüleri 50 cm x 10 cm x 50 cm olup yerden yüksekliği 80 cm olarak uygulanmaktadır (MacLellan ve diğ., 2009). Hayvanların merak duygusu onları açık kolu keşfetmeye yöneltirken, diğer taraftan yükseklik korkuları açık koldan kaçınmalarına neden olmakta ve bu durum hayvanlarda kaygı oluşumuna yol açmaktadır.

Testin uygulandığında labirentin orta noktasına yüzleri açık kola dönük olarak bırakılan hayvanların 5 dakika süresince labirentte serbestçe dolaşmalarına izin verilmektedir (Zubcevic ve diğ., 2018). Hayvanların açık ve kapalı kollara giriş sayıları, açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süreler kaydedilmektedir. Sıçanlar için temel alınan açık kola giriş sayısı en az üç ve açık kolda geçirilen süre ise en az toplam sürenin %30'u olarak kabul edilmektedir (Shimizu ve diğ., 2018; Shi ve diğ., 2021). Test sonuçları yorumlanırken hayvanların açık kola giriş sayıları ve açık kolda geçirilen süre yüzdeleri daha düşük anksiyete eğilimleri olduğuna işaret ederken, kapalı kollarda geçirilen süre ve giriş sayıları ise daha yüksek anksiyete düzeyine karşılık gelmektedir (Walf ve Frye., 2007). Yapısal geçerliliği kanıtlanmış bir test olan EPM testinde anksiyojenik maddelerin açık kollarda geçirilen süreyi azaltırken, anksiyolitik maddelerin ise açık kollarda geçirilen süreleri artırdığı gösterilmiştir (Pellow ve diğ., 1985; Walf ve Frye., 2007).

Kortikosteron ve mifepriston enjeksiyonlarıyla birlikte uygulanan PTZ kindling süreci sonrasındaki ilk gün EPM testi yapıldı (Terzioğlu-Uşak ve diğ., 2018). Bu test yerden 80 cm yükseltilmiş, 120 cm-15 cm ölçülerinde, iki kolu kapalı iki kolu açık olan, artı şeklinde bir labirent kullanılarak yapıldı (Şekil 3.2). Hayvanlar bu labirentin orta noktasına bırakıldılar ve 5 dakika süresince, bu labirent üzerindeki davranışları kamera ile kaydedildi. Deneyler süresince elde edilen kamera kayıtlarının EthoVision XT 11.5 (Noldus Information Technology) programı aracılığı ile analizi yapıldı. Bu kayıtlardan deney hayvanlarının açık ve kapalı kollarda geçirdikleri toplam süre, açık ve kapalı kollara yaptıkları giriş sayıları, test

süresince kat ettikleri mesafe parametreleri tespit edilerek anksiyete benzeri davranışları değerlendirildi.



Şekil 3.2: Yükseltilmiş artı labirent testi.

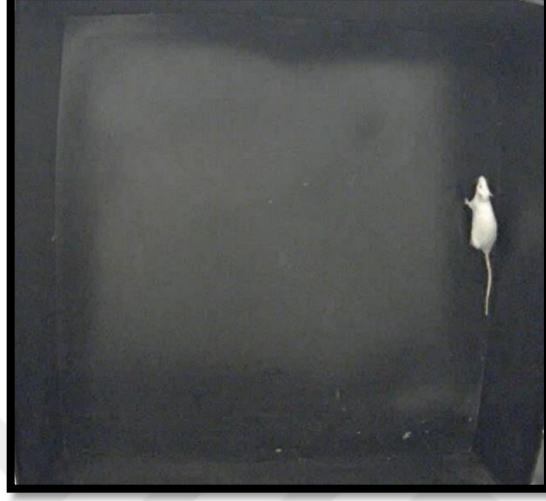
3.3.2. Açık Alan Testi

Kemirgenlerde oluşan anksiyete benzeri duygu durumunu saptamak için tercih edilen testlerden biri olan OF testi, etrafı duvar ile çevrili ve üstü açık kare ya da daire biçimindeki bir alana bırakılan hayvanların, çevre ya da orta alanda serbestçe hareket etmeleri prensibine dayanmaktadır (Seibenhener ve Wooten, 2015). Test kemirgenlerin meraklı doğalarına bağlı olarak düzeneğin merkezini görmek istemelerine karşın, kendilerini daha rahat hissedecekleri kenar alanlarda vakit geçirme isteklerinden doğan ikilemin anksiyete oluşturması durumunu değerlendirmektedir (Shi ve diğ., 2021).

Hayvanların düzeneğin merkezinden kaçınarak duvarlarına yakın hareket etmelerinin (tigmotaksi) yüksek anksiyete ile ilişkilendirildiği test ile ayrıca hayvanların test sırasındaki hızları, dışkılama sayıları, yürüdükleri toplam mesafe gibi parametrelerin de lokomotor aktivitelerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (La-Vu ve diğ., 2020).

Davranış deneylerinin ikinci günü OF testi uygulandı (Elibol ve diğ., 2019). Test 45 cm yüksekliğinde 120 cm-120 cm ölçülerinde kare şeklindeki bir düzenek kullanılarak yapıldı (Şekil 3.3). Hayvanlar düzeneğe bırakıldı ve davranışları 10 dakika süresince kamera ile kaydedildi. Deneylerden elde edilen kamera kayıtlarının EthoVision XT 11.5 (Noldus Information Technology) programı aracılığı ile analizi yapıldı. Bu kayıtlardan deney

hayvanlarının kenar ve orta alanda geçirdikleri toplam süre, kenar ve orta alana yaptıkları giriş sayıları, test süresince kat ettikleri mesafe parametreleri tespit edilerek anksiyete benzeri davranışları değerlendirildi.



Şekil 3.3: Açık alan testi.

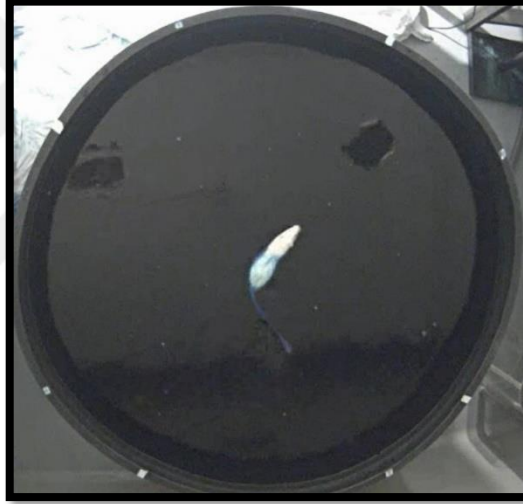
3.3.3. Morris Su Labirenti Testi

Deney hayvanlarının dairesel bir havuzda, organik gıda boya ile opaklaştırılan suyun içerisine yerleştirilen gizli platformun yerini öğrenmesini temel alan, mekansal öğrenme ve bellek hakkında en yaygın kullanılan davranışsal sinirbilim testidir (D'Hooge ve De Deyn., 2001).

Toplam 5 gün süren testin öğrenme deneylerinde (ilk 4 gün) hayvanlar havuzun farklı kadrantlarından suya bırakılarak, 60 saniye içerisinde platformu bulması beklenmekte ve bu işlem günde 5 kez tekrar edilmektedir. Deneyin beşinci günü (prob test), içerisinde platformun olmadığı aynı havuza bırakılan hayvanlara altmış saniye verilir ve havuzdaki davranışları kayıt altına alınmaktadır (Kaptan, 2018). Literatür incelendiğinde testte uygulanan toplam öğrenme gün sayısı, günler içerisinde yapılan tekrar sayısı ve prob test için hayvanlara verilen süreler farklılık gösterebilmektedir (Inostroza ve diğ., 2011; Nichols ve diğ., 2013; Andersen ve diğ., 2021). Deney süresince su sıcaklığının 25 ± 1 °C kalmasına dikkat edilir ve hayvanlar sudan her çıkarıldıklarında hızlıca kurutulmaktadır (Shi ve diğ., 2021).

Testin öğrenme günlerinde hayvanların platforma ulaşma sürelerinin kısalması ile mekânsal belleğin oluştuğu ve platformu bulma süresiyle mekânsal öğrenme ve bellek yeteneklerinin ters orantılı olduğu düşünülmektedir (Shi ve diğ., 2021). Kontrol grubu sıçanlarında platformu bulma süreleri yaklaşık 15 saniye olarak gözlemlenmektedir (Singh ve diğ., 2017).

Çalışmamızda açık alan testinden sonraki 5 gün süresince MWM testi uygulandı (Kaptan ve diğ., 2019; Kilic ve diğ., 2021). Bu test için karanlık bir odaya yerleştirilen 150 cm çapında ve 60 cm yüksekliğe sahip, yuvarlak, siyah bir havuzun içi 24 ± 2 °C sıcaklığındaki suyla 45 cm yüksekliğe kadar dolduruldu (Şekil 3.4). Havuz hayali 4 eşit kadrana (çeyrek alan) bölündü. 10 cm x 10 cm'lik siyah, kare platform kadrانlardan birinin merkezine su yüzeyinin 1-2 cm altında kalacak şekilde yerleştirildi.



Şekil 3.4: Moris su labirenti testi.

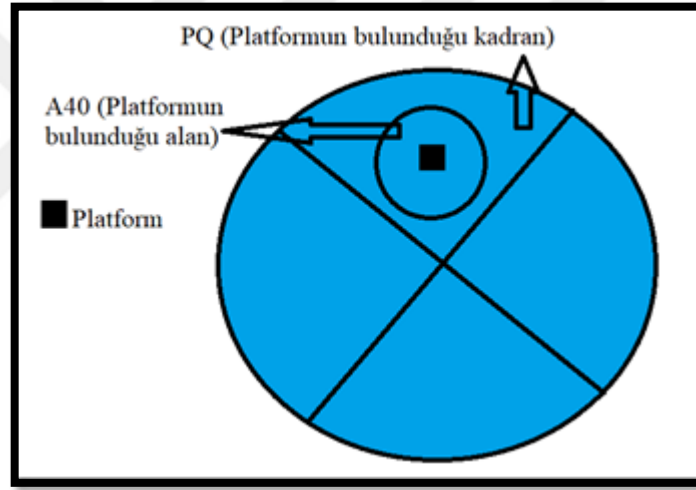
Bu testin ilk dört günü hayvanların su dolu havuzun içerisindeki gizli platformu bulup üzerine çıkarak sudan kaçmayı öğrenmeleri sağlandı. Bu doğrultuda hayvanlar her gün 5 kez havuzun farklı yerlerinden, yüzleri havuz duvarına bakacak şekilde, suya bırakıldı. Hayvanların bir dakika içerisinde platformu bulmaları beklendi. Hayvanlar platformu bulduklarında sudan çıkarılarak kurutuldu. Birinci gün platformun yerini bulan hayvanlar platform üzerinde 20 saniye bekletildi ve platformu bulamayan hayvanlara yardım edildi. Bu uygulama diğer günlerde yapılmadı. Her bir deneme sonrasında hayvanların dinlenmesi için 5 dakika beklendi.

Testin beşinci gününde ise prob test olarak adlandırılan bellek testi uygulandı. Prob test günü suda gizlenen platform çıkarıldı. Hayvanlar platformun bulunduğu kadranın karşı kadrانından,

yüzleri havuz duvarına bakacak şekilde suya bırakıldı ve bir dakika süresince hayvanların sudaki davranışları izlendi.

MWM testinin tüm aşamalarında hayvanların davranışlarının kamera kaydı alındı. Deney kayıtlarının EthoVision XT 11.5 (Noldus Information Technology) programı aracılığı ile analizi yapıldı. Bu kayıtlardan deney hayvanlarının süratleri, platformu bulma süreleri, havuz içerisinde yüzdükleri toplam mesafe parametreleri tespit edilerek öğrenme ve bellek süreçleri değerlendirildi.

MWM testinde kullanılan düzenek ve test bulgularında bahsi geçen Platform, platformun bulunduğu kadran olan PQ alanı ve platformun bulunduğu dairesel alan olan A40 alanı aşağıdaki görselde belirtilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Morris su labirenti testi düzeneği şematik gösterimi.

3.4. DENEYLERİN SONLANDIRILMASI VE DOKULARIN ALINMASI

MWM prob testi sonrasında, tüm gruplara yukarıda belirtildiği gibi madde enjeksiyonları yapıldı. PTZ doğrulama dozu enjeksiyonunu takiben gelişen epileptik nöbetler 30 dakika gözlemlendi ve nöbetler Racine'nin skalasına göre skorlandı (Acar ve diğ., 2021).

PTZ enjeksiyonundan 1 saat sonra hayvanlara ketamin-ksilazin anestezisi altında ötenazi uygulandı. Deney sonunda biyokimyasal çalışmalarda kullanılacak hayvanların kalplerinden alınan kan örnekleri 10 dakika 3000 rpm devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma

örnekleri ependorf tüplere alındı ve ELISA testlerinde kullanılmaya kadar -80 °C’de saklandı (Kapucu ve diğ., 2020).

Deney sonunda biyokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere her bir gruptan 7 hayvanın hipokampus dokuları -80 °C’ye kaldırıldı. Histolojik ve immunohistokimyasal çalışmalarda kullanılmak üzere her bir gruptan 4 hayvanın beyinleri kardiyak perfüzyon yöntemi ile perfüze edilerek %10 nötral formaline alındı ve çalışılmak üzere saklandı (Kapucu ve diğ., 2020).

3.5. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMALARIN YAPILMASI

Deney gruplarından alınan hipokampus dokuları homojenize edildi. Elde edilen süpernatantlarda ve plazma örneklerinde BDNF (Bioassay Technology Laboratory, China), CREB (Bioassay Technology Laboratory, China), TSP-1 (Bioassay Technology Laboratory, China), serotonin (Bioassay Technology Laboratory, China), kortikosteron (Bioassay Technology Laboratory, China) ve TNF- α (Bioassay Technology Laboratory, China) biyokimyasal belirteçleri, ELISA test kitleri ile üretici firmanın talimatlarına uygun olarak çalışıldı (Acar ve diğ., 2021; Kapucu ve diğ., 2020).

3.5.1. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Oda sıcaklığına getirilen tüm ELISA test kitleriyle biyokimyasal belirteçler çalışılırken öncelikle her bir kite ait standart çözeltiler elde edildi. Bunun için kit içerisinde bulunan stok çözeltisi belirtilen protokole uygun şekilde standart seyreltici kullanılarak standart örnekleri hazırlandı.

3.5.2. Çalışma Protokolü

Standart çözeltilerin hazırlanmasının ardından tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Standartlardan alınan 50 μ l örnekler kuyucuklara konuldu. Örneklerden ise 40 μ l alınarak üzerine 10 μ l çalışılan moleküle özgün antikorlar kuyucuklara eklendi. Ardından standartların ve örneklerin içinde bulunduğu tüm kuyucuklara 50 μ l streptavidin-HRP (Yaban turpu peroksidazı) çözeltisi ilave edilerek 37 °C sıcaklıkta 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm kuyucuklar yıkama tamponuyla yıkandı. Daha sonra 50 μ l standart çözelti A ve 50 μ l standart çözelti B kuyucuklara eklenerek 37 °C sıcaklıkta 10 dakika karanlıkta inkübe

edildi. Son olarak 50µl durdurma çözeltisi kuyucuklara eklendikten 10 dakika sonra 450nm dalga boyunda ELISA okuyucuda kuyucuklar okutulurken absorbanans değerleri tespit edildi.

3.5.3. Standart Grafiklerinin Çizilmesi

Standart çözeltilere ait absorbanans değerlerinden yararlanılarak konsantrasyon-absorbanans değeri doğrusal ilişkisini gösteren standart grafikleri Microsoft Excel programı yardımıyla çizildi. Standart grafiklerine ait R² değerlerinin bire yakınlıkları kontrol edildi ve grafiklerin denklemleri tespit edildi. Her bir biyokimyasal örneğe ait standart grafiğin denkleminde yararlanılarak örneklere ait absorbanans değerlerinin konsantrasyon karşılıkları saptandı. Biyokimyasal parametrelere ait elde edilen verilerin istatistiksel olarak analizleri ve değerlendirilmeleri yapıldı.

3.6. HİSTOLOJİK ÇALIŞMALARIN YAPILMASI

Histolojik çalışmalar için gruptan alınan dörder hayvana ait beyin dokuları perfüzyon yoluyla kısmen fikse edildikten sonra %10'luk nötral formalin çözeltisinde korundu. Bu işlemden kırk sekiz saat sonra beyin dokuları %70 etanol çözeltisine alındı. Etanol çözeltisi birkaç kez değiştirilerek fiksatifin uzaklaştırılması sağlandı. Ardından beyin dokuları yükselen alkol serilerinden geçirilip ksilolde saydamlaştırıldıktan sonra 58 °C parafine gömüldü. Parafine gömülü dokulardan Cut-Slee 2125 mikrotomuyla 7 µm kalınlığında kesitler alınarak histolojik boyama prosedürü uygulandı.

3.6.1. Luxol Fast Blue Boyama

Ksilen yardımıyla deparafinize edilen kesitler ardından inisi alkol serilerinden geçirilerek distile suyla yıkandı. Ardından Luxol fast blue solüsyonu (Bio-Optica Luxol Fast Blue, Histological Staining Kit, Kod:04-200812) eklenen kesitler 37 °C etüvde bir gece inkübasyona alındı (Mousavi Majd ve diğ., 2018). İnübasyon sonrasında kesitler %95 etanol çözeltisi içerisinde kristalize yapılar eriyinceye kadar bekletildi. Bu işlemden sonra distile su ile yıkanan kesitlere lityum karbonat eklendi ve 30s bekletildi. Ardından kesitler renksiz arka plan oluşuncaya kadar %70 etanolde bekletildi ve daha sonra distile su ile iki kez yıkandı. Bu aşamadan sonra kesitlere krezil viyole çözeltisi damlatılarak yirmi dakika bekletildi. En son kesitler %95 etanolde Nissl cisimcikleri pembeleşip belirginleştikten sonra %100'lük etanol ile

dehidre edilip entellan yardımıyla lameller kapatılarak kalıcı preparat hazırlandı (Mousavi Majd ve diğ., 2018).

Kalıcı preparatlar üzerinde yapılan mikroskopik incelemeler 40x objektif ve 10x oküler büyütmesinde hipokampal DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin her biri için belirlenen farklı 10'ar adet bölgedeki ortalama hücre sayıları tespit edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapılarak histolojik bulgular oluşturuldu. Gruplara ait hipokampal DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerini yansıtabilecek örneklerin fotoğraf çekimi yapıldı.

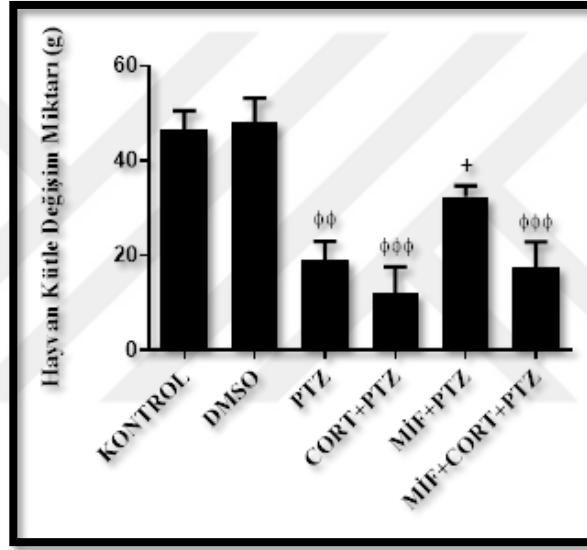
3.7. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

Çalışmalarımız sonucunda elde edilen epileptik nöbetlere ait latans, evre ve frekans değerleri, davranış deneyleri sonuçlarıyla biyokimyasal ve histolojik çalışmaların sonucunda elde edilen tüm veriler, ortalama±standart sapma (SD) olarak tespit edildi. Grupların dağılımının, normal dağılıma uygunluğunun test edilmesini takiben çalışmalar sonucunda elde edilen tüm veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrasında Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi ile istatistiksel analizi yapıldı. Sonuçlara ait $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için Instant İstatistiksel Paket Programı (Instant Graphad Software, San Diago, CA, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Hayvanlar deney süresince düzenli olarak gözlemlendi ve kütleleri tespit edildi. Epileptik nöbet skorları, davranış testlerinin (MWM testi, EPM testi, OF testi) sonuçları, biyokimyasal ve histolojik çalışmaların sonuçları istatistiksel analizleri yapılarak değerlendirildi.

4.1. DENEY GRUPLARINDAKİ HAYVANLARIN KÜTLE DEĞİŞİMLERİ



Şekil 4.1: Deney gruplarındaki hayvanların kütlelerindeki değişimlerin karşılaştırılması. (φφ) $p<0.01$ ve (φφφ) $p<0.001$ Kontrol grubuna göre, (+) $p<0.05$ CORT+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.

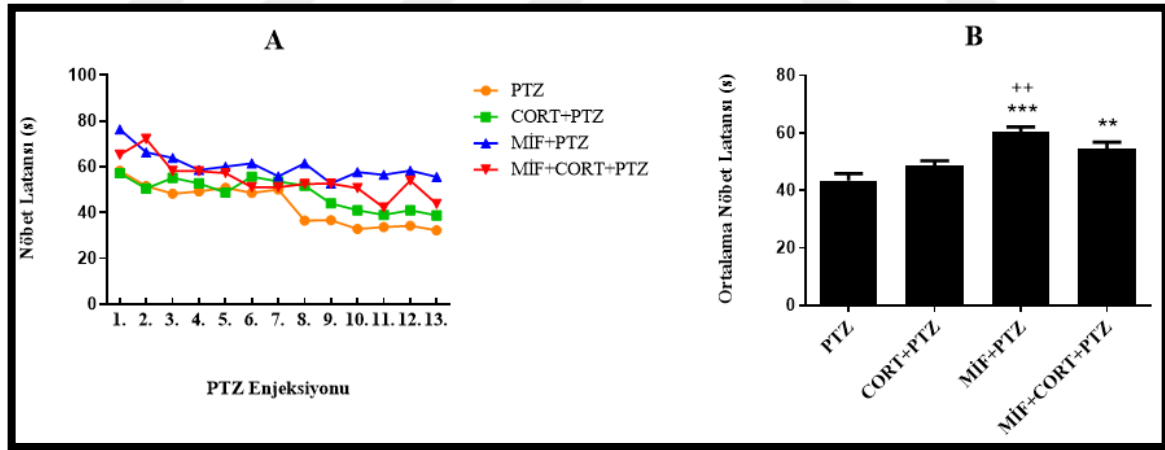
Deney grupları kütle değişimleri incelendiğinde PTZ ($p<0,01$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MIF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarında Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az kütlece artış görüldü (Şekil 4.1). Buna karşın MIF+PTZ grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilemezken, MIF+PTZ grubunda CORT+PTZ ($p<0,05$) grubundan anlamlı olarak daha fazla kütlece artış gözlemlendi (Şekil 4.1).

4.2. PTZ-KİNDLİNG EPİLEPTİK NÖBET ANALİZLERİ

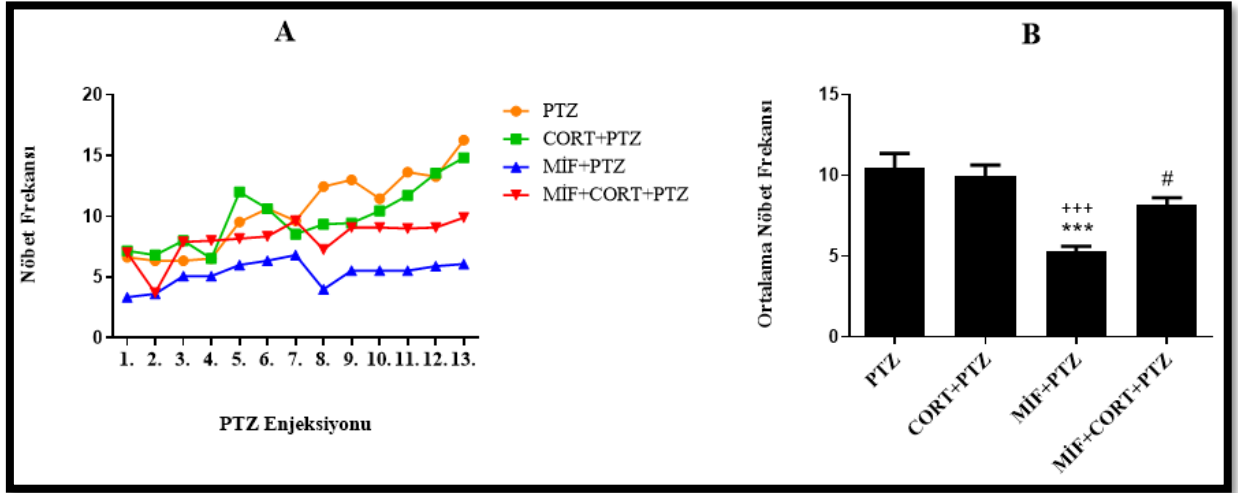
Kronik olarak PTZ uygulanan sıçanların nöbet latansları azalırken, nöbet frekansının ve şiddetinin arttığı görüldü (Şekil 4.2; Şekil 4.3; Şekil 4.4; Tablo 4.1). PTZ uygulanan sıçanlara

CORT uygulanmasının nöbet latansı, frekansı ve nöbet şiddeti değerleri üzerine etki etmediği sonucuna ulaşıldı (Şekil 4.2; Şekil 4.3; Şekil 4.4; Tablo 4.1). Tüm gruplar karşılaştırıldığında, MİF+PTZ grubu epileptik nöbet latansı değerleri PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 4.2; Tablo 4.1). Aynı grubun (MİF+PTZ) nöbet frekansı değerlerinin ise PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,05$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.3). Aynı zamanda, MİF+PTZ grubu nöbet şiddeti değerlerinin PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4).

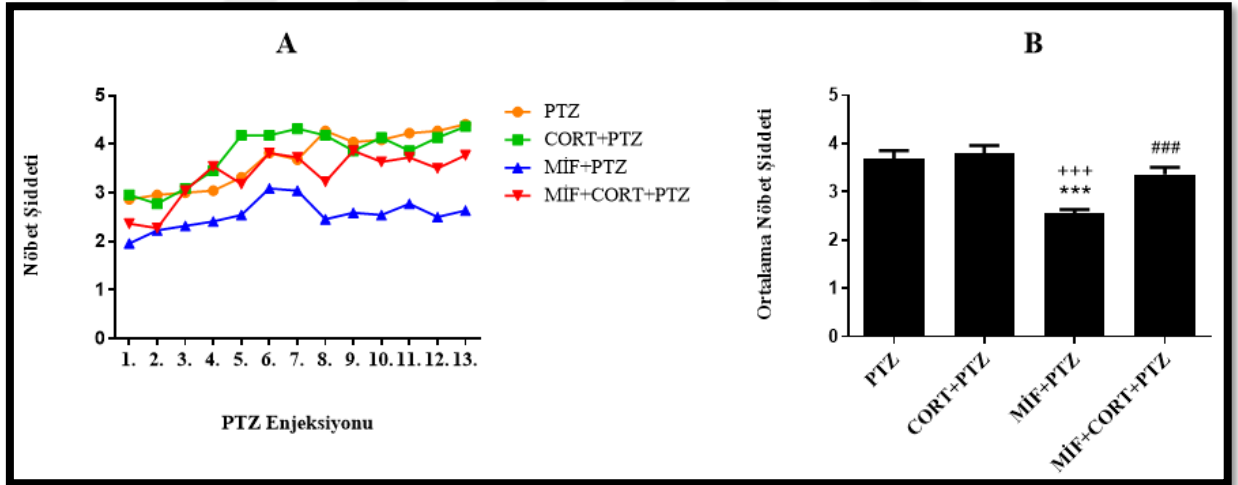
PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları karşılaştırıldığında, MİF+CORT+PTZ grubunun nöbet latansı değerlerinin anlamlı olarak ($p<0,01$) daha yüksek (Şekil 4.2) ve MİF+CORT+PTZ grubunun 8, 9, 11 ve 13.günlerde nöbet frekansı değerlerinin PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük ($p<0,01$) olduğu görüldü (Şekil 4.3). MİF+CORT+PTZ grubunun nöbet şiddeti açısından değerlendirildiğinde PTZ grubundan anlamlı olarak farklı olmadığını gözlemlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.2: PTZ-Kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet latansı değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet latansı değerlerini göstermektedir. (**) $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.



Şekil 4.3: PTZ-kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet frekansı değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet frekansı değerlerini göstermektedir. (***), p<0,001 PTZ grubuna göre, (++++) p<0,001 CORT+PTZ grubuna göre, (#) p<0,05 MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.



Şekil 4.4: PTZ-kindling model oluşturulurken gözlenen nöbet şiddeti değerleri. (A) PTZ uygulanan günlerdeki, (B) ortalama nöbet şiddeti değerlerini göstermektedir. (***), p<0,001 PTZ grubuna göre, (++++) p<0,001 CORT+PTZ grubuna göre, (###) p<0,001 MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.

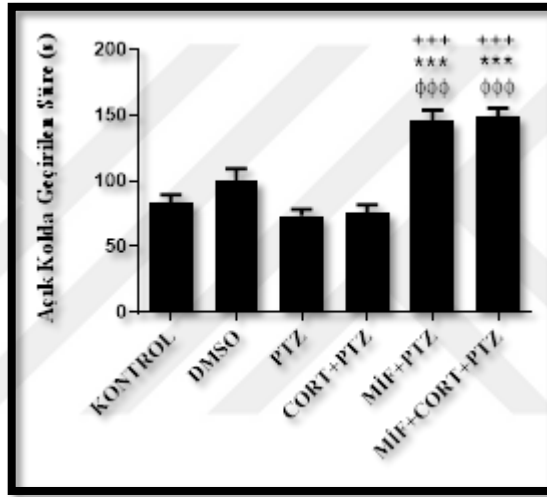
Tablo 4.1: Epileptik nöbet skorlarına ait ortalama±standart sapma değerleri.

