T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA STATUS EPİLEPTİKUS SONRASI SİNAPTİK PLASTİSİTE VE DAVRANIŞ, ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Fatih GÖL

KAYSERİ–2018

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA STATUS EPİLEPTİKUS SONRASI SİNAPTİK PLASTİSİTE VE DAVRANIŞ, ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Mehmet Fatih GÖL

Danışman
Prof. Dr. Füsun F. ERDOĞAN

Bu proje Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Tarafından TTU-2016-6642 nolu kodla desteklenmiştir

KAYSERİ–2018

‘‘İnsanlar üzüntüleri, ağrıları, kaygıları ve korkuları kadar mutluluklarının, sevinçlerinin, kahkahalarının ve şakalarının da beyinlerinden ama yalnızca beyinlerinden kaynaklandığını bilmelidir. Onun sayesinde düşünür, görür, işitir ve iyiyi kötüden, güzeli çirkinden, hoşa gideni gitmeyenden ayırt edebiliriz.”

Hippocrates- M.Ö. 5. Yüzyıl

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan, bilgisiyle ve önerileriyle beni yönlendiren, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Füsun Ferda ERDOĞAN'a,

Kliniğinde çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Meral Mirza' ya,

Eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli tüm hocalarım'a,

Tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL'a,

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Kezban KORKMAZ BAYRAMOV ve Ecmel MEHMETBEYOĞLU' na,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her koşulda yanımda olan, evlatları olmaktan gurur duyduğum canım annem ve babama,

Eğitimim süresince gösterdikleri destek, anlayış ve hoşgörü için sevgili eşim Deniz'e ve biricik oğlum Barış Alp'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Fatih GÖL

Ocak 2018, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLOLAR LİSTESİ v

ŞEKİLLER LİSTESİ vi

ÖZET viii

ABSTRACT x

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. EPİLEPSİ 3

2.1.1. Epilepsinin Tarihçesi 3

2.1.2. Epilepsi Epidemiyolojisi 4

2.1.3. Epilepsilerde Sınıflandırma 5

2.2. STATUS EPİLEPTİKUS 8

2.2.2 Status Epileptikus Etiyolojisi 9

2.2.3. Status Epileptikus Fizyopatolojisi 10

2.3. EPİLEPTİK NÖBETLER 12

2.3.1. Nöroplasite 13

2.3.2. Sinaptogenez ve Sinaptik Plastisite 13

2.3.3. Sinaptik Plastisitede Rol Alan Genler 14

2.3.3.1. Nörotrofinler 16

2.3.3.1.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 16

2.3.3.2. Anında-Erken Cevap Genleri (IEGs) 20

2.3.3.3. Kinezin Aile üyesi 17(KIF17) 26

2.3.3.4. Tümör nekroz faktör Alfa(Tnf-α) 28

2.3.3.5. Kalsinörin A Alfa (PPP3CA) 29

2.3.3.6 *Mitojenle-Etkinleşen Protein Kinaz* (MAPK) 29

2.3.3.8. Nükleer Reseptör Altailesi 4 Grup A Üye 1 (NR4A1) 31

2.3.3.9 Adenilat Siklaz 8 (ADCY8) 32

2.4. NÖBET VE SİNAPTİK PLASTİSİTE 33
2.5. ÖĞRENME VE BELLEK 33
2.5.1. Öğrenme ve Öğrenme Tipleri 33
2.5.1.1. Bağlantılı Olmayan Öğrenme (Nonassosiatif Öğrenme) 34
2.5.1.2. Bağlantılı Öğrenme (Assosiatif Öğrenme) 34
2.5.2. Bellek ve Evreleri 34
2.5.3 Uzun Süreli Potansiyasyon ve Uzun Süreli Depresyon 35
2.5.4. Hipokampus 36
2.5.4.1. Hipokampusun Anatomisi 37
2.6. UZAMIŞ EPİLEPTİK NÖBETLER, KOGNİSYON VE MATÜR VE İMMATÜR BEYİNDE ETKİLERİ 38
2.7. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ 41
2.7.1. Kindling Modeli 41
2.7.1.1. Elektriksel Kindling Modeli 41
2.7.1.2. Kimyasal Kindling Modeli 42
2.7.2. Status Epileptikus Modeli 42
2.7.3. Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Nöbet Modeli 42
2.8. DAVRANIŞ TESTLERİ 43
2.8.1. Açık Alan Testi (Open Field Area) 43
2.8.2. Morrıs Su Tankı (Morris Water Maze) 44
3. GEREÇ ve YÖNTEM 46
3.1. DENEY HAYVANLARI 46
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ 47
3.3. STATUS EPİLEPTİKUS OLUŞTURULMASI 48
3.4. DAVRANIŞ TESTLERİ 48
3.4.1.Açık Alan Düzeneği (Open Field Area) 48
3.4.2. Morris Su Tankı (Morris Water Maze) 49
3.5. HİPOKAMPAL DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ 50

3.5.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar....50
3.5.2. Deneylerde Kullanılan Malzemeler....50
3.5.3. RNA İzolasyonu....51
3.5.4. cDNA izolasyonu....51
3.5.5. Real Time PCR....52
3.6. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKLER....53
4. BULGULAR....55
4.1 AĞIRLIK, NÖBET LATANSI VE ENJEKSİYON SAYISININ KARŞILAŞTIRILMASI....55
4.2. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI....56
4.3. HAFIZA VE UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSI....57
4.4. SİNAPTİK PLASTİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ....58
5. TARTIŞMA....69
6. SONUÇLAR....83
KAYNAKLAR....87
TEZ ONAY SAYFASI....123

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Nöbet tiplerinin sınıflandırılması 6
Tablo 2. Yeni nöbet tipleri 6
Tablo 3. Yeniden adlandırma(ILAE 2017) 7
Tablo 4. Status tanımları 9
Tablo 5. Status epileptikus etiyolojisi 10
Tablo 6.Sinaptik plastisite fonksiyonel gen grupları 15
Tablo 7. Çalışma dizaynı 47
Tablo 8. Genomik DNA ayırma miksi 52
Tablo 9. Reverse transkripsiyon miksi 52
Tablo 10. Gerçek Zamanlı PCR Hazırlanması 53
Tablo 11. Roche LightCycler 480II Real Time PCR Programı 53
Tablo 12. Sıçanların ağırlıkları 55
Tablo 13. Enjeksiyon sayısı ve nöbet latansı 56
Tablo 14. Kontrol ve deney gruplarının açık alan testi parametreleri 56
Tablo 15. Morris su tankı testinde günlere göre hedefi bulma süresi 57
Tablo 16. Morris su tankı testinde günlere göre yüzme hızı (cm/sn) 57
Tablo 17. Morris su tankı testinde günlere ve gruplara göre yüzme mesafesi (cm) 58
Tablo 18. Morris su tankı testinde hedef kadranda geçirilen süre (%) 58
Tablo 19. Status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(yavru) 59
Tablo 20. Status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(erişkin) 64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. BDNF'nin sentezi, trafiği ve reseptör sinyali 18
Şekil 2. ARC transkripsiyonel regülasyonu, taşınması ve yerleştirilmesi 25
Şekil 3. Glutamat reseptörleri ve sinaptik plastisite 30
Şekil 4. Öğrenme bellek 35
Şekil 5. Hipokampüs anatomisi 37
Şekil 6. Açık alan testi (Open field area) 44
Şekil 7. Morris su tankı (Morris water maze) 45
Şekil 8. ARC ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 60
Şekil 9. BDNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 60
Şekil 10. MAPK1 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 61
Şekil 11. NR4A1 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 61
Şekil 12. PPP3CA ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 62
Şekil 13. RGS2 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 62
Şekil 14. TNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) 63
Şekil 15. ADCY8 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) 64
Şekil 16. BDNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) 65
Şekil 17. EGR4 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) 65
Şekil 18. KIF17 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) 66

Şekil 19. Sinaptik Plastisite ile ilişkili genlerinin clustergram analizi(yavru) 67
Şekil 20. Sinaptik Plastisite ile ilişkili genlerinin clustergram analizi(erişkin) 68
Şekil 21. Plastitede kritik peryot 74

RATLARDA STATUS EPİLEPTİKUS SONRASI SİNAPTİK PLASTİSİTE VE DAVRANIŞ, ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç:Çalışmada yavru sıçanlara status epileptikus(SE) sonrası açık alan ve morris sulabirenti testi uygulanarak kognitif, davranış değişikliklerinin incelenmesi ve SE sonrası sinaptik plastisite gen ekspresyonundaki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: 30 adet yavru(12 günlük) sıçan çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilensıçanlar kontrol ve status epileptikus grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney gruplarına(12.günlük) pentilentetrazol(PTZ) ile SE oluşturuldu. Kontrol grubu; erişkin kontrol (n=7) ve yavru kontrol (n=7) grubu olarak, status epileptikus grubu ise erişkin status epileptikus (n=8) ve yavru status epileptikus (n=8) grubu olarak gruplara ayrıldı.Yavru (22 günlük) olan deney ve kontrol grubundaki sıçanlarda sinaptik plastisiteyi değerlendirmek amacıyla davranışsal testler uygulanmadan, erişkin(72 günlük) sıçanlara açık alan ve morris su labirenti testi uygulandıktansonra Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi'inde hipokampustan doku örnekleri hazırlanarak sinaptik plasitisite gen ekspresyonları değerlendirildi ve gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: SE sonrası erişkin sıçanlarda yapılan hafıza, öğrenme ve belleği değerlendiren davranışsal testlerde deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. SE sonrası sinaptik plastisite genlerinin ekspresyonu değerlendirildiğinde: yavru sıçanlarda kontrol ve deney grupları arasında ARC, BDNF, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; erişkin sıçanlarda kontrol grubu ve deney grubu arasında ADCY8, BDNF, EGR4, KIF17 gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç:Çalışmamızda PTZ ile indüklenen SE sonrası davranış testlerinde anlamlı bozulma izlenmemesine rağmen, moleküler düzeyde öğrenme-bellek ve sinaptik plastisite rol oynayan gen ekspresyonlarında anlamlı farklılık izlendi. Tüm bunlar SE sonrası klinik olarak davranış, öğrenme-bellekte bozulma olmadan, gen ekspresyonu

düzeydeki bozulmanın klinikten çok önceleri olduğunu kanıtlar niteliktedir. SE sonrası sinaptik plastisite gen ekspresyonlarında saptadığımız farklılıklar, epileptogenez de yadsınamaz rolü olan sinaptik plastisitenin hangi basamakları üzerinde sorun olabileceğini göstermekte ve geleceğe ışık tutmaktadır. Bulgularımız değerlendirildiğinde çalışmamızdaki gen ekspresyon ürünlerinin potansiyel biyoişaretleyici olabileceği düşünülebilir ancak epileptogenez dinamik bir süreçtir ve tek bir mekanizmayla açıklanamaz. Gelecekte epileptogeneze yönelik yeni çalışmaların yapılması ve bizim ekspresyonlarında farklılık saptadığımız genlere spesifik çalışmaların dizayn edilmesi epilepside sinaptik plastisiteyi ve epileptogenezi daha iyi aydınlatacaktır.

Anahtar Kelimeler: Status epileptikus, immatür rat, kognitif ve davranış değişiklikleri, sinaptik plastisite gen ekspresyonu

ASSESSMENT OF SYNAPTIC PLASTICITY AND BEHAVIOUR, LEARNING, MEMORY AFTER STATUS EPILEPTICUS IN RATS

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the cognitive, behavioral changes and changes in synaptic plasticity gene expression after status epilepticus (SE) by applying open area and morris water maze test to the immature rats after SE.

Material and Method: 30 immatur rats (12 days old) were taken to the study. The rats that were included in the study were divided into two groups, the control group and the status epilepticus group. SEs were formed with pentylenetetrazole (PTZ) in the experimental groups (day 12). The control group was divided into adult control group (n = 7) and control group (n = 7) and status epilepticus group as matur status epilepticus (n = 8) and immatur status epilepticus group (n = 8). After applying the open field and morris water maze test to adult (72 days old) rats before behavioral tests were performed to evaluate synaptic plasticity in the experimental and control group rats with a test (22 days old) group, hippopotamus tissue samples were prepared at Erciyes University Genome and Stem Cell Center and synaptic placitis gene expressions were evaluated groups were compared to each other.

Results: There was no statistically significant difference between experimental and control groups in behavioral tests evaluating memory, learning and memory in adult rats after SE. When the expression of synaptic plasticity genes after SE was evaluated, there was a statistically significant difference in the expression of ARC, BDNF, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF genes among control and experimental groups in baby rats; a statistically significant difference was found in ADCY8, BDNF, EGR4, KIF17 gene expressions between control group and experimental group in adult rats.

Conclusion: Although there was no significant deterioration in PTZ-induced post-SE behavioral tests in our study, there was a significant difference in gene expressions involving learning-memory and synaptic plasticity at the molecular level. All this proves that clinically behavior after SE does not deteriorate learning-memory, but that the gene expression level deterioration is a clinically significant preexisting. Differences that we determined in synaptic plasticity gene expressions after SE demonstrate which

steps of synaptic plasticity may have an undeniable role in epileptogenesis and shed light on the future. When our findings are evaluated, it can be assumed that the gene expression products of our study may be potential biomarkers, but epileptogenesis is a dynamic process and can not be explained by a single mechanism. Future studies on epileptogenesis and designing gene-specific studies in which we identify differences in our expressions will better illuminate epileptic synaptic plasticity and epileptogenesis.

Keywords: Status epilepticus, immature rat, cognitive and behavioral changes, synaptic plasticity gene expression

KISALTMALAR

ADCY8 **:** Adenylate Cyclase 8

AMPA **:** α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit

ARC **:** Activity Regulated Cytoskeleton Associated Protein

BDNF **:** Brain Derived Neurotrophic Factor

CA **:**Cornu ammonis

CaMKII **:** calcium/calmodulin-dependent kinase II

CREB **:** cAMP response element binding protein

EGR4 **:** Early Growth Response 4

GABA **:** Gamma-amino butirik asit

GFP **:** Green Fluorescent Protein

IEG **:** Immediate-Early Response Genes

ILAE **:** International League Againist Epilepsy

JKSE **:** Jeneralize konvulzif SE

KCC2 **:** Klor Ko transporter

KIF17 **:** Kinesin Family Member 17

LTD **:** Long Term Depression

LTM **:** Long Term Memory

LTP **:** Long Term Potentiation

MAPK1 **:** Mitogen-Activated Protein Kinase 1

mGluR **:** Metabotropik glutamat reseptörlerinin

MSS **:** Merkezi sinir sistemi

mTOR **:***mammalian target of rapamycin*

NMDA **:** N metil D aspartat

NR4A1 **:** Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 1

PLCγ **:** Fosfolipaz C gamma

PPP3CA **:** Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit Alpha

PTZ **:** Pentilentetrazol

RGS2 **:** Regulator Of G Protein Signaling 2

SE **:** Status epileptikus

TNF **:** Tümör nekroz faktör

TrkB **:** Tropomyosin receptor kinase B

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, gelismiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karsılasılan kronik ve nörolojiksorunlardan biri olup, gerek tek basına gerekse diğer hastalıklarla eşlik eden birsemptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuzyönde etkileyen bir hastalıktır (1).

Epilepsi nöbeti ″beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici kendini sınırlayan bulgu ve belirtiler″ olarak tanımlanmıştır (2). Nöbet bir semptomdur, epilepsi ise nöbetlerin tekrar etme eğilimi gösterdiği kronik bir durumdur.

Status Epileptikus tanımı uzamış nöbet aktivitesi şeklinde yapılabilir. Status epileptikus 30 dakika veya daha uzun süreli nöbet aktivitesi veya arasında bilincin açılmadığı iki veya daha fazla ardışık nöbet olarak tanımlanır (3). Status epileptikus (SE) hafıza, öğrenme ve davranışta bozukluklara neden olabilir. Status epileptikus hayvan modellerinde izlenenebilen birçok anatomik ve fizyolojik değişiklik, insanlardaki SE ile benzer özellikler gösterir. SE sonrası hafıza, öğrenme, davranış ve nöronal hücre ölümü, hücre hasarı mekanizması hayvan modelleri kullanılarak değerlendirilebilir (4).

Epilepsinin hücresel düzeyde mekanizmasını aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen epileptogenez hala bilinmezliğini korumaktadır. Epileptogenezde birden çok mekanizmanın varlığı bu durumda büyük rol oynar.

Epileptogenez kavramını anlamak, moleküler hedefleri saptayabilmek epilepsi tedavisinde esas olacaktır. İnsanlarda epileptogenez çalışmaları çok güç ve etik olmadığından epileptogenezin hayvan modelleri bilimsel ilerleme için çok gereklidir (5). Epileptogenezin hücresel mekanizmaları sayısızdır; hücre kaybı, gliozis, intermediate-erken genlerin artan ekspresyonu (c-fos, c-jun), büyüme faktörlerinin artışı, nörogenez, sinaptogenez, glutamat ve GABA sinyalizasyonunda değişiklikler, inflamatuar aracılar, voltaj kapılı iyon kanallarında değişiklikler ve eksitotoksik antikorlar bunlardan bazılarıdır (6).

Sinaptik plastisite ilk kez 1973 yılında Tom Bliss ve Terje Lomo tarafındansinapsların dayanıklılığında aktiviteye bağlı olarak değisim seklinde tanımlanmıştır.

Beyinde sinirsel ağın oluşması için çok önemli bir yere sahip olan plastisite, duygusalve bilişsel davranışların, öğrenme ve belleğin temelinde yer almaktadır. Yenisinapsların gelişimi, mevcut sinapsların aktiviteye bağlı olarak güçlendirilmesi vesinapsların elenmesinin, plastisitenin temel biçimlerinden olduğu kabul edilmektedir.

Bu özelliklerin en iyi gözlendiği model, öğrenme ve bellek mekanizmalarıdır (7).

Çalışmamızda SE sonrası açık alan ve morris su labirenti testi uygulanarak kognitif, davranış değişikliklerin incelenmesinin yanı sıra SE sonrası sinaptik plastisite gen ekspresyonundaki değişiklikler araştırıldı. GABA inhibitörü olan pentilentetrazol (PTZ) ile SE oluşturulan deney grubu yavru ve erişkin sıçanlar değerlendirilerek yine yavru ve erişkin sıçanlardan oluşan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Erişkin deney ve kontrol grubuna hafıza, öğrenme ve davranış parametrelerini değerlendiren Morris su labirenti ve açık alan testinden oluşan nörofizyolojik testler uygulandı. Hipokampüsten elde edilen doku örneklerinde, öğrenme ve bellek süreci ile sinaptik plastisitede ana olarak rol alan 84 gen ekspresyonu real time PCR ile değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik ve nörolojiksorunlardan biri olup, gerek tek basına gerekse diğer hastalıklarla eşlik eden birsemptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuzyönde etkileyen bir hastalıktır (1).

Epilepsi nöbeti ″beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici kendini sınırlayan bulgu ve belirtiler″ olarak tanımlanmıştır (2). Nöbet bir semptomdur, epilepsi ise nöbetlerin tekrar etme eğilimi gösterdiği kronik bir durumdur. Pratik olarak tekrarlayıcı (iki ya da daha fazla) ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur. Bir günde ortaya çıkan birden fazla nöbet tek nöbet olarak değerlendirilir, status epileptikus tek nöbet olarak değerlendirilir. Febril konvülziyonlar ve yenidoğan nöbetleri bu tanıma dahil değildir. Tek ya da izole nöbetler; 24 saatlik bir sürede tekrarlayan bir ya da daha fazla epilepsi nöbeti olarak tanımlanmıştır. Aktif epilepsi terimi, son beş yıl içerisinde tedavi alıp almamaya bakılmaksızın en az bir nöbet geçiren hastalar için kullanılmaktadır. Son beş yıl içerisinde tedavisiz ya da tedavi altında nöbetsiz olan hastalar için remisyonda epilepsi terimi uygun görülmektedir (8).

2.1.1. Epilepsinin Tarihçesi

Günümüzde kullandığımız epilepsi sözcüğü eski Yunanca' da "yakalamak", "kavramak" anlamlarına gelen "*epilambanein*" eyleminden türetilmiştir ve yalın anlamı "yakalama", "tutma" demektir. Tarih boyunca epileptik nöbetleri ifade etmek için farklı

toplumlarda ve değişik zamanlarda çok sayıda sözcük kullanılmıştır .Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir. Eski Mezopotamya'da "tüm hastalıklar" anlamına gelen ve yaklaşık kırk tabletten oluşan "Sakikku kil" tabletlerinin bir kısmında epilepsi hastalığından bahsedilmiştir. Bu belgeler Türkiye'de Urfa yakınlarında Sultantepe'de bulunan Yeni Asur yazısıyla yazılmış tablet yazıtlardır (M.Ö. 718-612). Diğer tablet ise British Museum' daki Babil koleksiyonunda bulunmaktadır (M.Ö. 1.000). Babilli hekimler epilepsinin sebebi konusunda iblis ve hayaletler ile ilişkili düşünmüşlerdir. Buna rağmen nöbet tiplerini tanımlamak için çalışmışlardır ve az uyumak, duygusal sorunlara sahip olmak gibi sebeplerin epilepsiyi tetiklemesine ilişkin yaklaşımlarda da bulunmuşlardır (9). Hipokrat ise epilepsi üzerine ilk kitabını "Mukaddes Hastalık" ismi ile M.Ö. 400'de yazmıştır. Antik Sümer dilinde ise "düşüren hastalık" anlamında epilepsi hastalığından tabletlerde bahsedilmiştir.

Hindistan'ın tarihsel (M.Ö. 2500-M.S.500) tıp metinlerinin toplandığı *Ayurveda* isimli yapıtın değişik dönemlere ait *Charaka Samhita, Madhava, Nidana* ve *Sustra Samhita* başlıklı bölümlerinde epilepsiden söz edilmektedir (10-12). Çin geleneksel tıbbında epilepsiye ilişkin ilk bilgiler M.Ö.770-M.Ö.221 yılları arasında bir grup hekim tarafından yazılmış iki ciltlik tıbbi dokümanda bulunmaktadır (13). Eski Mısırlıların epilepsiyi tanıdıkları ve "tanrılar tarafından gönderilmiş ve öngörülemez" anlamında "*nesejet*" sözcüğü ile ifade ettikleri papirus kayıtlarında saptanmıştır (14, 15). Bizans döneminde Bergamalı Oribasius (M.S.4 yy) tıbbi metinlerinde epilepsi hastalığından bahsetmiş, nöbetler sırasında yapılması gerekenleri anlatmıştır (16). İslamiyet döneminde iki ünlü hekim İbni Sina (980-1037) ve Muhammed İbn Zekeriaya el Razi'nin (865-925) önemli çalışmaları olmuştur.İbni Sina, epilepsi tedavisine daha bilimsel yaklaşmış ve 12. Yy' da kitabı Latinceye çevrilerek Avrupa'da ve Orta Doğuda başyapıt olarak değerlendirilmiştir (16). Günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullandığımız sar'a″ sözcüğü Arapça kökenlidir ve ″yere serme″ anlamına gelmektedir. Türklerin tarihte epilepsiyi tanımlamakta kullandıkları yazılı ilk sözcük ″ talgan″ ya da ″talgan ig″ olup Kaşgarlı Mahmud'un XI. Yüzyılda yazdığı Divanü Lügat-it Türk adlı açıklamalı sözlüğünde sar'a karşılığı verilmektedir (17).

2.1.2. Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayırımı ve yaş sınırı tanımadığını

göstermektedir. Ancak epilepsi epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Epilepsi prevalans ve insidans değerleri öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığı daha yüksek bulunmaktadır (18). Bu anlaşılabilir bir bulgudur. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık ile ilgili altyapı yetersizlikleri semptomatik özellikle perinatal sebeplere bağlı olarak epilepsi oranlarının artmasına yol açmaktadır (19).

Gelişmiş ülkelerde genellikle insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmektedir (18). Çok farklı sonuçlar olmasına rağmen gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansı 6/1000 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir (19).

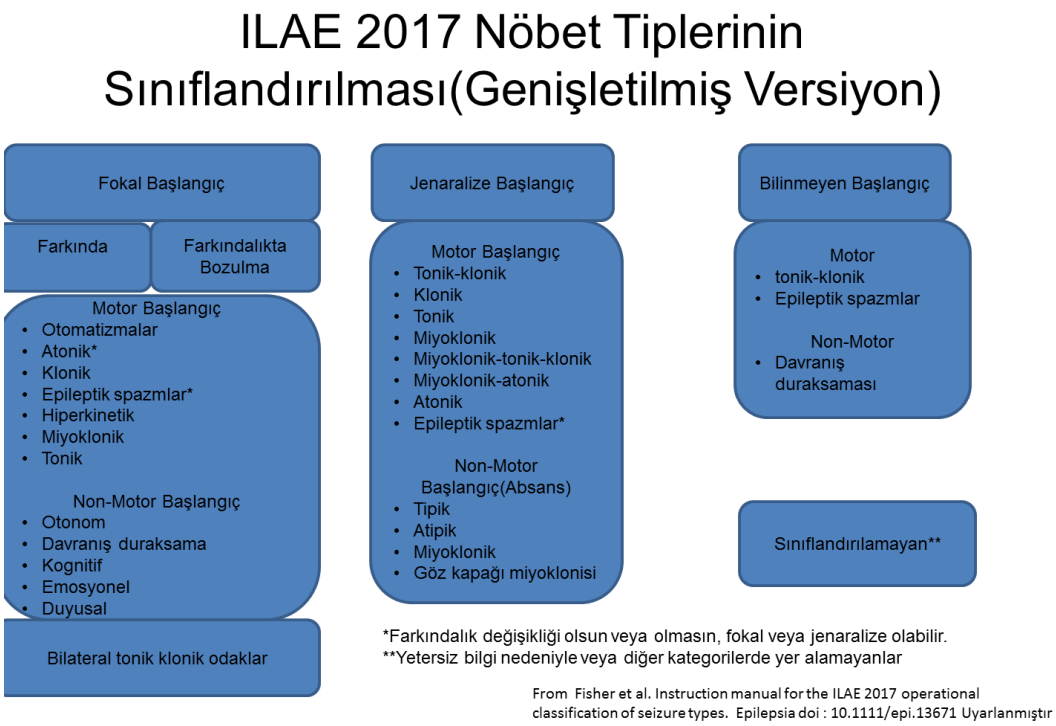
2.1.3. Epilepsilerde Sınıflandırma

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaşma Topluluğu (“International League Against Epilepsy”- ILAE) sınıflama komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması, tüm dünyada genel kabul görmüştür. Bu sayede nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşumu sağlanmıştır (20, 21). Ancak günümüzde nöbet fenomeninin anatomik temellerinin anlaşılması video EEG’nin yaygın kullanımı ve cerrahi öncesi yapılan sofistike araştırmalarla sağlanan ilerleme sayesinde oldukça gelişmiştir ve zaman içerisinde 1981’de önerilen klinik ve elektrografik sınıflaması bu yeni bilgi birikimi sonucunda yetersiz hale gelmiştir. 1998’de Lüders ve ark. tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması (Semiological Seizure Classification, SSC) bu boşluğu doldurmaya yöneliktir (22). ILAE tarafından böyle bir sınıflamanın gerekliliği kabul edilmekle birlikte yaygın kullanımı için kesin bir uzlaşı sağlanamamıştır

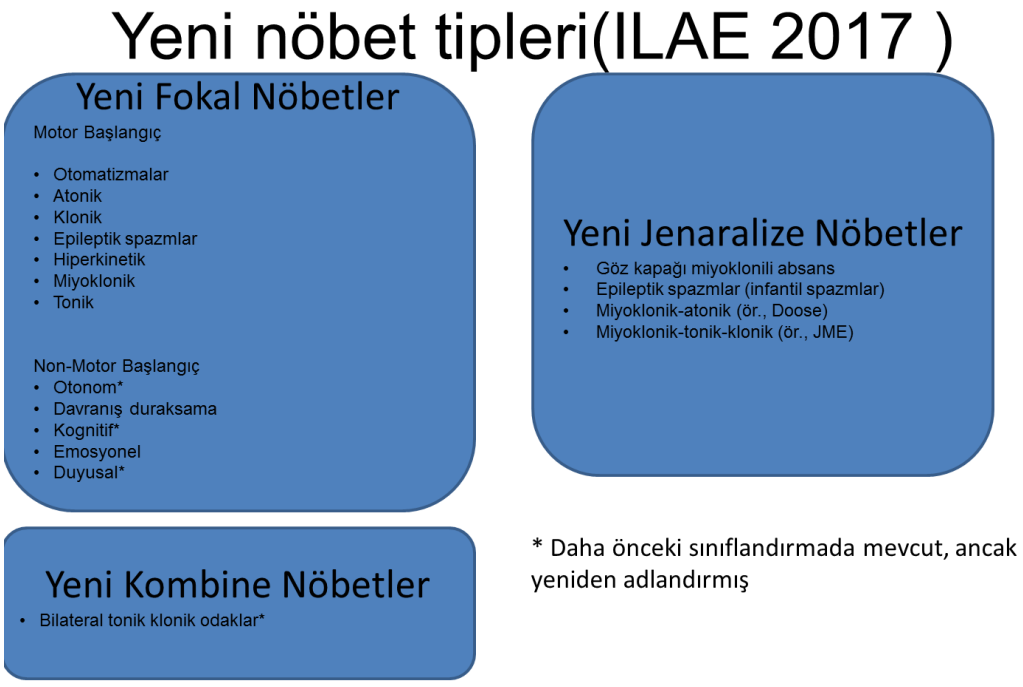
ILAE 2017 de, büyük ölçüde 1981'deki mevcut sınıflandırmaya dayanan, nöbet tiplerininyeni bir sınıflandırmasını yayımladı (23). Ana farklılıkları , daha önce yalnızca jenaralize kategoride yer alan yeni fokal nöbet tiplerinin spesifik listeleri, bilinç yerine farkındalık kullanımı, ilk klinik manifestasyonda fokal nöbetsınıflandırmasına vurgu

(değişen farkındalık hariç), birkaç yeni jeneralize nöbet tipi, başlangıçta bilinmeyen bazı nöbetleri sınıflandırma ve anlamın netliğini arttırmak için belirli terimleri yeniden adlandırma olarak sıralayabiliriz

Tablo 1. Nöbet tiplerinin sınıflandırılması



Tablo 2. Yeni nöbet tipleri



Tablo 3. Yeniden adlandırma(ILAE 2017)

Eski Terim	Yeni Terim
Bilinç kaybı (hala kullanılıyor, kelime olarak değil)	Farkındalık kaybı(Bilinç bozukluğu)
Parsiyel	Fokal
Basit parsiyel	Fokal bilinç bozukluğu olmayan
Kompleks parsiyel	Fokal bilinç bozukluğu olan
Diskognitif	Fokal bilinç bozukluğu olan
Psişik	Kognitif
Sekonder jeneralize tonik-klonik	Bilateral tonik klonik odaklar
Duraksama, donma, durma, kesintiye uğrama	Davranış duraksaması

2.1.4. Epilepsi Etiyolojisi

Epileptogenez, normal bir beyin dokusunun epileptik olmasına kadar geçen süreçtir.Epileptogenez ile ilgili yapılan pek çok çalışma epilepsinin kazanılmış formları üzerineodaklanmıştır. Epileptogenez süresince genetik, yaş, beynin yapısal özellikleri vefonksiyonel plastisitesi irdelenerek kronik veya tedaviye cevap vermeyen yönlerisorgulanmaktadır (24). Epileptogenezde bir başlangıç hasarından sonra nöronalyolaklar, tekrarlayan spontan epileptik nöbetleri oluştururlar ve bu nöbetler daha ciddi vesık hale gelerek kronik epilepsiye dönüşür. Mevcut farmakolojik tedaviler yalnızcanöbetleri baskılamaktadır bu nedenle anti-epileptik olarak adlandırılmaktadır. Hastalığımodifiye eden veya diğer deyişle antiepileptojenik olan bir tedavi henüz bulunmamaktadır (25).

Epileptogenez kavramını anlamak, moleküler hedefleri saptayabilmek tedavide esas olacaktır. İnsanlarda epileptogenez çalışmaları çok güç ve etik olmadığından epileptogenezin hayvan modelleri bilimsel ilerleme için çok gereklidir (5).

Epileptogenezin hücresel mekanizmaları sayısızdır; hücre kaybı, gliozis, intermediate-erken genlerin artan ekspresyonu (c-fos, c-jun), büyüme faktörlerinin artışı, nörogenez, sinaptogenez, glutamat ve GABA sinyalizasyonunda değişiklikler, inflamatuvar aracılar, voltaj kapılı iyon kanallarında değişiklikler ve eksitotoksik antikorlar bunlardan bazılarıdır (6).

Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiopatik ve semptomatik/kriptojenik epilepsiler için farklıdır. İdiopatik epilepsilerde daha çok serebral maturasyonun erken evrelerinde oluşan genetik bir defekt sorumlu tutulurken semptomatik epilepsiler için saptanan ya da saptanamayan yapısal bir lezyonun varlığı kabul edilir (26).

2.2. STATUS EPİLEPTİKUS

Bugün status epileptikus olarak tanımladığımız durumlar antik cağlarda tanınmışve ilk kısımları 1951-52'de Urfa-Seyrantepe'de yapılan kazılarla açığa çıkarılan,milattan önce 718-612 yıllarında çivi yazısı ile yazılmış Babillilere ait tabletlerde tanımlanmıştır (9).

Status Epileptikus tanımı uzamış nöbet aktivitesi şeklinde yapılabilir. Status epileptikus 30 dakika veya daha uzun süreli nöbet aktivitesi veya arasında bilincin açılmadığı iki veya daha fazla ardışık nöbet olarak tanımlanır (3). Uzamış ve tekrarlayan nöbet aktivitesi nöron hasarına yol açar. Operasyonel olarak klinik uygulamada nöbetin 5-10 dakika sürmesi SE tanısı ve tedavisine başlamak için yeterli görülmektedir çünkü bu kadar süre devam eden nöbetler büyük oranda SE'ye dönüşmektedir. SE'de klinik görünüm, nöbetlerde olduğu gibi çok farklılıklar gösterir. Son zamanlarda yapılan SE sınıflandırma çabaları, bütün SE tipleri veya en azından non-konvulsif SE için tek bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla semiyolojik, anatomik ve etiyolojik tüm bilgileri içermektedir ancak günlük kullanımları sınırlıdır. Pratik bir bakış açısıyla SE konvulsif ve non-konvulsif olarak ikiye ayrılır. Konvulsif SE, non-konvulsif SE'ye göre çok daha sıktır ve kolayca tanı konur. Konvulsif SE'nin tanımı yıllar içerisinde değişiklikler göstermiştir (tablo 4) (27). Konvulsif SE, diğer jeneralize nöbetler gibi ya primer jeneralize nöbetlerle karakterizedir ya da bir epileptojenik beyin bölgesinden kaynaklanan sekonder jeneralize tiptedir. Jeneralize konvulsif SE bir tıbbi acildir. Bu nedenle serebral hasarın gelişmesini bir an önce engellemek veya en aza indirmek için hızlı hareket etmek gerekir (28-30).

Tablo 4. Status tanımları

YAZAR	STATUS EPİLEPTİKUS TANIM
“Epilepsy Foundation of America” Çalışma Grubu (31)	30 dakikadan uzun devamlı nöbet geçirmeveya 2 ya da daha fazla nöbet arasında bilinç durumunun normale dönmemesi
Bleck (32)	≥ 20 dakika klinik düzelme olmadan nöbetlerin devam etmesi veya sık tekrarlaması
JKSE tedavisi üzerine ‘Veteran Administration Cooperative Trial’(33)	10 dakikadan uzun suren nöbet
SE’nin hastane öncesi tedavisi çalışması (34)	5 dakikadan uzun suren nöbet
Lowenstein ve ark (35)	5 dakikadan uzun devamlı nöbet geçirme veya 2 ya da daha fazla nöbet arasında bilinç durumunun normale dönmemesi
Mayer ve ark (36)	En az 10 dakika suren devamlı tonik-klonik veya elektrografik nöbet aktivitesi veya en az 30 dakika bilinç düzeyinin normale dönmediği aralıklı nöbet aktivitesi

2.2.2 Status Epileptikus Etiyolojisi

Bütün JKSE tanılı hastaların yarısında akut semptomatik nedenler etiyolojide roloynamaktadır. Hastaların yarıdan fazlasının daha önce nöbet geçirme öyküsübulunmamaktadır (37). Sık görülen etiyolojik faktörler tablo 5’ te özetlenmiştir (37, 38).

Gelişmekte olan ülkelerde de novo SE ‘nin en sık görülen sebebinin enfeksiyonlarolduğu ve daha önce epilepsisi olan hastalarda düzensiz anti-epileptik ilaç (AEİ)kullanımının SE’nin önemli bir sebebi olduğu gösterilmiştir (39, 40).

