



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**WİSTAR VE GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ (GAERS)
SIÇANLARDA DENDRİT MORFOLOJİSİNİN
İNCELENMESİ**

SEVDENUR YAZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM KİRAZLI

İSTANBUL-2022



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**WİSTAR VE GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ (GAERS)
SIÇANLARDA DENDRİT MORFOLOJİSİNİN
İNCELENMESİ**

SEVDENUR YAZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM KİRAZLI

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sevdenur YAZI

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, yüksek lisans eğitim sürecimi en verimli şekilde geçirebilmem için elinden geleni yapan, öğrencisi ve asistanı olduğum için her daim kendimi şanslı hissettiğim tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kirazlı'ya,

Üç sene boyunca bölümün tüm imkanlarını sunan, daima üretken olmaya teşvik eden Anatomi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ümit Süleyman Şehirli'ye,

Deney hayvanlarının temininde yardımcı olarak bu tez çalışmasının gerçekleşmesine katkı sağlayan Prof. Dr. Filiz Onat ve Prof. Dr. Rezzan Gülhan'a,

Yüksek lisans eğitim sürecimde kıymetli bilgilerini paylaşarak bana farklı bakış açıları kazandıran Prof. Dr. Necmettin Ömer Özdoğmuş ve Dr. Öğr. Üyesi Ural Verimli'ye,

Başta Sercan Doğukan Yıldız, Hatice Boracı ve Ahmet Saç olmak üzere akademik yolculuğumda yardımı dokunan Anatomi Anabilim Dalı yüksek lisans ve doktora öğrencilerine,

Farklı şehirlerde olsak da her daim yanımda hissettiğim, verdiğim her kararda ve attığım her adımda bana karşı olan sevgilerini ve saygılarını daima hissettiren, kızları olmaktan gurur duyduğum annem Gülşen Yazı ve babam Sait Yazı'ya,

İyi günümü de kötü günümü de ilk onlarla paylaştığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen abilerim Zekeriya Yazı, Cihat Yazı ve Mevlüt Yazı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TYL-2021-10244 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Sevdenur YAZI

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Epilepsi	5
4.2. Absans Epilepsi	6
4.3. Absans Epilepside Somatosensoriyel Korteks Bölgesi	7
4.3.1. Cortex cerebri anatomisi	10
4.3.1.1. Cortex cerebri'nin histolojik yapısı	11
4.3.1.2. Cortex cerebri'nin laminar organizasyonu	13
4.3.2. Somatosensoriyel korteks anatomisi	14
4.3.2.1. Somatosensoriyel korteks'in bağlantıları ve fonksiyonları	18
4.4. Absans Epilepside Hippocampus Bölgesi	22
4.4.1. Hippocampus anatomisi	22
4.4.1.1. Hippocampus'un bağlantıları ve fonksiyonları	25
4.5. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri	27
4.5.1. Genetik absans epilepsili sıçanlar	28

4.6. Dendritler ve Dendritik Çıkıntılar	29
4.6.1. Epilepside dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisi	34
4.6.2. Diğer hastalıklarda dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisi	37
5. GEREÇ ve YÖNTEM	38
5.1. Deney Hayvanlarının Temini	38
5.2. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu	38
5.3. Boyama ve Kesit Alma İşlemleri	39
5.3.1. Boyama prosedürü	40
5.4. Görüntüleme ve Analiz	41
5.5. İstatistik ve Analiz	46
6. BULGULAR	47
6.1. Somatosensoriyel Korteks Bölgesindeki Dendrit Morfolojisi	47
6.2. Somatosensoriyel Korteks Bölgesindeki Dendritik Çıkıntı Morfolojisi	51
6.3. Hippocampus Bölgesindeki Dendrit Morfolojisi	57
6.4. Hippocampus Bölgesindeki Dendritik Çıkıntı Morfolojisi	61
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	67
8. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

µm	: Mikron
6-OHDA	: 6-hidroksidopamin
CA	: Cornu ammonis
cm	: Santimetre
cm ³	: Santimetreküp
DDD	: Diken-dalga deşarjları
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyografi
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAERS	: Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
HCN	: Hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı kanal
Hz	: Hertz
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
kg	: Kilogram
M1	: Primer motor korteks
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
nm	: Nanometre
NMDA	: N-metil-D-aspartat
S1	: Primer somatosensoriyel korteks
S2	: Sekonder somatosensoriyel korteks

sn : Saniye
TRN : Nucleus reticularis thalami
VPL : Nucleus ventralis posterolateralis
VPM : Nucleus ventralis posteromedialis
WAG/Rij : Wistar Albino Glaxo from Rijswijk



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Diken-dalga deşarjlarının somatosensoriyel korteks'te başladığını gösteren EEG kayıtları

Şekil 2. Diken-dalga deşarjlarının oluşumu

Şekil 3. Absans epilepside meydana gelen kortiko-thalamo-kortikal devre

Şekil 4. Sıçana ve insana ait merkezi sinir sistemi yapılarının midsagittal görüntüsü

Şekil 5. Tipik piramidal hücre

Şekil 6. Cortex cerebri'nin tabakaları

Şekil 7. Primer somatosensoriyel korteks

Şekil 8. Primer somatosensoriyel korteks'in alt bölgeleri

Şekil 9. Brodmann alanları

Şekil 10. Thalamus

Şekil 11. Limbik sistem yapılarının kadavra görüntüsü

Şekil 12. Formatio hippocampi'ye ait yapıların koronal kesit görüntüsü

Şekil 13. Hippocampus ve bağlantılı olduğu yapılar

Şekil 14. Hippocampus'un bağlantıları

Şekil 15. İnsanlardaki ve sıçanlardaki absans nöbetlerin EEG kayıtları

Şekil 16. Dendritik çıkıntı tipleri

Şekil 17. Dendritik çıkıntı tiplerinin özellikleri

Şekil 18. Mantar tip dendritik çıkıntının bileşenleri

Şekil 19. Transkardiyak perfüzyon

Şekil 20. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit nod sayısının karşılaştırılması

Şekil 21. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit segment sayısının karşılaştırılması

Şekil 22. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit sonlanma sayısının karşılaştırılması

Şekil 23. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların toplam dendrit uzunluğunun karşılaştırılması

Şekil 24. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların primer dendrit sayısının karşılaştırılması

Şekil 25. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunun karşılaştırılması

Şekil 26. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 27. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların güdük tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 28. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların mantar tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 29. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince-uzun tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 30. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dallı tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 31. GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntıların tiplerine göre karşılaştırılması

Şekil 32. Wistar sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntıların tiplerine göre karşılaştırılması

Şekil 33. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit nod sayısının karşılaştırılması

Şekil 34. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit segment sayısının karşılaştırılması

Şekil 35. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit sonlanma sayısının karşılaştırılması

Şekil 36. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların toplam dendrit uzunluğunun karşılaştırılması

Şekil 37. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların primer dendrit sayısının karşılaştırılması

Şekil 38. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunun karşılaştırılması

Şekil 39. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların güdük tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 40. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 41. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların mantar tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 42. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince-uzun tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 43. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dallı tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması

Şekil 44. GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması

Şekil 45. Wistar sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması

RESİM LİSTESİ

Resim 1. FD Rapid GolgiStain Kit

Resim 2. Golgi boyama

Resim 3. Somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerini içeren koronal kesit

Resim 4. Piramidal nöronun dendritik yapıları

Resim 5. Piramidal nöronun dendritleri üzerindeki dendritik çıkıntılar

Resim 6. Piramidal nöronun bir dendriti üzerindeki dendritik çıkıntılar

Resim 7. Üç boyutlu piramidal nöronun Sholl analizi

Resim 8. Wistar sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Resim 9. GAERS sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Resim 10. Wistar sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Resim 11. GAERS sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Resim 12. Wistar sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Resim 13. GAERS sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Resim 14. Wistar sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Resim 15. GAERS sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Epileptik nöbet sınıflandırması



1. ÖZET

Tezin Başlığı: Wistar ve Genetik Absans Epilepsili (GAERS) Sıçanlarda Dendrit Morfolojisinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı, Soyadı: Sevdener YAZI

Danışmanın Adı, Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Özlem KİRAZLI

Programın Adı: Anatomi Tezli Yüksek Lisans

Amaç: Çalışmanın amacı, Wistar ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) sıçanların somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritlerin ve dendritik çıkıntıların morfolojik özelliklerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen GAERS ve Wistar sıçanlar transkardiyak perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon ile elde edilen beyin dokuları FD Rapid GolgiStain Kit kullanılarak boyama işlemine tabi tutuldu. Kriyostat yardımıyla alınan koronal kesitlerin somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarında ve hippocampus bölgesinin CA1 alanında yer alan piramidal nöronlar, ışık mikroskopu ve Neurolucida 360 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Dendritlerin dallanmaları, toplam uzunlukları, dendritik çıkıntılarının yoğunlukları ve dendritik çıkıntılarının tipleri ile ilgili veriler elde edildi.

Bulgular: İstatistiksel olarak sırasıyla somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerindeki dendrit nod sayısı ($p=0,0053$, $p=0,0047$), dendrit segment sayısı (dendritik dallanma) ($p=0,0036$, $p=0,0036$), dendrit sonlanma sayısı ($p=0,0033$, $p=0,0029$), toplam dendrit uzunluğu (μm) ($p=0,0002$, $p=0,0007$) ve dendritik çıkıntı yoğunluğu ($1/\mu m$) ($p=0,0168$, $p=0,0120$) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla yüksek bulunmuştur. Dendritik çıkıntı tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hippocampus bölgesindeki güdük tip dendritik çıkıntıların GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara göre fazla olduğu ortaya konmuştur ($p=0,0204$).

Sonuç: Genetik absans epilepsili sıçanların somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerinde meydana gelen yoğun sinaptik aktivasyon, piramidal nöronların dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisinde değişikliklere yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsi, GAERS, dendrit, dendritik çıkıntı

2. SUMMARY

Title of Thesis: Evaluation of Dendrite Morphology in Wistar and Genetic Absence Epileptic (GAERS) Rats

Student Name: Sevdenur YAZI

Supervisor Name: Özlem KİRAZLI, PhD, Assistant Professor of Anatomy

Program Name: Anatomy MSc Program

Objective: The aim of the study is to examine the morphological features of dendrites and dendritic spines of pyramidal neurons in somatosensory cortex and hippocampus of Wistar and GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) rats.

Material and Method: GAERS and Wistar rats were sacrificed by transcardial perfusion method. Brain tissues were stained using FD Rapid GolgiStain Kit. Coronal sections were obtained with cryostat. Pyramidal neurons in deep layers of the somatosensory cortex and CA1 region of the hippocampus were examined using light microscope and Neurolucida 360 software. Branching of dendrites, total length of dendrites, dendritic spine density and dendritic spine types were analyzed.

Results: Statistically the number of dendrite nodes ($p=0.0053$, $p=0.0047$), the number of dendrite segments (dendritic arborization) ($p=0.0036$, $p=0.0036$), the number of dendrite terminations ($p=0.0033$, $p=0.0029$), the total dendrite length (μm) ($p=0.0002$, $p=0.0007$) and the dendritic spine density ($1/\mu\text{m}$) ($p=0.0168$, $p=0.0120$) of the somatosensory cortex and the hippocampus were higher in GAERS compared to Wistar, respectively. When dendritic spine types were evaluated separately, stubby type dendritic spines in the hippocampus were higher in GAERS compared to Wistar ($p=0.0204$).

Conclusion: Intense synaptic activation in the somatosensory cortex and the hippocampus of genetic absence epileptic rats led to alterations in dendrite morphology and dendritic spine morphology of pyramidal neurons.

Keywords: Absence epilepsy, GAERS, dendrite, dendritic spine

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Jeneralize nöbetlerden biri olan absans nöbetler, genellikle 5-8 yaşlarında başlar ve günde yüzlerce kez gerçekleşebilir (Kliegman ve ark., 2015). Absans epilepsiyeye genetik yatkınlığı olan GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) sıçan suşu, insan epilepsisinin nöronal mekanizmasının aydınlatılması amacıyla kullanılan deneysel modellerdir (Sitnikova, 2010). GAERS sıçanların elektroensefalografi (EEG) kayıtları, ansızın başlayan ve sona eren bilateral ve senkronize diken-dalga deşarjları (DDD) sergiler. 5-9 Hz arasında bir frekansa ve 1-60 sn arasında bir süreye sahip olan DDD, hayvanın yaşına bağlı olarak saatte 1-260 kez tekrarlar. Bu deşarjların frekans dinamikleri, absans epilepsili insanlarda ortaya çıkan deşarjların frekans dinamikleri ile benzerlik gösterir (Luijtelaar ve ark., 2017). Nöbet esnasında hayvan aktivitesi kesintiye uğrar ve çevre ile kopukluk meydana gelir. Sıklıkla bıyıkta ve/veya çene kaslarında seğirme, kimi zaman da dil protrüzyonları ile hafif çiğneme gözlenir (Depaulis ve Charpier, 2018).

Absans nöbetlere ait deşarjları üreten kortiko-thalamik devrede somatosensoriyel korteks bölgesi baskın bir role sahiptir. Epileptik deşarjlar, bu kortikal bölgenin V. ve VI. tabakasında bulunan piramidal nöronlarda başlar (Luijtelaar ve Sitnikova, 2006; Meeren ve ark., 2002; Polack ve ark., 2007). Bununla birlikte kortiko-thalamo-kortikal ve limbik devreler arasında bir etkileşim söz konusudur. Özellikle atipik absans nöbetlere ait deşarj mekanizmalarında hippocampus bölgesinin CA1 alanının etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Çarçak ve ark., 2009; Onat ve ark., 2013; Wang ve ark., 2009).

Dendritlerin ve dendritik çıkıntıların morfolojik özellikleri, sinaptik fonksiyon ve plastisite ile ilişkilidir. Sinaptik uyarıma bağlı olarak bu postsinaptik yapılarda meydana gelen morfolojik değişiklikler, nöronal devreler içerisinde bağlantının kurulması ve yeniden yapılanmasında rol oynar. Bu sebeple hem normal fizyolojik koşullar altında hem de hastalıklı koşullar altında bu postsinaptik yapıların morfolojisini ortaya koymak, nöral ağların yapısal plastisitedeki rolünü anlayabilmek açısından önem arz eder (Chidambaram ve ark., 2019; Penzes ve ark., 2011).

Bu bakış açısından yola çıkarak yapılan çalışmalarda, temporal lob epilepsi modellerine ait dendritlerin ve dendritik çıkıntılarının morfolojisinde değişiklikler tespit edilmiştir (Blümcke ve ark., 1999; Isokawa, 2000; Spigelman ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 1997; Von Campe ve ark., 1997).

Bu bilgiler ışığında Wistar sıçanlara ait nöronlar ile GAERS sıçanlara ait nöronlar arasında morfolojik farklılıklar olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Absans epilepsideki hücresel patolojiyi karakterize etmek için çalışmamızda, somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarındaki ve hippocampus bölgesinin CA1 alanındaki piramidal nöronlara ait dendritlerin ve dendritik çıkıntılarının morfolojik özelliklerini incelemek amaçlanmıştır.

Absans epilepsi patofizyolojisinde rol oynayan nöronların yapısal ve fonksiyonel bileşenlerini temsil eden dendritlerin ve dendritik çıkıntılarının morfolojisini ortaya koyan çalışmamız, absans epilepsi mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Aynı zamanda nöbetlerin hasar verici sonuçlarını önleyebilecek ve progresif epileptogenezi geciktirebilecek yeni tedavilerin geliştirilmesi için morfolojik bir altyapı oluşturması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epilepsi

Epileptik nöbet, geçici olarak beyinde anormal aşırı veya senkronize nöronal aktivite ortaya çıkmasıdır. En yaygın beyin hastalıklarından biri olan epilepsi, spontan epileptik nöbet oluşturmaya yatkın olup çok sayıda nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlar sergiler (Fisher ve ark., 2014; Thijs ve ark., 2019). Yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün veya bilinmeyen bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar (Scheffer ve ark., 2017). Klinik tanıyı koyabilmek için en az bir uyarılmamış nöbet, ikinci bir nöbet gelişimi ya da rekürrens gelişimine devamlı bir yatkınlık gösteren klinik ve EEG bulguları gerekir. Kümülatif yaşam boyu insidansı %3, yıllık prevelansı ise %0,5-1'dir. Vakaların yarısından fazlası çocukluk çağında başlar (Kliegman ve ark., 2015).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'ne göre epileptik nöbetler, fokal (parsiyel) nöbetler ve jeneralize nöbetler olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal nöbetlerde ilk klinik ve EEG bulguları bir serebral hemisfer tutulumuna, jeneralize nöbetlerde ise ilk klinik ve EEG bulguları her iki serebral hemisfer tutulumuna işaret eder (Kliegman ve ark., 2015) (Tablo 1).

Tablo 1. Epileptik nöbet sınıflandırması (Fisher ve ark., 2017)

Fokal Başlangıç	Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç
Motor • Otomatizmalar • Atonik • Klonik • Epileptik Spazmlar • Hiperkinetik • Myoklonik • Tonik Motor Olmayan • Otonomik • Davranışta Duraklama • Kognitif • Emosyonel • Duyusal	Motor • Tonik-Klonik • Klonik • Tonik • Myoklonik • Myoklonik-Tonik-Klonik • Myoklonik-Atonik • Atonik • Epileptik Spazmlar Motor Olmayan (Absans) • Tipik • Atipik • Myoklonik • Göz Kapağı Myoklonisi	Motor • Tonik-Klonik • Epileptik Spazmlar Motor Olmayan • Davranışta Duraklama
Fokalden Bilateral Tonik-Kloniğe Doğru		Sınıflandırılmayan

4.2. Absans Epilepsi

Absans nöbetler, “çok sık” anlamına gelen Yunanca kökenli “piknolepsi” terimi ile ilk kez 1916 senesinde Alman tıp literatüründe yer almıştır. Petit mal olarak da adlandırılan absans nöbetlerin insidansı, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 15 yaş altı çocuklarda daha fazladır (Gobbo ve ark., 2021; Guilhoto, 2017).

ILAE’nin epilepsi sınıflandırmasına göre absans nöbetler, her iki hemisferin senkronize tutulumundan dolayı jeneralize nöbetler kategorisine dahil edilir. Tipik, atipik, myoklonik ve göz kapağı myoklonisi olmak üzere 4 tip absans nöbet varlığından söz edilir (Fisher ve ark., 2017; Kliegman ve ark., 2015).

Tipik absans nöbetler, genellikle 5-8 yaşlarında başlar ve günde yüzlerce kez gerçekleşebilir. Konvülsif olmayan bu tip nöbetlerde parsiyel nöbetlerin aksine aura görülmez. Ani başlangıçlı, kısa süreli (birkaç saniye) ve sık olması ile karakterizedir. Nöbetin aniden başlamasıyla birlikte, yapılan aktivite kesintiye uğrar ve hasta bir noktaya bakakalır. Nöbetin aniden sonlanmasıyla birlikte, yapılan aktiviteye hemen dönülür ve postiktal dönem gözlenmez. EEG’inde bilateral, simetrik, senkronize ve düzenli 3 Hz’lik DDD görülür. Ağız çevresinde, göz kapağında, orbitada veya ekstremitelerde myoklonik atımların varlığı ilaç tedavisi ile nöbet kontrolünün zor olacağına işaret eder (Guilhoto, 2017; Kliegman ve ark., 2015; Luijtelaar ve ark., 2017).

Atipik absans nöbetlerin başlaması ve sona ermesi, tipik absans nöbetler kadar ani değildir. Beraberinde başta ve gövdede tonus değişikliği ve myokloni ile seyreden atipik absans nöbetler, tedaviye daha zor yanıt verir. EEG’inde yavaş ve düzensiz DDD görülür. Juvenil absans nöbetler ise tipik absans nöbetlere benzerdir ancak daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (Guilhoto, 2017; Kliegman ve ark., 2015; Luijtelaar ve ark., 2017).

Absans nöbetlerdeki primer patojenik olay, T-tipi kalsiyum kanallarında görülen anormalliklerdir. Beyindeki farklı T-tipi kalsiyum kanal genleri, tek bir nöronda ko-ekspre edilir. Örneğin, Cav3.2 ve Cav3.3 absans epilepsideki deşarjların oluşumunda rol oynayan nucleus reticularis thalami (TRN)’ye ait nöronlarda ko-eksprese olur (Chen ve ark., 2014). Absans nöbetlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan etosüksimid, T-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek anormal elektriksel uyarının beyinde yayılmasını önler (Howland ve Mycek, 2009; Luijtelaar ve ark., 2017).

4.3. Absans Epilepside Somatosensoriyel Korteks Bölgesi

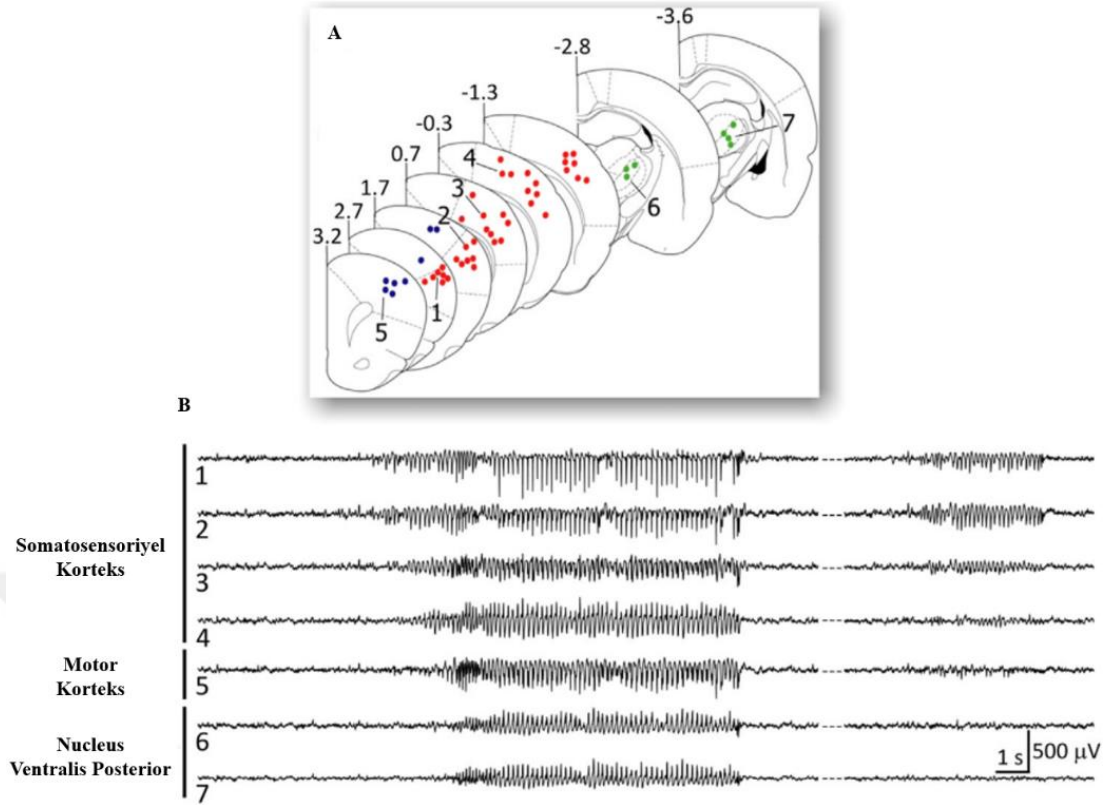
Absans epilepsideki deşarjları üreten nöronal devre, kortiko-thalamik ağlardaki paroksizmal salınımlar ile açıklanır (Luijtelaar ve Sitnikova, 2006; Polack ve ark., 2007). Cortex cerebri ve thalamus'un eksitator ve inhibitör nöronları arasındaki paroksizmal salınımları başlatmada kortikal odağın baskın rolü söz konusudur (McCormick ve Contreras, 2001; Meeren ve ark., 2002). Somatosensoriyel korteks'in peri-oral bölgesinde var olan kortikal odak, nöbet başlangıcında istikrarlı bir şekilde thalamus'a öncülük eder (Meeren ve ark., 2002) (Şekil 1). Epileptik deşarjlar, bu kortikal bölgenin V. ve VI. tabakasında bulunan piramidal nöronlarda başlar (Polack ve ark., 2007). Sonrasında somatosensoriyel korteks'in ve thalamus'un birbirlerini etkilemesi ile ritmik deşarj büyüyerek devam eder (Meeren ve ark., 2005). Bu kortiko-thalamo-kortikal bağlantılar vasıtasıyla paroksizmal elektriksel aktivite, hızlı bir şekilde jeneralizasyon ve yayılma gösterir (Karpova ve ark., 2005). Bu nöronal devre tipik absans nöbetlerin davranışsal, elektrografik ve farmakolojik özelliklerinden sorumludur (Wang ve ark., 2009).

Manning ve arkadaşlarının 2004 yılında GAERS sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, somatosensoriyel korteks'in peri-oral bölgesine etosüksimid'in mikroinfüzyonu sonucu nöbet aktivitesinin anında kesildiği gözlemlenmiştir.

WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, somatosensoriyel korteks'in işlevsel olarak deaktivasyonu sonucu deşarjların insidansının azaldığı ortaya konmuştur (Sitnikova ve Luijtelaar, 2004).

Karpova ve arkadaşlarının 2005 yılında WAG/Rij sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, somatosensoriyel korteks'in morfometrik özelliklerinin motor korteks'in morfometrik özellikleri ile farklılık gösterdiği belirtilmiştir.

GAERS sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; facial somatosensoriyel korteks'teki nöronların sinaptik aktivitelerinin blokajı sonucu intra-kortikal ve thalamo-kortikal nöronlarda paroksizmal aktivitelerin oluşumunun engellendiği, ilgili thalamik çekirdeklerin farmakolojik inhibisyonu sonucu ise somatosensoriyel korteks'teki iktal aktivitelerin ortadan kaldırılamadığı bildirilmiştir (Polack ve ark., 2009).

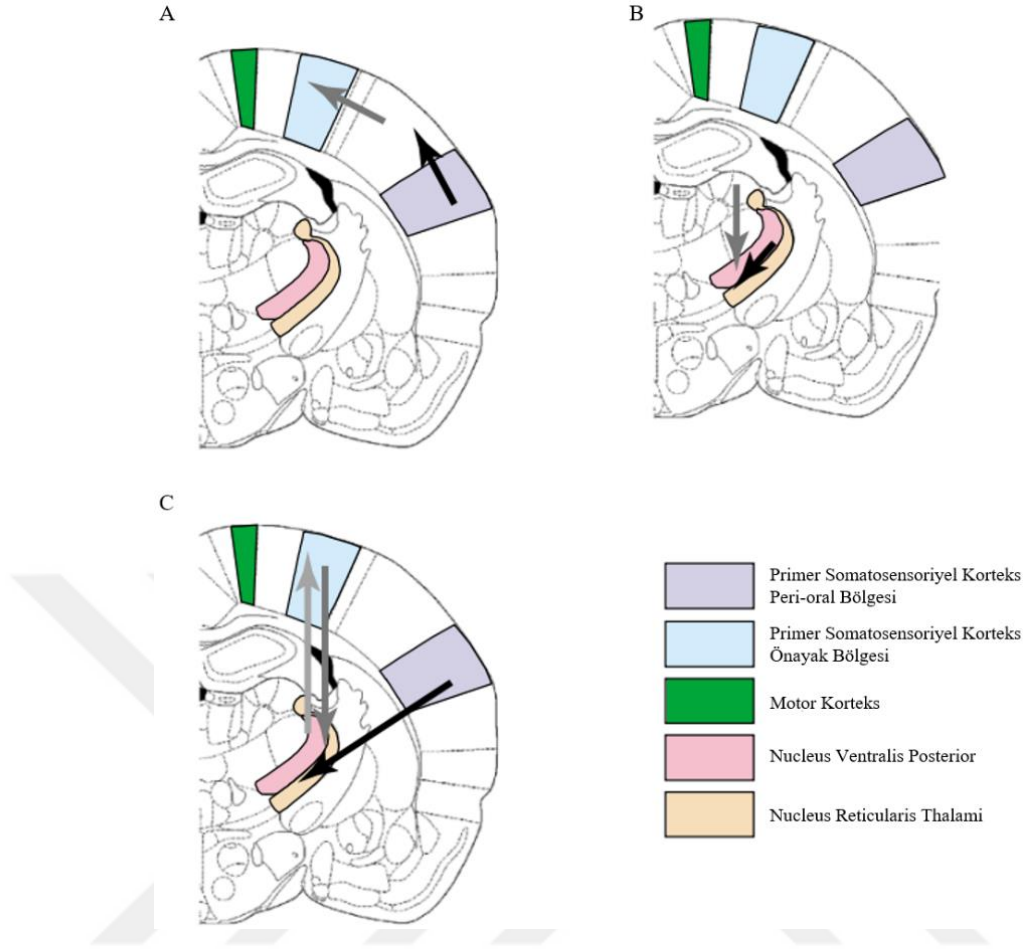


Şekil 1. Diken-dalga deşarjlarının somatosensoriyel korteks'te başladığını gösteren EEG kayıtları

Şekil 1A'da kayıt elektrotlarının lokasyonu, Şekil 1B'de ise EEG kayıtları gösterilmiştir. Solda deşarjların thalamus ve motor korteks'e yayılmadan önce somatosensoriyel korteks'te başladığı görülmektedir. Kırmızı noktalar somatosensoriyel korteks'i, mavi noktalar motor korteks'i, yeşil noktalar ise thalamus'un nucleus ventralis posterior'unu temsil eder (Polack ve ark, 2007). Depaulis ve Charpier, 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır.

