T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA ADOLESAN DÖNEMDE UYGULANAN TAKTİL STİMÜLASYONUN EPİLEPSİ VE DEPRESYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Uğur ERYILMAZ

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Lisansüstü Programı için Öngördüğü

LİSANSÜSTÜ TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2022

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA ADOLESAN DÖNEMDE UYGULANAN TAKTİL STİMÜLASYONUN EPİLEPSİ VE DEPRESYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Uğur ERYILMAZ

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Lisansüstü Programı için Öngördüğü

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Gül İLBAY

Etik Kurul Onay No: KOÜ/HADYEK 7/3-2021

KOCAELİ

2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tez Adı: Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Adolesan Dönemde Uygulanan Taktil Stimülasyonun Epilepsi ve Depresyon Üzerindeki Etkileri.

Tez Yazarı: Uğur ERYILMAZ

Tez Savunma Tarihi:

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gül İLBAY

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ

ÜNVANI	**ADI SOYADI**	**İMZA**
BAŞKAN (ÜYE)		
ÜYE		
DANIŞMAN (ÜYE)		

Onay

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

.... /.... /20…

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Adolesan Dönemde Uygulanan Taktil Stimülasyonun Epilepsi ve Depresyon Üzerindeki Etkileri

Amaç: Taktil stimülasyon (TS) (veya masaj tedavileri), hayvanlarda duyusal uyarımı ve nörobiyolojik değişiklikleri destekleyen sosyal temas zenginleştirmesi olarak kategorize edilir. Zenginleştirilmiş çevrenin nörodejeneratif ve psikopatolojik hastalıklar üzerinde iyileştirici etkileri bilinmektedir. Genetik absans epilepsili sıçanlarda absans epilepsi ve depresyonun ortaya çıktığı 2. ve 4. aylar arasındaki dönem epilepsi ve komplikasyonların önlenebilmesi açısından dikkat çekmektedir. Absans epilepsinin ve komorbid depresyonun gelişmeye başladığı bu dönem sıçanlarda geç adolösan dönemine denk gelmektedir. Adolösan dönemi beyin gelişiminin devam ettiği bir dönemdir. Bu nedenle, bu çalışmada biz genç yetişkin sıçanlarda çevresel zenginleştirme aracı olarak taktil stimülasyonun, absans epilepsi ve depresyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 45 günlük erkek Wag/Rij (Wistar Albino Glakxo/Rij-Rat) sıçanlar deney(n=8) ve kontrol (n=8) grubu olarak ayrıldılar. Deney grubundaki hayvanlar 45 günden itibaren taktil stimülasyona tabi tutuldular. İşlem 8 hafta boyunca, haftada beş gün, 12:00 - 16:00 saatleri arasında uygulandı. TS, günde 5 dakikalık periyotlardan oluşuyordu. Kontrol grubu tüm protokol boyunca haftada bir kez gerçekleştirilen düzenli kafes temizliği hariç rahatsız edilmedi.

Hayvanlarda 7. ayda lokomotor aktivite testi, yükseltilmiş artı düzenek testi, sukroz tüketimi testi ve zorunlu yüzme testi yapıldı. Takiben 8 aylık olduklarında EEG kayıtları alındı. Dört saat boyunca diken dalga deşarjların (DDD) total süresi ve sayısı kaydedildi. Ortalama DDD süresi hesaplandı.

Bulgular: Adolösan dönemde taktil uyaran verilen WAG/Rij sıçanlarda depresyon benzeri davranışları azaltmıştır. TS uygulanımı lokomotor aktivitede ve anksiyete benzeri davranışlar üzerinde değişiklik oluşturmamıştır. Adolösan dönemde verilen taktil uyaranlar absans nöbetlerin sayısında ve toplam süresinde azalma eğilimi oluşturmuştur.

Sonuç: Çalışmamız adolösan dönemde verilen taktil uyarının absans epilepsiye genetik eğilimi olan sıçanlardaki depresyon gelişimini önlediğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Wag/Rij, Epilepsi, Depresyon, Taktil Stimülasyon, EEG

ABSTRACT

The Effects of Tactically Stimulated Applied in Adolescence in Rats with Genetic Absence Epilepsy on Epilepsy and Depression

Objective: Tactile stimulation (or massage therapies) is categorized as social contact enrichment that promotes sensory stimulation and neurobiological changes in animals. The healing effects of the enriched environment on neurodegenerative and psychopathological diseases are known. Genetic absence epilepsy in rats with absence epilepsy 2. The period between the 4th month and the 4th month is remarkable in terms of preventing epilepsy and complications. This period, in which absence epilepsy and comorbid depression begin to develop, coincides with the late adolescent period in rats. The adolescent period is a period in which brain development continues. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effects of tactile stimulation on absence epilepsy and depression as a means of environmental enrichment in young adult rats.