SE’de sonlanımın, kullanılan anestetik ajan ve EEG’de elde edilen boşalım baskılanım derecesinden bağımsız olduğu ve altta yatan sebebin sonlanımın en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (41). Alkol kullanımı ve AEİ bırakma gibi nedenlere bağlı SE’de mortalite oranı % 10’dan az iken metabolik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar ve hipoksi/anoksiye bağlı SE’de sonlanım çok daha kötüdür (42).

Tablo 5. Status epileptikus etiyolojisi

Etiyoloji	Erişkin(%)	Çocuk(1 aylıktan büyük)(%)
İnme (hemoraji ve enfarkt)	20	10
Düşük antiepileptik ilaç seviyeleri	35	20
Alkol yoksunluğu	15	-
İlaç intoksikasyonu (teofilin, imipenem, izoniazid, beta-laktamlar, klozapin, bupropion, 4-aminopiridin, kokain, vb.) veya yoksunluğu(benzodiazepin, barbiturat, baklofen)	5	5
Anoksik beyin hasarı	15	5
Metabolik bozukluklar (düşük glukoz, kalsiyum, magnezyum veya sodyum düzeyi; yüksek glukoz düzeyi; böbrek yetersizliği; karaciğer yetersizliği	15	5
Enfeksiyon (menenjit, ensefalit, beyin apsesi, sepsis)	5	5
Travmatik beyin hasarı	2,5	15
Beyin tümörü	5	0
Febril nöbetler	-	50
Uzak beyin hasarı/ vasküler malformasyonlar	20	40
İdiyopatik	5	5

2.2.3. Status Epileptikus Fizyopatolojisi

Nöbet mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz, hayvanlarda yapılan limbik statusepileptikus modellerinden elde edilmiştir. Söz konusu modelde, kronik

hipokampalelektriksel stimulasyon başlangıçta izole nöbetlere yol acarken, giderek nöbetsurelerinin uzadığı, nöbetlerin sıklaştığı ve nihayet sürekli hal aldığı görülür.Stimulasyon durduktan sonra da nöbetler devam eder ve önce sürekli daha sonratekrarlayan kısa nöbetler şeklini alarak nihayet klinik nöbetler olmaksızın basitperiyodik epileptik deşarjlar görülür. Bu evreler, insan tonik klonik statusunda görülenevrelerin benzeridir (43).

Statusu başlatan nörofizyolojik olaylar silsilesinin izole nöbetleri başlatan hadiselerden farklı olmadığı genel kabul görmektedir. Nöbetlerin başlamasının eksitatuvar ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşması muhtemeldir.

Sürekli aşırı nöronal uyarı ve inhibitör nöronların fonksiyon görememesine bağlı nöbeti sonlandıran ana mekanizmalarda başarısızlık olduğu bilinmektedir. Gamma-Aminobütirikasit (GABA) reseptör aracılı inhibitör iletiminden, N-methyl-D aspartat (NMDA) reseptör aracılı eksitatör iletime doğru denge değişikliği patofizyolojide yer alan hipotezlerden biridir. Literatürde nöbetin devam etmesi ile GABAA reseptörlerinde azalma olduğu bildirilmiştir (44, 45). Normalden fazla nöronal uyarı glutamat analoglarıüzerinden nöbetin uzamasına yol açan diğer bir nedendir (46). Hipokampüsteki sürekli aktivasyon, GABA aracılı inhibitör sinaptik iletim kaybına neden olmakta ve glutaminerjik sinaptik iletim eksitasyonu SE'nin devamını sağlamaktadır. Deneysel modellerde hipokampüs ve parahipokampal yapılar arasında feedback devresi olduğu ve bu devrede dentatgirusun nöbeti baskılama fonksiyonu olduğunu ve SE'de bu fonksiyonun bozulduğu düşünülmektedir (47, 48). NMDA reseptörünün aşırı uyarılması intraselüler kalsiyum artışına,proteaz ve lipazı aktive ederek hücre nekrozuna neden olmaktadır. Hipokampüs, korteks ve talamusta bulunan sinir hücreleri bu hasara oldukça hassastır (44). Hayvan çalışmalarındanöbetin ilk dakikalarında beyinde nöronların artan metabolik ihtiyacını karşılamak için beyin kan akımının arttığı, 20- 30 dakika sonra serebral otoregülasyonun bozulup kafa içibasıncın yükseldiği ve sistemik kan basıncının düştüğü gösterilmiştir. Bu olayların neticesinde beynin enerji ihtiyacı karşılanamadığından, nöronal hasar gelişmektedir (49).

GABA antagonistlerinin(Pikrotoksin ve bikukulin) de SE'yi provoke edebileceği düşünülmektedir (50). Postsinaptik GABAA reseptöründeki kayıp benzodiazepin, barbitürat ve propofol gibi ilaçlara karşı direnç gelişimine neden olur (51). Glutamat

reseptörünün ekspresyonunun artması SE'nin ileri aşamalarında iyi bir farmakolojik hedef olmaktadır (52).

Status epileptikusun erken dönemlerinde katekolamin salınımındaki artışa sekonder taşikardi, aritmi, hiperglisemi, metabolik asidoz, ateş, beyaz küre yüksekliği görülmektedir. Sistemik ve pulmoner basınç ile intrakraniyal basınç artışı, serebral otoregülasyonun bozulmasına ve sistemik kan basıncının düşmesine neden olur. Sonuçta beyin kan akımının azalarak beyin hasarı gelişmektedir. Erken dönemlerde görülen hiperglisemi ve hipertansiyon geç dönemlerde hipoglisemi ve hipotansiyon şeklinde karşımıza çıkar (53). Fare beyninde SE'nin dördüncü saatinden sonra manyetik rezonans DWI ve T2 ağırlıklı sekanslar ile yapılan çalışmalarda serebral korteks, hipokampüs, amigdala ve medial talamus değişiklikleri olduğu bildirilmiştir (54).

2.3. EPİLEPTİK NÖBETLER

Epileptogenez terimi, ilk nöbet öncesinde oluşan ve epileptik beyni, kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli hale getiren, nöbet yoğunluğunu arttıran ve epilepsiyi tedaviye daha dirençli hale getiren olayları içermektedir (55).

Epileptojenik ve epileptik beyinde gerçekleşen nöron kaybı, ana nörobiyolojik anormalliklerden biridir. Gliozis, aksonal ve dentritik plastisite, nörogenezis, hücre membranı ve ekstraselüler matriksin moleküler reorganizasyonunu içeren diğer değişikliklerle birlikte görülen nöron kaybını anlamak önemlidir (56).

Klinik pratikte epilepsinin sonuçlarını ve sebep olan durumları birbirinden ayırt etmek zordur fakat nöbetlerin tetiklediği nöronal hasarların moleküler yolaklarının mekanizmalarını tanımlamak dikkate alınması gereken bir durumdur. Çünkü bu mekanizmaların daha anlaşılır hale gelmesi epilepsideki hasarı ve kognitif yıkımı sadece azaltmakla kalmayıp aynı zamanda beyin hasarından sonra meydana gelen epileptogenezi etkileyecektir (57).

Epileptogenezi anlayarak epileptojenik beyin hasarına yönelik epilepsi için risk faktörlerini saptayabilir diğer bir deyişle biyoişaretleyicileri bulabiliriz ve epilepsiyi önleyebilir, hatta ortaya çıkmadan tespit edip epilepsinin oluşmasını engelleyebiliriz (58).

2.3.1.Nöroplasite

Plastisite terimi yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir. Nöroplastisite ise beynin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerine işaret eder (59). Merkezi sinir sisteminin vücudun içinden ve dışından gelen uyaranlara uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyaranlara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Sinapsların deneyimlerine göre güçlü yönlerini değiştirme kabiliyeti sinir sisteminin en dikkat çeken özelliklerinden biridir. Nöroplastisite birçok önemli santral fonksiyonun yürütülmesine yardımcı olur. Yapılan araştırmalarda nörogenezisin yanısıra dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin önceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (60).

Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beynin bilgi elde edebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (61). Bu işlevlerdeki herhangi bir aksama duygudurum bozuklukların patofizyolojisinde yer alabilir. Beyinde nöroplastik değişikliklerin görüldüğü başlıca bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampüstür (60).

2.3.2. Sinaptogenez ve Sinaptik Plastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Doğumu izleyerek 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaşından itibaren sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir. Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder (62, 63).

Merkezi sinir sisteminde sinirsel ağın kurulması, aksonların büyümesi ve postsinaptik hedefine ulaşması ile sinapsların şekillenmeye başlaması sonucunda gerçekleşir. Sinaps yapımı en fazla yapım yaşamın ilk yıllarında olur. Sinapsların en fazla yapıldığı dönemde her bir kortikal sinir hücresinde yaklaşık 15 bin sinaps bulunur. Bu gebeliğinilk 2 ayı ve doğumdan sonraki ilk 2 yılda her saniyede 1,8 milyon sinaps yapımına karşılık gelmektedir (64). Beynin birçok alanında aşırı sinaps yapımını aşamalı olarak sinaps yapımında azalma takip eder. Gelişim sırasında sinaps yapımı yetişkin döneme göre % 40 daha fazladır. Yoğun olarak sinaps oluşum dönemi, beynin

farklı bölgelerine göre farklı zamanlarda gerçekleşmektedir (65). Adolesan dönem sıçanlarda doğumdan sonra 21.günde sütten kesilmesinden sonra başlar ve 60.güne kadar devam eder (66). Kemirgen beyninin hacmi adolesan dönemde artar (67, 68). Hücre proliferasyon hızı ve dendrit yoğunluğu adolesanlarda erişkin sıçanlardan daha fazladır (67, 69). Reseptör ekspresyonu, dendritik dallanma ve sinaptogenezis adolesan dönem boyunca devam eder (70). Spasyal öğrenme ve bellekte bu dönem oldukça önemlidir.

Sinaps yapımı büyük oranda genetik kontrol altında olmasına karşın sinaps oluşumunu düzenleyen genlerin küçük bir kısmı bilinmektedir. Sinapsların final sayısına ulaşıncaya kadar gerileme olayları sinir hücreleri arasında kurulan iletişime göre değişir. Sinaptik dallanma Hebbian prensiplerine göre yani kullanma/kullanmama'ya bağlıdır. Buna göre, daha aktif sinapslar güçlenirken, aktivitesi az olan sinapslar zayıflar ve yok edilirler. Sinir hücrelerinin organizasyonu ve sinapsların desteklenmesi, presinaptik hücredeki nörotransmitter reseptörleri ve postsinaptik hücrede ortaya çıkan nörotrofinlerle ilişkilidir. Sinapsların modülasyonu ve stabilizasyonu, eksitatör ve inhibitör uyarılara bağlıdır. Sinaps dallanmasının beynin farklı bölgelerinde çeşitlilik gösterdiği rapor edilmiştir. Örneğin; insan oksipital kortekste sinaps sayısı yasamın 4-8. aylarında artar ve 4-6 yaslarda yetişkin sayısına azalır. Ayrıca prefrontal korteksin orta frontal girusunda sinapslar 1,5 yasa kadar tamamlanır ve orta ve geç adolesana kadar yetişkin sayısına azalmaz (65).

Sinaptik plastisite ilk kez 1973 yılında Tom Bliss ve Terje Lomo tarafındansinapsların dayanıklılığında aktiviteye bağlı olarak değişim seklinde tanımlanmıştır.

Beyinde sinirsel ağın oluşması için çok önemli bir yere sahip olan plastisite, duygusalve bilişsel davranışların, öğrenme ve belleğin temelinde yer almaktadır. Yeni sinapsların gelişimi, mevcut sinapsların aktiviteye bağlı olarak güçlendirilmesi ve sinapsların elenmesinin, plastisitenin temel biçimlerinden olduğu kabul edilmektedir.

Bu özelliklerin en iyi gözlendiği model, öğrenme ve bellek mekanizmalarıdır (7).

2.3.3. Sinaptik Plastisitede Rol Alan Genler

Öğrenme ve bellek sürecinde sinaptik değişiklerde ana olarak 84 gen rol alır. Beyin kısa süreli hafıza ile anlık olayları hatırlatır. Ancak daha sonra olayları hatırlamak için uzun süreli belleğe olayları pekiştirmek gerekir. Bellek konsolidasyonu nöronal sinapsta

fiziksel değişikliklerle karakterize sinaptik plastisite ve gen ekspresyonunda değişiklikler gerektirir. Sinaptik plastisite çalışmaları nöronal olaylardan hemen sonra ifade değiştiren immediate-early genes (IEGs)'leri bulmuşlardır. IEG'ler sinaptik bağlantıları geliştirir ve anıları pekiştiren sürece long-term potentiation (LTP) aracılık eder. Ancak tüm olayları uzun süreli belleğe alınamaz, karşı sinaptik remodeling yanıtı da long-term depression (LTD) sinaptik plastisitede merkezi rol oynar. LTD ile ilişkili gen ifadesi değişiklikleri nöronal sinapslarda reseptör geri dönüşümü(recycle) veya arttırma veya sinaptik bağlantılarda inhibisyon gibi fiziksel değişikliğe yol açacaktır. Bu genetik dizi IEGs, LTP ve LTD için önemli genleri, nöronal reseptör genlerini ve sinaps remodeling için önemli genleri içermektedir**.** Sinaptik plastisite fonksiyonel gen grupları tablo 6 da gösterilmektedir (71).

Tablo 6.Sinaptik plastisite fonksiyonel gen grupları

Anında-Erken Cevap Genleri (Immediate-Early Response Genes (IEGs))	Arc, Bdnf, Cebpb, Cebpd, Creb1, Crem, Egr1, Egr2, Egr3, Egr4, Fos, Homer1, Jun, Junb, Klf10, Mmp9 (Gelatinase B), Nfkb1, Nfkbib (Trip9), Ngf, Nptx2, Nr4a1, Ntf3, Pcdh8, Pim1, Plat (tPA), Rela, Rgs2, Rheb, Srf, Tnf
Geç Cevap Genleri (Late Response Genes)	Inhba, Synpo
Uzun Süreli Potansiyelizasyon(Long Term Potentiation=LTP)	Adcy1, Adcy8, Bdnf, Camk2a, Camk2g, Cdh2 (N-cadherin), Cnr1, Gabra5, Gnai1, Gria1, Gria2, Grin1, Grin2a, Grin2b, Grin2c, Grin2d, Mapk1, Mmp9 (Gelatinase B), Ntf4, Ntrk2, Plcg1, Ppp1ca, Ppp1cc, Ppp3ca, Prkca, Prkcg, Rab3a, Ywhaq (14-3-3)
Uzun SüreliDepresyon (Long Term Depression=LTD)	Gnai1, Gria1, Gria2, Gria3, Gria4, Grip1, Grm1, Grm2, Igf1, Mapk1, Nos1, Ngfr, Pick1, Plat (tPA), Ppp1ca, Ppp1cc, Ppp1r14a (Cpi-17), Ppp2ca, Ppp3ca, Prkca, Prkg1
Hücre Adezyonu (Cell Adhesion)	Adam10, Cdh2 (N-cadherin), Grin2a, Grin2b, Ncam1, Pcdh8, Ppp2ca, Reln, Tnf
Ekstraselüler Matris ve Proteolitik İşlemler (Extracellular Matrix & Proteolytic Processing)	Adam10, Mmp9 (Gelatinase B), Plat (tPA), Reln, Timp1
CREB Kofaktörleri (CREB Cofactors)	Akt1, Camk2g, Grin1, Grin2a, Grin2b, Grin2c, Grin2d, Mapk1 (Erk2), Ppp1ca, Ppp1cc
Nöronal Reseptörler (Neuronal Receptors)	Ephb2, Gabra5, Gria1, Gria2, Gria3, Gria4, Grin1, Grin2a, Grin2b, Grin2c, Grin2d, Grm1, Grm2, Grm3, Grm4, Grm5, Grm7, Grm8, Ntrk2.
Postsinaptik Yoğunluk (Postsynaptic Density)	Adam10, Arc, Dlg4 (Psd95), Gria1, Gria3, Gria4, Grin1, Grin2a, Grin2b, Grin2c, Grm1, Grm3, Homer1, Pick1, Synpo
Diğerleri (Others)	Kif17, Sirt1

2.3.3.1.Nörotrofinler

Nörotrofin, nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir (72). Nörotrofinler, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere periferal sinir sistemi nöronları ve periferal dokularda non-nöronal birçok hücre tipinden sentezlenmektedir (73-76). Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofinler kullanım alanı bulmaktadır (77, 78).

2.3.3.1.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör(BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin büyüme faktör ailesinin NGF'den sonra tanımlanan ikinci üyesi olup, ilk kez domuz beyin dokusundan izole edilmiştir (79). BDNF, çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür (80, 81). BDNF'nin MSS'de NGF'den daha çok miktarda eksprese edildiği ve yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir (81). BDNF ekspresyonunun, fötal gelişim sırasında düşük seviyelerde olduğu, doğum sonrasında arttığı ve erişkinlerde azaldığı ortaya konulmuştur (82).

Yapısı ve Sentezi

BDNF, 13.5 kDa olup hücre dışı boşlukta yapısal olarak NGF ile ilişkili bir dimerik pre-pro BDNF protein şeklinde sentezlenir (81, 83). Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında prokonvertaz enzimlerin katalizörlüğünde olgun peptid formuna dönüştürülür. Matriks metalloproteinazlar ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlar ile pro formundan olgun formu oluşur (84).İnsan BDNF olgun form sekansı domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologdur (85-87) BDNF ekspresyonu korteks, serebellum, amigdala ve çeşitli hipotalamik çekirdeklerde ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde bildirilmiştir (85, 88). Gliyal hücrelerde (87), schwann hücrelerinde (89), astrogliyalarda (90) ve mikrogliya hücrelerinde BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (87). BDNF'nin MSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden lökositlerden, monositlerden, T ve B hücrelerden

sentezlendiği belirlenmiştir (73, 91). Akciğer dokusunda, kalpte, büyük damarlarda, dalakta, düz kas hücrelerinde, böbrek, mesane ve visseral epitelyal hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (92-94). Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edildiği ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeyinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (91, 95).

Etki Mekanizması ve Fonksiyonları

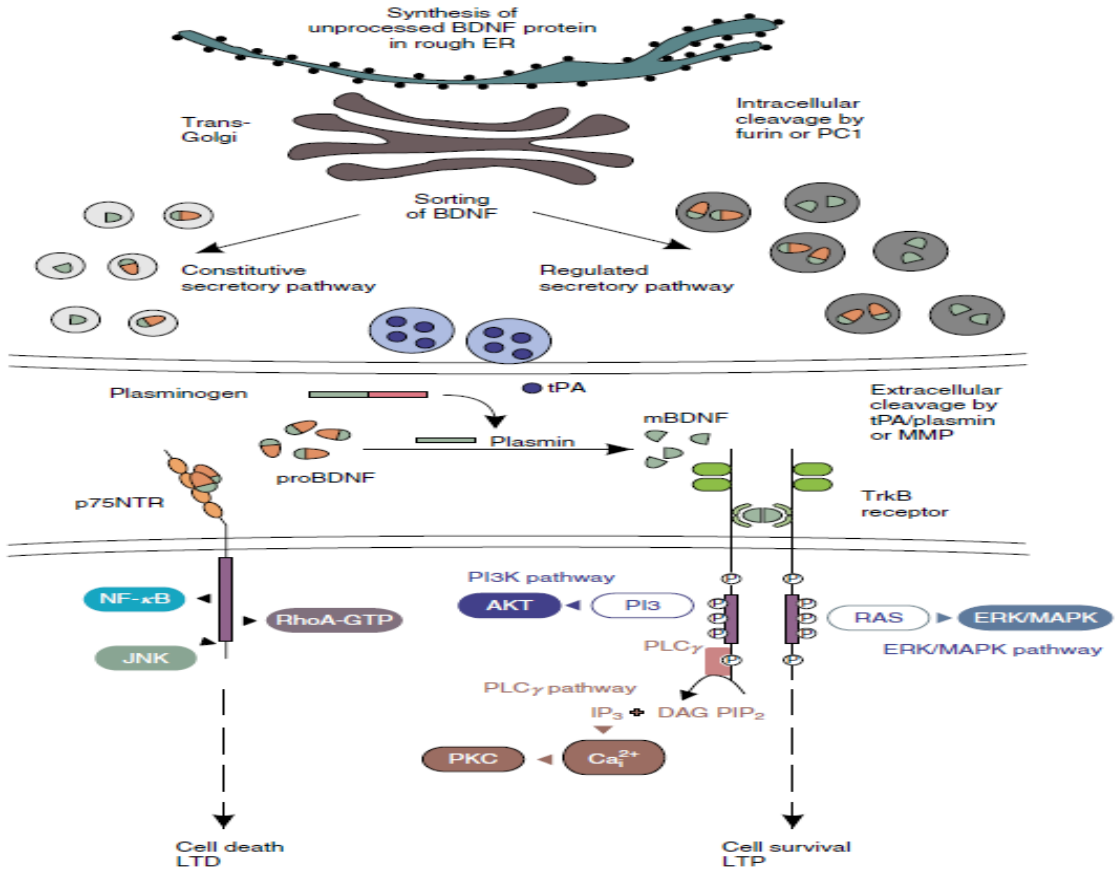
BDNF' ün yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü p75NTR'dir (96, 97). BDNF reseptörüne bağlandıktan sonra fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI-3 K), fosfolipaz C gamma (PLCγ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz ½ (ERK, ½), sinyal yolaklarından bir veya daha fazlasının aktive eder (98). BDNF-TrkB reseptör kompleksi, Ras/MAPK ve PI-3 kinaz/Akt yolaklarını kapsayan bir dizi büyüme ve sağkalımı sağlayan hücre içi sinyal yolaklarının uyarılmasında rol alır.

BDNF'nin başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağkalımını sağlamaktır (99, 100). Hipokampüste dendritlerin büyümesinde önemli rol alan BDNF, sinaptik plastisiteyi sağlamaktadır (101, 102). BDNF'nin piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde etkisi bulunmaktadır (103) ve bu etkisi, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanım bulmasının altında yatan en önemli faktördür (87). BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır (97).

BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinmektedir (73). BDNF'nin glukoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanmıştır (104, 105). Kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (106). Bu etkileri BDNF'nin nörotrofin olmasının yanında metabotrofin olarak da tanımlanmasının nedenidir (104).

Depresyonun şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (107, 108). Bir meta-analiz de, depresif hastalarda azalmış olan BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi ile arttığı gösterilmiştir (109). Ölüm zamanında antidepresan ilaç kullananların hipokampüslerinin dentat girusunda, hilar bölgesinde ve supragranular bölgesinde BDNF ekspresyonunun antidepresan kullanmayanlarınkine göre arttığı rapor

edilmiştir (110). Tüm bunlar BDNF ekspresyonuna ilaçlarla müdahale edileceğimiz anlamına gelir. BDNF'nin sentezi, trafiği ve reseptör sinyali şekil 1 de gösterilmektedir (111).



Şekil 1. BDNF'nin sentezi, trafiği ve reseptör sinyali.Başlangıçta bir öncü protein olarak endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenen proBDNF, ER ve Golgi ağında düzgün şekilde katlanır ve salgı bezleri içine paketlenir.Daha sonra, BDNF, temel ya da düzenlenmiş salgı yoluna ayrılır ve uygun salınan bölgeye nakledilir.Prodomain hücre içinde furin veya protein dönüştürücüleri ile parçalanabilir, bu da olgun BDNF'nin salgılanmasına neden olur (mBDNF). Alternatif olarak, proBDNF, salgılanabilirve hücre dışında mBDNF'yi oluşturmak üzere tPA / plazmin kaskadı veya metaloproteinazlar tarafından bölünebilir. Bir kez salgılandığında, proBDNF ve mBDNF, iki farklı reseptör-sinyal sistemi aracılığıyla çeşitli ve çoğunlukla karşıt biyolojik eylemleri ortaya çıkarır.mBDNF, TrkB' ye bağlanır ve böylece tirozin kinaz alanındaki tirozin kalıntılarının otofosforilasyonuna yol açar. Sonuç olarak, mBDNF-TrkB, PI3K yolu, ERK / MAPK yolu ve PLCγ yolağı da dahil olmak üzere üç büyük sinyal kaskatı aktifleştirebilir. Buna karşılıkproBDNF, p75NTR'yi bağlanır ve sonuç olarak NF-kB, JNK ve RhoA da dahil olmak üzere çeşitli sinyal molekülleri aktive olur

Orijinal metin: Synthesis, trafficking, and receptor-signaling of BDNF. Initially synthesized in the endoplasmic reticulum (ER) as a precursorprotein, proBDNF is properly folded in the ER and Golgi network and packaged into secretory vesicles. Subsequently, BDNF is sorted intoeither the constitutive or regulated secretory pathway, and transported to the appropriate site of release. The prodomain can be cleavedintracellularly by furin or protein convertases, resulting in the secretion of mature BDNF (mBDNF). Alternatively, proBDNF can besecreted and cleaved extracellularly by the tPA/plasmin cascade or metalloproteinases to yield mBDNF. Once secreted, proBDNF andmBDNF elicit diverse and often opposing biological actions via two distinct receptor-signaling systems. mBDNF binds TrkB, leading to theautophosphorylation of tyrosine residues in the tyrosine kinase domain. Consequently, three major signaling cascades can be activatedby mBDNF-TrkB, including the PI3K pathway, ERK/MAPK pathway, and PLC γ pathway. In contrast, proBDNF binds p75NTR, resulting inthe activation of several signaling molecules, including NF-kB, JNK and RhoA.

Öğrenme ve Hafıza ve BDNF

BDNF, aktiviteye bağlı sinaptik plastisitede yer aldığı için, öğrenme ve bellek alanındaki rolüne büyük ilgi duyulmaktadır (112). İnsanlarda ve hayvanlarda uzun süreli hafıza için gerekli olan hipokampüs, BDNF fonksiyonların gerçekleştiği önemli bir yer gibi görünüyor. Bağlamsal öğrenme sırasında hipokampüste BDNF ekspresyonunun hızlı ve seçici indüksiyonu gösterilmiştir (113) ve BDNF' e (114), BDNF yıkımına karşı fonksiyon bloke edici antikorlar (115, 116) veya farelerde kesik TrkB (117, 118) aşırı ekspresyonu mekansal öğrenmeyi bozar. İnsanlarda, insan BDNF proteininin 5 'seviyesinde bir valin metionin polimorfizminin daha kötü episodik hafızayla ilişkili olduğu bulunmuştur; Met-BDNF-GFP ile transfekte edilen nöronlar in vitro olarak, depolarizasyondan indüklenen BDNF salınımını azalttığı gösterilmiştir (119). Hippokampal BDNF uygulamasının ratlarda yer tanımada rolü olan mekansal belleği desteklediği rapor edilmiştir (120). Alzheimer hastalıklı transgenik farelerde, yaşlı ratlarda ve yaşlı maymunlarda entorhinal korteks BDNF uygulamalarının etkilerini incelemişlerdir. Transgenik farelerde BDNF uygulamasının sinaps kaybını azalttığını, anormal gen ekspresyonunu kısmen normalleştirdiğini, öğrenme ve hafıza bozukluğunu onardığını, yaşlı ratlarda ve maymunlarda ise nöronal atrofiyi azalttığını, yaşa bağlı bilişsel bozuklukları hafiflettiği rapor edilmiştir (121). Antiepileptik ve duygudurum dengeleyici bir ajan olarak kullanılan valproik asitin, gebe ratlara ve farelere verilmesinden sonra, fötusların beyin dokusunda BDNF'nin ekspresyonunun ve protein

düzeyinin arttığı ve valproik asitten kaynaklı artmış BDNF ekspresyonunun bilişsel bozukluklara neden olabileceği anlaşılmıştır (122).

BDNF ve Epilepsi

Limbik nöbetlerin NGF mRNA düzeylerini arttırdığı keşfi (123), nörotrofik faktörlerin nöbetle indüklenen ekspresyonunun, epileptogenezin altında yatan kalıcı yapısal ve işlevsel değişikliklere katkıda bulunabileceği fikrini ortaya çıkardı (124-126). Yakın zamanda yapılan in vitro ve in vivo bulgular, epileptik durumun altında yatan elektrofizyolojik ve davranışsal değişikliklerdeki BDNF'nin rolünü belirtmektedir. BDNF mRNA ve protein, hayvan modellerinde nöbet aktivitesi (86, 127-129) ile hipokampüste belirgin şekilde upregüledir ve anti BDNF maddeleri (130) veya BDNF yıkımının (131) veya kesilmiş TrkB aşırı ifade eden (132) farelerin hayvan modellerinde epileptogenezin inhibe olduğu gözlemlenmiştir. Tersine, BDNF'nin direkt uygulanması, in vitro hiperexcitability'i indükler (133, 134), transgenik farelerde BDNF'nin aşırı ekspresyonu spontan nöbetlere yol açar ve BDNF'nin intrahippokampal infüzyonu, In vivo nöbet aktivitesini indüklemektedir (135), Hipokampüs ve yakından bağlantılı limbik yapıların BDNF'nin pro-epileptojenik etkilerinde özellikle önemli olduğu düşünülmektedir (130, 136) ve aslında hipokampüste artmış BDNF ifadesi, temporal lob epilepsili hastalardan alınan örneklerde bulunur (137, 138). Epilepsi hayvan modellerinde BDNF ile ilişkili aşırı duyarlılığın anlaşılmasının yeni antikonvülsan veya antiepileptojenik tedaviler için umut vadetmektedir (139).

2.3.3.2.Anında-Erken Cevap Genleri (IEGs)

LTP ve LTD gibi sinaptik plastisitenin uzun süreli formları öğrenme ve hafızanın altında yatan temel hücresel mekanizmalardır (140).

Beyinde nöronal gen ifadesi, nöronal etkinliğe bağlı olarak sürekli dinamiktir. Özellikle EGR-1, c-fos ve ARC gibi IEG'lerin ekspresyonu, öğrenme ve hafıza oluşumu ile ilişkili belirli beyin bölgelerindeki nöron alt gruplarında hızlı ve selektif upregüle olur. Bundan dolayı IEG ekspresyonu, uzun süreli hafızanın oluşumunun altında yatan ve plastik değişiklikleri gerçekleştiren nöronal popülasyonlar için moleküler bir işaretleyici olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Son yıllarda, c-fos veya ARC eksprepse eden nöronların optogenetik ve farmakogenetik çalışmaları, öğrenme boyunca, IEG pozitif

nöronlarının hafıza geri çağırma için gerekli bilgiyi kodladığını ve depoladığını ortaya çıkararak, bellek izinin oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (141) IEG'lerin sinaptik plastisitedeki rolü hakkında bilgilere rağmen, moleküler ve hücresel mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

LTP' un altında yatan moleküler mekanizmalar da geniş bir şekilde araştırılmıştır. Plastisiteyi indükleyen sinaptik girişi takiben, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri (NMDAR) yoluyla Ca2 + girişi, güçlendirilmiş postsinaptik bölgelere α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptör (AMPAR) alımını kolaylaştırarak LTP' un başlamasında kritik bir rol oynamaktadır (142, 143). Ayrıca, NMDAR ile ilişkili Ca2 + akışı, daha sonra mRNA ve protein sentezini teşvik eden intraselüler sinyal kaskadlarının aktivasyonu yoluyla LTP' un stabilizasyonunda rol oynar (144). NMDAR antagonistleri veya protein sentezi inhibitörleri kullanarak bu yolların engellenmesi, LTP oluşumunda başarısızlık ve uzun süreli hafıza(LTM)oluşumunda bozulma ile sonuçlanır (145, 146).

IEG-ifade eden Nöronların Fonksiyonel Özellikleri

Son çalışmalarda, IEG'yi ifade eden ve ifade etmeyen nöronlar karşılaştırılmıştır. Kortikal bölgelerde, c-fos veya ARC eksprese eden somatosensoriyel nöronlarda spontan ateşlenme oranında artma izlenmiş (147) vefrontal korteksteki ARC ifade eden nöronların, motor öğrenmeden sonra sürekli ateşlendiği saptanmıştır (148). Korku ile koşullandırmanın, c-fos eksprese eden kortikal nöronlardaki kalsiyum geçirgen AMPAR' lerin (GluA1 alt birimi içeren AMPA reseptörlerinin) yüzey ifadesini arttırdığı gösterilmiştir (149). Çevresel değişiklik, ARC ifade eden hipokampal nöronlarda dendritik omurga morfolojisini değiştirirken (150), korku ile koşullandırma c-fos ifade eden CA1 nöronlarında seçici spine eliminasyonunu indükler (151). CA1 nöronlarının aksine, c-fos eksprese DG nöronlarında, korku ile koşullandırma eğitiminden sonra protein senteziyle ilişkili olarak spine yoğunluğunda ve sinaptik iletimde artma izlenmiştir (152). Bu çalışmalar deneyime bağlı IEG indüksiyonunun aktive edilmiş nöronlardaki fonksiyonel değişikliklerle korele olduğunu göstermesine rağmen bellek izleri üretmek için gerekli olan fonksiyonel değişiklikleriIEG ekspresyonunun indükleyip indüklenmediği bilinmemektedir (141).

Sinaptik Plastikte Ve Bellek Formasyonunda ARC'nin Rolü

Optogenetik ve farmakogenetik çalışmalar hafıza oluşumunda IEG'yi eksprese eden nöronların önemli bir rol oynayacağına işaret etse de, öğrenme sırasında IEG' nin ekspresyonunun bellek izine nasıl katkı sağladığı belli değildir. c-fos tarafından kodlanan bellek izlerinin aksine, c-fos' un sinaptik plastisite ve nöronal devrenin reorganizasyonu üzerindeki biyolojik ve fizyolojik etkileri hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır, c-fos kodlayan transkripsiyon faktörü AP-1(aktive edici protein-1) kompleksinin nöronlardaki hedef genleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır. c-fos' un aksine, BDNF, nar, homer 1a ve ARC da dahil olmak üzere çeşitli IEG'lerin sinaptik özellikleri doğrudan etkileyen sinaptik ya da salgı proteinlerini kodladığı bilinmektedir (153-156). Bu proteinlerin açıklığa kavuşturulması, IEG'yi ifade eden toplulukların bellek izine dahil edilmesinin altında yatan moleküler mekanizmalara ışık tutacaktır.

Uzun Süreli Hafıza Oluşumu ARC İndüksiyonu

LTM konsolidasyonu için ARC ekspresyonu gereklidir, ancak öğrenme veya kısa süreli hafıza (STM) oluşumu için değildir (157). ARC inaktive farelerde, mekansal ve korku belleğininkonsolidasyonu bozulmuştur (157-159). Hipokampüs, laterna amigdala veya antikora süngület kortekste ARC antiksen oligodeoksinükleotidlerinin (ODN) infüzyonundan sonra ARC ekspresyonunun geçici inhibisyonu hafıza konsolidasyonunu inhibe eder (160-163). Bellekte bozulma, ARC antisense ODN'ler hafıza ediniminin hemen ardından infüze edilirse ortaya çıkar ve LTM oluşumu için ARC ekspresyonunun gerekli olduğunu düşündürür (141).

Sinaptik Ölçek (Homeostatik ölçeklendirme) ve Sinaptik Plastisitedeki ARC'nin Rolü

Nöronlar, güçlü ve zayıf sinapslar arasındaki rölativ dengeyi etkilemeden, sinaptik girdideki değişikliklere yanıt olarak sinapslardaki yüzey AMPAR ekspresyonunu modifiye ederek kendi uyarılabilirliklerini koruma yeteneğeine sahiptirler. Bu hücresel değişiklikler "homeostatik" plastisite olarak adlandırılır (164). Nöronal aktivasyon ve sinaptik AMPAR endositozu ile ARC indüksiyonu, bu IEG'nin bu süreçte bir işlevi görmesini sağlar. Kültürdeki ARC inaktive nöronlar, homeostatik AMPAR

ölçeklendirme(scaling) eksikliği sergilerken (165) ve ARC inaktive fareler duyusal yoksunluğa cevap olarak sinaptik ölçeklendirme(scaling) eksikliği sergilerler (166).

Nöronal aktiviteye cevap olarak, hücresel sinaptik ölçeklendirme için ARC ekspresyonu gerekli gibi görünmektedir. ARC bağımlı AMPAR endositozu LTD indüksiyonda da rol oynar (157, 167). Metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR) aktivasyonu, mGluR-bağımlı LTD'nin ekspresyonu için gerekli olan ARC translasyonunu hızla indükler (167) bu da ARC proteininin hem girişe özgü sinaptik plastisite hem de hücrede sinaptik ölçeklemede önemli bir rol oynadığını düşündürür.