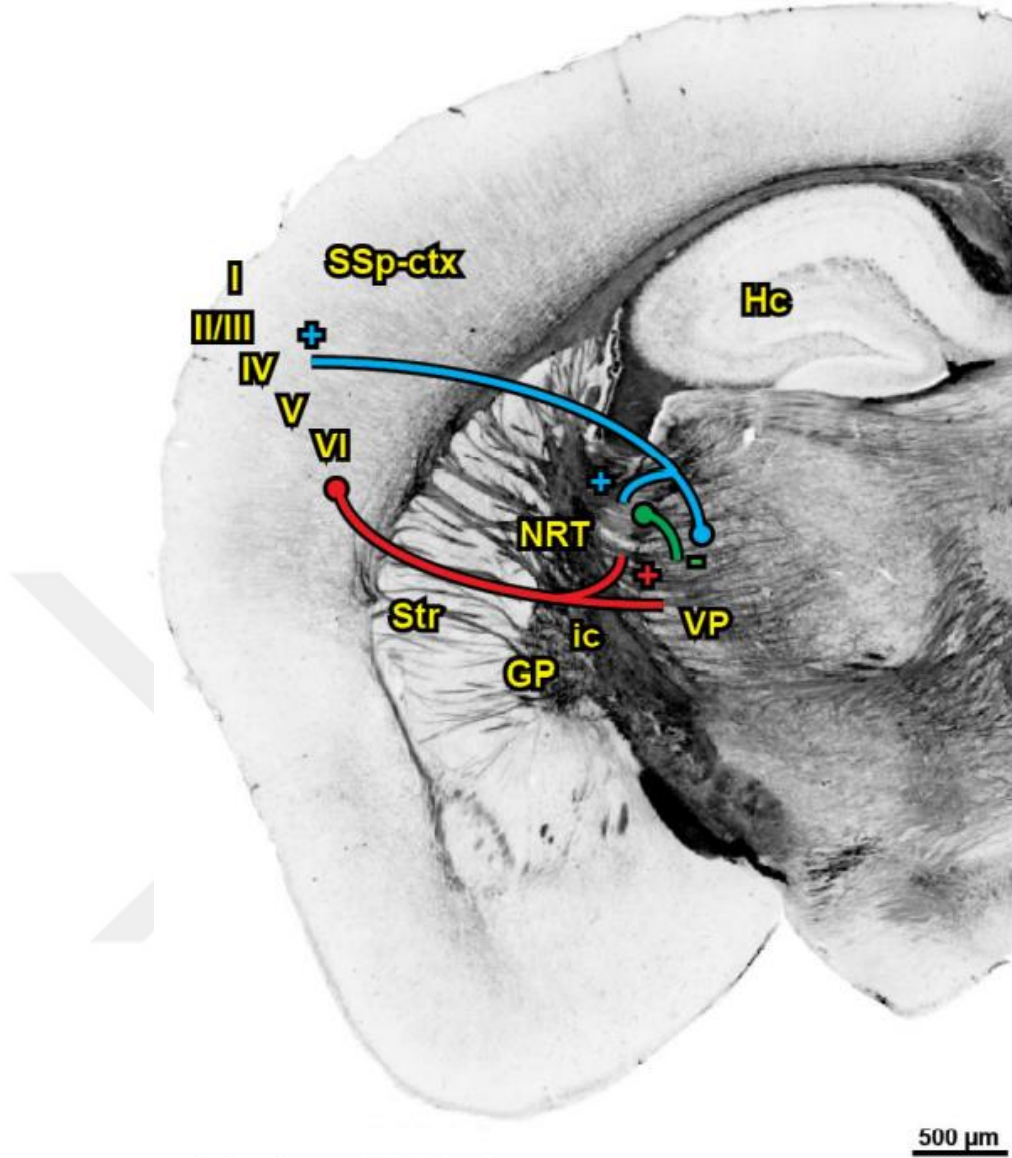
Kortiko-thalamo-kortikal ağdaki yüksek senkronize salınımlarda thalamus'un ara (relay) ve retiküler çekirdekleri primer olarak görev alır (Şekil 2, Şekil 3). Ara çekirdeklere ait glutamaterjik nöronlar ile retiküler çekirdeğe ait GABAerjik nöronlar arasındaki sinaptik etkileşimler, senkronize uyarıma büyük katkı sağlar (Leresche ve ark., 2012; Meeren ve ark., 2009; Pinault, 2003).

Meeren ve arkadaşlarının 2009 yılında WAG/Rij sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, tipik absans nöbetlere ait deşarjların üretilmesinde ve yayılmasında TRN'nin önemi vurgulanmıştır.



Şekil 2. Diken-dalga deşarjlarının oluşumu

Primer somatosensoriyel korteks'in peri-oral bölgesinde nöbet aktivitesi başlar (Şekil 2A). Bunu intra-thalamik aktivite (Şekil 2B) ve kortiko-thalamik aktivite (Şekil 2C) takip eder. Daha koyu oklar, sekansta önceki aktivitenin progresyonunu gösterir. Beyin kesiti Bregma -2,12 mm seviyesindedir. Manning ve ark., 2003'ten değiştirilerek kullanılmıştır.



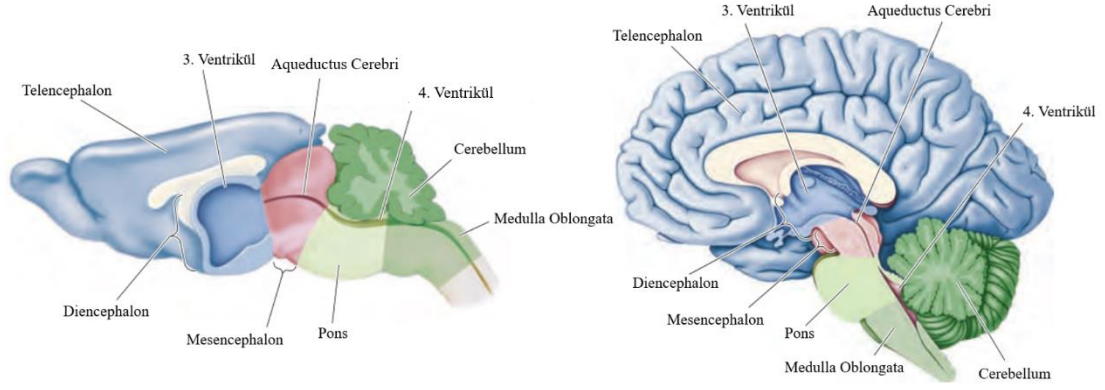
Şekil 3. Absans epilepside meydana gelen kortiko-thalamo-kortikal devre

“SSp-ctx” primer somatosensoriyel korteks’i, “Hc” hippocampus’u, “NRT” nucleus reticularis thalami’yi, “VP” nucleus ventralis posterior’u, “GP” globus pallidus’u, “ic” capsula interna’yı, “Str” ise striatum’u ifade etmektedir.

Gobbo ve ark., 2021’den alınmıştır.

4.3.1. Cortex cerebri anatomisi

Beyin hemisferlerinin oluşturduğu telencephalon dış tarafta cortex cerebri olarak adlandırılan gri cevher tabakası, iç tarafta ise beyaz cevher tabakasından meydana gelir. 15 milyardan fazla nöronu bünyesinde bulunduran cortex cerebri’de gyrus adı verilen kabarıntılar ve sulcus adı verilen yarıklar yer alır (Şekil 4). 1,5-4,5 mm olan kalınlığı gyrus’larda fazla, sulcus’larda ise azdır (Ovalle ve Nahirney, 2009).



Şekil 4. Sıçana ve insana ait merkezi sinir sistemi yapılarının midsagittal görüntüsü

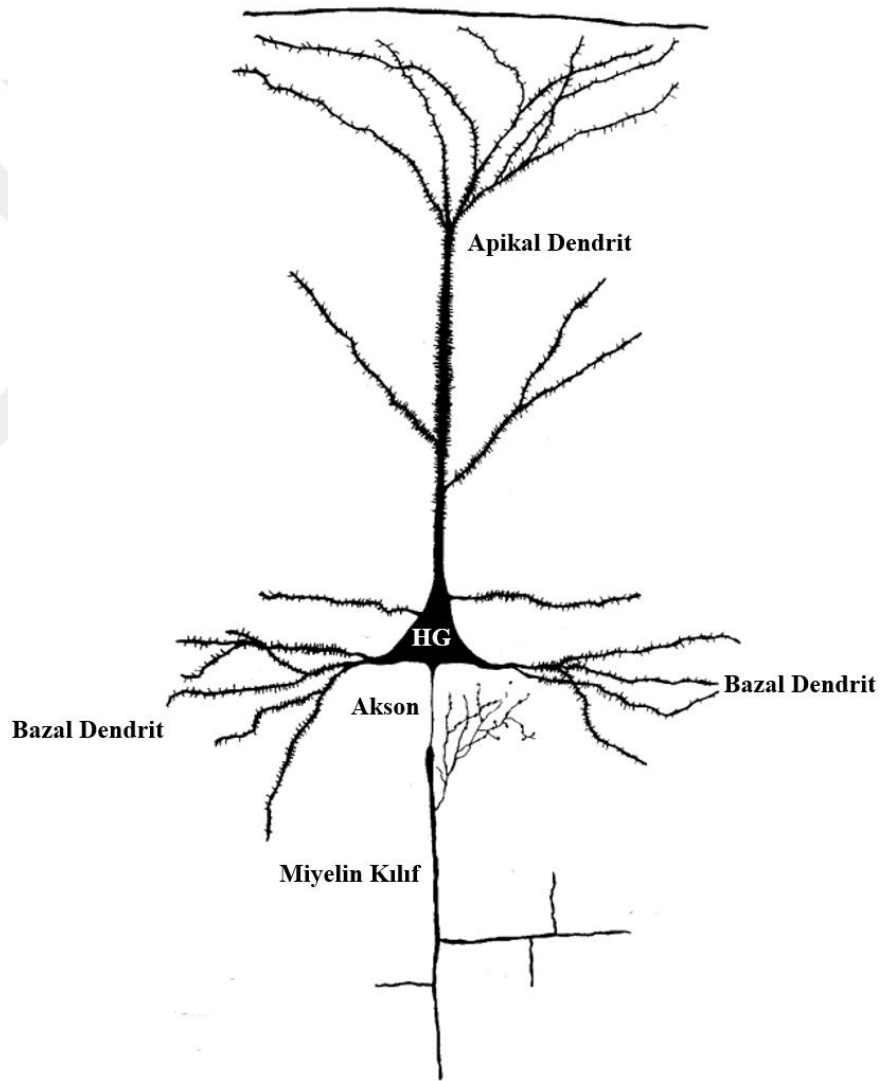
Bear ve ark., 2007'den değiştirilerek kullanılmıştır.

4.3.1.1. Cortex cerebri'nin histolojik yapısı

Piramidal hücreler, stellat hücreler, fusiform hücreler, Cajal'ın horizontal hücreleri ve Martinotti hücreleri olmak üzere temel olarak 5 tip kortikal nöron vardır. Piramidal hücreler, en fazla bulunan nöron tipidir. Cortex cerebri'nin esas eksitator nöronlarından biri olup nörotransmitteri aspartat veya glutamat'tır. Piramit şeklinde olan hücre gövdeleri, 10-50 μm çapındadır. Hücre gövdesinin tepesinden belirgin bir apikal dendrit, tabanından ise çok sayıda bazal dendrit ve bir akson çıkar. Apikal dendriti kortikal sahanın yüzeyel tabakalarına, aksonu ise derin tabakalarına uzanır (Şekil 5). Cortex cerebri'nin esas efferent nöronları olması sebebiyle birçoğunun aksonu beyaz cevhere girer. Bu aksonların bir kısmı assosiasyon lifleri olup aynı hemisfer içerisindeki kortikal alanlara, bir kısmı komissural lifler olup karşı hemisfer içerisindeki kortikal alanlara, bir kısmı da projeksiyon lifleri olup merkezi sinir sisteminin (MSS) alt kısımlarına gider. Ayrıca Betz hücreleri olarak da bilinen dev piramidal hücreler, 80-150 μm çapında hücre gövdesine sahip olup yalnızca primer motor korteks (M1)'te varlığını gösterir (Arıncı ve Elhan, 2020; Ovalle ve Nahirney, 2009).

Stellat hücreler, küçük olmaları sebebiyle granül hücreler olarak da adlandırılır. Cortex cerebri'nin tek eksitator internöronu olup nörotransmitteri glutamat'tır. Yıldız şeklinde olan hücre gövdeleri, 4-8 μm çapındadır. Fusiform hücreler, kortikal sahanın en derin tabakasında bulunan küçük nöronlardır. Cortex cerebri'nin esas eksitator nöronlarından biri olup nörotransmitteri aspartat veya glutamat'tır. Bu tip

nöronların uzun eksenleri, kortikal sahanın yüzeyine dik uzanır. Cajal'ın horizontal hücreleri, kortikal sahanın en yüzeyel tabakasında bulunan küçük nöronlardır. Cortex cerebri'nin inhibitör internöronlarından biri olup nörotransmitteri gama aminobütirik asit (GABA)'tır. Bu tip nöronların uzun eksenleri, fusiform hücrelerin aksine kortikal sahanın yüzeyine paralel uzanır. Neonatal dönem sonrasında görülmez veya az sayıda görülür. Martinotti hücreleri ise kortikal sahanın tüm tabakalarında bulunan küçük nöronlardır. Cortex cerebri'nin inhibitör internöronlarından biri olmakla birlikte nörotransmitteri GABA'dır (Arıncı ve Elhan, 2020; Ovalle ve Nahirney, 2009).



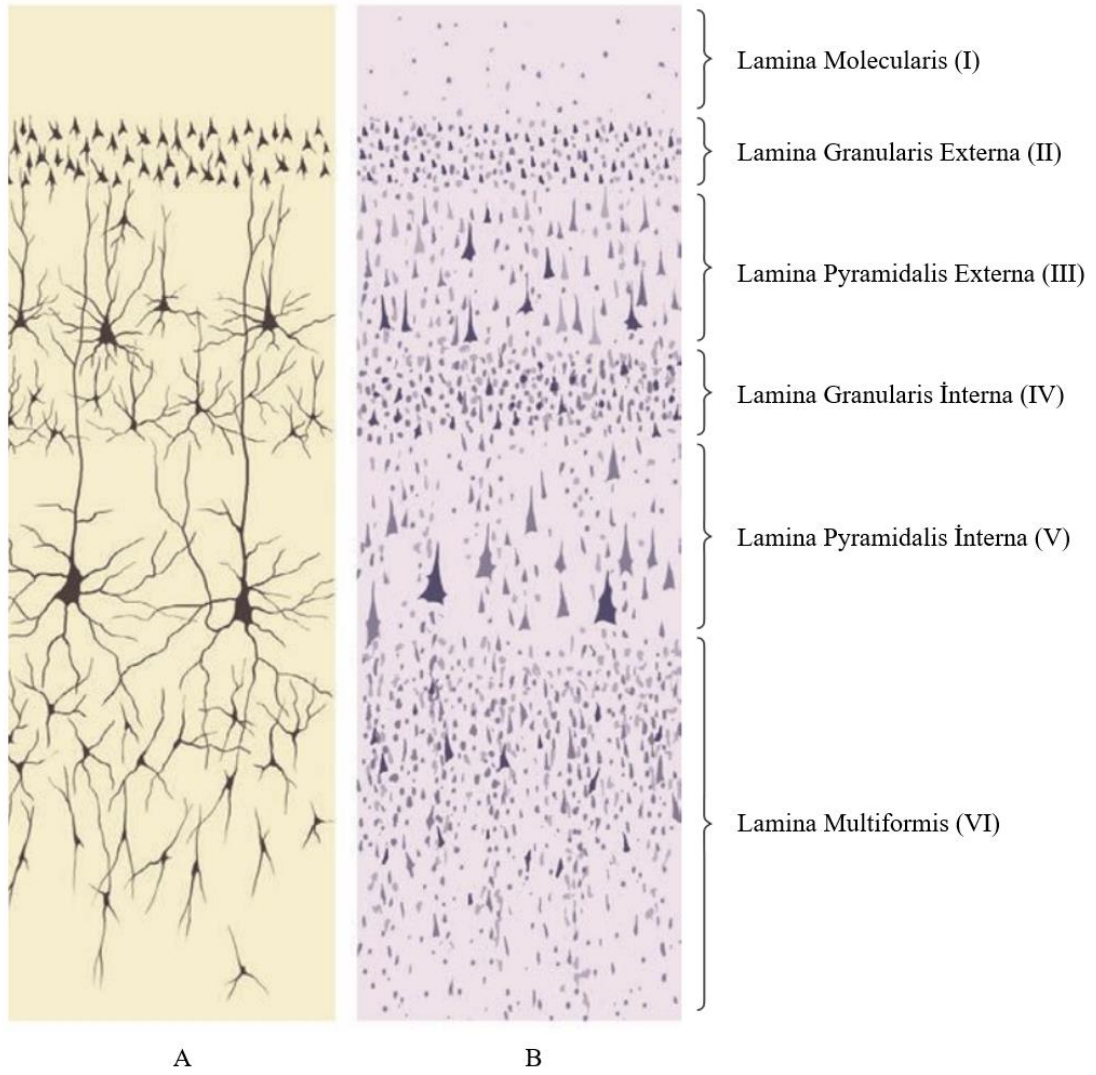
Şekil 5. Tipik piramidal hücre

Hücre gövdesi "HG" ile ifade edilmiştir.
DeFelipe ve Farinas, 1992'den değiştirilerek kullanılmıştır.

4.3.1.2. Cortex cerebri'nin laminar organizasyonu

Cortex cerebri'nin filogenetik açıdan daha eski olan bölümüne allocortex, daha yeni olan bölümüne ise neocortex denir. Yaklaşık %90'ını neocortex oluşturup içerdiği nöronların çeşidi, dizilimi ve yoğunluğuna göre 6 tabakaya ayrılır. Bu tabakalar yüzeyelden derine doğru lamina molecularis, lamina granularis externa, lamina pyramidalis externa, lamina granularis interna, lamina pyramidalis interna ve lamina multiformis şeklinde sıralanır (Arıncı ve Elhan, 2020) (Şekil 6).

Lamina molecularis'te Cajal'ın horizontal hücreleri ve nöroglialar, lamina granularis externa'da ve lamina pyramidalis externa'da stellat hücreler ve piramidal hücreler yer alır. Diğer tabakalara göre hücre yoğunluğu daha fazla olan lamina granularis interna, çok sayıda stellat hücre ve az sayıda piramidal hücre içerir. Aynı zamanda en ince tabaka olup thalamo-kortikal liflerin major alıcısıdır. Diğer tabakalara göre hücre yoğunluğu daha az olan lamina pyramidalis interna, çok sayıda piramidal hücre ve az sayıda stellat hücre içerir. Lamina multiformis ise fusiform hücreler ve piramidal hücreler bulundurur (Taner, 2021).



Şekil 6. Cortex cerebri'nin tabakaları

Şekil 5A'da Golgi gibi gümüşün kullanıldığı metalik impregnasyon tekniği kullanılırken Şekil 5B'de Nissl boyama yapılmıştır.

Schuenke ve ark., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

4.3.2. Somatosensoriyel korteks anatomisi

Somatosensoriyel korteks, primer somatosensoriyel korteks (S1) ve sekonder somatosensoriyel korteks (S2) olmak üzere 2 bölgeye ayrılır (Kropf ve ark., 2019).

S1, sulcus centralis'e paralel uzanan ve gri cevher kalınlığı yaklaşık olarak 1,8 mm olan gyrus postcentralis'te bulunur. Bu bölge Brodmann'ın 3a, 3b, 1 ve 2 numaralı alanlarına karşılık gelir (Şekil 7, Şekil 8). Ancak ait olduğu her bir Brodmann alanının boyutu ve tam olarak bulunduğu yeri, bireyler arasında farklılık gösterir (Kropf ve ark., 2019).

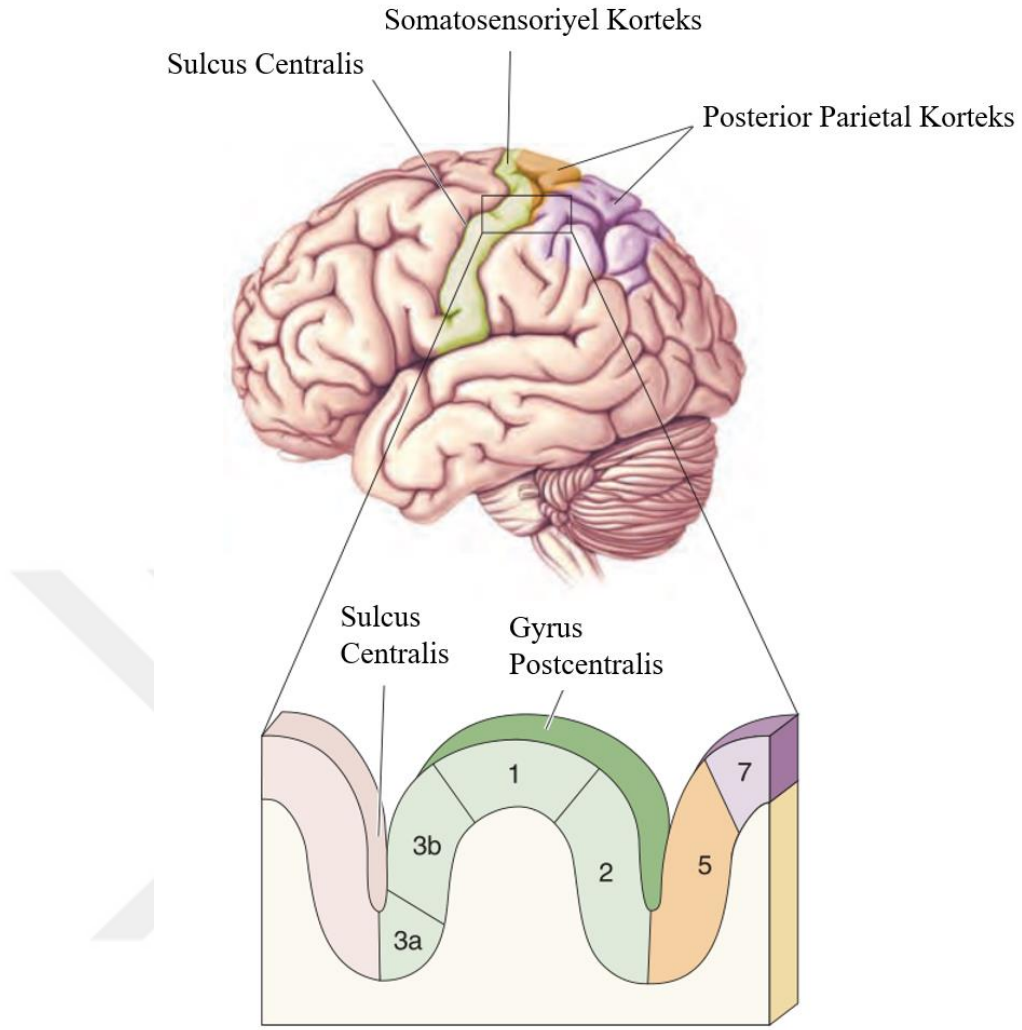
Brodmann'ın 3a numaralı sahası, sulcus centralis'in hemen arkasındaki gyrus postcentralis bölgesinde bulunur. Bununla birlikte Brodmann'ın 4 numaralı alanına karşılık gelen M1'in kaudal kenarı ile komşudur (Şekil 8). Vücut pozisyonunun duyusu ile ilgili olan bu alan, vücudun tüm bölgelerinden somatik duyular almasının yanı sıra kas içciklerinden gelen stimuluslara karşı daha hassastır. Bu sahadaki kortikal tabakalar, M1'e nazaran daha fazla hücre yoğunluğuna sahiptir. M1'in aksine dev piramidal hücreler içermez ancak V. kortikal tabaka çok sayıda değişken boyutlarda piramidal hücre içerir (Bear ve ark., 2007; Kropf ve ark., 2019).

Brodmann'ın 3b numaralı sahası, 3a'nın dorsalindeki gyrus postcentralis bölgesinde bulunur. Kaba dokunma duyusu ile ilgili olan bu alan, vücudun tüm bölgelerinden somatik duyular almasının yanı sıra deriden gelen mekanik stimuluslara karşı daha hassastır. IV. ve VI. kortikal tabaka, yüksek hücre yoğunluğuna sahiptir (Kropf ve ark., 2019; Taner, 2021).

Brodmann'ın 1 numaralı sahası, 3b'nin arkasındaki gyrus postcentralis bölgesinde bulunur. Ayırt edici duyu ile ilgili olan bu alan, vücudun tüm bölgelerinden somatik duyular almasının yanı sıra deriden gelen mekanik stimuluslara karşı daha hassastır. Bu sahadaki kortikal tabakalar, 3b'ye nazaran daha az hücre yoğunluğuna sahiptir. Ayırıcı özelliği, III. kortikal tabakada bulunan geniş piramidal hücrelerdir (Kropf ve ark., 2019; Taner, 2021).

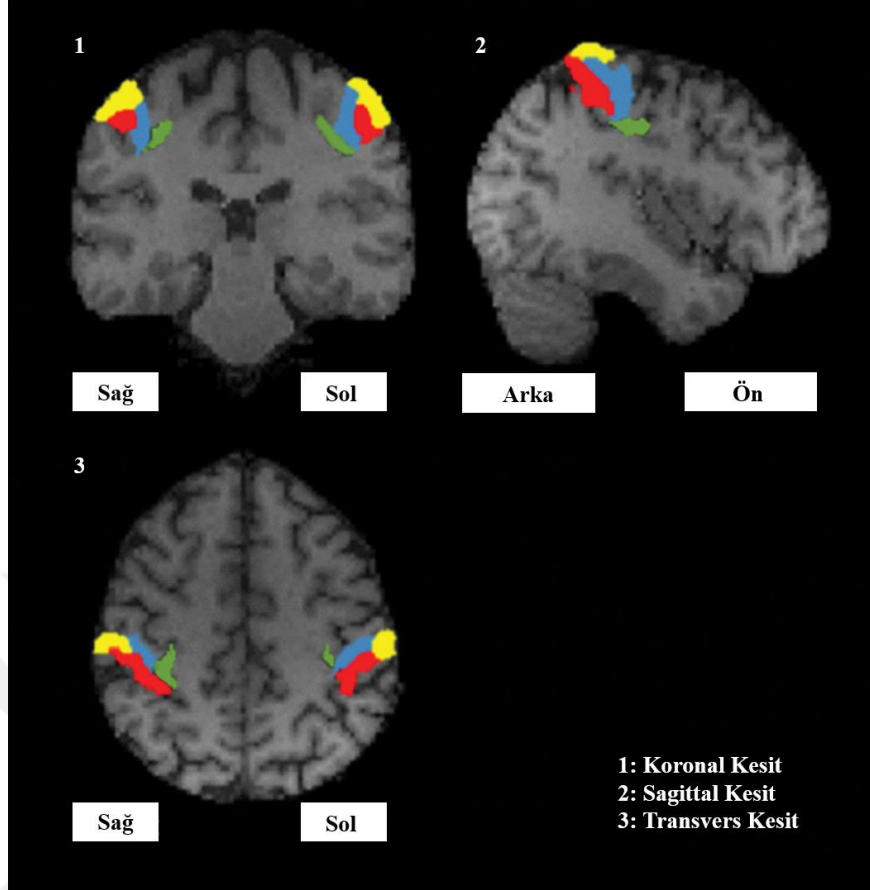
Brodmann'ın 2 numaralı sahası, 1'in arkasında gyrus postcentralis'in kalan kısmında bulunur. Proprioseptif duyu ile ilgili olan bu alan, vücudun tüm bölgelerinden somatik duyular almasının yanı sıra derin dokulardan gelen basınç duyusu ile ilgili stimuluslara karşı daha hassastır. IV. kortikal tabaka, yoğun bir hücre ağını bünyesinde bulundurur (Kropf ve ark., 2019; Taner, 2021).

Brodmann'ın 1 ve 2 numaralı sahaları, Brodmann'ın 3b numaralı sahasından yoğun girdiler alır. 3b'nin 1'e gönderdiği girdiler esas olarak doku bilgisi ile ilgili, 2'ye gönderdiği girdiler ise boyut ve şekil ile ilgilidir (Bear ve ark., 2007).



Şekil 7. Primer somatosensoriyel korteks

Bear ve ark., 2007'den değiştirilerek kullanılmıştır.