	PTZ	CORT+PTZ	MİF+PTZ	MİF+CORT+PTZ
Nöbet Latansı (s)	43,34±8,67	48,42±5,78	60,41±5,78	54,55±7,71
Nöbet Frekansı	10,44±3,14	9,93±2,48	5,30±1,01	8,17±1,53
Nöbet Şiddeti	3,69±0,55	3,80±0,52	2,54±0,29	3,36±0,50

4.3. ANKSİYETE TESTLERİ ANALİZLERİ

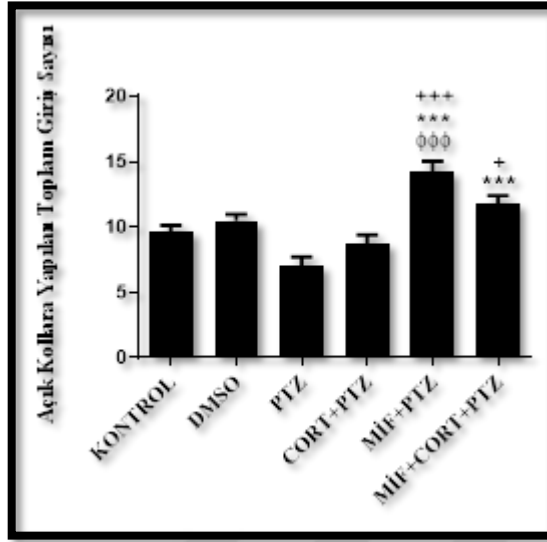
4.3.1. Yükseltiştir Artı Labirent Testi Bulguları

PTZ ve CORT+PTZ gruplarının, açık kollarda geçirilen toplam süre açısından, Kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi (Şekil 4.5). EPM testinde MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının; Kontrol ($p<0,001$), PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha uzun süre açık kollarda zaman geçirdiği görüldü (Şekil 4.5).



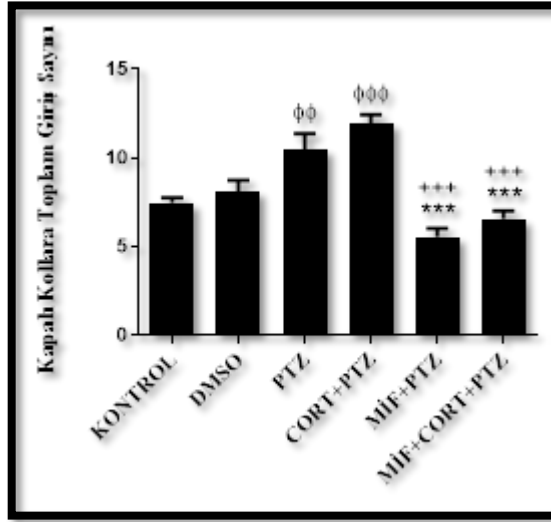
Şekil 4.5: Gruplarda yükseltiştir artı labirent testinde açık kollarda geçirilen toplam süre. (φφφ) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

EPM testinde PTZ ve CORT+PTZ gruplarının açık kollara yapılan giriş sayıları açısından Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmadığı gözlemlendi (Şekil 4.6). MİF+PTZ grubunun bireylerinin açık kola yaptığı giriş sayısı, Kontrol ($p<0,001$), PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha fazla sayıda olduğu görüldü. Ayrıca aynı parametre ele alındığında; MİF+CORT+PTZ grubunun da PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,05$) gruplarından anlamlı olarak daha fazla sayıda açık kola giriş yaptığı gözlemlendi (Şekil 4.6).

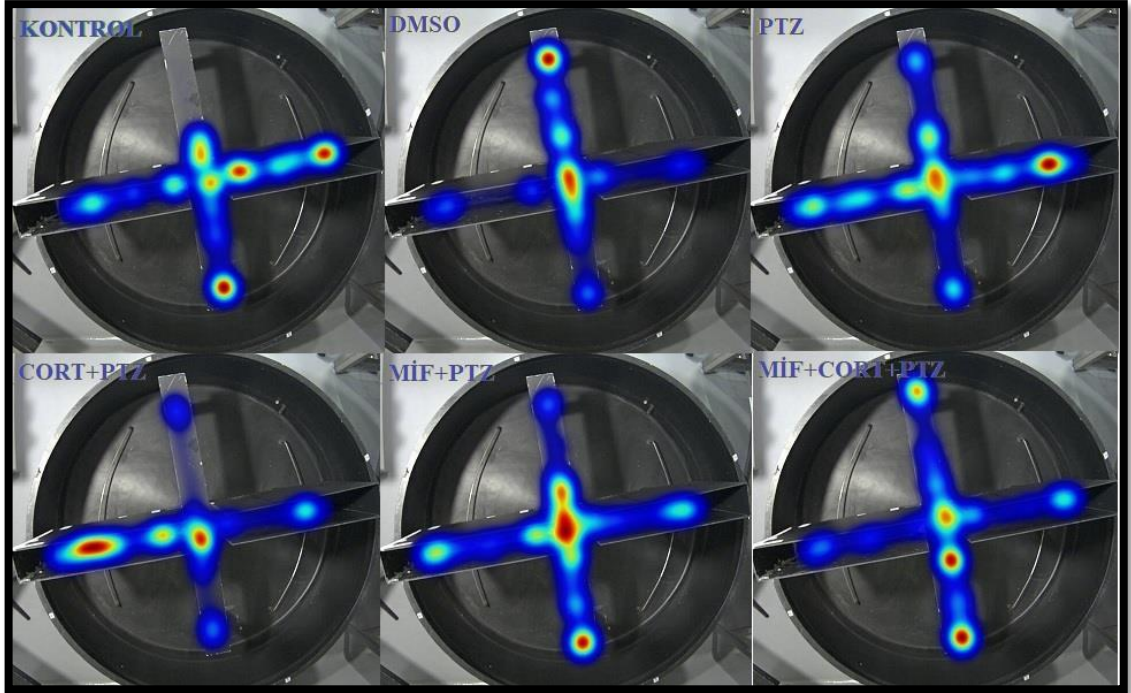


Şekil 4.6: Grupların yükseltilmiş artı labirent testi açık kollara yapılan toplam giriş sayısı. (φφφ) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+) $p<0,05$ ve (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

EPM testinde gruplara ait kapalı kollara yapılan giriş sayıları Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; PTZ ($p<0,01$) ve PTZ+CORT ($p<0,001$) gruplarının anlamlı olarak daha fazla sayıda kapalı kollara giriş yaptıkları sonucuna ulaşıldı (Şekil 4.7). Buna karşın MIF+PTZ ve MIF+CORT+PTZ gruplarının kapalı kollara yaptıkları giriş sayılarının PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.7). EPM testinde deney gruplarına ait örnek ısı haritası görüntüleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.8).



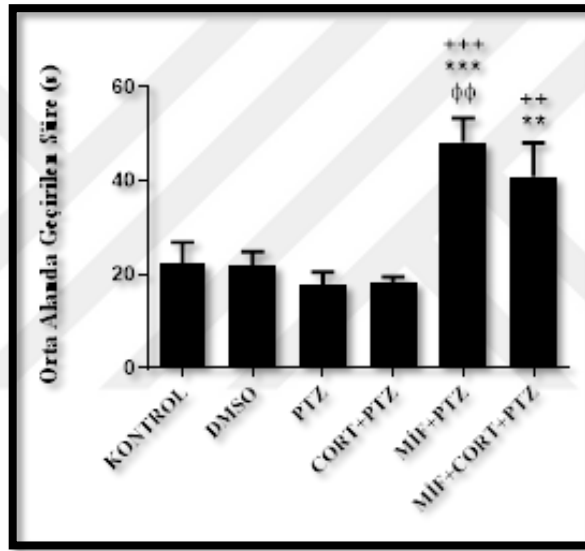
Şekil 4.7: Grupların yükseltmiş artı labirent testi kapalı kollara yapılan toplam giriş sayıları. (φφ) $p<0,01$ ve (φφφ) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.



Şekil 4.8: Deney gruplarına ait yükseltmiş artı labirent testi örnek ısı haritası görüntüleri.

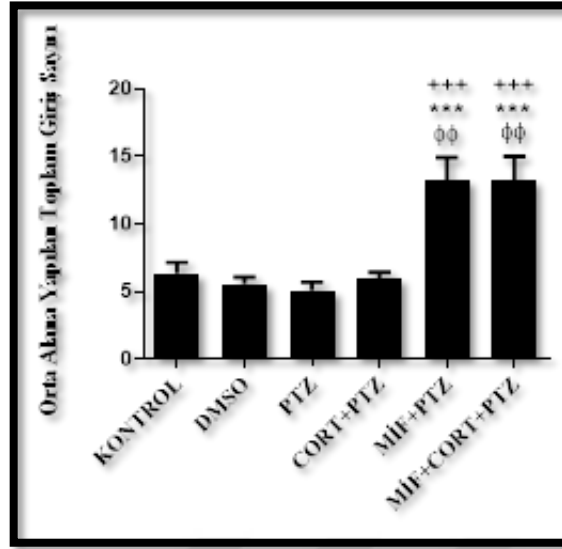
4.3.2. Açık Alan Testi Bulguları

OF testi orta alanda geçirilen süreler açısından değerlendirildiğinde, PTZ ve CORT+PTZ gruplarının Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmadıkları görüldü (Şekil 4.9). Bununla birlikte MİF+PTZ grubunun; Kontrol ($p<0,01$), PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha uzun süre orta alanda vakit geçirdiği tespit edildi. Bunlara ek olarak MİF+CORT+PTZ grubunun da PTZ ($p<0,01$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından orta alanda daha fazla zaman geçirdiği gözlemlendi (Şekil 4.9).

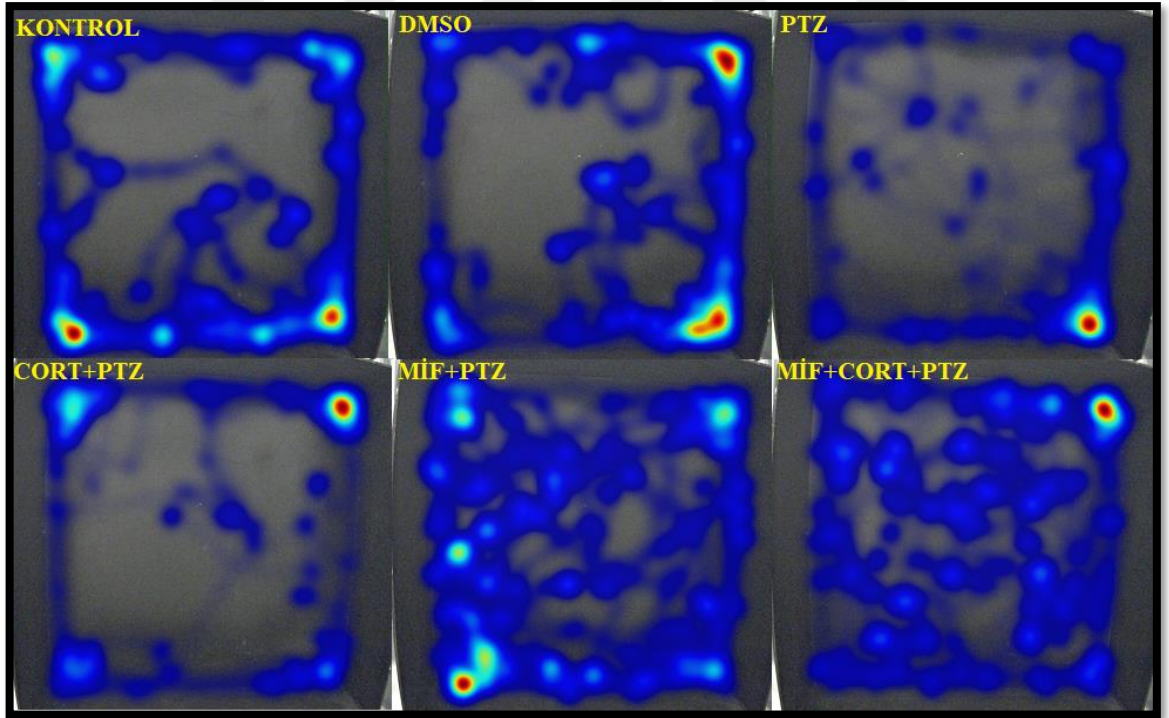


Şekil 4.9: Grupların açık alan testinde orta alanda geçirdikleri süreler. (φφ) $p<0,01$ Kontrol grubuna göre, (**) $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ ve (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

OF testinde orta alana yapılan giriş sayıları değerlendirildiğinde PTZ ve CORT+PTZ gruplarının Kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Şekil 4.10). Buna karşın MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının orta alana yapılan giriş sayılarının Kontrol ($p<0,01$), PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (Şekil 4.10). OF testinde deney gruplarına ait örnek ısı haritası görüntüleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.11).



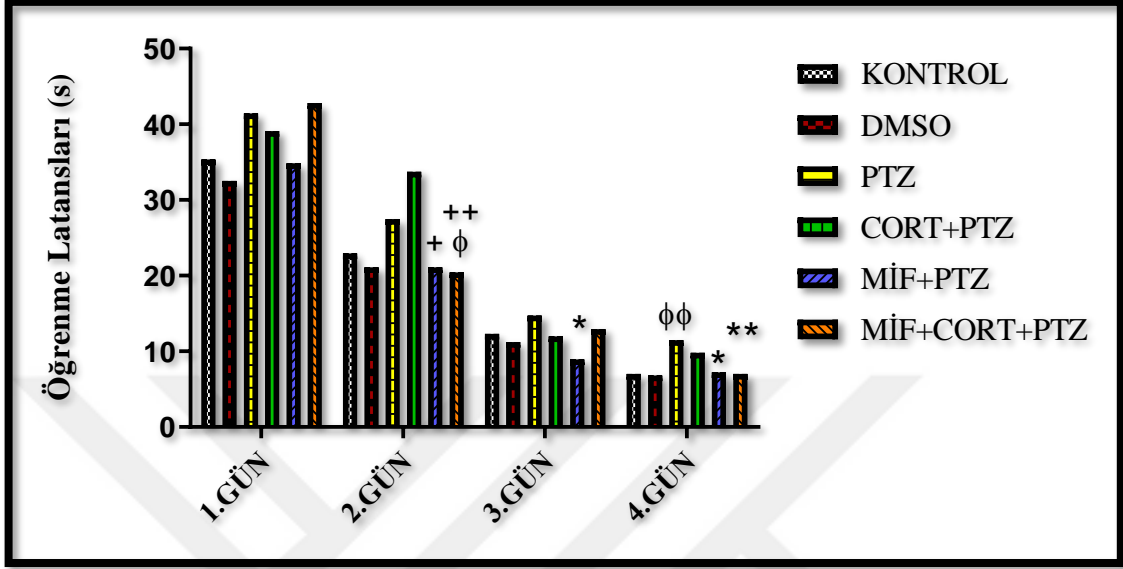
Şekil 4.10: Grupların açık alan testinde orta alana yapılan toplam giriş sayıları. ($\phi\phi$) $p < 0,01$ Kontrol grubuna göre, (***) $p < 0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p < 0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.



Şekil 4.11: Deney gruplarına ait açık alan testi örnek ısı haritası görüntüleri.

4.4. MORRİS SU LABİRENTİ TESTİ ANALİZLERİ

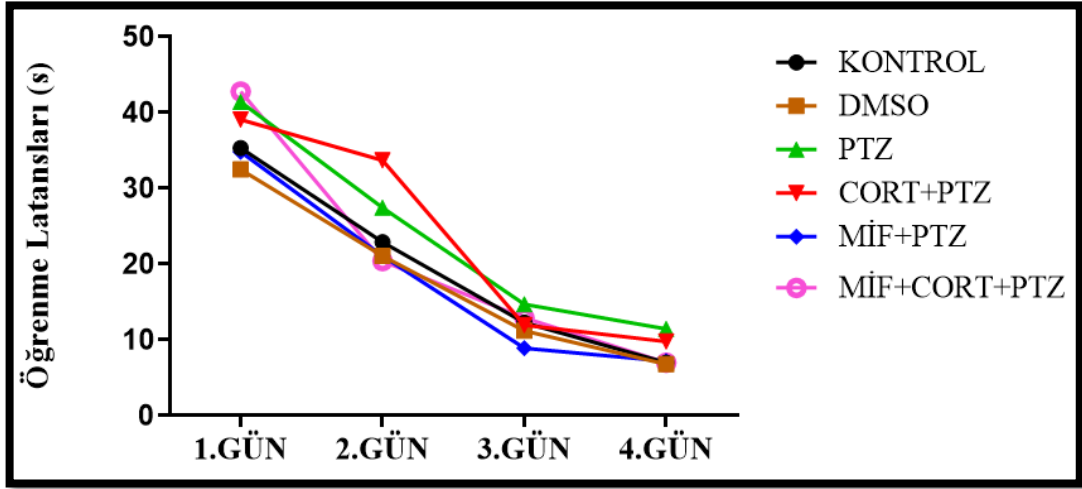
4.4.1. Morris Su Labirenti Testi Öğrenme Fazı Bulguları



Şekil 4.12: Grupların Morris su labirenti testi öğrenme günlerinde sudaki gizli platformu bulma süreleri. (φ) $p<0,05$ ve (φφ) $p<0,01$ Kontrol grubuna göre, (*) $p<0,05$ ve (**) $p<0,01$ PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.

MWM testi 1. öğrenme günü sudan kaçış latansları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 4.12; Şekil 4.13). Testin 2. öğrenme gününde Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ grupları arasında kaçış latansları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Buna karşın MİF+CORT+PTZ grubunun sudan kaçış latansının Kontrol ($p<0,05$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından daha küçük olduğu görüldü. Buna ek olarak MİF+PTZ grubu 2. gün kaçış latansı da CORT+PTZ ($p<0,05$) grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 4.12; Şekil 4.13).

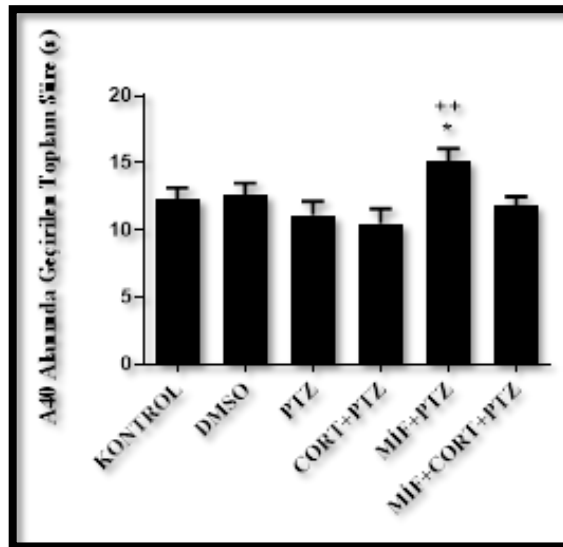
MWM testi 3. öğrenme gününde Kontrol, PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmezken; sadece MİF+PTZ grubu sudan kaçış latansı verilerinin PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$) (Şekil 4.12; Şekil 4.13). Testin 4. öğrenme gününde PTZ grubunun; Kontrol ($p<0,01$), MİF+PTZ ($p<0,05$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından daha uzun sürede platformu buldukları görüldü (Şekil 4.12; Şekil 4.13). Buna karşın CORT+PTZ ve PTZ grubu arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.



Şekil 4.13: Morris su labirenti testi öğrenme günlerinde sudaki gizli platformu bulma süreleri. Kontrol, DMSO ve PTZ, CORT+PTZ, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının öğrenme latansı değerleri gösterilmektedir.

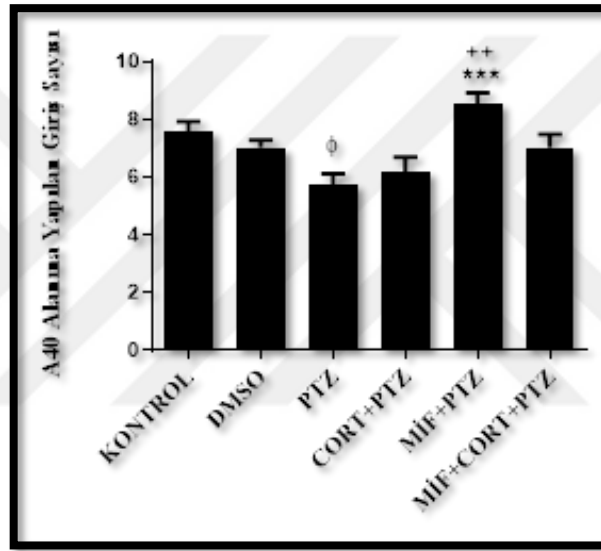
4.4.2. Morris Su Labirenti Testi Prob Test Bulguları

MWM testinde, prob test süresince A40 alanında geçirilen süreler değerlendirildiğinde Kontrol, PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 4.14). Buna karşın MİF+PTZ grubunun PTZ ($p<0,05$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından A40 alanında daha fazla zaman geçirdiği görüldü (Şekil 4.14).

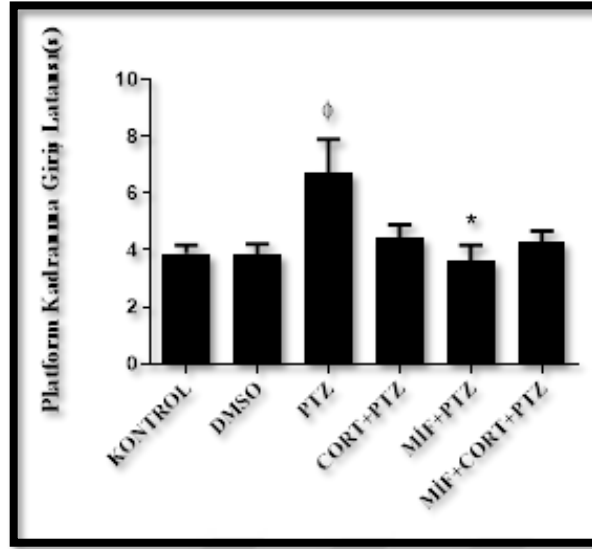


Şekil 4.14: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında A40 alanında geçirilen toplam süreleri. (*) $p<0,05$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

Bir diğ er parametre olan A40 alanına giriş sayıları incelendiğ inde PTZ grubunun Kontrol grubundan anlamlı olarak daha az sayıda A40 alanına giriş yaptığı görüldü ($p<0,05$). MİF+PTZ grubunun da PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından daha fazla sayıda A40 alanına giriş yaptığı görüldü; Kontrol, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları arasında A40 alanına giriş sayıları açısından, anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.15). MWM testinde prob test sırasında prob testinde deney gruplarına ait örnek ısı haritası görüntüleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.19).

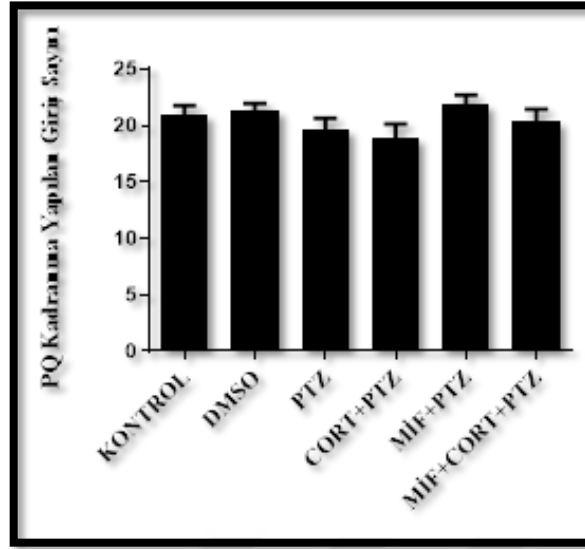


Şekil 4.15: Grupların Morris su labirenti testinde prob test sırasında A40 alanına yapılan giriş sayıları (φ) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.



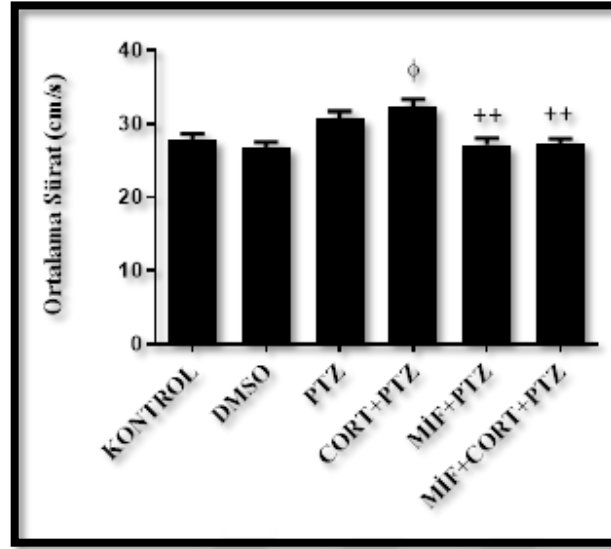
Şekil 4.16: Grupların Morris su labirenti testinde prob test platform kadrana giriş latansları. (φ) $p < 0,05$ Kontrol grubuna göre, (*) $p < 0,05$ PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

MWM prob test günü grupların platformun bulunduğu alana giriş latansları değerlendirildiğinde PTZ grubunun Kontrol ($p < 0,05$) grubundan anlamlı olarak daha uzun sürede; buna karşın MIF+PTZ grubunun da PTZ ($p < 0,05$) grubundan anlamlı olarak daha kısa sürede platform alanına giriş yaptığı tespit edildi. Bunlara ek olarak Kontrol, CORT+PTZ, MIF+CORT+PTZ grupları giriş latansları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.16). Prob test süresince platformun bulunduğu kadrana yapılan giriş sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Şekil 4.17).

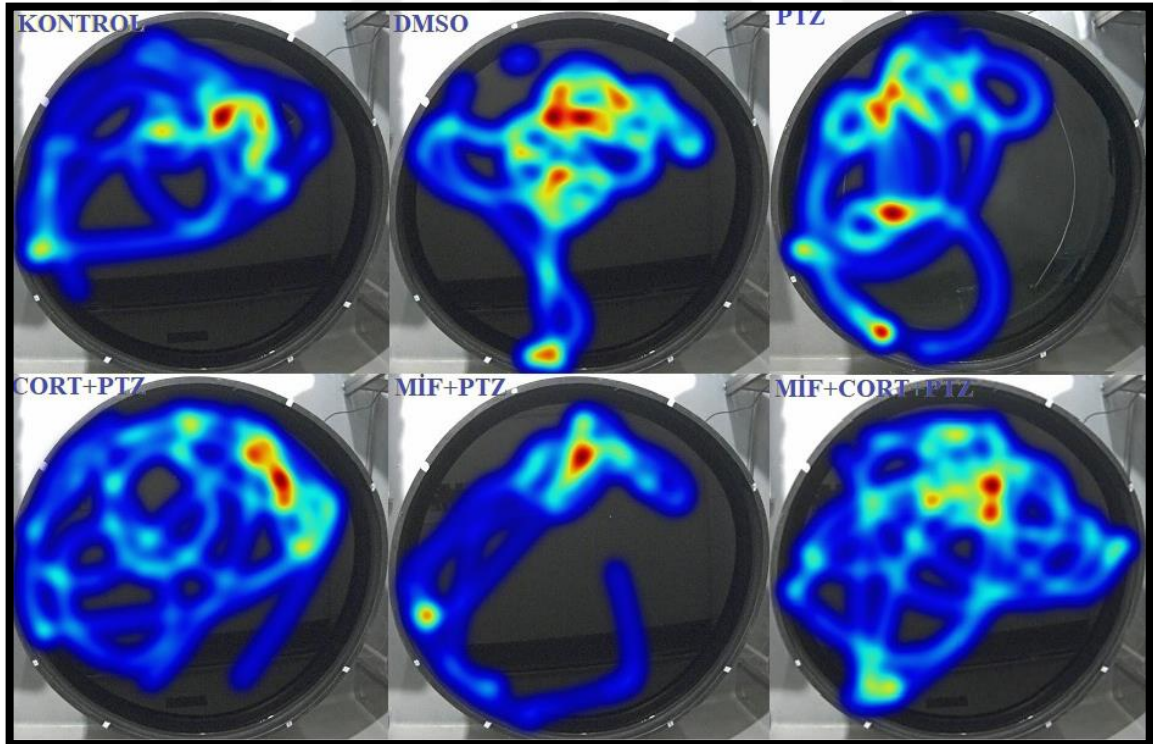


Şekil 4.17: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında platformun bulunduğu kadrana yapılan giriş sayıları.

MWM testi prob testi süresince grupların ortalama sürat değerleri incelendiğinde Kontrol ve PTZ grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Buna karşın CORT+PTZ grubunun Kontrol ($p<0,05$), MIF+PTZ ($p<001$) ve MIF+CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından daha yüksek sürat değerlerine sahip olduğu tespit edildi (Şekil 4.18).



Şekil 4.18: Grupların Morris su labirenti testi prob test sırasında ortalama sürat değerleri. (φ) $p < 0,05$ Kontrol grubuna göre, (++) $p < 0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.



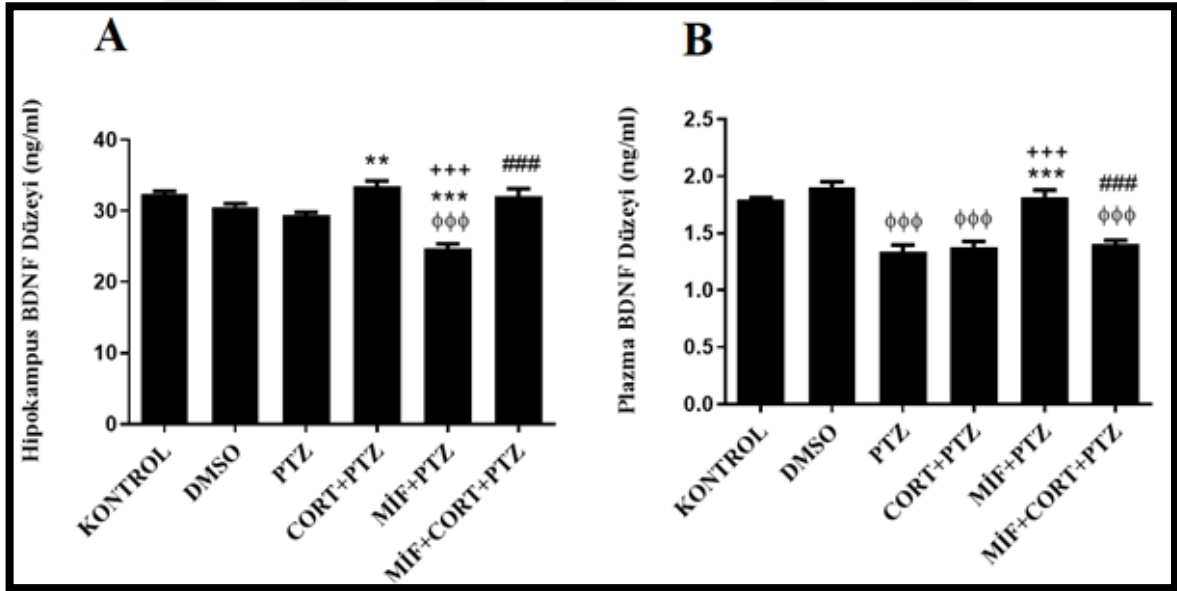
Şekil 4.19: Deney gruplarına ait Moris su labirenti testi (prob test) örnek ısı haritası görüntüleri.

4.5. BİYOKİMYASAL BULGULARIN ANALİZLERİ

4.5.1. Hipokampus ve Plazma BDNF Düzeyleri

Hipokampus BDNF düzeyleri incelendiğinde Kontrol ve PTZ grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte CORT+PTZ grubu hipokampus BDNF düzeylerinin PTZ ($p<0,01$) grubundan daha yüksek olduğu; buna karşın MİF+PTZ grubu BDNF düzeylerinin, Kontrol ($p<0,001$), PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından daha düşük olduğu görüldü (Şekil 4.20 (A)).