Methods: 45-day-old male Wag/Rij rats were divided into experimental (n=8) and control (n=8) groups. The animals in the experimental group were subjected to tactile stimulation from 45 days onwards. The procedure was practiced for 8 weeks, five days a week, from 12:00 to 16:00. Tactile stimulation consisted of 5-minute periods per day. The control group was not disturbed, except for regular cage cleaning, which was carried out once a week throughout the entire protocol.

Locomotor activity test, elevated plus device test, sucrose preference test and mandatory swimming test were performed in animals at 7 months. Following this, EEG records were taken when they were 8 months old. The total duration and number of DDDs was recorded for four hours. The mean DDD duration was calculated.

Results: WAG/Rij given tactile stimulus in adolescent period reduced depression-like behaviors in rats. The application of TS did not cause changes in locomotor activity and anxiety-like behaviors. Tactical stimuli given in adolescence have formed a tendency to decrease the number and total duration of absence seizures.

Conclusion: Our study shows that tactile stimulation given during adolescence prevents the development of depression in rats with a genetic tendency to absence epilepsy.

Keywords: Wag/Rij, Epilepsy, Depression, Tactil Stimulation, EEG

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan fizyoloji anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nurbay ATEŞ'e

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

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgilerini benimle paylaşan fizyoloji anabilim dalı öğretim üyeleri hocalarıma

Eğitimim ve tez çalışmam süresince destek olan değerli hocam Dr. Fzt. Aymen BALIKÇI' ya

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

Çalışmalarım süresince bana yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. DKT. Ali BAL' a

Beni eğitim hayatım boyunca destekleyen ve yanımda olan Esra ÖZÇELİK' e

Ve bu süreçte yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum " **Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Adolesan Dönemde Uygulanan Taktil Stimülasyonun Epilepsi ve Depresyon Üzerindeki Etkileri.** başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.
Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

11/11/2022

Uğur ERYILMAZ

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT vi
TEŞEKKÜR viii
ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ ix
İÇİNDEKİLER x
SİMGELER ve KISALTMALAR xii
ŞEKİLLER xiii
1. GİRİŞ 1
1.1. Absans Nöbet 1
1.1.1.Etiyoloji 1
1.1.2. İnsidans 2
1.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar 2
1.1.4. Hikaye ve Fiziksel Muayene 3
1.1.5.Tanı 4
1.1.6.Tedavi ve Etkileri 6
1.1.7. Hastalık Seyri 6
1.1.8. Absans Epilepsi ve Komorbid Depresyon 7
1.1.9. Epileptojenez 7
1.1.10. Epileptojenez Modeli Olarak WAG/Rij ırkı 8
1.2. Dokunma 9
1.2.1. Pleasant Touch 10
1.3. Gromming (Bakım) ve diğer affiliative davranışlar 11
1.4. Zenginleştirilmiş Çevre 14
1.4.1. Ontogenetik etkiler 14
1.5. Orta Basınçlı Masaj Depresyonu Azaltır ve Değiştirir 15
1.5.1. EEG ve Diğer Korelasyonlar 15
1.6. Adolösan Beyin Gelişimi 16
2. AMAÇ 18
3. YÖNTEM 19
3.1. Hayvanlar 19
3.2. Çalışma Tasarımı 19

3.3. Değerlendirme Yöntemleri 19
3.3.1. Davranış Testleri 19
3.3.1.1. *Lokomotor aktivite testi* 20
3.3.1.2. *Yükseltilmiş artı düzenek* 21
3.3.1.3. *Sükroz tüketimi testi* 23
3.3.1.4. *Zorunlu yüzdürme testi* 23
3.4. Cerrahi, EEG Kayıtları ve Absans Nöbetlerinin Değerlendirilmesi 24
3.5. Veri Analizi, Kullanılan İstatistiksel Testlerin Ve Hesaplamaların Tanımlanması 26
4. BULGULAR 27
4.1. Vücut Ağırlığı 27
4.2. Davranış Deneyi Bulguları 27
4.2.1. Lokomotor Aktivite 27
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek 28
4.2.3. Sükroz Tüketimi Testi 29
4.2.4. Zorunlu Yüzdürme Testi 29
4.2.5. EEG Bulguları 31
5. TARTIŞMA 33
5.1. Sınırlılıklar 38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 39
7. KAYNAKLAR 40
8. ÖZGEÇMİŞ 45
EKLER 46
Ek 1. Deney Hayvanları Kullanım Sertfikası 46
Ek 2. Etik Kurul Onayı 47
Ek 3. Poster Bildirimi 48
Ek 4. İntihal Raporu 49
TEZ DENETLEME LİSTESİ 50