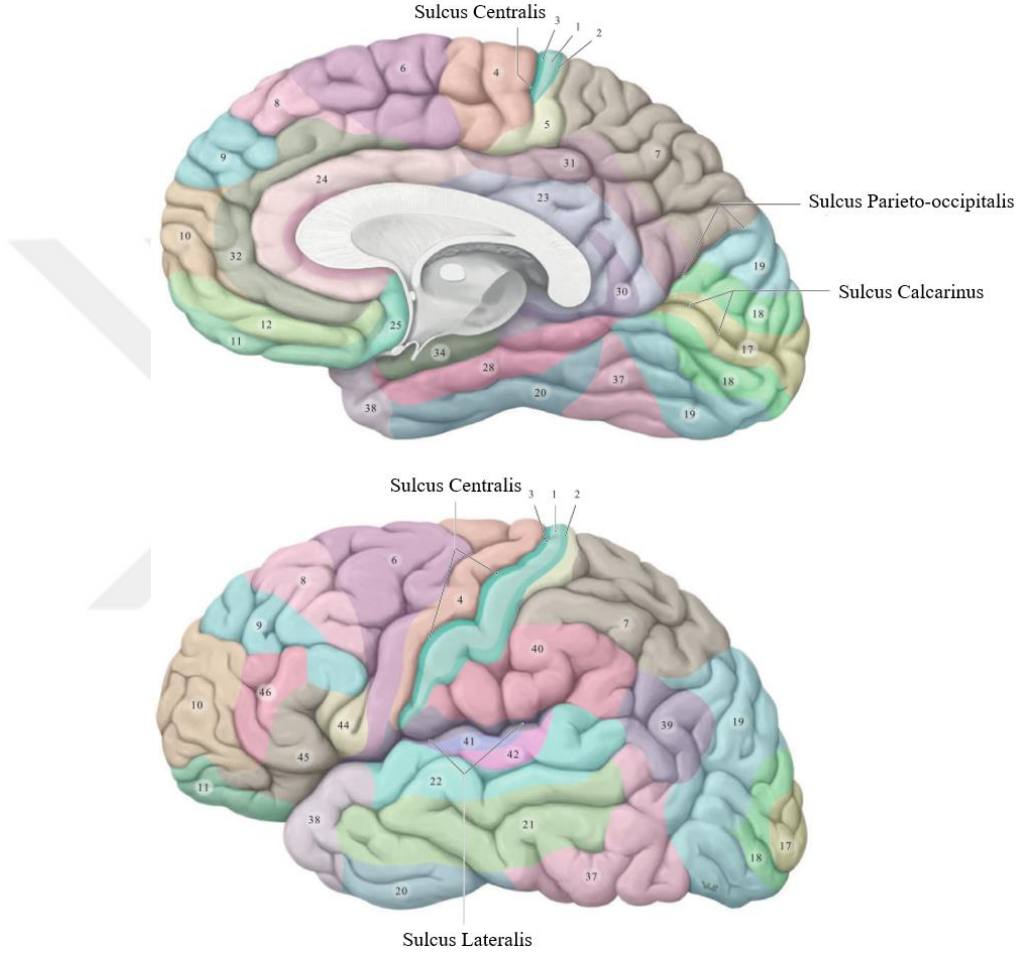
Şekil 8. Primer somatosensoriyel korteks'in alt bölgeleri

Brodmann'ın 1 numaralı sahası sarı ile, Brodmann'ın 2 numaralı sahası kırmızı ile, Brodmann'ın 3a numaralı sahası mavi ile, Brodmann'ın 3b numaralı sahası ise yeşil ile belirtilmiştir. Kropf ve ark., 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

S2, sulcus lateralis'in üst kenarı boyunca sulcus centralis'in arkasında varlığını gösterir. Operculum parietale'de bulunmakla birlikte Brodmann'ın 40 ve 43 numaralı alanlarına karşılık gelir (Kropf ve ark., 2019; Standring, 2016) (Şekil 9).

Vücudun kontralateral yarımının topografik bir haritası olan S1 ve S2'ye ait duyu homonculus'unda yüz, dil ve dudaklar inferiorda, gövde ve üst ekstremiteler superolateralde, alt ekstremiteler ise medialde temsil edilir. Bu haritadaki sahaların genişliği, organların büyüklüklerinden ziyade fonksiyonel önemleri ile ilgilidir (Standring, 2016).

S1 ve S2'nin yanı sıra cortex cerebri'de somatosensoriyel assosiasyon merkezi de mevcuttur. S1'in arkasında lokalize olan bu merkez, Brodmann'ın 5 ve 7 numaralı alanlarına karşılık gelir (Şekil 9). S1'e gelen duyu bilgilerinin çözümlenmesinde rol oynar. Aynı zamanda objelerin boyutunun, şeklinin ve yapısının dokunma ile ayırt edilmesini sağlar (Ozan, 2014).



Şekil 9. Brodmann alanları

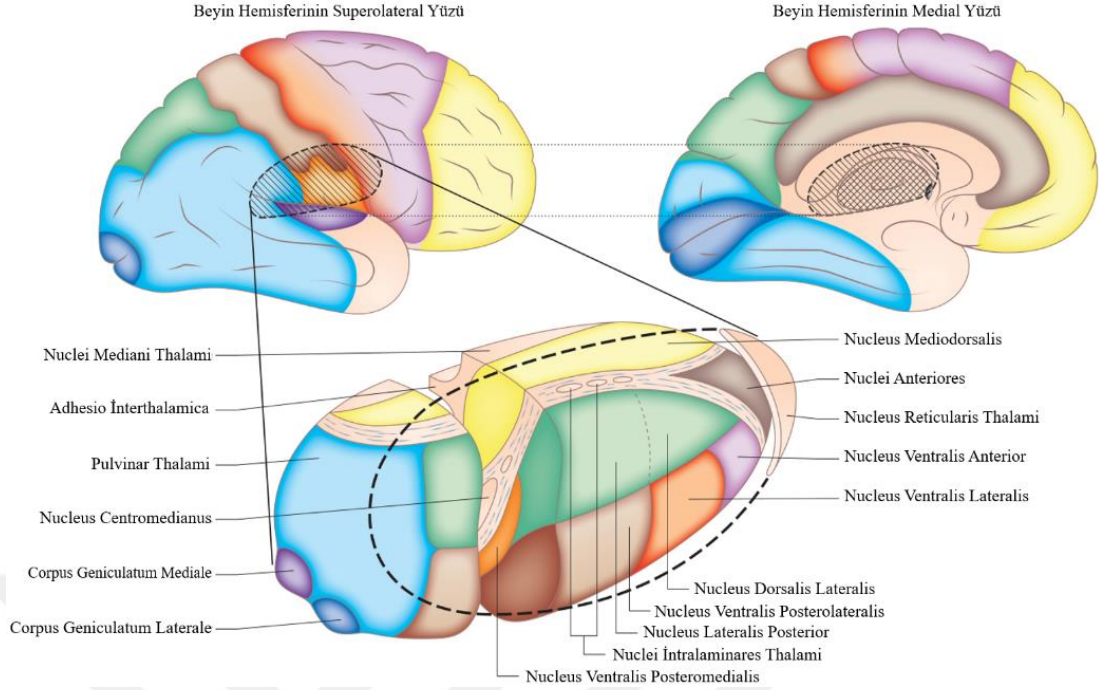
Schuenke ve ark., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

4.3.2.1. Somatosensoriyel korteks'in bağlantıları ve fonksiyonları

Pek çok kortikal ve subkortikal alanla bağlantılı olan somatosensoriyel korteks, sensorimotor entegrasyondan ağırlı uyaranların işlenmesine kadar çeşitli işlevlere sahiptir (Kropf ve ark., 2019).

Somatosensoriyel korteks, diencephalon'un en büyük parçası olan thalamus ile yakın bağlantı halindedir. Thalamus, koku duyusu dışındaki tüm duyu impulslarını düzenleyerek cortex cerebri'deki merkezlere iletir (Arifoğlu, 2021). İç yapısına bakıldığında "Y" harfi şeklindeki lamina medullaris medialis ile bölgelere ayrıldığı görülmektedir. Lamina medullaris medialis'in iki kolu arasında kalan bölgede nuclei anteriores thalami, medialinde kalan bölgede nuclei mediales thalami, lateralinde kalan bölgenin dorsal yarımında nuclei dorsales thalami ve ventral yarımında nuclei ventrales thalami bulunur. Bunların dışında thalamus'un arka kısmında nuclei posteriores thalami, thalamus'un 3. ventrikül'e bakan kısmında nuclei mediani thalami, lamina medullaris medialis içerisinde nuclei intralaminares thalami, lamina medullaris lateralis'in lateralinde ise TRN varlığını gösterir (Taner, 2021). Lamina medullaris lateralis ile capsula interna arasında yer alan TRN thalamik çekirdeklerin aktivitesini düzenlemekle yükümlüdür. Cortex cerebri ile direkt bağlantısı olmayan bu çekirdek, aksonları thalamus'u terk etmeyen tek thalamik çekirdek olma özelliği taşır (Arıncı ve Elhan, 2020) (Şekil 10).

Somatik duyuların somatosensoriyel korteks'e taşınmasında thalamus'un nucleus ventralis posterior'u görev alır. Bu çekirdek lemniscus medialis, tractus spinothalamicus ve tractus trigeminothalamicus yolu ile afferent lifler alır. Vücudun karşı yarımı ile ilgili somatik duyu impulslarını S1'e taşıyan lifler, bu çekirdeğin nucleus ventralis posterolateralis (VPL)'inden ve nucleus ventralis posteromedialis (VPM)'inden başlar. VPL gövdeden ve ekstremitelerden, VPM ise baş kısmından bilgi alır (Standring, 2016).



Şekil 10. Thalamus

Standring, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

Şuurlu proprioception, iki nokta ayırımı ve vibrasyon duyuları fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus yolları ile MSS'nin üst kısımlarına taşınır. Fasciculus gracilis, medulla spinalis'in tüm segmentlerinde seyrederek gövdenin alt kısmı ve alt ekstremiteden gelen duyuları taşır. Fasciculus cuneatus ise medulla spinalis'in T₆ segmenti ve üst tarafında seyrederek gövdenin üst kısmı, boyun ve üst ekstremiteden gelen duyuları taşır. Bu yolların 1. nöronu, ganglion spinale'de yer alır. 1. nöronların santral uzantıları, radix posterior vasıtasıyla medulla spinalis'e gelir. Medulla spinalis'te funiculus posterior içerisinde yükselip medulla oblongata'daki nucleus gracilis ve nucleus cuneatus'ta bulunan 2. nöronlar ile sinaps yaparlar. 2. nöronların aksonları, decussatio lemnisci medialis'te çapraz yapar. Karşı tarafa geçen lifler, lemniscus medialis adını alarak thalamus'a kadar yükselip VPL'de bulunan 3. nöronlar ile sinaps yapar. 3. nöronların aksonları ise parietal lobda lokalize olan S1'deki nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır (Bear ve ark., 2007; Standring, 2016).

Ağrı ve ısı duyuları tractus spinothalamicus lateralis yolu ile MSS'nin üst kısımlarına taşınır. Bu yolun 1. nöronu, ganglion spinale'de yer alır. 1. nöronların santral uzantıları, radix posterior vasıtasıyla medulla spinalis'e gelir. Medulla spinalis'e

girdikleri seviyedeki laminae I, IV ve V'te bulunan 2. nöronlar ile sinaps yaparlar. 2. nöronların aksonları, commissura alba anterior'da çapraz yapar. Karşı tarafa geçen lifler, funiculus lateralis içerisinde thalamus'a kadar yükselip VPL'de bulunan 3. nöronlar ile sinaps yapar. 3. nöronların aksonları ise parietal lobda lokalize olan S1'deki nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır (Bear ve ark., 2007; Standring, 2016).

Hafif dokunma duyusu tractus spinothalamicus anterior yolu ile MSS'nin üst kısımlarına taşınır. Bu yolun 1. nöronu, ganglion spinale'de yer alır. 1. nöronların santral uzantıları, radix posterior vasıtasıyla medulla spinalis'e gelir. Medulla spinalis'e girdikleri seviyedeki laminae I, IV ve V'te bulunan 2. nöronlar ile sinaps yaparlar. 2. nöronların aksonları, commissura alba anterior'da çapraz yapar. Karşı tarafa geçen lifler, tractus spinothalamicus lateralis'ten farklı olarak funiculus anterior içerisinde thalamus'a kadar yükselip VPL'de bulunan 3. nöronlar ile sinaps yapar. 3. nöronların aksonları ise parietal lobda lokalize olan S1'deki nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır (Bear ve ark., 2007; Standring, 2016).

Başa ait ağrı, ısı, dokunma ve şuurlu proprioception duyuları tractus trigeminothalamicus yolu ile MSS'nin üst kısımlarına taşınır. Ağrı, ısı ve dokunma duyularının 1. nöronu ganglion trigeminale'de yer alır. Ağrı ve ısı duyularının 2. nöronları medulla oblongata'da varlığını gösteren nucleus spinalis nervi trigemini'de, dokunma duyusunun 2. nöronları ise pons'ta varlığını gösteren nucleus principalis nervi trigemini'dedir. 2. nöronların aksonları, ipsilateral veya kontralateral olarak thalamus'a kadar yükselip VPM'de bulunan 3. nöronlar ile sinaps yapar. 3. nöronların aksonları ise parietal lobda lokalize olan S1'deki nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır. Diğer bir yandan şuurlu proprioception duyusunun 1. nöronu mesencephalon'da yer alan nucleus mesencephalicus nervi trigemini'dir. 1. nöronun ardından diğer duyular gibi tractus trigeminothalamicus içerisinde seyreder (Bear ve ark., 2007; Standring, 2016).

V. kranial sinirin yanı sıra VII, IX ve X. kranial sinirler de başa ait somatik duyuların taşınmasında görev alır. 1. nöronları her kranial sinirin kendi duyu ganglionlarında, 2. nöronları ise V. kranial sinirin çekirdeklerinde yer alır. 2. nöronun ardından duyular tractus trigeminothalamicus içerisinde seyreder (Arifoğlu, 2021).

S2'nin afferent lifleri, hem VPL'den ve VPM'den hem de ipsilateral ve kontralateral S1'den gelir. Bu sayede bir taraftaki S2'de vücut kısımları bilateral olarak temsil edilir. S2'nin efferent lifleri ise aynı hemisferdeki S1 ve M1'e gider (Taner, 2021).

4.4. Absans Epilepside Hippocampus Bölgesi

Genetik absans epilepsili sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar doğrultusunda, limbik aktivitenin tipik absans nöbetlere ait DDD ile doğrudan ilişkili olmadığı ancak kortiko-thalamo-kortikal ve limbik devreler arasında bir etkileşimin söz konusu olduğu sonucuna varılmıştır (Çarçak ve ark., 2009; Onat ve ark., 2013). Bunun yanı sıra atipik absans nöbetlerde limbik devre tutulumu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Onat ve ark., 2013). Wang ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, atipik absans nöbetlere ait deşarjlarda thalamus ile birlikte hippocampus bölgesinin CA1 alanının da rol oynadığı gösterilmiştir.

Hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı kanallar (HCN) tarafından üretilen akım dendritik entegrasyon, sinaptik iletim ve öğrenmede rol oynar (Biel ve ark., 2009). Yavuz ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, Wistar sıçanlara kıyasla GAERS sıçanların korteks ve hippocampus bölgelerindeki HCN2 seviyelerinin daha düşük olduğu ortaya koyulmuştur.

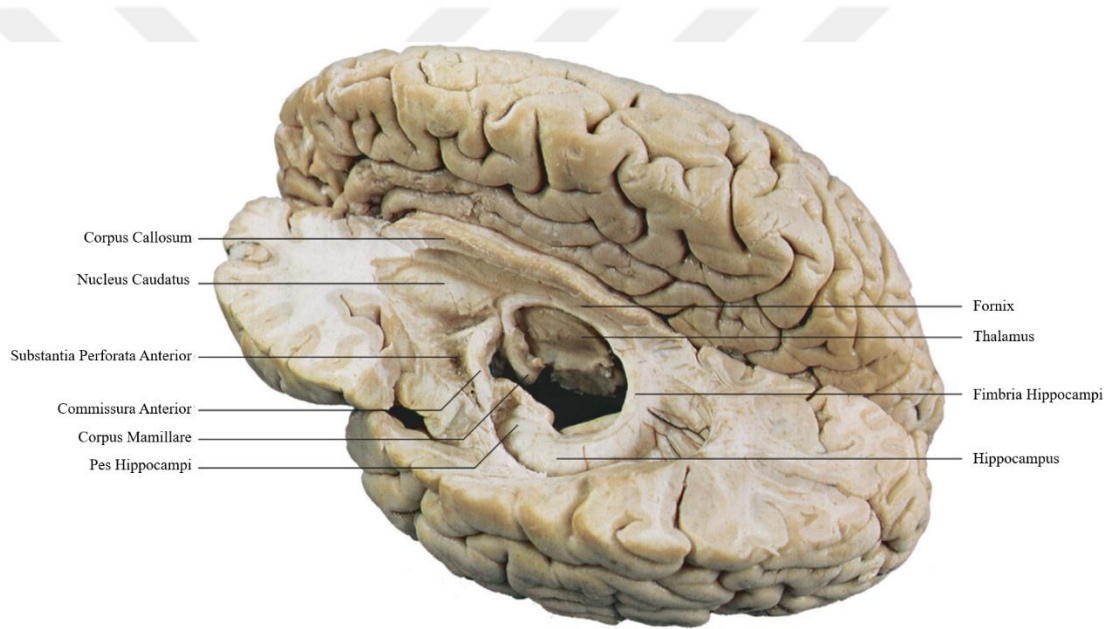
Richards ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada, epileptik olmayan sıçanlara kıyasla GAERS sıçanların bazal hippocampal ekstrasellüler glutamat seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, Wistar sıçanlara nazaran GAERS sıçanların hippocampus bölgesindeki glutamat yoğunluğunda önemli ölçüde farklılıklar olduğu bulunmuştur (Sirvancı ve ark., 2003; Sirvancı ve ark., 2005).

4.4.1. Hippocampus anatomisi

Limbik sisteme dahil olan formatio hippocampi, lateral ventrikül'ün cornu inferius'unun tabanı boyunca uzanan bir yapıdır. Öğrenme ve hafızada rol oynayan bu yapı gyrus dentatus, hippocampus, subiculum ve entorhinal korteks'ten oluşur (Yıldırım, 2013) (Şekil 11).

Hippocampus, gyrus parahippocampalis ve subiculum üzerinde medial temporal loba yerleşmiş bir gri cevher kitlesidir. 5-8 cm uzunluğunda ve yaklaşık 1 cm genişliğinde

olup geçmişte cornu ammonis (CA) olarak da isimlendirilmiştir. Denizatını andıran bir görüntüye sahip olmakla birlikte koronal kesitlerde “C” harfi şeklinde gözüktür. Makroskopik olarak baş, gövde ve kuyruk kısımları mevcuttur. Bu 3 kısmın yüzeyi, subependimal venler tarafından örtülüdür. Öne doğru uzanan ve parmak şeklinde genişleyerek sonlanan kısmına pes hippocampi, üst yüzünü örten beyaz cevher kısmına ise alveus hippocampi adı verilir. Alveus hippocampi içerisinde seyreden sinir lifleri bir araya gelerek fimbria hippocampi’yi oluşturur. Uncus’tan başlayan fimbria hippocampi, sulcus fimbriodentatus aracılığıyla gyrus dentatus’tan ayrılır. Arkaya doğru yönelerek splenium corporis callosi önünde crus fornicis adını alır ve sonra fornix olarak devam eder (Standring, 2016; Tatu ve Vuillier, 2014) (Şekil 11).

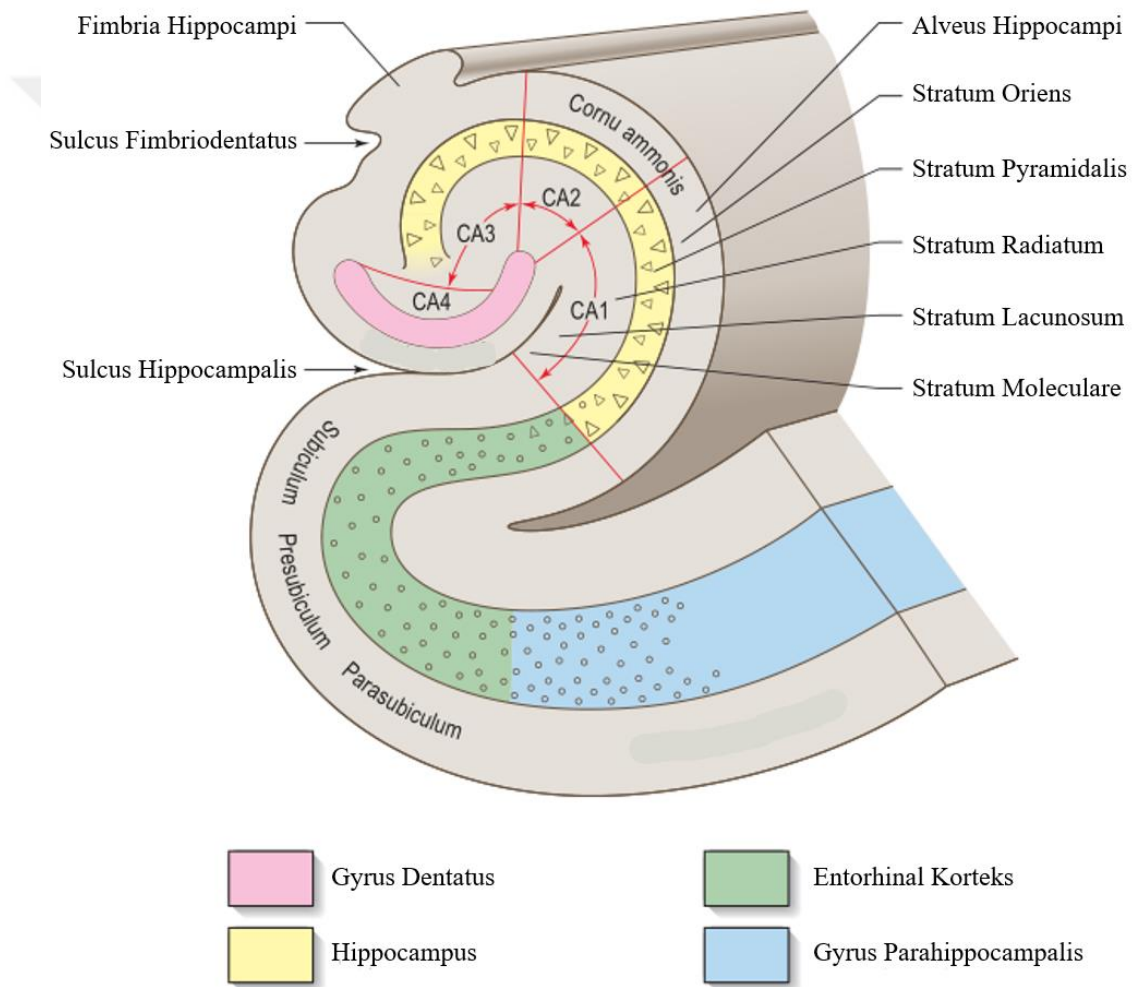


Şekil 11. Limbik sistem yapılarının kadavra görüntüsü

Standring, 2016’dan değiştirilerek kullanılmıştır.

Hücresel özellikleri göz önüne alındığında CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere 4 kortikal bölgeye ayrıldığı görülmektedir. İnsanlarda en büyük yeri kaplayan CA1 bölgesi, birbirlerinden sulcus hippocampalis aracılığıyla ayrılan subiculum ile hippocampus arasında olup büyük piramidal hücreler bulundurur. Aynı zamanda temporal lob epilepsinin bazı formları için tetikleyici alan olarak kabul edilir. CA2 ve CA3 bölgeleri hippocampus içerisinde, CA4 bölgesi ise hippocampus ile gyrus dentatus arasında lokalizedir (Arifoğlu, 2021; Tatu ve Vuillier, 2014) (Şekil 12).

Histolojik olarak derinden yüzeye doğru stratum oriens, stratum pyramidalis, stratum lucidum, stratum radiatum, stratum lacunosum ve stratum moleculare tabakaları mevcuttur. Bu tabakalardan stratum pyramidalis, esas olarak büyük piramidal hücreleri ve stellat hücreleri bünyesinde bulundurulur. Piramidal hücrelerin hücre gövdelerinin tabanı, hippocampus'un ventriküler yüzeyine dönük vaziyettedir. Apikal ve bazal dendritleri komşu tabakalara uzanırken aksonları çok sayıda GABAerjik hücre bulunduran stratum oriens'ten geçerek alveus hippocampi'nin sinir liflerine katılır (İzci ve Erbaş, 2015; Standring, 2016) (Şekil 12).



Şekil 12. Formatio hippocampi'ye ait yapıların koronal kesit görüntüsü

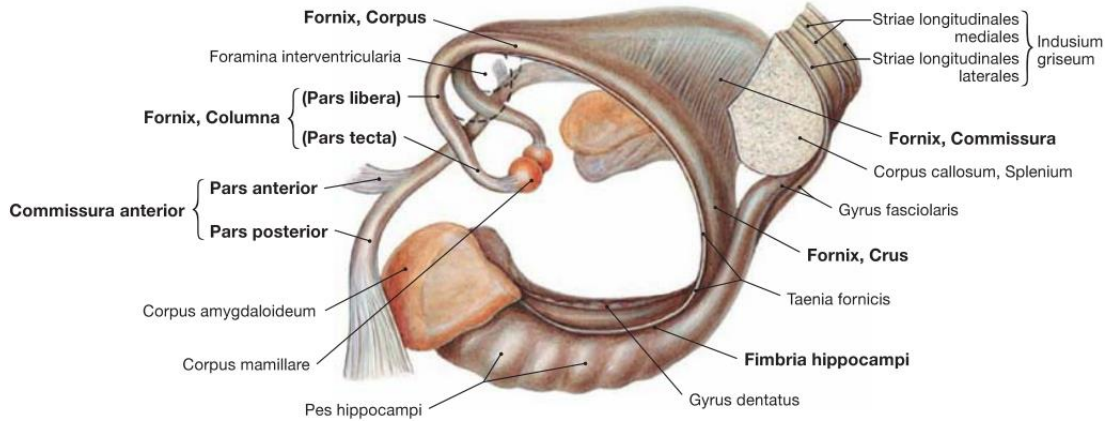
Standring, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

4.4.1.1. Hippocampus'un bağlantıları ve fonksiyonları

Filogenetik olarak beynin en eski kısımlarından biri olan hippocampus, bellek ile ilgili bir merkez olarak kabul edilmektedir. Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe taşınmasında görevlidir. Bununla birlikte hareketlerin davranışa dönüştürülmesi, uzaysal hafıza ve yön bulmada önemli bir role sahiptir (Arifoğlu, 2021).

Entorhinal korteks bölgesinden hippocampus bölgesine gelen uyarılar, temel olarak 4 yolu takip eder. Perforan yol olan 1. afferent yolda entorhinal korteks'ten gelen aksonlar, subiculum içerisinde gyrus dentatus'a ulaşır ve CA1, CA2, CA3 alanlarına dağılır. 2. afferent yolu, gyrus dentatus'un granül hücrelerinden CA3 alanının piramidal hücrelerine uzanan mossy lifleri oluşturur. 3. afferent yolu, CA3 alanının piramidal hücrelerinden CA1 alanının piramidal hücrelerine uzanan Schaffer kollateralleri oluşturur. Bu yolaktaki CA1 alanının entorhinal korteks'e geri projekte olması ile trisinaptik bir döngü meydana gelir. Trisinaptik döngüyü ortaya çıkaran bu 3 yolaktaki esas eksitator transmitterler, aspartat ve/veya glutamat'tır. Bunların dışında 4. afferent yolu ise alveus hippocampi içerisinde hippocampus'a ulaşan subkortikal alanlardan gelen lifler oluşturur (İzci ve Erbaş, 2015; Knierim, 2015; Standring, 2016).

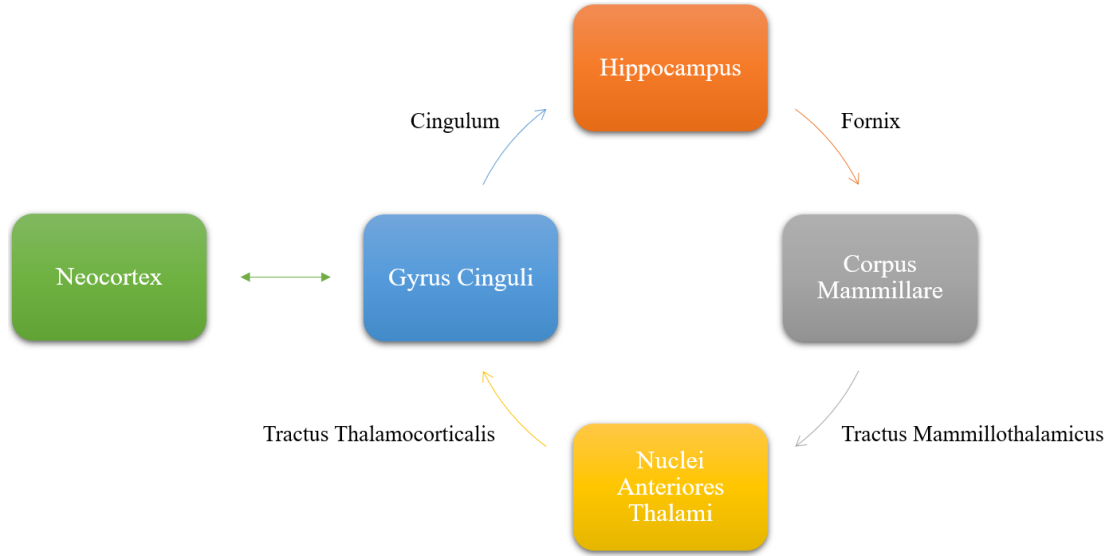
Gyrus parahippocampalis bölgesinden gelen uyarılar, subiculum veya alveus hippocampi vasıtasıyla hippocampus bölgesine ulaşır ve fornix ile devam eder. Hippocampus'un esas efferent yolu olan fornix, hem komissural lifler hem de projeksiyon lifleri içerir. Crus, commissura, corpus ve columna olmak üzere bölümlere ayrılır. Her iki crus içerisindeki liflerin bir kısmı, karşı tarafa geçerek commissura'yı oluşturur. Öne doğru ilerleyen crus'ların birleşmesi ile corpus meydana gelir ki bu bölüm corpus callosum'un altında seyrederek thalamus'un rostral ucuna kadar uzanır. Sonrasında liflerin tekrar ikiye ayrılması ile columna'lar meydana gelir. Her iki columna içerisindeki liflerin büyük bir kısmı commissura anterior'un arkasından geçerek fibrae postcommissurales'i, kalan kısmı ise commissura anterior'un önünden geçerek fibrae precommissurales'i oluşturur. Fibrae postcommissurales'e ait liflerin çoğunluğu corpus mamillare'de, fibrae precommissurales'e ait lifler ise ödül merkezinin de yer aldığı area septalis'te sonlanır (Taner, 2021) (Şekil 13).