Plazma BDNF düzeyleri Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarının anlamlı olarak daha düşük BDNF düzeylerine sahip olduğu görüldü. Buna karşın MİF+PTZ grubu plazma BDNF değerlerinin PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 4.20 (B)).

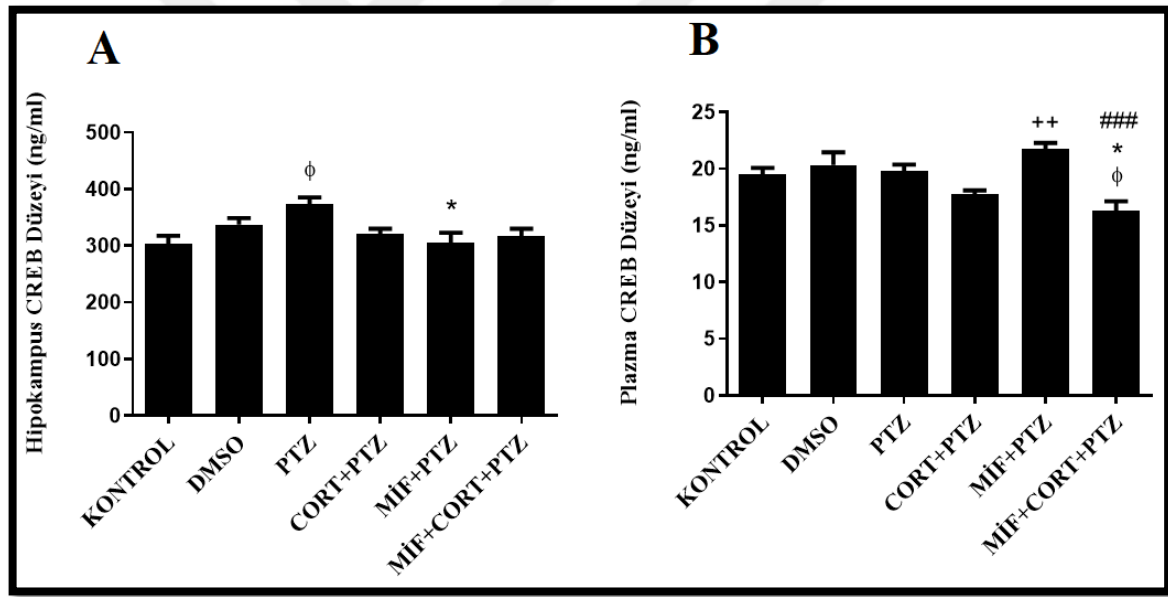


Şekil 4.20: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma BDNF düzeyleri. (φφφ) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (**) $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, (###) $p<0,001$ MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.

4.5.2. Hipokampus ve Plazma CREB Düzeyleri

Hipokampus dokularındaki CREB düzeyleri incelendiğinde PTZ grubunun Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$) gözlemlenirken MİF uygulamasının CREB düzeyini azalttığı ($p<0,05$) tespit edildi (Şekil 4.21 (A)).

Plazma CREB düzeyleri incelendiğinde Kontrol ile PTZ grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Buna karşın MİF+CORT+PTZ grubu plazma CREB düzeylerinin Kontrol ($p<0,05$), PTZ ($p<0,05$) ve MİF+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca MİF+PTZ grubu plazma CREB düzeyinin CORT+PTZ ($p<0,01$) grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 4.21 (B)).



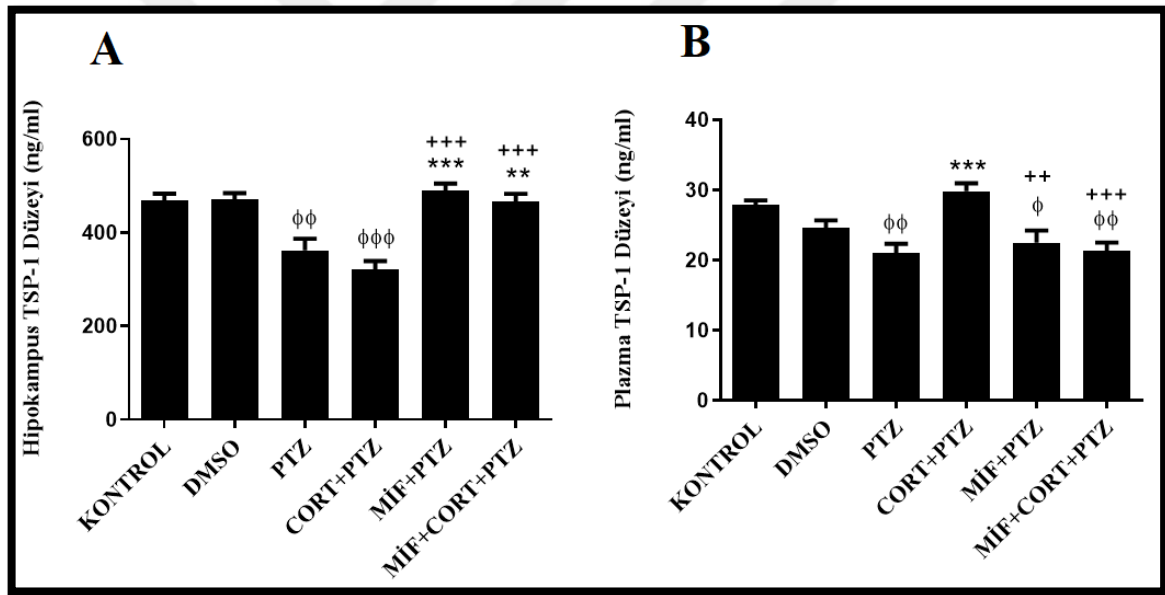
Şekil 4.21: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma CREB düzeyleri. (phi) $p<0,05$ Kontrol grubuna göre, (*) $p<0,05$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, (###) $p<0,001$ MİF+PTZ grubuna göre anlamlılık ifade etmektedir.

4.5.3. Hipokampus ve Plazma TSP-1 Düzeyleri

PTZ grubu hipokampal TSP-1 düzeyinin Kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,01$). Ayrıca, MİF+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarının hipokampus TSP-1 düzeylerinin PTZ grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Diğer taraftan CORT+PTZ grubu hipokampus TSP-1 düzeyinin; Kontrol

($p<0,001$), MİF+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 4.22 (A)).

Kontrol grubu plazma TSP-1 düzeyinin PTZ ($p<0,01$) grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte CORT+PTZ grubu plazma TSP-1 düzeyinin, PTZ ($p<0,001$), MİF+PTZ ($p<0,01$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Buna karşın MİF+PTZ ($p<0,05$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,01$) grupları plazma TSP-1 düzeyleri, Kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olmakla birlikte; PTZ grubu ile karşılaştırıldığına istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (Şekil 4.22 (B)).

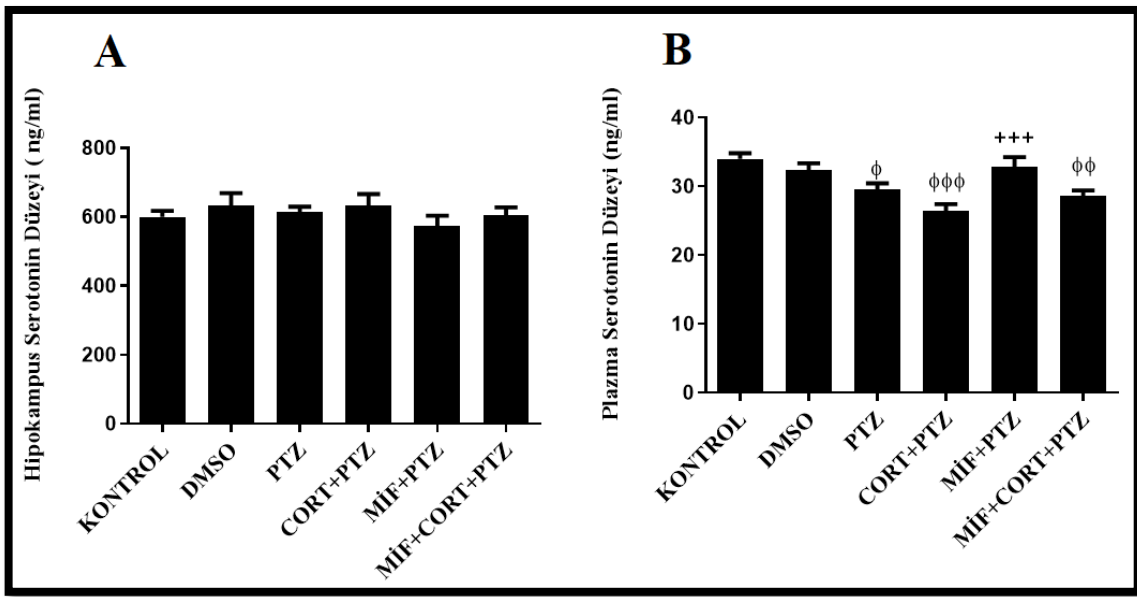


Şekil 4.22: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma TSP-1 düzeyleri. (phi) $p<0,05$, (phi phi) $p<0,01$ ve (phi phi phi) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (**), $p<0,01$ ve (***) $p<0,001$ PTZ grubuna göre, (++) $p<0,01$ ve (+++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

4.5.4. Hipokampus ve Plazma Serotonin Düzeyleri

Hipokampus doku homojenatlarında serotonin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 4.23 (A)).

Kontrol grubu plazma serotonin düzeyleri, PTZ ($p<0,05$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte MİF+PTZ grubu plazma serotonin düzeyinin, PTZ grubundan anlamlı bir farklılık göstermezken, CORT+PTZ ($p<0,001$) grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları plazma serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 4.23 (B)).

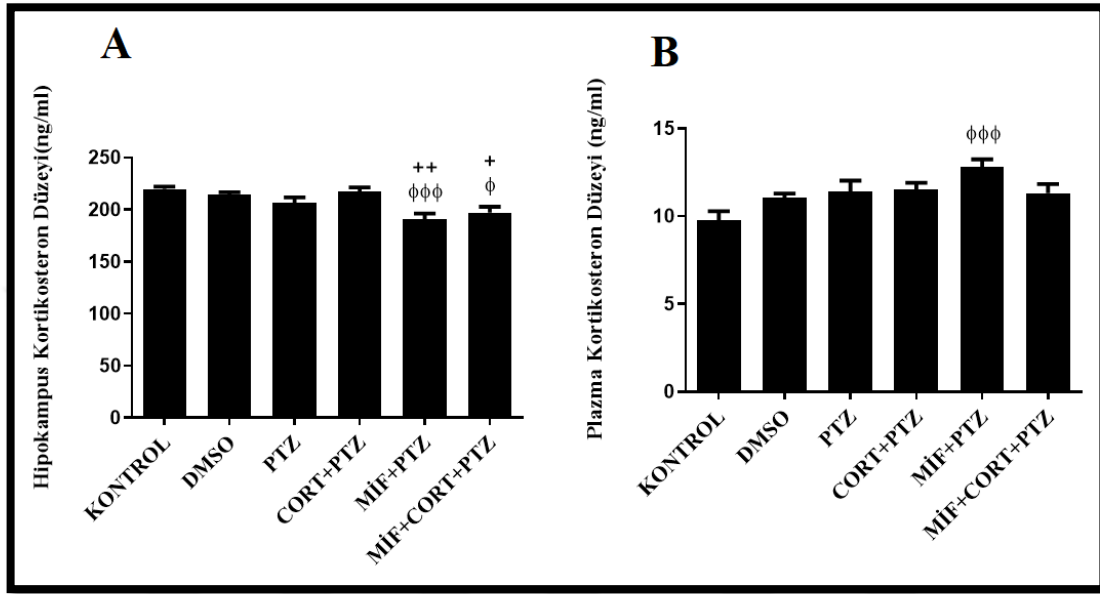


Şekil 4.23: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma Serotonin düzeyleri. (φ) $p<0,05$, (φφ) $p<0,01$ ve (φφφ) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (++++) $p<0,001$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

4.5.5. Hipokampus ve Plazma Kortikosteron Düzeyleri

Kontrol ve PTZ grupları hipokampus dokuları kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. MİF+PTZ grubu hipokampus CORT düzeyinin Kontrol ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca MİF+CORT+PTZ grubunun, PTZ grubundan anlamlı olarak farklı olmadığı, buna karşın Kontrol ($p<0,05$) ve CORT+PTZ ($p<0,05$) gruplarından anlamlı olarak daha düşük hipokampus CORT düzeyine sahip olduğu tespit edildi (Şekil 4.24 (A)).

Plazma CORT düzeyleri incelendiğinde Kontrol, PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Buna karşın sadece MİF+PTZ grubunun Kontrol ($p<0,001$) grubundan anlamlı olarak daha yüksek kortikosteron düzeyine sahip olduğu görüldü (Şekil 4.24 (B)).

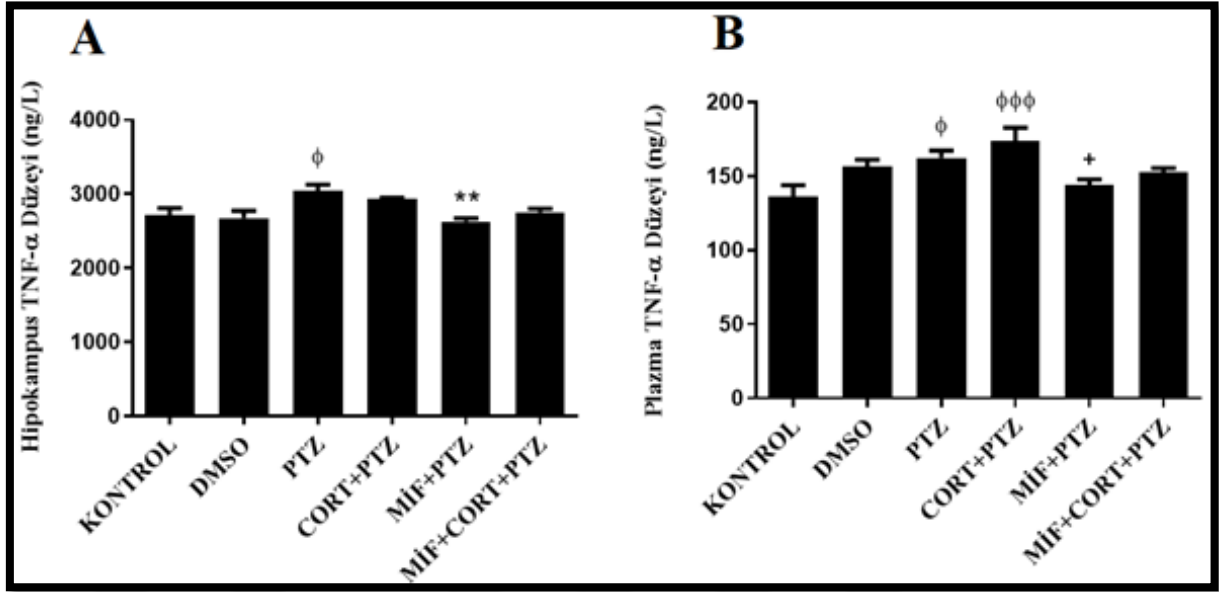


Şekil 4.24: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma Kortikosteron düzeyleri. (ϕ) $p<0,05$ ve ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (+) $p<0,05$ ve (++) $p<0,01$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

4.5.6. Hipokampus ve Plazma TNF- α Düzeyleri

Hipokampus dokusu TNF- α düzeyleri incelendiğinde PTZ ($p<0,05$) grubunda Kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek hipokampus TNF- α değerleri görüldü. Buna karşın MİF+PTZ grubu hipokampus TNF- α düzeyi Kontrol grubuna benzerken, PTZ ($p<0,01$) grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi. Kontrol, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları hipokampus TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.25 (A)).

Plazma TNF- α düzeyleri açısından incelendiğinde PTZ grubunun Kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek plazma TNF- α değerlerine sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). Bununla birlikte CORT+PTZ grubunun; Kontrol ($p<0,001$) ve MİF+PTZ ($p<0,05$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksek TNF- α düzeyine sahipti. Buna karşın Kontrol, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları plazma TNF- α değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 4.25 (B)).



Şekil 4.25: (A) Hipokampus doku homojenatı ve (B) plazma TNF- α düzeyleri. (ϕ) $p<0,05$ ve ($\phi\phi\phi$) $p<0,001$ Kontrol grubuna göre, (***) $p<0,01$ PTZ grubuna göre, (+) $p<0,05$ CORT+PTZ grubuna göre, anlamlılık ifade etmektedir.

Çalışmamızın deney gruplarına ait hipokampus doku homojenatlarında (Tablo 4.2) ve kan plazma örneklerinde (Tablo 4.3). BDNF, CREB, TSP-1, serotonin, kortikosteron ve TNF- α ortalama \pm standart sapma değerleri aşağıda sunulmuştur.

Tablo 4.2: Hipokampus doku homojenatlarında BDNF, CREB, TSP-1, serotonin, kortikosteron ve TNF- α ortalama \pm standart sapma değerleri.

	KONTROL	DMSO	PTZ	CORT+PTZ	MIF+PTZ	MIF+CORT+PTZ
BDNF (ng/ml)	32,33 \pm 1,11	30,56 \pm 1,11	29,41 \pm 0,98	33,46 \pm 1,80	24,68 \pm 1,66	32,04 \pm 2,63
CREB (ng/ml)	303,72 \pm 35,72	337,25 \pm 29,16	373 \pm 30,90	321,38 \pm 21,58	304,59 \pm 45,81	316,99 \pm 32,30
TSP-1 (ng/ml)	469,40 \pm 33,44	471,07 \pm 32,22	362,10 \pm 60,33	321,87 \pm 42,73	489,98 \pm 36,25	466,58 \pm 39,35
Serotonin (ng/ml)	599,91 \pm 44,25	631,57 \pm 91,24	614,61 \pm 36,38	631,87 \pm 84,37	573,29 \pm 75,19	603,70 \pm 58,13
Kortikosteron (ng/ml)	219,68 \pm 6,23	214,69 \pm 5,08	206,41 \pm 13,21	217,27 \pm 9,81	190,99 \pm 12,94	197,09 \pm 13,89
TNF- α (ng/L)	2712,24 \pm 237,81	2674,78 \pm 241,23	3042,96 \pm 201,63	2930,00 \pm 45,51	2628,79 \pm 103,54	2752,97 \pm 119,99

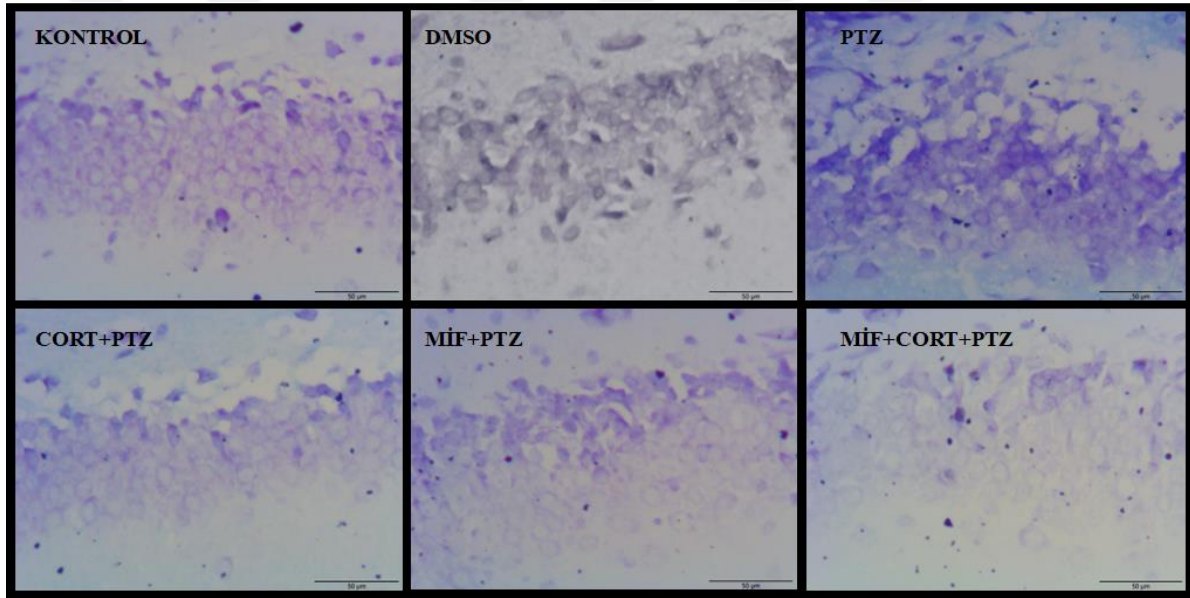
Tablo 4.3: Kan plazma örneklerinde BDNF, CREB, TSP-1, serotonin, kortikosteron ve TNF- α ortalama \pm standart sapma değerleri.

	KONTROL	DMSO	PTZ	CORT+PTZ	MIF+PTZ	MIF+CORT+PTZ
BDNF (ng/ml)	1,79 \pm 0,04	1,89 \pm 0,13	1,33 \pm 0,14	1,37 \pm 0,12	1,81 \pm 0,16	1,40 \pm 0,08
CREB (ng/ml)	19,54 \pm 1,29	20,33 \pm 2,76	19,82 \pm 1,30	17,75 \pm 0,85	21,75 \pm 1,28	16,25 \pm 2,16
TSP-1 (ng/ml)	27,96 \pm 1,47	24,58 \pm 2,67	21,09 \pm 3,06	29,86 \pm 2,76	22,51 \pm 4,22	21,32 \pm 2,92
Serotonin (ng/ml)	34,01 \pm 1,99	32,39 \pm 2,34	29,52 \pm 2,29	26,47 \pm 2,28	32,86 \pm 3,38	28,58 \pm 2,02
Kortikosteron (ng/ml)	9,75 \pm 1,28	11,03 \pm 0,63	11,41 \pm 1,52	11,53 \pm 0,92	12,81 \pm 1,06	11,31 \pm 1,25
TNF- α (ng/L)	135,94 \pm 19,39	156,45 \pm 11,17	162,45 \pm 11,79	173,93 \pm 21,75	144,08 \pm 8,85	152,79 \pm 6,58

4.7. HİSTOLOJİK ANALİZLER

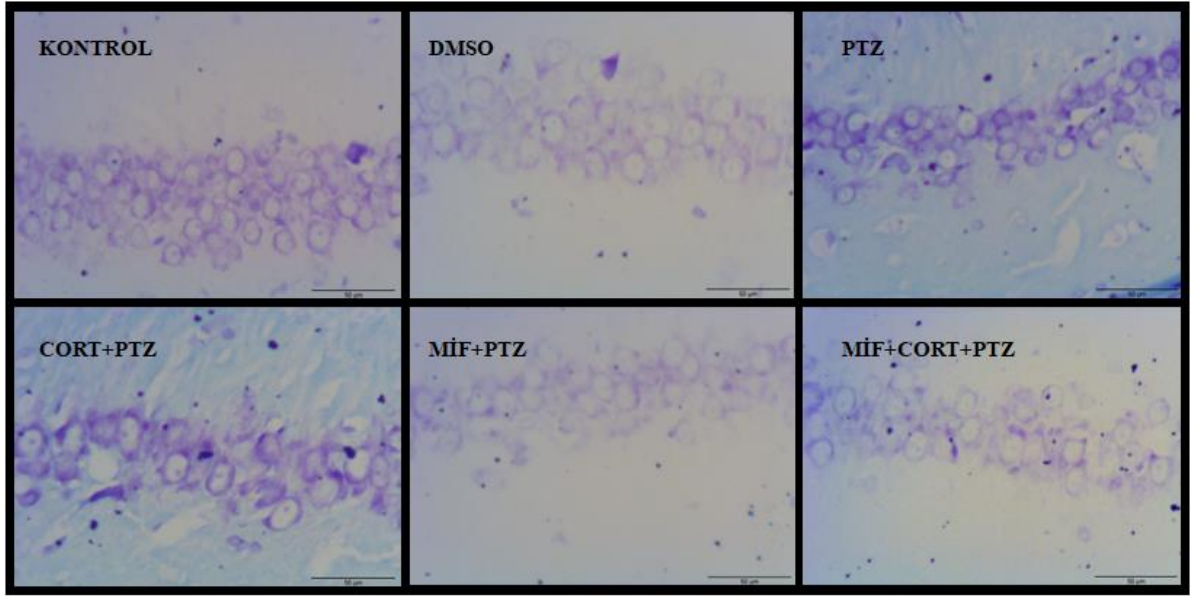
4.7.1. Hipokampus Kesitlerinde DG, CA1, CA2 ve CA3 Bölgelerinin İncelenmesi

Hipokampal DG bölgesindeki toplam granül hücre sayıları incelendiğinde tüm PTZ'li grupların Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az sayıda hücre içerdiği ($p<0,001$); MİF+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarının DG granül hücre sayılarının PTZ grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca PTZ grubuyla, DG granüler hücre sayıları açısından aralarında bir fark olmayan CORT+PTZ grubunda MİF+PTZ ($p<0,01$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,05$) gruplarından anlamlı olarak daha az sayıda granüler hücre olduğu saptandı (Şekil 4.26; Şekil 4.30 (A)).



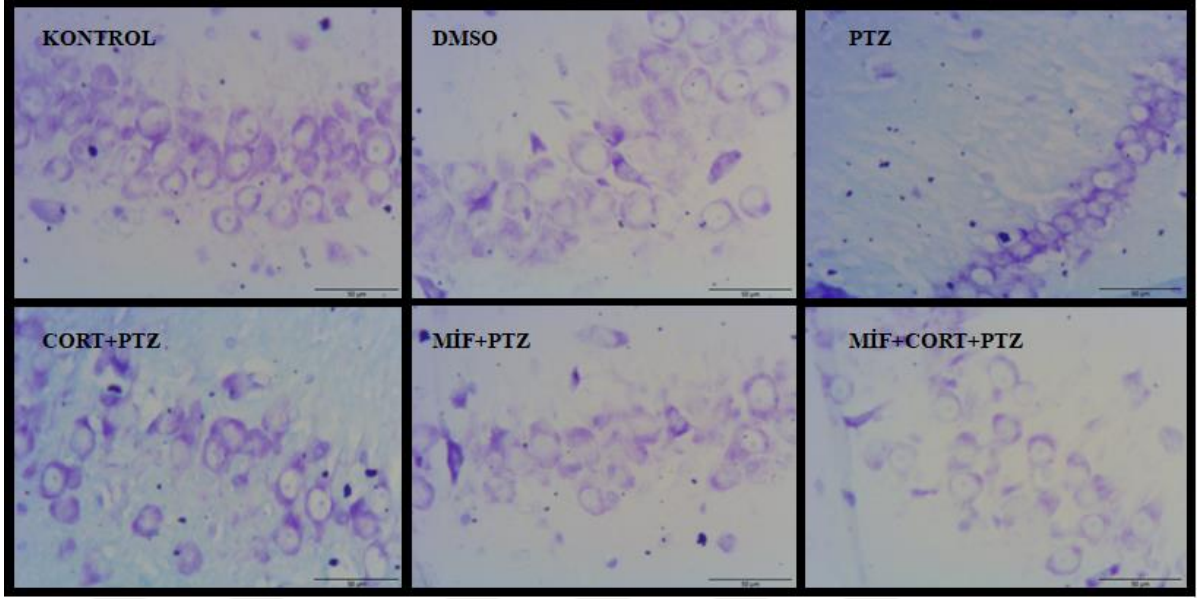
Şekil 4.26: Hipokampus kesitlerinde DG bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50µm).

Hipokampal CA1 bölgesindeki piramidal hücre sayıları dikkate alındığında PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$) ve MİF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarının Kontrol grubundan anlamlı olarak daha az sayıda hücre içerdiği görüldü. Buna karşın CA1 hücre sayıları açısından Kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark olmayan MİF+PTZ grubunun, PTZ ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksek hücre sayısına sahip olduğu sonucuna ulaşıldı. MİF+CORT+PTZ grubu CA1 hücre sayılarının PTZ ($p<0,01$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından anlamlı olarak daha yüksek, MİF+PTZ ($p<0,05$) grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 4.27; Şekil 4.30 (B)).



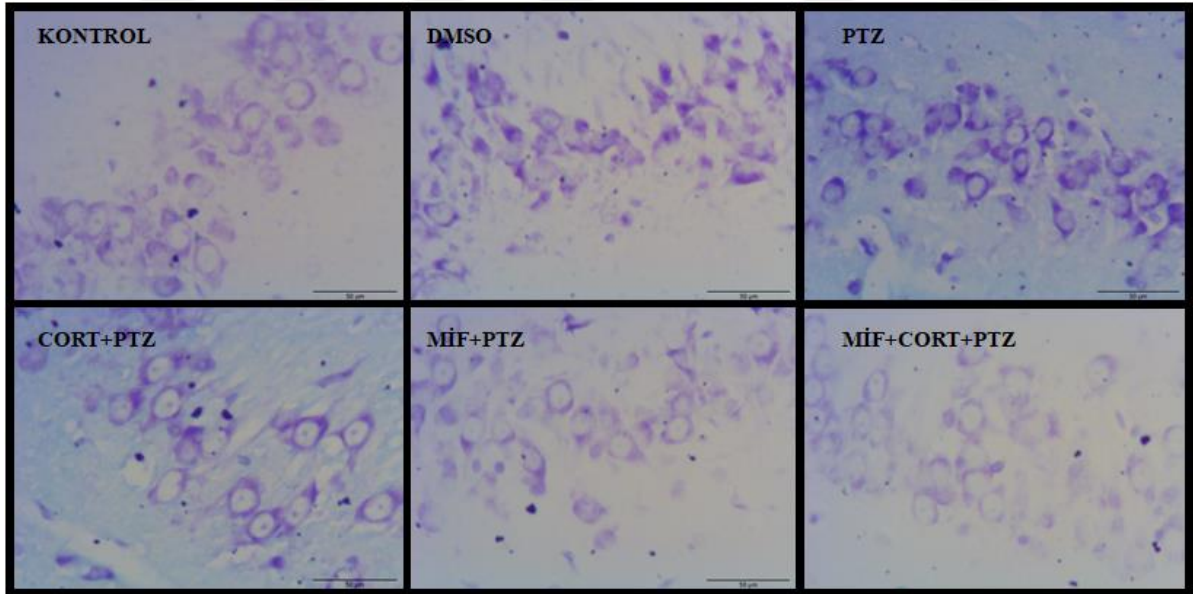
Şekil 4.27: Hipokampus kesitlerinde CA1 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50 μ m).