ARC ile Synaptic AMPAR downregulation'ı, LTP-indükleyen stimulus ARC mRNA taşınması ve dendritlerde proteinin aktivasyonunu takiben oluştuğu bildirilen ARC ekspresyonundaki artışla bağdaştırılamaz. Bununla birlikte, ARC proteini CaMKIIβ inaktifformu ile bağlanan inaktif dendritik dikenle öncelikle taşındığı ve ARC'nin biriktiği (168) inaktif dikenlerde AMPAR'ın seçici olarak azaldığı yönündeki son gözlemler, bu belirgin uyuşmazlığı açıklamaya yardımcı olabilir.

İnaktif sinapslardaki AMPAR'ın ARC bağımlı downregülasyonu, "ters sinaptik etiketleme" olarak adlandırılır. Bu muhtemelen sinaptik potansiyelizasyon sonrasında aktif ve inaktif sinapslar arasındaki sinaptik kuvvetin kontrastını arttırmak için işlev görür. Birlikte ele alındığında, nöronal aktiviteye cevap veren sinaptik plastik değişikliklerin konsolidasyonu, kısmen, yüzey AMPAR endositozu ile ilgili olan ARC proteininin ekspresyonunun ve lokalizasyonunun düzenlenmesiyle başarılır (141).

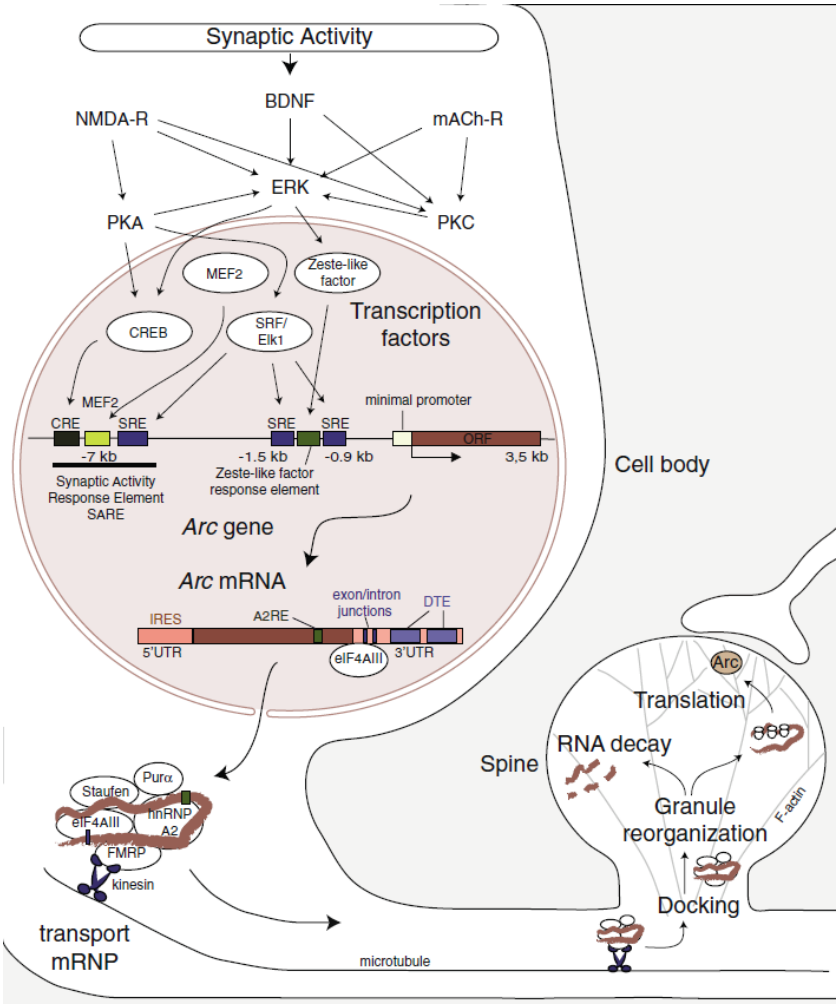
ARC Eksprese eden Nöronlarının Metaplastik Değişiklikler

ARC ekspresyonunun, yeni bir çevreye maruz kaldıktan sonra kemirgen beyninde indüklendiği iyi belgelenmiş olsa da, upregülasyonun düzenlenmesinin önemi ve sonuçları belirsizliğini koruyor. Bazı çalışmalar ARC indüksiyonunun nöronal ağ özelliklerinin değiştirilmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir, dolayısıyla labil anıların konsolidasyonunu kolaylaştırdığını ortaya koymuştur. Örneğin, çevresel değişikliğe yanıt veren ARC ifade eden nöronlar, bellek konsolidasyonu için çok önemli olan spontan hipokampal dalgalar sırasında öncelikli olarak reaktifleştirilir (169). ARC ayrıca, "davranışsal etiketleme(behavioral tagging)" olarak adlandırılan belirli bir hafıza kolaylaştırıcı süreçte yer alabilir (170-173). "Davranışsal etiketleme" sırasında, sadece

birkaç saat süren STM'leri tetikleyen zayıf eğitim görevleri, protein sentezini uyaran yeni bir deneyim eşliğinde 24 saat boyunca süren LTM'yi üretebilir. Deneyime bağımlı LTM kolaylaştırmanın zayıf egitim sırasında "etiketli" olan sinapslarda plastik değişikliklerin uyarılması ve sürdürülmesine hizmet edecek olanve yeni deneyim sırasında sentezlenen plastisite ile ilgili proteinler(PRP) dayandığı varsayılmaktadır. Yeni bir deneyim sırasında ODN'ler kullanılarak ARC indüksiyonunun supresyonu, yeni deneyimin sonrasında zayıf davranışsal görevlerin LTM oluşumunu inhibe ettitiği görülmüştür (174), bu da ARC'ın LTM oluşumunu kolaylaştırmak için bir PRP olarak işlev görebileceğini belirtir. Zayıf eğitimden önce sentezlenen ARC proteini yukarıda anlatılan ters etiketleme mekanizmasıyla, antrenman sırasında potansiyelize ve non-potansiyelize sinapslar arasındaki sinaptik kuvveti artırabilir. Bu bulgular, davranışsal bir görev öncesinde ARC ekspresyonunun sinaptik plastisitenin başlatılmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (141). Nöronal aktivasyon, LTP veya LTD indüksiyonunu kolaylaştırabilir, yani öncül nöronal aktiviteler, sonraki girdilerin neden olduğu LTP ve / veya LTD ekspresyonunun eşiğini değiştirebilir. Plastik değişimin bu tipine "metaplastite" denir (175) ve ARC'nin bu süreçte modüle edici bir faktör olduğu öne sürülmüştür (176). ARC indüksiyonunun LTD ekspresyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Çevre değişikliğine yanıt veren ARC eksprese eden hipokampal nöronlar birinci mGluR' e bağımlı LTD'yı göstermiş olup, eksprese etmeyen nöronlarla karşılaştırıldığında eksitatör sinaptik yanıtlar açısından benzerlik elde edilmiştir. Çevresel değişiklik, aktive dendritlere ARC mRNA'intransportu ve ekspresyonu artırırken, mGluR stimülasyonu sonrasında, uyarılmış sinapslardaki ARC'ın translasyonunu indüklenmiş ve primer nöronlarda LTD'yi eksprese etmek için AMPAR endositozunu kolaylaştırmıştır (177). Üstelik tekrarlanan deneyimler, ARC LTD-başlatma mekanizması yoluyla aktifleştirilmiş nöronlara sinaptik girdilerin azalmasına neden olmuştur (177). Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde ARC tarafından başlatılan LTD, mekansal tanımanın oluşturulmasına yardımcı olabilecek sinaptik reorganizasyonda görev alır. ARC indüksiyonu, çeşitli uyaranlara cevap vermede sinaptik değişikliklerin esnekliğini de artırabilir. Örneğin, aynı çevrede tekrararlayan maruziyet sırasında aktive edilen sinapslar, LTD'nin tetiklenmesi ve indüksiyonu ile zayıflar (177). Tersine, sinaptik etiketleme ve ters etiketleme işlemleri zayıf sinaptik girdilere tepki olarak sinaptik kuvvetin kontrastını artıracaktır. ARC eksprese eden

nöronların bu sinaptik modifikasyonları, bellek izi oluşumundan sorumlu aktive edilmiş devreleri yeniden düzenler (141).

ARC transkripsiyonel regülasyonu, taşınması ve yerleştirilmesi şekil 2 de gösterilmiştir (178).



Şekil 2. ARC transkripsiyonel regülasyonu, taşınması ve yerleştirilmesi.ARC ekspresyonu, sinaptik aktiviteye tepki olarak transkripsiyon faktörlerini düzenleyen sinyal kaskadı tarafından indüklenir.Diyagram, transkripsiyon faktörleri için bağlayıcı bölgeler olarak işlev gören ARC açık okuma çerçevesinin akış yukarı diğer düzenleyici unsurları ve sinaptik aktivite duyarlı elemanın (SARE)genomik organizasyonunu gösterir. Transkripsiyon sonrasında, ARC mRNA'nın cis düzenleyici unsurları, mRNP(messenger ribonucleoprotein)'lerin transportunu düzenler. Dendritlerde mRNA'nın dendritik lokalizasyonu ve stabilitesi, aktif mikrotübül bazlı transportun ve lokal F-aktine bağlı yerleştirilmesinin bir sonucudur. Translasyon sonrasında ARC RNA, hızlı anlamsızlık aracılıklı RNA yıkımına tabidir.

Orijinal metin:*ARC* transcriptional regulation, transport, and docking. *ARC*expression is induced by signaling cascades that regulate transcriptionactors in response to synaptic activity. The diagram depicts the genomicorganization of the synaptic activity-responsive element (*SARE*)and other regulatory elements upstream of the *ARC* open reading framethat serve as binding sites for these transcription factors. Followingtranscription, *cis*-regulatory elements of the *ARC* mRNA regulate itsassembly into transport mRNPs. The dendritic localization and stabilityof the mRNA in dendrites is a result of active microtubule-basedtransport and local F-actin-dependent docking. Upon translation, *ARC*RNA is subject to rapid nonsense-mediated RNA decay. *A2RE* hnRNPA2 response element; *BDNF* brain-derived neurotrophic factor; *CREB*CRE-binding protein; *CRE* cAMP response element; *DTE* dendritic targeting elements; *UTR* untranslated region; *ERK* extracellular signalregulatedkinase; *IRES* internal ribosome entry site; *mACh-R* muscarinicacetylcholine receptor; *MEF2* myocyte enhancing factor; *NMDA-R*NMDA-receptor; *ORF* open reading frame; *PKA* cAMP-dependent protein kinase; *PKC* protein kinase C; *SRE* serum response element; *SRF* serum response factor

2.3.3.3. Kinezin Aile üyesi 17(KIF17)

Proteinlerin, nükleik asitlerin, makromoleküllerin ve organellerin hücre içi taşınması, tüm hücrelerin temel ve hayati bir fonksiyonudur. Kinezin ve dinein taşıma motorları bu süreçte kritik roller oynamaktadır.

Kinezinler, genellikle anterograde yönde mikrotübüller boyunca kargolar taşıyan ATP'ye bağlı moleküler motorlardır ve değişik yapısal ve işlevsel özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Kinezin süperailesi proteini KIF17, kinesin-2 ailesinin bir üyesidir. Mikrotübülleri bağlayan bir çift baş motor alanı, çift kıvrımlısapı ve kargoları bağlayan bir kuyruk alanı olan bir homodimer. Nöronlarda, KIF17 hücre gövdesinden dendritlere N-metil-D-aspartat reseptörü NR2B alt birimini, kainat reseptörü GluR5'i ve potasyum Kv4.2 kanallarını taşır. Bu kargolar, sinaptik iletim, öğrenme, bellek ve diğer işlevler için gereklidir. KIF17'nin NXF2 ile etkileşimi, dendritlerde çift yönlü olarak mRNA'nın taşınmasına olanak verir. Ayrıca Kargoların flagella veya siliyanın distal uçlarına intraflagellar taşınmasına aracılık eden KIF17 veya onun homolog OSM-3 siliogeneze yardımcı olur. KIF17, birçok omurgasız ve omurgalı duyu hücresinde kemosensör algılama ve sinyal iletimine katkıda bulunan kargolar iletir. Omurgalı fotoreseptörlerde KIF17, dış segment gelişimi ve disk morfogenezi için gereklidir. KIF17 ayrıca epitel polaritesi ve morfogenezi, plasental transport ve gelişme, spesifik beyin bölgelerinin gelişimi, spermatogenez ile de ilişkilidir. KIF17'nin transkripsiyonel düzenlenmesinde,

nöronlarda NR2B'yi ve aynı zamanda enerji metabolizmasını düzenleyen nükleer respiratuar faktör 1 (NRF-1)' in aracılık ettiği bulunmuştur (179).

KIF17'nin büyük bir nöronal kargosu NR2B'dir. İyonotropik, voltaja duyarlı, heteromerik glutamaterjik NMDA reseptörü her yerde bulunan NR1 (GluN1) ve beyin bölgelerine, yaşa göre farklı Nr2A, 2B, 2C ve 2D (GluN2A-2D) alt birimlerinin çeşitli kombinasyonlarından oluşur (180, 181).

NR2B, postsinaptik yoğunluk (PSD) bölgelerinde kalsiyum / kalmodulin bağımlı protein kinaz II'ye (CamKII) bağlanır (182). Bu etkileşim, sinaps oluşumu-olgunlaşması ve uzun dönem potansiyelizasyon (LTP) indüksiyonu için önemli olup, öğrenmenin ve hafızanın hücresel temelini oluşturur (183, 184). NR2B bağlanması ayrıca ATP için CaMKII'nin afinitesinde 11 kat artışa neden olur ve sinaptik hafızayı destekleyen PSD'da fosforile-defosforile edilmiş durumlar arasında enerji açısından verimli bir geçiş sağlar (185).

KIF17 ile emosyonel ve kognitif fonksiyonların kortikal kontrolü

Serotonerjik reseptörlerden biri olan 5-HT1A reseptörlerinin prefrontal kortekste yüksek düzeyde eksprese edildiği (186) ve şizofreni hastalarında upregüle edildiği bilinmektedir (187). Öte yandan, 5-HT1A reseptörü inaktif olan fareler anksiyetede artış sergilemektedir (188). 5-HT1A reseptörleri, mikrotübül stabilitesini azaltarak, NR2B'nin KIF17 ile taşınmasını inhibe ederek ve prefrontal kortikal nöronların dendritleri üzerindeki yüzey NR2B alt birimlerinin yoğunluğunu azaltarak, NMDA reseptör aracılı iyonik ve sinaptik akımları inhibe eder (189). KIF17'nin hücresel açıdan yok edilmesi, NMDA reseptör aracılı akımlar üzerindeki 5- HT1A etkisini bloke eder (189). CaMKII veya MEK / ERK'nin (mitojen ile aktive olan protein kinaz kinaz / hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz) inhibisyonu NMDA reseptörünün aracılık ettiği akımların 5-HT1A modülasyonunu da ortadan kaldırır (189), bu kinazların belki de bilinen bir dendritik protein olan MAP2'yi (mikrotübüle bağlı protein 2) fosforilize ederek (190) NR2B'nin taşınmasında yer aldığını gösterir. 2 haftalık metamfetaminin kronik kullanımı, farelerin frontal korteksinde hem KIF17 hem de NR2B'nin protein ekspresyonunda bir artışa neden olmuş olup ve bu da her iki proteinin de amfetamine tekrarlayan maruziyet sonrası glutamata artmış cevapta rol oynayabileceğini düşündürmektedir (191).

2.3.3.4. Tümör nekroz faktör Alfa(Tnf-α)

İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) gibi proinflamatuvar sitokinler öğrenme ve hafıza süreçlerinde yer allır (192). Bununla birlikte, bu sitokinlerin neden olduğu bellek süreçlerinin modülasyonu, spesifik proenflamatuar sitokine bağlı olarak hem kolaylaştırıcı hem de zararlı etkileri içeren karmaşık bir fenomendir (193). TNF-a tarafından aktive edilen sinyal yolağı, önceki deneyime bağlı olarak homeostatik sinaptik plastisite için gereklidir (sinaptik ölçeklendirme süreci) (194, 195). Araştırmacılar, TNF-a' nın TNF-a reseptör 1 aracılığıyla etki etmenin, plazma membranında GluA2 (AMPA reseptörlerinin alt birimimi) alt birimleri bulunmayan (Ca2 + iletkenliğini arttırır) AMPA glutamat reseptör izoformlarını arttırdığını göstermiştir. Bu süreç piramidal hipokampal nöronlarda, bir fosfatidilinositol 3-kinaza bağlı sinyal yolu ile regüle edilir. Araştırmalar ayrıca TNF-a'nın, aynı nöronların plazma membranına GABA A reseptörlerinin eklenmesini azalttarak, inhibitör sinaptik transmisyonun etkinliğini azaltığını ortaya koymuştur (192). Bu nedenle, TNF-a, bir hipokampal sinir ağının yerel homeostazını, hipokampal nöronların hasar görmesine neden olabilecek eksitatör süreçleri pozitif yönde etkileyebilir. McAffose ve Baune (192) normal beyinde sinaptik plastisite ve öğrenme, hafıza süreçlerini modüle eden TNF-a aracılı moleküler mekanizmaları ve nöron-glia etkileşimini açıklamya çalışmışlardır. Fizyolojik koşullarda, astrositler sinaptik entegrasyon ve nöronal süreçlerde merkezi bir rol oynar. Özellikle, uzatılmış sinaptik aktivite sırasında astrositlerden TNF-a'nın salınması, çeşitli işlemlerin eşzamanlı aktivasyonuna neden olur. (i) küçük G proteinlerinin (RhoA) aktivasyonu ve bunların hareketi yoluyla, dentrit dallanmasının uzun vadeli regülasyonu ve sinaptojenez; (ii) postsinaptik membrandaki AMPA reseptörlerinin sayısının arttırılması ve tip-1 TNF-a reseptörü ve PI3 kinaz aracılığıyla eksitatör sinaptik transmisyonun arttırılması; (iii) erken safha Hebbian LTP'nin (p38 MAPK-bağlı aktivite) inhibe edilmesine veya geç faz LTP'nin inhibisyonuna (p38 MAPK-bağımsız aktivite) yol açan tip-1 TNF-a reseptörü ve tip-5 metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ve (iv) sinaptik iletimin LTD'unu indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü NF-kB'nin aktivasyonu.

2.3.3.5. Kalsinörin A Alfa (PPP3CA)

Kalsinörin (CN), bir Ca (2 +) / kalmodulin (CaM) bağımlı serin / treonin protein fosfataz, bir katalitik altbirim (CNA) ve bir düzenleyici altbirim (CNB) 'den oluşan bir heterodimerdir [20]. Kalsinörin, regulatuar sitozolik proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu artırmalarını sağlar (196). Kalsinörin A alfa (PPP3CA, Protein Fosfataz 3 Katalitik Subunit Alfa) kromozom 4'e lokalizedir(197). Çeşitli kinaz sinyal yollarını aktive ederek sadece epitel hücrelerinin ve fibroblastların büyümesini kontrol etmekle kalmaz, aynı zamanda hücre tipine spesifik bir şekilde apoptozu indükler veya baskılar (198). PPP3CA Osteomiyelit ve Uterin Corpus Endometriyal Karsinoma ile ilişkilendirilmiştir.

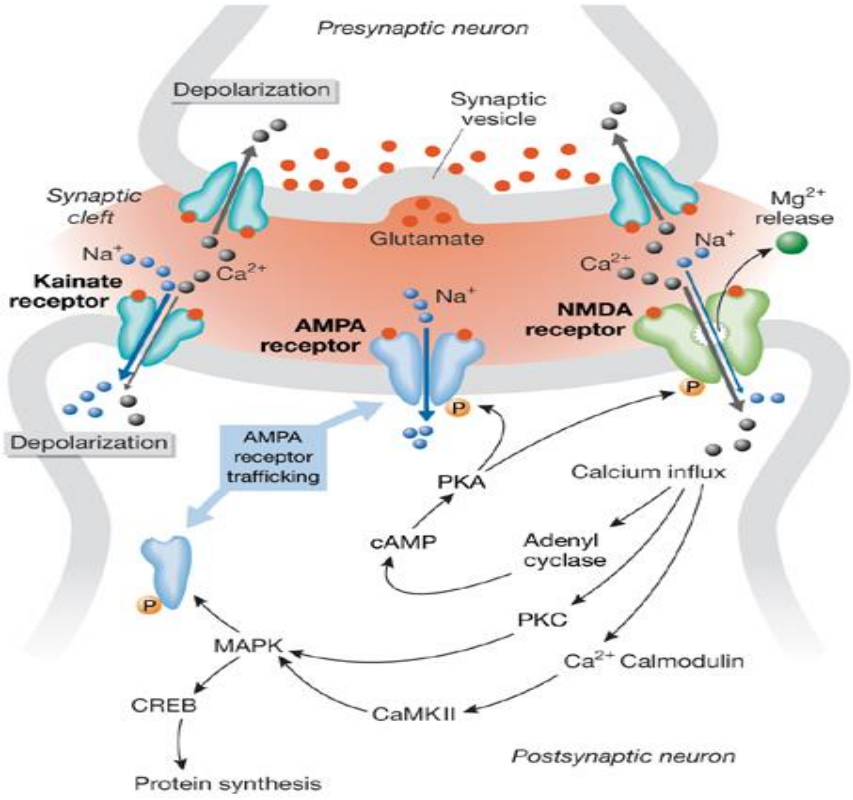
Mikrotübül, F-aktin ve nörofilaman şebekeleri, nöronal hücre morfogenezi, polarite ve sinaptik plastisitede kritik bir rol oynamaktadır. Hücre iskelet ağlarının oluşturulması/parçalanması ve stabilitesi, protein fosforilasyonu ve defosforilasyon olayları ile önemli derecede modüle edilir (199). Kalsiyuma bağlı kalsinörin aktivasyonunun, sinaptik disfonksiyona ve uzun süreli potensiyasyona katkıda bulunan arttırılmış cofilin defosforilasyonuyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (200).

Protein fosfatazların nöronal mikrotübül, aktin ve nöroflament dinamiklerinin kilit düzenleyicileri olarak rol aldığı bilinmesine rağmen nöronal hücre iskelet yapısının düzenlenmesindeki ve sinaptik plastisite üzerindeki işlevleri hala belirsizliğini korumaktadır (199).

2.3.3.6 *Mitojenle-Etkinleşen Protein Kinaz* (MAPK)

Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan MAPK enzimleri, farklı reseptörler tarafından alınan mitojenik uyarların kesişme ve/veya birleşme noktalarıdır (201). Sitoplazmik serin/theonine kinazlar, hücre dışından gelen sinyalleri hücresel yanıtlara aktaran düzenleyici olaylara etki eder. Transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesine giden bir yolağa aracılık eden bir kinazın uyarılması sırayla diğer kinazları aktifleştirir. G proteini aracılığıyla aktive edilen bir üst sinyalin, MAP3 kinazları aktive etmesini takiben MAP3K MAP2K' ı, MAP2K ise MAPK' ı fosforile ve aktive eder (202). MAPK ailesi; gen ekspresyonu, hücre bölünmesi, hücre canlılığı, apopitoz, metabolizma, farklılaşma ve motilite ile ilişkili süreçlerin kontrolündeki sinyal iletimi yolaklarını oluştururlar

(203). Tüm bunlar dikkate alındığında, inflamasyon, genotoksik, hipoksik, osmotik, oksidatif stres gibi çeşitli hücresel stres durumlarında MAP3K' nın aktivasyonu beklenebilir. Epilepsi sendromlarında glutamaterjik sistem önemli bir yer tutar ve glutamaterjik sinaptik iletim bozukluklarından nöbetlerin kaynaklanabileceği öngörülmüştür (204). Beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterlerden biri olan Glutamat (205) etkilerinin NMDA (N-methyl-d-aspartate), AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ve kainat reseptörleri olmak üzere 3 farklı yolla sağlandığı düşünülmektedir (Şekil 3) (206).



Şekil 3. Glutamat reseptörleri ve sinaptik plastisite.Presinaptik terminale uyaranların ulaşması glutamat salınımını tetikler ve salınan glutamat postsinaptik membrandaki glutamat reseptörlerine bağlanır.AMPA ve kainat reseptörleri aktive olarak Na iyonlarını alır bu da postsinaptik depolarizasyonu başlatır. Membran potansiyellerinin değişmesi NMDA reseptörlerini bloke eden Mg iyonlarının salınmasına neden olur ve böylece NMDA kanallarından Ca girişi olur bu da çok sayıda zincir reaksiyonu tetikler. Presinaptik uçtaki kainat reseptörleri de nörotransmitter salınımında rol alır. AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate; CaMKII, calcium/calmodulin-dependent kinase II; CREB, cAMP response element binding protein; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C.

Orijinal metin:Glutamate receptors and synaptic plasticity. The arrival of a series of impulses at the presynaptic terminal triggers the release of glutamate, which binds to glutamate receptors at the postsynaptic membrane. On activation, AMPA and kainate receptors conduct sodium ions, which initiate postsynaptic depolarization. Membrane potential changes initiate the release of magnesium ions that block NMDA receptors. Calcium influx through NMDA channels sets off a chain of events that establish long-term potentiation. Kainate receptors at the presynaptic end also seem to facilitate synaptic transmission at specific synapses by augmenting neurotransmitter release. AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate; CaMKII, calcium/calmodulin-dependent kinase II; CREB, cAMP response element binding protein; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C.

2.3.3.7G protein sinyalini düzenleyici proteinler (RGS)

RGS ailesinin 30'dan fazla üyesi olduğu ve hepsinde ortak olan RGS bölgesinin bulunduğubilinmektedir. Bu bölge α-altbirimine bağlanır ve GTPaz'ı uyararak GTP hidroliz hızını düzenler. Normal olarak yavaş olan içsel GTP hidrolizi, bir RGS proteinin bağlanması ile artar ve RGS'ler böylece etkin G protein sinyal süresini azaltarak negatif sinyal düzenleyicileri olarak görev yaparlar. RGS protein ekspresyonunda ve işlevinde herhangi bir bozulma, sinyal süresinin artmasına neden olur (207-209). RGS'lerin G protein aracılı sinyal kinetiğini düzenlemenin yanısıra sinyal iletiminin özgünlüğünü etkiledikleri ve bazı durumlarda efektör işlevini üstlenebildikleri düşünülmektedir.

2.3.3.8.Nükleer Reseptör Altailesi 4 Grup A Üye 1 (NR4A1)

NR4A reseptörleri nöronal fonksiyonlarda rol oynar (210-212) ve CREB bağımlı nöroproteksiyona aracılık eder. CREB(Ca2+/cyclic AMP response element-binding protein), gelişme boyunca beyinde ve diğer organlarda yaygın olarak ifade edilir ve hafıza oluşumu, yönetimi de dahil olmak üzere bilişsel davranışın birçok biçiminde kritik rol oynar (213-216). CREB, nöronal sağkalım, proliferasyon, iskemi, sirkadiyen saat, plastisite ve beslenme davranışı gibi birçok beyin fonksiyonuyla da ilgilidir (217-219). NR4A reseptörleri, kanser, bağışıklık değişiklikleri ve metabolik, kardiyovasküler veya nörolojik hastalıklar gibi patolojik inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiştir [54]. NR4A ailesi üç üyeden oluşur: Nur77 (NR4A1), Nurr ile ilgili faktör (Nurr) 1 (NR4A2) ve nöron derive orfan reseptör (NOR) -1 (NR4A3) (220, 221). Fare hippokampusunda bağlamsal korku koşullandırma veya histon deasetilaz inhibitörle

indüklenen arttırılmış bellek ile uyarılmış öğrenme yoluyla üç NR4A indüklenir (210). Bununla birlikte, farklı fonksiyonları olan beyin bölgelerinde (222, 223) farklı şekilde eksprese edilirler.

Nur77 veya NR4A1 proteini insanlarda NR4A1 geni tarafından kodlanan bir sinir büyüme faktörüdür. Nur 77 hayvan modellerinde sinaptik yeniden modelleme, davranış değişiklikleri, dopaminerjik kayıp ve L-dopa'ya yanıt ile ilişkilendirilmiştir (224-227). Ek olarak, inme (228) ve psikozun tedavisi için terapötik bir hedef olarak önerilmiştir (225, 229). Nurr1, uzun süreli hafıza, cisim lokasyonu ve tanıma ile ilgilidir (210).

Nurr1, beynin her yerinde ifade edilmesine rağmen, fonksiyonu esas olarak dopaminerjik nöronlar ve Parkinson Hastalığı'nda gösterilmiştir (230-233). Nihayetinde, NOR-1,depresyon (234) ve nikotin bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (235). İlginç bir şekilde, diindolilmetan bileşikleri gibi NR4A düzenleyicileri, dopaminerjik nöronların kaybını önlemesi nedeniyle Parkinson Hastalığının tedavisinde de önerilmiştir (232, 233).

Nur77'nin anti-inflamatuar özelliklerini gösteren çeşitli raporlarda, Nur77 NF-κB inhibitörü olarak tanımlanmıştır (236).

2.3.3.9 Adenilat Siklaz 8 (ADCY8)

Adenilat siklaz aktivasyonuyla ATP cAMP**(***3'-5'-siklikadenozin monofosfat)*' a çevrilir. cAMP protein kinazı A'yı aktive eder. Protein kinaz A da hücre içi bazı proteinleri fosforilleyerek**,** aktive ya da inaktiveeder. ADCY8 8. kromozoma lokalize olarak kodlanır. ADCY8 bipolar bozukluk (237-239) ve kadınlarda alkol bağımlılığı, depresyon ile ilişkilendirilmiştir (240) ADCY8, korteks, hipokampus, amigdala, talamus, hipotalamus ve serebellum da dahil olmak üzere beynin birçok bölgesinde pre-sinaptik olarak eksprese edilir(241). cAMP LTP, sinaptik plastisite bütünleyici rol oynar, dolayısıyla öğrenme ve bellekteki rolü yadsınamaz. Hipokampusta, cAMP seviyeleri, inaktif ve aktif sinapslar arasındaki dengeyi belirlemede ana rol oynar. Adenilat siklaz 8 (AC8) eksik farelerde, presinaptik terminallerin güçlü depolarizasyonu çabucak yenilenemez (242). AC8'in epileptojenezde rolü olduğuna dair herhangi bir veri olmamasına rağmen, eşlik eden aşağı akım sinyali (cAMP-ERK1 / 2-CREB yolu) epileptogenezis ile ilişkilidir. Örneğin, cAMP ve cAMP'ye bağlı PKA, sıçan

hipokampusunda epileptiform desarjda rol alır (243). cAMP'ye bağımlı protein kinaz A (PKA) epileptogenezis ve nöbet aktivitesinin sürdürülmesinde rol oynar (244). Genetik manipülasyon yoluyla kalıcı ERK aktivasyonu, transgenik farelerde spontan nöbetlere neden olurken (245), farmakolojik yaklaşımla ERK aktivasyonunun inhibisyonu sıçanın otojenik nöbet davranışını önler (246).

2.4. NÖBET VE SİNAPTİK PLASTİSİTE

Nöbet ekinliğinin nöropsikolojik bozukluklara yol açması için zihinsel işlevlerle ilgili yapılarda, bu yapıların gelişiminde, bağlantı ve metabolizmalarında geçici veya kalıcı sorun yaratması gereklidir. Tekrarlayıcı nöbetlerin çeşitli mekanizmalar aracılığı ile zihinsel sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Glutamerjik sinapsların normal gelişiminin engellenmesi sinaptik plastisitede azalmaya yol açar, nöronal devrelerin bilgileri öğrenme ve zihinde tutma yetisini de bozar (247). Deşarjlar sinir hücreleri arasında yanlış ya da uygunsuz bağlantıların kurulmasına ve güçlenmesine sebep olabilirler (248). Faklı modalitelerden gelen duysal bilginin bütünlenmesinde sorunlar ortaya çıkar ve kortekse yanlış bilgi ulaşır. Zihinsel işlevlerle ilgili beyin bölgelerinin olgunlaşması için pek çok içsel ve dışsal girdiye gereksinim vardır. Nöbet etkinliği bu bölgeleri baskı altında tuturak bu süreci engelleyebilir, serebral işlevlerin atipik lateralizasyonuna neden olabilir (249, 250).

2.5. ÖĞRENME VE BELLEK

2.5.1. Öğrenme ve Öğrenme Tipleri

Öğrenme, insanın doğduğu günden ölünceye kadar devam eden, gelişim düzeyine ve bireysel özelliklerine göre gerçekleşen kapsamlı ve karmaşık süreçler zinciridir. Bilişsel gelişim bebeklikten yetişkinliğe kadar bireyin çevreyi, dünyayı anlama ve düşünme yollarının daha kompleks ve etkili hale gelme sürecidir. Bellek bilgilerin depolanması ve geri çağırılması ile ilgili özel bir bilişsel fonksiyondur. Bu bağlamda bellek, öğrenmenin birinci koşuludur (251).

Deneysel yöntemlere bağlı sınıflandırmada iki öğrenme tipi vardır:

2.5.1.1. Bağlantılı Olmayan Öğrenme (Nonassosiatif Öğrenme)

Tek bir uyaranın tekrarlanarak veya bir defa uygulanmasıyla oluşur. Bu öğretmede öğrenilen olay veya informasyonların birbiriyle ilişkisi gerekli değildir. Bağlantılı olmayan öğrenmenin ise habituasyon (alışkanlık) ve sensitizasyon (duyarlılık) olmak üzere iki formu vardır.

2.5.1.2. Bağlantılı Öğrenme (Assosiatif Öğrenme)

Bir uyaran ile başka bir uyaran arasındaki ilişkinin öğrenilmesine veya bir uyarım ile cevap ilişkisinin öğrenilmesine dayanır. Koşullu öğrenme de denilen bu tür öğrenmenin ise klasik koşullandırma ve enstrümental koşullandırma formları vardır (252).

2.5.2. Bellek ve Evreleri

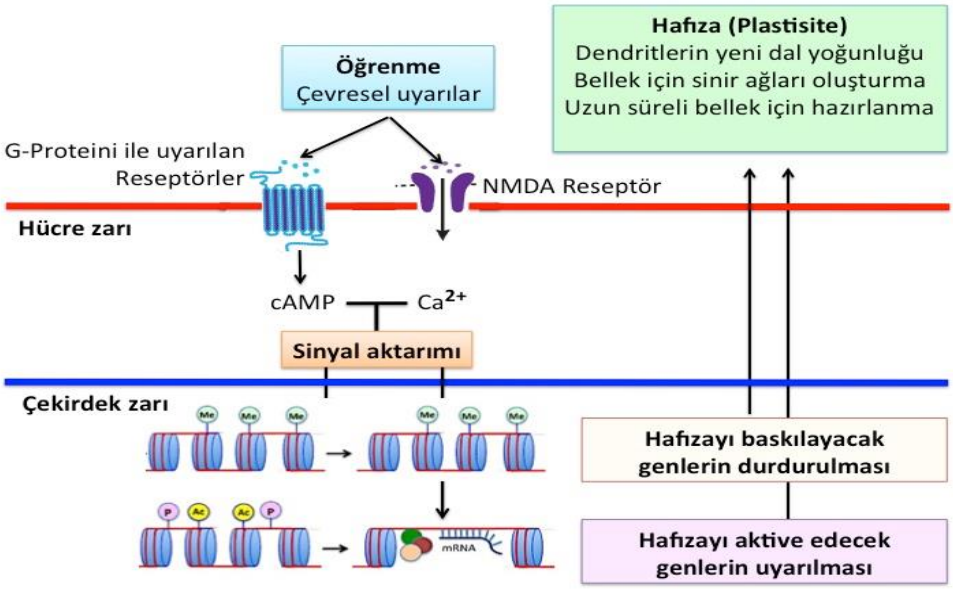
Bellek beynin, öğrenme için gerekli ön koşul olan bilgilerin depolanması ve geri çağırılması yeteneğini gösterir. Çevresel uyarılar ve DNA üzerinde epigenetik mekanizmalarla bir bellek oluşturulur,genlerin ekspresyonları yeniden düzenlenir (Şekil 4). Bellek 3 temporal evreye ayrılır.

A) İlk Evre: Anlık bellek süreci olarak isimlendirilir. Anlık bellek aktif ezberleme olmaksızın kişinin farkında olmadan bilincinde tutabildiği bilgi miktarını gösterir. Anlık bellek uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe saniyeler ya da en fazla dakikalar sürer.