Şekil 13. Hippocampus ve bağlantılı olduğu yapılar

Paulsen ve Waschke, 2011'den alınmıştır.

Yeni edinilen bilgilerin depolanmasından başlangıç noktası hippocampus olan Papez halkası sorumludur. Papez halkası hippocampus'tan corpus mamillare'ye, corpus mamillare'den nuclei anteriores thalami'ye, nuclei anteriores thalami'den gyrus cinguli'ye, gyrus cinguli'den tekrar hippocampus'a bağlanan bir devredir. Hippocampus ile corpus mamillare arasındaki bağlantıyı fornix, corpus mamillare ile nuclei anteriores thalami arasındaki bağlantıyı tractus mamillothalamicus, nuclei anteriores thalami ile gyrus cinguli arasındaki bağlantıyı tractus thalamocorticalis, gyrus cinguli ile hippocampus arasındaki bağlantıyı ise cingulum sağlar. Aynı zamanda gyrus cinguli, cortex cerebri'nin assosiasyon bölgelerinden afferent lifler alır. Bu bağlantılar sayesinde cortex cerebri'nin gyrus cinguli'yi, gyrus cinguli'nin hippocampus'u, hippocampus'un da hypothalamus'u etkilemesi ile bazı emosyonların dışa vurulması esnasında ortaya çıkan otonom aktivite düzenlenir (Taner, 2021) (Şekil 14).



Şekil 14. Hippocampus'un bağlantıları

4.5. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri

Absans epilepsi için elektriksel stimülasyon, kimyasal enjeksiyon, genetik modeller gibi birçok deneysel model mevcuttur. Literatürde yer alan absans epilepsiye dair güncel bilgiler, fare ve sıçanların genetik modelleri üzerinde gerçekleştirilen deneylerden elde edilmiştir. Genetik modeller, spontan absans nöbetler göstermesi ile semptomları tekrarlaması sebebiyle diğer modellere nazaran araştırma için daha geçerli ve güvenilirdir. Bu modeller, absans epilepsinin patofizyolojisini ve yaşam süresince değişimini anlamak amacıyla yola çıkan araştırmacılara büyük bir olanak sağlar (Luijtelaa ve ark., 2017; Jafarian ve ark., 2020).

Absans epilepsinin tüm genetik modellerinde EEG kayıtları, ansızın başlayan ve sona eren bilateral ve senkronize DDD sergiler. İnsanda olduğu gibi postiktal depresyon görülmez. 5-9 Hz arasında bir frekansa ve 1-60 sn arasında bir süreye sahip olan DDD, hayvanın modeline ve yaşına bağlı olarak saatte 1-260 kez tekrarlar. Bu deşarjların frekans dinamikleri, absans epilepsili insanlarda ortaya çıkan deşarjların frekans dinamikleri ile benzerlik gösterir (Luijtelaa ve ark., 2017). Nöbet esnasında hayvan aktivitesi kesintiye uğrar ve çevre ile kopukluk meydana gelir. Bununla birlikte sıklıkla bıyıkta ve/veya çene kaslarında seğirme, kimi zaman da dil protrüzyonları ile hafif çiğneme gözlenir.

Tipik davranışsal özelliklere ek olarak, genetik absans epilepsili sıçanlarda gerçekleştirilen elektromiyografi (EMG) ölçümleri deşarjlar boyunca boyun kas tonusunun azaldığını göstermiştir (Depaulis ve Charpier, 2018).

Monogenik mutasyonların tanımlandığı bazı genetik modeller, absans epilepsi için uygun fare modelleridir. Bu mutant fare modellerine ait epileptik fenotipin temelinde tek bir gen yatar. İnsanların poligenik bir kalıtım şekli sergilemesinden dolayı poligenik sıçan modelleri, diğer modellere kıyasla çalışmalar için daha geçerli görünmektedir (Depaulis ve Charpier, 2018; Jafarian ve ark., 2020).

4.5.1. Genetik absans epilepsili sıçanlar

Absans epilepsiye genetik yatkınlıkları olan GAERS ve WAG/Rij sıçan suşları, insan epilepsisinin nöronal mekanizmasının aydınlatılması amacıyla kullanılan deneysel modellerdir (Sitnikova, 2010).

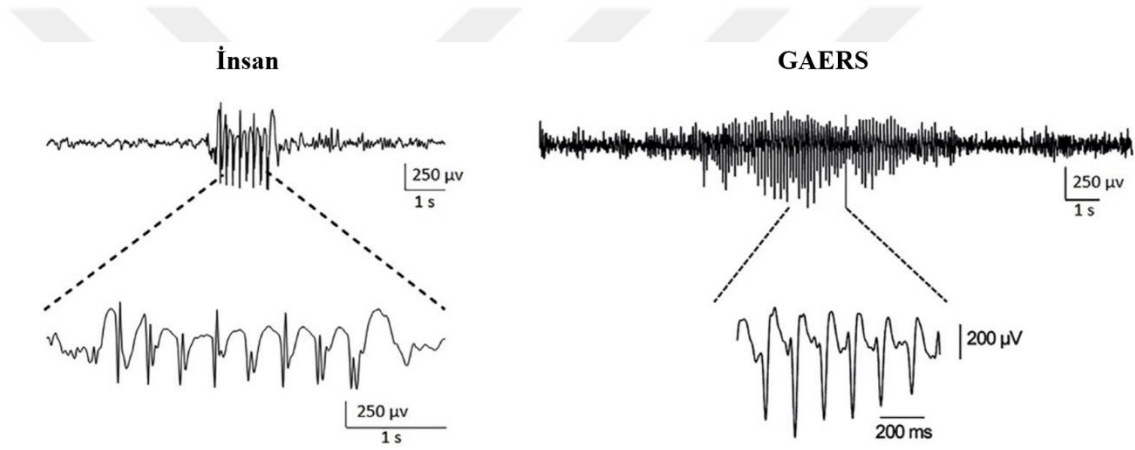
GAERS ve WAG/Rij sıçan suşları genel itibariyle benzer özellikler paylaşırsa da bağımsız olarak yetiştirilen bu iki sıçan suşu arasında birtakım farklılıklar mevcuttur (Akman ve ark., 2010). GAERS, daha fazla deşarja sahip olma özelliği gösterir ve bu sıçan suşunda ontogenez sırasında DDD daha erken ortaya çıkar (Luijtelaar ve Oijen, 2020). İlk olarak 30-40 günlükken açığa çıkan deşarjların frekans, süre ve tekrar sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir (Depaulis ve ark., 2016). Ayrıca her iki sıçan suşunda da artmış Cav3.2 ekspresyonu ve artmış T tipi akımlar tespit edilmiş olsa da WAG/Rij'deki primer gen mutasyonları henüz aydınlatılamamıştır (Serikawa ve ark., 2015).

Genetik absans epilepsili sıçanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, beyaz cevher yollarındaki anormalliklerin daha şiddetli deşarj fenotipine sahip olan GAERS'te daha kapsamlı olduğu gösterilmiştir (Chahboune ve ark., 2009). Genetik absans epilepsili sıçanların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise deşarjların sayısının, kümülatif toplam süresinin ve ortalama süresinin GAERS'te daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Akman ve ark., 2010).

Çalışmamızda kullanılan GAERS sıçan suşunun keşfi 1980'lere dayanmaktadır. Bu yıllarda herhangi bir lezyonu olmayan sıçanların EEG'leri kaydedilmiştir. Kaydedilen EEG'ler, Wistar sıçanların yaklaşık %30'unun spontan gerçekleşen bilateral ve senkronize DDD sergilediğini ortaya koymuştur. Cortex cerebri'nin

tamamında meydana gelen bu deşarjlar sırasında, ara sıra olan yüzdeki seğirmeler haricinde sıçanın hareketsiz olduğu gözlemlenmiştir. Bu sıçanların sayılarını artırmak üzere yola çıkılmış ve birkaç nesil sonra tüm hayvanların EEG'sinde deşarjların görüldüğü GAERS sıçan suşu elde edilmiştir (Marescaux ve ark., 1992).

Her ne kadar genetik absans epilepsili sıçanlar absans epilepsili insanlar ile birçok ortak özelliğe sahip olsa da hastalığın seyrinde bir farklılık mevcuttur. Genetik absans epilepsili sıçanlara ait DDD, beyin maturasyonu tamamlandığında meydana gelir ve hayvanların yaşamı boyunca devam eder. Absans epilepsili insanlarda ise bu deşarjlar, gelişim esnasında ortaya çıkar ve gelişim tamamlandığı zaman ortadan kalkma eğilimi gösterir (Coppola ve Moshé, 2012).



Şekil 15. İnsanlardaki ve sıçanlardaki absans nöbetlerin EEG kayıtları

Depaulis ve Charpier, 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır.

4.6. Dendritler ve Dendritik Çıkıntılar

Bilinç, dil, duyuşsal algı, hafıza, öğrenme, yaratıcılık gibi cortex cerebri'nin üst seviye fonksiyonları farklı nöronal popülasyonların bilgiyi aktarma kabiliyetlerine bağlıdır (Lanoue ve Cooper, 2019). Nöral ağlarda bilgi işleme, primer olarak ağ içerisindeki nöronların bağlantıları ve sinapsların özelliklerinden doğar (London ve Häusser, 2005).

MSS'de tipik bir sinaps presinaptik terminal, sinaptik aralık ve postsinaptik membranı içerir. Presinaptik terminal ve postsinaptik membran, 12-30 nm genişlikteki sinaptik aralık ile ayrılmış vaziyettedir. Presinaptik terminalde bulunan sinaptik kesecik topluluğu, sinaptik iletimi sağlayan ve ekzositoz yoluyla salınan

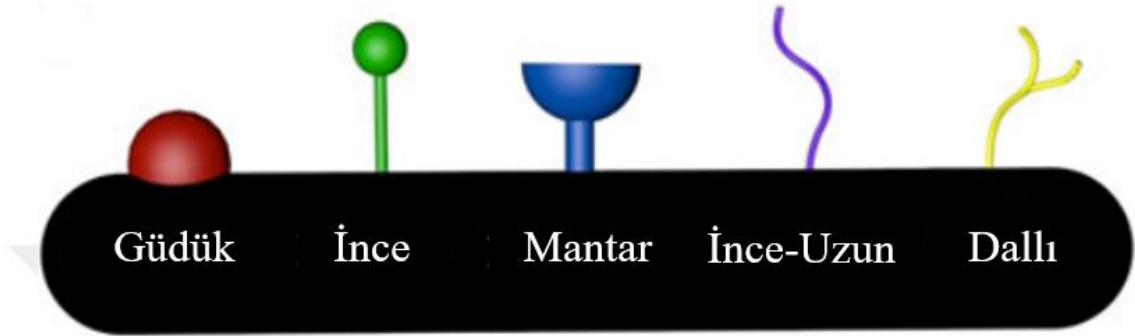
nörotransmitterleri taşır. Bir aksiyon potansiyeli, sinaptik keseciklerin içerdikleri nörotransmitterlerin sinaptik aralığa geçmesine sebep olur. Sonrasında nörotransmitterlerin postsinaptik membranda yer alan reseptörleriyle bağlantı kurması ile postsinaptik membran iletkenliği değişir. Postsinaptik membran, eksitatör sinapslarda depolarize olurken inhibitör sinapslarda hiperpolarize olur. MSS, çoğunlukla aksodendritik sinaps içerir. Ancak nadiren de olsa aksosomatik, aksoaksonik ve dendrodendritik sinapslar da mevcuttur (Ovalle ve Nahirney, 2009). Bu bağlamda sinaptik yoğunluğu ve sinaptik girdinin tipini belirleyen etkenlerden biri, nöronal alt tipe özgü olan dendritik ağacın geometrisidir (Lanoue ve Cooper, 2019).

Ağaçlara bariz benzerlikleri sebebiyle Yunanca “dendron” kelimesinden gelen dendritler, ilk kez Camillo Golgi ve Ramon y Cajal tarafından gözlemlenmiştir (Poirazi ve Papoutsis, 2020). Cajal’ın çizimlerinden bu yana dendritik arborizasyon, nöronların en tanınabilir özelliği olmuştur (Payeur ve ark., 2019). Nöronal dendritler, gelişim süresince kompleks morfolojiler edinir. Bu durum, hücrenin intrinsik gelişiminin yanı sıra çevresiyle olan yakın etkileşimi ile de tanımlanır (Tavosanis, 2021). Çevresel faktörler, dallanmanın yönü ve derecesi ile birlikte dal uzunluğunu belirlemek için intrasellüler sinyal yollarını etkiler (Lanoue ve Cooper, 2019).

MSS’deki nöronların dendritleri üzerinde yer alan dendritik çıkıntılar, 1888 senesinde nöroanatomist Cajal tarafından keşfedilmiş küçük protrüzyonlardır. Sinaptik girdilerin primer alıcıları olan bu yapılara özellikle cortex cerebri’de bulunan piramidal hücrelerde ve cerebellum’da bulunan Purkinje hücrelerinde sıkça rastlanılır. Yaklaşık 1 µm çapındaki küçük baş kısmı, yaklaşık 0,2 µm çapındaki ve 0,5 µm uzunluğundaki ince boyun kısmı ile dendrite bağlıdır. Bir dendritin 1 µm uzunluğunda yer alan dendritik çıkıntı sayısı, nöronun tipine ve gelişimsel evresine bağlı olarak 1-10 arasında değişir (Calabrese ve ark., 2006; Chidambaram ve ark., 2019; Yuste, 2010).

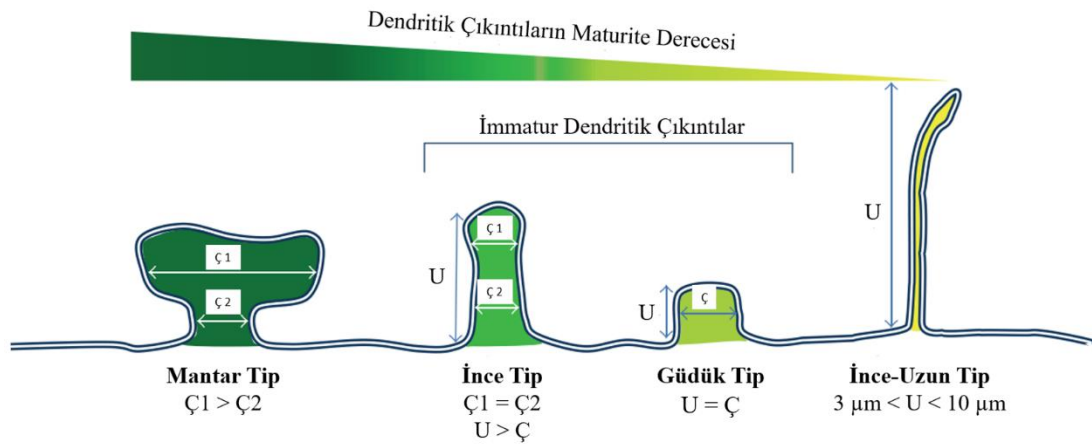
Boyutları ve şekilleri oldukça heterojen olan dendritik çıkıntılar morfolojik özelliklerine göre ince tip, mantar tip, güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tip olarak sınıflandırılır. İnce tip dendritik çıkıntılar, küçük bir baş kısmına ve ince bir boyun kısmına sahiptir. Mantar tip dendritik çıkıntılar, en sık rastlanan ince tipin aksine büyük bir baş kısmına sahiptir ve tipik olarak yetişkinlerde bulunur. Güdük tip

dendritik çıkıntılar, boyun kısmından yoksundur ve özellikle postnatal gelişimin erken safhalarında belirgindir. İnce-uzun tip dendritik çıkıntılar, baş kısmından yoksun olup diğer tiplere göre daha uzundur. Dallı tip dendritik çıkıntılar ise çatallı bir görüntüye sahip olup iki sinaptik terminali barındırır (Yuste, 2010) (Şekil 16, Şekil 17).



Şekil 16. Dendritik çıkıntı tipleri

Orner ve ark., 2014'ten değiştirilerek kullanılmıştır.



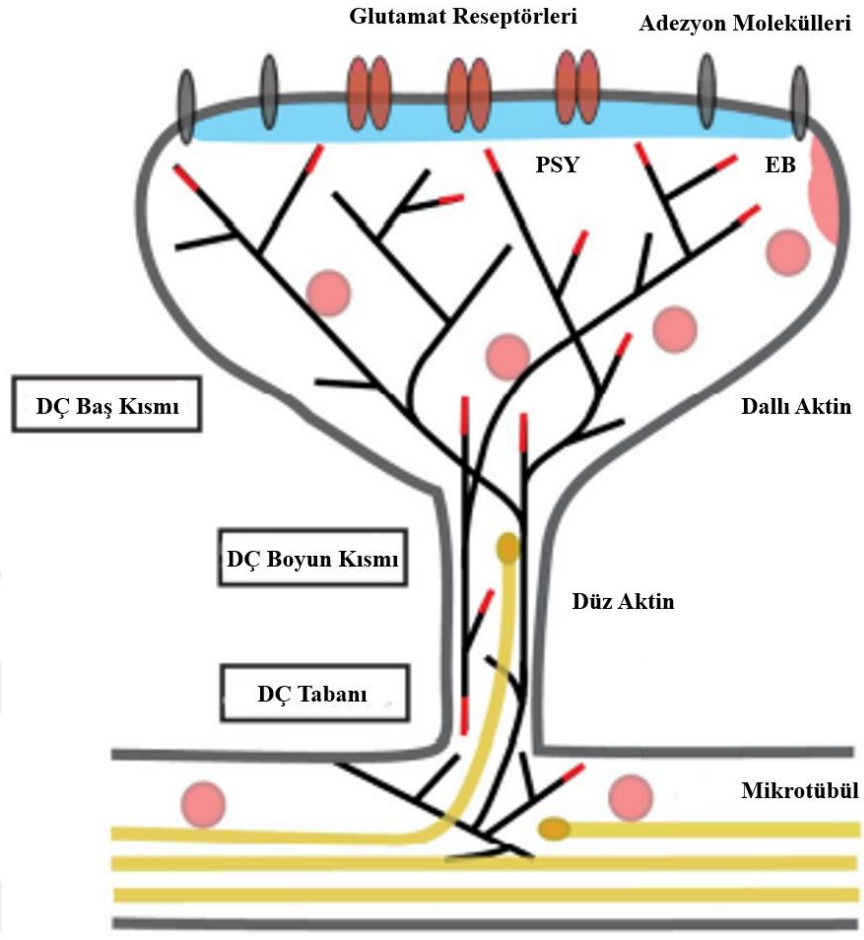
Şekil 17. Dendritik çıkıntı tiplerinin özellikleri

Dendritik çıkıntılarının uzunluğu “U” ile, baş kısmının çapı “Ç1” ile, boyun kısmının çapı ise “Ç2” ile ifade edilmiştir.

Qiao ve ark., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.

Cortex cerebri'deki eksitatör sinaptik bağlantılar çoğunlukla glutamaterjik olup bu glutamaterjik sinapsların büyük bir kısmı dendritik çıkıntılarda meydana gelir (Penzes ve ark., 2011; Stein ve Zito, 2019). Dendritik çıkıntıların baş kısımları, presinaptik bir akson ile asimetrik eksitatör bir sinaps oluşturur. Bu sinapslar, elektron mikroskobu altında karanlık bir alan olarak görünen postsinaptik yoğunluk ile karakterize edilmiştir (Rochefort ve Konnerth, 2012). Hemen hemen her dendritik çıkıntı, eksitatör bir sinapsa sahiptir. Sinapsa sahip olmayan dendritik çıkıntılar, ince-uzun tip dendritik çıkıntılara benzer şekilde baş kısmından yoksundur. Ayrıca hem eksitatör hem de inhibitör sinapslara sahip olan dendritik çıkıntılar da mevcuttur (Yuste, 2010).

Genellikle düz endoplazmik retikulum ve ribozomları bünyesinde bulunduran dendritik çıkıntıların ana bileşenlerini hücre iskeleti yapıları (aktin), hücre iskeleti proteinleri, hücre membranı reseptörleri (NMDA, AMPA, metabotropik reseptörler), küçük GTPaz ve ilgili proteinleri, postsinaptik yoğunluk bölgesi, mikro RNA, mRNA bağlayıcı proteinler, transkripsiyon faktörleri, ekstrasellüler matriks ve adezyon molekülleri oluşturur (Chidambaram ve ark., 2019; Yuste, 2010) (Şekil 18).



Şekil 18. Mantar tip dendritik çıkıntının bileşenleri

Mavi alan postsinaptik yoğunluğu (PSY), pembe alan endositoz ile ilgili bölgeyi (EB), siyah çizgiler aktinleri, sarı çizgiler ise mikrotübülleri gösterir. Hem düz hem de dallı aktin filamentleri içeren dendritik çıkıntı “DÇ” ile ifade edilmiştir. Hotulainen ve Hoogenraad, 2010’dan değiştirilerek kullanılmıştır.

Dendritik çıkıntılarının yoğunlukları ve boyutları türler, beyin bölgeleri ve hücre tipleri arasında olduğu gibi belirli bir hücre içinde de geniş ölçüde farklılık gösterir. Aynı zamanda dendritik çıkıntı yoğunluğu, yaş ile birlikte değişime uğrar. Adolesan dönemde en üst seviyeye ulaşır ve sonra yetişkinlik dönemine yakın yavaş yavaş azalır (Chidambaram ve ark., 2019; Yuste, 2010).

Dendritik çıkıntılarının morfolojik özellikleri, sinaptik fonksiyon ve plastisite ile ilişkilidir. Canlının gelişimi esnasında ve yetişkinlik döneminde meydana gelen dendritik çıkıntı morfolojisindeki değişiklikler, nöronal devreler içerisinde bağlantının kurulmasına ve yeniden yapılanmasına olanak sağlar (Penzes ve ark., 2011). Aktin regülasyon mekanizmaları, dendritik çıkıntılarının oluşumu ve

maturasyonu ile birlikte öğrenme ve hafızanın da ayrılmaz bir parçasıdır (Hotulainen ve Hoogenraad, 2010). Öğrenme süresince hem dendritik çıkıntı yoğunluğu hem de dendritik çıkıntı maturasyonu önemli ölçüde artar. Hafıza oluşumu sırasında ise mantar tip dendritik çıkıntı yoğunluğundaki artışın yanı sıra sinaptik bağlantı güçlenir (Chidambaram ve ark., 2019). Bu bağlamda öğrenme mekanizmasının altında yatan nöronal devre plastisitesinde bu dinamik yapılar son derece önem arz eder (Stein ve Zito, 2019).

Dendritik çıkıntıların büyümesi ve stabilize olmasının yanı sıra küçülmesi ve elimine olması da söz konusudur (Stein ve Zito, 2019). Bu yapıların şekilleri ve boyutlarında meydana gelen değişiklikler, sinaptik bağlantıların gücü ile ilişkilidir (Hotulainen ve Hoogenraad, 2010).

4.6.1. Epilepside dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisi

Dendrit morfolojisinde meydana gelen değişiklikler, azalan veya artan sinaptik bağlantılar oluşturup hafıza edinimi, kognitif fonksiyon ve motor koordinasyonun bozulmasına yol açabilir (Lanoue ve Cooper, 2019).

Westrum ve arkadaşlarının 1964 yılında yaptığı deneysel bir çalışmada, primer epileptojenik odaktaki nöronların dendritik dallanmasında azalma, dendritik dallarında tuhaf açılanma, distorsiyon gibi belirgin değişiklikler görülmüştür.

Temporal lob epilepsili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hippocampal-dentat kompleksindeki dendritik sahanın görünümünde daralma ve atrofiyi içeren değişikliklerin varlığından söz edilmiştir (Scheibel ve ark., 1974).

Belichenko ve arkadaşlarının 1994 yılında parsiyel epilepsili hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada; epileptojenik kortikal bölgelerin I. tabakasındaki piramidal olmayan hücrelerin sayısında artma, II. ve III. tabakalarında iki veya üç apikal kökenli dendrite sahip piramidal hücreler, orta ve derin tabakalarındaki piramidal hücrelerin oblik apikal ve bazal dendritlerinin atipik yönelimi, derin tabakalarındaki fusiform hücrelerin sayısında artma gibi anormallikler gösterilmiştir.

Parsiyel epilepsili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, cortex cerebri'nin III. tabakasında bulunan piramidal nöronların dendritlerinde daha az proksimal dal ve daha az bifurkasyon noktası tespit edilmiştir (Multani ve ark.,1994).

Suzuki ve arkadaşlarının 1997 yılında dorsal hippocampus bölgelerine kainik asit enjekte edilen yetişkin fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, granül hücrelere ait dendritlerin kalınlığında ve uzunluğunda bir artış meydana geldiği gösterilmiştir.

Temporal lob epilepsili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, epileptojenik olmayan hippocampus'a sahip epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında epileptojenik hippocampus'a sahip epilepsi grubundaki iç moleküler tabakada bulunan dentat granül hücrelerin toplam dendritik uzunluğunda belirgin bir artış olduğu ortaya çıkmıştır (Von Campe ve ark., 1997).

Spigelman ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada, kontrol grubunun aksine temporal lob epilepsi modelinin gyrus dentatus bölgesine ait granül hücrelerinde bazal dendrit oluşumundan söz edilmiştir.

Mezial temporal lob epilepsili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ve hippocampal sklerozu olmayan epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında hippocampal sklerozu olan epilepsi grubuna ait hippocampal dokulardaki hilar nöronların dendritik nodüllere ve geniş dendritik dallanmaya sahip olduğu gösterilmiştir (Blümcke ve ark., 1999).

Bothwell ve arkadaşlarının 2001 yılında temporal lob epilepsili hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, neokortikal gri cevher atrofi ile birlikte nöronların daha seyrek dendritik arborizasyon sergilediği ortaya konulmuştur.

Epileptik nöbetler esnasında ortaya çıkan artan elektriksel sinyaller, nöronal hipereksitabiliteye sebebiyet verir. Sinaptik iletimi ciddi bir şekilde etkileyen nöronal hipereksitabilite ile birlikte aşırı glutamat salınımı gerçekleşir. Aşırı glutamat salınımının aktin polimerizasyonunda bozulmaya yol açması sonucu dendritik çıkıntıların hücre iskeleti etkilenir ve bu yapıların morfolojik değişiklikleri ile karşılaşılır (Maiti ve ark., 2015; Wong ve Guo, 2013).

Temporal lob epilepsisinde hippocampus bölgesine ait piramidal nöronların ve gyrus dentatus bölgesine ait granüler hücrelerin dendritik çıkıntı yoğunluklarında belirgin bir azalma görülür (Wong ve Guo, 2013). Ameliyat edilen temporal lob epilepsili hastaların hippocampal-dentat kompleksi incelenen bir çalışmada, dendritik çıkıntı kayıpları ve dendritler üzerinde nodül gelişimi gibi patolojik değişikliklerden söz edilmiştir (Scheibel ve ark., 1974). Benzer şekilde epileptojenik nöronların fizyolojik ve anatomik özellikleri araştırılan bir çalışmada, gyrus dentatus bölgesine ait

granüler hücrelerde yüksek N-metil-D-aspartat (NMDA) yanıtlarına dendritik çıkıntı kayıpları ve dendritler üzerinde nodül gelişimi gibi anormal dendritik morfolojinin eşlik ettiği bildirilmiştir (Isokawa ve Levesque, 1991). Postnatal 10. günündeki epileptik sıçanlarda hippocampus bölgesine ait piramidal hücrelerin incelendiği bir başka çalışmada ise apikal ve baziler dendritlerin terminal segmentlerindeki dendritik çıkıntı yoğunluğunda sırasıyla %20 ve %35 azalma olduğu ortaya koyulmuştur (Jiang ve ark., 1998).

Hippocampus ve gyrus dentatus bölgelerine benzer şekilde cortex cerebri bölgesinde yer alan piramidal nöronlarda da dendritik çıkıntı kayıpları ve dendritik nodüller gözlenir (Wong ve Guo, 2013). Westrum ve arkadaşlarının 1964 yılında epileptik maymunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, sensorimotor korteks bölgesindeki nöronların dendritik çıkıntı sayısında ciddi azalma, dendritik nodülasyon gibi belirgin değişiklikler görülmüştür. Multani ve arkadaşlarının 1994 yılında parsiyel epilepsili hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise cortex cerebri bölgesinin üçüncü tabakasında bulunan piramidal nöronlar analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, dendritik çıkıntı yoğunluğunun artan nöbet süresi ile devamlı olarak azaldığı ve dendritik nodüllerin en çok etiyolojisi belirsiz epilepsi vakalarında görüldüğü tespit edilmiştir.

Daha az yaygın olmakla birlikte neokortikal ve hippocampal dokuların dendritik çıkıntılarında fokal bir artış da gözlenebilir (Wong ve Guo, 2013). Suzuki ve arkadaşlarının 1997 yılında dorsal hippocampus bölgelerine kainik asit enjekte edilen yetişkin fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, granül hücrelerin dendritik çıkıntı sayısında bir artış meydana geldiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak epilepsili beyin dokularının cortex cerebri ve hippocampus bölgelerinde dendritik çıkıntı yoğunluğunda artma veya azalma, dendritik çıkıntıların boyut ve morfolojisinde değişme, dendritik nodüller olmak üzere birtakım anormallikler tanımlanmıştır. Tanımlanan bu anormalliklerin derecesi, epilepsinin tipine ve etiyolojisine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Maiti ve ark., 2015; Wong ve Guo, 2013).

4.6.2. Diğer hastalıklarda dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisi

Dendritlerin ve dendritik çıkıntıların yapısal ve fonksiyonel plastisite mekanizmalarında görülen düzensizlikler, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkilendirilir (Lanoue ve Cooper, 2019; Stein ve Zito, 2019).

Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kayıplarının görüldüğü beyin bölgelerine ait nöronların ciddi morfolojik değişiklikler gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (Chidambaram ve ark., 2019). Patt ve arkadaşlarının 1991 yılında Parkinson hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada, substantia nigra'nın pars compacta'sında dendrit uzunluğunun ve dendritik çıkıntı sayısının azaldığı tespit edilmiştir. 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile Parkinson modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, neostriatal orta dikenli nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Ingham ve ark., 1989). Parkinson hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, nucleus caudatus'taki orta dikenli nöronlarda dendritik ağaç boyutunun azaldığı ve dendritik çıkıntı yoğunluğunda %27 azalma olduğu ortaya koyulmuştur (Stephens ve ark., 2005). Zaja-Milatovic ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, neostriatal orta dikenli nöronlarda dendrit uzunluğunun azaldığı gösterilmiştir.

Diğer hastalıklara ait insan ve hayvan modellerinden elde edilen veriler de dendrit ve dendritik çıkıntı morfolojisinde değişikliklere işaret etmiştir. Alzheimer ve şizofreni hastalıklarında dendritik kompleksitenin azalması, bipolar bozuklukta dendrit uzunluğunun azalması, otizm spektrum bozukluğunda ise dendritlerin boyut ve sayılarının azalması literatüre yansımıştır (Cochran ve ark., 2014; Forrest ve ark., 2018; Martinez-Cerdeno, 2017). Bununla birlikte Alzheimer, depresyon ve şizofreni hastalıklarında dendritik çıkıntı sayısının azaldığı, otizm spektrum bozukluğunda ise dendritik çıkıntı sayısının arttığı gözlenmiştir (Penzes ve ark., 2011; Stein ve Zito, 2019).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

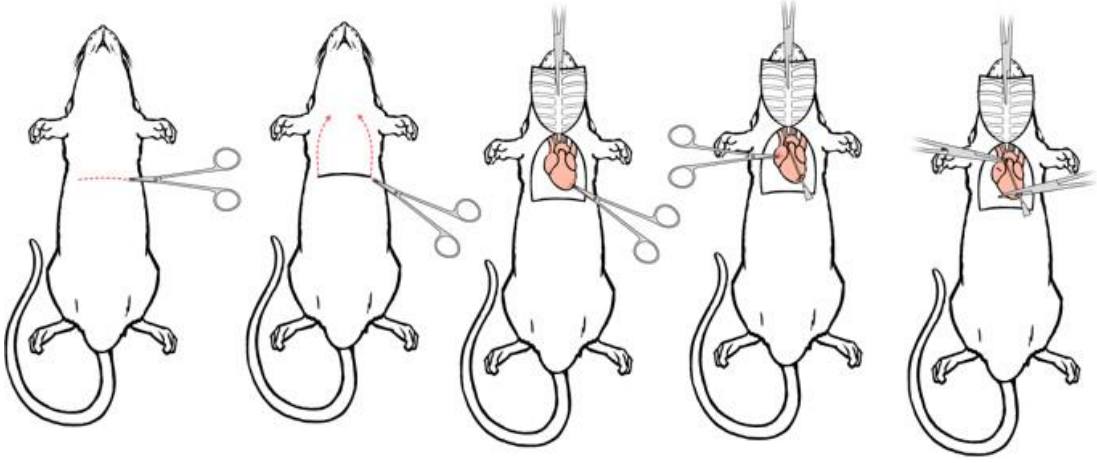
5.1. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 66.2020.mar protokol kodlu izni ile başlanıldı. Çalışmada kullanılan sıçanlar Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edildi.

Temin edilen yetişkin GAERS sıçanlar (n=5) deney grubuna, yetişkin Wistar sıçanlar (n=5) ise kontrol grubuna dahil edildi. Tüm hayvanlar 12 saatlik aydınlık-karanlık ışık periyoduna uygun, havalandırılmalı, oda sıcaklığı $21\pm2^{\circ}\text{C}$ ve nisbi nemi %45-65 olan bir ortamda uygun kafesler içerisinde barındı. Bununla birlikte pelet yem ve şebeke suyu ile ad-libitum olarak beslendi.

5.2. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu

Dokuları korumak ve dokuların morfolojisini başarılı bir şekilde analiz etmek için sıçanlar transkardiyak perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edildi (Şekil 19). Perfüzyon işlemi öncesinde intraperitoneal yol ile ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (75 mg/kg) anestezikleri enjekte edildi. Ekstremitte çekme yanıtı ve kornea refleksi ile anestezi derinliği izlendi. Sıçanların thorax bölgesi açıldıktan sonra perfüzyon kanülü apex cordis üzerinden aorta ascendens'in içerisine yerleştirildi. Sağ atrium'a atılan küçük bir kesinin ardından perfüzyon pompası yardımıyla %9'luk serum fizyolojik verildi. Vücuttaki kan uzaklaştırıldıktan sonra kısa bir süre 0.01M fosfat tampon (pH=7.4) içeren %4'lük paraformaldehit verildi. Perfüzyon işlemi sonrasında sıçanlar dekapite edildi ve sıçanların beyinleri çıkarıldı. Çıkarılan beyinlerin koronal düzlemde trimlenmesi ile birlikte maksimum 10 mm kalınlığında 3-4 parça beyin dokusu elde edildi.



Şekil 19. Transkardiyak perfüzyon

Gage ve ark., 2012'den alınmıştır.

5.3. Boyama ve Kesit Alma İşlemleri

Beyin dokuları FD Rapid GolgiStain Kit (FD NeuroTechnologies, Inc.) kullanılarak boyama işlemine tabi tutuldu. Bu kitin içerisinde A, B, C, D ve E solüsyonları bulunmaktadır (Resim 1).

Sıçanların sakrifikasyonundan en az 24 saat önce Solüsyon A ve B karışımı hazırlandı. Sakrifikasyon ile elde edilen dokular, eşit hacimlerde hazırlanan Solüsyon A ve B karışımına alındı. Boyama işleminin güvenilirliğini azaltmamak adına dokuların her cm^3 'ü için en az 5 ml Solüsyon A ve B karışımı kullanıldı. Dokuların Solüsyon A ve B karışımına alınmasının ardından 6 saat sonra veya ertesi gün karışım yenisiyle değiştirildi. En iyi sonuçları elde etmek amacıyla dokular oda sıcaklığında ve karanlıkta 3 hafta boyunca bekletildi. Bu süreçte doku kapları, haftada iki kez birkaç saniye hafifçe sallandı. Merkürük klorit, potasyum dikromat ve potasyum kromat içeren Solüsyon A ve B'nin metal materyal ile temasından kaçınıldı.

3 haftanın sonunda Solüsyon A ve B karışımından çıkarılan dokular Solüsyon C'ye alındı. Dokuların Solüsyon C'ye alınmasının ertesi günü solüsyon yenisiyle değiştirildi. Dokular oda sıcaklığında ve karanlıkta 1 hafta boyunca bekletildi.

1 haftanın sonunda Solüsyon C'den çıkarılan dokulardan bir kriyostat (Leica CM1950) yardımıyla 200 µm kalınlığında koronal kesitler alındı. Alınan kesitler pozitif şarjlı lamlara Solüsyon C ile yerleştirildi. Lam üzerinde kalan fazla solüsyon filtre kâğıdı ile lamdan uzaklaştırıldı. Kesitlerin oda sıcaklığında ve karanlıkta kurumasına izin verildi.



Resim 1. FD Rapid GolgiStain Kit

5.3.1. Boyama prosedürü

Basamaklar arasında kesitlerin kurumamasına özen gösterilerek Golgi boyama prosedürü uygulandı (Resim 2).

1. Kesitler, her biri 4 dk olmak üzere 2 kez çift distile su içerisinde bekletildi.
2. Sırasıyla 1:1:2 oranında Solüsyon D, Solüsyon E ve çift distile su içeren karışım içerisinde 10 dk bekletildi. Kullanımdan hemen önce hazırlanan karışımın her 100 ml'si 100 kesite kadar kullanıldı.
3. Her biri 4 dk olmak üzere 2 kez çift distile su içerisinde bekletildi. Distile su sık sık yenilendi.
4. Her biri 4 dk olmak üzere %50, %75 ve %95 etanol içerisinde dehidrate edildi.

5. Her biri 4 dk olmak üzere 4 kez absöüt etanol içerisinde dehidrate edildi.
6. Her biri 4 dk olmak üzere 3 kez ksilen içerisinde bekletildi. Permount aracılığıyla lameller ile kapatıldı.



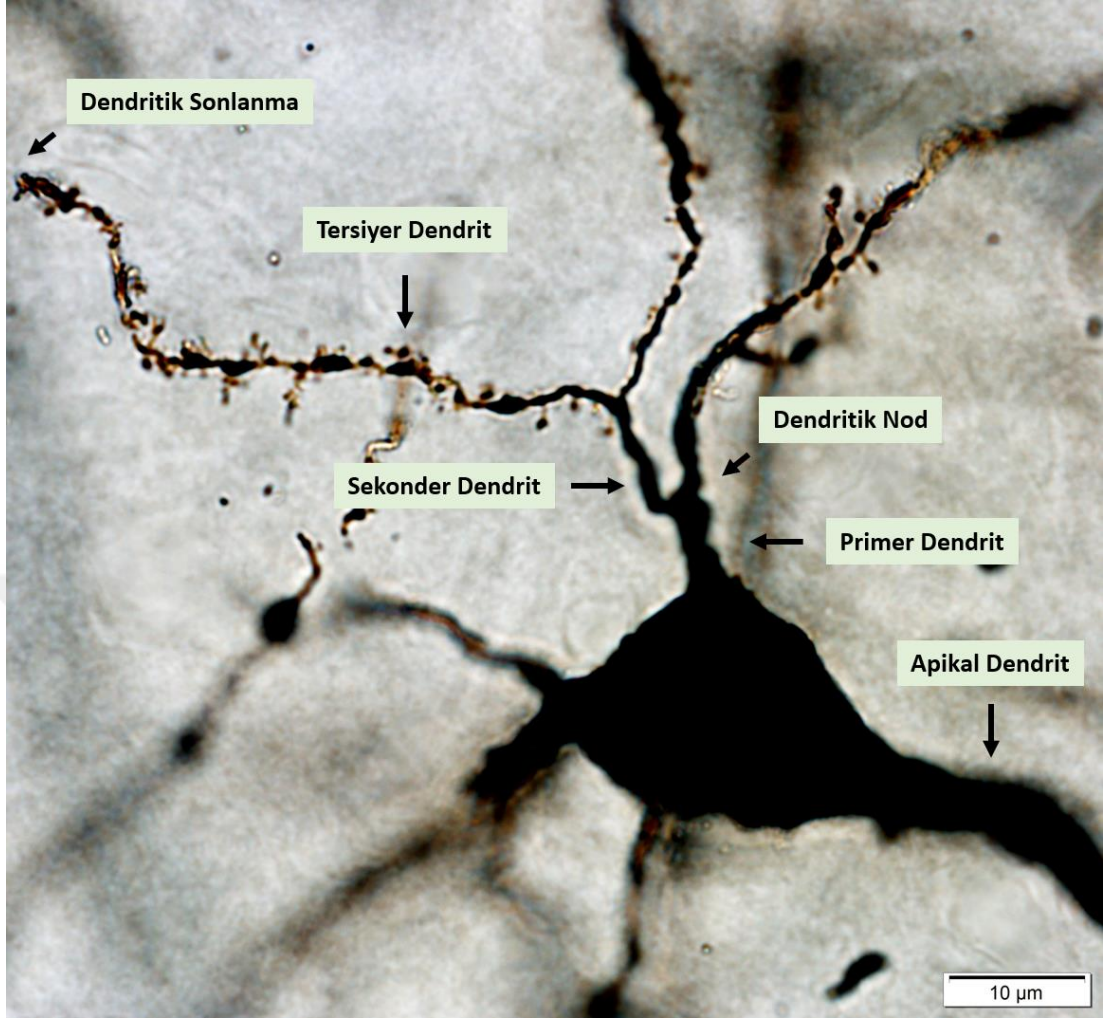
Resim 2. Golgi boyama

5.4. Görüntüleme ve Analiz

Golgi boyama prosedürü uygulanan kesitler Olympus BX51 mikroskop altında incelendi. QImaging Retiga-2000R kamera ile bilgisayara aktarılan görüntüler Neurolucida 360 (MBF Bioscience) programı ile analiz edildi. Bir sıçan beyinde somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarında 6 nöron ve hippocampus bölgesinin CA1 alanında 6 nöron olmak üzere 12 piramidal nöronun morfolojik analizi yapıldı. Sıçan beyin atlası referans alınarak toplam 120 adet piramidal nöronun dendritleri ve dendritik çıkıntıları incelendi (Resim 3).

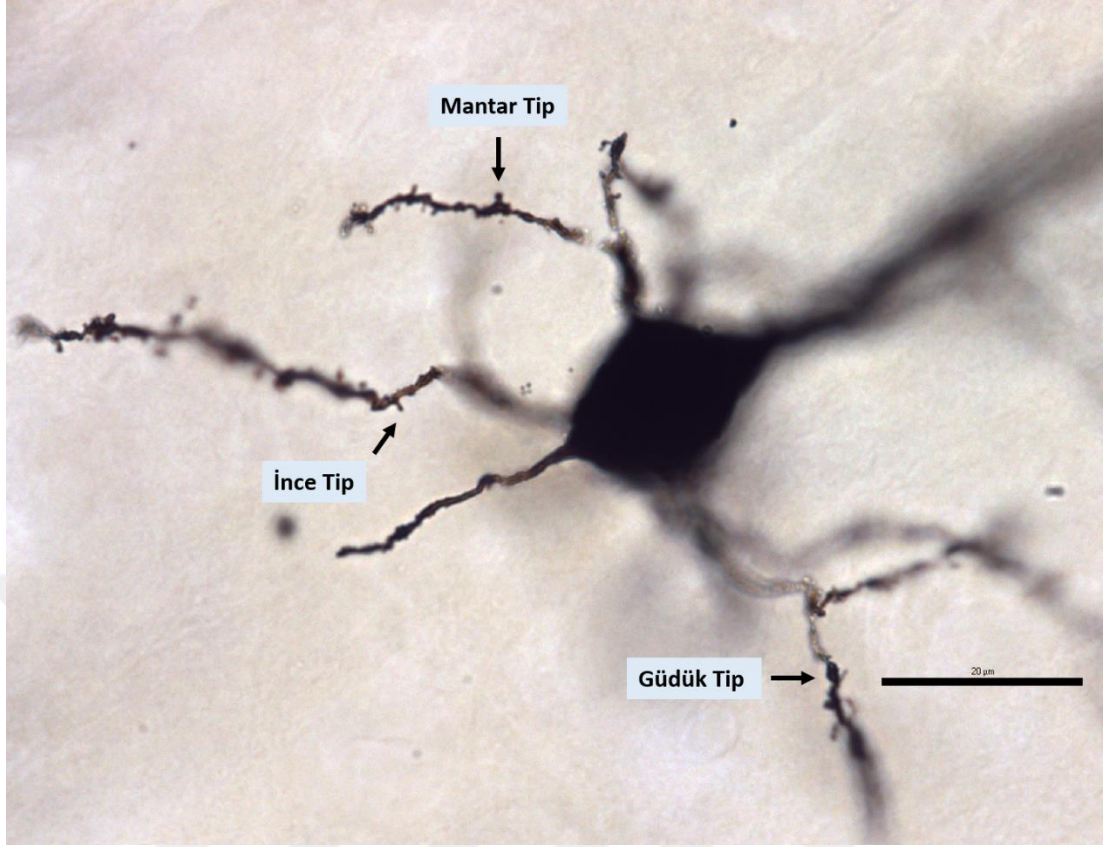
60x objektif kullanılarak üç boyutlu görüntüler üzerinden hücre gövdesi, apikal dendrit ve bazal dendritler işaretlendi. Tanımlama sonucunda primer dendrit sayısı, dendrit nod sayısı, dendrit sonlanma sayısı, dendrit segment sayısı (dendritik dallanma) ve toplam dendrit uzunluğu (μm) ile ilgili veriler elde edildi (Resim 4).

100x objektif kullanılarak üç boyutlu görüntüler üzerinden bir terminal dendritin (yaklaşık 30 μm uzunluğu boyunca) üzerinde bulunan dendritik çıkıntılar işaretlendi. Dendritik çıkıntılar ince tip, güdük tip, mantar tip, ince-uzun tip ve dallı tip olarak



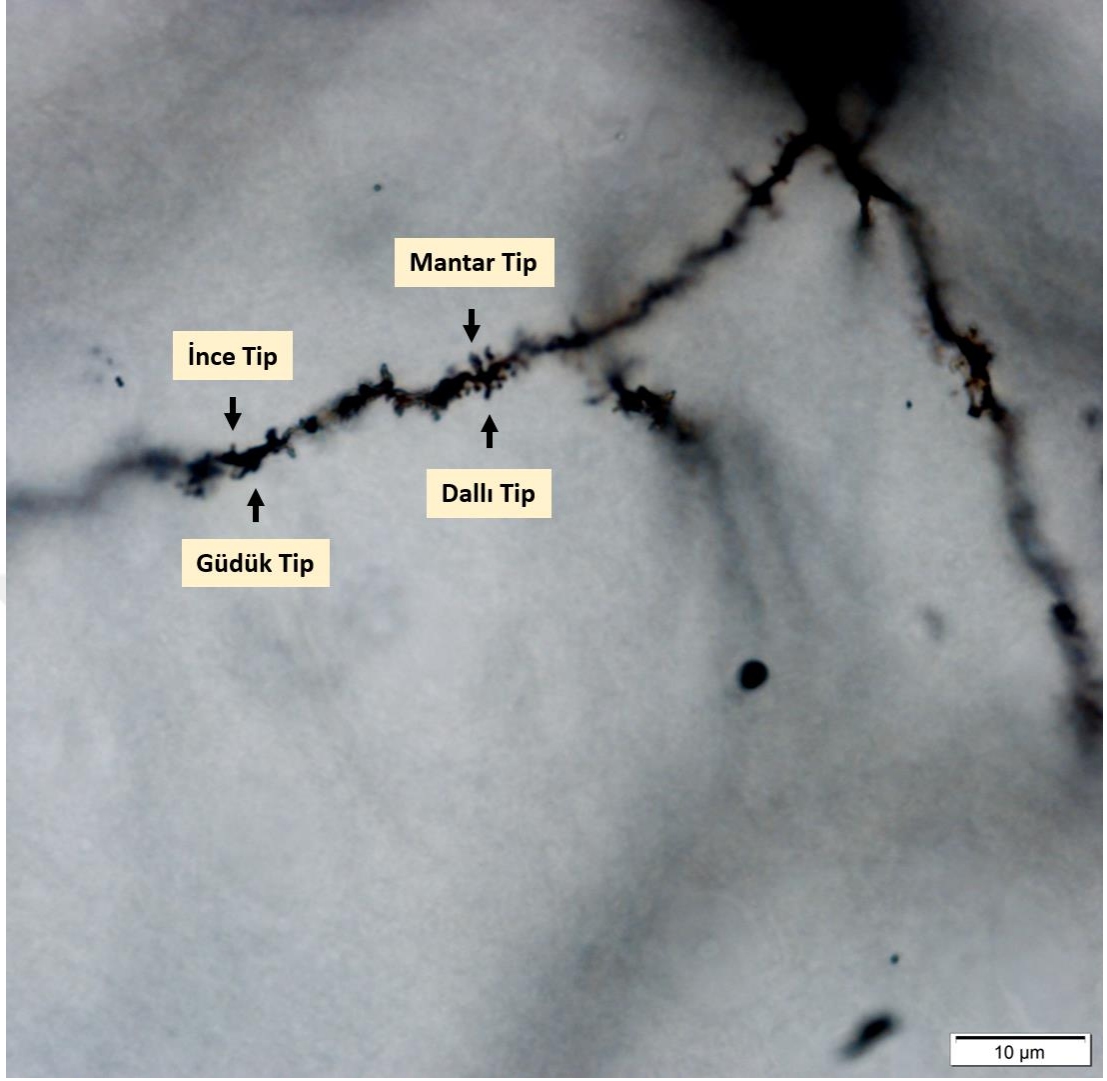
Resim 4. Piramidal nöronun dendritik yapıları

Çalışmaya ait fotoğrafta hücre gövdesi, apikal dendrit ve bazal dendritler görülmektedir. Primer dendritlerin sekonder dendritlere, ve sekonder dendritlerin tersiyer dendritlere ayrıldığı noktalar dendritik nod, terminal dendritlerin uç noktaları ise dendritik sonlanma olarak adlandırıldı.



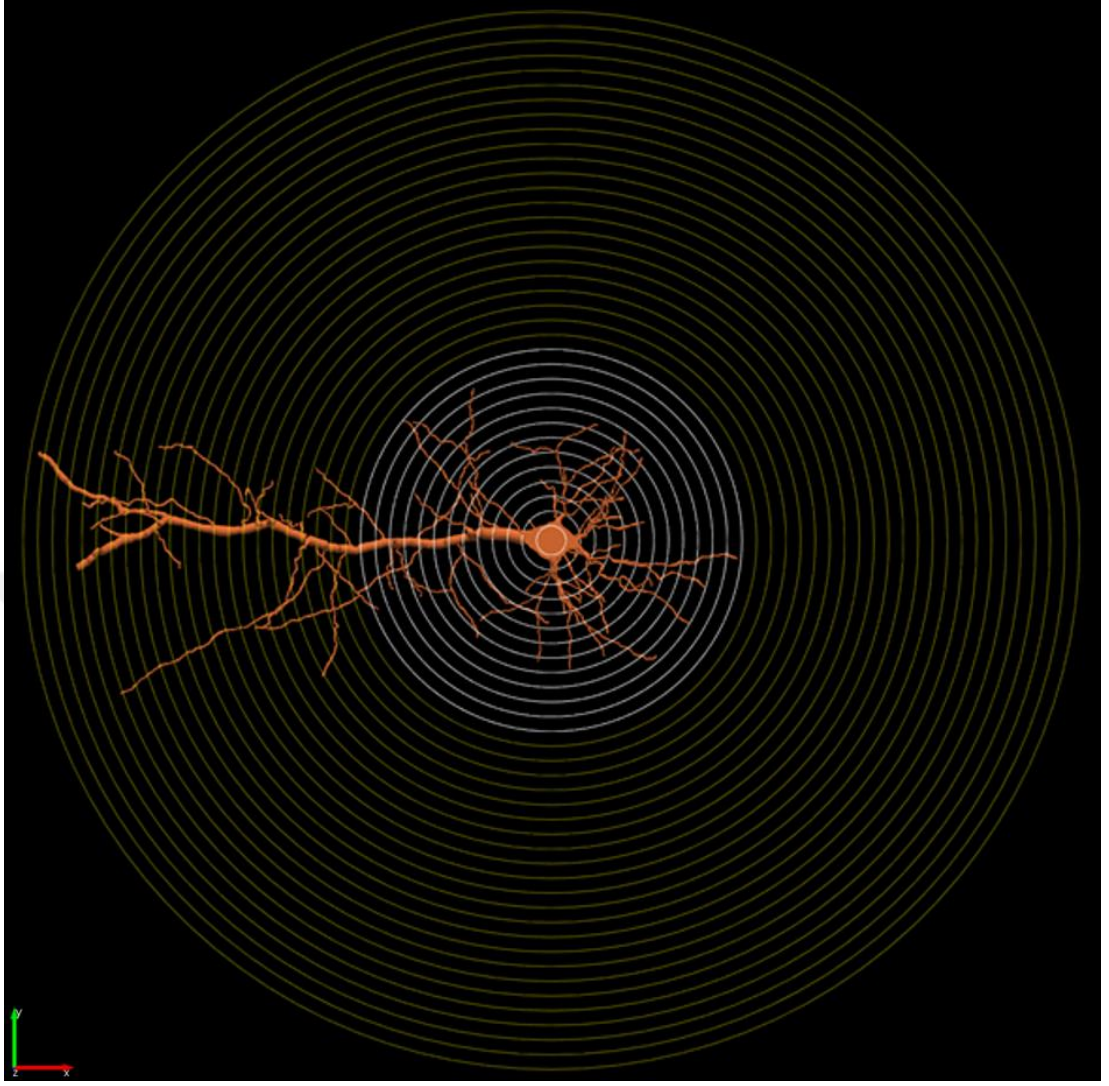
Resim 5. Piramidal nöronun dendritleri üzerindeki dendritik çıkıntılar

Çalışmaya ait fotoğrafta terminal dendritler üzerindeki ince tip, küçük tip ve mantar tip dendritik çıkıntılar görülmektedir.



Resim 6. Piramidal nöronun bir dendriti üzerindeki dendritik çıkıntılar

Çalışmaya ait fotoğrafta terminal bir dendrit üzerindeki ince tip, güdük tip, mantar tip ve dallı tip dendritik çıkıntılar görülmektedir.



Resim 7. Üç boyutlu piramidal nöronun Sholl analizi

Merkezinde hücre gövdesinin yer aldığı 10 µm’lik konsantrik halkalar içerisinde kalan apikal ve bazal dendritler görülmektedir.

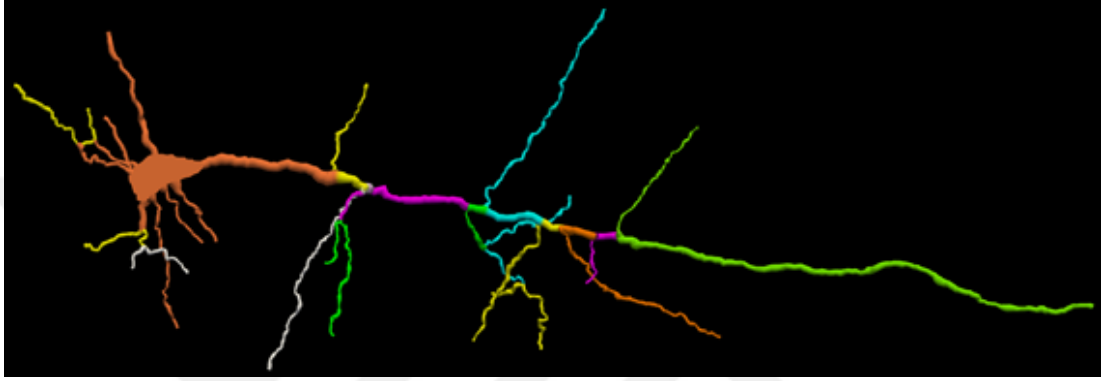
5.5. İstatistik ve Analiz

Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerinde yer alan piramidal nöronların dendritik parametreleri GraphPad Prism 6.01 programı kullanılarak ve “unpaired t test” uygulanarak karşılaştırıldı. Deney grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmaya ek olarak grupların kendi içerisindeki dendritik çıkıntı tipleri “one-way ANOVA” uygulanarak kıyaslandı. İstatistiksel analiz için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ ise ‘*’, $p < 0,01$ ise ‘**’, $p < 0,001$ ise ‘***’ ve $p < 0,0001$ ise ‘****’ şeklinde ifade edildi.

6. BULGULAR

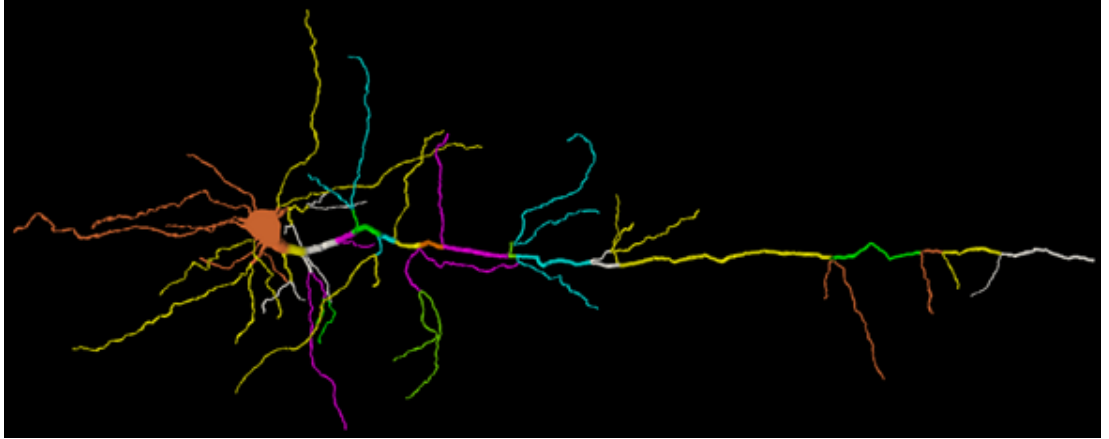
6.1. Somatosensoriyel Korteks Bölgesindeki Dendrit Morfolojisi

Somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarına ait piramidal nöronların analizi sonucu, Wistar ve GAERS sıçanların dendrit morfolojisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (Resim 8, Resim 9).