Beyin doku kesitlerinde hipokampal CA2 bölgesindeki toplam hücre sayıları incelendiğinde PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$), MIF+PTZ ($p<0,001$) ve MIF+CORT+PTZ ($p<0,05$) gruplarında Kontrol grubundan anlamlı olarak daha az sayıda hücre olduğu görüldü. MIF+CORT+PTZ grubu hipokampal CA2 bölgesi toplam hücre sayılarının ise PTZ ($p<0,01$) grubundan daha yüksek olduğu bulundu (Şekil 4.28; Şekil 4.30 (C)).



Şekil 4.28: Hipokampus kesitlerinde CA2 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50µm).

Hipokampal CA3 bölgesi incelendiğinde PTZ ($p<0,001$), CORT+PTZ ($p<0,001$), MIF+PTZ ($p<0,05$) ve MIF+CORT+PTZ ($p<0,001$) gruplarının Kontrol grubundan anlamlı olarak daha az sayıda hücreye sahip olduğu sonucuna ulaşıldı (Şekil 4.29; Şekil 4.30 (D)).



Şekil 4.29: Hipokampus kesitlerinde CA3 bölgesi Luxol Fast Blue boyama (Bar:50µm).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda PTZ kindling epilepsi modelinde, sıçanlarda bulunan doğal glukokortikoid olan kortikosteron ve GK reseptör inhibitörü mifepristonun epileptik nöbetlerle birlikte eşlik eden anksiyete, öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlere etkileri araştırıldı. Deneyler süresince hayvanların kütle ölçümleri periyodik olarak yapılarak kortikosteron (10 mg/kg) ve mifepriston (5 mg/kg) enjeksiyonları yapıldı ve enjeksiyonları takiben gün aşırı PTZ (30 mg/kg) ile uyarılan epileptik nöbetler oluşturularak 30 dakika süresince hayvanların davranışları gözlemlendi. PTZ kindling süreci sonrasında hayvanlarda oluşan anksiyete benzeri davranışlar izlenerek değerlendirildi. Anksiyete testleri sonrasında, MWM testi ile hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonları tespit edilmeye çalışıldı. Hayvanlardan alınan plazma ve hipokampus doku örneklerinde BDNF, CREB, TSP-1, 5-HT, kortikosteron, TNF- α düzeyleri biyokimyasal yöntemle ölçüldü. Tüm beyin örneklerinin hipokampus doku kesitlerinde mikroskopik incelemeler yapılarak DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerindeki morfolojik değişimler (hücre sayıları) ile ilgili histolojik analizler yapıldı.

Kronik hastalıklarla mücadele sürecinde hastalar yaşadıkları çevreye, günlük yaşam rutinlerine, uyku düzenlerine, tükettikleri besinlere, diğer hastalıkların tedavisi için almaları gereken ilaçlara dikkat etmek mecburiyetindedir. Nöbetleri tetikleyen durum ve koşullar çok açık olmadığından, epilepsi hastaları ve yakınları günlük rutinlerini yaşarken nöbetlerle ilgili bu belirsizlik karşısında endişe duyabilmektedir. Dünyada coğrafi konum ayırt etmeksizin her yaş ve topluluktan (Fisher ve diğ., 2005; Beghi, 2020), toplumları %0,5-2 oranında etkileyen (Aronica ve Mühlebner, 2017) epilepsi hastalığının stres ve strese bağlı olarak üretimi artan GK'ler ile etkileşimi ortaya çıkan çelişkili sonuçlarıyla belirsizliğini korumaktadır (Lee ve diğ., 1989; Sagratella ve diğ., 1995; Bosnjak ve diğ., 2002; Haut ve diğ., 2003; Di ve diğ., 2005; Fazekas ve diğ., 2006; Marchi ve diğ., 2011; Al-Shorbagy ve diğ., 2012; Yılmaz ve diğ., 2014).

Erişkinlerde en yaygın görülen TPE vakalarında yüksek HPA eksen aktivitesi, buna bağlı olarak yüksek GK düzeyleri görüldüğü, yüksek GK düzeylerine bağlı olarak nöronal uyarılabilirlikte, stresle ilişkili psikopatolojilerde (depresyon ve anksiyete) artış gözlemlendiği ifade edilmektedir (Wulsin ve diğ., 2016b). TPE'li hastaların büyük bölümünün stresin önemli bir nöbet tetikleyicisi olduğuna inandığı, pek çok klinik çalışmada belirtilmektedir (Spector ve diğ., 2000; Haut ve diğ., 2003; Nakken ve diğ., 2005; Galtrey ve diğ., 2016). Nakken ve diğ.

(2005) 794 epilepsi hastasıyla yaptıkları çalışmada, hastaların büyük bölümünün duygusal stresin nöbet tetikleyicisi olduğuna inandığını ileri sürmektedir. Bir diğer çalışmada hastaların günlük verileri incelendiğinde yüksek stres ve kaygı düzeylerinin nöbet geçirme riskiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Haut ve diğ., 2007). Ancak aynı yazar grubunun yaptığı bir başka çalışmada, nöbet geçirme riskinin, hastalardaki algılanan stres durumuyla ilişkili olmadığını, buna karşın daha düşük ruh hali ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Haut ve diğ., 2012). Stres ve epileptik nöbetler arasındaki ilişkiye bunlarla birlikte görülen depresyon ve anksiyetenin de eklenmesiyle karmaşıklık düzeyinin oldukça arttığı klinik çalışmalarda ifade edilmektedir (Sperling ve diğ., 2008; Thapar ve diğ., 2009). TLE hastalarında yapılan çalışmalarda uzun süre nöbetsiz geçen dönemlerde bile yüksek HPA aktivitesi (yüksek bazal kortizol ve ACTH) bildirilmektedir (Gallagher, 1987; Zobel ve diğ., 2004).

Epilepsi ile artan HPA eksenini aktivitesi sıçanlarda pilokarpin ile oluşturulan epilepsi modelinde gösterilmiştir (Mazarati ve diğ., 2009). İntrahipokampal ve sistemik kainik asit enjeksiyonları sonucunda artan kortikosteron düzeyleri tespit edilmiştir (Daniels ve diğ., 1990; O'Toole ve diğ., 2014). Bu çalışmaların sonuçları epilepsi ve HPA aktivite artışı ile ilgili klinik çalışmalarla uyumludur.

Stresli bir duruma cevap olarak aktifleşen HPA ekseninin, olası zararlarından kaçınmak için durdurulması gerekir (de Kloet ve diğ., 2005). GK'lerin negatif geri besleme yoluyla hipotalamus paraventricüler çekirdekindeki CRH salgılayan hücreler ilk hedef (genomik olaylar hızlı etkiler) olsalar da limbik sistem (amigdala, hipokampus) yapıları da GK'lerin (genomik yolla) hedefindedir (Myers ve diğ., 2012; Tasker ve Herman, 2011; Herman ve diğ., 2012). Burada bahsi geçen limbik yapılar stresli duruma ilişkin dışarıdan gelen duyu verileri işleyerek HPA eksenini kontrolünde görev yapmaktadır (Wulsin ve diğ., 2016a).

Doğal ve sentetik GK'ler kullanılarak yapılan deneysel çalışmalar, epilepsi ve GK'lerin etkileşimi hakkında çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Yılmaz ve diğ. (2014) bir sentetik GK olan deksametazon (3 mg/kg ve 10 mg/kg) uygulamasının sıçanlarda penisilinle oluşturulan epileptik aktiviteyi azalttığını belirtmektedir. Bunu destekleyen bir başka çalışma da hipotalamus dilimleri üzerindeki supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerdeki magnoselüler nöronlara GK'lerin (kortikosteron ve deksametazon) hızlı etkisiyle glutamat salınımının azaldığı ve GABA salınımının arttığı ifade edilmektedir (Di ve diğ., 2005). GK'ler burada bahsi geçen nöronlar üzerindeki hızlı etkilerini membranda yer alan GK reseptörleri üzerinden

gerçekleştirmektedir (Liu ve Chen, 1995). Bir başka çalışmada elektriksel kindling ile oluşturulan epilepsi modelinde nöbet sonrası amigdala (Bao ve diğ., 2011) ve hipokampus (Kalynchuk ve diğ., 2003) GR mRNA düzeylerinin azaldığı rapor edilmektedir. Araştırmacılar bazı antiepileptik ilaçların hipokampal GR mRNA düzeylerini artırarak tedaviye olumlu katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (Bao ve diğ., 2011). Marchi ve diğ. (2011) deksametazonun sıçanlarda pilokarpin ile uyarılan epileptik nöbetlere etkilerini inceledikleri çalışmalarında pilokarpin öncesinde uygulanan deksametazon tedavisinin epileptik nöbet aktivitesini azalttığını ve kan beyin bariyeri bütünlüğünü büyük ölçüde koruduğunu iddia etmektedir. Bir diğer çalışmada sıçanlarda tek doz deksametazon (0.5, 1, 3, 5 mg/kg) enjeksiyonunun, 4-aminopiridin ile uyarılan epileptik nöbetlere karşı önemli oranda semptomatik koruma sağladığı belirtilmektedir (Fazekas ve diğ., 2006). Sentetik bir GK olan prednizolon tedavisinin, PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde nöbet aktivitesini kısmen azalttığı ve hipokampal IL-6, IL-1 β ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü, buna karşın serum IL-6 ve TNF- α düzeylerini artırdığı paylaşılmıştır (de Lima Rosa ve diğ., 2021). Yakın zamanda, sıçanlarda metilazoksümetanol-pilokarpin uygulanarak oluşturulan epilepsi modelinde GR gen anlatımının azaldığı, deksametazon uygulanmasıyla nöbet sayısı ve süresinin önemli oranda düşürdüğünü, GR antagonistiyle buna zıt etkilerin oluştuğu bildirilmektedir (Zhang ve diğ., 2022). Guzzo ve diğ. (2018) PTZ kindling epilepsi modelinde deksametazonun (1, 2, ve 4 mg/kg/15 doz) nöbet şiddetini azalttığını ve hipokampal TNF- α düzeyini düşük doz deksametazon uygulamasıyla (1 mg/kg) artırdığını ve yüksek dozda ise (4 mg/kg) azalttığını belirtmektedir. Çalışmamızda PTZ kindling sürecinde uygulanan kortikosteronun (10 mg/kg/i.p.) nöbet şiddetleri, latansı ve frekansı üzerine etkisi olduğunu ancak bu etkinin PTZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

GK'lerin epileptik nöbetler üzerindeki iyileştirici etkileri olabileceğini iddia eden çalışmaların tam tersine, GK'lerin etkisiyle nöbet şiddetinin arttığını, nöronal uyarılabilirliğin kolaylaştığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Lee ve diğ. (1989) sıçanlarda kainik asitle indüklenen nöbetlerin adrenalectomiyle hafiflediğini, deksametazon uygulamasının ise bu durumu tersine çevirdiğini, buna karşın normal sıçanlarda ekstra deksametazon uygulamasının ise nöbetleri şiddetlendirdiğini bildirmektedir.

GK'lerin epilepsi gelişiminde oynayabilecekleri potansiyel rolleri tespit etmenin etkili yollarından biri de adrenalectomi uygulanan hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır.

GK'lerin epilepsi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla adrenalectomi uygulanan sıçanlarda, elektriksel kindling modeliyle yapılan araştırmalar GK yokluğunun nöbet gelişimi üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir (Cottrell ve diğ., 1984; Weiss ve diğ., 1993). Bu sonuçları destekleyen bir başka çalışmada adrenalectomik sıçanlara bir sentetik GK olan prednizolon uygulamasının kafeinle uyarılan epileptik nöbet aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Hacimuftuoglu ve diğ., 2012). Garcia ve diğ. (2017) GK sentezinde rol oynayan 11 β -hidroksilaz enziminin inhibitörü olan metirapon uygulamasının sıçanlarda lityum pilokarpin epilepsi modelinde nöbetleri yavaşlattığını, nöbetlere bağılı oluşan hipokampal nörodejenerasyonu ve beyin hasarını önlediğini göstermiştir.

Karst ve diğ. (1999) elektriksel hipokampal kindling modelinde deri altı salınımlı pelet olarak uygulanan günlük 100 mg/kg kortikosteron etkisiyle epileptik nöbetlerin hızlandığını bildirmektedir. Bir başka çalışmada Edwards ve diğ. (1999) içme suyuna katılan kortikosteron (4,5 mg/kg/gün) uygulamasıyla elektrikle uyarılan kindling epilepsi modelini kolaylaştırdığını bildirmektedir. Overektomize dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada araştırmacılar içme suyuna ilave edilen kortikosteron (4,5 mg/kg/gün) etkisiyle elektriksel amigdala kindling epilepsi modelinde nöbet yatkınlığının arttığını belirtmektedir (Taher ve diğ., 2005). Yine bir başka çalışmada içme suyuna katılan kortikosteron (9 mg/kg/gün) etkisiyle sıçanlarda elektriksel amigdala kindling epilepsi modelinde nöbet aktivitesinin hızlandığı, GR ve MR reseptör antagonistleri (mifepriston ve spironolakton) etkisiyle kortikosteronun nöbetler üzerindeki bu olumsuz etkisinin ortadan kalktığı ifade edilmektedir (Kumar ve diğ., 2007). Çalışmamızda, kortikosteron uygulanan grubun geçirdiği epileptik nöbetlere ait latansın PTZ grubuna benzer, frekans ve nöbet şiddeti değerlerinin ise daha yüksek olmakla birlikte anlamlı olarak artmadığını gördük. Bu durum PTZ kindling modeline ve uygulanan doza bağılı olabilir. Buna karşın mifepriston uygulanan grupların epileptik nöbetlere ilişkin latans değerlerinin PTZ grubundan anlamlı olarak daha yüksek, frekans ve nöbet şiddeti değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca, mifepristonun epileptik nöbet sonrasındaki toparlanma süresini de oldukça kısalttığını gözlemledik.

GK'lerin farklı epilepsi türleriyle olan etkileşimlerini araştıran deneysel modeller yeni ve farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Joshi ve diğ. (2018) kadınlarda adet dönemi epilepsisi olarak bilinen durumun sıçanlarda oluşturdukları modelinde mifepristonun AMPA reseptör alt birimlerinin (GluA1 ve GluA2) üretimini engelleyerek epileptik nöbetleri azalttığını

göstermiştir. Sadece yetişkinlikte değil maternal dönemde yüksek GK düzeylerine maruz kalmanın da epilepsi gelişiminde rol oynuyor olabileceğini öneren çalışmalar bulunmaktadır. Hu ve diğ. (2020) prenatal GK maruziyeti ile TPE yatkınlığının incelendiği bir deneysel çalışmada gebe sıçanlara günde 0,2 mg/kg deksametazon enjeksiyonu uygulaması sonucunda gelişen F1 ve F2 dölü sıçanlarda yüksek hipokampal GR ve glutamat düzeylerine eşlik eden TPE yatkınlığını göstermiştir. Bu çalışmanın kuşaklar boyunca devam eden sonuçları oldukça endişe vericidir. Aynı çalışmada hipokampal H19-7 hücre dizisiyle de deksametazonun benzer etkileri gözlenmiş ve bu etkilerin mifepriston uygulamasıyla tersine döndüğü ifade edilmektedir (Hu ve diğ., 2020). Maternal erken ayrılma stresi uygulanan sıçanların sekiz haftalık olduklarında yüksek kortikosteron düzeylerine eşlik eden, CA1 piramidal nöron kaybının ve elektriksel kindling epilepsi modeline artan yatkınlık rapor edilmektedir (Kumar ve diğ., 2011).

GK'ler katabolik aktiviteleri artırarak pek çok yapısal vücut bileşeninin yıkımını hızlandırır. GK'lere bağlı olarak kaslarda protein sentezinin baskılandığı ve protein yıkımında hızlanmaya bağlı olarak kas atrofisi geliştiği bildirilmektedir (Goldber ve diğ., 1980; Löfberg ve diğ., 2002). Ayrıca sepsis, kaşeksi, metabolik asidoz gibi kas atrofisinin karakteristik olarak görüldüğü hastalıklara eşlik eden yüksek plazma GK düzeyleri bu bilgiyi doğrulamaktadır (Braun ve diğ., 2011; Schakman ve diğ., 2013). Adrenalektomi (Wing ve Goldberg, 1993) ya da GK reseptör antagonisti mifepriston (Tiao ve diğ., 1996) uygulamasıyla protein yıkımına bağlı oluşan kas atrofisinin engellenebildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki, deneysel çalışmalar süresince hayvanlarda görülen kütle değişimleri de bu sonuçları destekler niteliktedir. Çalışmamızda kontrole göre en düşük kütle artışı PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında görüldü. Buna karşın MİF+PTZ grubunda kontrole benzer miktarda kütle artışı olduğu sonucuna ulaştık. Bu durumun mifepristonun GR reseptörünü bloke ederek GK'lere bağlı protein yıkımını yavaşlatması ve buna bağlı olarak kas atrofisini engellemesi yoluyla gerçekleştiğini düşünüyoruz.

Nöroinflamasyonun epilepsi oluşum sürecinde rol oynadığını ve bu nedenle epileptik nöbetlerden sonra antiinflamatuvar etkileri nedeniyle GK'lerin tedavi amacıyla kullanılabilme potansiyeli düşünülmektedir (Ravizza ve diğ., 2011; Vezzani ve diğ., 2013). Ayrıca deneysel epilepsi çalışmalarında PTZ'li nöbetler sonrasında beyin ve plazma TNF- α , IL-1 β , IL-10 gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı da gösterilmektedir (Bahçekapılı ve diğ., 2014).

Ancak deneysel sonuçlar bu öneriye tereddütle yaklaşılmasına neden olmaktadır. Örneğin sıçanlarda lityum-pilokarpin ile uyarılan status epileptikus sonrasında deksametazon (10mg/kg/gün) tedavisinin beyin ödemi artırıldığını, buna düşük hipokampal hacmin eşlik ettiğini ve status epileptikus sonrası ölüm oranlarının arttığı belirtilmektedir (Duffy ve diğ., 2014). GK'lerin sanılanın aksine proinflamatuvar etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada intrahipokampal kainik asit enjeksiyonuyla oluşturulan CA3 bölgesindeki lezyonlar incelendiğinde adenalektomik sıçanların yüksek GK uygulanan sıçanlara göre daha küçük lezyon büyüklüğüne sahip olduğu, GK'lerin inflamatuvar hücreleri (granulosit, makrofaj ve mikroglia) artırdığı ve bu açıdan proinflamatuvar etki gösterdiği ifade edilmektedir (Dinkel ve diğ., 2003). GR kortikosteron reseptörü olmakla birlikte progesteronun da bağlanabileceği bir reseptördür. Bir çalışmada, sıçanlarda finasterid (antiandrojen) uygulamasıyla baskılanan progesteronun tetiklediği epileptik nöbetlerin, mifepriston uygulamasıyla nöbetleri önlediği ve nöbet frekansını azalttığı belirtilmektedir (Joshi vd., 2018). Çalışmamızda en düşük nöbet şiddetlerinin gözlemlendiği MİF+PTZ grubunda hipokampus kortikosteron düzeyleri, Kontrol ($p<0,001$) ve CORT+PTZ ($p<0,01$) gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü. Buna ek olarak Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ grupları arasında hipokampus kortikosteron düzeyleri bakımından anlamlı bir farkın olmadığını gözlemledik. Kullandığımız 10 mg/kg/i.p kortikosteronun CORT+PTZ grubunun hipokampus kortikosteron düzeylerini artırdığını, ancak bu artışın nöbet şiddetlerini PTZ grubundan olumlu ya da olumsuz olarak farklılaştırmadığını göstermektedir. Bu durum uygulama dozuna bağlı olarak epileptik nöbetler üzerindeki etkileri tartışmalı olan kortikosteronun bizim uyguladığımız 10 mg/kg/i.p. dozunun nöbetleri PTZ grubundan daha fazla alevlendirmediğini ancak tedavi de etmediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca önceki çalışmalarla (Roberts ve Keith, 1994a; McCullers ve Herman, 2001; McCullers ve diğ., 2002; Pariante ve diğ., 2001, 2003) uyumlu olarak biz de MİF+PTZ grubu plazma kortikosteron düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemledik. MİF+PTZ grubunda uyguladığımız 5 mg/kg/i.p. mifepristonun, hipokampus kortikosteron düzeylerini Kontrol ve CORT+PTZ gruplarından; nöbet şiddetlerini de PTZ ve CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak düşürdüğünü gördük. Bu sonuçlar bize mifepristonun nöbetler üzerindeki olumlu etkilerini bazal hipokampal kortikosteronun GR reseptörlerine bağlanmasını önleyerek gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PTZ'li tüm gruplarda hipokampal DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde nöron kaybı gözlemledik. Bu sonuçlarımız epileptik nöbetlerin hipokampal atrofiye neden oluşu ile

ilgili literatür verileriyle uyumludur. Bununla birlikte mifepriston uygulanan grubun DG ve CA1 bölgelerindeki nöron kaybı CORT+PTZ ve PTZ gruplarından daha azdı. Bu sonuçlar, PTZ ile uyarılan nöbetlerde hipokampal nöron kaybının mifepriston uygulamasıyla azaltılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızın gruplara göre nöron kaybıyla ilişkili verileri bilişsel süreçlere ilişkin sonuçlarımızla da uyumludur. Bu nedenle mifepristonun aynı zamanda epileptik nöbetlere bağlı gelişen anksiyete ve bellek anormalliklerini düzeltmekte de başarılı olabileceğini göstermektedir.

GK'lerin BDNF ve CREB ile etkileşimi ve bunun epileptik nöbetler üzerindeki yansımalarını açıklığa kavuşturmak amacıyla yürütülen çalışmalar tartışmalı sonuçlar içermektedir. Kronik stres sonucu oluşan yüksek kortikosteron düzeylerinin farelerde hipokampal BDNF ve p-CREB düzeylerinin azalmasına yol açtığı belirtilmektedir (Xu ve diğ., 2006). Adrenalektomi uygulanan sıçanlarla yapılan bir çalışmada sıçanların CA1 ve CA3 hipokampal bölgelerindeki BDNF mRNA ekspresyonunun arttığı, adrenalektomik sıçanlara kortikosteron uygulamasıyla tüm hipokampus bölgelerindeki BDNF mRNA düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (Schaaf ve diğ., 1999). Bir başka çalışmada kronik stresin ya da bir stres modeli olarak kortikosteron uygulamasının sıçanların hipokampal BDNF mRNA düzeylerindeki azalmaya neden olduğu ifade edilmektedir (Notaras ve diğ., 2020). Fare hipokampal nöron kültüründe deksametazonun uarmasıyla GR'nin BDNF geni düzenleyici dizilerine bağlanarak BDNF mRNA ekspresyonunu azalttığı ve mifepriston ile bunun tersine çevrildiği vurgulanmaktadır (Chen ve diğ., 2012). Prenatal dönemde strese maruz kalan sıçanlarda yüksek plazma kortikosteron düzeylerine eşlik eden düşük hipokampal BDNF, CREB, TrkB ve yüksek glutamat düzeyleri bildirilmektedir (Zheng ve diğ., 2020). Ayrıca, aynı çalışmada prenatal stres uygulanan sıçanlarda bozulmuş bellek ve öğrenme süreçlerinin olduğu da belirtilmektedir (Zheng ve diğ., 2020). Prenatal dönemde deksametazon maruziyetinin sıçanlarda bilişsel becerilerde bozukluklarla birlikte azalan hipokampal BDNF, CREB, TrkB ve artan GR düzeyleri bildirilmektedir (Dong ve diğ., 2018). Ayrıca intrahipokampal mifepriston enjeksiyonuyla GR reseptörünün inhibe edilmesiyle, hipokampal p-CREB ve pTrkB düzeylerinin azaldığı ve uzun süreli belleğin bozulduğu gösterilmiştir (Chen ve diğ., 2012). Çalışmanın ikinci kısmında araştırmacılar mifepristonla kombine olarak BDNF uygulaması yapıldığında, hipokampal p-CREB ve TrkB düzeylerinin ve belleğin normale döndüğünü göstermiştir (Chen ve diğ., 2012). Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında GK'lerin BDNF ve CREB modülasyonu ile nöronal plastisiteyi ve sinaptik oluşum süreçlerini etkilediği görülmektedir. Sıçanlarda deneysel

travmatik beyin hasarı ve GK'lerin BDNF düzeyine etkisi araştırılan çalışmada adrenaektomi uygulamasının BDNF mRNA düzeylerini artırdığı, kortikosteron uygulamasının BDNF mRNA düzeylerinin artışı durdurduğu belirtilmektedir (Grundy ve diğ., 2000).

Çalışmamız sonucunda hayvanlardan alınan hipokampus dokularındaki BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında MİF+PTZ grubunun Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha düşük BDNF içerdiği görüldü. Bununla birlikte CORT+PTZ grubu PTZ grubundan daha yüksek hipokampal BDNF düzeylerine sahipti. Ayrıca MİF+CORT+PTZ grubuysa MİF+PTZ grubundan anlamlı olarak daha yüksek hipokampal BDNF düzeyi sergiledi. Literatür bilgisindeki GK'lerin hipokampal BDNF düzeylerini düşürücü etkilerinden farklı olarak bizim çalışmamızda GK uygulanan gruplarda kontrole göre anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, GK reseptör antagonisti mifepriston uygulanan MİF+PTZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük hipokampal BDNF düzeyleri tespit edilmiştir. Bu durum PTZ kindling epilepsi modeline entegre edilmiş GK uygulaması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

BDNF nöronal homeostazi üzerinde önemli rolleri olan bir proteindir. Nöronal uyarılabilirlik ve epileptik nöbet oluşumuyla BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sıçan kortikal nöronlarında deksametazonun ve kortikosteronun BDNF ile uyarılan glutamat salınımını baskıladığı, bu durumun GR üretimindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan GR-TrkB etkileşiminin azalması neticesinde gerçekleştiği öne sürülmektedir (Numakawa ve diğ., 2009). TPE'li hastalardan alınan hipokampus dokularındaki BDNF mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Murray ve diğ., 2000). Bunu destekleyen bir başka çalışmada epilepsi hastalarından cerrahi olarak çıkarılan temporal kortekste yer alan epileptik odaklarda BDNF, CREB ve GR mRNA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Martínez-Levy ve diğ., 2018). Çalışmada serotonin geri alım inhibitörü sodyum valproat ve karbamazepin kullanan hastalarda BDNF, CREB ve GR gen anlatım düzeyleri normal olduğu belirtilmektedir (Martínez-Levy ve diğ., 2018). Yapılan deneysel çalışmalar epilepsi ve BDNF arasındaki bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Örneğin BDNF geni baskılanan farelerde yapılan elektriksel kindling modelinde nöbetlerin önemli ölçüde engellendiği belirtilmekte ve bu durumun BDNF'nin uyarılmış sinapslardaki aktiviteyi artırarak aşırı uyarılabilir nöronal gelişime yol açmasını engelleyerek yaptığı ileri sürülmektedir (Kokaia ve diğ., 1995). Sıçan kortikal nöron kültüründe yapılan bir çalışmada BDNF'nin glutamat salınımını artırarak glutamaterjik yolu güçlendirdiği (Numakawa ve diğ., 2002) ve antidepresan ilaçların da bu

sinyal yolunu güçlendirerek glutamat salınımını artırarak etkili olduğu bildirilmektedir (Yagasaki ve diğ., 2006). Kronik stres uygulanan sıçanlardan alınan hipokampus dilimlerinde CA1 piramidal nöronlarında gözlenen yüksek genlikli Ca^{2+} akımı, 18-21. günler arasında uygulanan mifepriston ile normal düzeyine indirildiği rapor edilmektedir (Karst ve Joëls 2007). Biz de çalışmamızda en hafif epileptik nöbetleri gördüğümüz MİF+PTZ grubunda hem kontrolden hem de PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha düşük hipokampal BDNF düzeyleri tespit ettik. MİF+PTZ grubundaki BDNF düzeylerinin epileptik nöbetleri kolaylaştıran sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olacak olumsuz etkileri engellediği kanaatindeyiz. Bizim sonuçlarımız BDNF geninden yoksun farelerde görülen sonuçlarla (Kokaia ve diğ., 1995) da tutarlı görülmektedir.

Hipokampusta nöronal homeostaz ve sinaptik oluşumları olumlu etkilediği bilinen bir diğer protein CREB proteinidir. Bir transkripsiyon faktörü olarak, cAMP ya da kalsiyum kalmadulin bağımlı protein kinazlarca fosforile edilen CREB, içerisinde BDNF geninin de bulunduğu pek çok proteinin anlatımını düzenler (Moore ve diğ., 1996). Sıçanlarda PTZ ile oluşturulan kindling nöbetler sonrasında azalan hipokampal CREB seviyeleri ve bozulan bellek ve artan anksiyete durumu aktarılmaktadır (Ping ve diğ., 2019). Genetik olarak CREB üretimi düşük olan farelerde Li-pilokarpın ile oluşturulan spontan nöbetlerde %50 oranında bir azalmaya neden olduğu ve elektriksel kindling için daha yüksek stimülasyon gerektirdiği bildirilmektedir (Zhu ve diğ., 2012). Buna karşın aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında pilokarpınle oluşturulan epilepsi modelinde nöbetler sonrasında yüksek CREB ve p-CREB düzeyleri gözlemlediklerini bildirmektedir (Zhu ve diğ., 2015). CREB'in epileptik nöbetler üzerindeki etkileri ile ilgili literatür sonuçları çelişkilidir.

Hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda uzun süreli bellek oluşumunda önemli bir yeri olan CREB proteini ile epileptik nöbet aktivitesi arasındaki ilişki üzerinde çalışan araştırmacılar, PTZ ile indüklenen nöbetlerin sonrasında sıçan hipokampal CREB düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir (Moore ve diğ., 1996). Wu ve diğ. (2018) hipokampal nöronlara düşük Mg^{2+} uygulamasıyla oluşturulan epilepsi modelinde, epileptik nöronların Mg^{2+} uygulamasından hemen sonra $GABA_A$ mRNA ekspresyonunun hızlıca arttığı ardından azaldığını, buna karşın Mg^{2+} uygulamasını takiben CREB mRNA ekspresyonunun hızlıca azaldığı ve ardından arttığını bildirmektedir. Bu sonuçların $GABA_A$ ve CREB arasındaki negatif korelasyona işaret ediyor olabileceği ve bunun epilepsi patolojisinde rol oynuyor olabileceği ifade edilmektedir (Wu ve

diğ., 2018). MSS’de önemli bir inhibisyon yolu olan GABA_A reseptör aktivitesinin artışı epileptik nöbetlerin baskılanmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Sperk ve diğ., 2004). Bu açıdan bakıldığında GABA_A aktivite artışının epileptik nöbetlerin kontrolünde yardımcı olabileceği fikri güncelliğini korumaktadır. İlaça dirençli TPE’li hastalardan cerrahi olarak çıkarılan epileptik odaklardaki (temporal neokorteks) p-CREB protein düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Guo ve diğ., 2014). Aynı çalışmada sıçanlarda Li-pilokarpin ile oluşturulan epilepsi modelinde hipokampus p-CREB protein düzeyinin de benzer şekilde epileptik grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Guo ve diğ., 2014). Bizim çalışmamızda kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek hipokampal CREB seviyeleri sadece PTZ grubunda görüldü. Buna karşın hipokampal CREB düzeyi MİF+PTZ grubunda PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Bu sonuçlar epileptik nöbetlerin şiddetiyle hipokampal CREB düzeyleri arasında pozitif korelasyon öneren çalışmalarla uyumludur. Başka bir açıdan bakıldığında CREB’in BDNF dahil pek çok genin anlatım süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı (Moore ve diğ., 1996) düşünüldüğünde MİF+PTZ grubu hipokampal BDNF ve CREB düzeylerinin PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük olması kendi içerisinde tutarlılık göstermektedir. Diğer taraftan çalışmamızda en şiddetli nöbetlerin gözlemlendiği PTZ grubu hipokampus CREB düzeylerinin, Kontrol ve MİF+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olması mifepristonun epileptik nöbetler üzerindeki koruyucu etkilerini CREB üzerinden gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir.