B) Orta süreli evre: Bu bellek kelimeler ve olaylar gibi bazı belirli öğeleri kayıt etme ve birkaç dakika veya saatlik beklemeden sonra geri çağırma yeteneğini içerir. Belleğin bu tipi için dekleratif ya da epizodik bellek eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Belleğin bu ikinci evresi, hipokampus ve medial temporal lob içinde parahipokampal bölgenin fonksiyonuna ihtiyaç duyar. Bu evrede hem depolama hem de geri çağırma işlemi yapılır. Bu bellekte saklanan anılar, bellekteki izleri daha sürekli hale getirilmezse zamanla kaybolurlar, sürekli hale getirilirse uzun süreli bellek olarak sınıflandırılır.

C) Uzun süreli evre: Remote bellek olarak da adlandırılır. Geçmişe ilişkin bilgiler sorgulanır. Bilgilerin bu uzun süreli hafızaya yerleşimi çok uzun bir süre alır. Bunun için sık tekrar gerekir. Uzun dönemli hafıza hiçbir zaman dolmaz, snırsız bir kapasitesi

vardır. Uzun süreli hafıza sinir sisteminde nöronal bağlantıların kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerini gerektirir (253).



Şekil 4.Öğrenme bellek (254)

2.5.3Uzun Süreli Potansiyasyon ve Uzun Süreli Depresyon

Öğrenme ve bellek oluşumu santral sinir sisteminin dışarıdan ve içeriden gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Alınan uyaran nitelik ya da niceliksel özelliklerine göre nöronal aktivitede bazı değişimlere neden olarak sinaptik iletimde uzun süre etkisini gösterecek değişikliklere yol açabilir. Presinaptik nöronların sık ve şiddetli uyarılması postsinaptik nöronda aksiyon potansiyellerini oluşturur. Zamanla bu sinapslar giderek daha duyarlı hale gelir ve uyarı postsinaptik bölgeye artarak iletilir. Sinaptik iletimde meydana gelen bu uzun süreli artış uzun süreli potansiyasyon(LTP= long term potentiation) olarak isimlendirilir. LTP yaklaşık otuz yıl önce Bliss ve Lomo tarafından tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminin birçok yerinde, özellikle hipokampusta LTP nin oluştuğu gösterilmiştir. Nöronların yavaş ve zayıf uyarılması ise yine sinapslarda değişimlere yol açarak iletilen uyaranın postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP nin tersi olan bu değişim uzun süreli depresyon(LTD= long term depression) olarak isimlendirilir. LTP ve LTD bellek ile ilgili moleküler mekanizmalara yeni bir pencere açmıştır. LTP ve LTD nin saatlerce sürmesi transmitter salınımında ve nöron yüzeyindeki reseptörlerde de değişimlere yol açabilir. LTP ve LTD nin devamlılığı genetik transkripsiyon ve translasyonu gerektirir (255-260). Etkisini dengelemek için

LTD gibi bir mekanizma olmasaydı, LTP'nin kullanımının sınırlı olacağı yadsınamaz bir gerçektir. Öğrenme surecinde LTP'nin yalnızca sinaptik bağlantıları guclendirmediği ayrıca hipokampusta yeni noronların oluşumunu da teşvik ettiği gostermiştir (261). LTP'nin genç nöronları olgun nöronlara göre daha kolay indüklenmesi ve daha yüksek amplitüdlü olması nedeniyle yeni üretilen nöronların hipokampusta sinaptik plastisiteyi arttırdığı saptanmıştır (262).

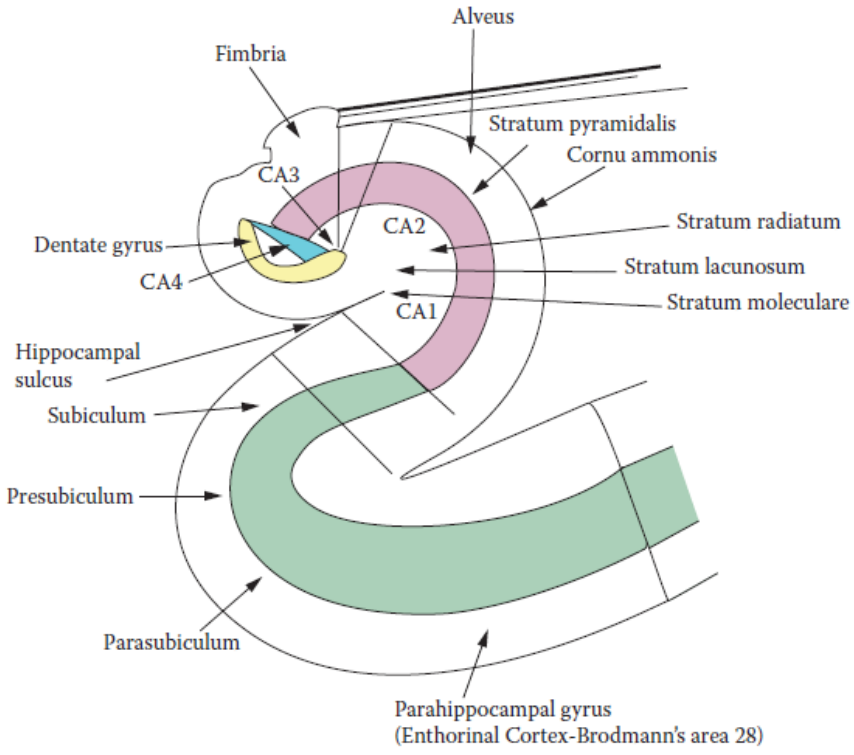
LTP'nin oluşabilmesi için belirli eşik üzerinde beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor =BDNF) gerektiği ve fazla miktarda BDNF'nin LTD'yi baskıladığı bulunmuştur (263).

2.5.4.Hipokampus

Hipokampüs küçük boyutlarına rağman kognitif işlevlerde çok önemli görevleri olan bir organdır. Hipokampus ve ona bağlı temporal lob yapıları serebral korteks, amigdala, hipotalamus, mamiller cisim gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız indirekt bağlantılar gösterir ve hipokampal formasyon adını alır. Neredeyse tüm duyusal deneyimler hipokampusun küçük bir kısmını aktive eder. Beynin hangi kısmının bellek ile en yoğun ilişkisi olduğunu araştıran çalışmalar hipokampus ve temporal lob üzerine yoğunlaşmıştır. Hipokampus bu yapının girdi ünitesi olan subikulum gelen dusal kortikal sinyallerin değişik yollardan geçerek sonunda kendisine döndüğü devrenin merkezi parçasıdır. Papez devresi olarak adlandırılan bu devre kognisyon açısıdan büyük önem taşır. Papez devresinde sinyaller serberal korteksten subikulum aracılığıyla hipokampusa oradan da forniks aracılığıyla mamiller cisime, mamiller cisimden mamillotalamik trakt aracılığıyla talamusa ve son olarak da talamustan singulat girusa ulaşmaktadır. Singulat girusta işlenen sinyaller, singulum yoluyla hipokampusa geri dönmektedir. Papez devresinin ana fonksiyonu kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir. Bu devre ayrıca serebral korteksin singulat girus aracılığı ile hipokampusu, hipokampusunda hipotalamusu etkilemesine yol açarak bazı duyguların dışa vurulması sırasında ortaya çıkan otonom faaliyetlerin düzenlenmesinde rol almaktadır (264).

2.5.4.1. Hipokampusun Anatomisi

Hipokampus, temporal lobun iç yüzeyinde bulunan ve önden arkaya doğru yay çizerek uzanan yaklaşık 4 cm uzunluğa sahip bir organdır. Hipokampus yapısal özelliklerinden ve beyin sapı ile ilişkisinden yola çıkılarak küre şeklinde bir baş, üniform bir gövde ve ince bir kuyruk olmak üzere üç kısımda incelenir. Hipokampal baş beyin sapının önünde bulunmaktadır. Hipokampal gövde beyin sapına komşuluk gösterir. Bu bölge hipokampusun elektrofizyolojik ve kognitif korelasyonlar oluşturmak üzere kantitatif amaçlı histopatolojik ve MRG incelemelerinde kullanılabilecek en güvenli bölgedir. Hipokampal kuyruk beyin sapının arkasında bir yay oluşturmaktadır. Gövde ve kuyruk üzerinde alveus adı verilen bir yapı bulunur. Alveus hipokampal aksonların izlediği ana eferent yolu oluşturmaktadır. Bu yapı daha sonra beyne uzana ve forniks adı verilen akson demetlerini meydana getirmektedir. Hipokampusun gövdesi birbirine kenetlenmiş U-şeklinde iki yapıdan, ammon boynuzu (cornu ammonis) adı verilen (ters –U) ve dentat girustan (normal-U) oluşmaktadır. Ammon boynuzu, kendisini oluşturan nöronların farklı görünüm ve bağlantıları nedeniyle CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak adlandırılan dört alt alanda incelenir (264).



Şekil 5. Hipokampüs anatomisi (265)

2.6. UZAMIŞ EPİLEPTİK NÖBETLER, KOGNİSYON VE MATÜR VE İMMATÜR BEYİNDE ETKİLERİ

Sık veya uzamış nöbetlerin gelişmekte olan beyinde uzun vadede sekellere yol açar ve deneysel hayvan modellerinden elde edilen veriler bu düşünceyi destekler. Bazı nöbetler nöronal hücre kaybına yol açmaktan ziyade kortikal ağ yapı ve bağlantılarında fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Nöbetlerin yarattığı etkiler ile yaş arasında önemli bir ilişki vardır. Nöbetler immatür nöronların yapılanmasında, migrasyonunda, sinaps oluşumu gibi durumlarda yaş ile bağlantılı olarak farklılık göstermektedir. Bu farklı etkinin insan beyninin erken gelişimsel döneminde de söz konusu olması önemli bir durumdur. Geçirilen bir nöbet; sonraki nöbeti tetikleyip, gelişim sürecinde değişikliklere yol açarak epileptogeneze yatkınlık yaratmaktadır (266). Kortikal bağlantıların gelişimi sürecinde; immatür hücrelerin küçük ya da organize olmamış bağlantılar evresinden, aktif ve organize olmuş, fazlaca sinaps oluşturmuş yapılar haline geldiği bir geçiş dönemi söz konusudur. Bu geçiş evresi ekstrinsik ve intrinsik faktörler tarafından yönetilirler. Nöbetler bu faktörleri etkileyerek kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. GABA, erişkin beyninde kortikal yapı ve bağlantılarında majör inhibitör sistem olup immatür dönemde eksitatör role sahiptir, çünkü immatür yapılarda hücre içi klor miktarı matür yapılara göre daha fazladır. Depolarizasyondan hiperpolarizasyona geçiş intrasellüler klor miktarıyla ilişkili olup, intrasellüler klor miktarı yaşa bağlı olarak değişmektedir. Hücre içi klor miktarı ve dolayısıyla GABA'nın inhibisyon etkinliği yaş ile birlikte Klor Ko-Transporter(KCC2)'ın artmış maturasyonuna ve fonksiyonuna bağlıdır. Çünkü hücre içi klor konsantrasyonu Klor Ko-Transporter ile belirlenmektedir.KCC2, GABAerjik sinaps yoğunluğu ve hücre içi klor konsantrasyonu GABAerjik inhibisyonun etkinliğini belirleyen faktörlerdir (266).

İmmatür beyinin SE ya da tekrarlayan nöbetler sonrası patofizyolojik sonuçlar açısından matür beyine göre farklılıklar gösterdiği hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır (267). Erişkin hayvanlarda SE, hipokampusun CA1,CA2 ve dentat girusunda hücre kaybına yol açmaktadır (268). Hücre kaybının yanı sıra uzamış nöbetler ya da SE erişkin beyninde sinaps reorganizasyonunu ve hipokampustaki CA3, CA1 gibi bölgelerindeki hücre aksonlarında '' yosunsu lifler '' adı verilen anormal büyümelere neden olmaktadır (269-271). Yavru sıçanlarda SE öğrenme, hafıza ve davranış alanında anlamlı değişikliğe yol açmazken (272), erişkin sıçanlarda SE uzun vadede öğrenme, hafıza ve

davranış alanında defisitlere yol açmaktadır (273-274). SE sonrası hipokampustaki hücre kaybı yönünden postnatal iki haftadan daha küçük ratların, erişkinlere nazaran daha az duyarlı olması bunu destekler niteliktedir (88-90). Hipokampustaki hücre kaybı SE'nin bir sonucu olup postnatal 2. haftadan daha erken dönemde olması muhtemel değildir (275-277).

Erişkinlere göre immatürlerin hipokampusundaki nöronlar anoksik hasarlara daha az duyarlıdır ve anoksik ortamın negatif etkilerine daha fazla direnç gösterir (278). İmmatür beyini matür beynine göre SE'nin oluşturduğu hasarlara karşı daha az duyarlı olmasında birkaç faktör rol oynar (267). İmmatür beyin, glutamatın toksik etkilerine karşı matürlere oranla daha az duyarlıdır (279-281). Bunun muhtemel sebebi, immatür beyinlerde hücre içine kalsiyum girişinin daha az oluşudur. Aktif sinapsların daha az yoğunlukta olması bu göreceli dirence neden olmaktadır, ayrıca daha az enerji tüketimi ve hasar sonrası hücre ölümüne yol açan biyokimyasal kaskadların henüz olgunlaşmaması diğer bir sebebidir. Buna ilaveten yenidoğan beyninin daha fazla konsantrasyonlarda "Brain Derived Neurotrophic Factor " (BDNF) bulundurması, nöbetlerle ilişkili olan proinflamatuar sitokinlerin immatürlerde daha az olması, SE süresince GABA sentezinin erişkinlere nazaran immatürlerde daha iyi korunmuş olması gibi nöroprotektif faktörler immatür beyinin matür beyine göre SE ve diğer hasarlara karşı daha dirençli olmasını sağlamaktadır (282-284). Status epileptikusa ikincil oluşan davranışsal değişiklikler hayvanın SE geçirdiği yaş ile ilişkilidir. Status epileptikus geçiren erişkin hayvanlarda öğrenme, bellek, davranış konusunda önemli defisitler oluşmaktadır. Oysa yavru ratlar SE sonrası daha az öğrenme, hafıza ve davranış bozukluğu sergilemektedir (272). Yine benzer olarak adult ratlarda SE sonrası spontan nöbet geçirme olasılığı, yavru ratlarda SE sonrası spontan nöbet geçirme olasılığından daha fazladır (285).

Klinik ve laboratuar çalışmaları hayatın erken döneminde geçirilen nöbetlerin davranış problemleri ve artmış epileptogeneze yol açtığını göstermektedir. Deneysel sıçan modellerinde nöbetlerin doğurduğu sonuçlar yaş, etyoloji, nöbet süresi ve nöbet sıklığına bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir. İmmatür ratlarda rekürren nöbetler uzun dönemde öğrenme ve hafıza ile ilgili bozukluklara yol açmaktadır. Bu davranış değişiklikleri nöronal konnektivite, dendritik morfoloji, eksitatör ve inhibitör reseptörlerin subünitleri, iyon kanalları ve nörogenezisteki değişikliklere paralel olarak

ortaya çıkar. Bu değişiklikler hücre kaybı olmaksızın meydana gelir. Kognitif bozukluk ve beyinde meydana gelen değişiklikler çok iyi gösterilmesine rağmen, nöbetin sebep olduğu hasar tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Hücre düzeyinde anormallikler ve buna paralel gelişen davranış değişikliği üzerinde durmaktadırlar (286).

Kubova ve arkadaşları lityum-pilokarpin ile 12 ve 25 günlük ratlarda SE oluşturup hafıza bozukluğunu değerlendirmek için açık alan (open field) testi ve emosyonel davranışı değerlendirmek için yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) ve morris su labirenti test uygulamış. 12 günlükken SE geçiren ratlarda SE sonrası uygulanan testler; 25 günlükken SE geçiren ratlara nazaran daha başarılı bulunmuş (287). Liu ve arkadaşları 20 günlük ratlarda lityum-pilokarpin ile SE oluşturup morris su labirenti testi uygulamışlar, kontrol grubundan daha kötü sonuçlar elde etmişler. Aynı testi ratlara öğrettikten sonra tekrarlamışlar; 20 günlük ratlar bu sefer kontrol grubuna yakın sonuçlar elde etmişler. Aynı testi 40 günlük ratlara öğretip tekrar uyguladıklarında kontrol grubundan daha kötü sonuçlar elde etmişler (288). Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde şu şekilde özetleyebiliriz: SE'nin matür ve immatür beyinde uzun dönemde davranış, hafıza ve öğrenme konusunda farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.

Epilepsi ve zihinsel işlev bozukluğuna yol açan ortak patolojinin olduğu durumlarda bile, nöbetler ek zihinsel sorunlara yol açmaktadır. Tuberoz sklerozlu bir grup çocukta, zihinsel işlevlerde kötüleşme infantil spazmlardan sonra başlamıştır (289). West sendromu öncesinde de seyrek olmayarak normal bir gelişim vardır, nöbetlerle birlikte zihinsel işlevler oldukça kötü seyreder (249, 290). Tekrarlayıcı nöbetlerin zihinsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisi farklı nöbet parametreleri ile zihinsel işlevleri sağlayan yapıların ve genelde beynin buna homeostatik ve nöroprotektif mekanizmalarla karşı koyma, çözüm bulma olanaklarıyla ilişkilidir. Net etkinin ne olacağını belirleyen faktörler deşarjların beyin gelişiminin hangi aşamasında ve hangi noktasında etkili olduğu, hengi çevresel ve teratojen faktörlerin rol oynadığı, beynin kendini düzeltme gücü, işlevsel yeniden örgütlenme düzeyi ve uyumudur (291). Bazı nöbet tipleri zihinsel gelişime daha olumsuz etki eder. Örneğin tonik nöbetler hemen daima zihinsel gerilikle birliktedir. Atipik absanslar, miyoklonik nöbetler ve düşme atakları da zihinsel gelişim açısından daha olumsuzdurlar (292). Jeneralize nöbetleri olan olgular dikkati sürdürme testlerinde daha başarısızdırlar. Dirençli kompleks parsiyel nöbetlilerde dikkat, bellek ve psikiyatrik sorunlar sıktır (293, 294).

2.7. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi gelişimine katkısı olan hasarların doğasının belirlenmesine; hasar ile spontan nöbetlerin başlangıcı arasındaki süreçlerin gözlemlenmesine/müdahele edilmesine; ayrıca, kronik epileptik beynin detaylarının fizyolojik, farmakolojik, moleküler ve anatomik yöntemlerle çalışılmasına olanak tanırlar. İnsan epilepsisinin temelini oluşturan süreçleri yansıttığına inanılan çok sayıda hayvan modeli bulunmaktadır ve deneysel modeller yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde veya yeni antiepileptik ilaçların test edilmesinde ve kişiye özgü tedavilerde kullanımlarında gereklidirler. Bu deneysel modeller, kısa süreli ve tekuyaranla tetiklenen nöbetleri içeren akut nöbet (iktogenez)modelleri ya da belli bir süreci kapsayan epileptogenez modelleri seklinde olabilir. Hayvan modellerinde beklenen özellikler; insandaki durumu davranışsal olarak ve EEG açısından iyi taklit etmesi, tekrarlanabilir olması, niceliksel özelliklerinin olması, bir laboratuardan diğerine farklılık göstermemesi, farmakolojik yapısının insana benzer özellikler göstermesidir (295).

2.7.1. Kindling Modeli

Nöral plastisite fenomeni olan kindling ilk kez Graha Goddard tarafından 1967 yılında tanımlandı (296). Böylece tekrarlayan periyodik elektriksel uyarılar ile sıçanlarda epileptogenez, nörogenez ve ögrenme üzerine birkaç on yılı etkileyen bir deneysel yaklasım süreci baslamıs oldu. Santral sinir sisteminin limbik yapılar gibi belli bazı bölgelerine tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarı verilmesi epileptogenez sürecini baslatmaktadır. Kindling modelinin en büyük avantajı epileptogenez sürecinin iyi bilinmesi, kolayca kontrol edilebilmesi ve de güvenilir olarak ölçülebilmesidir. Kindling modeli, epilepsinin fonksiyonel bir modeli olarak kabul edilmektedir ve diğer epilepsi modellerinde görülen morfolojik hasarın olmadığı ancak değişen nöronal cevabın geliştiği bilinmektedir (297).

2.7.1.1. Elektriksel Kindling Modeli

Fokal baslayan ve giderek konvulsif nöbet olusturma özelligi ile epileptogenezeyaklasım saglayan kindling, tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarılar ile ortayaçıkan nöbetlerle karakterize, sekonder jeneralize temporal lob epilepsi modelidir (298). Kindlingde temel mekanizma, merkezi sinir sisteminin özellikle limbik

alanlargibi belli bazı yapılara art-desarj olusturacak esik siddetinde elektriksel ya da kimyasalbir uyarının uygulanmasıyla, epileptogenez sürecinin baslatılarak, EEG'de progresifolarak yayılan ve büyüyen art-desarjlar ve sonunda konvulsif motor yanıtlarıntetiklenmesidir. Elektriksel kindling süreci, amigdala, hipokampus, entorinal korteksgibi limbik yapılara ortalama 50-500 mikroamper (μA) siddetinde, 1-2 saniye sürelialternatif akımın uygulanmasıyla gerçeklesir

2.7.1.2. Kimyasal Kindling Modeli

Pentilentetrazol'ün eşikaltı dozlarda (20-30 mg/kg) sistemik yoldan gün aşırı ya da haftada birkaç kez olacak şekilde 1-2 ay boyunca uygulanmasıyla, davranışsal ve elektriksel aktivitenin ilerleyişi sonucu gelişen epielptogenez modelidir. Davranışsal değişiklikler fasial seyirmelerle başlayıp, ön ekstremite klonusu, geri geri giderken düşme, jeneralize konvulziyon ve/veya status epileptikus ile karakterizedir. Nöbetlerin derecelendirmesi, 1. evreden başlayıp 5. evreye kadar giden davranış değerlendirme cetveli ile yapılır (299).

2.7.2. Status Epileptikus Modeli

Bir başlangıç hasarından uzak bir zamanda spontan nöbetlerin belirmesiyle oluşan kronikepileptogenez için uygun bir modeldir. Bu model, bir başlangıç olayının nöbetlere yolaçtığı ve latent periyottan önce oluşan status epileptikusla karakterize, klasik insantemporal lob epilepsisini yansıtmaktadır. Status epileptikus, alüminyum jel, penisilin,bikukullin, kainik asit, tetanoz toksini, pentilentetrazol ve pilokarpin gibi maddelerinhayvanlara direkt olarak enjekte edilmesiyle oluşturulmaktadır (297).

2.7.3. Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Nöbet Modeli

Pentilentetrazol nonkompetetif bir GABA reseptör antagonistidir ve tekrarlayan PTZ enjeksiyonu giderek uzun süren nöbetlerin gelişmesine neden olur. Pentilentetrazol GABA A'nın pikrotoksin bağlanma bölgesine etki eder, GABA aracılı klor girişini bloke etmesi ile membran depolarizasyonu oluşturur ve devamında nöbet aktivitesinin güçlenip, sürdürülmesine yol açar (300). Pentilentetrazolün intraperitoneal ya da subkutan enjeksiyonu fare, sıçan ve maymunda davranışşal nöbetler oluşturur. Genelde ilk nöbet enjeksiyondan sonraki 20 dakika içinde ortaya çıkar. Bu yöntemde test

hayvanlarının %97'sinden fazlasında konvulziyon yaratacak PTZ dozu fare ya da sıçan için 60-120 mg/kg'dır (299). Pentilentetrazol fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde çözdürülerek subkutan ya da intraperitoneal yoldan uygulanır.

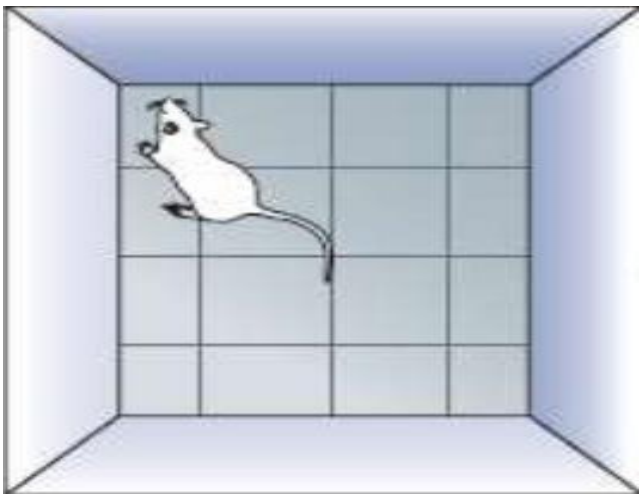
30 dk izlem de skorlama şu sekildedir; 0, anormal davranıs yok; 1, ilk miyoklonik jerk (ani kas spazmı, bazen eslik eden kuyruk hareketleri ve hayvanın kafasında titremeler); 2, atipik klonus (tek taraflı) ya da kaba miyoklonik titremeler; 3, bilateral ön ekstremite klonusu ya da kosma seklinde klonuslar (tüm vücut klonusu, "righting" refleks kaybının eslik etmesi ya da etmemesi seklinde olabilir), tonik jeneralize ekstansiyon (asırı rijidite, ön ve arka ekstremitenin kuyruga dogru ekstansiyonu); 4, tonik-klonik nöbetler. Her hayvan deney boyunca geçirdigi en agır nöbete göre skorlanmaktadır

2.8. DAVRANIŞ TESTLERİ

Spasyal öğrenme ve hafıza performansının tespit edilmesinde deney hayvanlarında kullanılan öğrenme testleri; T-labirent, kompleks labirent, sıçanlarda ayak şoku testi, şartlı zıtlaşma testi, dört levha testi, merdiven testi, sıçanlarda pasif sakınma testi, Skiner kutusu, morris yüzme testi, açık alan testi ve delikli tahtadır

2.8.1. Açık Alan Testi (Open Field Area)

Deney hayvanının herhangi bir islem öncesi duygusal durumunu ve islem sonrasında meydana gelebilecek degisiklikleri saptamak için en çok kullanılan testlerden biridir(301-303). Daire, kare, dikdörtgen seklinde ve ortamı ısıklandırılmıs, tünel, platform vekolonlar ile zenginlestirilmiş olan çok degisik formları vardır (304-308). Test sırasında hayvanın açık alanda bırakılma süresi 2-20 dakika arasında degismekle birlikte genellikle 5 dakikadır. Bu süre içerisinde hayvanın horizontal düzlemdeki hareketleri (bir kareden digerine geçis), vertikal düzlemdeki hareketleri (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme), kasınma davranısı ve defekasyon sayısı tespit edilir. Lokomotor aktivite çizgi geçme sayısı ile, çevreyikesfetme davranısı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısıyla dogru orantılıdır. Kasınma ve defekasyon sayısı otonom fonksiyonların göstergesi sayılır (302).



Şekil 6.Açık alan testi (Open field area) (309)

2.8.2. Morrıs Su Tankı (Morris Water Maze)

1982 yılında Morris ve arkadasları tarafından tasarlanan su labirenti küçük kemirgenlerde hipokampusa baglı mekansal ögrenme ve bellek arastırmaları için çok yaygın olarak kullanılır. Morris su labirenti (Morris water maze) yaklaşık 60 cm yükseklikte ve 120-200 cm çapında dairesel bir tanktır. Bu tank 45 cm yükseklige kadar ılık (22-27 ºC) matlastırılmıs su ile doldurulmaktadır. Sıçan veya farenin havuzda takip edilmesi genellikle otomatik olarak bilgisayar destekli video kamera ile yapılmaktadır. Tank sanal olarak dört kadrana bölünür ve bölünen kadranlardan birinin ortasına, su seviyesinin 2 cm altında 10cm X 10cm boyutunda şeffaf pleksiglastan yapılmıs gizli bir platform yerlestirilir. Tank, degisik ve sabit görselişaretlerle donatılmış geniş bir odada bulunur. Tankın etrafındaki ip uçları deney bitene kadar degiştirilmez (310). Deneyleri yapan kisi, deney sırasında hep aynı pozisyonda olmalı ve denemelerde sıçanlar yüzleri havuzun duvarına bakacak sekilde havuzun çevresinde rastgele seçilmis dört farklı ama tüm denekler için aynı noktalardan havuza bırakılmalıdır. Bu düzeneğin avantajları: yiyecek kısıtlaması gerekmemesi, koku izi olusturmaması, sadece düzenegin dısındaki ip uçları (uzak) ile navigasyonel yer ögrenmeyi mümkün kılması ve hem ögrenmeyi hem de hatırlamayı test edebilmesidir.



Şekil 7.Morris su tankı (Morris water maze)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 13.01.2016 tarih ve 16/022 sayılı onayı ile Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden temin edilen 30 adet 12 günlük yavru (imatür) Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde, oda sıcaklıgı 22-24 °C'de olacak şekilde, yem ve su kısıtlaması olmaksızın beslendi.Tüm deneyler sıçanların sirkadiyen ritm değişikliklerinden etkilenmemesi için aynı saatte yapıldı.

Sıçanlar kontrol ve status epileptikus grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu; erişkin kontrol (n=7) ve yavru kontrol (n=7) grubu olarak, status epileptikus grubu ise erişkin status epileptikus (n=8) ve yavru status epileptikus (n=8) grubu olarak oluşturuldu.

Yavru deney ve kontrol gruplarına uygulanan öğrenme ve davranış testleri sütten kesilmedikleri, kendi ısılarını koruyamacakları ve hipotermiye duyarlı oldukları göz önüne alınarak yapılmadı. Erişkin kontrol ve deney gruplarına öğrenme ve davranış testleri yapıldı. Yavru ve erişkin kontrol ve deney grupları sinaptik plastisite genleri çalışıldı.

Tablo 7. Çalışma dizaynı

ÇALIŞMA GRUBU	DENEK SAYISI(n=30)
KONTROL GRUBU(22. GÜNDE SAKRİFİYE EDİLEN)	7
KONTROL GRUBU(72. GÜNDE SAKRİFİYE EDİLEN)	7
STATUS EPİLEPTİKUS GRUBU (22.GÜNDE SAKRİFİYE EDİLEN)	8
STATUS EPİLEPTİKUS GRUBU (72.GÜNDE SAKRİFİYE EDİLEN)	8

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

30 adet 12 günlük yavru Wistar türü erkek sıçana intraperitoneal serum fizyolojik (SF) ya da PTZ enjeksiyonu yapıldı. Çalışma takvimi boyunca erken ve geç dönemde incelenecek hayvanlar karışık olarak kafeslerinde barındırıldı. 22.günde incelenecek deney grubu, 22. günde incelenecek kontrol grubu, 72. günde incelenecek deney grubu, 72. günde incelenecek kontrol grubu olarak gruplara ayrıldı**.** Enjeksiyonların tamamlandıktan 10 gün sonra sütten kesilen, 22. günde olan deney ve kontrol grubundaki yavru sıçanlarda sinaptik plastisiteyi değerlendirmek amacıyla nörofizyolojik testler uygulanmadan Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)'indehipokampustan doku örnekleri hazırlandı ve muhafaza edildi. Geç dönemde incelenecek sıçanlar Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi(DEKAM)' inde ideal ortamda 72. güne kadar izlendi ve sıçanlara sırasıyla Morris yüzme testi, açık alan testi uygulandı. Nörofizyolojik testler sonrasında sinaptik plastisiteyi değerlendirmek amacıyla Erciyes Üniversitesi GENKÖK'te hipokampustan doku örnekleri hazırlandı ve sinaptik plastisiteyi moleküler düzeyde değerlendirmek amacıyla muhafaza edilen örneklerle beraber gen ekspresyonları değerlendirildi.

3.3. STATUS EPİLEPTİKUS OLUŞTURULMASI

Oniki günlük yavru sıçanlar status epileptikus modeli oluşturmak için PTZ uygulandı. Status epileptikus grubuna hayvanlar tartılarak, intraperitoneal PTZ 35 mg/kg'dan ilk doz yapıldı. Status epileptikus meydana gelinceye kadar PTZ dozları 10 mg/kg olmak üzere tekrarlandı. İlk iki doz arasındaki süre 10 dakika; sonraki dozlar arasındaki süre ise beş dakika olacak şekilde ayarlandı. Enjeksiyonu sonrasında sıçanlar 50x20x25 santimetre büyüklüğündeki plastik kafese konuldu ve 30 dakikalık gözlem boyunca nöbeti degerlendirmek için Racine Skalası kullanıldı (311).

Evre 0: yanıt yok

Evre 1: kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2: vücuda yayılan konvulzif dalga

Evre 3: myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

Evre 5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler

Evre 4 veya evre 5 nöbetin ilk görüldüğü andan itibaren 30 dakika boyunca nöbetin devam ettiği durumlar ya da evre 4 veya evre 5 nöbet olduktan sonra maksimum beş dakika aralarla myoklonilerin, klonilerin en az 30 dakika devam ettiği durumlar status epileptikus kabul edildi.

Kontrol grubundaki sıçanlara %0.9 SF intraperitoneal enjeksiyon ile verildi.

3.4. DAVRANIŞ TESTLERİ

3.4.1.Açık Alan Düzeneği (Open Field Area)

100x100x30 cm ebatlarında, zemini 16 eşit kareye ayrılmış pleksiglastan yapılmış kare şeklinde bir düzeneğe sıçanlar hep ortadan olacak şekilde bırakıldı. Sıçanların beş dakika süresince arka ekstremitelerin üzerine yükselme sayısı, kaşınma sayısı, hareketsiz kalma (donma) sayısı, defekasyon sayısı, geçtiği çizgi sayısı kaydedildi. Video kaydı yapılarak sıçanların platformun periferinde ve merkezinde geçirdiği süreler hesaplandı. Denekler platforma bırakılmadan önce her seferindedüzenek %10'luk etil alkol ve çeşme suyu ile temizlendi.

Açık Alan Testinde Davranıs Ölçütleri

***Orta hattı geçis sıklıgı*:** Test süresince sıçanın düzeneğin ortasından geçiş sayısı orta hattı geçiş sıklığı olarak kabul edildi.

***Donma davranısı (Freezing)*:** 8 sn den az olmamak koşuluyla sıçanın solunum dışında hiçbir hareket yapmaması donma davranışı olarak kabul edildi.

***Ayaga kalkma sayısı, arastırıcı davranısı(Rearing)*:** Sıçanın alt ekstremiteleri üzerindeen az 3 sn süreli durması ayağa kalkma sayısı, araştırıcı davranış olarak kabul edildi.

***Temizlenme davranısı (Grooming)*:** Sıçanın 10 sn den az olmamak koşuluyla ekstremiteleri ve vücudunu yalayarak yaptıgı davranış temizlenme davranışı olarak kabul edildi.

3.4.2. Morris Su Tankı (Morris Water Maze)

Sıçanların uzamsal öğrenmeleri test etmek amacıyla 130 cm çaplı, 44 cm derinliğe sahip Morris su tankı kullanıldı. Tank içerisindeki su üniversal konsantre renk pastası ile renklendirildi. Su sıcaklığı 26±2°C derece olarak ayarlandı. Öğrenmenin test edilmesi periyodunda 10 cm çapında ve silindir şeklinde bir platform suyun 2 cm altında, havuz kenarından 10 cm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. Su yüzeyindeki sıçanın görüş alanında olacak şekilde üç ayrı yönde duvarlara siyah ve siyah ile kontrast oluşturacak şekilde beyaz, kırmızı, sarı geometrik desenli panolar platformun bulunduğu kadranın arka ve yan duvarlarına asıldı. Su tankı hayali dört kadrana ayrıldı ve sıçanlar platformun bulunmadığı kadranlardan sırası ile bırakıldı. İlk denemelerde sıçanın platformu bulması için iki dakika yüzmesine izin verilerek platformu bulması beklendi, platformu bulmayı başaramayan sıçanlar yardımla platforma alındı. Platformda 20 saniye boyunca kalması sağlandı. Sıçanlar morris su tankına sabah saat 09:00-12:00 arasındaatıldı. Her bir kadran arasında 20'şer dakika aralık bırakılarak günde dört kez tekrarlandı. Ardışık dört günün ardından öğrenme periyodu olan beşinci gün platform su tankından çıkarıldı. Platformun bulunduğu kadranın tam karsısından tankın duvarına bakacak şekilde bırakıldı. Değerlendirme için sıçanların platformu bulma süreleri, hedef kadranda geçirilen süreler, ortalama yüzme hızları ve katedilen yol görüntülü kayıt

sistemi ve “ethovision” programı (NOLDUS) ile kayıt altına alındı ve analiz çıktıları alınarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.5. HİPOKAMPAL DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yirmiikinci günde incelenen yavru deney ve kontrol grubu davranış testi yapılmadan, yetmişikinci günde incelenen erişkin kontrol ve deney grubu davranış testleri yapıldıktan sonra, beyin dokuları bozulmaması için servikal dislokasyon yapılarak Erciyes Üniversitesi GENKÖK’ te hipokampus çıkarıldı ve sinaptik plastisiteyi moleküler düzeyde değerlendirmek amacıyla gen ekspresyonları değerlendirildi.