Resim 8. Wistar sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

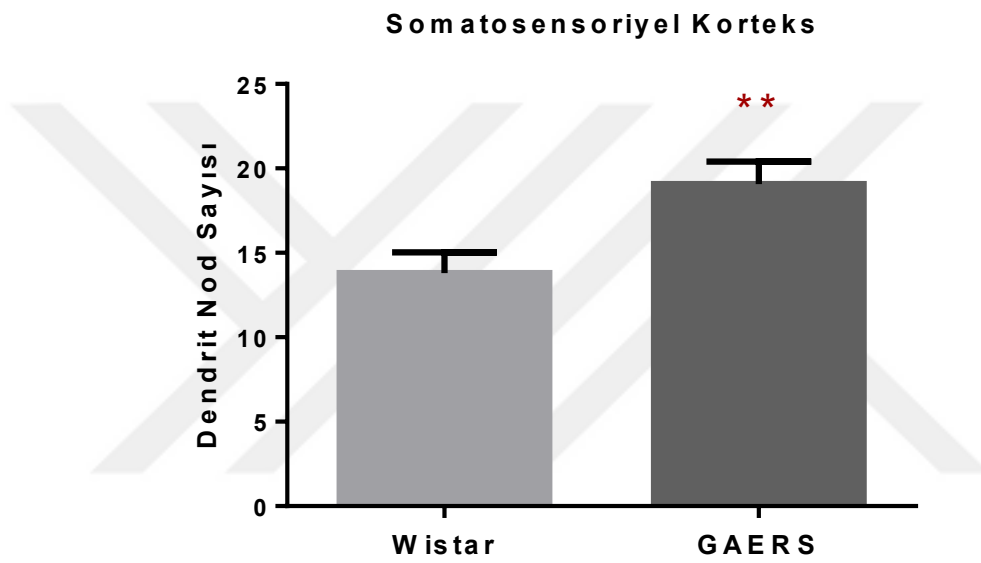
Neurolucida 360 programı dendritleri segmentasyonuna göre renklendirmiştir.



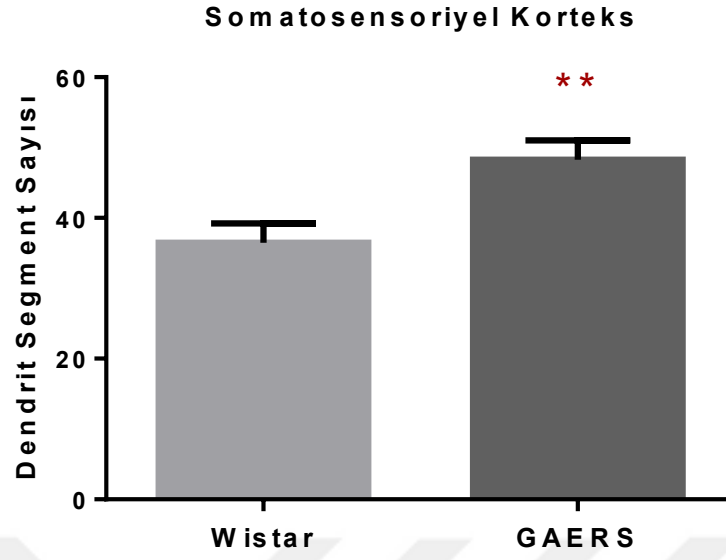
Resim 9. GAERS sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Neurolucida 360 programı dendritleri segmentasyonuna göre renklendirmiştir.

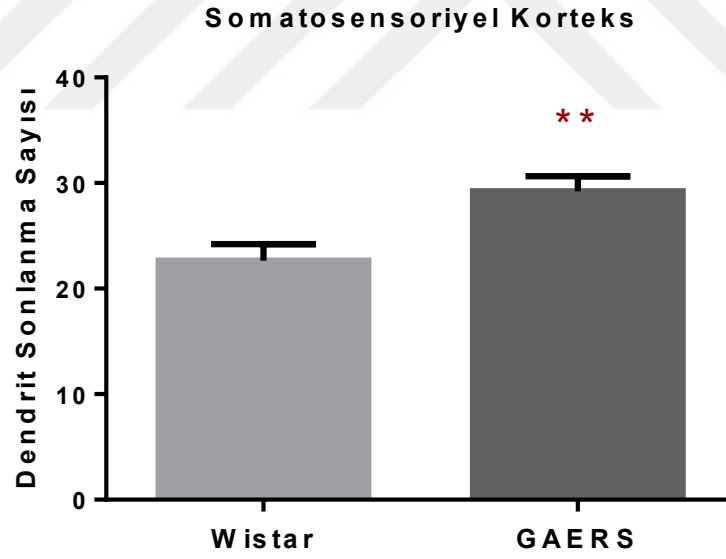
Apikal dendrit ve bazal dendritler birlikte değerlendirildiğinde dendrit nod sayısı ($p=0,0053$) (Şekil 20), dendrit segment sayısı (dendritik dallanma) ($p=0,0036$) (Şekil 21), dendrit sonlanma sayısı ($p=0,0033$) (Şekil 22) ve toplam dendrit uzunluğu (μm) ($p=0,0002$) (Şekil 23) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Benzer şekilde apikal dendrit ve bazal dendritler birlikte değerlendirildiğinde, primer dendrit sayısında deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,1343$) (Şekil 24).



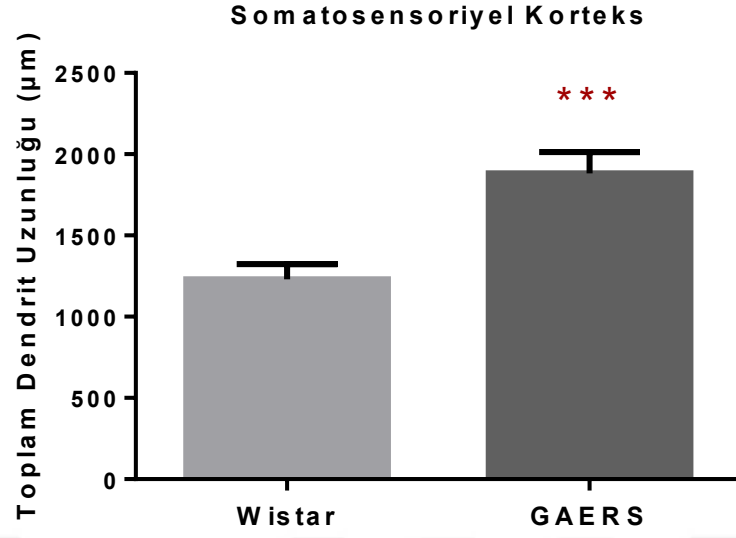
Şekil 20. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit nod sayısının karşılaştırılması ($p=0,0053$)



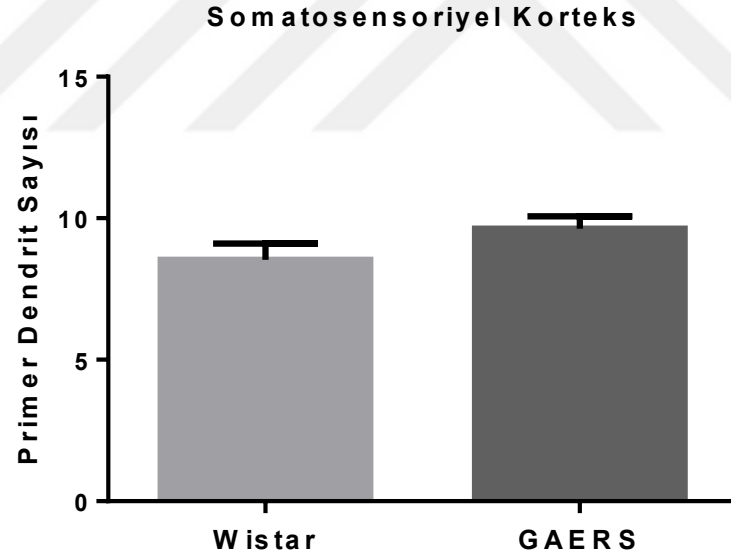
Şekil 21. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit segment sayısının karşılaştırılması ($p=0,0036$)



Şekil 22. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit sonlanma sayısının karşılaştırılması ($p=0,0033$)



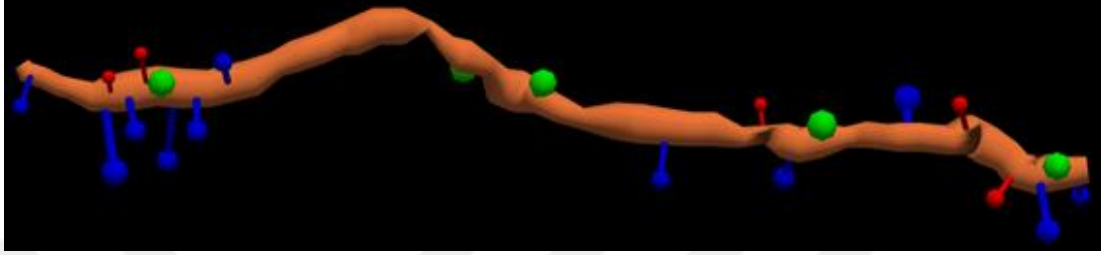
Şekil 23. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların toplam dendrit uzunluğunun karşılaştırılması ($p=0,0002$)



Şekil 24. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların primer dendrit sayısının karşılaştırılması ($p=0,1343$)

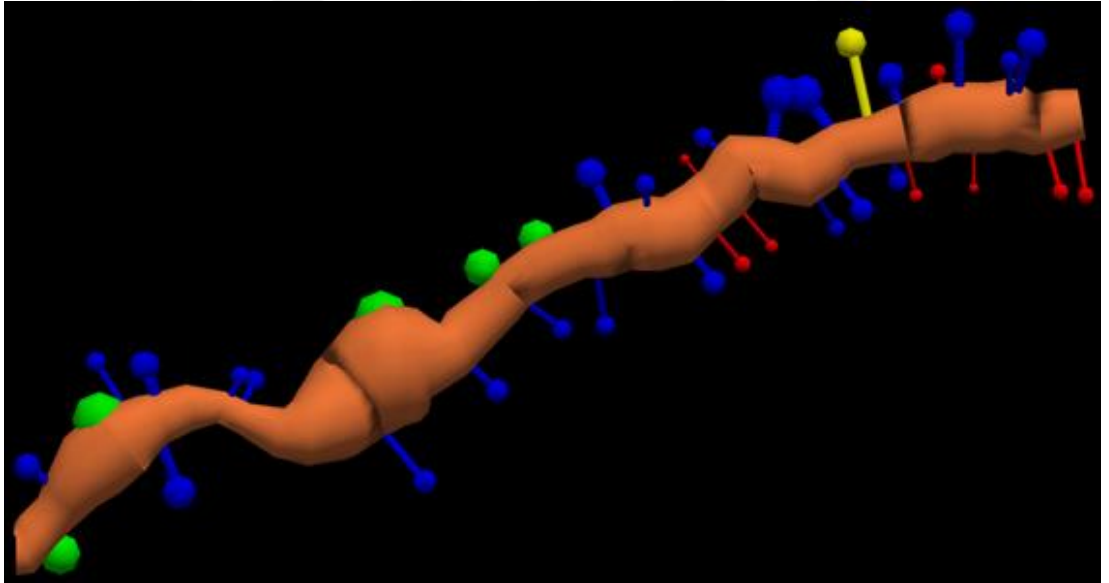
6.2. Somatosensoriyel Korteks Bölgesindeki Dendritik Çıkıntı Morfolojisi

Somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarına ait piramidal nöronların analizi sonucu, dendritik çıkıntı yoğunluğunun ($1/\mu\text{m}$) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,0168$) (Şekil 25) (Resim 10, Resim 11).



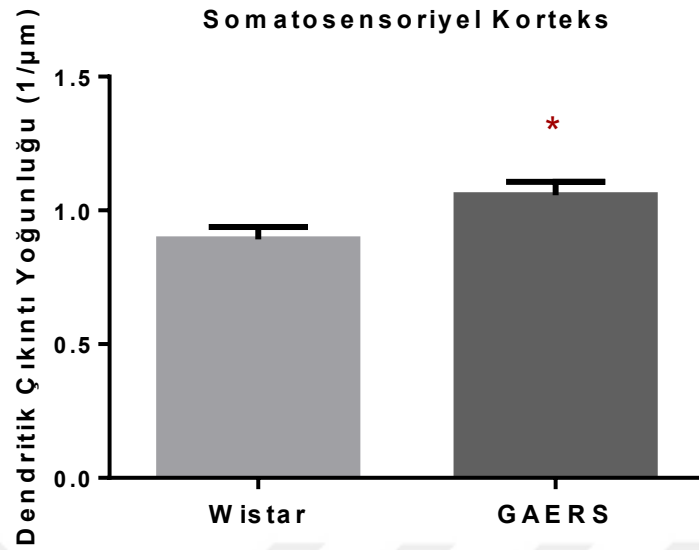
Resim 10. Wistar sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Dendrit üzerindeki kırmızı renk dendritik çıkıntılar ince tipi, yeşil renk dendritik çıkıntılar güdük tipi, mavi renk dendritik çıkıntılar ise mantar tipi temsil etmektedir.



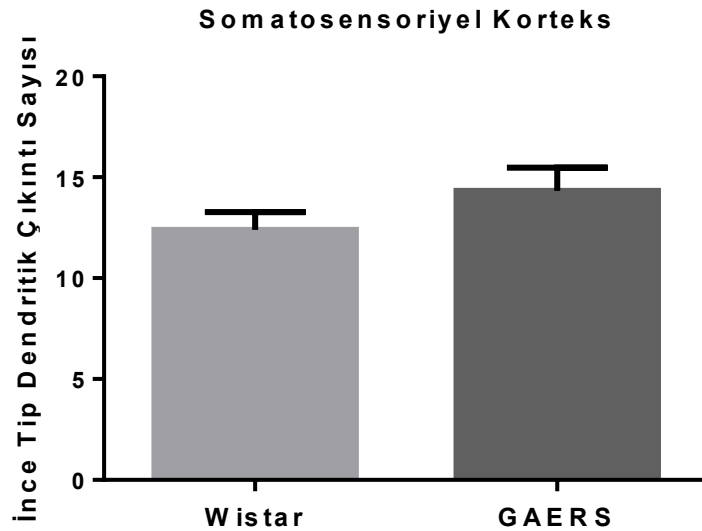
Resim 11. GAERS sıçanın somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Dendrit üzerindeki kırmızı renk dendritik çıkıntılar ince tipi, yeşil renk dendritik çıkıntılar güdük tipi, mavi renk dendritik çıkıntılar mantar tipi, sarı renk dendritik çıkıntılar ise ince-uzun tipi temsil etmektedir.

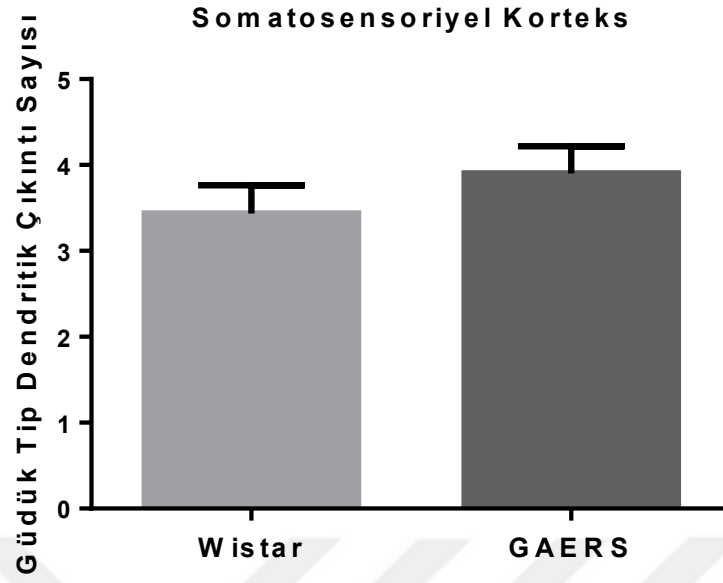


Şekil 25. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunun karşılaştırılması ($p=0,0168$)

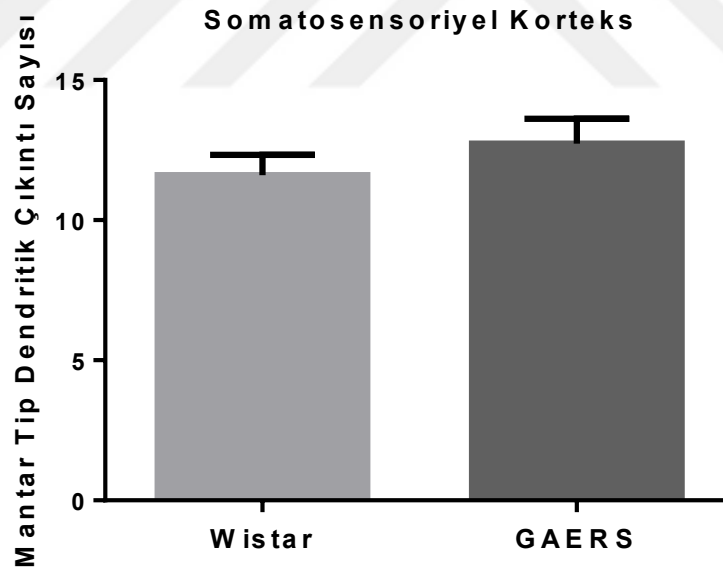
Dendritik çıkıntı tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ince tipte ($p=0,1834$) (Şekil 26), güdük tipte ($p=0,3145$) (Şekil 27), mantar tipte ($p=0,3277$) (Şekil 28), ince-uzun tipte ($p=0,3793$) (Şekil 29) ve dallı tipte ($p=0,8122$) (Şekil 30) deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.



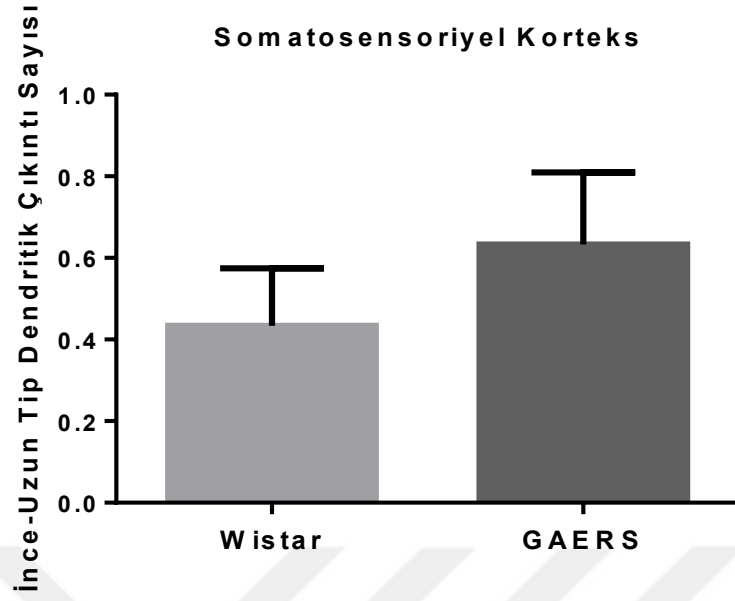
Şekil 26. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,1834$)



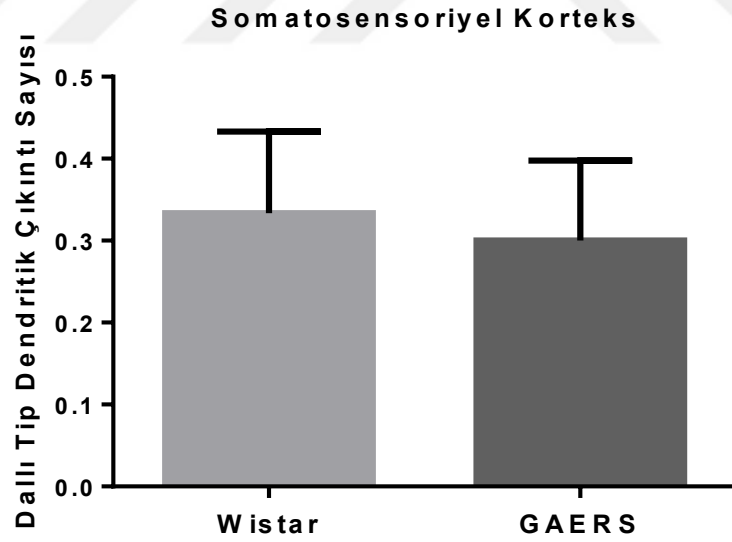
Şekil 27. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların güçük tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,3145$)



Şekil 28. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların mantar tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,3277$)

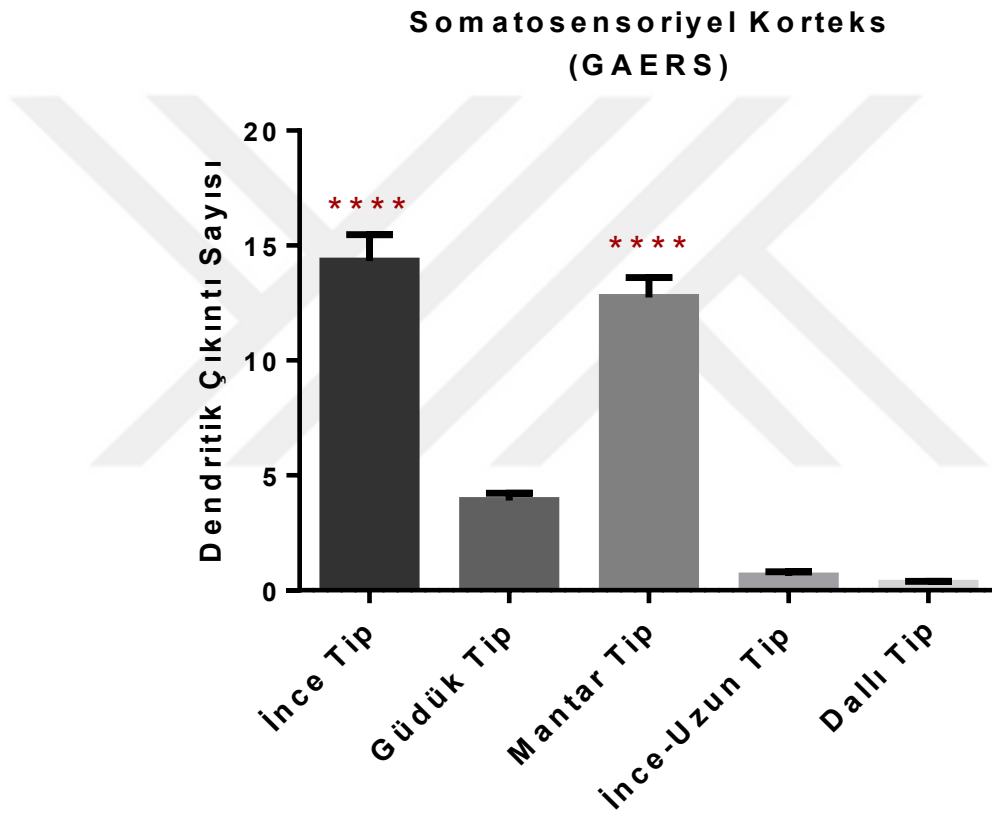


Şekil 29. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince-uzun tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,3793$)



Şekil 30. Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronların dallı tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,8122$)

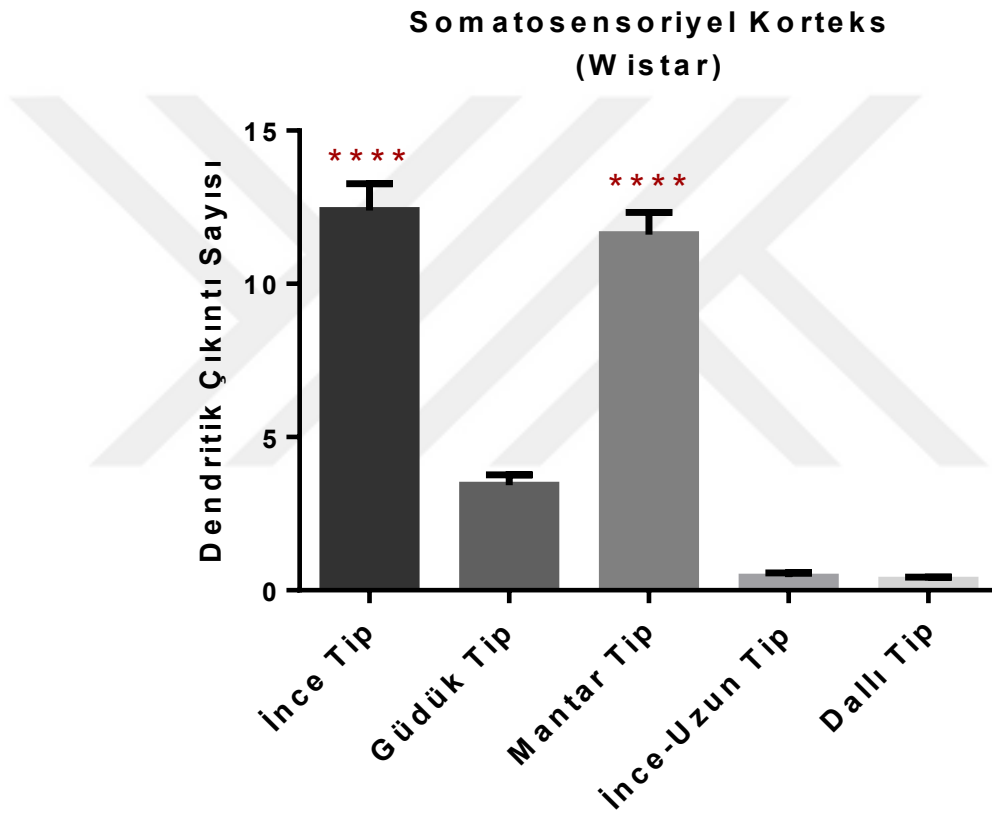
GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılar tiplerine göre karşılaştırıldığında, dendritik çıkıntı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. İnce tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Benzer şekilde mantar tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Ancak ince tip ile mantar tip arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 31).



Şekil 31. GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması ($p<0,0001$)

Güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe nazaran daha baskın olan ince tip ve mantar tip dendritik çıkıntılarının istatistiksel anlamlılığı ‘****’ şeklinde gösterilmiştir.

Wistar sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılar tiplerine göre karşılaştırıldığında, dendritik çıkıntı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. İnce tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Benzer şekilde mantar tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Ancak ince tip ile mantar tip arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 32).

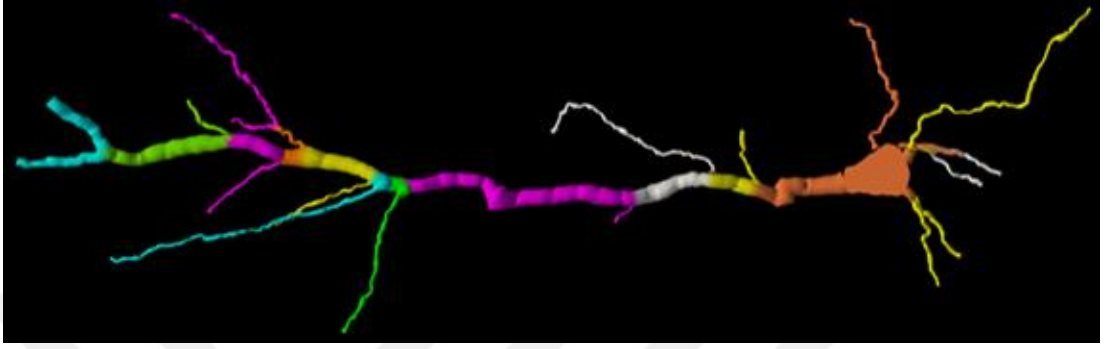


Şekil 32. Wistar sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması ($p<0,0001$)

Güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe nazaran daha baskın olan ince tip ve mantar tip dendritik çıkıntılarının istatistiksel anlamlılığı ‘****’ şeklinde gösterilmiştir.

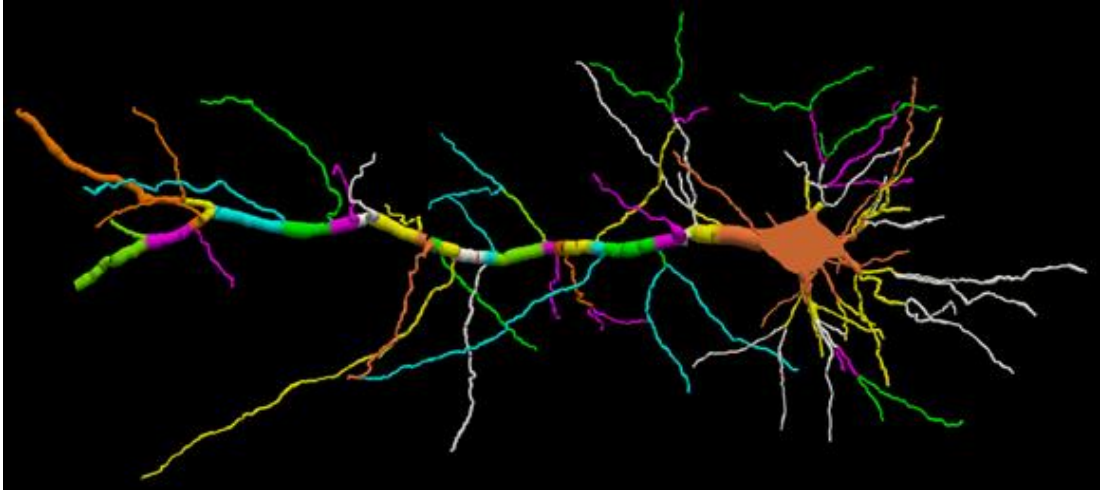
6.3. Hippocampus Bölgesindeki Dendrit Morfolojisi

Hippocampus bölgesinin CA1 alanına ait piramidal nöronların analizi sonucu, Wistar ve GAERS sıçanların dendrit morfolojisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (Resim 12, Resim 13).