TSP proteinleri farklı doku tiplerinde sentezi yapılan çok fonksiyonlu bir hücreler arası matriks glikoproteinidir. Özellikle antianjiyogenik özellikleriyle öne çıkmaktadır. Çok fonksiyonlu bir hücreler arası matriks glikoproteini olan TSP-1’in endometriyum üzerinde antianjiyogenik ve antiproliferatif etkiler sergilediği bildirilmektedir (Iruela-Arispe ve diğ., 1996). Merkezi sinir sisteminde astrosit hücreleri tarafından salgılanan TSP-1’lerin sinaptogenezde rol oynadığı da bildirilmektedir (Tran ve diğ., 2012). TSP-1’in anjiyogenezde ve/veya sinaptogenezde rol oynamasıyla epilepsi üzerindeki potansiyel etkileri dikkat çekicidir.

GK’lerin plazma TSP-1 düzeyine etkilerini belirlemeye yönelik bir çalışmada Cushing Sendromlu ve adrenal yetmezlik nedeniyle prednizolon kullanan insanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek TSP-1 tespit edildiği belirtilmektedir (Cesana-Nigro ve diğ., 2019). Benzer bir diğer çalışmada yine Cushing Sendromlu hastalarda ve tek doz deksametazon (4 mg) alan gönüllülerde kontrol grubundan daha yüksek plazma TSP-1 düzeyleri bulgusu paylaşılmaktadır

(Barclay ve diğ., 2016). TPE'li hastalarda cerrahi olarak epileptik odağın çıkarılması öncesinde yüksek olan plazma TSP-1 düzeyinin cerrahi işlem sonrasında azaldığı bildirilmektedir (Alizada ve diğ., 2021). Ayrıca epileptik hastalar ve sağlıklı insanlardan alınan kan örneklerinde yapılan eksozomal protein tayininde epileptik hastaların sağlıklı bireylerden daha düşük plazma TSP-1 düzeylerine sahip olduğu aktarılmaktadır (Lin ve diğ., 2020). Bizim çalışmamızda PTZ, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında Kontrol grubundan daha düşük plazma TSP-1 düzeyleri görüldü. Buna karşın CORT+PTZ grubunun plazma TSP-1 düzeyi PTZ grubundan daha yüksekti. Bu sonuç GK'lerin TSP-1 düzeyini artırıcı etkileri olduğunu öne süren literatür çalışmalarıyla tutarlıdır.

Amigdala kindling modeli oluşturulan sıçanlarda, yüksek epileptik nöbet aktivitesine eşlik eden artan sayıda hipokampal uyarıcı sinaptik oluşum tespit edildiği, TSP-1 aktivitesinin siRNA kullanılarak inhibe edilmesiyle nöbet aktivitesinin zayıfladığı ve hipokampustaki uyarıcı sinaptik oluşumların azaldığı bildirilmektedir (Sun ve diğ., 2018). Çalışmada TSP-1 aktivitesinin astrositik purinerjik P2 tip reseptörleri üzerinden düzenlendiğini ve artan TSP-1 aktivitesinin TGF- β 1 aktivasyonu yoluyla sinaptik oluşumları etkilediği bildirilmektedir (Sun ve diğ., 2018). Bir diğer çalışmada, epilepsi tedavisinde kullanılan bir antiepileptik olan, TSP-1 reseptör antagonisti gabapentinin, sıçanlarda lityum-pilokarpin ile uyarılan nöbetleri azalttığı, hipokampal CA1 bölgesinde reaktif gliozisi ve nöron kaybını azalttığı belirtilmektedir (Rossi ve diğ., 2013). Trombospondinlerin sinaptogenez üzerindeki etkileri glioma beyin tümörlerine eşlik eden epilepsilerde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada glioma sıçan modelinde tümör çevresindeki korteks dokusunda artan TSP-2 aktivitesine eşlik eden uyarıcı sinaps oluşumunda ve epileptik nöbet aktivitesinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir (Wang ve diğ., 2021).

TSP-1'in hipokampal yüksek düzeylerinin epileptik nöbetleri şiddetlendirdiğini iddia eden çalışmaların aksini öneren çalışmalar da mevcuttur. Mendus ve diğ. (2015) TSP-1 geninden yoksun farelerde, TSP-1 yoksunluğunun kortekste bulunan voltaja bağımlı kalsiyum kanalı alt birimleri CACNA2D1 mRNA ve α 2 δ -1/2 protein düzeylerini düşürdüğünü, buna karşın PTZ kindling nöbetleri şiddetlendirdiğini belirtmektedir. Bir diğer çalışmada absans epileptik nöbet modeli olan Wag/Rij sıçanlarda ventrobazal talamusunda düşük TSP-1 düzeylerini düşük vesiküler glutamat taşıyıcı proteini (VGLUT1) düzeyleri izlediği belirtilmektedir (Santolini ve diğ., 2017). Bizim çalışmamızda PTZ ve CORT+PTZ gruplarında Kontrol grubundan daha

düşük hipokampal TSP-1 düzeyleri görüldü. Buna karşın, mifepriston uygulanan grupların hipokampal TSP-1 düzeyleri PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha yüksekti. Çalışmamızda en şiddetli epileptik nöbetlerin gözlemlendiği PTZ ve CORT+PTZ gruplarında kontrole göre hipokampal TSP-1 düzeyi daha düşüktü. Bu sonuçlar bize hipokampal TSP-1 düzeyinin düşük olmasının nöbetleri şiddetlendirdiğini ve mifepristonun da glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak bu etkiyi azalttığını düşündürmektedir. Ayrıca en düşük şiddetli nöbetlerin gözlemlendiği MİF+PTZ grubunda görülen kontrol düzeyinde ama PTZ ve CORT+PTZ den daha yüksek TSP-1 gözlenmesi bu fikri güçlendirmektedir.

Patolojik anjiyogenez ve kan beyin bariyeri bozulması hem epileptik hastalarda hem de deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Librizzi ve diğ., 2012; Marchi ve diğ., 2013). Nöbetlere bağlı olarak gelişen kan beyin bariyeri bozuklukları epilepsi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Croll ve diğ., 2004). TPE'li hastalarda nöbet sıklığıyla-damar yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve deneysel TPE sıçan modelinde hipokampusta çok sayıda kıvrımlı mikro damar yapısına ek olarak kan beyin bariyerinde görülen bozulmalar bildirilmektedir (Rigau ve diğ., 2007). Yapılan deneysel epilepsi çalışmaları da PTZ'li nöbetlere bağlı olarak oluşan kan beyin bariyeri hasarını göstermektedir (Uzüm ve diğ., 2006; Diler ve diğ., 2007). Nöbetler sonrasında nöronlar ve astrositlerce aşırı üretilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)/vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGF-R2) kan beyin bariyeri bozulmalarına ve vaskülerizasyonun artışına yol açtığı önerilmektedir (Morin-Brureau ve diğ., 2012). Trombospondinler fibrinojen, fibronektin, laminin gibi hücre-hücre etkileşiminde görev alan proteinlere bağlanarak endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiyogenezi engellemektedir (Jayakumar ve diğ., 2017). Çalışmamızda en düşük epileptik nöbetleri gözlemlediğimiz MİF+PTZ grubunda en yüksek hipokampal TSP-1 düzeyini; buna karşın en şiddetli nöbetlerin görüldüğü PTZ ve CORT+PTZ gruplarında en düşük hipokampal TSP-1 düzeylerini tespit ettik. Düşük TSP-1 düzeyleri PTZ ve CORT+PTZ gruplarında anjiyogenezi kolaylaştırıp kan beyin bariyerinde hasara yol açmış olabilir. Ayrıca MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarında gözlemlenen kontrol düzeyindeki hipokampal TSP-1 seviyeleri de patolojik anjiyogenezi önleyerek kan beyin bariyerinin yapısının korunmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu sonuçlar da söz konusu grupların nöbet aktivitesi arasındaki farkları açıklamakta yardımcı olabilir.

Bununla birlikte TSP-1 aktivitesiyle birlikte anjiyogenezin artışı öneren çalışmalar da bulunmaktadır. Kainik asitle sıçanlarda oluşturulan epilepsi modelinde şiddetli nöbetlerle birlikte hipokampus ve korteks dokularında TSP-1/TGF- β 1 aktivitesinde artışa eşlik eden artan anjiyogenez ve kan beyin bariyeri hasarı gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2019). Çalışmada TSP-1 gen anlatımının siRNA kullanılarak baskılanmasıyla epileptik nöbetlerin zayıfladığı, anjiyogenez ve kan beyin bariyeri hasarının önlendiği rapor edilmektedir (Zhang ve diğ., 2019). Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında kainik asitle uyarılan nöbetlere eşlik eden TSP-1/TGF- β 1 aktivasyonu ile artan astrogliosis belirteci olan glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeyleri saptamışlardır (Zhang ve diğ., 2020).

Stres ve benzeri koşullarda salınımı artan ya da tedavi amacıyla uygulanan GK'lerin epileptik nöbetlere yönelik etkileri hala araştırılmaktadır. Literatür verileri incelendiğinde güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeniyle GK'lerin epilepsiye eşlik eden nöroinflamasyonu önleyebileceği ileri sürülmektedir. Ancak GK'lerin proinflamatuvar etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. İntrahipokampal kainik asit enjeksiyonuyla oluşturulan hipokampal lezyonları adrenalektomik uygulamasının azalttığı, buna karşın GK'lerin inflamatuvar hücreleri (granulosit, makrofaj ve mikroglia) artırarak proinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Dinkel ve diğ., 2003). Epilepsi ve karşılıklı bir etkileşim içinde olduğu yapılan çalışmalarla her geçen gün daha fazla anlam kazanan TNF- α , IL-1 β , TGF- β gibi proinflamatuvar araçların bloke edilmesiyle epileptik nöbetlerin tedavi edilebileceği önerilmektedir (Dey ve diğ., 2016). İlaça dirençli TPE'li çocuklarda ve lityum pilokarpine oluşturulan sıçan TPE modelinde hipokampal TNF- α gen anlatım düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Ashhab ve diğ., 2013). Wag/Rij sıçanlarda görülen absens nöbetlerle anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara eşlik eden beyin dokusundaki yüksek TNF- α ve IL-6 düzeylerinin probiyotik takviyesiyle tersine çevrildiği rapor edilmektedir (Aygün ve diğ., 2022).

Sıçanlarda elektriksel amigdala kindling epilepsi modelinde nöbetlerin plazma ve beyin TNF- α düzeylerini yükselttiği, ayrıca elektriksel kindling uygulanan sıçanlara intraperitoneal TNF- α uygulanmasıyla nöbet şiddetinin arttığı bildirilmektedir (Shandra ve diğ., 2002). Vieira ve diğ. (2016) PTZ kindling epilepsi modelinde bir steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç olan diklofenak sodyum (5 ve 10 mg/kg/15 doz) ile nöbet şiddetinin ve hipokampal IL-6 ve TNF- α seviyelerinin azaldığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada 14 gün deksametazon (1, 2 ve 4

mg/kg) uygulamasının PTZ kindling nöbet şiddetini azalttığı, nöbetlere bağlı gelişen hipokampal TNF- α düzeylerini deksametazonun 1 mg/kg dozu artırırken 4 mg/kg dozunun düşürdüğü bildirilmektedir (Guzzo ve diğ., 2018). Zebra balıklarında pilokarpinle uyarılan epilepsi modelinde şiddetli nöbetlerle, artan beyin IL-1, TNF- α , BDNF, CREB düzeyleri ve azalan GABA düzeylerinin eşlik ettiği bildirilmektedir (Paudel ve diğ., 2020). Biz de çalışmamızda hipokampus doku homojenatlarında en yüksek TNF- α seviyelerini PTZ grubunda gördük. Buna karşın CORT+PTZ grubunun kortikosteronun antiinflamatuvar etkileri nedeniyle daha düşük TNF- α içermesini beklerken Kontrol ve PTZ gruplarından anlamlı bir farklılık içermediğini gözlemledik. Mifepriston uygulanan epileptik grubumuzdaysa PTZ grubundan daha düşük hipokampal TNF- α düzeyleri vardı. Epileptik nöbet latansının en uzun, nöbet frekansı ve şiddetinin ise en düşük olduğu MİF+PTZ grubunun PTZ grubundan daha düşük hipokampal TNF- α içermesi bize mifepristonun nöbetlere bağlı gelişen inflamasyonun önlenmesinde katkısı olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda PTZ ve CORT+PTZ gruplarının plazma TNF- α düzeyleri kontrole göre yüksekti. Buna karşın MİF+PTZ grubunun Kontrol grubuyla benzer ancak, CORT+PTZ grubundan ise daha düşük plazma TNF- α düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar GK'lerin proinflamatuvar etkilerinin olabileceğini ve epileptik nöbetlerin inflamasyona yol açtığını öneren çalışmalarla oldukça uyumludur. İlâveten epileptik sıçanlara mifepriston uygulaması hem hipokampal hem de plazma TNF- α değerlerinin normal sınırlar içerisinde kalmasına yardımcı olmaktadır.

Epileptik nöbetlere eşlik eden nöroinflamasyon ve beraberinde gelişen hipokampal nöron kaybı üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hipokampal nöronlarda görülen apoptoza bağlı hücre kaybı epileptik hastalarda ve deneysel çalışmalarda rapor edilmektedir (Henshall ve diğ., 2005). Yu ve diğ. (2019) sıçanlarda PTZ kindling epilepsi modelinde nöbetlere bağlı olarak hipokampusta nöronal apoptozun arttığını, Akt-BDNF-CREB yolağındaki proteinlerin üretimini azaldığını belirtmektedir. PTZ kindling sıçanlarda hipokampal CA1 bölgesinde nöron kaybına ek olarak azalan p-CREB ve artan BDNF düzeyleri bildirilmektedir (Zhen ve diğ., 2016). Bir başka çalışmada sıçanlarda, PTZ kindling nöbetlere bağlı hipokampal CA1 ve CA3 bölgelerinde görülen nöron kaybının ve BDNF düzeylerindeki azalmanın anti-epileptik ilaçların etkisiyle tersine döndüğü rapor edilmektedir (Tekgul ve diğ., 2020). Li-pilokarpinle uyarılan epileptik nöbetlerin hipokampal TNF- α düzeyini artırdığı ve hipokampal CA3

bölgesinde nöron kaybına yol açtığı, 5 mg/kg ve 20 mg/kg deksametazonun bu artışı alevlendirirken 10 mg/kg deksametazonun nöron kaybını ve TNF- α düzeyini azalttığı bildirilmektedir (Al-Shorbagy, ve diğ., 2012). Çalışmamızın verileri incelendiğinde PTZ'li grupların tamamında görülen kontrole göre hipokampal nöron kaybının yüksek olması literatür çalışmalarıyla paralellik göstermektedir. Bununla birlikte MİF+PTZ grubunun CA1 bölgesinde kontrolden anlamlı olarak farklı olmayan hipokampal nöron kaybı görüldü. Sonuçlarımıza göre PTZ kindling modelinde oluşturulan epileptik nöbetlere eşlik eden hipokampus bölgelerindeki nöron kayıplarına kortikosteronun önleyici bir etkisi olmadı. Buna karşın mifepriston hipokampal CA1 bölgesinde nöron kaybını önledi. Ayrıca MİF+PTZ grubunda görülen hipokampal DG bölgesindeki nöron kaybı PTZ ve CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü. Sonuçlarımız hem epileptik nöbet skorları hem de TNF- α düzeyleri bakımından birbiriyle büyük oranda tutarlıdır.

Stres ve stres durumunda adrenal korteksten salınan yüksek seviyede GK'lerin anksiyete ve depresyon benzeri davranışlarla ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Kronik kısıtlama stresi uygulanan sıçanlarda, plazma kortikosteron düzeylerinin arttığı, EPM testinde açık kollara giriş sayısının azaldığı, hareketsizliğin arttığı, prefrontal korteks GR düzeyinin azaldığı, BDNF düzeyinin bundan etkilenmediği rapor edilmektedir (Chiba ve diğ., 2012). Aynı çalışmanın sıçanlara deksametazon uygulamasıyla yapılan bölümünde de GR ve BDNF protein düzeyleri açısından benzer sonuçların bulunduğu bildirilmektedir (Chiba ve diğ., 2012). Uzun süre alkol uygulanan ve sonrasında alkol yoksunluğu oluşturulan farelerde görülen yüksek kortikosteron düzeylerine eşlik eden çalışmada bellekteki bozulma ve yüksek anksiyete düzeyinin kortikosteron sentez inhibitörü metirapon, GR antagonisti mifepriston ve MR antagonisti spironolakton ile tersine çevrilebildiği gösterilmektedir (Dominguez ve diğ., 2017). Aynı çalışmada metirapon uygulamasıyla baskılanan kortikosteron etkisiyle prefrontal korteks ve amigdalada p-CREB düzeylerinin arttığı belirtilmektedir (Dominguez ve diğ., 2017).

Sürekli kaygı düzeyi yüksek C57BL/6 fareleriyle yürütülen bir çalışmada yüksek hipokampal GR ve plazma kortikosteron düzeylerine eşlik eden anksiyetik açık alan testi performansı, mifepriston (15 mg/kg/ip) uygulamasıyla normal düzeyine indiği aktarılmaktadır (Jakovcevski ve diğ., 2011). Aşırı CRH üretimine eşlik eden anksiyetik davranışlar sergileyen kobaylar ve transgenik farelerde yürütülen bir çalışmada CRH reseptör antagonizminin anksiyolitik etkiler gösterdiği, buna karşın GR antagonizminin anksiyolitik etkiler göstermediği belirtilmiştir

(Verdouw ve diğ., 2017). Kronik öngörülemeyen stres ile sıçanlarda oluşturulan depresyon modelinde prefrontal kortekste görülen astrositik boşluk bağlantısı (gap junction) bozukluklarının ve depresyon benzeri davranışların mifepriston (50 mg/kg/7 doz) tedavisiyle önlendiği bildirilmektedir (Sun ve diğ., 2012). Bir başka çalışmada kronik stres veya kortikosteron uygulamasıyla oluşturulan stres benzeri koşulların hipokampus, frontal korteks ve amigdalada serotonin taşıyıcı protein düzeylerinde neden olduğu artışın, adrenaletomi ve mifepriston (10 mg/kg/gün) ile azaltıldığı gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2012). Dopamini oksidasyon yoluyla norepinefrine dönüştüren enzim olan dopamin- β -hidroksilazın, hipokampus, frontal korteks ve amigdaladaki düzeylerinin, 4 haftalık sosyal yenilgi stresi uygulanan sıçanlarda artış gösterdiği bu artışın adrenaletomi ve mifepriston (10 mg/kg/gün) uygulamasıyla normal düzeylerine döndüğü bildirilmektedir (Fan ve diğ., 2013).

Rafe çekirdeklerinde sentezlenen 5-HT'nin merkezinde olduğu klinik ve deneysel çalışmalar, serotonerjik yollardaki anormalliklerin anksiyete duygu durum bozuklukları, majör depresyon, gibi nöropsikiyatrik patolojilere neden olabileceği gösterilmiştir (Hensler, 2010; Hale ve diğ., 2013; Boakye ve diğ., 2015). Araştırmacılar GK'lerin 5-HT_{1A} reseptör fonksiyonun artırarak serotonerjik nöronların 5-HT salınımını azalttığını ve depresyonu tetiklediğini önermektedir (Bellido ve diğ., 2004). Sıçanlarda adrenaletomi sonrasında azalan 5-HT_{1A} otoreseptör ilgisi, kortikosteron (10 mg/kg/6 saat) uygulaması ile artmaktadır (Bellido ve diğ., 2004). Genetik olarak GR'yi eksik sentezleyen farelerde hipokampal 5-HT_{2A} reseptör düzeyi azalırken, aşırı üreten farelerde arttığı bildirilmektedir (Trajkovska ve diğ., 2009). Aynı çalışmanın hipokampal hücre kültürü deneylerinde kortikosteron etkisiyle artan 5-HT_{2A} reseptör düzeyi, mifepriston ve spironolakton ile azaldığı da ayrıca gösterilmiştir (Trajkovska ve diğ., 2009). Hayvanların EPM testinde açık kolda zaman geçirmeleri plazma kortikosteron düzeylerinin yükselmesine yol açtığı gösterilmiştir (Rodgers ve diğ., 1999). Bir başka çalışmada kortikosteron uygulamasının (1 mg/kg/7 doz) sıçanlarda prefrontal korteks 5-HT reseptörlerinin azalmasına yol açtığı belirtilmektedir (Crayton ve diğ., 1996). Çalışmamızda en düşük epileptik nöbetlerin gözlemlendiği MİF+PTZ grubunda, CORT+PTZ grubundan anlamlı olarak daha yüksek plazma serotonin düzeyleri olduğunu gördük. Buna karşın PTZ ve CORT+PTZ gruplarında, Kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük serotonin düzeyleri olduğu sonucuna ulaştık. Bununla birlikte deney grupları hipokampus serotonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Anksiyete içsel ve dışsal pek çok nedenin tetiklemesi sonucunda olası tehlikelere karşı hissedilen endişe ve korku durumudur (DSM-V, 2019). Ayrıca epileptik vakaların üçte birinde depresyon da görülmektedir (Kanner ve diğ., 2012). Epileptik bireylerde görülen anksiyete ve depresyon hastaların yaşam kalitesini düşüren ek bir problemdir. (Barry ve diğ., 2008).

Epilepsiye eşlik eden anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar deneysel ve klinik çalışmalara da konu olmaktadır. Sıçanlarda Li-pilokarpınle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde epileptik nöbetlere eşlik eden depresyon benzeri davranışlarda artış gözlemlendiği ve bunu artan hipokampal ve prefrontal korteks TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleriyle, azalan nöronal nükleer protein (NeuN) hipokampal ve prefrontal korteks pozitif hücre sayılarıyla birlikte prefrontal korteks p-CREB/CREB oranının azaldığı bildirilmektedir (Shen ve diğ., 2019). Hipokampus dokusuna rafe çekirdeklerinden gelen serotonerjik iletim, rafe çekirdeklerinin 5-HT1A otoresptörlerindeki uyarılmayla durdurulur (Sankar ve Mazarati, 2012). Sıçanlarda status epileptikus sonrasında, azalan 5-HT düzeyleri ve eşlik eden depresyon benzeri davranışların, GR antagonisti mifepriston veya 5-HT1A antagonisti WAY-100635 ile uygulamasıyla normal değerlerine döndüğü ve depresyon benzeri davranışların ortadan kalktığı bildirilmektedir (Sankar ve Mazarati, 2012). Bir çalışmada PC12 hattı hücreler üzerinde glutamat uygulamasıyla oluşturulan epilepsi hücre kültürü modelinde kontrole göre GABA ve 5-HT seviyelerinin azaldığı, TNF- α , IL-1 β ve Ca²⁺ düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (He ve diğ., 2020). Sıçanlarda PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri ve beraberinde görülen inflamasyonu 5-HT ve 5-HT geri alım inhibitörü fluoksetinin azalttığı rapor edilmektedir (Torun ve diğ., 2022).

OF ve EPM testleri deney hayvanlarında anksiyete benzeri davranışları gözlemlemek için yaygın olarak kullanılır. EPM testinde açık kollarda geçirilen sürenin uzun ve açık kollara yapılan giriş sayısının fazla olması anksiyete düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. Buna karşın kapalı kollara yapılan giriş sayısının fazla olması ve kapalı kollarda geçirilen sürenin uzun olması yüksek anksiyete düzeyi ile ilişkilendirilir. Çalışmamızda yer alan EPM testinde, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ grupları Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak açık kollarda daha uzun süre zaman geçirdiler ve açık kollara yapılan toplam giriş sayıları da daha fazlaydı. Bununla birlikte PTZ ve CORT+PTZ gruplarının, Kontrol, MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarına göre kapalı kollara daha fazla giriş yaptığı görüldü. Bu sonuçlar incelendiğinde PTZ ve CORT+PTZ gruplarının hem kontrol grubundan hem de

MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarından daha yüksek anksiyete benzeri davranış sergilediği söylenebilir.

Çalışmamızın OF testi sonuçları EPM testi verilerini doğrular niteliktedir. OF testinde, orta alanda geçirilen sürenin uzun ve orta alana yapılan giriş sayısının fazla olması düşük anksiyete göstergesi olarak kabul edilir. Buna karşın kenar alanlarda geçirilen sürenin uzun ve kenar alana yapılan giriş sayısının fazla olması da yüksek anksiyete ile ilişkilidir. Çalışmamızda MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha uzun süre orta alanda zaman geçirmeleri ve orta alana giriş sayısının yüksek olması mifepriston uygulanan grupların anksiyete düzeylerinin tüm diğer gruplardan daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızda hipokampal 5-HT düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte PTZ ve CORT+PTZ gruplarında kontrolden daha düşük plazma 5-HT düzeyleri görüldü. Buna karşın MİF+PTZ grubu plazma 5-HT düzeyi CORT+PTZ grubundan daha yüksek ve kontrol grubuna benzerdi. Çalışmamızın plazma 5-HT düzeyleriyle anksiyete deneyleri sonuçları büyük ölçüde tutarlılık göstermektedir. Bu sonuçlar bize mifepristonun anksiyete üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları bize epileptik nöbetler ile plazma 5-HT düzeyleri arasındaki ilişkiye ayrı bir parantez açmamız gerektiğini ve bu alanda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda serotonin sentezinin inhibe edildiği durumda merkezi serotonin üretimi azalan sıçanlarda nöbet duyarlılığının arttığı, serotonerjik nöronların nöbet aktivitesini baskıladığı iddia edilmektedir (Browning ve diğ., 1978; Racine ve Coscina, 1979). Genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanlarda 5-HT azalmasının nöbet duyarlılığı ve nöbet şiddetini artırdığı bildirilmektedir (Jobe ve diğ., 1986; Dailey ve diğ., 1992; Clough ve diğ., 1996; Jobe ve Dailey, 2000). Maia ve diğ. (2017) serotonin yetersizliğinin sıçanlarda kainik asitle oluşturulan epileptik nöbetlere bağlı hipokampal nöron kaybı ve mekânsal bellek bozukluklarını artırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda en şiddetli epileptik nöbetlerin görüldüğü PTZ ve CORT+PTZ gruplarındaki kontrolden daha düşük plazma 5-HT düzeyleri ve bu gruplarda görülen nöron kaybının daha fazla olması da diğer çalışmalar ile örtüşmektedir. Buna karşın en hafif nöbetlerin gözlendiği MİF+PTZ grubunda plazma 5-HT düzeylerinin kontrolden farksız ve CORT+PTZ grubundan daha yüksekti.

Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe transferinde ve yön bulmada önemli bir yapı olan hipokampusun (Padurariu ve diğ., 2012) aynı zamanda elektriksel uyarılabilme potansiyelinin yüksek olması onu epileptik nöbetler ve bellek süreçleri için önemli bir merkez haline getirmektedir (İzci ve Erbaş, 2015). Epileptik nöbetler sonucunda, CA1 piramidal nöronlarında ve DG granül hücrelerinde kayıplarla birlikte hipokampal skleroz geliştiği ifade edilmektedir (Seress ve diğ., 2009). Bir çalışmada araştırmacılar aşırı BDNF üreten transgenik farelerde BDNF'nin kainik asitle uyarılan nöbetleri şiddetlendirdiğini ve pasif kaçınma testinde bozulmuş bellek sonuçları rapor etmektedir (Croll ve diğ., 1999). Araştırmacılar her nöbet sonrasında artan BDNF üretimine bağlı olarak gelişen aşırı uyarılabilirliğin DG hücreleri ve entorinal korteks hücrelerinde hasara ve hücre kaybına yol açabileceğini ileri sürmektedir (Croll ve diğ., 1999). Elde edilen veriler p-CREB'in çeşitli proteinlerin (BDNF de dahil) anlatımını düzenleyerek sinaptik plastisite ve nöronal metabolizma üzerinde etkili olarak hipokampal LTP ve bellek oluşumuna katıldığını göstermektedir (Wu ve diğ., 2007). Bir çalışmada p-CREB sürekli anlatımı yapılan bir transgenik fare modelinde yüksek p-CREB seviyelerinin spontan nöbet gelişimine ve hipokampal piramidal ve granüler nöronların kaybına yol açtığı bildirilmektedir (Lopez de Armentia ve diğ., 2007). Buna karşın Joshi ve diğ. (2019) sıçanlarda PTZ kindling nöbetlere bağlı olarak MWM testinde herhangi bir bellek bozulması gözlemlenmezken, plazma BDNF düzeylerinde düşüş ve kardiyak iskemiye artış olduğunu rapor etmektedir.