3.5.1.Deneylerde Kullanılan Cihazlar

1. Sensquest Labcycler PCR Cihazı
2. Heidolph Vorteks Cihazı
3. Gilson GmCLab Spin Cihazı
4. Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR Cihazı
5. Peqlab Perfect Spin Cihazı
6. Sigma Soğutmalı Santrifüj
7. Siemens +4 °C Buzdolabı
8. Siemens -20 °C Buzdolabı
9. Shımadzu Biotech Biospec-nanodrop Cihazı
10. Gilson Pipetörler

3.5.2.Deneylerde Kullanılan Malzemeler

1. 10µl - 100µl - 200µl - 1000µl’ lik Filtreli ve Filtresiz Pipet ucu
2. RT^2 First Strand Kit
3. RT^2 Profiler PCR Array (96-well) Rat Synaptic Plasticity
4. RT^2 SYBR Green qPCR Mastermix Kit
5. Qiagen Qiazol

6. İzopropanol
7. Kloroform
8. Etanol
9. Qiagen RNase Free Water
10. 1,5ml' lik ependorf Tüp
11. 2 ml' lik ependorf Tüp PCR Strip Tüp
12. +4°C ve -20°C Blok

3.5.3. RNA İzolasyonu

Qiazol Liziz buffer (Qiagen, Texas, ABD) kullanılarak RNA izolasyonu üretici firma protokolüne göre yapılmıştır. Ratlardan alınan hipokampüs dokuları 2 ml'lik ependorf tüpe konuldu, 100 mg doku için 1 ml Qiazol Liziz buffer (Qiagen, Texas, ABD) eklenerek, doku homojenize edildi. Homojenize edilmiş örnek oda sıcaklığında (15-25^{o}C) 5 dk bekletildi. 1 ml Qiazol Liziz buffer için 0.2 ml kloroform eklendi. Ependorf dikkatli bir şeklide alt üst yapılarak, 15 sn vorteks yapılıp, oda sıcaklığında 3 dk bekletildi. 12,000x g'de 15 dk +4 ^{o}C'de santrifüj yapıldı. Santrifüj sonunda, oluşan aköz faz yeni 1.5 ml'lik ependorf tüpe alındı, aköz faz üzerine 1 ml Qiazol Liziz buffer için 0.5 ml izopropanol eklenip, kısa vorteks yapıldı, daha sonrasında oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 12,000 x g'de 10 dk +4 ^{o}C'de santrifüj yapıldı. Oluşan süpernatant dikkatli bir şekilde aspire edildi. Pellet üzerine, 1 ml Qiazol Liziz buffer için 1 ml 75%'lik ethanol eklenip 7,500 x g'de 5 dk+4 ^{o}C'de santrifüj yapıldı. Oluşan süpernatant tamamen aspire edildi ve RNA pelleti alkolün tamamen uzaklaştırılması için oda sıcaklığında 5 dk bekletildi. 30 µl RNAse free water(Qiagen, Texas, ABD) eklenerek pelletresüspanse edildi. Son olarak RNA konsantrasyonuNanoDrop 2000 spektrofotometre kullanılarak ölçüldü. RNA kullanılacağı zamana kadar -80 ^{o}C' de saklandı.

3.5.4. cDNA izolasyonu

Kantatif gerçek zamanlı pcr analizlerinde kullanılan cDNA'yı elde etmek için izole edilen RNA lar kullanılmıştır. Template RNA konsantrasyonları 25ng – 5µg arasında

olmalıdır. cDNA sentezi için RT^2 First Strand Kit kullanılmıştır (Qiagen, Texas, ABD). cDNA Kit protokolüne göre deney yapılmıştır.

cDNA sentezi için aşağıda belirtilmiş olan protokoller takip edilmiştir.

Tablo 8. Genomik DNA ayırma miksi

Ürün	Miktar
RNA	8 µl
Buffer GE	2 µl
Toplam Miktar	10 µl

Genomik DNA ayırma miksi 0.2 ml'lik PCR tüpünde hazırlandı. Daha sonra hazırlanan tüpler Sensoquest marka Thermal Cycler' da 5 dk. 42 ^{o}C'de inkübe edilip, hemen buzun içine koyulup en az 1 dk bekletildi.

Tablo 9 da görülen reverse transkripsiyon miksi hazırlandı.

Tablo 9. Reverse transkripsiyon miksi

Ürün	Miktar
5x Buffer BC3	4 µl
Control P2	1 µl
RE3 Reverse Transcriptase Mix	2 µl
Nuclease-free water	3 µl
Toplam Miktar	10 µl

RNA içeren genomik DNA miksinin üzerine, 10 µl'lik reverse transkripsiyon miksi eklenip, pipetaj yapılmıştır. Daha sonra Sensoquest marka Thermal Cycler' da 42 ^{o}C' de 15 dk ardından 95 ^{o}C'de 5 dk inkübasyon yapılmıştır. Toplamda 20 µl olan cDNA üzerine 91 µl Nuclease free water eklenerek, -20 ^{o}C'de cDNA ürünleri saklanmıştır.

3.5.5. Real Time PCR

Gerçek zamanlı PCR için Qiagen marka RT^2 SYBR Green qPCR Mastermix Kiti (Qiagen, Texas, ABD) ve hazır olarak temin edilmiş RT^2 Profiler PCR Array (96-well) Rat Synaptic Plasticity (Cat. No. 330231 PARN-126ZA) kullanılmıştır. RT^2 Profiler

PCR Array (96-well) içerisinde 84 farklı gen ve 6 farklı house-keeping gen bulunmaktadır.

Tablo 10. Gerçek Zamanlı PCR Hazırlanması

Madde	Miktar(1kuyucuk)	Miktar(96 kuyucuk)
2X RT^2 SYBR Green Mastermix	12.5 µl	1200 µl
cDNA ürün	1 µl	96 µl
RNase Free Water	11.5 µl	1104 µl
Toplam Hacim	25 µl	2400 µl

Tablo 10 da gösterildiği gibi toplam 25 µl olan miks 2ml' lik ependorf tüp içerisine hazırlanmıştır. Plate üzerindeki 1 kuyucuk için olması gereken hacim 25 µl 'dir. 96 kuyu plate için hazırlanan miks 12' li çoklu pipet kullanılarak herbir kuyucuğa 25 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. Ardından plate üzeri seffaf kapatıcı ile kapatılıp spin yapılmıştır. Daha sonra Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı kullanılarak Tablo 11 de gösterilen PCR programına konulmuştur.

Tablo 11. Roche LightCycler 480II Real Time PCR Programı

Pre-Incubation	95 °C10 dakika	
Amplification	95 °C15 saniye 60 °C 60 saniye	45 Döngü
Cooling	60 °C 15 saniye 95 °C	

3.6. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKLER

İstatistik metodları SPSS for Windows (ver 15.0) paket programı ve Gene Globe Data Analysis Center(Qiagen) programı kullanılarak yapıldı. Açık alan testi parametrelerinin değerlendirilmesinde; grupların birbirileriyle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Morris Yüzme Testi parametrelerinin değerlendirilmesinde; grupların birbiriyle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), gruplar arası karşılaştırmada tekrarlı varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) kullanılmıştır. Sinaptik plastiteyi değerlendirmek amacıyla elde

edilen C_T değerleri Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazından alınıp, $2^{\Delta Ct}$ metodu kullanılarak normalize edilmiştir ve istatiksel analiz yapılmıştır. Elde ettiğimiz veriler Qiagen' in Gene Globe Data Analysis Center analiz programına yüklenerek analiz edilmiştir. Başlangıçta programa kullandığımız PARN-126ZA kodlu hazır plate ve Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı ile çalıştığımız tanıtılmıştır. Sonrasında elde ettiğimiz verilere ait excel tablosu sisteme yüklenmiştir. Araştırmada kullandığımız House keeping genler sisteme tanıtılarak sonuç tablosu elde edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 AĞIRLIK, NÖBET LATANSI VE ENJEKSİYON SAYISININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan sıçanlar ağırlıkları karşılaştırıldığında erişkin status epileptikus grubu ile erişkin kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farksaptanmadı ($p>0.05$). Yavru status epileptikus grubu ile yavru kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Sıçanların ağırlıkları

Gruplar	**Ağırlık (gram)**	**p değeri**
Yavru deney grubu	50	>0.05
Yavru kontrol grubu	52	
Erişkin deney grubu	220	>0.05
Erişkin kontrol grubu	222	

Status epileptikus oluşuncaya dek geçen süre (latans) ve enjeksiyon sayısı bakımından yavru deney grubu(22.günde ve 72.günde sakrifiye edilen deney grubu) birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Enjeksiyon sayısı ve nöbet latansı

Gruplar	Enjeksiyon Sayısı	Nöbet latansı (dakika)	p değeri
Yavru deney grubu*	2(1-4)	11(5-20)	>0.05
Erişkin deney grubu*	2.5(1-5)	12(5-20)	

*12 günlük iken enjeksiyon yapılmıştır.

4.2. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Erişkin deney grubu ile erişkin kontrol grubu sıçanların davranış parametreleri değerlendirildi. Erişkin sıçanların kontrol ve deney gruplarındaki açık alan testinde davranıs ölçütleri

İle ilgili veriler tablo 14'te verilmiştir.

Erişkin deney grubu ile erişkin kontrol grubu kıyaslandığında davranış testlerinde parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 14.Kontrol ve deney gruplarının açık alan testi parametreleri

Gruplar	Defekasyon sayısı	Şahlanma sayısı	Donma sayısı	Temizlenme sayısı	Çizgi geçme sayısı (sayı/5 dk)	Merkezde geçirdiği süre (sn)	Periferde geçirdiği süre (sn)
Erişkin deney	3.6	6.2	1(0-8)	5.4	20 (15-25)	4(3-21)	296 (279-297)
Erişkin kontrol	2.6	3	1(0-3)	4.4	15(12-26)	2(1-20)	298 (280-299)
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

4.3. HAFIZA VE UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSI

Morris su labirenti testinde günlere göre hedefi bulma süresi (sn), hedef kadranda geçirdiği toplam süre (sn), yüzme hızları ve toplam yüzme mesafesi değerlendirilmiştir.

Gruplara göre hedefi bulma sürelerini kıyasladığımızda deneme günlerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hedefi bulma süreleri günlere göre kıyaslandığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; Erişkin kontrol grubunda 1. ve 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi,4. güne nazaran istatistiksel olarak uzun bulundu ($p<0.01$).

Erişkin deney grubunda 1. gün ile 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi 4. güne nazaran istatistiksel olarak uzun bulundu ($p<0.01$).

Tablo 15.Morris su tankı testinde günlere göre hedefi bulma süresi

Gruplar	**1.gün**	**2.gün**	**3.gün**	**4.gün**	**p değeri**
Erişkin deney	55.12	42.06	22.36	18.16	<0.01
Erişkin kontrol	50.44	37.86	21.18	18.02	<0.01
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Erişkin deney grubunda 1. gün ile 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki yüzme hızı, 4. gündeki yüzme hızından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<001$).

Yüzme hızını gruplara göre kıyasladığımızda; erişkin deney ve erişkinkontrol grup, deneme günlerinin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 16.Morris su tankı testinde günlere göre yüzme hızı (cm/sn)

Gruplar	**1.gün**	**2.gün**	**3.gün**	**4.gün**	**p değeri**
Erişkin deney	25.565.38	26.794.45	28.604.40	31.744.42	<0.01
Erişkin kontrol	25.934.06	26.184.16	28.464.24	30.614.32	<0.01
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Erişkin kontrol ve deney grubu günlere göre yüzme mesafesi değerlendirildiğinde; 1. günde 4. güne göre yüzme mesafesiistatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı ($p<0.01$).

Erişkin kontrol ve deney grupları arasında tüm günlerdeki yüzme mesafesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 17. Morris su tankı testinde günlere ve gruplara göre yüzme mesafesi (cm)

Gruplar	**1.gün**	**2.gün**	**3.gün**	**4.gün**	**p değeri**
Erişkin deney	726.26246.21	516.32240.44	470.63238.46	458.58236.86	<0.01
Erişkin kontrol	756.64 241.41	526.16238.38	468.88237.68	440.62237.52	<0.01
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Morris su labirenti testinin öğrenme fazında hedef kadranda geçirilen süre açısından kıyaslandığında erişkin kontrol grubuyla erişkin deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 18. Morris su tankı testinde hedef kadranda geçirilen süre (%)

Gruplar	Hedef kadranda geçirilen süre
Erişkin deney	29.44
Erişkin kontrol	29.52
p değeri	>0.05

4.4. SİNAPTİK PLASTİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

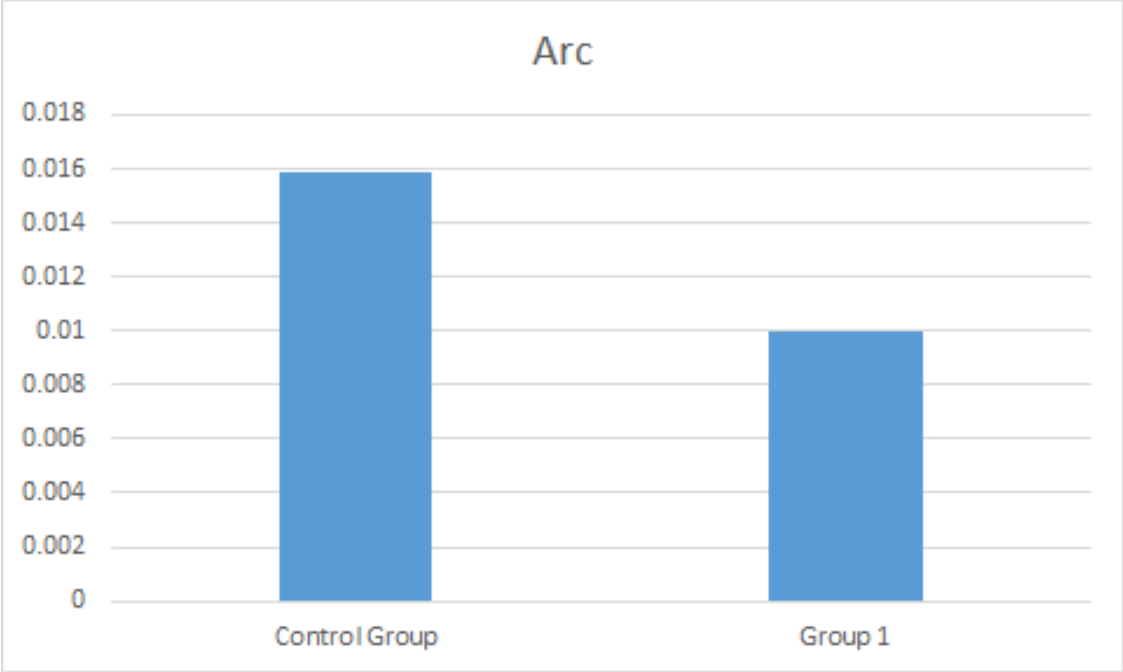
Yavru ve erişkin sıçanların hipokampüsünden elde edilen sinaptik plastisiteyle ilgili 84 genin C_T değerleri, $2^{\Delta Ct}$ metodu kullanılarak normalize edilmiştir ve istatiksel analiz yapılmıştır.

Yavru status epileptikus grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ARC geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,015913 deney grubunda 0,009947 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03914$). BDNF geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,02398 deney grubunda

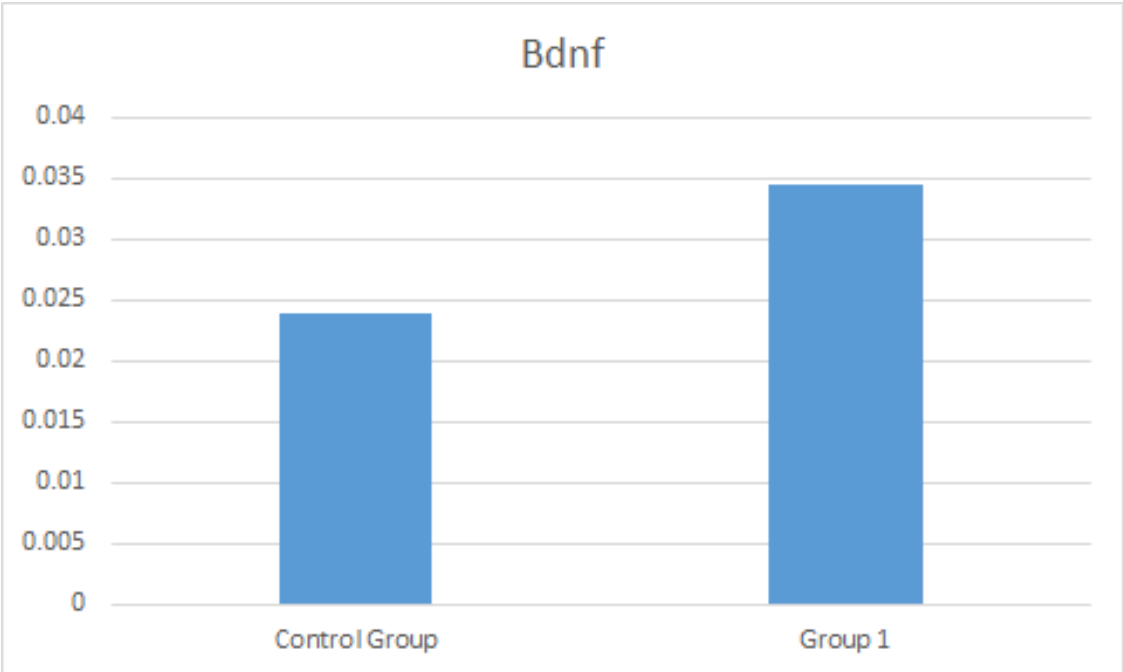
0,034548 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017998). MAPK1 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,758559 deney grubunda 0,874936 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,035638). NR4A1 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,035558 deney grubunda 0,0258 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026212). PPP3CA geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 1,785506 deney grubunda 2,413288 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026212). RGS2 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,038243 deney grubunda 0,045705 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,028457). TNF geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,000338 deney grubunda 0,000201 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,032034). Tablo 19 da status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(yavru) gösterilmektedir.

Tablo 19.Status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(yavru)

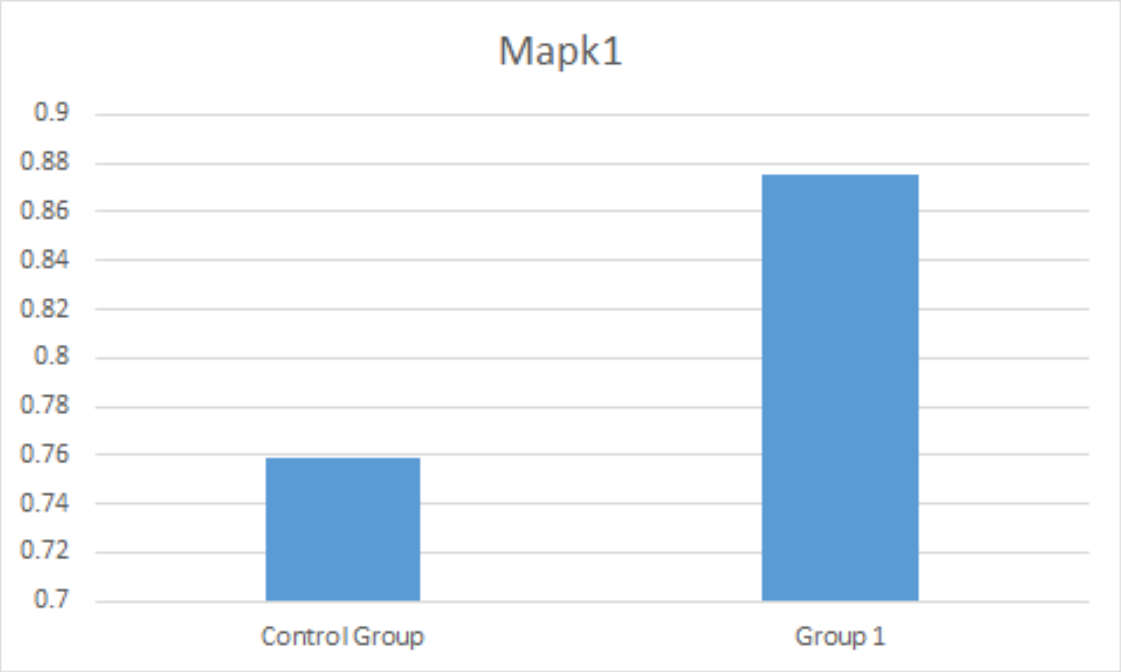
Gen Pozisyonu	**Gen Sembolü**	**2^(-Avg.(Delta(Ct))**		**p değeri**
		Kontrol	**Deney**	
A05	Arc	0,015913	0,009947	0,03914
A06	Bndf	0,02398	0,034548	0,017998
D11	Mapk1	0,758559	0,874936	0,035638
E08	Nr4a1	0,035558	0,0258	0,026212
F09	Ppp3ca	1,785506	2,413288	0,014824
G05	Rgs2	0,038243	0,045705	0,028457
G11	Tnf	0,000338	0,000201	0,032034



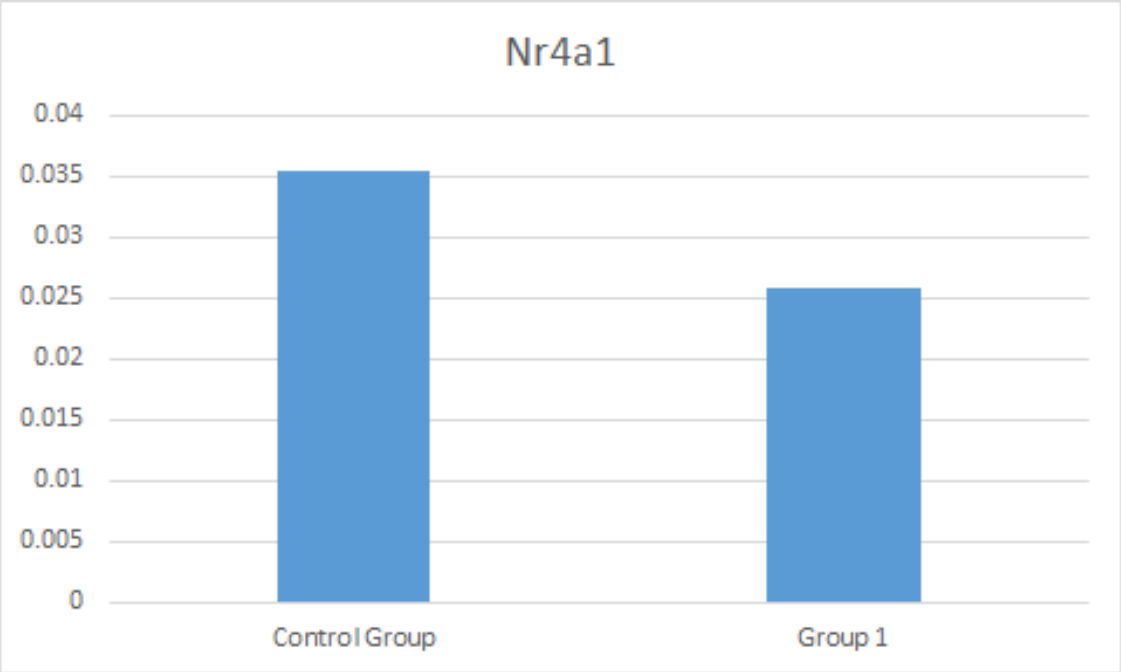
Şekil 8. ARC ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru)(p=0,03914)



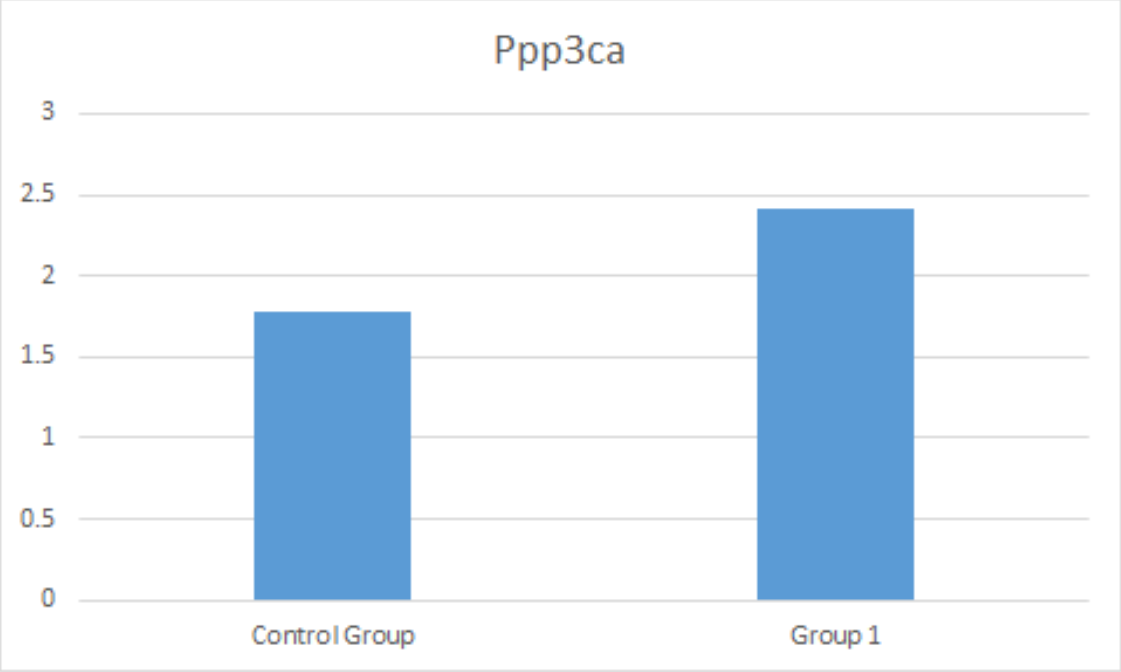
Şekil 9. BDNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,017998)



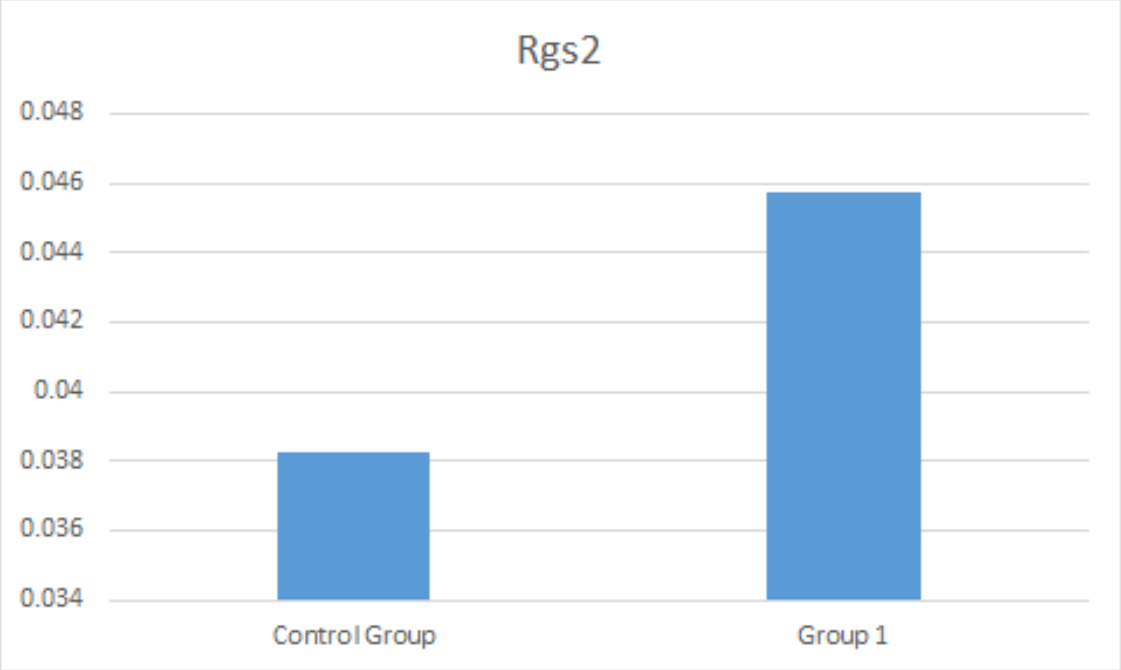
Şekil 10. MAPK1 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,035638)



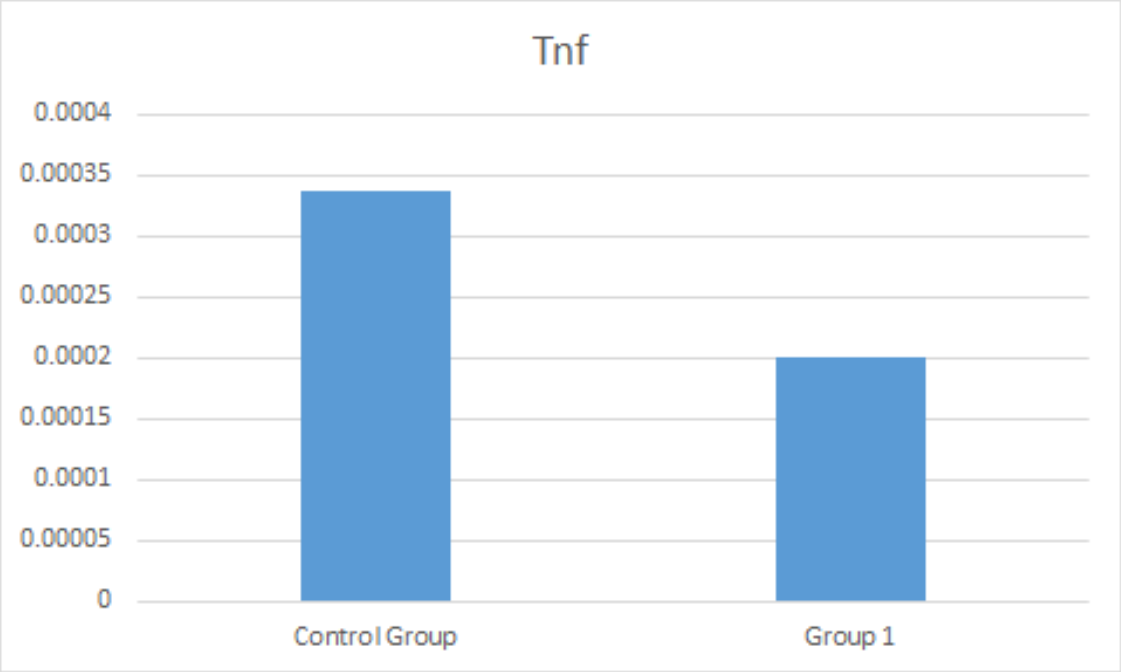
Şekil 11. NR4A1 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,026212)



Şekil 12. PPP3CA ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,014824)



Şekil 13. RGS2 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,028457)

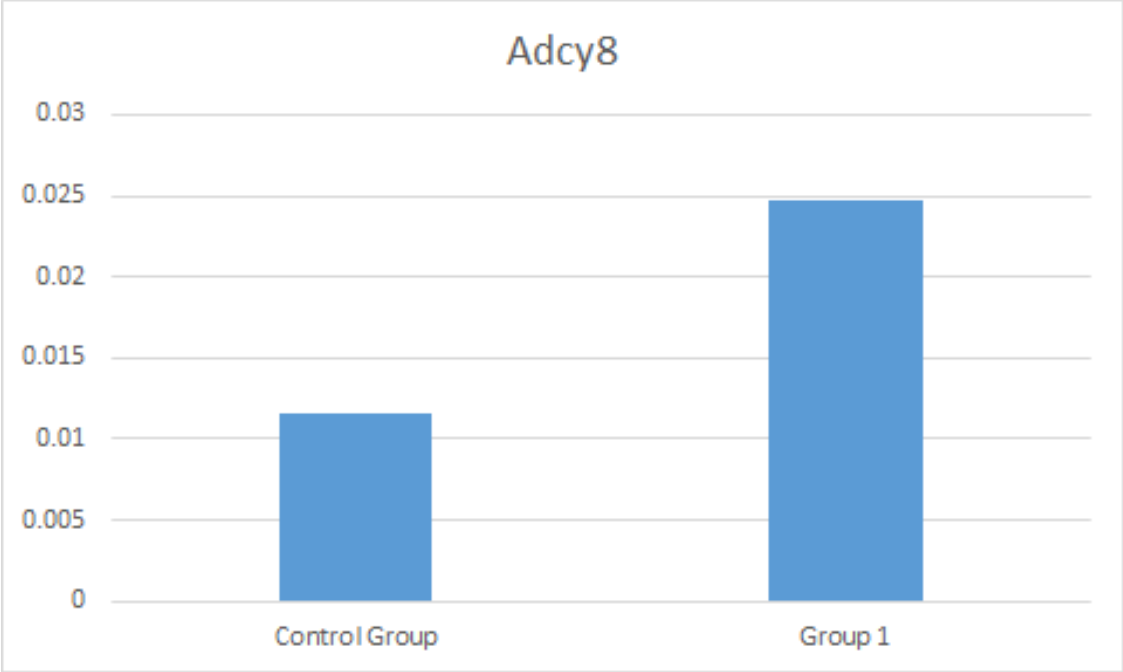


Şekil 14. TNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (yavru) (p=0,032034)

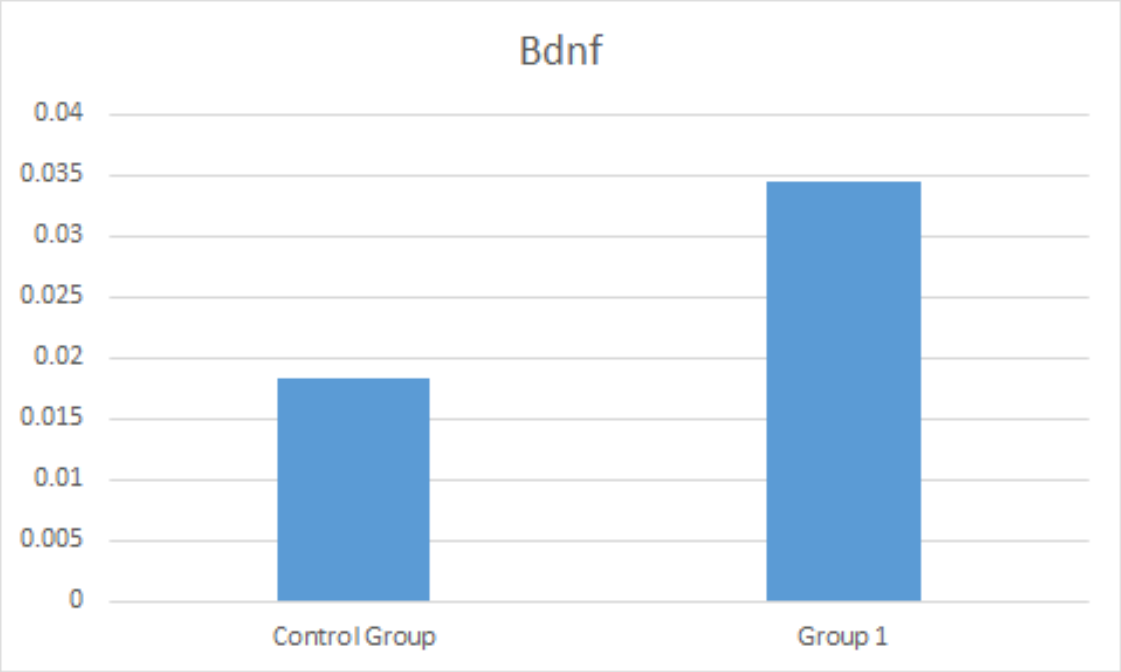
Erişkin status epileptikus grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ADCY8 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,011559 deney grubunda 0,024744 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01252). BDNF geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,018246 deney grubunda 0,034423 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,02911). EGR4 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,030025 deney grubunda 0,056602 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,047903). KIF17 geninin 2^(-Avg.(Delta(Ct)) değerleri kontrol grubunda 0,00971 deney grubunda 0,004401 olarak bulundu. Gen ekspresyonları açısıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011465). Tablo 20 de status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(erişkin) gösterilmektedir. Şekil 19 ve 20 de sinaptik plastisite ile ilişkili genlerinin clustergram analizi(yavru ve erişkin) gösterilmiştir.