Resim 12. Wistar sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

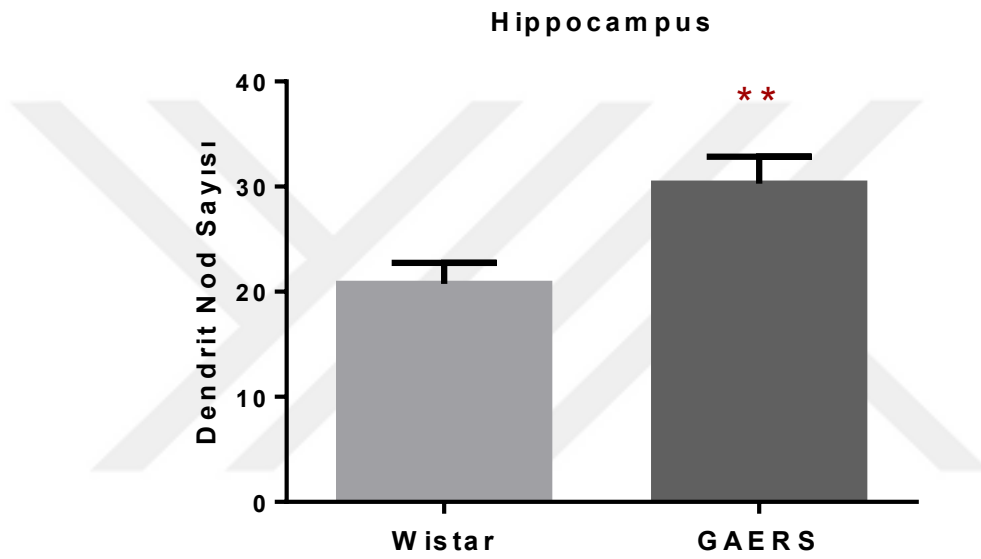
Neurolucida 360 programı dendritleri segmentasyonuna göre renklendirmiştir.



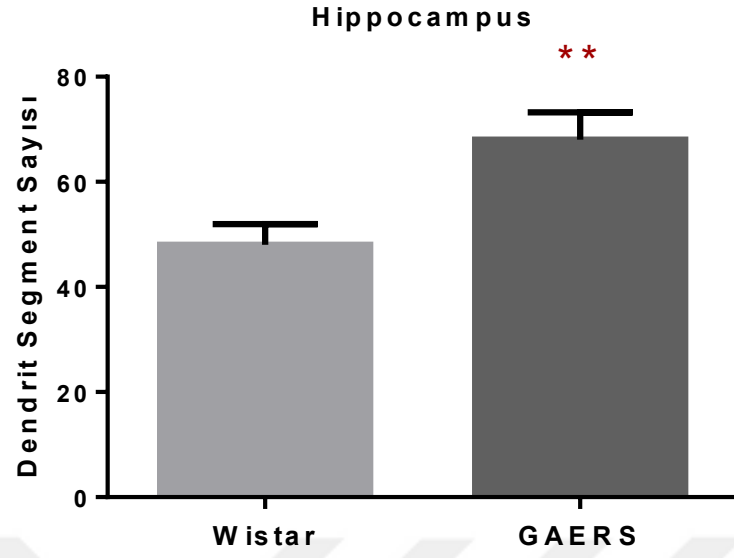
Resim 13. GAERS sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritlerine ait Neurolucida görüntüsü

Neurolucida 360 programı dendritleri segmentasyonuna göre renklendirmiştir.

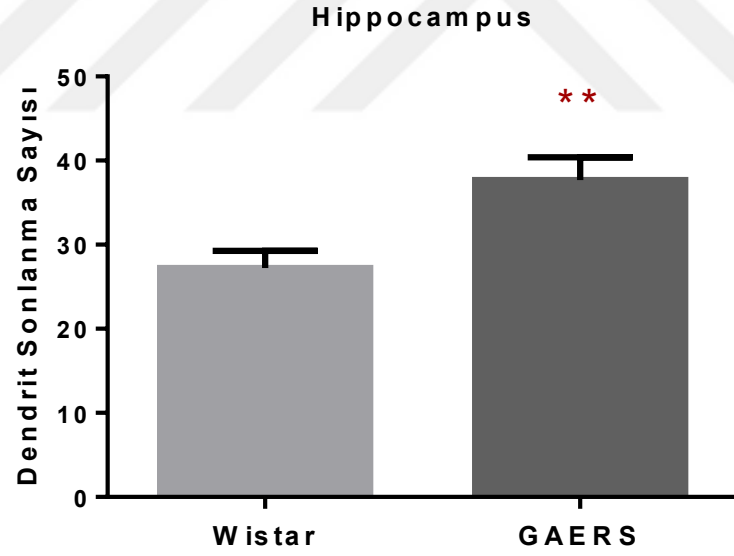
Apikal dendrit ve bazal dendritler birlikte değerlendirildiğinde dendrit nod sayısı ($p=0,0047$) (Şekil 33), dendrit segment sayısı (dendritik dallanma) ($p=0,0036$) (Şekil 34), dendrit sonlanma sayısı ($p=0,0029$) (Şekil 35) ve toplam dendrit uzunluğu (μm) ($p=0,0007$) (Şekil 36) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Benzer şekilde apikal dendrit ve bazal dendritler birlikte değerlendirildiğinde, primer dendrit sayısında deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,5619$) (Şekil 37).



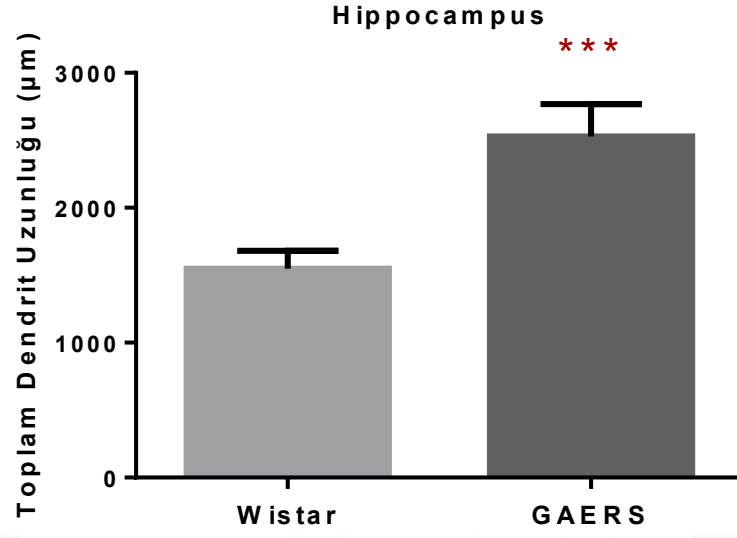
Şekil 33. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit nod sayısının karşılaştırılması ($p=0,0047$)



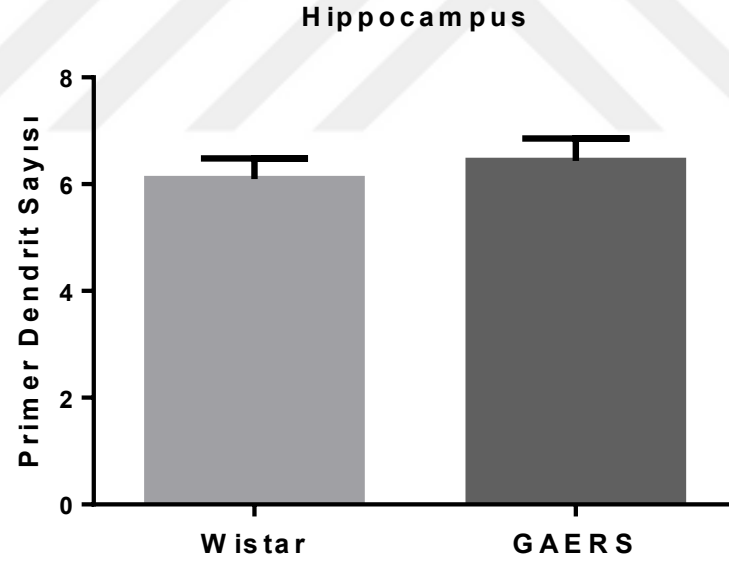
Şekil 34. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit segment sayısının karşılaştırılması ($p=0,0036$)



Şekil 35. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendrit sonlanma sayısının karşılaştırılması ($p=0,0029$)



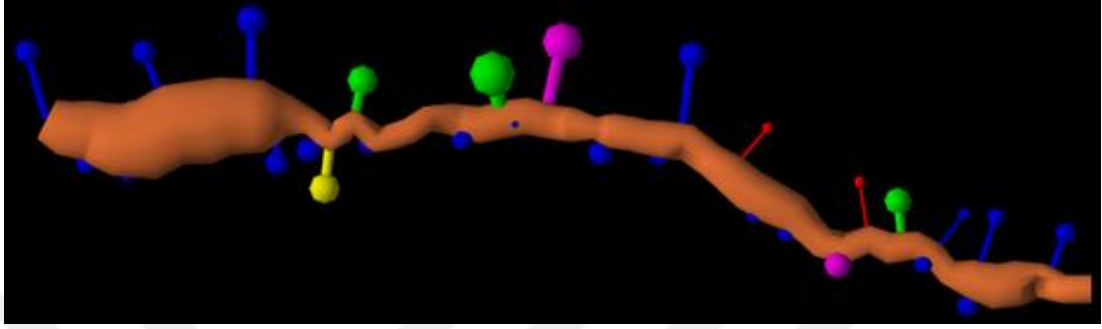
Şekil 36. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların toplam dendrit uzunluğunun karşılaştırılması (p=0,0007)



Şekil 37. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların primer dendrit sayısının karşılaştırılması (p=0,5619)

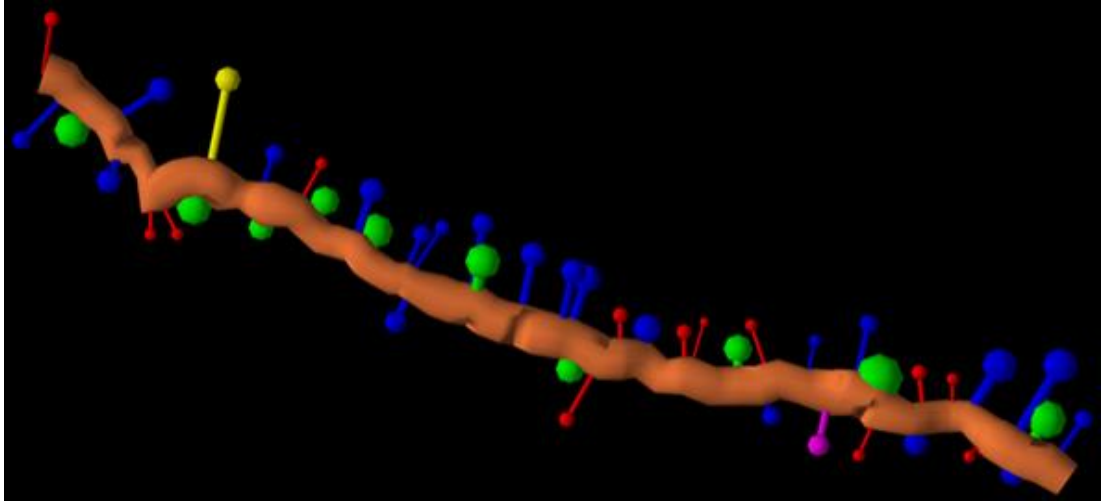
6.4. Hippocampus Bölgesindeki Dendritik Çıkıntı Morfolojisi

Hippocampus bölgesinin CA1 alanına ait piramidal nöronların analizi sonucu, dendritik çıkıntı yoğunluğunun ($1/\mu\text{m}$) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,0120$) (Şekil 38) (Resim 14, Resim 15).



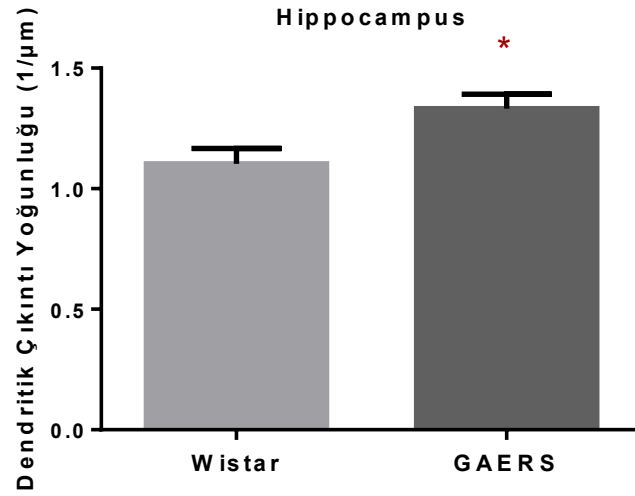
Resim 14. Wistar sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Dendrit üzerindeki kırmızı renk dendritik çıkıntılar ince tipi, yeşil renk dendritik çıkıntılar güdük tipi, mavi renk dendritik çıkıntılar mantar tipi, sarı renk dendritik çıkıntılar ince-uzun tipi, pembe renk dendritik çıkıntılar ise dallı tipi temsil etmektedir.



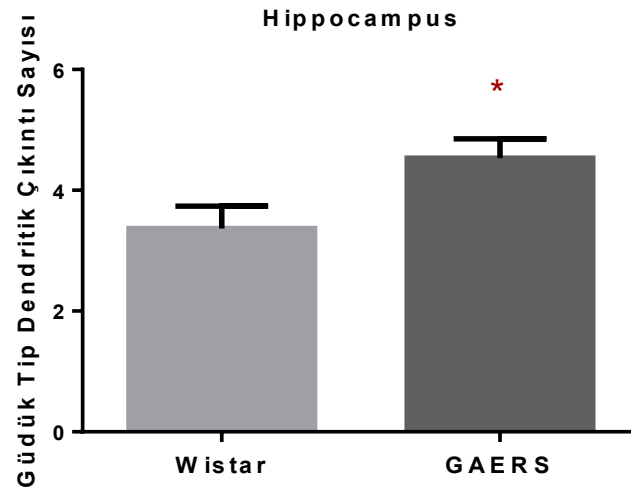
Resim 15. GAERS sıçanın hippocampus bölgesinde bulunan bir piramidal nöronun dendritik çıkıntılarına ait Neurolucida görüntüsü

Dendrit üzerindeki kırmızı renk dendritik çıkıntılar ince tipi, yeşil renk dendritik çıkıntılar güdük tipi, mavi renk dendritik çıkıntılar mantar tipi, sarı renk dendritik çıkıntılar ince-uzun tipi, pembe renk dendritik çıkıntılar ise dallı tipi temsil etmektedir.

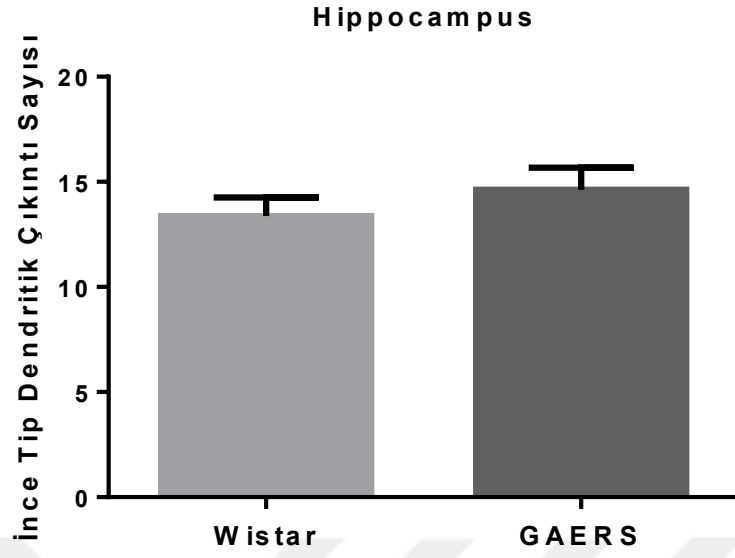


Şekil 38. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunun karşılaştırılması ($p=0,0120$)

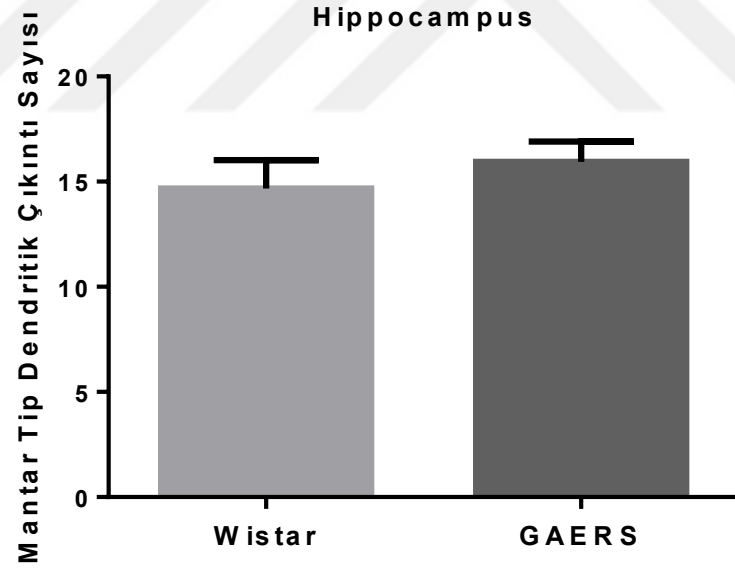
Dendritik çıkıntı tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, güdük tip dendritik çıkıntıların GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu bulundu ($p=0,0204$) (Şekil 39). Ancak ince tipte ($p=0,3568$) (Şekil 40), mantar tipte ($p=0,4525$) (Şekil 41), ince-uzun tipte ($p=0,6971$) (Şekil 42) ve dallı tipte ($p=0,1303$) (Şekil 43) deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.



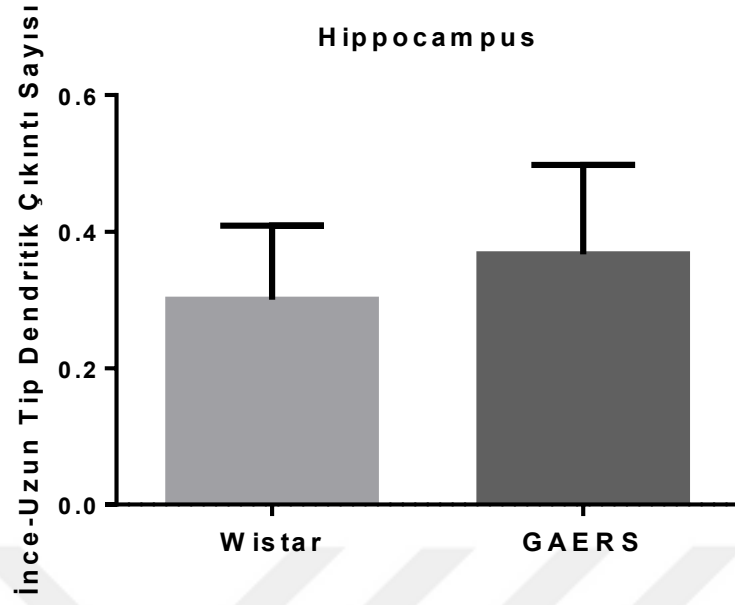
Şekil 39. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların güdük tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,0204$)



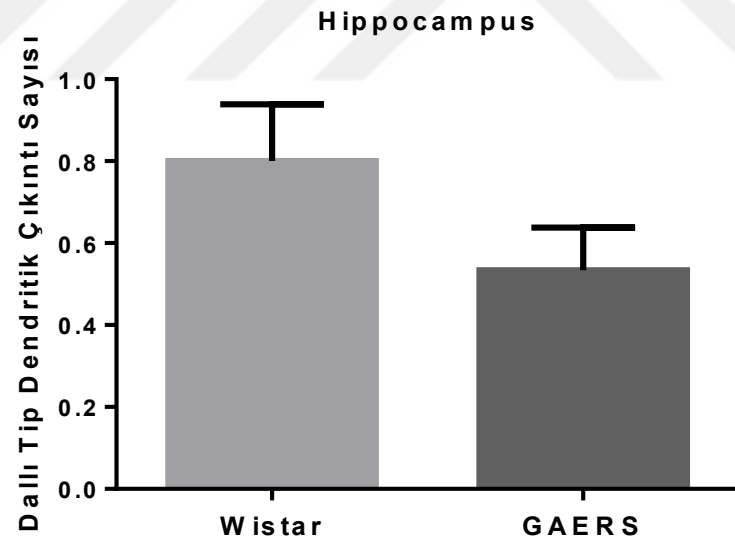
Şekil 40. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,3568$)



Şekil 41. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların mantar tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,4525$)

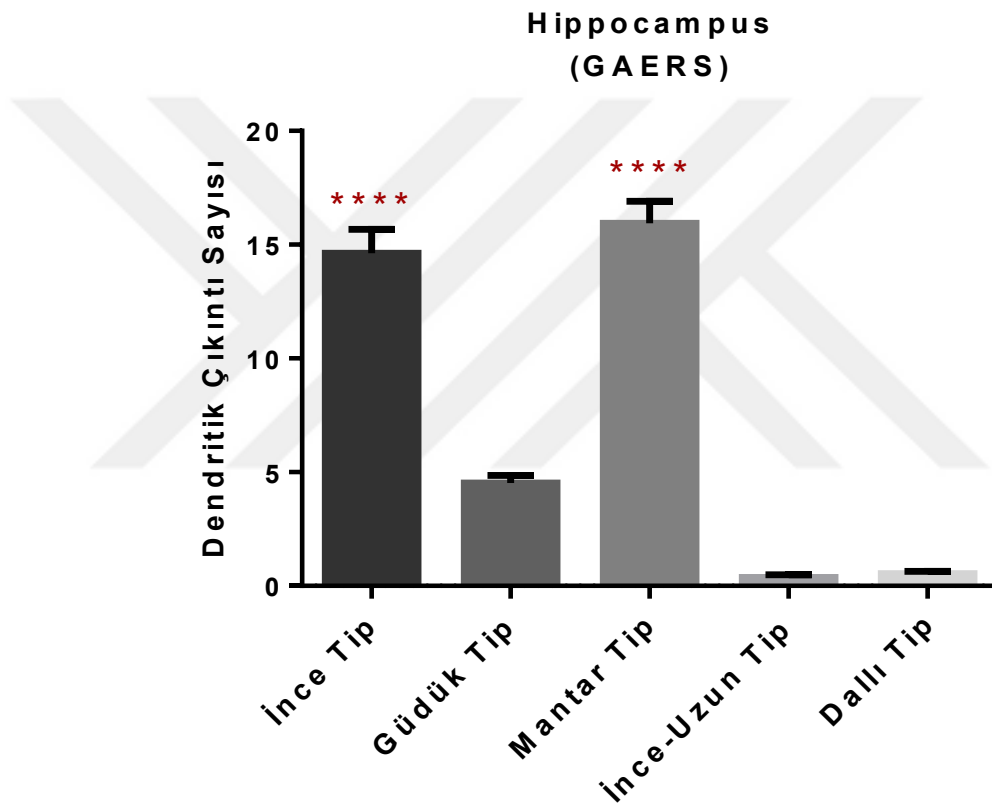


Şekil 42. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların ince-uzun tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,6971$)



Şekil 43. Wistar ve GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronların dallı tip dendritik çıkıntı sayısının karşılaştırılması ($p=0,1303$)

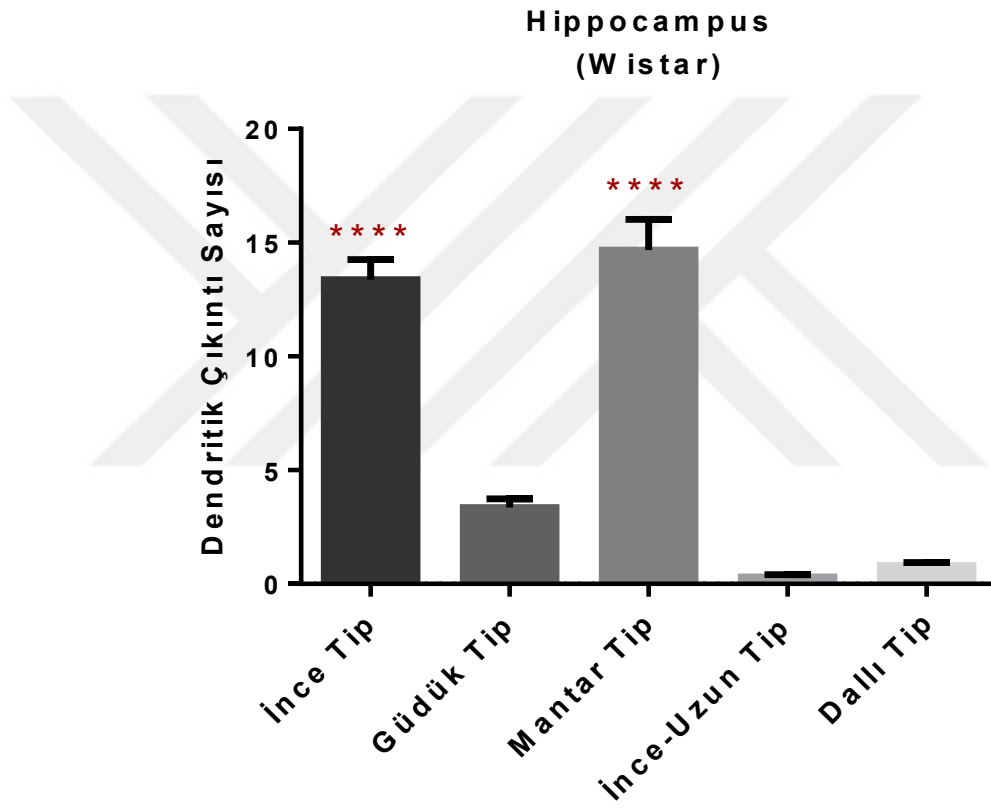
GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılar tiplerine göre karşılaştırıldığında, dendritik çıkıntı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. İnce tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Benzer şekilde mantar tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Ancak ince tip ile mantar tip arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 44).



Şekil 44. GAERS sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması ($p<0,0001$)

Güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe nazaran daha baskın olan ince tip ve mantar tip dendritik çıkıntılarının istatistiksel anlamlılığı ‘****’ şeklinde gösterilmiştir.

Wistar sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılar tiplerine göre karşılaştırıldığında, dendritik çıkıntı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. İnce tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Benzer şekilde mantar tip dendritik çıkıntılar güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe kıyasla anlamlı olarak baskındı ($p<0,0001$). Ancak ince tip ile mantar tip arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 45).



Şekil 45. Wistar sıçanların hippocampus bölgesinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntılarının tiplerine göre karşılaştırılması ($p<0,0001$)

Güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tipe nazaran daha baskın olan ince tip ve mantar tip dendritik çıkıntılarının istatistiksel anlamlılığı ‘****’ şeklinde gösterilmiştir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerinde bulunan piramidal nöronlara ait dendritlerin ve dendritik çıkıntıların morfolojik özellikleri kantitatif olarak analiz edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda hem somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarında yer alan piramidal nöronların hem de hippocampus bölgesinin CA1 alanında yer alan piramidal nöronların dendrit nod sayısı, dendrit segment sayısı, dendrit sonlanma sayısı ve toplam dendrit uzunluğu GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GAERS sıçanlara ait dendritlerin dallanmasında ve toplam uzunluğunda gözlenen artış, incelenen beyin bölgelerinde önemli derecede sinaptik reorganizasyon olduğunu düşündürür.

Genetik absans epilepsili sıçanlarda meydana gelen DDD, somatosensoriyel korteks bölgesinin V. ve VI. tabakasında yer alan piramidal nöronlarda başlar (Polack ve ark., 2007). Bu bağlamda somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarına odaklandığımız çalışmamızın sonuçları, somatosensoriyel korteks bölgesinin yüzeyel tabakalarına odaklanan Karpova ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu çıkmıştır. Karpova ve arkadaşları (2005) somatosensoriyel korteks bölgesinin II. tabakasında yer alan piramidal nöronların toplam dendrit uzunluğunu WAG/Rij sıçanlarda epileptik olmayan sıçanlara kıyasla yüksek bulmuştur. Somatosensoriyel korteks bölgesinde tespit edilen bu morfolojik değişiklikler, absans epilepsinin kortikal odak teorisini destekleyici niteliktedir.

Çalışmamızın somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerindeki dendrit morfolojisine ait bulgularında olduğu gibi parametrelerin deney grubunda yüksek bulunduğu temporal lob epilepsi çalışmaları mevcuttur. Von Campe ve arkadaşları (1997) epileptojenik hippocampus'a sahip temporal lob epilepsili hastalarda gyrus dentatus bölgesinin iç moleküler tabakasındaki granül hücrelerin toplam dendrit uzunluğunda anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Spigelman ve arkadaşları (1998) kontrol grubunun aksine temporal lob epilepsili sıçanların gyrus dentatus bölgesine ait granül hücrelerinde bazal dendrit oluşumundan söz etmiştir. Benzer şekilde Blümcke ve arkadaşları (1999) hippocampal sklerozu olan mezial temporal lob epilepsili hastalarda hippocampal nöronların geniş dendritik dallanmaya sahip

olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların aksine dendritlerin dallanmasında ve toplam uzunluğunda düşüş gözlenen epilepsi çalışmaları da literatürde yer alır (Multani ve ark., 1994; Scheibel ve ark., 1974; Westrum ve ark., 1964).

Genetik absans epilepsili sıçanların beyin bölgelerindeki sinaptik iletim hakkında fikir edinmek amacıyla çalışmamızda dendritler kadar dendritik çıkıntıların da morfolojik özellikleri detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. Aktinden zengin dendritik çıkıntıların morfolojik özellikleri, sinaptik fonksiyon ve plastisite ile ilişkilidir. Bu postsinaptik yapıların morfolojisinde ve sayısında meydana gelen değişiklikler, nöronal devreler içerisinde bağlantının kurulması ve yeniden yapılanmasında rol oynar (Penzes ve ark., 2011).

Çalışmamızın sonucunda hem somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarında yer alan piramidal nöronların hem de hippocampus bölgesinin CA1 alanında yer alan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğu GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GAERS sıçanların dendritik çıkıntı yoğunluğunda gözlenen artış, dendritik çıkıntıların glutamaterjik reseptörleri içermesi sebebiyle incelenen beyin bölgelerinde artan eksitator presinaptik girdileri ifade eder (Spigelman ve ark., 1998).