Çalışmamızda PTZ kindling sürecinde kortikosteron ve mifepriston uygulamasının epileptik nöbetlere eşlik eden bellek ve öğrenme süreçlerini analiz etmek amacıyla MWM testi uygulandı. MWM testi öğrenme fazı değerlendirilirken deney gruplarının platformu bulma süreleri karşılaştırıldı. Tekrarlayan denemelerde, platformu bulma süreleri en kısa olan grubun en başarılı öğrenen gruplar olduğu kabul edildi. Çalışmamıza ait MWM testi öğrenme fazı bulguları değerlendirildiğinde PTZ grubunun 4. gün öğrenme latansının Kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olması PTZ'nin öğrenmeyi bozduğunu göstermektedir. Buna karşın MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarının PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük ve Kontrolde anlamlı olarak farklı olmayan 4. gün öğrenme latansı değerlerine sahip olması, öğrenmelerinin bozulmadığını göstermektedir. Ayrıca 2. ve 3. gün öğrenme latanslarına bakıldığında CORT+PTZ grubunun MİF+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha yüksek öğrenme latansına sahip olması mifepristonun kortikosterona göre öğrenme üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

MWM testinin beşinci günü prob test uygulandığında, içinde platform bulunmayan havuzda hayvanların bir dakikalık bir zaman dilimindeki davranışları analiz edilerek yapıldı. MWM prob testinin değerlendirilmesinde deney gruplarının, önceden platformun bulunduğu bölgeye (A40) ilk ulaşma süreleri, bu bölgede geçirilen süre ve bu bölgeye yapılan giriş sayıları karşılaştırıldı. Önceden platformun bulunduğu bölgeye en kısa sürede ulaşmak, bu bölgede daha uzun süre vakit geçirmek ve bu bölgeye daha fazla giriş yapmak, daha iyi bellek göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda MWM prob testinde MİF+PTZ grubunun PTZ ve CORT+PTZ grubundan anlamlı olarak daha uzun süre A40 alanında vakit geçirdiği; PTZ grubunun A40 alanına giriş sayısı Kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. MİF+PTZ grubunun A40 alanına PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha fazla giriş yapması; PTZ grubunun hem Kontrol grubundan hem de MİF+PTZ grubundan daha uzun bir zamanda platformun bulunduğu kadrana ulaşması PTZ'nin bellek üzerinde olumsuz etkilerinin mifepristonun koruyucu etkisiyle giderilebileceği düşündürmektedir. Ayrıca mifepristonun kortikosterondan anlamlı olarak daha iyi olan MWM prob test sonuçları, bellek üzerindeki olumlu etkileri hakkındaki düşüncemizi güçlendirmektedir.

Bozulan HPA eksenini sonucunda veya stresle aşırı üretimi yapılan GK'lerin etkisiyle hipokampal yapıların zarar görebileceği bildirilmektedir. Woolley ve diğ. (1990) yirmi bir gün uygulanan kortikosteronun (10mg/kg/gün) sıçanlarda hipokampus CA3 piramidal nöronlarında apikal dendirit sayılarında azalma ve dendirit uzunluklarında kısalmaya neden olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada hipokampal CA3 bölgesindeki piramidal nöronların küçüldüğü de belirtilmektedir (Woolley ve diğ., 1990). Benzer bir çalışmada yirmi bir gün uygulanan kısıtlama stresine bağlı olarak sıçanlarda hipokampus CA3 priamidal nöron dendiritlerinde atrofi rapor edilmiştir (Watanabe ve diğ., 1992). Maymunlarda uzun süreli stresi taklit eden kortizol uygulamasıyla yapılan bir çalışmada GK'lerin öğrenme üzerindeki negatif etkileri bildirilmektedir (Lyons ve diğ., 2000). Yüksek kortizol düzeyleriyle karakterize olan Cushing sendromu hastalarında tedavi öncesinde görülen hipokampal hacim azalışının tedaviyle birlikte kısmen geri döndürülebildiği ifade edilmektedir (Starkman ve diğ., 1999). Sıçanlarda deksametazonun (100 µg/kg/9 doz) etkisiyle hipokampal DG bölgesinde bulunan progenitör hücrelerin azalan proliferasyonunu gösteren 5-bromo-2-deoksiüridin (BrdU) pozitif hücre sayısı mifepriston uygulamasıyla normale döndürüldüğü bildirilmektedir (Kim ve diğ., 2004).

GK'lerin etkisiyle BDNF/TrkB yolağının aktive olduğunu ve bu yolla LTP oluşumunu bozduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır. Elektrik verilerek kuyruk şoku stresi oluşturulan sıçanlarda ve sıçanlardan alınan hipokampus dilimleri üzerinde yürütülen bir çalışmada dolaşımdaki yüksek doz kortikosteron etkisiyle gelişen, BDNF/TrkB aktivitesindeki artışa eşlik eden LTP de görülen bozulmaların GR reseptör antagonisti mifepriston uygulamasıyla önlendiği tespit edilmiştir (Yang ve diğ., 2004). Bir başka çalışmada sıçanlarda deksametazon uygulaması sonrasında beyin dokusunda artan BDNF/TrkB protein düzeyinin mifepriston uygulamasıyla normale döndüğü bildirilmektedir (Luo ve diğ., 2019). Sıçanlarda on dört gün uygulanan kronik stresin ve bunu taklit eden kortikosteron uygulamasının LTP oluşumu, nesne tanıma belleği üzerindeki etkilerinin incelendiği bir araştırmada, hipokampal dilimler üzerinde kortikosteron veya deksametazon uygulamasının LTP oluşumunu bloke ettiği ve bu durumun mifepriston uygulamasıyla düzeltildiği gösterilmiştir (Park ve diğ., 2015). Aynı çalışmada kronik stresin nesne tanıma belleğini bozduğu ve bunun mifepriston (40 mg/kg/14 doz) ile giderildiği belirtilmektedir (Park ve diğ., 2015). Çalışmanın bir diğer bölümünde kronik strese maruz bırakılan sıçanlardan alınan hipokampus dilimleri üzerinde yapılan incelemede yüksek frekanslı stimülasyonla uyarılan LTP oluşumunun bozulduğu ve bunun mifepriston uygulamasıyla düzeltildiği rapor edilmektedir (Park ve diğ., 2015).

Kronik stresin ve mifepristonun (50 mg/kg/4 doz) sıçanlarda hipokampal DG bölgesindeki transkripsiyonel değişimleri mikro dizileme yoluyla incelendiği bir çalışmada kronik stresin sinaptik iletim, beyin gelişimi ve morfogenezle ilgili 90 farklı genin anlatımını değiştirdiği, stresli hayvanlara uygulanan mifepristonun ise 107 genin anlatımını etkilediği ve bu genlerin çoğunluğunun strese yanıt verenlerden farklı genler olduğunu göstermiştir. (Datson ve diğ, 2012). Çalışmada kronik stres etkisiyle azalan CREB bağlayıcı protein seviyesinin mifepriston uygulamasıyla normal düzeyine geri döndüğü belirtilmektedir (Datson ve diğ, 2012). CREB bağlayıcı protein histon asetiltransferaz aktivitesiyle GR ve CREB dahil olmak üzere pek çok genin transkripsiyonunda rol oynamaktadır (Datson ve diğ, 2012).

Duygusal olarak uyarıcı olan olayların öğrenilmesinde GK'lerin etkilerinin olduğu araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (de Kloet ve diğ., 1999; Roozendaal ve diğ., 2008). Sıçanlarda nesne tanıma belleğine kortikosteronun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kortikosteronun adrenerjik sistem üzerinden bazolateral amigdala cAMP bağlayıcı protein kinazları aktive ederek p-CREB düzeylerini yükselterek bellek becerilerine olumlu katkıda

bulunduğu bildirilmektedir (Roozendaal ve diğ., 2006). Kortikosteronun sıçanlarda nesne tanıma belediği üzerindeki etkilerinin incelendiği bir diğ. çalışmada kortikosteron hem hipokampusta hem de insular kortekste histon asetilasyonu yoluyla kromatin yeniden düzenlenmesine yol açtığı, ayrıca membran bağımlı GR reseptörü yoluyla p-CREB düzeylerini artırdığı ve böylece bellek üzerinde olumlu etkiler sergilediği ifade edilmektedir (Roozendaal ve diğ., 2010).

Çalışmamızda en hafif epileptik nöbetlerin gözleendiği ve en iyi öğrenme ve bellek becerilerinin görüldüğü MİF+PTZ grubunda hipokampal BDNF düzeyleri Kontrol, PTZ ve CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha düşük, plazma BDNF düzeyleri ise PTZ, CORT+PTZ ve MİF+CORT+PTZ gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük. Hipokampal CREB düzeylerine bakıldığında MİF+PTZ grubu ile Kontrol grubunun değerlerinin benzer, PTZ grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. MİF+PTZ grubuna ait bellek ve öğrenme sonuçları hipokampal CREB düzeyleriyle tutarlı görünmektedir. Ayrıca MİF+PTZ grubu hipokampal BDNF düzeyinde görülen düşüklük ile GK'lerin etkisiyle artan BDNF/TrkB aktivitesinin LTP oluşumunu bozduğunu öneren literatür çalışmalarıyla uyumludur (Yang ve diğ., 2004; Park ve diğ., 2015; Luo ve diğ., 2019). Mifepriston endojen kortikosteronun neden olabileceği BDNF üretimini de belli oranda engelleyerek bellek oluşumu üzerindeki bu sonuca neden olmuş olabilir. Ayrıca MİF+PTZ grubunun PTZ ve CORT+PTZ gruplarından daha düşük hipokampal BDNF düzeyleriyle, MWM testi A40 alanında geçirilen süre ve A40 alanına yapılan giriş sayıları gibi daha iyi bellek göstergesi olan sonuçları da birbiriyle uyumludur.

Sıçanlara 5-HT sentez inhibitörü para-klorofenilalanin etkisiyle nesne tanıma belleğinde bozulma, OF ve EPM testlerinde anksiyete benzeri davranışlarda artış ve hipokampal ve prefrontal korteks BDNF düzeylerinde azalma bulguları paylaşılmıştır (Saadati ve diğ., 2021). Maia ve diğ. (2017) yetersiz 5-HT etkisiyle sıçanlarda kainik asitle oluşturulan epileptik nöbetlere bağılı hipokampal nöron kaybı ve mekânsal bellek bozukluklarını bildirmektedir. Çalışmamızda PTZ grubunun düşük plazma 5-HT düzeyleri ve MWM testindeki bozulmuş bellek sonuçları uyumludur. Ayrıca MİF+PTZ grubunun kontrolden farklı olmayan 5-HT düzeyleriyle PTZ grubundan daha yüksek bellek skorları da bu sonuçları normal serotonerjik yolun bellek üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir.

Astrofitlerce beyinde salgılanan TSP-1 proteini sinaps sayısını artırıcı etkiler gösterir (Christopherson ve diğ., 2005). Hem sinaptogenezi uyarması hem de antianjiyogenik etkileri

sayesinde kan beyin bariyerini koruması TSP-1 proteinin PTZ grubundaki düşüklüğüyle MWM prob testiyle saptanan bellekte görülen bozulmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca MİF+PTZ grubunda kontrolden farksız ve PTZ grubundan yüksek hipokampal TSP-1 sonuçlarıyla MWM testinde görülen en iyi öğrenme ve bellek performansları bu sonucu desteklemektedir.

PTZ kindling sıçanlarda, artan anksiyete, nöronal hasar, hipokampal proinflamatuvar araçlara (IL-1 β ve TNF- α) eşlik eden motor aktivite, öğrenme ve bellek bozuklukları gösterilmiştir (Xia ve diğ., 2018). Bir antiepileptik ilaç olan lakozamidin pilokarpin ile oluşturulan epilepsi modelinde görülen yüksek anksiyete ve depresyon benzeri davranışlarla, bozulmuş belleğe eşlik eden artmış hipokampal IL-1 β ve TNF- α seviyelerini düzelttiği rapor edilmektedir (Shishmanova-Doseva ve diğ., 2021). Çalışmamızda bir inflamasyon belirteci olan TNF- α 'nın hipokampal ve plazma düzeyleriyle hipokampal nöron kaybı sonuçları paralel görünmektedir. Hem TNF- α hem de hipokampal nöron kaybını gösteren histolojik çalışma sonuçlarımız MWM testi bellek ve öğrenme sonuçlarıyla da uyumludur.

Çalışmamızın hipokampal nöron kaybını tespit ettiğimiz histolojik bulguları da öğrenme sonuçlarımızla tutarlı görünmektedir. MWM testi bulgularımıza göre belleğin bozulduğu PTZ grubunda hipokampal CA1 ve DG bölgelerinde en yüksek nöron kaybının gözlenmesi sonuçlarımızın tutarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca en iyi bellek ve öğrenme sonuçlarının görüldüğü MİF+PTZ grubunda en düşük hipokampal nöron kaybının olması da hipotezimizi güçlendiren bir bulgudur.

Çalışmamızın sonuçlarını özetlersek; mifepriston epileptik nöbetler, anksiyete benzeri davranışlar, bellek ve öğrenme süreçleri üzerindeki olumlu etkilerini: hipokampal BDNF düzeylerini azaltıp ve CREB düzeylerini kontrole yaklaştırarak aşırı uyarılabilir epileptik nöronal ağların oluşmasını engelleyerek; TSP-1 düzeylerini artırıp antianjiyogenik etkileriyle kan beyin bariyerinin yapısını koruyarak; 5-HT düzeylerini kontrole yaklaştırıp serotonerjik yolu düzenleyerek; TNF- α düzeylerini kontrole yaklaştırıp nöroinflamasyonu önleyerek; tüm bunların sonucunda hipokampal nöron kaybını azaltarak etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenlerle mifepristonun epileptogenez, anksiyete ve bellek süreçleri üzerindeki etkilerini netleştirmek adına daha fazla çalışmanın yapılması ve klinik çalışmalarla da bu verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Acar, S., Kapucu, A., and Akgün-Dar, K., 2021, The effects of regular swimming exercise during sodium valproate treatment on seizure behaviors and EEG recordings in pentylenetetrazole-kindled rats, *Epilepsy research*, 179, 106830, Advance online publication.
- Alberini, C. M., 2009, Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiological reviews*, 89(1), 121–145.
- Alberini, C. M., Cruz, E., Descalzi, G., Bessières, B., Gao, V., 2018, Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms, *Glia*, 66(6), 1244–1262.
- Alizada, O., Akgun, M. Y., Ozdemir, A. F., Toklu, S., Kemerdere, R., Orhan, B., Inal, B. B., Yeni, S. N., Tanriverdi, T., 2021, Circulating Levels of Thrombospondin-1 and Thrombospondin-2 in Patients with Temporal Lobe Epilepsy Before and After Surgery, *Turkish neurosurgery*, 31(2), 228–232.
- Al-Shorbagy, M. Y., El Sayeh, B. M., Abdallah, D. M., 2012, Diverse effects of variant doses of dexamethasone in lithium-pilocarpine induced seizures in rats, *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 90(1), 13–21.
- American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5, Arlington: American Psychiatric Association, DSM-5; 2013.
- Andersen, C. R., Wolf, J., Jennings, K., Prough, D. S., Hawkins, B. E., 2021, Accelerated Failure Time Survival Model to Analyze Morris Water Maze Latency Data. *Journal of neurotrauma*, 38(4), 435–445.
- Antony, J.W., Paller, K.A., 2017, Hippocampal contributions to declarative memory consolidation during sleep, *The hippocampus from cells to systems*, Springer, 2017. p. 245–80.
- Arisi, G. M., 2014, Nervous and immune systems signals and connections: cytokines in hippocampus physiology and pathology, *Epilepsy and behavior: E and B*, 38, 43–47.
- Aronica, E., Mühlebner, A., 2017, Neuropathology of epilepsy, *Handbook of clinical neurology*, 145, 193–216.
- Ashhab, M. U., Omran, A., Kong, H., Gan, N., He, F., Peng, J., Yin, F., 2013, Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of molecular neuroscience: MN*, 51(3), 950–958.
- Aygun, H., Akin, A. T., Kızılaslan, N., Sumbul, O., Karabulut, D., 2022, Probiotic supplementation alleviates absence seizures and anxiety- and depression-like behavior in WAG/Rij rat by increasing neurotrophic factors and decreasing proinflammatory cytokines, *Epilepsy and behavior: E and B*, 128, 108588.

- Bahçekapılı, N., Akgün-Dar, K., Albeniz, I., Kapucu, A., Kandil, A., Yağız, O., and Üzüm, G., 2014, Erythropoietin pretreatment suppresses seizures and prevents the increase in inflammatory mediators during pentylenetetrazole-induced generalized seizures, *The International journal of neuroscience*, 124(10), 762–770.
- Baitharu, I., Deep, S. N., Jain, V., Prasad, D., Ilavazhagan, G., 2013, Inhibition of glucocorticoid receptors ameliorates hypobaric hypoxia induced memory impairment in rat, *Behavioural brain research*, 240, 76–86.
- Balosso, S., Ravizza, T., Perego, C., Peschon, J., Campbell, I.L., De Simoni, M.G., Vezzani, A., 2005, Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors, *Annals of neurology*, 2005;57:804–12.
- Bandelow, B., Michaelis, S., Wedekind, D., 2017, Treatment of anxiety disorders, *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93–107.
- Bao, G. S., Cheng, X. Q., Hua, Y., Wang, Z. D., Liu, Z. G., 2011, Changes of glucocorticoid receptor mRNA expression in basolateral amygdale-kindled rats, *Chinese medical journal*, 124(17), 2622–2627.
- Barclay, J. L., Petersons, C. J., Keshvari, S., Sorbello, J., Mangelsdorf, B. L., Thompson, C. H., Prins, J. B., Burt, M. G., Whitehead, J. P., Inder, W. J., 2016, Thrombospondin-1 is a glucocorticoid responsive protein in humans, *European journal of endocrinology*, 174(2), 193–201.
- Barry, J. J., Ettinger, A. B., Friel, P., Gilliam, F. G., Harden, C. L., Hermann, B., Kanner, A. M., Caplan, R., Plioplys, S., Salpekar, J., Dunn, D., Austin, J., Jones, J., Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder, 2008, Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders, *Epilepsy and behavior: E and B*, 13 Suppl 1, S1–S29.
- Bazargani, N., Attwell, D., 2016, Astrocyte calcium signaling: the third wave, *Nature neuroscience*, 19(2), 182–189.
- Beato, M., 1989, Gene regulation by steroid hormones, *Cell*, 56(3), 335–344.
- Beaumont, T. L., Yao, B., Shah, A., Kapatos, G., Loeb, J. A., 2012, Layer-specific CREB target gene induction in human neocortical epilepsy, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(41), 14389–14401.
- Beghi, E., Hesdorffer, D., 2014, Prevalence of epilepsy--an unknown quantity, *Epilepsia*, 55(7), 963–967.
- Beghi, E., 2020, The Epidemiology of Epilepsy, *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191.
- Begley, C. E., Beghi, E., 2002, The economic cost of epilepsy: a review of the literature, *Epilepsia*, 43 Suppl 4, 3–9.

- Belanoff, J. K., Rothschild, A. J., Cassidy, F., DeBattista, C., Baulieu, E. E., Schold, C., Schatzberg, A. F., 2002, An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression, *Biological psychiatry*, 52(5), 386–392.
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., Hermann, B., 2011, The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy, *Nature reviews. Neurology*, 7(3), 154–164.
- Bellido, I., Hansson, A. C., Gómez-Luque, A. J., Andbjør, B., Agnati, L. F., Fuxe, K., 2004, Corticosterone strongly increases the affinity of dorsal raphe 5-HT1A receptors, *Neuroreport*, 15(9), 1457–1459.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I. E., 2010, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009, *Epilepsia*, 51(4), 676–685.
- Besag, F., 1995, Epilepsy, learning, and behavior in childhood, *Epilepsia*, 1995; 36:58–63.
- Binder, D.K., Croll, S.D., Gall, C.M., Scharfman, H.E., 2001, BDNF and epilepsy: too much of a good thing, *Trends Neurosci*, 24, 47–53.
- Binder, D. K., Scharfman, H. E., 2004, Brain-derived neurotrophic factor, *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123–131.
- Binder, D. K., 2004, The role of BDNF in epilepsy and other diseases of the mature nervous system, *Advances in experimental medicine and biology*, 548, 34–56.
- Blitzer, R. D., 2005, Teaching resources, Long-term potentiation: mechanisms of induction and maintenance, *Science's STKE: signal transduction knowledge environment*, 2005(309), tr26.
- Blümcke, I., 2009, Neuropathology of focal epilepsies: a critical review, *Epilepsy behavior: E B*, 15(1), 34–39.
- Blümcke, I., Spreafico, R., 2012, Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies, *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 22(3), 347–349.
- Boakye, P.A., Olechowski, C., Rashid, S., Verrier, M.J., Kerr, B., Witmans, M., et al., 2015, A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption, *The Clinical journal of pain*, 32, 327–336.
- Borham, L. E., Mahfoz, A. M., Ibrahim, I., Shahzad, N., ALrefai, A. A., Labib, A. A., Bin Sef, B., Alshareef, A., Khan, M., Milibary, A., Al Ghamdi, S., 2016, The effect of some immunomodulatory and anti-inflammatory drugs on Li-pilocarpine-induced epileptic disorders in Wistar rats, *Brain research*, 1648(Pt A), 418–424.
- Born, J., DeKloet, E. R., Wenz, H., Kern, W., Fehm, H. L., 1991, Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors, *The American journal of physiology*, 260(2 Pt 1), E183–E188.

- Bosnjak, J., Vukovic-Bobic, M., Mejaski-Bosnjak, V., 2002, Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children, *Epilepsy behavior: E B*, 3, 502–509.
- Bracci, E., Vreugdenhil, M., Hack, S. P., Jefferys, J. G., 2001, Dynamic modulation of excitation and inhibition during stimulation at gamma and beta frequencies in the CA1 hippocampal region, *Journal of neurophysiology*, 85(6), 2412–2422.
- Bramham, C. R., Messaoudi, E., 2005, BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis, *Progress in neurobiology*, 76(2), 99–125.
- Braun, T. P., Zhu, X., Szumowski, M., Scott, G. D., Grossberg, A. J., Levasseur, P. R., Graham, K., Khan, S., Damaraju, S., Colmers, W. F., Baracos, V. E., and Marks, D. L., 2011, Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *The Journal of experimental medicine*, 208(12), 2449–2463.
- Breuner, C. W., Orchinik, M., 2002, Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates, *The Journal of endocrinology*, 175(1), 99–112.
- Browning, R.A., Hoffman, W.E., Simonton, R.L., 1978, Changes in seizure susceptibility after intracerebral treatment with 5,7-dihydroxytryptamine: role of serotonergic neurons, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 305, 437–456.
- Buckley, P.F., 2007, Neuroprotection: a new strategy in the treatment of schizophrenia. Treatment of first-episode psychosis, *CNS Spectrums*, 12 (10 Suppl 18), 7–10.
- Busada, J. T., Cidlowski, J. A., 2017, Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development, *Current topics in developmental biology*, 125, 147–170.
- Carvill, G. L., Weckhuysen, S., McMahon, J. M., Hartmann, C., Møller, R. S., Hjalgrim, H., Cook, J., Geraghty, E., O’Roak, B. J., Petrou, S., Clarke, A., Gill, D., Sadleir, L. G., Muhle, H., von Spiczak, S., Nikanorova, M., Hodgson, B. L., Gazina, E. V., Suls, A., Shendure, J., ... Mefford, H. C., 2014, GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome, *Neurology*, 82(14), 1245–1253.
- Casillas-Espinosa, P. M., Powell, K. L., O’Brien, T. J., 2012, Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy, *Epilepsia*, 53 Suppl 9, 41–58.
- Cesana-Nigro, N., Keshvari, S., Barclay, J. L., Sorbello, J., Upham, J. W., Benham, H., Anderson, S. T., Steiger, N., Prins, J. B., Inder, W. J., 2019, The effect of glucocorticoids on Thrombospondin-1, Osteocalcin and the Thrombospondin-1: Osteocalcin ratio in humans, *Clinical endocrinology*, 91(6), 728–736.
- Chen, D. Y., Bambah-Mukku, D., Pollonini, G., Alberini, C. M., 2012, Glucocorticoid receptors recruit the CaMKII α -BDNF-CREB pathways to mediate memory consolidation, *Nature neuroscience*, 15(12), 1707–1714.
- Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C., Kunugi, H., 2012, Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates

glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex, *Progress in neuro-psychopharmacology biological psychiatry*, 39(1), 112–119.

- Christopherson, K. S., Ullian, E. M., Stokes, C. C., Mallowney, C. E., Hell, J. W., Agah, A., Lawler, J., Mosher, D. F., Bornstein, P., Barres, B. A., 2005, Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis, *Cell*, 120(3), 421–433.
- Clough, R., Statnick, M., Maring-Smith, M., Wang, C., Eells, J., Browning, R., et al., 1996, Fetal raphe transplants reduce seizure severity in serotonin-depleted GEPRS, *Neuroreport*, 8, 341–346.
- Connolly, A.M., Chez, M., Streif, E.M., Keeling, R.M., Golumbek, P.T., Kwon, J.M., Riviello, J.J., Robinson, R.G., Neuman, R.J., Deuel, R.M., 2006, Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau–Kleffner syndrome, and epilepsy, *Biological psychiatry*, 59, 354–363.
- Corda, M. G., Giorgi, O., Longoni, B., Orlandi, M., Biggio, G., 1990, Decrease in the function of the gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel produced by the repeated administration of pentylentetrazol to rats, *Journal of neurochemistry*, 55(4), 1216–1221.
- Corda, M. G., Orlandi, M., Lecca, D., Giorgi, O., 1992, Decrease in GABAergic function induced by pentylentetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 262(2), 792–800.
- Correia, C.T., Coutinho, A.M., Sequeira, A.F., Sousa, I.G., Lourenco Venda, L., Almeida, J.P., Abreu, R.L., Lobo, C., Miguel, T.S., Conroy, J., Cochrane, L., Gallagher, L., Gill, M., Ennis, S., Oliveira, G.G., Vicente, A.M., 2010, Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism, *Genes, brain, and behavior*, 9, 841–848.
- Cottrell, G. A., Nyakas, C., de Kloet, E. R., Bohus, B., 1984, Hippocampal kindling: corticosterone modulation of induced seizures, *Brain research*, 309(2), 377–381.
- Crayton, J. W., Joshi, I., Gulati, A., Arora, R. C., Wolf, W. A., 1996, Effect of corticosterone on serotonin and catecholamine receptors and uptake sites in rat frontal cortex, *Brain research*, 728(2), 260–262.
- Croll, S. D., Goodman, J. H., Scharfman, H. E., 2004, Vascular endothelial growth factor (VEGF) in seizures: a double-edged sword, *Advances in experimental medicine and biology*, 548, 57–68.
- Croll, S. D., Suri, C., Compton, D. L., Simmons, M. V., Yancopoulos, G. D., Lindsay, R. M., Wiegand, S. J., Rudge, J. S., Scharfman, H. E., 1999, Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex, *Neuroscience*, 93(4), 1491–1506.
- Croucher, M. J., Collins, J. F., Meldrum, B. S., 1982, Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists, *Science (New York, N.Y.)*, 216(4548), 899–901.

- Dahlström, K., Fuxe, K., 1964, Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system I. Demonstration of monoamine-containing neurons in the cell bodies of brain stem neurons, *Acta physiologica Scandinavica, Supplementum*, 232, 1–55.
- Dailey, J.W., Mishra, P.K., Ko, K.H., Penny, J.E., Jobe, P.C., 1992, Serotonergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats, *Life Sciences*, 50, 319–326.
- Daniels, W. M., Jaffer, A., Engelbrecht, A. H., Russell, V. A., Taljaard, J. J., 1990, The effect of intrahippocampal injection of kainic acid on corticosterone release in rats, *Neurochemical research*, 15(5), 495–499.
- Datson, N. A., Speksnijder, N., Mayer, J. L., Steenbergen, P. J., Korobko, O., Goeman, J., de Kloet, E. R., Joëls, M., Lucassen, P. J., 2012, The transcriptional response to chronic stress and glucocorticoid receptor blockade in the hippocampal dentate gyrus, *Hippocampus*, 22(2), 359–371.
- Davis, R. L., 2011, Traces of Drosophila memory, *Neuron*, 70(1), 8–19.
- Dayanithi, G., Antoni, F. A., 1989, Rapid as well as delayed inhibitory effects of glucocorticoid hormones on pituitary adrenocorticotrophic hormone release are mediated by type II glucocorticoid receptors and require newly synthesized messenger ribonucleic acid as well as protein. *Endocrinology*, 125(1), 308–313.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., Joëls, M., 1999, Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?, *Trends in neurosciences*, 22(10), 422–426.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., Holsboer, F., 2005, Stress and the brain: from adaptation to disease, *Nature reviews. Neuroscience*, 6(6), 463–475.
- de Lima Rosa, G., Muller Guzzo, E., Muliterno Domingues, A., Bremm Padilha, R., Dias de Oliveira Amaral, V., Simon Coitinho, A., 2021, Effects of prednisolone on behavioral and inflammatory profile in animal model of PTZ-induced seizure, *Neuroscience letters*, 743, 135560.
- Deng, H., Xiu, X., Song, Z., 2014, The molecular biology of genetic-based epilepsies, *Molecular neurobiology*, 49(1), 352–367.
- Dey, A., Kang, X., Qiu, J., Du, Y., Jiang, J., 2016, Anti-Inflammatory Small Molecules To Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside, *Trends in pharmacological sciences*, 37(6), 463–484.
- Dhir, A., 2012, Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy, *Current protocols in neuroscience, Chapter 9, Unit9.37*.
- D'Hooge, R., De Deyn, P. P., 2001, Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory, *Brain research. Brain research reviews*, 36(1), 60–90.

- Di, S., Malcher-Lopes, R., Marcheselli, V. L., Bazan, N. G., Tasker, J. G., 2005, Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and gamma-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons, *Endocrinology*, 146(10), 4292–4301.
- Diler, A. S., Uzüm, G., Akgün Dar, K., Aksu, U., Atukeren, P., and Ziylan, Y. Z. (2007). Sex differences in modulating blood brain barrier permeability by NO in pentylenetetrazol-induced epileptic seizures. *Life sciences*, 80(14), 1274–1281. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.12.039>
- Dinkel, K., MacPherson, A., Sapolsky, R. M., 2003, Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS, *Journal of neurochemistry*, 84(4), 705–716.
- Dominguez, G., Belzung, C., Pierard, C., David, V., Henkous, N., Decorte, L., Mons, N., Beracochea, D., 2017, Alcohol withdrawal induces long-lasting spatial working memory impairments: relationship with changes in corticosterone response in the prefrontal cortex, *Addiction biology*, 22(4), 898–910.
- Dong, W., Xu, D., Hu, Z., He, X., Guo, Z., Jiao, Z., Yu, Y., Wang, H., 2018, Low-functional programming of the CREB/BDNF/TrkB pathway mediates cognitive impairment in male offspring after prenatal dexamethasone exposure, *Toxicology letters*, 283, 1–12.
- Dubnau, J., Tully, T., 1998, Gene discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory, *Annual review of neuroscience*, 21, 407–444.
- Dudai, Y., 2004, The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?, *Annual review of psychology*, 55, 51–86.
- Duffy, B. A., Chun, K. P., Ma, D., Lythgoe, M. F., Scott, R. C., 2014, Dexamethasone exacerbates cerebral edema and brain injury following lithium-pilocarpine induced status epilepticus, *Neurobiology of disease*, 63, 229–236.
- Edwards, H.E., Burnham, W.M., Mendonca, A., Bowlby, D.A., MacLusky, N.J., 1999, Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats, *Brain Research*, 838, 136–150.
- Eichenbaum, H., 2006, Remembering: functional organization of the declarative memory system, *Current biology: CB*, 16(16), R643–R645.
- Elibol, B., Aritan Oğur, B., & Doğru, H., 2019, Prenatal exposure of diclofenac sodium alters the behavioral development of young Wistar rats, *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 43(5), 305–313.
- Elmer, E., Kokaia, Z., Kokaia, M., Carnahan, J., Nawa, H., Lindvall, O., 1998, Dynamic changes of brain-derived neurotrophic factor protein levels in the rat forebrain after single and recurring kindling-induced seizures, *Neuroscience*, 83, 351–362.
- Eroğlu, L., 1989, *Depresif hastalıkların biyokimyası prelinik çalışmaları (Affektif hastalıklar için deneysel modeller)*, In Adam E., *Depresif Hastalıklar*, 1989, ss 25-34.