Tablo 20.Status epileptikus'un sinapik plastisite gen ekspresyonlarına etkisi(erişkin)

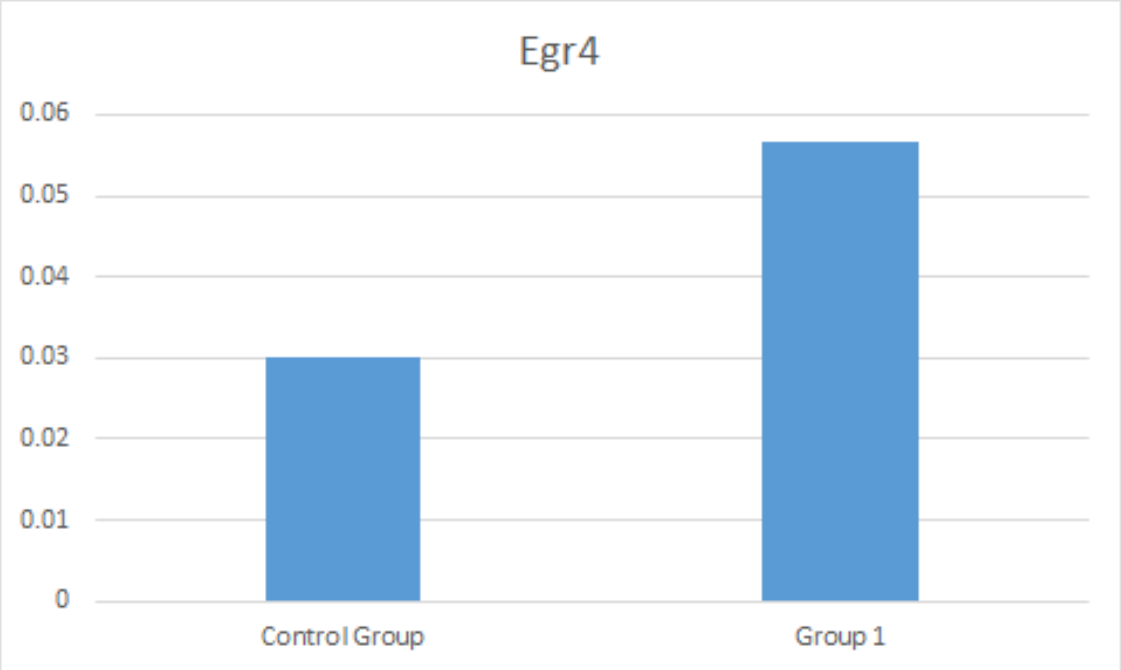
Gen Pozisyonu	**Gen Sembolü**	**2^(-Avg.(Delta(Ct))**		**p değeri**
		Kontrol	Deney	
A03	Adcy8	0,011559	0,024744	0,01252
A06	Bdnf	0,018246	0,034423	0,02911
B07	Egr4	0,030025	0,056602	0,047903
G04	Kif17	0,00971	0,004401	0,011465



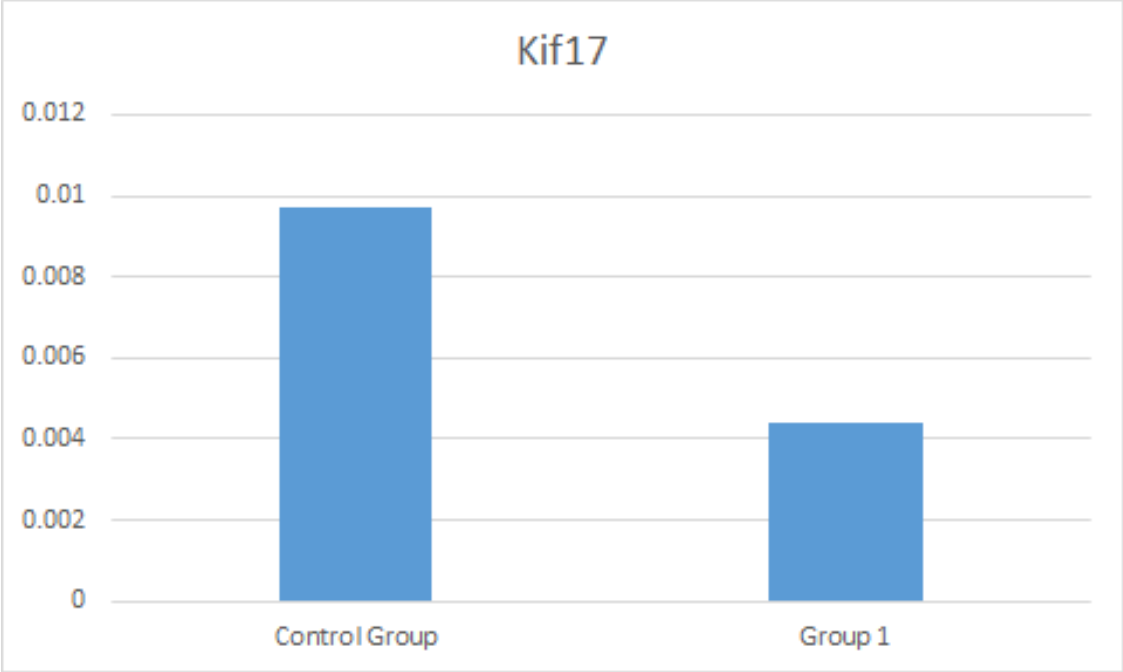
Şekil 15. ADCY8 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) (p=0,01252)



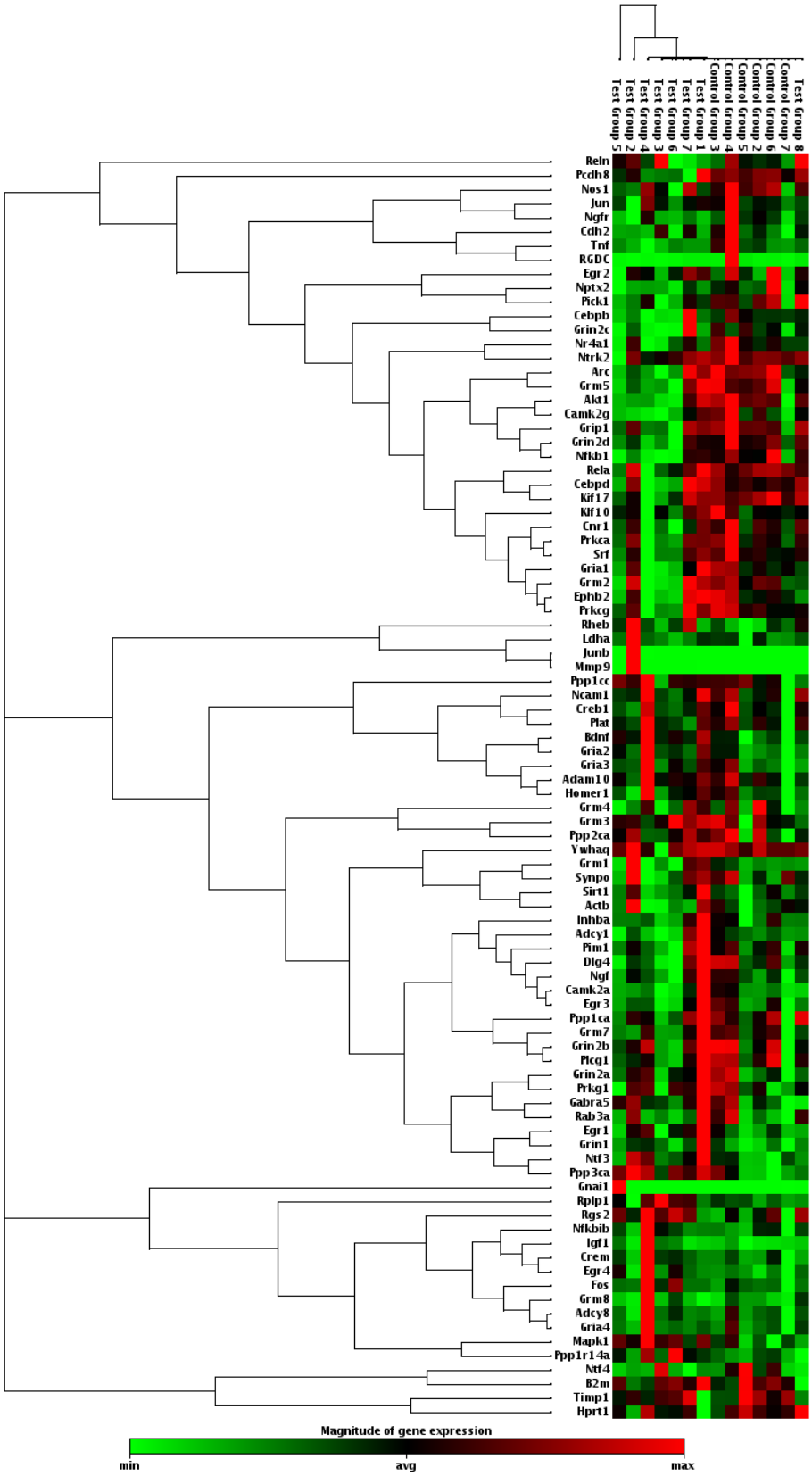
Şekil 16. BDNF ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) (p=0,02911)



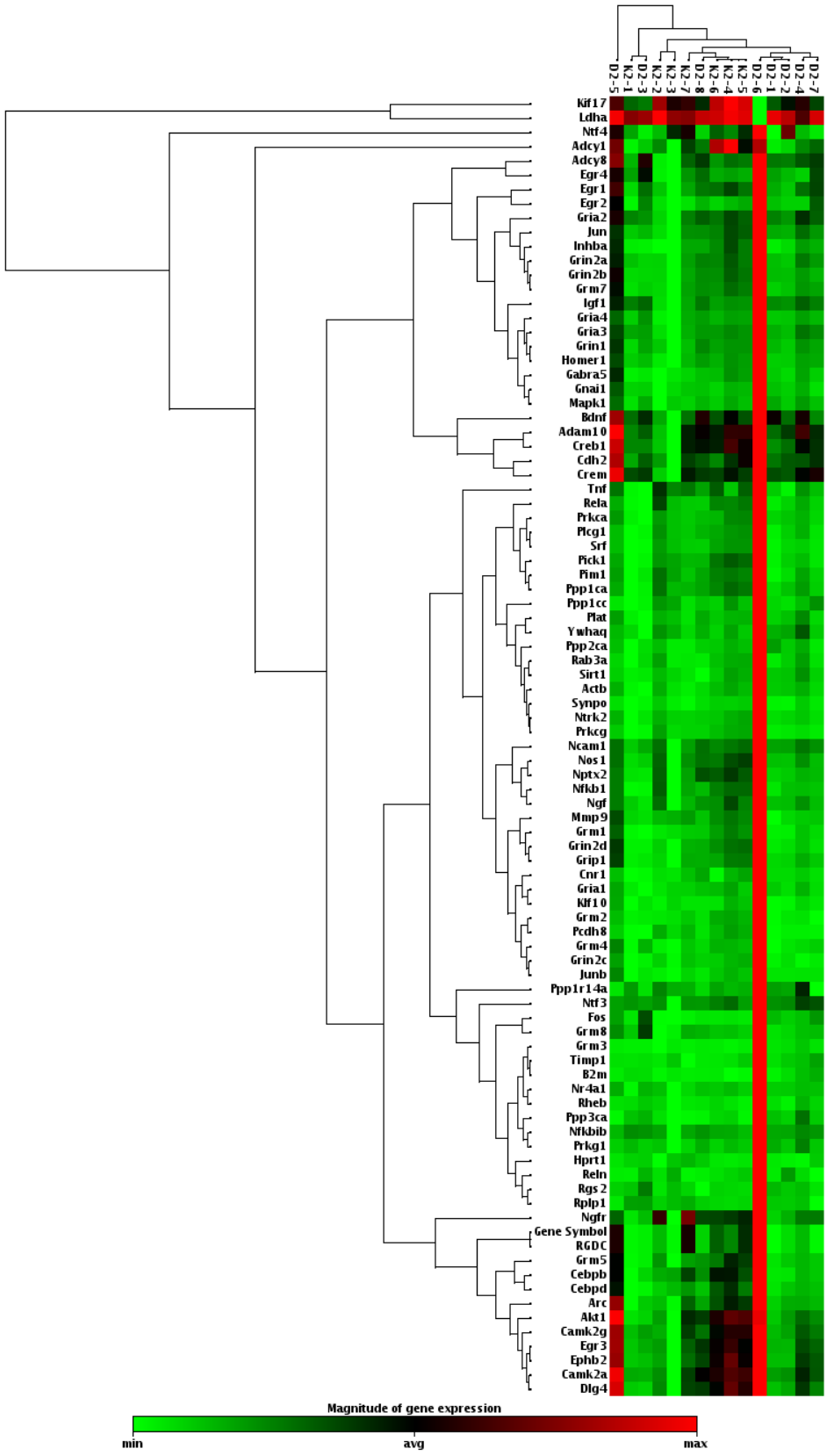
Şekil 17. EGR4 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) (p=0,047903)



Şekil 18. KIF17 ekspresyon orta değerlerinin (2^(-Avg.(Delta(Ct))) karşılaştırılması (erişkin) (p=0,011465)



Şekil 19. Sinaptik Plastisite ile ilişkili genlerinin clustergram analizi(yavru)



Şekil 20. Sinaptik Plastisite ile ilişkili genlerinin clustergram analizi(erişkin)

5. TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada SE'un hafıza, öğrenme ve davranış üzerine etkileri ve sinaptik plastisite ile ilişkili gen ekspresyonlarındaki farklılıklar araştırıldı.

Bir çalışmada 12 ve 25 günlük sıçanlar ile 90 günlük sıçanlar; SE sonrası davranış hafıza ve öğrenme değerlendirmek için, SE'den 3 ay sonra açık alan testi, yükseltilmiş T labirenti testi ve Morris su labirenti testi yapılmış ve testler bir saat aralıkla üç kez tekrarlanmıştır. Açık alan testinde lokomotor aktiviteyi gösteren çizgi geçme sayısı değerlendirildiğinde 12 günlük sıçanlarda kontrol ile deney grubu arasında fark izlenmemiştir. 25 günlük ve 90 günlük sıçanlarda çizgi geçme sayısı deney grubunda daha fazla saptanmıştır. Etrafı keşfetme ve gözlemlemenin göstergesi olan şahlanma sayısı tüm deney gruplarında fazla izlenmiştir. Deney gruplarının tümünde kontrol grubuna göre temizlenme hareketi daha az saptanmıştır. Morris su labirenti testinde ise hedef platformu bulma süresi 12 günlük sıçanlarda kontrol ve deney grubunda farksız olarak bulunumuştur. 25 ve 90 günlük ratlarda ise deney grubunda hedefi bulma süresi kontrollere göre uzamıştır. Bu verilerin ışığında SE sonrasında yavru sıçanlarda da kognitif hasar ve epileptogenez meydana geldiği ancak erişkin sıçanlardaki kadar şiddetli olmadığı belirtilmiştir (287). Başka bir çalışmada yavru sıçanlar 7., 8. ve 9. günlerde lityum-pilokarpin ile status epileptikus yapılmış ve sıçanlar 60 günlük olduğunda açık alan testi ve yükseltilmiş t labirenti testi yapılmıştır. Bu çalışmada artmış keşfetme hareketi (şahlanma), bozulmuş kognisyon, azalmış anksiyete tespit edilmiş, bu verilerin ışığında yaşamın erken döneminde geçirilen nöbetlerin uzun vadede kognitif ve davranış bozukluğuna yol açabileceği belirtilmiştir (312). 50-60 günlüksıçanlara SE sonrası 1., 7., 14., ve 180.günde hafıza öğrenme ve davranış

fonksiyonlarını kısa ve uzun dönemde karşılaştıran bir çalışmada SE sonrası 14. günde yapılan açık alan testinde defekasyon sayısı yüksek olarak bulunmuş, diğer parametreler gruplar arası anlamlı fark izlenmemiş. SE oluşturulduktan bir gün sonraki yükseltilmiş T labirenti testi değerlendirildiğinde sıçanların aktif ve pasif kaçınma latansları değerlendirilmiş gruplar arasında koşullu ve koşulsuz korku açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak 7. ve 14. günde aynı test tekrarlandığında SE grubunda koşulsuz korku ile ilişkili hafızada bozukluk gösterilmiş. Testler 6 ay sonra tekrarlandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış (313).

Çalışmamızda yavru ikenSE geçiren erişkin erişkin sıçanlara davranış değişikliklerini değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel anlamda fark izlenmedi ($p>0.05$). Öğrenme ve hafızayı değerlendirdiğimiz Morris su labirenti testinde hedefi bulma sürelerini karşılaştırdığımızda deneme günlerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Hedefi bulma süreleri tüm gruplarda 1. günden başlayarak 4. güne doğru hedefi bulma süreleri kısalmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p değerleri tabloda gösterilmiştir).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bize deney ve kontrol grubunun, platformun yerini deneme sayısı arttıkça daha kısa sürede bulduğunu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Yüzme hızları deney ve kontrol grubunda benzer olarak saptanmış olup, diğer parametrelerin yüzme hızından etkilenme ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Testin öğrenme fazında hedef kadranda geçirilen süre açısından kıyaslandığında; kontrol grubu ile deney grubu arasında hedef kadranda geçirilen süre benzer olarak saptandı ($p>0.05$).

Yapılan bir çalışmada 16-19 günlük ve 56-59 günlük sıçanlara dört kez ard arda kainik asit enjeksiyonu uygulanmış, iki gün tekrarlanmış ve epileptik nöbet oluşturulmuş. Her iki gruba enjeksiyon sonrası ve 45 gün sonra Morris su labirenti testi uygulanmış. Enjeksiyon sonrası hem yavru hem de erişkin grupta farklılık saptanmamış kontrol gruplarıyla kıyaslandığında. 45 gün sonra yapılan test tekrarında ise erişkin grupta hedef platformu bulma süresi uzama izlenmiş (314).

Davranış, hafıza ve öğrenmeyi değerlendirmek için yaptığımız açık alan ve Morris su labirenti testinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Yavru sıçanlarınPTZ ile indüklenen SE sonrası daha az öğrenme, hafıza ve davranış bozukluğu sergilemesiyle (272)ve SE grubumuzda uzun süre nöbet geçiren sıçanlardaki yüksek ölüm oranı (%60 mortalite) ile açıklanabilir (uzun süreli nöbet geçirenler öldüğünden çalışmadan çıkarılmıştır).

Temporal lob epilepsili hastalarda epileptik nöbetler sıklıkla bellekle bilişsel işlev bozukluklarıyla sonuçlanır (315). Hayvan çalışmaları, tek bir nöbetin bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceğini göstermiştir (316, 317). Sinaptik plastisite, hafızadaki en önemli sinirsel mekanizmalardan biridir (318). Elektrofizyolojik çalışmalar, korteks ve hipokampusta kısa ve uzun vadeli sinaptik plastisitenin özelliklerinin nöbetlerden sonra önemli ölçüde değişebileceğini göstermektedir (319-321). Bununla birlikte, deneysel çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle, bu değişimlerin paterni ve altta yatan mekanizmaları halen açık değildir. Epileptik aktivitenin, arka planda NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörüne bağlı olarak tüm eksitatör sinapsların LTP'ye neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (322). Bunun aksine, epileptik nöbetler LTP indüksiyonunu zayıflatmakta veya hatta imkansız hale getirmektedir ve epileptik aktiviteden birkaç saat veya günler sonra LTD şiddetlendirmektedir. Bu hipotez, in vitro modellerle yapılan deneylerle teyit edilmiştir (320, 323); Ancak, deneysel koşullara bağlı olarak LTP'de azalma (321, 324, 325) ve artma (319, 326, 327) gösteren in vivo modellerden gelen verilere uymayabilir. Bu nedenle nöbetler sonrası LTP oluşumundaki değişimlerin plastisite indüksiyon mekanizmalarının bozulmasıyla da belirlendiği düşünülmektedir (328). Epileptogeneze ışık tutmak ve nöbetin sinaptik plastisite üzerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, sinaptik plastisite genlerinde istatistiksel olarak anlamlı çıkan gen ekspresyonlarındaki farklılık LTP ve LTD birlikte etkilendiğini destekler niteliktedir. SE' nin bilişsel işleve bozukluğuna neden olduğunu gösterdiğimiz bu çalışmamız literatürle uyumludur. Pentilentetrazol ile oluşturulan status epileptikustaLTP ve NMDA reseptör ekspresyonu değerlendirildiği bir çalışmadahipokampusta CA1 piramidal hücrelerde uzun dönem potensiyasyon (LTP) indüksiyonunun azaldığı ve kısa süreli kolaylaştırmanın arttığını saptanmıştır (328). LTP'deki azalma, NMDA reseptörleri ve / veya bunların alt birim kompozisyonundaki değişiklikler de dahil olmak üzere nöronal plastisitenin moleküler mekanizmalarının

bozulmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (328). Çalışmamızda yavru SE grubunda MAPK1 ekspresyonundaki anlamlı artış, NMDA reseptörlerinden hücresel iletiminde MAPK1'in önemli rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda sinaptik plastisitenin bozulmasında(özellikle LTP ile ilişkili) rol oynadığını desteklemektedir. inflamasyon, Genotoksik, hipoksik, osmotik, oksidatif stres gibi birçok hücresel stres durumunda MAP3K' nın aktivasyonu olası göründüğünden SE grubunda MAPK1 ekspresyonunun artması son derece akla yatkındır.

Hafıza oluşumu ve geri çağrılma sırasında, hipokampal IEG-pozitif hücreler, amigdala ve neokorteks de dahil olmak üzere diğer beyin bölgelerindeki IEG pozitif nöronlar ilebirlikte aktifleşirler. IEG pozitif nöronlarının beyin bölgeleri boyunca birbirleriyle birbirine bağlı olduğunu düşündürmektedir ve IGE-pozitif nöronlar bellek oluşumunda rol oynayan fonksiyonel sinaptik değişiklikler sergiler(141). Çalışmamızda hipokampüstegösterdiğimiz IEG ekspresyonundakiistatisliksel olarak anlamlı farklılıklar (ARC, BDNF, EGR4, RGS2, NR4A1, TNF) bu bağlamda amigdala neokorteks ve beynin diğer bölgelerinde IEG eksprese eden nöronlarda da yüksek ihtimale bulunacaktır .

IEG'lerin ekspresyonu beyindeki nöronal aktiviteye cevap olarak dinamiktir. Birçok nöron sadece IEG'yi bazal seviyelerde eksprese ederken, bazı nöronlar öğrenme sonrası bazal düzeyi aşarak IEG ekspresyonunda hızlı artış gösterir(329-333). Çalışmamızda IEG gen ekspresyonunda bulduğumuz farklılıkların nedeni bazal IEG i mi? Yoksa öğrenme sırasında artış gösteren IEG i mi ? Eğer bu farklılık bazal IEG kaynaklıysa, bazal IEG öğrenme üzerine katkısı var mı? Ne kadar önemli? Bunu anlayabilmek için yeni çalışmalara gereksinim duymaktayız.

Bellekteki IEG işlevleri hakkındaki bilgilerin çoğu IEG inaktif deney hayvanlarındaki işlev kaybı çalışmalarına dayanmaktadır (141). Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim çalışmamış literatürden farklılık gösterir.

Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmaktadır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salarlar (95). Bu sebeble trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak gözükmektedir (334). Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasındaki güçlü bir ilişkiye işaret eden kanıtlar vardır (335). Bunu

açıklayabilecek iki hipotez mevcuttur. İlk hipoteze göre trombositlerde ki BDNF, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden gelmektedir (95). Diğer hipotez de ise, trombositlerden salınan BDNF miktarı serumda ki BDNF miktarını yansıtır (336).

BDNF üretimi ve salınımı Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve depresyonda beyindeki BDNF seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (337, 338). Multiple skleroz gibi inflamatuar hastalıklarda inflamasyon dokusunda artmış BDNF sentezi saptanmış olup (339), artan BDNF sentezinin inflamatuar hastalıklarda nöronları koruduğu düşünülmektedir (340). Bununla birlikte, inflamasyon dokusundaki artmış BDNF sentezi nöronal hiperaktivasyona yol açabilir ve bu aktivasyon postinflamatuar ağrı gibi klinik semptomlara yol açabilir (341).

Yavru ve erişkin SE deney gurubumuzda hipokampusta saptadığımız BDNF gen ekspresyonunda ki anlamlı artış, zihinlere serumda klinikte uygulanabilir pratik bir yöntemle BDNF yi ölçüp, düzeyine göre epilepsin progresyonunu belirleyip belirleyemeyeceğimiz sorusunu getirmektedir. Belkide BDNF düzeyi ilerleyen dönemlerde epilepsi tedavisinin belirleyicilerinden birisi olacaktır.

Epileptik nöbet ikincil elektrofizyolojik ve davranışsal değişiklikleri ve BDNF nin rolü önemli yer tutuyor gibi görünmektedir. BDNF mRNA ve protein, hayvan modellerinde nöbet aktivitesi (86, 127-129) ile hipokampusta belirgin şekilde upregüledir ve anti BDNF maddeleri (130) veya BDNF yıkımının (131) veya kesilmiş TrkB aşırı ifade eden (132) farelerin hayvan modellerinde epileptogenezininhibe olduğu gözlemlenmiştir. Tersine, BDNF'nin direkt uygulanması, in vitro hiperexcitability'i indükler (133, 134), transgenik farelerde BDNF'nin aşırı ekspresyonu spontan nöbetlere yol açar ve BDNF'nin intrahippokampal infüzyonu, In vivo nöbet aktivitesini indüklemektedir (135), Hipokampus ve yakından bağlantılı limbik yapıların BDNF'nin pro-epileptojenik etkilerinde özellikle önemli olduğu düşünülmektedir (130, 136) ve aslında hipokampusta artmış BDNF ifadesi, temporal lob epilepsili hastalardan alınan örneklerde bulunur (137, 138). Epilepsi hayvan modellerinde BDNF ile ilişkili aşırı duyarlılığın anlaşılmasının yeni antikonvülsan veya antiepileptojenik tedaviler için umut vericidir (139).

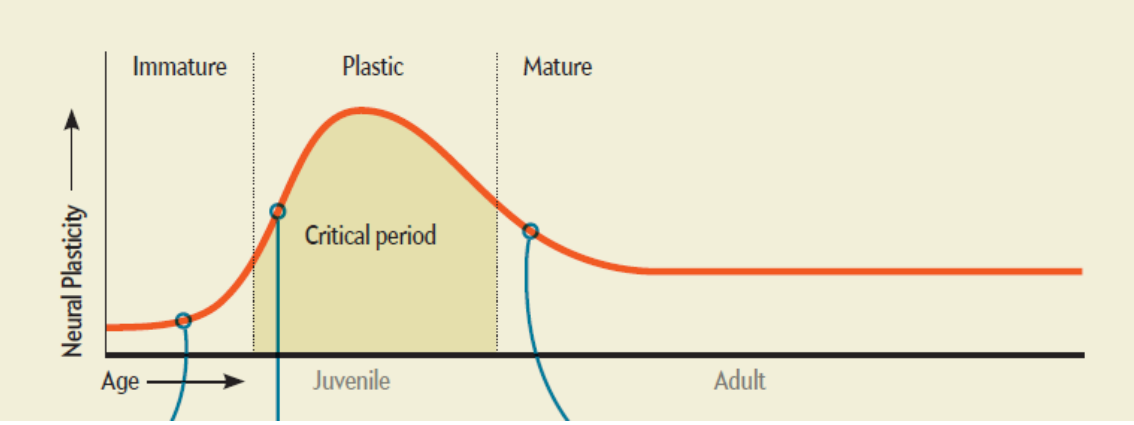
Bizim çalışmamızda status epileptikus sonrası erişkin ve yavru deney gruplarında anlamlı şekilde BDNF ekspresyonunda artma saptanmış olup, davranışları etkileyen ve

psikiyatrik problemlerin sıklığında artışa neden olduğu bilinen nöbetler için bu sonuç anlamlıdır. Bir kez nöbet geçirmenin dahi yeni nöbetlerin gelişimine zemin hazırladığı bilindiğine göre, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler BDNF'nin proepileptik etkileri olduğu görüşünü desteklemektedir.

Belirli işlevlerin belirli yaşlarda kazanılmasında bazı kritik dönemlerin (beynin uyaranlara daha fazla duyarlı olduğu dönemler) plastisitenin daha fazla olduğu dönemler olduğu kanıtlanmıştır. (Şekil 21) (342)

Gelişim döneminde çocuğun beyninde, fiziksel koordinasyon, algı, dikkat, bellek, dil işlevleri, mantıklı düşünme ve hayal gücü ile ilgili bölgelerin geliştiği farklı çalışmalar ile ortaya konmuştur (343-345).

Erken çocukluk döneminde beyin gelişimine ilişkin bulgular, sinaptik bağların daha çok gerçekleştirildiği bu yıllarda uyaran zenginleştirmesinin önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır



Şekil 21. Plastitede kritik peryot

Plastisitenin, sinir sistemine bir uyaran geldiğinde aktifleşen birçok biyokimyasal ve fizyolojik olaylar zinciri ile gerçekleştiği bilinmektedir. Bunlar; DNA transkripsiyonu, protein, büyüme faktörü sentezi ve salınımı, nöronal sinapsların organizayonu, reseptörler, hücre içi sinyal sistemleri gibi birçok mekanizmadaki değişikliklerdir. Yaş, etkinlik (aktivite), cinsiyet, işlevin türü ve ilgili beyin bölgesi plastisiteyi etkileyen etmenler arasında yer almaktadır (346).

Çalışmalar beyin kaynaklı nöron faktörü *ARC* ve *kalsinörin* genlerinin DNA metilasyonunun da öğrenmenin uyarılmasına bağlı olarak değiştiğini gösterdi (347-349). Kalsiyuma bağlı kalsinörin aktivasyonunun, sinaptik disfonksiyona ve uzun süreli potensiyasyona katkıda bulunan arttırılmış cofilin defosforilasyonuyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (200). Bizim çalışmamızda BDNF, PPP3CA genlerinin ekspresyonunda artma ve ARC gen ekspresyonunda azalma izlenmiş olup, bu ekspresyon farklılıkları status epileptikusun öğrenme üzerine moleküler düzeyde etkisi olduğunu desteklemektedir.

SE süresi uzarsa dirençli SE riski artmaktadır (36). İlaç direncini açıklamak için kullanılan temel mekanizmalardan biri doku plastisitesi ve epileptik yeni ağların oluşumu hipotezidir (350). Hipokampalsklerozlu mezial temporal lob epilepsililerde dentat girustaki hücre kaybına yanıt olarak, granül hücre aksonlarının geliştiği, bunların granül hücrelerine veya kendi kendini besleyen eksitasyon yolaklarında yer alan moleküler tabakalara uzandıkları gösterilmiştir (yosunsu lif filizlenmesi). Sonuç olarak yeni sinaptik ağ oluşumu ile eski AEİ'lere karşı etkinin kaybolması sözkonusu olabilir (351). SE deney grubumuzda bulduğumuz sinaptik plastisite gen ekspresyonlarındaki farklılıklar epileptogenezde bu genlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında epileptogenezde rol oynayan bir genin, dirençli status epileptikusta da rol oynaması beklenebilir.

Dirençli epilepsililerde epileptojenik alanda belirgin enflamatuvar reaksiyonlar gösterilmiş olup eksitabiliteyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda beyindeki bu enflamatuvar reaksiyonun nöronal eksitabiliteyi artırarak, nöbet eşiğini düşürebileceği ve nöbet süresini uzatabileceği, bazı antienflamatuvar ilaçların nöbetleri azaltabileceği gösterilmiştir (352). Valproik asit ve karbamazepinin antienflamatuvar özellikleri sayesinde, insan glioma hücrelerinde ve sıçan glial hücrelerinde nitrozoksit ve prostaglandin üretimini ve lipopolisakkaride bağlı nükleer faktör kappa B'nin (NFkB) aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (353, 354). Bu bilgiler ele alındığında, bazı AEİ'lerin antikonvulzan etkinliğine epileptojenik dokudaki antienflamatuvaretkilerinin olumlu katkıda bulunabileceği ve ilaca dirençli kişilerde ilaç etkinliğinin enflamasyon nedeni ile de azalabileceği düşünülebilir (350).

Literatür de dirençli epilepsilerde antienflamatuvar sürece göre enflamatuvar süreçlerin baskın olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yavru SE grubunda, Tnf-α gen ekspreyonununda bulduğumuz anlamlı azalma, çalışmamızın dirençli epilepsi modeline göre dizayn edilmemesiyle açıklanabilir.

Bugüne kadar elde edilen veriler, proinflamatuar sitokinlerin neden olduğu öğrenme ve hafızanın modülasyonunun, muhtemelen sinaptik plastisite üzerindeki etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (192, 355). Pro-inflamatuvar sitokinler bir patojenle karşılaşmaya, doku hasarına ya da psiko-sosyal stresörlere yanıt olarak salgılanabilmekte, immün sistem ve beyin arasındaki iletişime aracılık etmektedir (356). Proinflamatuvar sitokinlerin artışı genellikle uyuma yöneliktir, geçicidir ve anti-inflamatuvar mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bununla birlikte, kişi kronik sitokin tedavisi alıyorsa, kişinin tıbbi hastalığa ya da strese maruziyeti kronikleşiyorsa (inflamatuvar yanıt kronikleşirse ya da dengelenemezse), inflamasyon ve sitokinler davranışsal belirtilere, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir. Nöroinflamatuvar hipotezde, depresyon etyopatogenezinde pro-inflamatuvar sitokinlerin veya immun sistemin rolü olabileceği öne sürülmektedir (356-358). TNF-a gibi temel proinflamatuvar sitokinler depresyonda ya da psikososyal streste yükselir (359).

Epileptik surecte inflamasyon ve otoimmuniteden sorumlu yapılar olarak kan beyin bariyeri, siklooksijenaz (COX)- 2 salınımı, ve ilişkili prostoglandinler, klasik sitokinler ve hedefleri,ayrıca "Toll-like" reseptorler gosterilmektedir. Deneysel calışmalarla epileptogenez ve nöbetin ortaya çıkışında immun mediyatorlerin (IL-1 β, TNF-α ve toll-like reseptor 4) belirgin rolu olduğu, IL-1 β'nın febril nobet ve febril status epileptikusa neden olduğu gösterilmiştir. Endojen salınan IL-1 β'nın deneysel febril status sırasında hipokampusta üretildiği gosterilmiştir. Nobet eşiğini düşürdüğü, nobetleri ve statusu tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca nobet sonrası 48 saate kadar yuksek olması da dikkat çekicidir (360-363).

Bizim çalışmamızda tekralayan nöbetler olmadığı için strese kronik maruziyet söz konusu değildir. Ayrıca inlamatuvar süreci tetikleyecek herhangi başka dış etmende yoktur. Davranış testlerinde anlamlı farklılık bulamamamızın ve TNF-a'yı yavru SE grubunda düşük bulmamızın sebebi bu olabilir.

McAffose ve Baune (192) normal beyinde sinaptik plastisite ve öğrenme, hafıza süreçlerini modüle eden TNF-a aracılı moleküler mekanizmaları ve nöron-glia etkileşimini açıklamaya çalışmışlardır.Fizyolojik koşullarda, astrositler sinaptik entegrasyon ve nöronal süreçlerde merkezi bir rol oynar. Özellikle, uzatılmış sinaptik aktivite sırasında astrositlerden TNF-a'nın salınması, çeşitli işlemlerin eşzamanlı aktivasyonuna neden olur. (i) küçük G proteinlerinin (RhoA) aktivasyonu ve bunların hareketi yoluyla, dentrit dallanmasının uzun vadeli regülasyonu ve sinaptojenez; (ii) postsinaptik membrandaki AMPA reseptörlerinin sayısının arttırılması ve tip-1 TNF-a reseptörü ve PI3 kinaz aracılığıyla eksitatör sinaptik transmisyonun arttırılması; (iii) erken safha Hebbian LTP'nin (p38 MAPK-bağlı aktivite) inhibe edilmesine veya geç faz LTP'nin inhibisyonuna (p38 MAPK-bağımsız aktivite) yol açan tip-1 TNF-a reseptörü ve tip-5 metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ve (iv) sinaptik iletimin LTD'yi indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü NF-kB'nin aktivasyonu.

TNF-α salınmasıyla birlikte aktive olan yukarda bahsedilen olaylar değerlendiridiğinde yavru SE grubunda TNF-a gen ekspresyonundaki azalma sinaptogenezde bozulmanın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

RBFOX3 farklı türler arasında mitoz sonrası nöronların işaretleyicisidir. Beyin fonksiyonu ve gelişimini incelemek için üretilen bu genin inaktif olduğu farelerde yapılan bir çalışmada EGR4(Early Growth Response 4) ve ARC plastisite genlerinin artan ekspresyonunu gösterdiklerini ve sinaptik ileti-plastisitenin kusurlu olduğu gösterilmiştir. Rbfox3 delesyonu, nöbet duyarlılığını artırır ve anksiyeteye neden olduğu bildirilmiştir (364). EGR4, bir transkripsiyonel baskılayıcı olarak işlev gördüğü ve otoregülasyon faaliyetleri gösterdiği,kendi gen ekspresyonunu doza bağımlı olarak aşağıya doğru düzenlediği bilinmektedir (365). Bir çalışmada erkek hastalarda şizofreni ile EGR4 geni ilişkilendirilmiştir (366).