Neurolucida aracılığıyla GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinde gözlemlediğimiz dendritik çıkıntı yoğunluğundaki artış, Balıkcı'nın (2018) WAG/Rij sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu çıkmıştır. Epilepsili sıçanlarda taktıl uyaranların etkilerini araştıran Balıkcı (2018), somatosensoriyel korteks bölgesinin V. tabakasında yer alan piramidal nöronların dendritik çıkıntı yoğunluğunu WAG/Rij kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre yüksek bulmuştur. İncelenen bölgelerde tespit edilen bu artış, eksitator sinaptik girdiler ile ilişkili olup genetik absans epilepsili sıçanların nöbet devamlılığını açıklayabilir (Wong ve Guo, 2013).

Çalışmamızın somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerindeki gibi dendritik çıkıntı yoğunluğunun deney grubunda yüksek bulunduğu temporal lob epilepsi çalışmaları mevcuttur. Suzuki ve arkadaşları (1997) dorsal hippocampus bölgelerine kainik asit enjekte edilen yetişkin farelerin granül hücrelerine ait dendritlerin kalınlığında, uzunluğunda ve dendritik çıkıntı sayısında bir artış meydana geldiğini göstermiştir. Bu çalışmaların aksine dendritik çıkıntı

yoğunluğunda düşüş gözlenen epilepsi çalışmaları da literatüre yansımıştır (Isokawa ve Levesque, 1991; Jiang ve ark., 1998; Multani ve ark., 1994; Scheibel ve ark., 1974; Westrum ve ark., 1964).

GAERS sıçanlara ait dendritlerin dallanmasında, uzunluğunda ve dendritik çıkıntı yoğunluğunda gözlenen artış, absans epilepside piramidal nöronların hücresel değişikliklerinden birini temsil eder (Spigelman ve ark., 1998). Somatosensoriyel korteks bölgesinde görülen bu morfolojik değişiklikler, kortiko-thalamik ağlardaki paroksizmal salınımların başlaması ve hipersenkronizasyonu ile birlikte yayılmasına katkıda bulunabilir (Karpova ve ark., 2005). Hippocampus bölgesinde görülen morfolojik değişiklikler ise kortiko-thalamo-kortikal ve limbik devreler arasında bir etkileşimin söz konusu olduğu fikrini destekler (Çarçak ve ark., 2009; Onat ve ark., 2013).

Boyutları ve şekilleri oldukça heterojen olan dendritik çıkıntılar morfolojik özelliklerine göre ince tip, mantar tip, güdük tip, ince-uzun tip ve dallı tip olarak sınıflandırılır (Yuste, 2010). Bazı çalışmalarda ince tip ve ince-uzun tip küçük dendritik çıkıntılar, mantar tip ve güdük tip büyük dendritik çıkıntılar olarak nitelendirilmiştir. Biçimi hızlı bir şekilde değişen küçük dendritik çıkıntılar, yok olabilir veya büyük dendritik çıkıntılara dönüşebilir. Büyük dendritik çıkıntılar, küçük dendritik çıkıntılara nazaran daha stabil olup daha uzun süre yaşamını sürdürür (Kasai ve ark., 2003).

Çalışmamızda somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarında yer alan piramidal nöronlara ait dendritik çıkıntı tipleri, GAERS ve Wistar sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte hippocampus bölgesinin CA1 alanında yer alan piramidal nöronlarda yalnızca güdük tip dendritik çıkıntılar GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sinaptik plastisite için morfolojik bir temel oluşturan dendritik çıkıntılarının şekilleri ve boyutlarında meydana gelen değişiklikler, sinaptik bağlantıların gücü ile ilişkilidir (Hering ve Sheng, 2001; Hotulainen ve Hoogenraad, 2010). Bir dendritik çıkıntının baş kısmının boyutu, bir presinaptik terminali barındırabilecek muhtemel boyutu ve buradaki difüzyon etkisini yansıtır (Yuste ve Majewska, 2001). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda GAERS sıçanların hippocampus bölgesindeki güdük tip dendritik çıkıntılarda gözlenen artış, güdük tipin büyük dendritik çıkıntılar olarak

nitelendirilmesi nedeniyle daha büyük sinapsları ve daha çok glutamat reseptörünü ifade eder (Hering ve Sheng, 2001; Kasai ve ark., 2003). Bununla birlikte güdük tipin var olan baş kısmı referans alındığında doğrudan yüksek sinaptik gücü temsil eder (Yuste ve Majewska, 2001).

Çalışmamızda deney grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmaya ek olarak grupların kendi içerisindeki dendritik çıkıntı tipleri kıyaslandığında, ince tipin ve mantar tipin anlamlı derecede baskın olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, yetişkin sıçan beyinde ince tip ve mantar tip dendritik çıkıntılardaki sinapsların çoğunlukta olduğu literatür bilgisi ile uyumludur (Hering ve Sheng, 2001). Ancak çalışmamızda maturite derecesi en yüksek dendritik çıkıntılardan mantar tip ve ince tip arasında anlamlı derecede bir üstünlük görülmemiştir (Qiao ve ark., 2016).

Absans epilepside nöbet aktivitesinin primer somatosensoriyel korteks'in peri-oral bölgesinde başladığı bilinmektedir. Bunu intra-thalamik aktivite ve kortiko-thalamik aktivite takip eder (Manning ve ark., 2003). Kortiko-thalamo-kortikal ağdaki yüksek senkronize salınımlarda, thalamus'un ara (relay) ve retiküler çekirdekleri de primer olarak görev alır. Retiküler çekirdeğe ait GABAerjik nöronlar ile ara çekirdeklere ait glutamaterjik nöronlar arasındaki sinaptik etkileşimler, senkronize uyarıma büyük katkı sağlar (Leresche ve ark., 2012; Meeren ve ark., 2009; Pinault, 2003). Tipik deşarjların üretilmesindeki ve yayılmasındaki rolünden ötürü thalamik çekirdeklerin aktivitesini düzenlemekle yükümlü olan TRN'nin analizi gelecek çalışmaların hedefleri arasındadır (Arıncı ve Elhan, 2020; Meeren ve ark., 2009).

Mong ve arkadaşları (2001) erkeklerin dişilerden %37 daha az dendritik çıkıntıya sahip olduğunu belirtmiştir. Shors ve arkadaşlarının (2001) yaptığı bir çalışmada, akut bir strese cevaben hippocampus bölgesindeki dendritik çıkıntı yoğunluğu erkeklerde artarken dişilerde azalmıştır. Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamıza farklı cinsiyet gruplarının dahil edilmesi, gözlenen dendritik anormalliklerin cinsiyetler arasındaki farklılığını ortaya koyacaktır.

Dendritlerin ve dendritik çıkıntıların morfolojisinin gelişimsel profilini daha iyi anlamak amacıyla Orner ve arkadaşlarının (2014) sağlıklı fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, somatosensoriyel korteks bölgesinin VI. tabakasında yer alan piramidal nöronlar analiz edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, hayvanlar olgunlaştıkça dendrit uzunluğunun ve dendritik çıkıntı yoğunluğunun azaldığı ve mantar tip dendritik

çıkıntılarının arttığı görülmüştür. Dendritik çıkıntılarının statik olmadığı ve morfolojisinin zamanla değiştiği göz önüne alındığında, genetik absans epilepsili sıçanlarda normal yaşlanma ile birlikte görülen morfolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla mevcut çalışmamız yaş ve cinsiyet parametreleri de eklenerek genişletilebilir.

Hem epilepsili insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hem de epilepsinin deneysel modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenen dendritik anormallikler, dendritlerin ve dendritik çıkıntılarının patofizyolojik mekanizmayı temsil ettiğini gösterir. Ancak tespit edilen dendritik anormalliklerin, epileptik nöbetlerin sebebine veya sonucuna olan bağlılığı belirsizdir (Wong ve Guo, 2013). Bu bağlamda yetişkin sıçanların kullanıldığı çalışmamıza henüz absans nöbetlerin ortaya çıkmadığı yenidoğan GAERS sıçanların dahil edilmesi, gözlenen dendritik anormalliklerin absans epilepsinin sebebi ile mi yoksa sonucu ile mi ilişkili olduğu hakkında fikir verecektir (Depaulis ve ark., 2016).

Özetle Wistar ve GAERS sıçanların somatosensoriyel korteks ve hippocampus bölgelerinde bulunan piramidal nöronların morfolojisinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Her iki bölgede, GAERS sıçanlara ait dendritlerin dallanmasında, toplam uzunluğunda ve dendritik çıkıntı yoğunluğunda artış gözlenmiştir. Bununla birlikte yalnızca hippocampus bölgesinde, GAERS sıçanlara ait dendritlerin güdük tip dendritik çıkıntı sayısında artış görülmüştür. Genetik absans epilepsili sıçanlara ait dendritlerin ve dendritik çıkıntılarının tutarlı morfolojik özellikler sergilemesi, absans epilepsili insanlarda nöroplastik değişiklikleri destekleyici niteliktedir. Dendritik plastisite ve reorganizasyona işaret eden bu morfolojik değişiklikler, absans epilepsinin hücresel temelini daha iyi kavranmasına hizmet eder. Dolayısıyla bu çalışma, absans epilepside piramidal nöronların muhtemel fonksiyonel farklılıklarını tespit etmek için anatomik bir temel oluşturacaktır.

8. KAYNAKLAR

Akman O, Demiralp T, Ates N, Onat FY. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy. *Epilepsy Research*. 2010; 89(2-3): 185-193.

Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 7. basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020.

Arifoğlu Y. *Her Yönüyle Anatomi*. 3. basım. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.

Balıkçı A. Epilepsili Sıçanlarda Taktıl Uyarıların Nöroanatomik, Davranışsal ve Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2018, Kocaeli (Danışman: Doç. Dr. G İlbay, Doç. Dr. S Köktürk).

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 3rd edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Belichenko PV, Sourander P, Malmgren K, Nordborg C, von Essen C, Rydenhag B, Lindström S, Hedström A, Uvebrant P, Dahlström A. Dendritic morphology in epileptogenic cortex from TRPE patients, revealed by intracellular Lucifer Yellow microinjection and confocal laser scanning microscopy. *Epilepsy Research*. 1994; 18(3): 233-247.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiological Reviews*. 2009; 89(3): 847-885.

Blümcke I, Zusratter W, Schewe JC, Suter B, Lie AA, Riederer BM, Meyer B, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD. Cellular Pathology of Hilar Neurons in Ammon's Horn Sclerosis. *The Journal of Comparative Neurology*. 1999; 414(4): 437-453.

Bothwell S, Meredith GE, Phillips J, Staunton H, Doherty C, Grigorenko E, Glazier S, Deadwyler SA, O'Donovan CA, Farrell M. Neuronal Hypertrophy in the Neocortex of Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 2001; 21(13): 4789-4800.

Calabrese B, Wilson MS, Halpain S. Development and Regulation of Dendritic Spine Synapses. *Physiology*. 2006; 21: 38-47.

Chahboune H, Mishra AM, DeSalvo MN, Staib LH, Purcaro M, Scheinost D, Papademetris X, Fyson SJ, Lorincz ML, Crunelli V, Hyder F, Blumenfeld H. DTI abnormalities in anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *Neuroimage*. 2009; 47(2): 459-466.

Chen Y, Parker WD, Wang K. The role of T-type calcium channel genes in absence seizures. *Frontiers in Neurology*. 2014; 5:45.

Chidambaram SB, Rathipriya AG, Bolla SR, Bhat A, Ray B, Mahalakshmi AM, Manivasagam T, Thenmozhi AJ, Essa MM, Guillemin GJ, Chandra R, Sakharkar MK. Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019; 92: 161-193.

Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Research Bulletin*. 2014; 103: 18-28.

Coppola A, Moshe SL. Animal models. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012; 107: 63-98.

Çarçak N, Ferrandon A, Koning E, Aker RG, Özdemir O, Onat FY, Nehlig A. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(1): 33-43.

DeFelipe J, Farinas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progress in Neurobiology*. 1992; 39(6): 563-607.

Depaulis A, Charpier S. Pathophysiology of absence epilepsy: Insights from genetic models. *Neuroscience Letters*. 2018; 667: 53-65.

Depaulis A, David O, Charpier S. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016; 260: 159-174.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Jr JE, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-482.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522-530.

Forrest MP, Parnell E, Penzes P. Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018; 19(4): 215-234.

Gage GJ, Kipke DR, Shain W. Whole Animal Perfusion Fixation for Rodents. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; (65): 3564.

Gobbo D, Scheller A, Kirchhoff F. From Physiology to Pathology of Cortico-Thalamo-Cortical Oscillations: Astroglia as a Target for Further Research. *Frontiers in Neurology*. 2021; 12: 661408.

Guilhoto LM. Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics? *Seizure*. 2017; 44: 53-57.

Hering H, Sheng M. Dendritic spines: structure, dynamics and regulation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001; 2(12): 880-888.

Hotulainen P, Hoogenraad CC. Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *The Journal of Cell Biology*. 2010; 189(4): 619-629.

Howland RD, Mycek MJ. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology Çeviren: Onat F, Gören Z, Karaalp A. Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji. 3. basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2009.

Ingham CA, Hood SH, Arbuthnott GW. Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Research*. 1989; 503(2): 334-338.

Isokawa M, Levesque MF. Increased NMDA responses and dendritic degeneration in human epileptic hippocampal neurons in slices. *Neuroscience Letters*. 1991; 132(2): 212-216.

Isokawa M. Remodeling Dendritic Spines of Dentate Granule Cells in Temporal Lobe Epilepsy Patients and the Rat Pilocarpine Model. *Epilepsia*. 2000; 41: S14-S17.

İzci Y, Erbaş YC. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşirurji Dergisi*. 2015; 25(3): 287-295.

Jafarian M, Alipour ME, Karimzadeh F. Experimental Models of Absence Epilepsy. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2020; 11(6): 715-726.

Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW. Spine Loss and Other Persistent Alterations of Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites in a Model of Early-Onset Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 1998; 18(20): 8356-8368.

Karpova AV, Bikbaev AF, Coenen AML, Luijtelaa GV. Morphometric Golgi study of cortical locations in WAG/Rij rats: the cortical focus theory. *Neuroscience Research*. 2005; 51(2): 119-128.

Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends in Neurosciences*. 2003; 26(7): 360-368.

Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics* Çeviren: Akçay T. *Nelson Pediatri*. 19. basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2015.

Knierim JJ. The hippocampus. *Current Biology*. 2015; 25(23): R1116-R1121.

Kropf E, Syan SK, Minuzzi L, Frey BN. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2019; 41(3): 261-269.

Lanoue V, Cooper HM. Branching mechanisms shaping dendrite architecture. *Developmental Biology*. 2019; 451(1): 16-24.

Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. 2012; 463(1): 201-212.

London M, Häusser M. Dendritic Computation. *Annual Review of Neuroscience*. 2005; 28: 503-532.

Luijtelaa GV, Oijen GV. Establishing Drug Effects on Electrographic Activity in a Genetic Absence Epilepsy Model: Advances and Pitfalls. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11: 395.

Luijtelaa GV, Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: The contribution of genetic models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2006; 30(7): 983-1003.

Luijtelaa GV, Zobeiri M, Lüttjohann A, Depaulis A. Experimental Treatment Options in Absence Epilepsy. *Current Pharmaceutical Design*. 2017; 23(37): 5577-5592.

Maiti P, Manna J, Ilavazhagan G, Rossignol J, Dunbar GL. Molecular regulation of dendritic spine dynamics and their potential impact on synaptic plasticity and neurological diseases. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015; 59: 208-237.

Manning JPA, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2003; 24(10): 542-549.

Manning JPA, Richards DA, Leresche N, Crunelli V, Bowery NG. Cortical-area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience*. 2004; 123(1): 5-9.

Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *Journal of Neural Transmission*. 1992; 35: 37-69.

Martinez-Cerdeno V. Dendrite and spine modifications in autism and related neurodevelopmental disorders in patients and animal models. *Developmental Neurobiology*. 2017; 77(4): 393-404.

McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*. 2001; 63: 815-846.

Meeren H, van Luijtelaar G, da Silva FL, Coenen A. Evolving Concepts on the Pathophysiology of Absence Seizures: The Cortical Focus Theory. *Archives of Neurology*. 2005; 62(3): 371-376.

Meeren HKM, Pijn JPM, Luijtelaar ELJMV, Coenen AML, da Silva FHL. Cortical Focus Drives Widespread Corticothalamic Networks during Spontaneous Absence Seizures in Rats. *The Journal of Neuroscience*. 2002; 22(4): 1480-1495.

Meeren HKM, Veening JG, Mödersheim TAE, Coenen AML, van Luijtelaar G. Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: Dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles. *Experimental Neurology*. 2009; 217(1): 25-37.

Mong JA, Roberts RC, Kelly JJ, McCarthy MM. Gonadal Steroids Reduce the Density of Axospinous Synapses in the Developing Rat Arcuate Nucleus: An Electron Microscopy Analysis. 2001; 432(2): 259-267.

Multani P, Myers RH, Blume HW, Schomer DL, Sotrel A. Neocortical Dendritic Pathology in Human Partial Epilepsy: A Quantitative Golgi Study. *Epilepsia*. 1994; 35(4): 728-736.

Onat FY, van Luijtelaar G, Nehlig A, Snead 3rd OC. The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Research*. 2013; 103(2-3): 111-123.

Orner DA, Chen CC, Orner DE, Brumberg JC. Alterations of dendritic protrusions over the first postnatal year of a mouse: an analysis in layer VI of the barrel cortex. *Brain Structure and Function*. 2014; 219(5): 1709-1720.

Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology Çeviren: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Netter Temel Histoloji. 1. basım, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara; 2009.

Ozan H. Ozan Anatomi. 3. basım. Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri; 2014.

Patt S, Gertz HJ, Gerhard L, Cervos-Navarro J. Pathological changes in dendrites of substantia nigra neurons in Parkinson's disease: a Golgi study. *Histology and Histopathology*. 1991; 6(3): 373-380.

Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 15th edition. Munich: Elsevier GmbH; 2011.

Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th edition. Elsevier Academic Press; 2005.

Payeur A, Beique JC, Naud R. Classes of dendritic information processing. *Current Opinion in Neurobiology*. 2019; 58: 78-85.

Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*. 2011; 14(3): 285-293.

Pinault D. Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5-9 Hz oscillations. *The Journal of Physiology*. 2003; 552(Pt 3): 881-905.

Poirazi P, Papoutsi A. Illuminating dendritic function with computational models. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 21(6): 303-321.

Polack PO, Guillemain I, Hu E, Deransart C, Depaulis A, Charpier S. Deep Layer Somatosensory Cortical Neurons Initiate Spike-and-Wave Discharges in a Genetic Model of Absence Seizures. *The Journal of Neuroscience*. 2007; 27(24): 6590-6599.

Polack PO, Mahon S, Chavez M, Charpier S. Inactivation of the Somatosensory Cortex Prevents Paroxysmal Oscillations in Cortical and Related Thalamic Neurons in a Genetic Model of Absence Epilepsy. *Cerebral Cortex*. 2009; 19(9): 2078-2091.

Qiao H, Li MX, Xu C, Chen HB, An SC, Ma XM. Dendritic Spines in Depression: What We Learned from Animal Models. *Neural Plasticity*. 2016.

Richards DA, Morrone LA, Bowery NG. Hippocampal extracellular amino acids and EEG spectral analysis in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*. 2000; 39(12): 2433-2441.

Rocheffort NL, Konnerth A. Dendritic spines: from structure to in vivo function. *EMBO Reports*. 2012; 13(8): 699-708.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512-521.

Scheibel ME, Crandall PH, Scheibel AB. The Hippocampal-Dentate Complex in Temporal Lobe Epilepsy: A Golgi Study. *Epilepsia*. 1974; 15(1): 55-80.

Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Head, Neck and Neuroanatomy (THIEME Atlas of Anatomy). 2nd edition. Thieme Medical Publishers, Inc; 2016.

Serikawa T, Mashimo T, Kuramoro T, Voigt B, Ohno Y, Sasa M. Advances on genetic rat models of epilepsy. *Experimental Animals*. 2015; 64(1): 1-7.

Shors TJ, Chua C, Falduto J. Sex Differences and Opposite Effects of Stress on Dendritic Spine Density in the Male Versus Female Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2001; 21(16): 6292-6297.

Sirvancı S, Meshul CK, Onat F, San T. Glutamate and GABA immunocytochemical electron microscopy in the hippocampal dentate gyrus of normal and genetic absence epilepsy rats. *Brain Research*. 2005; 1053(1-2): 108-115.

Sirvancı S, Meshul CK, Onat F, San T. Immunocytochemical analysis of glutamate and GABA in hippocampus of genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Brain Research*. 2003; 988(1-2): 180-188.

Sitnikova E. Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review). *Epilepsy Research*. 2010; 89(1): 17-26.

Sitnikova E, Luijtelaar GV. Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats. *Brain Research*. 2004; 1012(1-2): 127-137.

Spigelman I, Yan XX, Obenaus A, Lee EY, Wasterlain CG, Ribak CE. Dentate granule cells form novel basal dendrites in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 1998; 86(1): 109-120.

Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st edition. London: Elsevier Limited; 2016.

Stein IS, Zito K. Dendritic Spine Elimination: Molecular Mechanisms and Implications. *Neuroscientist*. 2019; 25(1): 27-47.

Stephens B, Mueller AJ, Shering AF, Hood SH, Taggart P, Arbuthnott GW, Bell JE, Kilford L, Kingsbury AE, Daniel SE, Ingham CA. Evidence of a breakdown of corticostriatal connections in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2005; 132(3): 741-754.

Suzuki F, Makiura Y, Guilhem D, Sorensen JC, Onteniente B. Correlated Axonal Sprouting and Dendritic Spine Formation during Kainate-Induced Neuronal Morphogenesis in the Dentate Gyrus of Adult Mice. *Experimental Neurology*. 1997; 145(1): 203-213.

Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 24. basım. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2021.

Tatu L, Vuillier F. Structure and Vascularization of the Human Hippocampus. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. 2014; 34: 18-25.

Tavosanis G. Dendrite enlightenment. *Current Opinion in Neurobiology*. 2021; 69: 222-230.

Thijs RD, Surges R, O'Brien, TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019; 393(10172): 689-701.

Von Campe G, Spencer DD, De Lanerolle NC. Morphology of Dentate Granule Cells in the Human Epileptogenic Hippocampus. *Hippocampus*. 1997; 7(5): 472-488.

Wang X, Stewart L, Cortez MA, Wu Y, Velazquez JLP, Liu CC, Shen L, Snead 3rd OC. The circuitry of atypical absence seizures in GABA(B)R1a transgenic mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2009; 94(1): 124-130.

Westrum LE, White LE, Ward AA. Morphology of the Experimental Epileptic Focus. *Journal of Neurosurgery*. 1964; 21: 1033-1046.

Wong M, Guo D. Dendritic spine pathology in epilepsy: cause or consequence? *Neuroscience*. 2013; 251: 141-150.

Yavuz M, Aydın B, Çarçak N, Onat F. Decreased Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel 2 Activity in a Rat Model of Absence Epilepsy and the Effect of ZD7288, an Ih Inhibitor, on the Spike-and-Wave Discharges. *Pharmacology*. 2022; 10: 1-8.

Yıldırım M. Resimli Sistemantik Anatomi. 1. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.

Yuste R. Dendritic Spines. Massachusetts Institute of Technology; 2010.

Yuste R, Majewska A. On the Function of Dendritic Spines. *The Neuroscientist*. 2001; 7(5): 387-395.

Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz AM, Zhang J, Montine KS, Samii A, Deutch AY, Montine TJ. Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(3): 545-547.



Kongre Bildirisi

Yazı S, Şehirli ÜS, Gülhan R, Onat F, Kirazlı Ö. Wistar ve Genetik Absans Epilepsili (GAERS) Sıçanlarda Dendrit Morfolojisinin İncelenmesi. 19. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Online: 21-23 Kasım 2021. (Sözlü)

Yazi S, Sehirli US, Gulhan R, Onat F, Kirazli O. Evaluation of Dendrite Morphology in Wistar and Genetic Absence Epileptic (GAERS) Rats. 13th FENS Forum of Neuroscience, Paris: 9-13 July 2022. (Poster)



SS-62

Wistar ve genetik absans epilepsili (GAERS) sıçanlarda dendrit morfolojisinin incelenmesi

Sevdenur Yazı¹, Ümit S. Şehirli¹, Rezzan Gülhan², Filiz Onat³, Özlem Kirazlı¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAC: Nöbet sırasında beyin epileptik bölgesindeki postsinaptik hücrelerde görülen yoğun sinaptik aktivasyon, nöronlar üzerinde morfolojik değişikliklere sebebiyet verir. Bu morfolojik değişikliklerin ortaya çıktığı nöronal yapılar, sinaptik iletide önemli rolü olan dendritler ve dendritik çıkıntılardır. Çalışmanın amacı, Wistar ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) sıçanların somatosensoriyel korteks ve hipokampus bölgelerinde bulunan piramidal nöronlara ait dendrit ve dendritik çıkıntıların morfolojik özelliklerini incelemektir.

YÖNTEM: Çalışmamızda GAERS (n=4) ve Wistar (n=4) sıçan kullanıldı. Sıçanlara transkardiyak perfüzyon uygulandı. Elde edilen beyin dokuları FD Rapid GolgiStain Kit kullanılarak boyama işlemine tabi tutuldu. Kriyostat yardımıyla 200 µm kalınlığında koronal kesitler alındı. Işık mikroskobu ve Neurolucida 360 yazılımı kullanılarak somatosensoriyel korteks ve hipokampus bölgelerinde bulunan piramidal nöronlar incelendi. Nöronların hücre gövdeleri, apikal ve bazal dendritlerin dallanmaları ve uzunlukları, dendritik çıkıntı şekilleri ve yoğunlukları analiz edildi. GraphPad Prism ve unpaired t test kullanılarak elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

BULGULAR: Yapılan ön çalışma sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde somatosensoriyel korteks bölgesindeki primer dendrit sayısı (p=0.0207), toplam dendrit nod sayısı (p=0.0279), toplam dendrit sonlanma sayısı (p=0.0044), toplam dendrit uzunluğu (p=0.0032) ve dendritik çıkıntı yoğunluğu (p=0.0015) GAERS sıçanlarda anlamlı bir artış göstermiştir. Benzer şekilde hipokampus bölgesindeki primer dendrit sayısı (p=0.0492), toplam dendrit nod sayısı (p=0.0114), toplam dendrit sonlanma sayısı (p=0.0052), toplam dendrit uzunluğu (p=0.0021) ve dendritik çıkıntı yoğunluğu (p=0.0251) GAERS sıçanlarda Wistar sıçanlara göre anlamlı bir artış göstermiştir.

SONUÇ: Genetik absans epilepsili sıçanların somatosensoriyel korteks bölgesinin derin tabakalarındaki dendrit sayısı, dallanmaları, uzunlukları ve dendritik çıkıntı yoğunluklarında saptanan artış bölgenin yüzeyel tabakalarında yapılan çalışmalarla uyumlu çıkmıştır. Hipokampus bölgesindeki dendrit sayısı, dallanmaları, uzunlukları ve dendritik çıkıntı yoğunluklarında saptanan artış ise genetik absans epilepsili sıçanların hipokampus bölgesinde analiz edilen ilk parametrelerdir.

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TYL-2021-10244 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: absans epilepsi, dendrit, dendritik çıkıntı, GAERS

BOARD NUMBER: S01-571

EVALUATION OF DENDRITE MORPHOLOGY IN WISTAR AND GENETIC ABSENCE EPILEPTIC (GAERS) RATS

POSTER SESSION 01 - SECTION: EPILEPSY & SEIZURES

Sevdenur Yazı¹, Umit S. Sehirli¹, Rezzan Gulhan², Filiz Onat³, Ozlem Kirazli¹

¹Marmara University, Department Of Anatomy, School Of Medicine, Istanbul, Turkey, ²Marmara University, Department Of Medical Pharmacology, School Of Medicine, Istanbul, Turkey, ³Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, Department Of Medical Pharmacology, School Of Medicine, Istanbul, Turkey

Aims The aim of the study is to examine the morphological features of dendrites and dendritic spines of pyramidal neurons in somatosensory cortex and hippocampus of Wistar and GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) rats. **Methods** GAERS (n=5) and Wistar (n=5) rats were sacrificed by transcardial perfusion method. Brain tissues were stained using the FD Rapid GolgiStain Kit. Coronal sections of 200 μ m thickness were obtained with cryostat. Pyramidal neurons in deep layers of the somatosensory cortex and CA1 region of the hippocampus were examined using light microscope and Neurolucida 360 software. Branching and length of apical dendrite and basal dendrites, and types and densities of dendritic spines were analyzed. **Results** Statistically the total number of dendrite nodes ($p=0.0053$, $p=0.0047$), the total number of dendrite segments (dendritic arborization) ($p=0.0036$, $p=0.0036$), the total number of dendrite terminations ($p=0.0033$, $p=0.0029$), the total dendrite length (μ m) ($p=0.0002$, $p=0.0007$) and the dendritic spine density ($1/\mu$ m) ($p=0.0168$, $p=0.0120$) of the somatosensory cortex and the hippocampus were significantly higher in GAERS rats, respectively. When dendritic spine types were evaluated separately, stubby type dendritic spines in the hippocampus were found to be significantly higher in GAERS rats compared to Wistar rats ($p=0.0204$). **Conclusions** It was concluded that intense synaptic activation seen in postsynaptic cells in the somatosensory cortex and hippocampus in GAERS causes changes in the dendrite morphology of pyramidal neurons. This study was supported by Marmara University Scientific Research Projects Commission (TYL-2021-10244). **Keywords** Absence epilepsy, GAERS, dendrite, dendritic spine