- Esmailpour, K., Sheibani, V., Shabani, M., Mirnajafi-Zadeh, J., 2017, Effect of low frequency electrical stimulation on seizure-induced short- and long-term impairments in learning and memory in rats, *Physiology behavior*, 168, 112–121.
- Fan, Y., Chen, P., Li, Y., Zhu, M. Y., 2013, Effects of chronic social defeat on expression of dopamine β -hydroxylase in rat brains, *Synapse (New York, N.Y.)*, 67(6), 300–312.
- Fazekas, I., Szakacs, R., Mihaly, A., Zador, Z., Krisztin-Peva, B., Juhasz, A., Janka, Z., 2006, Alterations of seizure-induced c-fos immunolabelling and gene expression in the rat cerebral cortex following dexamethasone treatment, *Acta histochemica*, 108, 463–473.
- Feng, Y., Rhodes, P.G., and Bhatt, A.J., 2011, Dexamethasone pretreatment protects brain against hypoxic-ischemic injury partially through up-regulation of vascular endothelial growth factor A in neonatal rats, *Neuroscience*, 179: 223–232.
- Fisher, R. S., Pedley, T. A., Moody, W. J., Jr, Prince, D. A., 1976, The role of extracellular potassium in hippocampal epilepsy, *Archives of neurology*, 33(2), 76–83.
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., Jr, 2005, Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), *Epilepsia*, 46(4), 470–472.
- Flores, B. H., Kenna, H., Keller, J., Solvason, H. B., Schatzberg, A. F., 2006, Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(3), 628–636.
- Fox, L. C., Davies, D. R., Scholl, J. L., Watt, M. J., Forster, G. L., 2016, Differential effects of glucocorticoid and mineralocorticoid antagonism on anxiety behavior in mild traumatic brain injury, *Behavioural brain research*, 312, 362–365.
- Gall, C.M., 1993, Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy, *Experimental neurology*, 124, 150–166.
- Gallagher, B. B., 1987, Endocrine abnormalities in human temporal lobe epilepsy, *The Yale journal of biology and medicine*, 60(2), 93–97.
- Galtrey, C. M., Mula, M., Cock, H. R., 2016, Stress and epilepsy: fact or fiction, and what can we do about it?, *Practical neurology*, 16(4), 270–278.
- Garcia-Garcia, L., Shiha, A. A., Fernández de la Rosa, R., Delgado, M., Silván, Á., Bascuñana, P., Bankstahl, J. P., Gomez, F., Pozo, M. A., 2017, Metyrapone prevents brain damage induced by status epilepticus in the rat lithium-pilocarpine model, *Neuropharmacology*, 123, 261–273.
- Garcia-Segura, L.M., and Melcangi, R.C., 2006, Steroids and glial cell function, *Glia*, 54(6): 485–498.

- Gargaro, A. C., Sakamoto, A. C., Bianchin, M. M., Geraldi, C., Scorsi-Rosset, S., Coimbra, E. R., Carlotti, C. G., Jr, Assirati, J. A., Velasco, T. R., 2013, Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy, *Epilepsy behavior: E B*, 27(3), 461–469.
- Gayatri, N.A., Ferrie, C.D., and Cross, H., 2007, Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms, *The Cochrane database of systematic reviews*, (1): CD005222. PMID: 17253546.
- Ge, Y., Hu, W., Liu, C., Zhang, J.G., Meng, F.G., 2013, Brain stimulation for treatment of refractory epilepsy, *Chinese medical journal, (Engl.)* 126, 3364–3370.
- Goddard, G.. 1967, Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity, *Nature*, 214:1020-1021.
- Goddard, G., McIntyre, D.C., Leech, C.K., 1969, A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, *Experimental neurology*, 25;295-330.
- Godlevsky, L.S., Shandra, A.A., Oleinik, A.A., Vastyanov, R.S., Kostyushov, V.V., Timchishin, O.L., 2002, TNFalpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum, *Polish journal of pharmacology*, 2002;54:655–60.
- Goldberg, A. L., Tischler, M., DeMartino, G., and Griffin, G., 1980, Hormonal regulation of protein degradation and synthesis in skeletal muscle, *Federation proceedings*, 39(1), 31–36.
- Golier, J. A., Caramanica, K., Demaria, R., Yehuda, R., 2012, A pilot study of mifepristone in combat-related PTSD. *Depression Research and Treatment*, 2012, 393251.
- Goodkin, H. P., Joshi, S., Mtchedlishvili, Z., Brar, J., Kapur, J., 2008, Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(10), 2527–2538.
- Grundy, P. L., Patel, N., Harbuz, M. S., Lightman, S. L., Sharples, P. M., 2000, Glucocorticoids modulate BDNF mRNA expression in the rat hippocampus after traumatic brain injury, *Neuroreport*, 11(15), 3381–3384.
- Gu, B., Huang, Y.Z., He, X.P., Joshi, R.B., Jang, W., and McNamara, J.O., 2015, A peptide uncoupling BDNF receptor TrkB from phospholipase Cg1 prevents epilepsy induced by status epilepticus, *Neuron*, 88, 484–491.
- Guo, J., Wang, H., Wang, Q., Chen, Y., Chen, S., 2014, Expression of p-CREB and activity dependent miR-132 in temporal lobe epilepsy, *International journal of clinical and experimental medicine*, 7, 1297–1306.
- Guyton, A., Hall, J., 2007, *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp, 11. Basım, ISBN: 978-975-420-558-9.

- Guzzo, E., Lima, K. R., Vargas, C. R., Coitinho, A. S., 2018, Effect of dexamethasone on seizures and inflammatory profile induced by Kindling Seizure Model, *Journal of neuroimmunology*, 325, 92–98.
- Hacimuftuoglu, A., Suleyman, H., Cadirci, E., Albayrak, A., Polat, B., Hakan Alp, H., Halici, Z., 2012, Relation between Proepileptic Activity of Indomethacin and Adrenal Gland Hormones, *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(3), 939–948.
- Haeri, N. A., Palizvan, M. R., Sadegh, M., Aghaei, Z., Rafiei, M., 2016, Prediction of seizure incidence probability in PTZ model of kindling through spatial learning ability in male and female rats, *Physiology behavior*, 161, 47–52.
- Hale, M.W., Raison, C.L., Lowry, C.A., 2013, Integrative physiology of depression and antidepressant drug action: implications for serotonergic mechanisms of action and novel therapeutic strategies for treatment of depression, *Pharmacology therapeutics*, 137, 108–118.
- Haut, S. R., Vouyiouklis, M., Shinnar, S., 2003, Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy behavior: E B*, 4(5), 511–514.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., Lipton, R. B., 2007, Seizure occurrence: precipitants and prediction, *Neurology*, 69(20), 1905–1910.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Borkowski, T., Tennen, H., Lipton, R. B., 2012, Clinical features of the pre-ictal state: mood changes and premonitory symptoms, *Epilepsy behavior: E B*, 23(4), 415–421.
- He, L. Y., Hu, M. B., Li, R. L., Zhao, R., Fan, L. H., Wang, L., Peng, W., Liu, Y. J., Wu, C. J., 2020, The Effect of Protein-Rich Extract from *Bombyx Batryticatus* against Glutamate-Damaged PC12 Cells Via Regulating γ -Aminobutyric Acid Signaling Pathway, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3), 553.
- Heinrich, C., Lähteinen, S., Suzuki, F., Anne-Marie, L., Huber, S., Häussler, U., Haas, C., Larmet, Y., Castren, E., Depaulis, A., 2011, Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy, *Neurobiology of disease*, 42 (1), 35–47.
- Henshall, D. C., Simon, R. P., 2005, *Epilepsy and apoptosis pathways*, Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 25(12), 1557–1572.
- Hensler, J.G., 2010, *Serotonin in mood and emotions*, In: Müller, C.P., Jacobs, B.L. (Eds.), Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin. Academic Press, Oxford, pp. 366–378.
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., Myers, B., 2012, Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms, *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 45(4), 292–298.

- Hu, S., Yi, Y., Jiang, T., Jiao, Z., Dai, S., Gong, X., Li, K., Wang, H., Xu, D., 2020, Intrauterine RAS programming alteration-mediated susceptibility and heritability of temporal lobe epilepsy in male offspring rats induced by prenatal dexamethasone exposure, *Archives of toxicology*, 94(9), 3201–3215.
- Hu, Y., Lund, I.V., Gravielle, M.C., Farb, D.H., Brooks-Kayal, A.R., Russek, S.J., 2008, Surface expression of GABAA receptors is transcriptionally controlled by the interplay of cAMP-response element-binding protein and its binding partner inducible cAMP early repressor, *The Journal of biological chemistry*, 283, 9328–9340.
- Huang, R. Q., Bell-Horner, C. L., Dibas, M. I., Covey, D. F., Drewe, J. A., Dillon, G. H., 2001, Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 298(3), 986–995.
- Impey, S., McCorkle, S.R., Cha-Molstad, H., Dwyer, J.M., Yochum, G.S., Boss, J.M., McWeeney, S., Dunn, J.J., Mandel, G., Goodman, R.H., 2004, Defining the CREB regulon: a genome-wide analysis of transcription factor regulatory regions, *Cell*, 119, 1041–1054.
- Inostroza, M., Cid, E., Brotons-Mas, J., Gal, B., Aivar, P., Uzcategui, Y. G., Sandi, C., Menendez de la Prida, L., 2011, Hippocampal-dependent spatial memory in the water maze is preserved in an experimental model of temporal lobe epilepsy in rats, *PLoS one*, 6(7), e22372.
- Iruela-Arispe, M. L., Porter, P., Bornstein, P., Sage, E. H., 1996, Thrombospondin-1, an inhibitor of angiogenesis, is regulated by progesterone in the human endometrium, *The Journal of clinical investigation*, 97(2), 403–412.
- İzci, Y., Erbaş, Y.C., 2015, Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2015, 25(3):287-295.
- Jakovcevski, M., Schachner, M., Morellini, F., 2011, Susceptibility to the long-term anxiogenic effects of an acute stressor is mediated by the activation of the glucocorticoid receptors, *Neuropharmacology*, 61(8), 1297–1305.
- Jane, D. E., Lodge, D., Collingridge, G. L., 2009, Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential, *Neuropharmacology*, 56(1), 90–113.
- Jayakumar, A. R., Apeksha, A., Norenberg, M. D., 2017, Role of Matricellular Proteins in Disorders of the Central Nervous System, *Neurochemical research*, 42(3), 858–875.
- Jobe, P.C., Dailey, J.W., Reigel, C.E., 1986, Noradrenergic and serotonergic determinants of seizure susceptibility and severity in genetically epilepsy-prone rats, *Life Sciences*, 39, 775–782.
- Jobe, P.C., Dailey, J.W., 2000, Genetically epilepsy-prone rats (GEPRs) in drug research, *CNS Drug Review*, 6, 241–260.

- Johannessen Landmark, C., Henning, O., Johannessen, S. I., 2016, Proconvulsant effects of antidepressants-What is the current evidence?, *Epilepsy behavior: E B*, 61, 287–291.
- Joshi, D., Katyal, J., Arava, S., Gupta, Y. K., 2019, Effects of enalapril and losartan alone and in combination with sodium valproate on seizures, memory, and cardiac changes in rats, *Epilepsy behavior: E B*, 92, 345–352.
- Joshi, S., Sun, H., Rajasekaran, K., Williamson, J., Perez-Reyes, E., Kapur, J., 2018, A novel therapeutic approach for treatment of catamenial epilepsy, *Neurobiology of disease*, 111, 127–137.
- Kaesler, P. S., Regehr, W. G., 2014, Molecular mechanisms for synchronous, asynchronous, and spontaneous neurotransmitter release, *Annual review of physiology*, 76, 333–363.
- Kalynchuk, L. E., Meaney, M. J., 2003, Amygdala kindling increases fear responses and decreases glucocorticoid receptor mRNA expression in hippocampal regions, *Progress in neuro-psychopharmacology biological psychiatry*, 27(8), 1225–1234.
- Kandel, E. R., 2001, The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1030–1038.
- Kandel, E. R., 2012, The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB, *Molecular brain*, 5, 14.
- Kandel, E. R., Dudai, Y., Mayford, M. R., 2014, The molecular and systems biology of memory, *Cell*, 157(1), 163–186.
- Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hesdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., Hermann, B., Ettinger, A. E., Dunn, D., Caplan, R., Ryvlin, P., Gilliam, F., LaFrance, W. C., Jr, 2012, Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence, *Epilepsy behavior: E B*, 24(2), 156–168.
- Kaptan, Z., 2018, *Sıçanlarda Adolesan Dönemde Öngörülebilir Kronik Stres ve Zengin Çevre Uygulanmasının Spasyal Hafıza ve Hipokampal Asimetri Üzerine Etkisi*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kaptan, Z., Dar, K. A., Kapucu, A., Bulut, H., and Üzümlü, G., 2019, Effect of enriched environment and predictable chronic stress on spatial memory in adolescent rats: Predominant expression of BDNF, nNOS, and interestingly malondialdehyde in the right hippocampus, *Brain research*, 1721, 146326.
- Kapucu, A., Üzümlü, G., Kaptan, Z., & Akgün-Dar, K., 2020, Effects of erythropoietin pretreatment on single dose pentylentetrazole-induced seizures in rats, *Biotechnic and histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission*, 95(6), 418–427.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.M., 2002, Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels in major depressed patients, *Psychiatry Research*, 109 (2), 143–148.

- Karler, R., Murphy, V., Calder, L. D., Turkanis, S. A., 1989, Pentylene-tetrazol kindling in mice, *Neuropharmacology*, 28(8), 775–780.
- Karst, H., de Kloet, E.R., Joëls M., 1999, Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 11, pp. 889–898.
- Karst, H., Joëls, M., 2007, Brief RU 38486 treatment normalizes the effects of chronic stress on calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1830–1839.
- Kayaalp, S.O., 2000, *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt II (9. baskı), Feryal Matbaacılık, Ankara, s, 885–888.
- Kazak, F., Yarım, F.G., 2015, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2015;10(2):120-129.
- Kida, S., Serita, T., 2014, Functional roles of CREB as a positive regulator in the formation and enhancement of memory, *Brain research bulletin*, 105, 17–24.
- Kilic, A., Ustunova, S., Elibol, B., Bulut, H., Meral, I., and Sahin, G., 2021, Angiotensin IV improves spatial memory in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress and altering BDNF levels, *Acta neurobiologiae experimentalis*, 81(2), 161–170.
- Kim, J. B., Ju, J. Y., Kim, J. H., Kim, T. Y., Yang, B. H., Lee, Y. S., Son, H., 2004, Dexamethasone inhibits proliferation of adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro, *Brain research*, 1027(1-2), 1–10.
- Kim, J. J., Baxter, M. G., 2001, Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts, *Trends in neurosciences*, 24(6), 324–330.
- Kim, J. J., Fanselow, M. S., 1992, Modality-specific retrograde amnesia of fear, *Science (New York, N.Y.)*, 256(5057), 675–677.
- Kokaia, M., Ernfors, P., Kokaia, Z., Elmér, E., Jaenisch, R., Lindvall, O., 1995, Suppressed epileptogenesis in BDNF mutant mice, *Experimental neurology*, 133(2), 215–224.
- Korte, S. M., De Boer, S.F., De Kloet, J. E. R., Bohus, B., 1995, Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology* 20(4): 385-394.
- Kumar, G., Couper, A., O'Brien, T.J., Salzberg, M.R., Jones, N.R., Rees, S.M., Morris, M.J., 2007, The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors, *Psychoneuroendocrinology*, 32, 834–842.
- Kumar, G., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., O'Brien, T. J., Salzberg, M. R., 2011, Early life stress enhancement of limbic epileptogenesis in adult rats: mechanistic insights, *PLoS one*, 6(9), e24033.

- Kumar, R., Thompson, E. B., 2005, Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 94(5), 383–394.
- Kuramoto, S., Yasuhara, T., Agari, T., Kondo, A., Jing, M., Kikuchi, Y., Shinko, A., Wakamori, T., Kameda, M., Wang, F., Kin, K., Edahiro, S., Miyoshi, Y., Date, I., 2011, BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats, *Brain Research*, 1368, 281–289.
- Küçük, A., 2001, *Depresyon ve Anksiyete Modeli Oluşturulan Deney Hayvanlarında Yaş ve Cinsiyetin Davranış Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- LaFrance, W.C., Leaver Jr., M.D., MPH, K., Stopa, B.S.E.G., Papandonatos, M.D.G.D., Blum, A.S., MD, W.C., 2010a, Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures, *Neurology*, 75, 1285–1291.
- LaFrance, Jr., W.C., Leaver, K., Stopa, E.G., Papandonatos, G.D., Blum, A.S., 2010b, Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures, *Neurology*, 75, 1285–1291.
- Landfield, P. W., Baskin, R. K., Pitler, T. A., 1981, Brain aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments, *Science (New York, N.Y.)*, 214(4520), 581–584.
- La-Vu, M., Tobias, B. C., Schuette, P. J., Adhikari, A., 2020, To Approach or Avoid: An Introductory Overview of the Study of Anxiety Using Rodent Assays, *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 145.
- Lazarevic, V., Pothula, S., Andres-Alonso, M., Fejtova, A., 2013, Molecular mechanisms driving homeostatic plasticity of neurotransmitter release, *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 244.
- Le Duigou, C., Holden, T., Kullmann, D. M., 2011, Short- and long-term depression at glutamatergic synapses on hippocampal interneurons by group I mGluR activation, *Neuropharmacology*, 60(5), 748–756.
- Lee, P.H., Grimes, L., Hong, J.S., 1989, Glucocorticoids potentiate kainic acid-induced seizures and wet dog shakes, *Brain Research.*, 480, 322–325.
- Letts, V. A., Felix, R., Biddlecome, G. H., Arikath, J., Mahaffey, C. L., Valenzuela, A., Bartlett, F. S., 2nd, Mori, Y., Campbell, K. P., Frankel, W. N., 1998, The mouse stargazer gene encodes a neuronal Ca²⁺-channel gamma subunit, *Nature genetics*, 19(4), 340–347.
- Li, J., Sun, J. D., Liu, Y., Yuan, Y. H., Chen, N. H., 2013, *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*, 48(8), 1221–1226.
- Librizzi, L., Noè, F., Vezzani, A., de Curtis, M., Ravizza, T., 2012, Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage, *Annals of neurology*, 72(1), 82–90.

- Lin, Z., Gu, Y., Zhou, R., Wang, M., Guo, Y., Chen, Y., Ma, J., Xiao, F., Wang, X., Tian, X., 2020, Serum Exosomal Proteins F9 and TSP-1 as Potential Diagnostic Biomarkers for Newly Diagnosed Epilepsy, *Frontiers in neuroscience*, 14, 737.
- Linehan, C., Berg, A.T., 2015, *Epidemiologic aspects of epilepsy*. In Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice, sixth edition, Wolters Kluwer Health; 2015.
- Liu, G., Gu, B., He, X.P., Joshi, R.B., Wackerle, H.D., Rodriguiz, R.M., Wetsel, W.C., and McNamara, J.O., 2013, Transient inhibition of TrkB kinase after status epilepticus prevents development of temporal lobe epilepsy, *Neuron*, 79, 31–38.
- Liu, X., Chen, Y. Z., 1995, Membrane-mediated inhibition of corticosterone on the release of arginine vasopressin from rat hypothalamic slices, *Brain research*, 704(1), 19–22.
- Loetscher, H., Steinmetz, M., Lesslauer, W., 1991, Tumor necrosis factor: receptors and inhibitors, *Cancer Cells*, 1991;3:221–6.
- Lonze, B. E., Ginty, D. D., 2002, Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system, *Neuron*, 35(4), 605–623.
- Lopez de Armentia, M., Jancic, D., Olivares, R., Alarcon, J. M., Kandel, E. R., Barco, A., 2007, cAMP response element-binding protein-mediated gene expression increases the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(50), 13909–13918.
- Lou, Y. X., Li, J., Wang, Z. Z., Xia, C. Y., Chen, N. H., 2018, Glucocorticoid receptor activation induces decrease of hippocampal astrocyte number in rats, *Psychopharmacology*, 235(9), 2529–2540.
- Löfberg, E., Gutierrez, A., Wernerman, J., Anderstam, B., Mitch, W. E., Price, S. R., Bergström, J., and Alvestrand, A., 2002, Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle, *European journal of clinical investigation*, 32(5), 345–353.
- Luo, Y., Zhang, D., Chen, Y., Cao, Z., Fan, Z., 2019, Dexamethasone protects against arsanilic acid-induced rat vestibular dysfunction through the BDNF and JNK 1/2 signaling pathways, *Molecular medicine reports*, 19(3), 1781–1790.
- Lyons, D. M., Lopez, J. M., Yang, C., Schatzberg, A. F., 2000, Stress-level cortisol treatment impairs inhibitory control of behavior in monkeys, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(20), 7816–7821.
- Macdonald, R. L., Kang, J. Q., 2012, mRNA surveillance and endoplasmic reticulum quality control processes alter biogenesis of mutant GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies, *Epilepsia*, 53 Suppl 9(0 9), 59–70.
- MacLellan, C. L., Langdon, K. D., Churchill, K. P., Granter-Button, S., Corbett, D., 2009, Assessing cognitive function after intracerebral hemorrhage in rat, *Behavioural brain research*, 198(2), 321–328.

- Maia, G. H., Brazete, C. S., Soares, J. I., Luz, L. L., Lukoyanov, N.V., 2017, Serotonin depletion increases seizure susceptibility and worsens neuropathological outcomes in kainate model of epilepsy, *Brain Research Bulletin*, 134 (2017) 109–120.
- Marchi, N., Granata, T., Freri, E., Ciusani, E., Ragona, F., Puvenna, V., Teng, Q., Alexopolous, A., Janigro, D., 2011, Efficacy of anti-inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics. *PLoS One* 6, e18200.
- Marchi, N., Lerner-Natoli, M., 2013, Cerebrovascular remodeling and epilepsy, *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 19(3), 304–312.
- Martínez-Levy, G. A., Rocha, L., Rodríguez-Pineda, F., Alonso-Vanegas, M. A., Nani, A., Buentello-García, R. M., Briones-Velasco, M., San-Juan, D., Cienfuegos, J., Cruz-Fuentes, C. S., 2018, Increased Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts I and VI, cAMP Response Element Binding, and Glucocorticoid Receptor in the Cortex of Patients with Temporal Lobe Epilepsy, *Molecular neurobiology*, 55(5), 3698–3708.
- Matsumoto, H., Ajmonemarsan, C., 1964, Cellular Mechanisms In Experimental Epileptic Seizures, *Science (New York, N.Y.)*, 144(3615), 193–194.
- Mazarati, A. M., Shin, D., Kwon, Y. S., Bragin, A., Pineda, E., Tio, D., Taylor, A. N., Sankar, R., 2009, Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy, *Neurobiology of disease*, 34(3), 457–461.
- McCullers, D. L., Herman, J. P., 2001, Adrenocorticosteroid receptor blockade and excitotoxic challenge regulate adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in hippocampus, *Journal of neuroscience research*, 64(3), 277–283.
- McCullers, D. L., Sullivan, P. G., Scheff, S. W., Herman, J. P., 2002, Mifepristone protects CA1 hippocampal neurons following traumatic brain injury in rat. *Neuroscience*, 109(2), 219-230.
- Meaney, M., Aitken, D., Bhatnager, S., van Berkel, C., Sapolsky, R., 1988, Effect of neonatal andlingo n age-relateidm pairmentsa ssoiated with the hippocampus, *Science*, 239~766-769.
- Mendus, D., Rankin-Gee, E.K., Mustapha, M., Porter, B.E., 2015, Increased sensitivity to kindling in mice lacking TSP1, *Neuroscience*, 2015 Oct 1;305:302-8.
- Miller, J. M., Kustra, R. P., Vuong, A., Hammer, A. E., Messenheimer, J. A., 2008, Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs, *Drugs*, 68(11), 1493–1509.
- Miller, W. L., Auchus, R. J., 2011, The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders, *Endocrine reviews*, 32(1), 81–151.
- Miskin, C., Hasbani, D.M., 2014, Status epilepticus: immunologic and inflammatory mechanisms, *Seminars in pediatric neurology*, 21 (2014) 221e225.

- Moore, A. N., Waxham, M. N., Dash, P. K., 1996, Neuronal activity increases the phosphorylation of the transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus and cortex, *The Journal of biological chemistry*, 271(24), 14214–14220.
- Morin-Brureau, M., Rigau, V., Lerner-Natoli, M. 2012, Why and how to target angiogenesis in focal epilepsies, *Epilepsia*, 53 Suppl 6, 64–68.
- Mousavi Majd, A., Ebrahim Tabar, F., Afghani, A., Ashrafpour, S., Dehghan, S., Gol, M., Ashrafpour, M., & Pourabdolhossein, F., 2018, Inhibition of GABA A receptor improved spatial memory impairment in the local model of demyelination in rat hippocampus, *Behavioural brain research*, 336, 111–121.
- Mukai, Y., Shibata, H., Nakamura, T., Yoshioka, Y., Abe, Y., Nomura, T., Taniai, M., Ohta, T., Ikemizu, S., Nakagawa, S., Tsunoda, S., Kamada, H., Yamagata, Y., Tsutsumi, Y., 2009, Structure–function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant, *Journal of molecular biology*, 2009;385:1221–9.
- Murray, K.D., Isackson, P.J., Eskin, T.A., et al., 2000, Altered mRNA expression for brain-derived neurotrophic factor and type II calcium/calmodulin-dependent protein kinase in the hippocampus of patients with intractable temporal lobe epilepsy, *The Journal of comparative neurology*, 418, 411–422.
- Myers, B., McKlveen, J. M., Herman, J. P., 2012, Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback, *Cellular and molecular neurobiology*, 10.1007/s10571-012-9801-y. Advance online publication.
- Nakken, K. O., Refsland, G., Lillestølen, K. M., Solaas, M. H., 2005, Anfallsutløsende faktorer ved epilepsi--hva mener pasientene? [Seizure-precipitating factors in epilepsy--what do patients report?], *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 125(16), 2172–2174.
- Natoli, G., Costanzo, A., Moretti, F., Fulco, M., Balsano, C., Levrero, M., 1997, Tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 signaling downstream of TNF receptor-associated factor 2. Nuclear factor kappaB (NFkappaB)-inducing kinase requirement for activation of activating protein 1 and NFkappaB but not of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, *The Journal of biological chemistry*, 1997;272:26079–82.
- Naylor, D. E., Liu, H., Niquet, J., Wasterlain, C. G., 2013, Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus, *Neurobiology of disease*, 54, 225–238.
- Nichols, J. E., Niles, J. A., DeWitt, D., Prough, D., Parsley, M., Vega, S., Cantu, A., Lee, E., Cortiella, J., 2013, Neurogenic and neuro-protective potential of a novel subpopulation of peripheral blood-derived CD133+ ABCG2+CXCR4+ mesenchymal stem cells: development of autologous cell-based therapeutics for traumatic brain injury, *Stem cell research therapy*, 4(1), 3.

- Nicolaidis, N.C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G.P., and Charmandari, E., 2010, The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function, *Steroids*, 75(1): 1–12.
- Notaras, M., van den Buuse, M., 2020, Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders, *Molecular psychiatry*, 25(10), 2251–2274.
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., Prochiantz, A., 1984, Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones, *Nature*, 307(5950), 462–465.
- Numakawa, T., Yamagishi, S., Adachi, N., Matsumoto, T., Yokomaku, D., Yamada, M., Hatanaka, H., 2002, Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of Ca(2+) oscillations in developing cortical neurons, *The Journal of biological chemistry*, 277(8), 6520–6529.
- Numakawa, T., Kumamaru, E., Adachi, N., Yagasaki, Y., Izumi, A., Kunugi, H., 2009, Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(2), 647–652.
- Ohl, F., 2003, Testing for anxiety, *Clinical Neuroscience Research*, 3, 233-238.
- O’Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971, The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat, *Brain research*, 34(1), 171–175.
- O’Leary, T., Wyllie, D. J., 2011, Neuronal homeostasis: time for a change?, *The Journal of physiology*, 589(Pt 20), 4811–4826.
- O’Toole, K. K., Hooper, A., Wakefield, S., Maguire, J., 2014, Seizure-induced disinhibition of the HPA axis increases seizure susceptibility, *Epilepsy research*, 108(1), 29–43.
- Ozkara, C., Aronica, E., 2012, Hippocampal sclerosis, *Handbook of clinical neurology*, 108, 621–639.
- Öge, A.E., 2004, İ.Ü. *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları, Nöroloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.*
- Padurariu, M., Ciobica, A., Mavroudis, I., Fotiou, D., Baloyannis, S., 2012, Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer’s disease patients, *Psychiatria Danubina*, 24(2), 152–158.
- Pala, M., Meral, I., Pala Acikgoz, N., Gorucu Yilmaz, Ş., Taslidere, E., Okur, S. K., Acar, S., and Akbas, F., 2022, Pentylene-tetrazole-induced kindling rat model: miR-182 and miR-27b-3p mediated neuroprotective effect of thymoquinone in the hippocampus, *Neurological research*, 1–12, Advance online publication.
- Palomino, A., Vallejo-Illarramendi, A., González-Pinto, A., Aldama, A., González-Gómez, C., Mosquera, F., González-García, G., Matute, C., 2006, Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients, *Schizophrenia research*, 86 (1–3), 321-322.