Bizim çalışmamızda da status epiltikus sonrası kontrol gruplarına göre erişkin sıçanda EGR4 ekspresyonunun artması ve yavru sıçanda ARC ekspresyonunda ki azalma status sonrası nöbet duyarlılığının artmasıyla ve pskiyatrik bozukluklarda ki artışla ilişkilendirilebilir.

Mekansal hafıza performansı ve konsolidasyonunda NR2B rol oynar (367, 368). Literatürde hipokampüsün korteks ve CA1 bölgesinde NR2B'nin koşullu inaktive edilen

erişkin transgenik farelerde, uzun süreli depresyonda bozulma ve dendritik dikensi çıkıntı yoğunluğunun azalması sonrasında öğrenme ve hafızanın bozduğu saptanmıştır (369). Ön beyindeki NR2B'nin aşırı ekspresyonu, transgenik farelerde öğrenmeyi ve hafızayı arttırmaktadır (370). NR2B altbiriminin postsinaptik dendritlere taşınmasında KIF17'nin kritik rolü (371) ve NR2B'nin nöronal plastisite, öğrenme ve hafizadaki önemi aşikar olup (367, 369), KIF17 düzeyinin bu tür bilişsel işlevleri doğrudan etkileyip etkilemediği sorusu gündeme gelmiştir. KIF17'nin aşırı eksprasyonunun transgenik farelerde spasyal ve çalışma belleğini arttırdığı bulunmuştur (372). Bu hayvanlarda, korteks ve hipokampustaki NR2B protein seviyesi 1.5 kat artarken, NR1 protein seviyesi de hafifçe artar. Öte yandan NR2A protein seviyesi biraz azalır ve NR2B mRNA seviyesi, vahşi tipe kıyasla yaklaşık 2 kat artmıştır (372).

Bu bulgularla uyumlu olarak, KIF17 - / - farelerindeki son zamanlarda yapılan fonksiyon kaybı çalışmalarında (373), NR2B transportunun azaldığı, LTP de bozulma izlendiği, öğrenme ve hafıza testleri bozulmuş performansı gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yavru deney grubunda KIF17 ekspresyonundaki anlamlı azalma, nöbet sonrası KIF17'nin öğrenme ve hafızada rol oynayan moleküler mekanizmalardan biri olduğunu desteklemektedir.

mTOR'un (*mammalian target of rapamycin*, serin-treonin protein kinaz) sinaptik plastisiteyi düzenlemesi üzerinden epilepsi ile ilişkili olabileceği ve mTOR inhibitörü olan rapamsin uygulanmasıyla nöbetlerin baskılandığı gözlenmiştir (374, 375). Çalışmamızda elde ettiğimiz sinaptik plastisitede görevli gen ekspresyonlarındaki anlamlı farklılık göz önüne alındığında, bu gen ekspresyonlarına yapacağımız müdahale ile nöbetleri baskılamamız uzak bir ihtimal olarak görülmemektedir.

RGS'lerin G protein aracılı sinyal kinetiğini düzenlemenin yanısıra sinyal iletiminin özgünlüğünü etkiledikleri göz önüne alındığında, diğer RGS'leri gibi G protein sinyal süresini azaltarak negatif sinyal düzenleyicisi olarak görev yapan RGS2 ekspresyonunda yavru sıçanlarda saptadığımız anlamlı artış şaşırtıcı değildir ve bu artış sinyal süresinde kısalmaya neden olur.

Patolojik inflamatuvar durumlarla (Kanser, immunolojik değişiklikler ve metabolik, kardiyovasküler veya nörolojik hastalıklar vb.) ilişkilendirilen NR4A reseptörleri (231) fare hippokampusunda, bağlamsal korku koşullandırma yoluyla veya histon deasetilaz

inhibitörü ile indüklenirler(210). 2012 yılında yapılan bir çalışmada histon deasetilaz inhibitörünün öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkileri ile fare hipokampusunda NR4A gen ekspresyonunu arttırdığı izlenmiştir (210). Bununla birlikteNR4A geni, farklı fonksiyonlara sahip beyin bölgelerinde (222, 223) farklı miktarda eksprese edilmektedir. Bizim çalışmamızda hipokampusta yavru SE grubunda saptadığımız NR4A1 ekspresyonundaki azalma, epileptik nöbet sonrası bellek bozuklukluklarını açıklamada yol gösterici olabilir.

Yapılan bir çalışmada ADCY8' in, LTP ve sinaptik plastisitedeki önemi vurgulanmışve korkuyla ilgili öğrenme ve hafıza ve uzun süreli hafıza konsolidasyonunda rol oynadığı belirtilmiştir (242). Bir çalışmada adenilat siklaz 8 inaktif farelerdekimyasal konvülzanlardan kainik asid ve pilokarpine karşı duyarlılıkta azalma izlenmiştir. Ayrıca nöronlarda dejenerasyonun ve kimyasal konvülzanların indüklediği yosunsu lif filizlenmesinin hipokapüste anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (376). Erişkin SE grubunda ADCY8 gen ekspreyonunda saptadığımız anlamlı artış, epileptogenezde moleküler düzeydeADCY8' in rol alabileceğini ve aşağı doğru olan akım yolunun (cAMP-ERK1 / 2-CREB yolu) epileptik tedavide potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

Epileptogenezi tek mekanizma ile açıklamaya çalışmanın kolay olamadığı gibi komorbit durumların da ayrıca dikkate alınması gerekmektedir. Epileptogenezde sinaptik plastisitenin rolü aşikardır ve çalışmamızda status sonrası olan ekspresyondaki değişiklikler bunu destekler niteliktedir.

Yavru SE grubunda kontrol grubundan ARC, BDNF, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF gen ekspresyonları farklı bulunurken, erişkin SE grubunda kontrol grubundan ADCY8, BDNF, EGR4, KİF17 gen ekspresyonları farklı bulunmuştur. Burada en dikkat çekici olan BDNF gen ekspresyonunun hem yavru SE hem de erişkin SE grubunda artmış olmasıdır. Bu gözlem SE de BDNF' nin diğer genlere göre daha önemli rol oynayabileceğine işaret edebilir. Yavru SE grubunda ARC, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF genlerinde saptadığımız anlamlı gen ekspresyon farklılıklarının erişkin grupta izlenmemesi tekrarlayan nöbetlerin olmamasıyla açıklanabilir. Tekrarlayan nöbetler gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin erişkin dönemde de sebat etmesini sağlayabileceği düşünülebilir.Sadece erişkin SE grubunda

saptadığımız ADCY8, EGR4, KİF17 genlerindeki ekspresyon değişiklikleri bize bu gen ekspresyon değişiklikleri, zihnimizde cevaplamamız gereken bir soruyu canlandırmaktadır. Bu gen ekspresyon değişikliklerinin nedeni SE geç dönem etkisi olabilir mi?

Biyoişaretleyici, herhangi bir biyolojik sürecin objektif olarak ölçülebilen bir özelliği olarak tanımlanır (377). Moleküler biyoişaretleyiciler epileptojenik bir hadise sonrasında kronik spontan nöbetler geliştirme riski yüksek hastaları belirlemede yardımcı olabilir (378).

Epileptojenik potansiyeli olan dokunun varlığını, tipini ve şiddetini gösteren biyoişaretleyiciler çok değerli olacaktır. Epileptogenezden spontan epileptik bir durama geçisi ve ilişkili artmış nöbet eğiliminin semiyolojik olarak açığa çıkışının değerlendirilemesinde; nöbet eşiğindeki dinamik değişimleri gösteren moleküler biyoişaretleyiciler önemli rol oynayacaktır (378). Moleküler biyoişaretleyiciler gelecekte epileptojenik sürece etki edecek veya durduracak ya da epilepsi gelişimindeki son basamağı nöbet eşiğini yükselterekönleyecek ilaçların/girişimlerin monitörize edilmesinde ve sonuçlarının öngörülmesinde kullanılabilir (378) Ayrıca, klinik çalışmalarda sonlanım noktası olarak kullanılan spontan nöbet gelişiminin göstergesi olan biyoişaretleyiciler, spontan nöbet gelişimi için beklenmesini ortadan kaldırarak zaman kazandıracaktır (377).

İlaca yanıt veren ve vermeyen epilepsileri birbirinden ayıran mekanizmaları bilemediğimizdendirençli epilepsi için biyoişaretleyicibulunmamaktadır (379). Enflamasyonun nöbetlerle olan ilişkisi son yıllarda dikkat çeken konulardan biridir. Çeşitli sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezinin arttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (352, 380). Dolaşımdaki inflamatuar proteinlerinin düzeylerinin epileptogenez için potansiyel biyoişaretleyiciler olabileceği ve bu proteinlerin serebral inflamatuar moleküllerin veya hücrelerin kana sızması ya da periferik enflamasyon kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (381). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalarda vardır. Örneğin bir çalışmada CRP, IL-1b ve IL-6 düzeyleri plazmada ölçülmüş epileptogenezin herhangi bir evresinde artmadığı görülmüştür (382). Ancak insanlarda yapılan bir çalışmada postiktal döenemde epilepsi hastalarının kanında kontrollere göre sitokin düzeyleri yüksek bulunmuş, interiktal döenemde ise sitokin düzeylerinin

gerilediği dolasıyla yükselmiş serum sitokin düzeyleri ile nöbetler arasında zamansal bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda SE ile IL-6 arasında ilişki saptanmıştır (383). Benzer şekilde başka açlışmalarda da erken postiktal dönemde BOS ve serumda IL-1a ve IL-6 nın düzeylerinin yükseldiği, nöbet şiddeti ile sitokin düzeyleri korelasyon göstermiştir (384). Serumda adezyon moleküllerininölçüldüğü bir çalışmada epileptogenez ve ilaç direnci bağlamında potansiyel biyoisaretleyiciler olduğu düşünülmektedir (385, 386). Tüm bahsedilen bu potansiyel biyoişaretleyiclerin epilepsi gelişimi açısından prognostik değerleri araştırılmalıdır.

Dolaşımdaki enflamatuar proteinler epileptogenez için potansiyel bir bioişaretleyicidir (387). İnsanlarda yapılan bir çalışmada postiktal ve interiktal sitokin düzeyleri karşılaştırılmış vce posiktaldönemde düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (383). Bizim bulgularımız değerlendirildiğinde çalışmamızdaki gen ekspresyon ürünlerinin potansiyel, biyoisaretleyici olabileceği düşünülebilir ancak epileptogenezin dinamik bir süreç olması ve tek bir mekanizmayla açıklanamaması nedeniyle bu düşünceyi destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epileptogenezin birçok özelliği biyoişaretleyici kesfine engel olmaktadır. Epileptogenez dinamik bir süreçtir. Görüntüleme,histolojik ve moleküler bilgiler nörodejenerasyon, enflamasyon, fonksiyonel ve yapısal nöral plastisite gibi beyindeki patolojik değişikliklerin bir dizi halinde ve birbirine paralel olara değiştiğini göstermektedir. Epileptogenezde birden çok mekanizma varlığı nedeniyle nöbet gelişimini öngörmemizi sağlayacak birden fazla biyoişaretleyiciye ihtiyaç vardır (387).

Çalışmamız SE sonrası sinaptik plastisite ile ilgili tüm genleri ekspresyon düzeyinde değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle özgündür. Çalışmamızda SE sonrası davranış testlerinde anlamlı bozulma izlenmemesine rağmen, moleküler düzeyde öğrenme-bellek ve sinaptikk plastisite rol oynayan gen ekspresyonlarında anlamlı farklılık izlendi. Tüm bunlar SE sonrası klinik olarak davranış, öğrenme-bellekte bozulma olmadan, gen ekspresyonu düzeydeki bozulmanın klinikten çok önceleri olduğunu kanıtlar niteliktedir. SE sonrası sinaptik plastisite gen ekspresyonlarında saptadığımız farklılıklar, epileptogenez de yadsınamaz rolü olan sinaptik plastisitenin hangi basamakları üzerinde sorun olabileceğini göstermekte ve geleceğe ışık tutmaktadır. Gelecekte epileptogeneze yönelik yeni çalışmaların yapılması ve bizim

ekspresyonlarında farklılık saptadığımız genlere spesifik çalışmaların dizayn edilmesi epilepside sinaptik plastisiteyi ve epileptogenezi daha iyi aydınlatacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu bulgularla birlikte çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar;

1- Çalışmamızda SE sonrası sinaptik plastisite genlerinin ekspresyonu değerlendirildiğinde: yavru sıçanlarda kontrol ve deney grupları arasında ARC, BDNF, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; erişkin sıçanlarda kontrol grubu ve deney grubu arasında ADCY8, BDNF, EGR4, KIF17 gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

2- BDNF gen ekspresyon farklılığının hem yavru SE hem de erişkin SE grubunda artmış olması SE de BDNF' nin diğer genlere göre daha önemli rol oynayabileceğine işaret edebilir.

3-Yavru SE grubunda ARC, MAPK1, NR4A1, PPP3CA, RGS2, TNF genlerinde saptadığımız anlamlı gen ekspresyon farklılıklarının erişkin grupta izlenmemesi tekrarlayan nöbetlerin olmamasıyla açıklanabilir. Tekrarlayan nöbetler gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin erişkin dönemde de sebat etmesini sağlayabileceği düşünülebilir.

4-Sadece erişkin SE grubunda saptadığımız ADCY8, EGR4, KİF17 genlerindeki ekspresyon değişiklikleri bize bu gen ekspresyon değişiklikleri, zihnimizde cevaplamamız gereken bir soruyu canlandırmaktadır. Bu gen ekspresyon değişikliklerinin nedeni SE geç dönem etkisi olabilir mi?

5-SE sonrası yavru sıçanlarda hafıza davranış ve öğrenme fonksiyonlarında, geç dönemde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonuç ile tekrarlayıcı karakteri olmayan tek bir SE' nin geç dönemde sıçanlarda kognisyon ve davranış fonksiyonlarında belirgin bozulmaya yol açmadığı söylenebilir. Ancak SE grubunda uzun süre nöbet geçiren sıçanlardaki yüksek ölüm oranı (%60 mortalite) nedeniyle, uzun süreli nöbet geçiren sıçanlar öldüğünden çalışmadan çıkarıldığından uzamış status epileptikus hakkında yorum yapılamaz.

6- SE grubunda MAPK1 ekspresyonundaki anlamlı değişik, NMDA reseptörlerinden hücresel iletiminde MAPK1'in önemli rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda sinaptik plastisitenin bozulmasında(özellikle LTP ile ilişkili) rol oynadığını desteklemektedir. inflamasyon, Genotoksik, hipoksik, osmotik, oksidatif stres gibi birçok hücresel stres durumunda MAP3K' nın aktivasyonu olası göründüğünden SE grubunda MAPK1 ekspresyonunun artması son derece akla yatkındır.

7-Birçok nöron sadece IEG'yi bazal seviyelerde eksprese ederken, bazı nöronlar öğrenme sonrası bazal düzeyi aşarak IEG ekspresyonunda hızlı artış gösterir.Çalışmamızda IEG gen ekspresyonunda bulduğumuz farklılıkların nedeni bazal IEG mi? Yoksa öğrenme sırasında artış gösteren IEG mi ? Eğer bu farklılık bazal IEG kaynaklıysa, bazal IEG öğrenme üzerine katkısı var mı? Ne kadar önemli? Bunu anlayabilmek için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

8- Bizim çalışmamızda status epileptikus sonrası erişkin ve yavru deney gruplarında anlamlı şekilde BDNF ekspresyonunda artma izlenmiştir. Bir kez nöbet geçirmenin dahi yeni nöbetlerin gelişimine zemin hazırladığı bilindiğine göre, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler BDNF'nin proepileptik etkileri olduğu görüşünü desteklemektedir.

9- Çalışmamızda saptadığımız BDNF, *ARC* ve PPP3CAgenlerinin ekspresyonundaki farklılıklar status epileptikusun öğrenme üzerine moleküler düzeyde etkisi olduğunu desteklemektedir.

10-SE deney grubumuzda bulduğumuz sinaptik plastisite gen ekspresyonlarındaki farklılıklar epileptogenezde bu genlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Tüm

bunlar dikkate alındığında epileptogenezde rol oynayan bir genin, dirençli status epileptikusta da rol oynaması beklenebilir.

11-Çalışmamızda tekralayan nöbetler olmadığı için strese kronik maruziyet söz konusu değildir. Ayrıca inflamatuvar süreci tetikleyecek herhangi başka dış etmende yoktur. Davranış testlerinde anlamlı farklılık bulamamamızın ve TNF-a'yı yavru SE grubunda düşük bulmamızın sebebi bu olabilir.

12- TNF-α salınmasıyla birlikte aktive olan süreçler değerlendiridiğinde yavru SE grubunda TNF-a gen ekspresyonundaki azalma sinaptogenezde bozulmanın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

13-Çalışmamızda da status epiltikus sonrası kontrol gruplarına göre erişkin sıçanda EGR4 ekspresyonunun artması ve yavru sıçanda Arc ekspresyonunda ki azalma status sonrası nöbet duyarlılığının artmasıyla ve pskiyatrik bozukluklarda ki artışla ilişkilendirilebilir.

14- Çalışmamızda erişkin deney grubunda KIF17 ekspresyonundaki anlamlı farklılık, nöbet sonrası KIF17'nin öğrenme ve hafızada rol oynayan moleküler mekanizmalardan biri olduğunu desteklemektedir.

15- RGS'lerin G protein aracılı sinyal kinetiğini düzenlemenin yanısıra sinyal iletiminin özgünlüğünü etkiledikleri göz önüne alındığında, diğer RGS'leri gibi G protein sinyal süresini azaltarak negatif sinyal düzenleyicisi olarak görev yapan RGS2 ekspresyonunda yavru sıçanlarda saptadığımız anlamlı artış şaşırtıcı değildir ve bu artış sinyal süresinde kısalmaya neden olur.

16- Hipokampusta yavru SE grubunda saptadığımız NR4A1 ekspresyonundaki azalma epileptik nöbet sonrası bellek bozuklukluklarını açıklamak için bize yardımcı olabilir.

17- Erişkin SE grubunda ADCY8 gen ekspreyonunda saptadığımız anlamlı artış, epileptogenezde moleküler düzeydeADCY8' in rol alabileceğini ve aşağı doğru olan akım yolunun (cAMP-ERK1 / 2-CREB yolu) epileptik tedavide potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

18- Epileptogenezi tek mekanizma ile açıklamaya çalışmanın kolay olamadığı gibi komorbit durumların da ayrıca dikkate alınması gerekmektedir. Epileptogenezde sinaptik plastisitenin rolü aşikardır ve çalışmamızda status sonrası olan ekspresyondaki değişiklikler bunu desteklemektedir.

19-Çalışmamızda deney ve kontrol grubunda farklılık saptanan gen ekspresyon ürünlerinin potansiyel, biyoisaretleyici olabileceği düşünülebilir ancak epileptogenezin dinamik bir süreç olması ve tek bir mekanizmayla açıklanamaması nedeniyle bu düşünceyi destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz H, Mavioğlu H, Tosun C, Okudur İ. Epilepsi olgularımızın demografik ve klinik özellikleri: poliklinik tabanlı bir çalışma. Düşünen Adam. 2000;13(3):180-4.
2. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al.Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(9):1212-8.
3. Shovron S. Status Epilepticus: Its Clinical Features and Treatment in Adults and Children. Cambridge: Cambridge University Pres. 1994:21-26.
4. Holmes GL, Thompson JL, Marchi TA, et al. Effects of seizures on learning, memory, and behavior in the genetically epilespy-prone rat. Ann Neurol. 1990;27(1):24-32.
5. Najm I, Janigro D, Babb T. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. The treatment of epilepsy: principles and practice. 2001;3:33-4.
6. Ransom C, Blumenfeld H. Acquired epilepsy: cellular and molecular mechanisms. Waxman SG Molecular Neurology London: Elsevier. 2007:360-70.
7. Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development. Brain Research Reviews. 2000;32(2):476-509.
8. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6.
9. Wilson J, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. Medical history. 1990;34(2):185.
10. AH. B. Tıp Tarihi: Sade Matbaa; 2002. 314 p.
11. Epilepsy, historical overview: WHO;[updated 2001]. Available from: http://www.who.int/en/. Fact sheet N° 168.

12. Manyam BV. Epilepsy in ancient India. Epilepsia. 1992;33(3):473-5.

13. Lai CW, Lai YHC. History of epilepsy in Chinese traditional medicine. Epilepsia. 1991;32(3):299-302.

14. Houtzager H, Lawn B, Jarcho S, et al. From Humors to Medical Science: A History of American Medicine, Champaign, The University of Illinois Press, 1993. xii, 418 pp. $42.50 (cloth), $14.95 Royal College of General Practitioners. Forty Years On: The Story of the First Forty Years of the Royal College of General Practitioners. London, Atalink Ltd., 1992.

15. Schneble H. Krankheit der ungezählten Namen. Bern/Stuttgart/Toronto: Huber. 1987.

16. Arıhan SK. Tarih Boyunca Epilepsi Kayseri: 24-27 May 2006.

17. Mahmud K. Divanü Lügat-it Türk. 4 ed. Ankara: Türk Dil Kurumu yayınları;1998.

18. Sander J. The epidemiology of the epilepsies: future directions. Epilepsia: journal of the International League against Epilepsy. 1997;38(5):614-8.

19. Bittencourt PD, Adamolekum B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia. 1996;37(11):1121-7.

20. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22(4):489-501.

21. CoCaTotILA E. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.

22. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia. 1998;39(9):1006-13.

23. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-42.

24. Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. The Neuroscientist. 2010;16(3):253-75.

25. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. Nature Reviews Neurology. 2009;5(7):380-91.

26. Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, et al. Epileptogenesis in experimental models. Epilepsia. 2007;48(s2):13-20.

27. Nandhagopal R. Generalised convulsive status epilepticus: an overview. Postgraduate medical journal. 2006;82(973):723-32.

28. Cascino GD, Hesdorffer D, Logroscino G, Hauser WA, editors. Treatment of nonfebrile status epilepticus in Rochester, Minn, from 1965 through 1984. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.

29. Hesdorffer D, Logroscino G, Cascino G, Annegers J, Hauser W. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology. 1998;50(3):735-41.

30. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. The American journal of medicine. 1980;69(5):657-66.

31. DodsonWE D, PedleyTA S, TreimanDM W. B. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working roup on Status Epilepticus. JAMA. 1993;270:854-9.

32. Bleck TP. Convulsive disorders: status epilepticus. Clinical neuropharmacology. 1991;14(3):191-8.

33. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. New England Journal of Medicine. 1998;339(12):792-8.

34. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. New England Journal of Medicine. 2001;345(9):631-7.

35. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia. 1999;40(1):120-2.

36. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al.Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. Archives of neurology. 2002;59(2):205-10.

37. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. Continuum (Minneapolis, Minn). 2013 Jun;19(3 Epilepsy):767-94.

38. DeLorenzo R, Hauser W, Towne A, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996;46(4):1029-35.

39. Sadarangani M, Seaton C, Scott JAG, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children: a cohort study. The Lancet Neurology. 2008;7(2):145-50.

40. Amare A, Zenebe G, Hammack J, Davey G. Status epilepticus: clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients. Epilepsia. 2008;49(4):600-7.

41. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Archives of neurology. 2005;62(11):1698-702.

42. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. Archives of Neurology. 2010;67(8):931-40.

43. Arman F. Konvulzif Status Epileptikus.İn: İbrahim Bora NY, Candan Gürses (eds),Epilepsi,İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:448 p.

44. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. CHEST Journal. 2004;126(2):582-91.

45. Bleck TP. Refractory status epilepticus in 2001. Arch Neurol. 2002 Feb;59(2):188-9.

46. Najm IM, Ying Z, Babb T, et al. Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A/B in human focal cortical dysplasia. Epilepsia. 2000;41(8):971-6.

47. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocritical care. 2012;17(1):3-23.

48. Lothman EW, Bertram III EH, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. Prog Neurobiol. 1991;37(1):1-82.

49. Finney SJ, Hirsch NP. Status epilepticus. Current Anaesthesia & Critical Care. 2005;16(3):123-31.

50. Jones-Davis DM, Macdonald RL. GABA A receptor function and pharmacology in epilepsy and status epilepticus. Curr Opin Pharmacol. 2003;3(1):12-8.

51. Wasterlain C, Liu H, Mazarati A, Baldwin R, editors. N-methyl-D-aspartate receptor trafficking during the transition from single seizures to status epilepticus. Ann Neurol; 2002: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 605 THIRD AVE, NEW YORK, NY 10158-0012 USA.

52. Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. Ann Neurol. 1995;37(2):146-57.

53. Nair P, Kalita J, Misra U. Status epilepticus: why, what, and how. Journal of postgraduate medicine. 2011;57(3):242.

54. Fabene P, Marzola P, Sbarbati A, Bentivoglio M. Magnetic resonance imaging of changes elicited by status epilepticus in the rat brain: diffusion-weighted and T2-weighted images, regional blood volume maps, and direct correlation with tissue and cell damage. Neuroimage. 2003;18(2):375-89.

55. BORA İ, TAKAPILIOĞLU Ö. New Horizons in Epilepsy Treatment. Epilepsi. 2003;9(2):91-102.

56. Jutila L, Immonen A, Partanen K, et al. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe.Advances and technical standards in neurosurgery: Springer; 2002. p. 3-22.

57. Meldrum B, Bruton C, Adams J. Epilepsy. Adams JH DL, editor. New York: Oxford University Press; 1992. 1246–83 p.

58. GÜRSES C. Epilepsi Patogenezi, Epileptogenez. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2017;10(3):238-42.

59. Kułak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. Rocz Akad Med Bialymst. 2004;49:227-36.

60. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. 2007;17(2).

61. Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. The Journal of physiology. 2005;566(1):143-60.

62. Kandel ER, Schwartz

JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000:5-38.

63. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2009;1(1).

64. Eliot L. What's going on in there?: how the brain and mind develop in the first five years of life: Bantam; 2000:27.

65. Nelson CA, Thomas KM, De Haan M. Neuroscience of cognitive development: The role of experience and the developing brain: John Wiley & Sons; 2012:25.

66. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2000;24(4):417-63.

67. Amaral D, Witter M. Hippocampal formation. The rat nervous system,(443-493). G. Paxinos. Academic Press, Inc; 1995.

68. Cohen NJ, Eichenbaum H. The theory that wouldn't die: a critical look at the spatial mapping theory of hippocampal function. Hippocampus. 1991;1(3):265-8.

69. Koshibu K, Levitt P, Ahrens ET. Sex-specific, postpuberty changes in mouse brain structures revealed by three-dimensional magnetic resonance microscopy. Neuroimage. 2004;22(4):1636-45.

70. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2006;30(6):718-29.

71.WEB_1. (2012).Rat Synaptic Plasticity PCR Array.
http://www.sabiosciences.com/rt_pcr_product/HTML/PARN-126Z.html (10.10.17)

72. Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. Pharmaceutica acta Helvetiae. 2000 Mar;74(2-3):253-60.

73. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? Journal of Experimental Medicine. 1999;189(5):865-70.

74. Vega JA, García-Suárez O, Hannestad J, Pérez-Pérez M, Germanà A. Neurotrophins and the immune system. Journal of anatomy. 2003;203(1):1-19.

75. Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF, Black I. NGF gene expression in actively growing brain glia. J Neurosci. 1991;11(2):318-26.

76. Mowla SJ, Pareek S, Farhadi HF, et al. Differential sorting of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. J Neurosci. 1999;19(6):2069-80.

77. Yoo YM, Kim YJ, Lee U, et al. Neurotrophic factor in the treatment of Parkinson disease. Neurosurgical focus. 2003 Jul 15;15(1):Ecp1.

78. Manni L, Rocco ML, Bianchi P, et al. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. Growth factors. 2013;31(4):115-22.

79. Barde Y-A, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. The EMBO journal. 1982;1(5):549.

80. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, et al. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. Neuron. 1996;16(6):1137-45.

81. Wetmore C, Cao Y, Pettersson RF, Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualized with

anti-peptide antibodies. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1991;88(21):9843-7.

82. Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. Neuron. 1990;5(4):501-9.

83. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature. 1989;341(6238):149-52.

84. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(16):12660-6.

85. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde Y. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. The EMBO journal. 1990;9(8):2459.

86. Isackson PJ, Towner MD, Huntsman MM. Comparison of mammalian, chicken and Xenopus brain-derived neurotrophic factor coding sequences. FEBS letters. 1991;285(2):260-4.

87. Murer M, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2001;63(1):71-124.

88. Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH, et al. Detection of brain-derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(14):8837-40.

89. Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA. Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. Neuron. 1991;7(2):265-75.

90. Rudge JS, Alderson RF, Pasnikowski E,et al.Expression of Ciliary Neurotrophic Factor and the Neurotrophins–Nerve Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin 3—in Cultured Rat Hippocampal Astrocytes. Eur J Neurosci. 1992;4(6):459-71.

91. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. J Neurosci. 1990;10(11):3469-78.

92. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, et al. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia: implications for paracrine and target-derived neurotrophic functions. The American journal of pathology. 1999;155(4):1183-93.

93. Timmusk T, Palm K, Metsis M, et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. Neuron. 1993;10(3):475-89.

94. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. Neurochem Res. 1996;21(8):929-38.

95. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiol Aging. 2005;26(1):115-23.

96. Chao MV. The p75 neurotrophin receptor. J Neurobiol. 1994 Nov;25(11):1373-85.

97. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. Front Neuroendocrin. 2004;25(2):77-107.

98. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Reviews: BDNF and memory formation and storage. The Neuroscientist. 2008;14(2):147-56.

99. Alderson RF, Alterman AL, Barde Y-A, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. Neuron. 1990;5(3):297-306.

100. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci. 2001;24(1):677-736.

101. Horch HW, Krüttgen A, Portbury SD, Katz LC. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. Neuron. 1999;23(2):353-64.

102. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. Nat Neurosci. 2002 Nov;5(11):1177-84.

103. McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. Neuron. 1995;15(4):791-803.

104. Chaldakov G, Tonchev A, Manni L, et al. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R et al (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. Diabetologia 50: 431–438. Diabetologia. 2007;50(8):1781-2.

105. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. J Neurosci. 2007;27(24):6417-27.

106. Matthews V, Åström M-B, Chan M, Bruce C, Krabbe K, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. Diabetologia. 2009;52(7):1409-18.

107. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiat. 2003;54(1):70-5.

108. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al.Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry research. 2002;109(2):143-8.

109. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biol Psychiat. 2008;64(6):527-32.

110. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang J-F, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol Psychiat. 2001;50(4):260-5.

111. Woo N, Lu B. BDNF in synaptic plasticity and memory.In: Malenka RC(eds), Intracellular Communication In The Nervous System Bethesda, Maryland, USA: NIH. 2009:135-43.

112. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. J Pharmacol Sci. 2003;91(4):267-70.

113. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. Nat Neurosci. 2000;3(6):533.

114. Alonso M, Vianna MR, Depino AM, et al. BDNF–triggered events in the rat hippocampus are required for both short-and long-term memory formation. Hippocampus. 2002;12(4):551-60.

115. Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. Eur J Neurosci. 1997;9(12):2581-7.

116. Minichiello L, Korte M, Wolfer D, et al. Essential role for TrkB receptors in hippocampus-mediated learning. Neuron. 1999;24(2):401-14.

117. Saarelainen T, Pussinen R, Koponen E, et al. Transgenic mice overexpressing truncated trkB neurotrophin receptors in neurons have impaired long-term spatial memory but normal hippocampal LTP. Synapse. 2000;38(1):102-4.

118. Saarelainen T, Lukkarinen JA, Koponen S, et al. Transgenic mice overexpressing truncated trkB neurotrophin receptors in neurons show increased susceptibility to cortical injury after focal cerebral ischemia. Mol Cell Neurosci. 2000;16(2):87-96.

119. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell. 2003;112(2):257-69.

120. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. Behav Brain Res. 2014;263:210-6.

121. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. Nat Med. 2009;15(3):331-7.

122. Almeida LE, Roby CD, Krueger BK. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. Mol Cell Neurosci. 2014;59:57-62.

123. Gall CM, Isackson PJ. Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. Science. 1989:758-61.

124. Gall C, Lauterborn J, Bundman M, Murray K, Isackson P. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain. Epilepsy research Supplement. 1990;4:225-45.

125. Gall CM, Lauterborn JC, Guthrie KM, Stinis CT. Seizures and the regulation of neurotrophic factor expression: associations with structural plasticity in epilepsy. Advances in neurology. 1997;72:9-24.

126. Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. Prog Neurobiol. 2001;63(2):125-49.

127. Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Persson H, Lindvall O. Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. Neuron. 1991;7(1):165-76.

128. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elme E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. Trends in neurosciences. 1994;17(11):490-6.

129. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. J Neurosci. 1995;15(11):7539-47.

130. Binder DK, Routbort MJ, Ryan TE, Yancopoulos GD, McNamara JO. Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body. J Neurosci. 1999;19(4):1424-36.

131. Kokaia M, Ernfors P, Kokaia Z, et al. Suppressed epileptogenesis in BDNF mutant mice. Exp Neurol. 1995;133(2):215-24.

132. Lähteinen S, Pitkänen A, Saarelainen T, et al.Decreased BDNF signalling in transgenic mice reduces epileptogenesis. Eur J Neurosci. 2002;15(4):721-34.

133. Scharfman HE. Hyperexcitability in combined entorhinal/hippocampal slices of adult rat after exposure to brain-derived neurotrophic factor. J Neurophysiol. 1997;78(2):1082-95.

134. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Actions of brain-derived neurotrophic factor in slices from rats with spontaneous seizures and mossy fiber sprouting in the dentate gyrus. J Neurosci. 1999;19(13):5619-31.

135. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL, Croll SD. Spontaneous limbic seizures after intrahippocampal infusion of brain-derived neurotrophic factor. Exp Neurol. 2002;174(2):201-14.

136. Binder DK, Routbort MJ, McNamara JO. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trk receptors in the mossy fiber pathway of adult rat hippocampus. J Neurosci. 1999;19(11):4616-26.

137. Mathern GW, Babb TL, Micevych PE, Blanco CE, Pretorius JK. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. Mol Chem Neuropathol. 1997;30(1):53-76.

138. Takahashi M, Hayashi S, Kakita A, et al. Patients with temporal lobe epilepsy show an increase in brain-derived neurotrophic factor protein and its correlation with neuropeptide Y. Brain Res. 1999;818(2):579-82.

139. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? Trends in neurosciences. 2001;24(1):47-53.

140. Bliss TV, Collingridge GL. Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. Molecular brain. 2013;6(1):5.

141. Minatohara K, Akiyoshi M, Okuno H. Role of immediate-early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace. Frontiers in molecular neuroscience. 2015;8.

142. Collingridge G, Kehl S, McLennan Ht. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. The Journal of physiology. 1983;334(1):33-46.

143. Kessels HW, Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. Neuron. 2009 Feb 12;61(3):340-50.

144. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. Cell. 2014 Mar 27;157(1):163-86.

145. Gold PE. Protein synthesis inhibition and memory: formation vs amnesia. Neurobiol Learn Mem. 2008 Mar;89(3):201-11.

146. Redondo RL, Morris RG. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. Nat Rev Neurosci. 2011 Jan;12(1):17-30.

147. Yassin L, Benedetti BL, Jouhanneau JS, et al. An embedded subnetwork of highly active neurons in the neocortex. Neuron. 2010 Dec 22;68(6):1043-50.

148. Ren M, Cao V, Ye Y, Manji HK, Wang KH. Arc regulates experience-dependent persistent firing patterns in frontal cortex. J Neurosci. 2014 May 07;34(19):6583-95.

149. Descalzi G, Li XY, Chen T, Mercaldo V, Koga K, Zhuo M. Rapid synaptic potentiation within the anterior cingulate cortex mediates trace fear learning. Mol Brain. 2012 Feb 03;5:6.

150. Kitanishi T, Ikegaya Y, Matsuki N, Yamada MK. Experience-dependent, rapid structural changes in hippocampal pyramidal cell spines. Cereb Cortex. 2009 Nov;19(11):2572-8.

151. Sanders J, Cowansage K, Baumgartel K, Mayford M. Elimination of dendritic spines with long-term memory is specific to active circuits. J Neurosci. 2012 Sep 05;32(36):12570-8.