- Pannasch, U., Rouach, N., 2013, Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior, *Trends in neurosciences*, 36(7), 405–417.
- Paradiso, B., Marconi, P., Zucchini, S., Berto, E., Binaschi, A., Bozac, A., Buzzi, A., Mazzuferi, M., Magri, E., Navarro Mora, G., Rodi, D., Su, T., Volpi, I., Zanetti, L., Marzola, A., Manservigi, R., Fabene, .PF., Simonato, M., 2009, Localized delivery of fibroblast growth factor-2 and brain-derived neurotrophic factor reduces spontaneous seizures in an epilepsy model, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 7191–7196.
- Pariante, C. M., Makoff, A., Lovestone, S., Feroli, S., Heyden, A., Miller, A. H., Kerwin, R. W., 2001, Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *British journal of pharmacology*, 134(6), 1335–1343.
- Pariante, C. M., Kim, R. B., Makoff, A., Kerwin, R. W., 2003, Antidepressant fluoxetine enhances glucocorticoid receptor function in vitro by modulating membrane steroid transporters. *British journal of pharmacology*, 139(6), 1111–1118.
- Park, H. J., Lee, S., Jung, J. W., Kim, B. C., Ryu, J. H., Kim, D. H., 2015, Glucocorticoid- and long-term stress-induced aberrant synaptic plasticity are mediated by activation of the glucocorticoid receptor, *Archives of pharmacal research*, 38(6), 1204–1212.
- Paudel, Y. N., Kumari, Y., Abidin, S., Othman, I., Shaikh, M. F., 2020, Pilocarpine Induced Behavioral and Biochemical Alterations in Chronic Seizure-Like Condition in Adult Zebrafish, *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2492.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M., 1985, Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat, *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149–167.
- Ping, X., Qin, S. K., Liu, S. N., Lu, Y., Zhao, Y. N., Cao, Y. F., Zhang, Y. H., Zhang, S. D., Chu, L., Pei, L., 2019, Effects of Huazhuo Jiedu Shugan Decoction on Cognitive and Emotional Disorders in a Rat Model of Epilepsy: Possible Involvement of AC-cAMP-CREB Signaling and NPY Expression, *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2019, 4352879.
- Plata-Salamán, C. R., Ilyin, S. E., Turrin, N. P., Gayle, D., Flynn, M. C., Romanovitch, A. E., Kelly, M. E., Bureau, Y., Anisman, H., McIntyre, D. C., 2000, Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions, *Brain research. Molecular brain research*, 75(2), 248–258.
- Pratt, W. B., Toft, D. O., 1997, Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones, *Endocrine reviews*, 18(3), 306–360.
- Prince, D.A., Wilder, B.J., 1967, Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. “Surround” inhibition, *Archives of neurology*, Feb; 1967 16(2):194–202.
- Prince, D.A., Parada, I., Graber, K., 2012, *Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Epilepsy*. In: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Olsen, R.W., Delgado-Escueta, A.V., editors.

Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet], 4th edition. National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda (MD):2012.

- Racine, R.J., 1972, Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure, *Electroencephalogr and Clin Neurophysiol*, 32:281-284.
- Racine, R.J., Coscina, D.V., 1979, Effects of midbrain raphe lesions or systemic p-chlorophenylalanine on the development of kindled seizures in rats, *Brain Research Bulletin*, 4, 1-7.
- Raimondo, J. V., Joyce, B., Kay, L., Schlagheck, T., Newey, S. E., Srinivas, S., Akerman, C. J., 2013, A genetically-encoded chloride and pH sensor for dissociating ion dynamics in the nervous system, *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 202.
- Rajakulendran, S., Kaski, D., Hanna, M. G., 2012, Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nature reviews, Neurology*, 8(2), 86-96.
- Ramamoorthy, S., Cidlowski, J. A., 2016, Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease, *Rheumatic diseases clinics of North America*, 42(1), 15-vii.
- Ran, X., Li, J., Shao, Q., Chen, H., Lin, Z., Sun, Z. S., Wu, J., 2015, EpilepsyGene: a genetic resource for genes and mutations related to epilepsy, *Nucleic acids research*, 43(Database issue), D893-D899.
- Ransom, C. B., Ransom, B. R., Sontheimer, H., 2000, Activity-dependent extracellular K⁺ accumulation in rat optic nerve: the role of glial and axonal Na⁺ pumps, *The Journal of physiology*, 522 Pt 3(Pt 3), 427-442.
- Ravizza, T., Balosso, S., Vezzani, A., 2011, Inflammation and prevention of epileptogenesis, *Neuroscience letters*, 497(3), 223-230.
- Reul, J.M.H.M., de Kloet, E.R., 1985, Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation, *Endocrinology*; 117: 2505-2511.
- Rhen, T., Cidlowski, J. A., 2005, Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs, *The New England journal of medicine*, 353(16), 1711-1723.
- Rigau, V., Morin, M., Rousset, M. C., de Bock, F., Lebrun, A., Coubes, P., Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Bockaert, J., Crespel, A., Lerner-Natoli, M., 2007, Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy, *Brain: a journal of neurology*, 130(Pt 7), 1942-1956.
- Rizos, E.N., Rontos, I., Laskos, E., Arsenis, G., Michalopoulou, P.G., Vasilopoulos, D., Gournellis, R., Lykouras, L., 2008, Serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia, *Invest. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (5), 1308-1311.
- Roberts, A.J., Keith, L.D., 1994a, Mineralocorticoid receptors mediate the enhancing effects of corticosterone on convulsion susceptibility in mice, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 270, 505-511.

- Roberts, A.J., Keith, L.D., 1994b, Sensitivity of the circadian rhythm of kainic acid-induced convulsion susceptibility to manipulations of corticosterone levels and mineralocorticoid receptor binding, *Neuropharmacology* 33, 1087–1093.
- Rodgers, R. J., Haller, J., Holmes, A., Halasz, J., Walton, T. J., Brain, P. F., 1999, Corticosterone response to the plus-maze: high correlation with risk assessment in rats and mice, *Physiology behavior*, 68(1-2), 47–53.
- Roosendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, E. A., McGaugh, J. L., 2006, Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(17), 6741–6746.
- Roosendaal, B., Barsegyan, A., Lee, S., 2008, Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences, *Progress in brain research*, 167, 79–97.
- Roosendaal, B., Hernandez, A., Cabrera, S. M., Hagewoud, R., Malvaez, M., Stefanko, D. P., Haettig, J., Wood, M. A., 2010, Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(14), 5037–5046.
- Rossi, A. R., Angelo, M. F., Villarreal, A., Lukin, J., Ramos, A. J., 2013, Gabapentin administration reduces reactive gliosis and neurodegeneration after pilocarpine-induced status epilepticus, *PLoS one*, 8(11), e78516.
- Saadati, H., Sadegzadeh, F., Sakhaie, N., Panahpour, H., Sagha, M., 2021, Serotonin depletion during the postnatal developmental period causes behavioral and cognitive alterations and decreases BDNF level in the brain of rats, *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 81(2), 179–190.
- Sagratella, S., Di Giannuario, A., Pieretti, S., Loizzo, A., Domenici, M.R., 1995, Time-related antiepileptic effects of the synthetic glucocorticoid dexamethasone in rat hippocampal slices, *Life Sciences*, 57, PL7–PL12.
- Samarasinghe, R. A., Di Maio, R., Volonte, D., Galbiati, F., Lewis, M., Romero, G., DeFranco, D. B., 2011, Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(40), 16657–16662.
- Samarasinghe, R. A., Witchell, S. F., DeFranco, D. B., 2012, Cooperativity and complementarity: synergies in non-classical and classical glucocorticoid signaling, *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 11(15), 2819–2827.
- Sankar, R., Mazarati, A., 2012, *Neurobiology of Depression as a Comorbidity of Epilepsy*, In J. L. Noebels (Eds.) et. al., *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. (4th ed.). National Center for Biotechnology Information (US).

- Santolini, I., Celli, R., Cannella, M., Imbriglio, T., Guiducci, M., Parisi, P., Schubert, J., Iacomino, M., Zara, F., Lerche, H., EuroEPINOMICS CoGIE Consortium, Genetic Commission of Italian League Against Epilepsy (LICE), Moyanova, S., Ngomba, R. T., van Luijtelaar, G., Battaglia, G., Bruno, V., Striano, P., Nicoletti, F., 2017, Alterations in the $\alpha_2 \delta$ ligand, thrombospondin-1, in a rat model of spontaneous absence epilepsy and in patients with idiopathic/genetic generalized epilepsies, *Epilepsia*, 58(11), 1993–2001.
- Sapolsky, R.M., Pulsinelli, W.A., 1985, Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications, *Science*, 229(4720):1397–1400.
- Schaaf, M. J., Sibug, R. M., Duurland, R., Fluttert, M. F., Oitzl, M. S., De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., 1999, Corticosterone effects on BDNF mRNA expression in the rat hippocampus during morris water maze training, *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 3(2), 173–183.
- Schäcke, H., Döcke, W. D., Asadullah, K., 2002, Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids, *Pharmacology therapeutics*, 96(1), 23–43.
- Schakman, O., Kalista, S., Barbé, C., Loumaye, A., and Thissen, J. P., 2013, Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy, *The international journal of biochemistry and cell biology*, 45(10), 2163–2172.
- Scharfman, H.E., Goodman, J.H., Sollas, A.L., 1999, Actions of brain-derived neurotrophic factor in slices from rats with spontaneous seizures and mossy fiber sprouting in the dentate gyrus, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19, 5619–5631.
- Scharfman, H.E., 2005, Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy — a missing link?, *Epilepsy Currents*. 5, 83–88.
- Scoville, W. B., Milner, B., 1957, Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Seibenhener, M. L., Wooten, M. C., 2015), Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice, *Journal of visualized experiments: JoVE*, (96), e52434.
- Seress, L., Abrahám, H., Horváth, Z., Dóczy, T., Janszky, J., Klemm, J., Byrne, R., Bakay, R. A., 2009, Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of neurosurgery*, 111(6), 1237–1247.
- Shandra, A.A., Godlevsky, L.S., Vastyanov, R.S., Oleinik, A.A., Konovalnko, V.L., Rapoport, E.N., Korobka, N. N., 2002, The role of TNFalpha in amygdala kindled rats, *Neurosci Res*, 2002;42:147–53.
- Shen, Y., Peng, W., Chen, Q., Hammock, B. D., Liu, J., Li, D., Yang, J., Ding, J., Wang, X., 2019, Anti-inflammatory treatment with a soluble epoxide hydrolase inhibitor attenuates seizures and epilepsy-associated depression in the LiCl-pilocarpine post-status epilepticus rat model, *Brain, behavior, and immunity*, 81, 535–544.

- Sheng, W.S., Hu, S., Ni, H.T., Rowen, T.N., Lokensgard, J.R., Peterson, P.K., 2005, TNF alpha induced chemokine production and apoptosis in human neural precursor cells, *Journal of leukocyte biology*, 2005;78:1233–41.
- Shi, X., Bai, H., Wang, J., Wang, J., Huang, L., He, M., Zheng, X., Duan, Z., Chen, D., Zhang, J., Chen, X., Wang, J., 2021, Behavioral Assessment of Sensory, Motor, Emotion, and Cognition in Rodent Models of Intracerebral Hemorrhage, *Frontiers in neurology*, 12, 667511.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M., 2003, Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants, *Biological Psychiatry*, 54, 70–75.
- Shimizu, T., Minami, C., Mitani, A., 2018, Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity, *Behavioural brain research*, 353, 168–175.
- Shishmanova-Doseva, M., Atanasova, D., Uzunova, Y., Yoanidu, L., Peychev, L., Marinov, P., Tchekalarova, J., 2021, Effects of Lacosamide Treatment on Epileptogenesis, Neuronal Damage and Behavioral Comorbidities in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy, *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4667.
- Shneker, B.F., Fountain, N.B., 2003, Epilepsy, *Dis. Mon.*, 49, 426–478.
- Silva, A. J., Kogan, J. H., Frankland, P. W., Kida, S., 1998, CREB and memory, *Annual review of neuroscience*, 21, 127–148.
- Singh, N., Bansal, Y., Bhandari, R., Marwaha, L., Singh, R., Chopra, K., Kuhad, A., 2017, Naringin Reverses Neurobehavioral and Biochemical Alterations in Intracerebroventricular Collagenase-Induced Intracerebral Hemorrhage in Rats, *Pharmacology*, 100(3-4), 172–187.
- Singh, T., Mishra, A., Goel, R. K., 2021, PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability, *Metabolic brain disease*, 36(7), 1573–1590.
- Smith-Swintosky, V.L., Pettigrew, L.C., Sapolsky, R.M., Phares, C., Craddock, S.D., Brooke, S.M., Mattson, M.P., 1996, Metyrapone, an Inhibitor of Glucocorticoid Production, Reduces Brain Injury Induced by Focal and Global Ischemia and Seizures, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16:585-598.
- Songur, A., Özen, O.A., Sarsılmaz, M., 2001, Hipokampus, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 21(5):427-431, 2001.
- Soysal, H., Doğan, Z., Kamışlı, Ö., 2016, Effects of phenytoin and lamotrigine treatment on serum BDNF levels in offsprings of epileptic rats, *Neuropeptides*, 2016 Apr;56:1-8.

- Spector, S., Cull, C., Goldstein, L. H., 2000, Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy, *Epilepsy research*, 38(2-3), 207–216.
- Sperk, G., Furtinger, S., Schwarzer, C., Pirker, S., 2004, GABA and its receptors in epilepsy, *Advances in experimental medicine and biology*, 548, 92–103.
- Sperling, M. R., Schilling, C. A., Glosser, D., Tracy, J. I., Asadi-Pooya, A. A., 2008, Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy, *Seizure*, 17(4), 302–307.
- Squire, L. R., 2004, Memory systems of the brain: a brief history and current perspective, *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171–177.
- Squire, L. R., Zola-Morgan, J., 2011, The cognitive neuroscience of human memory since H.M., *Annual review of neuroscience*, 34, 259–288.
- Staley, K. J., Soldo, B. L., Proctor, W. R., 1995, Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors, *Science (New York, N.Y.)*, 269(5226), 977–981.
- Staley, K., 2015, Molecular mechanisms of epilepsy, *Nature neuroscience*, 18(3), 367–372.
- Starkman, M. N., Giordani, B., Gebarski, S. S., Berent, S., Schork, M. A., Schteingart, D. E., 1999, Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease, *Biological psychiatry*, 46(12), 1595–1602.
- Steiger, J.L., Russek, S.J., 2004, GABA_A receptors: building the bridge between subunit mRNAs, their promoters, and cognate transcription factors, *Pharmacology therapeutics*, 101, 259–281.
- Stein-Behrens, B., Mattson, M.P., Chang I., Yeh M. and Sapolsky R., 1994, Stress Exacerbates Neuron Loss and Cytoskeletal Pathology in the Hippocampus, *The Journal of Neuroscience*, September 1994, 74(g): 53736380.
- Sun, H., Ma, L., Zhang, Y., Pan, X., Wang, C., Zhang, J., Zhang, X., Sun, H., Wang, Q. and Zhu, W., 2018, A Purinergic P2 Receptor Family-Mediated Increase in Thrombospondin-1 Bolsters Synaptic Density and Epileptic Seizure Activity in the Amygdala-Kindling Rat Model, *Frontiers in cellular neuroscience*, 12:302.
- Sun, J. D., Liu, Y., Yuan, Y. H., Li, J., Chen, N. H., 2012, Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1305–1320.
- Surjit, M., Ganti, K. P., Mukherji, A., Ye, T., Hua, G., Metzger, D., Li, M., Chambon, P., 2011, Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor, *Cell*, 145(2), 224–241.
- Susswein, A. J., Katzoff, A., Miller, N., Hurwitz, I., 2004, Nitric oxide and memory, *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 10(2), 153–162.

- Taher, T.R., Salzberg, M., Morris, M.J., Rees, S., O'Brien, T.J., 2005, Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1610–1616.
- Talmi, M., Carlier, E., Soumireu-Mourat, B., 1993, Similar effects of aging and corticosterone treatment on mouse hippocampal function, *Neurobiology of aging*, 14(3), 239–244.
- Talmi, M., Carlier, E., Bengelloun, W., Soumireu-Mourat, B., 1995, Synergistic action of corticosterone on kainic acid-induced electrophysiological alterations in the hippocampus. *Brain Research*, 704, 97–102.
- Taneli, B., Taneli, T., 1992, Anksiyetenin nöral mekanizmaları, I. Anksiyete sempozyumu, Dedeman Otel, Nevşehir 5-7 Haziran 1992, ss 1-11
- Tasker, J. G., Herman, J. P., 2011, Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(4), 398–406.
- Tekgul, H., Simsek, E., Erdoğan, M. A., Yiğittürk, G., Erbaş, O., Taşkıran, D., 2020, The potential effects of anticonvulsant drugs on neuropeptides and neurotrophins in pentylenetetrazol kindled seizures in the rat, *The International journal of neuroscience*, 130(2), 193–203.
- Terzioglu-Usak, S., Elibol, B., Dalli, T., Guler, C., and Aysan, E., 2018, Effect of Restraint Stress on Plasma PTH Concentration and Its Molecular Targets Expressions in Wistar Rats, *International journal of endocrinology and metabolism*, 16(4), e66979.
- Thapar, A., Kerr, M., Harold, G., 2009, Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures, *Epilepsy behavior: E B*, 14(1), 134–140.
- Thom, M., 2004, Recent advances in the neuropathology of focal lesions in epilepsy, *Expert Review Neurother* 4: 973–984.
- Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Kazis, L., Kobau, R., Kroner, B., Labiner, D., Liow, K., Logroscino, G., Medina, M. T., Newton, C. R., Parko, K., Paschal, A., Preux, P. M., Sander, J. W., ... ILAE Commission on Epidemiology, 2011, Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy, *Epilepsia*, 52 Suppl 7, 2–26.
- Tiao, G., Fagan, J., Roegner, V., Lieberman, M., Wang, J. J., Fischer, J. E., and Hasselgren, P. O., 1996, Energy-ubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is regulated by glucocorticoids, *The Journal of clinical investigation*, 97(2), 339–348.
- Todorova, M. T., Tandon, P., Madore, R. A., Stafstrom, C. E., Seyfried, T. N., 2000, The ketogenic diet inhibits epileptogenesis in EL mice: a genetic model for idiopathic epilepsy, *Epilepsia*, 41(8), 933–940.

- Torun, I. E., Kılınc, Y. B., Kılınc, E., 2022, Endogenous and exogenous serotonin, but not sumatriptan, ameliorate seizures and neuroinflammation in the pentylentetrazole-induced seizure model in rats, *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 80(1), 48–55.
- Trajkovska, V., Kirkegaard, L., Krey, G., Marcussen, A. B., Thomsen, M. S., Chourbaji, S., Brandwein, C., Ridder, S., Halldin, C., Gass, P., Knudsen, G. M., Aznar, S., 2009, Activation of glucocorticoid receptors increases 5-HT_{2A} receptor levels, *Experimental neurology*, 218(1), 83–91.
- Tran, M. D., Furones-Alonso, O., Sanchez-Molano, J., and Bramlett, H. M., 2012, Trauma induced expression of astrocyte thrombospondin-1 is regulated by P2 receptors coupled to protein kinase cascades, *Neuroreport*, 23, 721–726.
- Trapp, T., Holsboer, F., 1996, Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action. *Trends in pharmacological sciences*, 17(4), 145–149.
- Uzbay, İ.T., 2002, Anksiyetenin Nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri*, 2002; Ek 1:5-13
- Uzüm, G., Sarper Diler, A., Bahçekapılı, N., and Ziya Ziylan, Y. (2006). Erythropoietin prevents the increase in blood-brain barrier permeability during pentylentetrazol induced seizures, *Life sciences*, 78(22), 2571–2576.
- van Heeringer, K., Mann, J.J., 2014, The neurobiology of suicide, *Lancet Psychiatry*, 1, 63–72.
- Veeramah, K. R., Johnstone, L., Karafet, T. M., Wolf, D., Sprissler, R., Salogiannis, J., Barth-Maron, A., Greenberg, M. E., Stuhlmann, T., Weinert, S., Jentsch, T. J., Pazzi, M., Restifo, L. L., Talwar, D., Erickson, R. P., Hammer, M. F., 2013, Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies, *Epilepsia*, 54(7), 1270–1281.
- Venero, C., Borrell, J., 1999, Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2465–2473, *Brain research*, 1554(2014)67–72.
- Verdouw, P. M., van Esterik, J. C., Peeters, B. W., Millan, M. J., Groenink, L., 2017, CRF₁ but not glucocorticoid receptor antagonists reduce separation-induced distress vocalizations in guinea pig pups and CRF overexpressing mouse pups, A combination study with paroxetine, *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 154, 11–19.
- Vezzani, A., Friedman, A., Dingledine, R. J., 2013, The role of inflammation in epileptogenesis, *Neuropharmacology*, 69, 16–24.
- Vieira, V., Glassmann, D., Marafon, P., Pereira, P., Gomez, R., Coitinho, A. S., 2016, Effect of diclofenac sodium on seizures and inflammatory profile induced by kindling seizure model, *Epilepsy research*, 127, 107–113.
- Volman, V., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J., 2011, Pattern of trauma determines the threshold for epileptic activity in a model of cortical deafferentation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15402–15407.

- Walf, A. A., Frye, C. A., 2007, The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents, *Nature protocols*, 2(2), 322–328.
- Walther, H., Lambert, J. D., Jones, R. S., Heinemann, U., Hamon, B., 1986, Epileptiform activity in combined slices of the hippocampus, subiculum and entorhinal cortex during perfusion with low magnesium medium, *Neuroscience letters*, 69(2), 156–161.
- Wang, Y. H., Huang, T. L., Chen, X., Yu, S. X., Li, W., Chen, T., Li, Y., Kuang, Y. Q., Shu, H. F., 2021, Glioma-Derived TSP2 Promotes Excitatory Synapse Formation and Results in Hyperexcitability in the Peritumoral Cortex of Glioma, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 80(2), 137–149.
- Watanabe, Y., Gould, E., McEwen, B. S., 1992, Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons, *Brain research*, 588(2), 341–345.
- Webster, J. I., Tonelli, L., Sternberg, E. M., 2002, Neuroendocrine regulation of immunity, *Annual review of immunology*, 20, 125–163.
- Weickert, C.S., Hyde, T.M., Lipska, B.K., Herman, M.M., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., 2003, Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia, *Molecular Psychiatry*, 8 (6), 592–610.
- Weiss, G., Lucero, K., Fernandez, M., Karnaze, D., Castillo, N., 1993, The effect of adrenalectomy on the circadian variation in the rate of kindled seizure development, *Brain research*, 612(1-2), 354–356.
- Wiechert, P., Herbst, A., 1966, Provocation of cerebral seizures by derangement of the natural balance between glutamic acid and gamma-aminobutyric acid, *Journal of neurochemistry*, 13(2), 59–64.
- Wing, S. S., and Goldberg, A. L., 1993, Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting, *The American journal of physiology*, 264(4 Pt 1), E668–E676.
- Woollett, K., Maguire, E. A., 2012, Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers, *Neuroreport*, 23(15), 885–888.
- Woolley, C., Gould, E., McEwen, B., 1990, Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons, *Brain Research*, 1990 Oct 29;531(1-2):225-31.
- Wu, G., Yu, J., Wang, L., Ren, S., Zhang, Y., 2018, PKC/CREB pathway mediates the expressions of GABAA receptor subunits in cultured hippocampal neurons after low-Mg²⁺ solution treatment, *Epilepsy Research*, 140 (2018) 155–161.
- Wu, H., Zhou, Y., Xiong, Z. Q., 2007, Transducer of regulated CREB and late phase long-term synaptic potentiation, *The FEBS journal*, 274(13), 3218–3223.
- Wulsin, A.C., Herman, J.P. and Danzer, S.C., 2016a, RU486 Mitigates Hippocampal Pathology Following Status Epilepticus, *Frontiers in neurology*, 7:214.

- Wulsin, A. C., Solomon, M. B., Privitera, M. D., Danzer, S. C., Herman, J. P., 2016b, Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy, *Physiology behavior*, 166, 22–31.
- Xia, J., Wang, H., Zhang, Q., Han, Z. (2018). Modulation of P2X Purinoceptor 3 (P2X3) in Pentylentetrazole-Induced Kindling Epilepsy in Rats, *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 6165–6177.
- Xu, Y., Ku, B., Tie, L., Yao, H., Jiang, W., Ma, X., Li, X., 2006, Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB, *Brain research*, 1122(1), 56–64.
- Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E., Hayashi, T., Su, T. P., Kunugi, H., 2006, Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release, *The Journal of biological chemistry*, 281(18), 12941–12949.
- Yang, C. H., Huang, C. C., Hsu, K. S., 2004, Behavioral stress modifies hippocampal synaptic plasticity through corticosterone-induced sustained extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase activation, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(49), 11029–11034.
- Yılmaz, T., Akça, M., Turan, Y., Ocak, H., Kamasak, K., Yıldırım, M., 2014, Efficacy of dexamethasone on penicillin-induced epileptiform activity in rats: An electrophysiological study, *Brain Research*, 1554(2014)67-72.
- Yin, J. C., Wallach, J. S., Del Vecchio, M., Wilder, E. L., Zhou, H., Quinn, W. G., Tully, T., 1994, Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*, *Cell*, 79(1), 49–58.
- Yokoi, N., Fukata, M., Fukata, Y., 2012, Synaptic plasticity regulated by protein-protein interactions and posttranslational modifications, *International review of cell and molecular biology*, 297, 1–43.
- Yu, F. H., Mantegazza, M., Westenbroek, R. E., Robbins, C. A., Kalume, F., Burton, K. A., Spain, W. J., McKnight, G. S., Scheuer, T., Catterall, W. A., 2006, Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy, *Nature neuroscience*, 9(9), 1142–1149.
- Yu, X., Guan, Q., Wang, Y., Shen, H., Zhai, L., Lu, X., Jin, Y., 2019, Anticonvulsant and anti-apoptosis effects of salvianolic acid B on pentylentetrazole-kindled rats via AKT/CREB/BDNF signaling, *Epilepsy research*, 154, 90–96.
- Zagaar, M., Dao, A., Levine, A., Alhaider, I., Alkadhi, K., 2013, Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus, *Sleep*, 36(5), 751–761.
- Zhang, J., Fan, Y., Li, Y., Zhu, H., Wang, L., Zhu, M. Y., 2012, Chronic social defeat up-regulates expression of the serotonin transporter in rat dorsal raphe nucleus and projection

- regions in a glucocorticoid-dependent manner, *Journal of neurochemistry*, 123(6), 1054–1068.
- Zhang, X., Yang, X., Chen, B., Shen, K., Liu, G., Wang, Z., Huang, K., Zhu, G., Wang, T., Lv, S., Zhang, C., Yang, H., Hou, Z., Liu, S., 2022, Glucocorticoid receptors participate in epilepsy in FCDII patients and MP model rats: A potential therapeutic target for epilepsy in patients with focal cortical dysplasia II (FCDII), *Expert opinion on therapeutic targets*, 26(2), 171–186.
- Zhang, Y., Zhu, W., Yu, H., Yu, J., Zhang, M., Pan, X., Gao, X., Wang, Q., Sun, H., 2019, P2Y4/TSP-1/TGF- β 1/pSmad2/3 pathway contributes to acute generalized seizures induced by kainic acid, *Brain research bulletin*, 149, 106–119.
- Zhang, Y., Zhang, M., Zhu, W., Pan, X., Wang, Q., Gao, X., Wang, C., Zhang, X., Liu, Y., Li, S., Sun, H., 2020, Role of Elevated Thrombospondin-1 in Kainic Acid-Induced Status Epilepticus, *Neuroscience bulletin*, 36(3), 263–276.
- Zhao, X., Zhang, Rx., Tang S., Ren Yy., Yang Wx., Liu Xm., ve diğ., 2014. Orexin-A-induced ERK 1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazolkindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis, *Peptides* 2014;54: 140–7.
- Zhen, J. L., Chang, Y. N., Qu, Z. Z., Fu, T., Liu, J. Q., Wang, W. P., 2016, Luteolin rescues pentylenetetrazole-induced cognitive impairment in epileptic rats by reducing oxidative stress and activating PKA/CREB/BDNF signaling, *Epilepsy behavior: E B*, 57(Pt A), 177–184.
- Zheng, X. X., Zhang, K. Y., Li, Y. C., Chen, Y. W., Yue, Y. S., Xia, S. Z., Li, Y., Deng, H. H., Jing, H. L., Cao, Y. J., 2020, Imperatorin ameliorates learning and memory deficits through BDNF/TrkB and ERK/CaMKII α /CREB signaling in prenatally-stressed female offspring, *Phytotherapy research: PTR*, 34(9), 2408–2418.
- Zhu, T.S., and Glaser, M., 2008, Neuroprotection and enhancement of remyelination by estradiol and dexamethasone in cocultures of rat DRG neurons and Schwann cells, *Brain research*, 1206: 20–32.
- Zhu, W.J., Roper, S.N., 2001, Brain-derived neurotrophic factor enhances fast excitatory synaptic transmission in human epileptic dentate gyrus, *Annals of neurology*, 50, 188–194.
- Zhu, X., Han, X., Blendy, J. A., Porter, B. E., 2012, Decreased CREB levels suppress epilepsy, *Neurobiology of disease*, 45(1), 253–263.
- Zhu, Y., Li, C. S., Wang, Y. Y., Zhou, S. N., 2015, Change of MicroRNA-134, CREB and p-CREB expression in epileptic rat., *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 8(4), 292–298.
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., Maier, W., 2004, Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical

system in epilepsy, *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(5), 303–311.

Zubcevic, J., Watkins, J., Perez, P. D., Colon-Perez, L. M., Long, M. T., Febo, M., Hayward, L., 2018, MEMRI reveals altered activity in brain regions associated with anxiety, locomotion, and cardiovascular reactivity on the elevated plus maze in the WKY vs SHR rats, *Brain imaging and behavior*, 12(5), 1318–1331.



EKLER

EK 1. Etik Kurul Karar Metni



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Samet ACAR
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Hasan Ali Yücel Eğitim Fakültesi-Fen Fakültesi (Çift Anadal)
Bölümü	Fen Bilgisi Öğretmenliği-Biyoloji (Çift Anadal-2008)
Mezuniyet Yılı	2007

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyoloji Anabilim Dalı
Programı	Zooloji Programı

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyoloji Anabilim Dalı
Programı	Zooloji Programı

Makale ve Bildiriler	
<p>Acar, S., Kapucu, A., Akgün-Dar, K., 2021, The effects of regular swimming exercise during sodium valproate treatment on seizure behaviors and EEG recordings in pentylene-tetrazole-kindled rats, <i>Epilepsy research</i>, 179, 106830. Advance online publication.</p>	
<p>Acar, S., Kapucu, A., ve Akgün-Dar, K., 2020. Kortikosteron ve Glukokortikoid Reseptör İnhibitörü Mifepristonun Epileptik Sıçanların Nöbetler ve Anksiyete Düzeyleri Üzerine Etkileri, <i>9.Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi</i>, 12-13 Aralık 2020, Ankara, Türkiye, ss: 11-12.</p>	
<p>Dar, K.A., Kapucu, A., Acar, S., Uzüm, G., 2013, Evaluation of Antiepileptogenic Effect of Atorvastatin on Development of Pentylene-tetrazole Induced Kindling in Rats: The Responsibility of Inducible Nitric Oxide Synthase and Metalloproteinase 2, <i>Türkiye Klinikleri J Med Sci</i>, 2013;33(4):995-1006.</p>	

Birman, H., Dar, K. A., Kapucu, A., Acar, S., Uzüm, G., 2012, Effects of Luteolin on Liver, Kidney and Brain in Pentylentetrazol-Induced Seizures: Involvement of Metalloproteinases and NOS Activities. *Balkan medical journal*, 29(2), 188–196.