152. Ryan TJ, Roy DS, Pignatelli M, Arons A, Tonegawa S. Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. Science. 2015 May 29;348(6238):1007-13.

153. Chowdhury S, Shepherd JD, Okuno H, et al. Arc/Arg3.1 interacts with the endocytic machinery to regulate AMPA receptor trafficking. Neuron. 2006 Nov 09;52(3):445-59.

154. Chang MC, Park JM, Pelkey KA, et al. Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. Nat Neurosci. 2010 Sep;13(9):1090-7.

155. Roloff AM, Anderson GR, Martemyanov KA, Thayer SA. Homer 1a gates the induction mechanism for endocannabinoid-mediated synaptic plasticity. J Neurosci. 2010 Feb 24;30(8):3072-81.

156. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci. 2013 Jun;14(6):401-16.

157. Plath N, Ohana O, Dammermann B, et al. Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. Neuron. 2006 Nov 09;52(3):437-44.

158. Peebles CL, Yoo J, Thwin MT, Palop JJ, Noebels JL, Finkbeiner S. Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Oct 19;107(42):18173-8.

159. Yamada K, Homma C, Tanemura K, et al.Analyses of fear memory in Arc/Arg3. 1-deficient mice: intact short-term memory and impaired long-term and remote memory. World Journal of Neuroscience. 2011;1(01):1.

160. Guzowski JF, Lyford GL, Stevenson GD, et al. Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. J Neurosci. 2000 Jun 01;20(11):3993-4001.

161. Ploski JE, Pierre VJ, Smucny J, et al. The activity-regulated cytoskeletal-associated protein (Arc/Arg3. 1) is required for memory consolidation of pavlovian fear conditioning in the lateral amygdala. J Neurosci. 2008;28(47):12383-95.

162. Holloway CM, McIntyre CK. Post-training disruption of Arc protein expression in the anterior cingulate cortex impairs long-term memory for inhibitory avoidance training. Neurobiol Learn Mem. 2011 May;95(4):425-32.

163. Nakayama D, Iwata H, Teshirogi C, et al. Long-delayed expression of the immediate early gene Arc/Arg3. 1 refines neuronal circuits to perpetuate fear memory. J Neurosci. 2015;35(2):819-30.

164. Turrigiano GG. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. Cell. 2008 Oct 31;135(3):422-35.

165. Shepherd JD, Rumbaugh G, Wu J, et al. Arc/Arg3.1 mediates homeostatic synaptic scaling of AMPA receptors. Neuron. 2006 Nov 09;52(3):475-84.

166. McCurry CL, Shepherd JD, Tropea D, et al.Loss of Arc renders the visual cortex impervious to the effects of sensory experience or deprivation. Nat Neurosci. 2010 Apr;13(4):450-7.

167. Park S, Park JM, Kim S, et al. Elongation factor 2 and fragile X mental retardation protein control the dynamic translation of Arc/Arg3. 1 essential for mGluR-LTD. Neuron. 2008;59(1):70-83.

168. Okuno H, Akashi K, Ishii Y, et al. Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3. 1 with CaMKIIβ. Cell. 2012;149(4):886-98.

169. Mizunuma M, Norimoto H, Tao K, et al. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. Nat Neurosci. 2014;17(4):503-5.

170. Moncada D, Viola H. Induction of long-term memory by exposure to novelty requires protein synthesis: evidence for a behavioral tagging. J Neurosci. 2007;27(28):7476-81.

171. Ballarini F, Moncada D, Martinez MC, Alen N, Viola H. Behavioral tagging is a general mechanism of long-term memory formation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009;106(34):14599-604.

172. Wang S-H, Redondo RL, Morris RG. Relevance of synaptic tagging and capture to the persistence of long-term potentiation and everyday spatial memory. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(45):19537-42.

173. Moncada D, Ballarini F, Martinez MC, Frey JU, Viola H. Identification of transmitter systems and learning tag molecules involved in behavioral tagging during memory formation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(31):12931-6.

174. Martínez MC, Alen N, Ballarini F, Moncada D, Viola H. Memory traces compete under regimes of limited Arc protein synthesis: implications for memory interference. Neurobiol Learn Mem. 2012;98(2):165-73.

175. Abraham WC. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. Nature reviews Neuroscience. 2008;9(5):387.

176. Shepherd JD, Bear MF. New views of Arc, a master regulator of synaptic plasticity. Nat Neurosci. 2011;14(3):279-84.

177. Jakkamsetti V, Tsai N-P, Gross C, et al. Experience-induced Arc/Arg3. 1 primes CA1 pyramidal neurons for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term synaptic depression. Neuron. 2013;80(1):72-9.

178. Bramham CR, Alme MN, Bittins M, Kuipers SD, Nair RR, Pai B, et al. The Arc of synaptic memory. Exp Brain Res. 2010;200(2):125-40.

179. Wong-Riley MT, Besharse JC. The kinesin superfamily protein KIF17: one protein with many functions. Biomolecular concepts. 2012;3(3):267-82.

180. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacological reviews. 1999;51(1):7-62.

181. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. Neuron. 1994;12(3):529-40.

182. Strack S, Colbran RJ. Autophosphorylation-dependent targeting of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II by the NR2B subunit of theN-methyl-D-aspartate receptor. Journal of Biological Chemistry. 1998;273(33):20689-92.

183. Barria A, Malinow R. NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMKII. Neuron. 2005;48(2):289-301.

184. Gambrill AC, Barria A. NMDA receptor subunit composition controls synaptogenesis and synapse stabilization. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(14):5855-60.

185. Cheriyan J, Kumar P, Mayadevi M, Surolia A, Omkumar RV. Calcium/calmodulin dependent protein kinase II bound to NMDA receptor 2B subunit exhibits increased ATP affinity and attenuated dephosphorylation. Plos One. 2011;6(3):e16495.

186. Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, et al. Immunocytochemical localization of serotonin1A receptors in the rat central nervous system. J Comp Neurol. 1996;365(2):289-305.

187. Simpson MD, Lubman DI, Slater P, Deakin JW. Autoradiography with [3 H] 8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT 1A receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. Biol Psychiat. 1996;39(11):919-28.

188. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95(24):14476-81.

189. Yuen EY, Jiang Q, Chen P, et al.Serotonin 5-HT1A receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism. J Neurosci. 2005;25(23):5488-501.

190. Bernhardt R, Matus A. Light and electron microscopic studies of the distribution of microtubule-associated protein 2 in rat brain: A difference between dendritic and axonal cytoskeletons. J Comp Neurol. 1984;226(2):203-21.

191. Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, et al. Repeated methamphetamine administration alters expression of the nmda receptor channel ε2 subunit and kinesins in the mouse brain. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1074(1):97-103.

192. McAfoose J, Baune B. Evidence for a cytokine model of cognitive function. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009;33(3):355-66.

193. Goshen I, Yirmiya R. The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity. Psychoneuroimmunology. 2007;4:337-78.

194. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, et al. Control of synaptic strength by glial TNFα. Science. 2002;295(5563):2282-5.

195. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-α. J Neurosci. 2005;25(12):3219-28.

196. Yamashita M, Katsumata M, Iwashima M, et al. T cell receptor–induced calcineurin activation regulates T helper type 2 cell development by modifying the interleukin 4 receptor signaling complex. Journal of Experimental Medicine. 2000;191(11):1869-80.

197. Wang M, Yi H, Guerini D, Klee C, McBride O. Calcineurin A alpha (PPP3CA), calcineurin A beta (PPP3CB) and calcineurin B (PPP3R1) are located on human chromosomes 4, 10q21→ q22 and 2p16→ p15 respectively. Cytogenetic and Genome Research. 1996;72(2-3):236-41.

198. Chen Y, Du XY. Functional properties and intracellular signaling of CCN1/Cyr61. Journal of cellular biochemistry. 2007;100(6):1337-45.

199. Hoffman A, Taleski G, Sontag E. The protein serine/threonine phosphatases PP2A, PP1 and calcineurin: A triple threat in the regulation of the neuronal cytoskeleton. Mol Cell Neurosci. 2017.

200. Tu S, Okamoto S-i, Lipton SA, Xu H. Oligomeric Aβ-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration. 2014;9(1):48.

201. Offermanns S, Simon M. Organization of transmembrane signalling by heterotrimeric G proteins. Cancer surveys. 1996;27:177-98.

202. Kim EK, Choi E-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2010;1802(4):396-405.

203. Goldsmith Z, Dhanasekaran D. G protein regulation of MAPK networks. Oncogene. 2007;26(22):3122.

204. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(1):1-22.

205. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. Eur J Pharmacol. 2003;476(1):3-16.

206. Voglis G, Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. EMBO reports. 2006;7(11):1104-10.

207. Koelle MR. A new family of G-protein regulators—the RGS proteins. Current opinion in cell biology. 1997;9(2):143-7.

208. Dohlman HG, Thorner J. RGS proteins and signaling by heterotrimeric G proteins. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(7):3871-4.

209. Hollinger S, Hepler JR. Cellular regulation of RGS proteins: modulators and integrators of G protein signaling. Pharmacological reviews. 2002;54(3):527-59.

210. Hawk JD, Bookout AL, Poplawski SG, et al. NR4A nuclear receptors support memory enhancement by histone deacetylase inhibitors. The Journal of clinical investigation. 2012;122(10):3593.

211. Volakakis N, Kadkhodaei B, Joodmardi E, et al. NR4A orphan nuclear receptors as mediators of CREB-dependent neuroprotection. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(27):12317-22.

212. Colón-Cesario WI, Martínez-Montemayor MM, Morales S, et al. Knockdown of Nurr1 in the rat hippocampus: implications to spatial discrimination learning and memory. Learn Memory. 2006;13(6):734-44.

213. Gruart A, Benito E, Delgado-García JM, Barco A. Enhanced cAMP response element-binding protein activity increases neuronal excitability, hippocampal long-term potentiation, and classical eyeblink conditioning in alert behaving mice. J Neurosci. 2012;32(48):17431-41.

214. Han J-H, Kushner SA, Yiu AP, et al. Neuronal competition and selection during memory formation. Science. 2007;316(5823):457-60.

215. Suzuki A, Fukushima H, Mukawa T, et al. Upregulation of CREB-mediated transcription enhances both short-and long-term memory. J Neurosci. 2011;31(24):8786-802.

216. Zhou Y, Won J, Karlsson MG, et al. CREB regulates excitability and the allocation of memory to subsets of neurons in the amygdala. Nat Neurosci. 2009;12(11):1438-43.

217. Gau D, Lemberger T, von Gall C, et al. Phosphorylation of CREB Ser142 regulates light-induced phase shifts of the circadian clock. Neuron. 2002;34(2):245-53.

218. Mantamadiotis T, Lemberger T, Bleckmann SC, et al. Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. Nature genetics. 2002;31(1):47.

219. Nonaka M. A Janus-like role of CREB protein: enhancement of synaptic property in mature neurons and suppression of synaptogenesis and reduced network synchrony in early development. J Neurosci. 2009;29(20):6389-91.

220. Martínez-González J, Badimon L. The NR4A subfamily of nuclear receptors: new early genes regulated by growth factors in vascular cells. Cardiovascular research. 2005;65(3):609-18.

221. Pols TW, Bonta PI, de Vries CJ. NR4A nuclear orphan receptors: protective in vascular disease? Current opinion in lipidology. 2007;18(5):515-20.

222. Xiang B, Wang W, Li W,et al. Differential expression of oxidored nitro domain containing protein 1 (NOR1), in mouse tissues and in normal and cancerous human tissues. Gene. 2012;493(1):18-26.

223. Eells JB, Wilcots J, Sisk S, Guo-Ross SX. NR4A gene expression is dynamically regulated in the ventral tegmental area dopamine neurons and is related to expression of dopamine neurotransmission genes. J Mol Neurosci. 2012;46(3):545-53.

224. Mahmoudi S, Samadi P, Gilbert F, et al. Nur77 mRNA levels and L-Dopa-induced dyskinesias in MPTP monkeys treated with docosahexaenoic acid. Neurobiol Dis. 2009;36(1):213-22.

225. Lévesque D, Rouillard C. Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation. Trends in neurosciences. 2007;30(1):22-30.

226. St-Hilaire M, Bourhis E, Lévesque D, Rouillard C. Impaired behavioural and molecular adaptations to dopamine denervation and repeated L-DOPA treatment in Nur77-knockout mice. Eur J Neurosci. 2006;24(3):795-805.

227. Mount MP, Zhang Y, Amini M, et al. Perturbation of transcription factor Nur77 expression mediated by myocyte enhancer factor 2D (MEF2D)

regulates dopaminergic neuron loss in response to 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP). Journal of Biological Chemistry. 2013;288(20):14362-71.

228. Xiao G, Sun T, Songming C, Cao Y. NR4A1 enhances neural survival following oxygen and glucose deprivation: an in vitro study. J Neurol Sci. 2013;330(1):78-84.

229. Mahmoudi S, Blanchet PJ, Lévesque D. Haloperidol-induced striatal Nur77 expression in a non-human primate model of tardive dyskinesia. Eur J Neurosci. 2013;38(1):2192-8.

230. Saijo K, Winner B, Carson CT, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. Cell. 2009;137(1):47-59.

231. Safe S, Jin U-H, Morpurgo B, Abudayyeh A, Singh M, Tjalkens RB. Nuclear receptor 4A (NR4A) family–orphans no more. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016;157:48-60.

232. De Miranda BR, Popichak KA, Hammond SL, et al. The Nurr1 activator 1, 1-bis (3′-indolyl)-1-(p-chlorophenyl) methane blocks inflammatory gene expression in BV-2 microglial cells by inhibiting nuclear factor κB. Molecular pharmacology. 2015;87(6):1021-34.

233. Hammond SL, Safe S, Tjalkens RB. A novel synthetic activator of Nurr1 induces dopaminergic gene expression and protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in vitro. Neurosci Lett. 2015;607:83-9.

234. Schaffer DJ, Tunc-Ozcan E, Shukla PK, Volenec A, Redei EE. Nuclear orphan receptor Nor-1 contributes to depressive behavior in the Wistar–Kyoto rat model of depression. Brain Res. 2010;1362:32-9.

235. Novak G, Zai C, Mirkhani M, et al. Replicated association of the NR4A3 gene with smoking behaviour in schizophrenia and in bipolar disorder. Genes, Brain and Behavior. 2010;9(8):910-7.

236. Diatchenko L, Romanov S, Malinina I, et al. Identification of novel mediators of NF-κB through genome-wide survey of monocyte adherence-induced genes. Journal of leukocyte biology. 2005;78(6):1366-77.

237. Zandi PP, Zöllner S, Avramopoulos D, et al. Family-based SNP association study on 8q24 in bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2008;147(5):612-8.

238. de Mooij-van Malsen AJ, van Lith HA, Oppelaar H, et al. Interspecies trait genetics reveals association of Adcy8 with mouse avoidance behavior and a human mood disorder. Biol Psychiat. 2009;66(12):1123-30.

239. Zhang P, Xiang N, Chen Y, et al. Family-based association analysis to finemap bipolar linkage peak on chromosome 8q24 using 2,500 genotyped SNPs and 15,000 imputed SNPs. Bipolar disorders. 2010;12(8):786-92.

240. Procopio DO, Saba LM, Walter H, et al. Genetic markers of comorbid depression and alcoholism in women. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2013;37(6):896-904.

241. Muglia LM, Schaefer ML, Vogt SK, et al. The 5′-flanking region of the mouse adenylyl cyclase type VIII gene imparts tissue-specific expression in transgenic mice. J Neurosci. 1999;19(6):2051-8.

242. Wolf EJ, Rasmusson AM, Mitchell KS, et al. A genome-wide association study of clinical symptoms of dissociation in a trauma-exposed sample. Depression and anxiety. 2014;31(4):352-60.

243. Higashima M, Ohno K, Koshino Y. Cyclic AMP-mediated modulation of epileptiform afterdischarge generation in rat hippocampal slices. Brain Res. 2002;949(1):157-61.

244. Vázquez-López A, Sierra-Paredes G, Sierra-Marcuño G. Role of cAMP-dependent protein kinase on acute picrotoxin-induced seizures. Neurochem Res. 2005;30(5):613-8.

245. Nateri AS, Raivich G, Gebhardt C, et al. ERK activation causes epilepsy by stimulating NMDA receptor activity. The EMBO journal. 2007;26(23):4891-901.

246. Glazova MV, Nikitina LS, Hudik KA, et al. Inhibition of ERK1/2 signaling prevents epileptiform behavior in rats prone to audiogenic seizures. J Neurochem. 2015;132(2):218-29.

247. Swann JW. The impact of seizures on developing hippocampal networks. Progress in brain research. 2005;147:347-54.

248. Isnard J, Fischer C, Bastuji H, Badinand N, de Villard R. Auditory early (BAEP) and middle-latency (MLAEP) evoked potentials in patients with CSWS and Landau-Kleffner syndrome. Continuous spikes and waves during slow sleep Electrical status epilepticus during slow sleep Acquired epileptic aphasia and related conditions London: John Libbey. 1995:99-103.

249. Deonna T. Developmental consequences of epilepsies in infancy. Curr Prob E. 1999:113-22.

250. Vingerhoets G, Deblaere K, Backes WH, et al. Lessons for neuropsychology from functional MRI in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2004;5:81-9.

251. Karakaş S, İrkeç C. Kognitif nörobilimler. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2008. 490-9 p.

252. Ziylan YZ. Öğrenme ve Bellek: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. 293-8 p.

253. Guyton AC, John EH. Tıbbi Fizyoloji. Ankara: Nobel kitapevi; 2001. 672-6 p.

254. Hekim N, Kapancık S. Öğrenme ve Belleğin Epigenetik kontrolü 2015 [cited 2017 September]. Available from: http://bilimvebilimadami.com/ogrenme-ve-bellegin-epigenetik-kontrolu/.

255. Bennett M. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. Prog Neurobiol. 2000;60(2):109-37.

256. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2003 Apr 29;358(1432):617-20.

257. Blitzer RD. Long-term potentiation: mechanisms of induction and maintenance. Science Signaling. 2005;2005(309):tr26-tr.

258. Alkadhi K, Alzoubi K, Aleisa A. Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia. Prog Neurobiol. 2005;75(2):83-108.

259. Lisman J, Spruston N. Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. Nat Neurosci. 2005;8(7):839-41.

260. Blitzer RD, Iyengar R, Landau EM. Postsynaptic signaling networks: cellular cogwheels underlying long-term plasticity. Biol Psychiat. 2005;57(2):113-9.

261. Bruel-Jungerman E, Davis S, Rampon C, Laroche S. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. J Neurosci. 2006;26(22):5888-93.

262. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. Nature. 2004 May 13;429(6988):184-7.

263. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, et al. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. P Natl Acad Sci USA. 2004;101(44):15788-92.

264. Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 2 ed: Medikal-Nobel Yayıncılık; 2008. 73-9 p.

265. Arslan OE. Neuroanatomical basis of clinical neurology: CRC Press; 2014. 388 p.

266. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. The Lancet Neurology. 2006;5(12):1055-63.

267. Haut SR, Veliškova J, Moshé SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. The Lancet Neurology. 2004;3(10):608-17.

268. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. Neuroscience. 1985;14(2):375-403.

269. Represa A, Niquet J, Pollard H, Khrestchatisky M, Ben-Ari Y. From seizures to neo-synaptogenesis: intrinsic and extrinsic determinants of mossy fiber sprouting in the adult hippocampus. Hippocampus. 1994;4(3):270-4.

270. Esclapez M, Hirsch JC, Ben-Ari Y, Bernard C. Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. J Comp Neurol. 1999;408(4):449-60.

271. Sutula T, He X-X, Cavazos J, Scott G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. Science. 1988;239(4844):1147-50.

272. Erdoğan F, Gölgeli A, Küçük A, et al. Effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory and learning in immature rats. Epilepsy Behav. 2005;6(4):537-42.

273. Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG, Hamm RJ, DeLorenzo RJ. Status Epilepticus Causes Long-Term NMDA Receptor-Dependent Behavioral Changes and Cognitive Deficits. Epilepsia. 1998;39(11):1148-57.

274. Kelsey JE, Sanderson KL, Frye CA. Perforant path stimulation in rats produces seizures, loss of hippocampal neurons, and a deficit in spatial mapping which are reduced by prior MK-801. Behav Brain Res. 2000;107(1):59-69.

275. Nitecka L, Tremblay E, Charton G, et al. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. II. Histopathological sequelae. Neuroscience. 1984 Dec;13(4):1073-94.

276. Sankar R, Shin DH, Liu H, et al. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. J Neurosci. 1998;18(20):8382-93.

277. Cilio M. Status epilepticus in the developing brain: age-dependent neuronal injury, mossy fiber sprouting, seizure susceptibility, and cognitive impairment. Epilepsia. 1999;40(7):34.

278. Cherubini E, Ben-Ari Y, Krnjevic K. Anoxia produces smaller changes in synaptic transmission, membrane potential, and input resistance in immature rat hippocampus. J Neurophysiol. 1989;62(4):882-95.

279. Liu Z, Stafstrom CE, Sarkisian M, et al. Age-dependent effects of glutamate toxicity in the hippocampus. Dev Brain Res. 1996;97(2):178-84.

280. Bickler PE, Gallego SM, Hansen BM. Developmental changes in intracellular calcium regulation in rat cerebral cortex during hypoxia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1993;13(5):811-9.

281. Marks JD, Friedman JE, Haddad GG. Vulnerability of CA1 neurons to glutamate is developmentally regulated. Dev Brain Res. 1996;97(2):194-206.

282. Sankar R, Shin DH, Wasterlain CG. GABA metabolism during status epilepticus in the developing rat brain. Dev Brain Res. 1997;98(1):60-4.

283. Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, et al. Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. Neurobiol Dis. 2003;14(3):494-503.

284. Tandon P, Yang Y, Das K, Holmes G, Stafstrom C. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in seizures during development. Neuroscience. 1999;91(1):293-303.

285. Stafstrom CE, Thompson JL, Holmes GL. Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures. Dev Brain Res. 1992;65(2):227-36.

286. Holmes GL. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. Pediatric neurology. 2005;33(1):1-11.

287. Kubová H, Mareš P, Suchomelová L, et al. Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis. Eur J Neurosci. 2004;19(12):3255-65.

288. Liu Z, Gatt A, Werner SJ, Mikati MA, Holmes GL. Long-term behavioral deficits following pilocarpine seizures in immature rats. Epilepsy Res. 1994;19(3):191-204.

289. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P, et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. Developmental Medicine & Child Neurology. 1991;33(8):698-705.

290. Dulac O. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. Curr Prob E. 1999.

291. Elger CE. Epilepsy: a model for the study of brain function. The Lancet Neurology. 2005;4(1):3.

292. Nolan M, Bergazar M, Chu B, Cortez MA, Carter Snead O. Clinical and neurophysiologic spectrum associated with atypical absence seizures in children with intractable epilepsy. Journal of child Neurology. 2005;20(5):404-10.

293. Andelman F, Zuckerman-Feldhay E, Hoffien D, Fried I, Neufeld MY. Lateralization of Deficit in Self-Awareness of Memory in Patients with Intractable Epilepsy. Epilepsia. 2004;45(7):826-33.

294. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, et al. Psychopathology and Pediatric Complex Partial Seizures: Seizure-related, Cognitive, and Linguistic Variables. Epilepsia. 2004;45(10):1273-81.

295. Lado F, Sankar R, Lowenstein D, Moshe S. Age-dependent consequences of seizures: Relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. Developmental Disabilities Research Reviews. 2000;6(4):242-52.

296. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature. 1967;214(5092):1020-1.

297. Wang YY, Smith P, Murphy M, Cook M. Global expression profiling in epileptogenesis: does it add to the confusion? Brain Pathol. 2010;20(1):1-16.

298. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. Prog Neurobiol. 2004;73(1):1-60.

299. Pitkänen A, Buckmaster P, Galanopoulou AS, Moshé SL. Models of seizures and epilepsy: Academic Press; 2017.

300. Mortazavi F, Ericson M, Story D, Hulce VD, Dunbar GL. Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylenetetrazole-kindled rats. Epilepsy Behav. 2005;7(4):629-38.

301. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. Physiol Behav. 1982;29(5):785-7.

302. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J Pharmacol. 2003;463(1):3-33.

303. Candland DK, Nagy ZM. The open field: some comparative data. Annals of the New York Academy of Sciences. 1969;159(1):831-51.

304. Lieben CK, van Oorsouw K, Deutz NE, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. Behav Brain Res. 2004;151(1):53-64.

305. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, et al. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. Brain Res Bull. 2003;61(2):159-64.

306. Ramos A, Kangerski AL, Basso PF, et al. Evaluation of Lewis and SHR rat strains as a genetic model for the study of anxiety and pain. Behav Brain Res. 2002;129(1):113-23.

307. Zanoveli JM, Netto CF, Guimarães FS, Zangrossi H. Systemic and intra-dorsal periaqueductal gray injections of cholecystokinin sulfated octapeptide (CCK-8s) induce a panic-like response in rats submitted to the elevated T-maze. Peptides. 2004;25(11):1935-41.

308. Ohl F. Testing for anxiety. Clinical Neuroscience Research. 2003;3(4):233-8.

309. WEB_2. (2017).Screening of Anxiolytic Agents in Drug Discovery. https://www.slideshare.net/AdvaithaMv/screening-of-anxiolytics-44529278 (10.10.2017)

310. Widy-Tyszkiewicz E, Scheel-Krüger J, Christensen AV. Spatial navigation learning in spontaneously hypertensive, renal hypertensive and normotensive Wistar rats. Behav Brain Res. 1993;54(2):179-85.

311. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972 Mar;32(3):281-94.

312. dos Santos NF, Arida RM, Trindade Filho EM, Priel MR, Cavalheiro EA. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. Brain research reviews. 2000;32(1):269-76.

313. Erdoğan F, Gölgeli A, Arman F, Ersoy AÖ. The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory, and learning in rats. Epilepsy Behav. 2004;5(3):388-93.

314. Sarkisian MR, Tandon P, Liu Z, et al. Multiple Kainic Acid Seizures in the Immature and Adult Brain: Ictal Manifestations and Long–Term Effects on Learning and Memory. Epilepsia. 1997;38(11):1157-66.

315. Giovagnoli AR, Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. Epilepsia. 1999;40(7):904-11.

316. Aniol VA, Ivanova-Dyatlova AY, Keren O, et al. A single pentylenetetrazole-induced clonic-tonic seizure episode is accompanied by a slowly developing cognitive decline in rats. Epilepsy Behav. 2013;26(2):196-202.

317. Kalemenev S, Zubareva O, Frolova E, et al., editors. Impairment of exploratory behavior and spatial memory in adolescent rats in lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. Doklady Biological Sciences; 2015: Springer.

318. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. Bioscience Rep. 2004;24(4):475-522.

319. Müller L, Tokay T, Porath K, Köhling R, Kirschstein T. Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area via upregulation of NR2B. Neurobiol Dis. 2013;54:183-93.

320. Abegg MH, Savic N, Ehrengruber MU, McKinney RA, Gähwiler BH. Epileptiform activity in rat hippocampus strengthens excitatory synapses. The Journal of physiology. 2004;554(2):439-48.

321. Zhou JL, Shatskikh TN, Liu X, Holmes GL. Impaired single cell firing and long-term potentiation parallels memory impairment following recurrent seizures. Eur J Neurosci. 2007;25(12):3667-77.

322. Meador KJ. The basic science of memory as it applies to epilepsy. Epilepsia. 2007;48(s9):23-5.

323. Debanne D, Thompson SM, Gähwiler BH. A brief period of epileptiform activity strengthens excitatory synapses in the rat hippocampus in vitro. Epilepsia. 2006;47(2):247-56.

324. Kryukov KA, Kim KK, Magazanik LG, Zaitsev AV. Status epilepticus alters hippocampal long-term synaptic potentiation in a rat lithium-pilocarpine model. Neuroreport. 2016;27(16):1191-5.

325. Suárez LM, Cid E, Gal B, et al. Systemic injection of kainic acid differently affects LTP magnitude depending on its epileptogenic efficiency. Plos One. 2012;7(10):e48128.

326. O'Leary H, Bernard PB, Castano AM, Benke TA. Enhanced long term potentiation and decreased AMPA receptor desensitization in the acute period following a single kainate induced early life seizure. Neurobiol Dis. 2016 Mar;87:134-44.

327. Guli X, Tokay T, Kirschstein T, Köhling R. Status epilepticus enhances depotentiation after fully established LTP in an NMDAR-dependent but GluN2B-independent manner. Neural Plast. 2016;2016.

328. Postnikova T, Zubareva O, Kovalenko A, et al. Status epilepticus impairs synaptic plasticity in rat hippocampus and is followed by changes in expression of NMDA receptors. Biochemistry (Moscow). 2017;82(3):282-90.

329. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Cellular imaging of zif268 expression in the hippocampus and amygdala during contextual and cued fear memory retrieval: selective activation of hippocampal CA1 neurons during the recall of contextual memories. J Neurosci. 2001;21(6):2186-93.

330. Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF. Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. Nat Neurosci. 1999;2(12).

331. Vann SD, Brown MW, Erichsen JT, Aggleton JP. Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests. J Neurosci. 2000;20(7):2711-8.

332. Rosen JB, Fanselow MS, Young SL, Sitcoske M, Maren S. Immediate-early gene expression in the amygdala following footshock stress and contextual fear conditioning. Brain Res. 1998;796(1):132-42.

333. Ramírez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, et al. Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. J Neurosci. 2005;25(7):1761-8.

334. Fujimura H, Altar CA, Chen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-. 2002;87(4):728-34.

335. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. Neurosci Lett. 2002;328(3):261-4.

336. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. Biol Psychiat. 2005;57(9):1068-72.

337. Connor B, Young D, Yan Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. Mol Brain Res. 1997;49(1):71-81.

338. Howells D, Porritt MJ, Wong J, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. Exp Neurol. 2000;166(1):127-35.

339. Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in White Blood Cells of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients. Scandinavian journal of immunology. 2003;57(5):493-7.

340. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. Neurol Sci. 2006 Mar;27 Suppl 1:S1-7.

341. Mannion R, Costigan M, Decosterd I, et al. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain

hypersensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(16):9385-90.

342. Hensch TK. The power of the infant brain. Scientific American. 2016;314(2):64-9.

343. Lerner RM, Jacobs F, Wertlieb D. Handbook of applied developmental science : promoting positive child, adolescent, and family development through research, policies, and programs. Nelson CA, editor. California: Sage Publications; 2003. 31-60 p.

344. Ram-Tsur R, Nissim M, Zion M, Ben-Soussan TD, Mevarech Z. Language Development: The effect of aquatic and on-land motor interventions. Creative Education. 2013;4(09):41.

345. Stiles J. Neural plasticity and cognitive development. Developmental neuropsychology. 2000;18(2):237-72.

346. Anlar B. Beyinde Plastisite ve Bozuklukları. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences. 2013;9(4):129-37.

347. Lubin FD, Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. J Neurosci. 2008;28(42):10576-86.

348. Muñoz PC, Aspé MA, Contreras LS, Palacios AG. Correlations of recognition memory performance with expression and methylation of brain-derived neurotrophic factor in rats. Biological Research. 2010;43(2):251-8.

349. Penner M, Roth T, Chawla M, et al. Age-related changes in Arc transcription and DNA methylation within the hippocampus. Neurobiol Aging. 2011;32(12):2198-210.

350. TAŞKIRAN E, Bebek N. Epilepside İlaç Direnci ve Direnç Mekanizmaları. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society. 2015.

351. Lt'ischer W. Current knowledge on basic mechanisms of drug resistance. Drug-resistant Epilepsies. 2008;7:47.

352. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. Epilepsia. 2005;46(11):1724-43.

353. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, et al. Sodium valproate inhibits production of TNF-α and IL-6 and activation of NF-κB. Brain Res. 2000;857(1):246-51.

354. Matoth I, Pinto F, Sicsic C, Brenner T. Inhibitory effect of carbamazepine on inflammatory mediators produced by stimulated glial cells. Neurosci Res. 2000;38(2):209-12.

355. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. Brain, behavior, and immunity. 2011;25(2):181-213.

356. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2005;29(2):201-17.

357. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2012:jnnp-2011-301779.

358. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. Current opinion in psychiatry. 2009;22(1):32-6.

359. Tuğlu C, Kara S. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2003;13:142-50.

360. Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, et al. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. J Neurosci. 2010;30(22):7484-94.

361. Auvin S, Mazarati A, Shin D, Sankar R. Inflammation enhances epileptogenesis in the developing rat brain. Neurobiol Dis. 2010;40(1):303-10.

362. Auvin S, Shin D, Mazarati A, Sankar R. Inflammation induced by LPS enhances epileptogenesis in immature rat and may be partially reversed by IL1RA. Epilepsia. 2010;51(s3):34-8.

363. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. Epilepsia. 2011;52(s3):33-9.

364. Wang H-Y, Hsieh P-F, Huang D-F, et al. RBFOX3/neuN is required for hippocampal circuit balance and function. Sci Rep-Uk. 2015;5.

365. Zipfel PF, Decker EL, Holst C, Skerka C. The human zinc finger protein EGR-4 acts as autoregulatory transcriptional repressor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression. 1997;1354(2):134-44.

366. Cheng M-C, Chuang Y-A, Lu C-L, et al. Genetic and functional analyses of early growth response (EGR) family genes in schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012;39(1):149-55.

367. Bannerman DM. Fractionating spatial memory with glutamate receptor subunit-knockout mice. Portland Press Limited; 2009.

368. Ge Y, Dong Z, Bagot RC, et al. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(38):16697-702.

369. Brigman JL, Wright T, Talani G, et al. Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. J Neurosci. 2010;30(13):4590-600.

370. Tang Y-P, Shimizu E, Dube GR, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature. 1999;401(6748):63-9.

371. Setou M, Nakagawa T, Seog D-H, Hirokawa N. Kinesin superfamily motor protein KIF17 and mLin-10 in NMDA receptor-containing vesicle transport. Science. 2000;288(5472):1796-802.

372. Wong RW-C, Setou M, Teng J, Takei Y, Hirokawa N. Overexpression of motor protein KIF17 enhances spatial and working memory in transgenic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(22):14500-5.

373. Yin X, Takei Y, Kido MA, Hirokawa N. Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels. Neuron. 2011;70(2):310-25.

374. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nature reviews Neuroscience. 2013;14(5):337.

375. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. 2008;63(4):444-53.

376. Chen X, Dong G, Zheng C, et al. A reduced susceptibility to chemoconvulsant stimulation in adenylyl cyclase 8 knockout mice. Epilepsy Res. 2016 Jan;119:24-9.

377. Engel J, Pitkänen A, Loeb JA, et al. Epilepsy biomarkers. Epilepsia. 2013;54(s4):61-9.

378. ATMACA MM, GÜRSES C. Epilepsi'de Biyoişaretleyiciler. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2017;10(1):6-10.

379. Coan AC, Cendes F. Multimodal neuroimaging: Potential biomarkers for response to antiepileptic drugs? Epilepsia. 2013;54(s2):67-70.

380. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. Nature reviews neurology. 2011;7(1):31-40.

381. Lukasiuk K, Becker AJ. Molecular biomarkers of epileptogenesis. Neurotherapeutics. 2014 Apr;11(2):319-23.

382. Holtman L, Vliet EA, Aronica E, et al. Blood plasma inflammation markers during epileptogenesis in post–status epilepticus rat model for temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2013;54(4):589-95.

383. Sinha S, Patil S, Jayalekshmy V, Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? Epilepsy Res. 2008;82(2):171-6.

384. Lehtimäki K, Keränen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. Acta Neurol Scand. 2007;116(4):226-30.

385. Luo J, Wang W, Xi Z, et al. Concentration of soluble adhesion molecules in cerebrospinal fluid and serum of epilepsy patients. J Mol Neurosci. 2014;54(4):767-73.

386. Wang W, Wang L, Luo J, et al. Role of a neural cell adhesion molecule found in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for epilepsy. Neurochem Res. 2012;37(4):819-25.

387. Lukasiuk K, Becker AJ. Molecular biomarkers of epileptogenesis. Neurotherapeutics. 2014;11(2):319-23.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Fatih GÖL'e ait **"Ratlarda Status Epileptikus Sonrası Sinaptik Plastisite ve Davranış, Öğrenme, Hafızanın Değerlendirilmesi"** adlı çalışma jürimiz tarafından **Nöroloji**AnabilimDalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15/01/2018

JÜRİ		**İmza**
Başkan	:	.....
Üye	:	.....
Üye	:	.....

İMZA
Dip. No: 75 Tescil No: 26182
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Prof.Dr.Füsun ERDOĞAN
Nöroloji AD.
Dip.No: 758
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Cum. Üniv. Hastanesi
Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR
Dip. Tes. No: 49520 - 53066
Nöroloji AD.