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AP: Anterior-Posterior

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

CRH: Kortikoprotein Serbestleştirici Hormon

CT: C dokunsal

DDD: Diken Dalga Deşarjı

EEG: Elektro Ensefalo Gram

GABA: Gama-Aminobütirik Asit

GABA-A: Gama-Aminobütirik Asit Reseptörü

GC: Glukokortikoid

GDNF: Glial Hüçre Kaynaklı Nörotrofik Faktör

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

GR: Glukokortikoid Reseptörü

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal

HZ: Hertz

ILAE: International League Against Epilepsy

İp: İntraperitoneal

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PFC: Prefrontal Korteks

SWD: Spike Wave Discarge

TS: Taktil Stimülasyon

WAG/RİJ: Wistar Albino Glakxo/Rij-Rat

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Absans nöbetler EEG. Sol normal, sağ nöbetli (Image courtesy Dr Chaigasame, Albuja AC & Khan GQ., 2021) 5
Şekil 1.2. İki dokunma sistemi 10
Şekil 1.3. Sıçan kolonisinin sosyal organizasyonu 12
Şekil 1.4. Laboratuvar sıçanlarının sosyal etkileşimi 13
Şekil 3.1. Lokomotor aktivite kayıt örneği 21
Şekil 3.2. Yükseltilmiş artı düzenek 22
Şekil 3.3. Zorunlu yüzdürme testi sırasında WAG/Rij sıçanlar 24
Şekil 3.4. EEG kaydı sırasında WAG/Rij sıçanlar 25
Şekil 3.5. WAG/Rij sıçanların EEG kayıtları sırasında gözlenen DDD'ler 26
Şekil 4.1. WAG/Rij sıçanlarında lokomotor aktivitede davranışsal değerlendirmeler grafiksel gösterimi 27
Şekil 4.2. WAG/Rij sıçanlarında yükseltilmiş artı düzenekteki davranışsal değerlendirmeler grafiksel gösterimi 28
Şekil 4.3. WAG/Rij sıçanlarda sükroz tüketim testindeki davranışsal değerlendirmeler grafiksel gösterimi 29
Şekil 4.4. WAG/Rij sıçanlarda zorunlu yüzme testindeki davranışsal değerlendirmeler grafiksel gösterimi 30
Şekil 4.5. WAG/Rij sıçanların EEG değerlendirilmesi grafiksel gösterimi 32

1. GİRİŞ

1.1. Absans Nöbet

Absans nöbetler genellikle 4-12 yaş arası çocuklarda görülen, hastanın yanıt vermediği kısa nöbetlerdir. 3 Hz spike ve dalga deşarjlarının görüldüğü klasik bir elektroensefalogram (EEG) bulgusuna sahiptir. Absans epilepsisi klinik prezentasyon ve EEG bulguları ile elektroklinik bir tanıdır. Absans nöbetler, EEG' de 3-Hertz diken-dalga deşarjları ile ilişkili davranışsal bir durma ile karakterize edilen kısa nöbetlerdir. Absans nöbetleri çocukluk absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi olmak üzere genetik jeneralize epilepsilerde görülür. Tarihsel olarak absans epilepsisi "piknolepsi" olarak biliniyordu. Bu terim, "çok sık" veya "gruplandırılmış" anlamına gelen yunanca pyknos teriminden gelmektedir. "Petit mal" nöbet terimi de geçmişte bir absans nöbeti tanımlamak için kullanılıyordu, ancak artık kullanılmamaktadır (Albuja & Khan, 2021).

1.1.1.Etiyoloji

Jeneralize epilepsilerin tümü ve özellikle absans epilepsisi için genetik bir komponent mevcuttur. 1951'de Lennox tarafından, monozigotik ikizlerin %66'sının 3-Hertz diken-dalga EEG paterni için uyum gösterdiğini bildirilmiştir. Doose ve ark., 3-Hertz diken-dalga paterni olan absans epilepsisi olan 252 hastayı tanımlamıştır ve ultifaktöriyel kalıtım olduğunu öne sürmüşlerdir. Voltaj kapılı T tipi kalsiyum kanal geni, Gama-Aminobütirik Asit Reseptörü (GABA-A) alt birimleri GABRG2 ve GABRG3 ve CACNA1A geninin bu epilepsi sendromunun etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, kalıtım modu ve çocukluk absans epilepsisinde rol oynayan genlerin çoğu hala bilinmemektedir.

Nöbet tetikleyicileri diğer epilepsilere benzer şekilde aşağıdakileri içermektedir:

• Tedaviye uyum eksikliği

• Uyku eksikliği

• Alkol kullanımı

• Antipsikotikler gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçların kullanımı

• Benzodiazepinler, alkol ve diğer merkezi sinir sistemi ilaçlarından yoksunluk

(Guilhoto, 2017; Pearl, 2018; Kang, 2016; Albuja & Khan, 2021)

1.1.2. İnsidans

Genel popülasyonda absans nöbet insidansı 100.000'de 0.7 ile 4.6 arasında ve 15 yaşından küçük pediatrik popülasyonda 100.000'de 6-8 civarındadır. Çocukluk absans epilepsisi yaygın bir pediatrik epilepsi sendromudur. Okul çağındaki çocuklarda görülen tüm epilepsi vakalarının %10 ile %17' si çocukluk absans epilepsisinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk absans epilepsisi 'nin başlangıç yaşı tipik olarak 4 ile 10 yaş arasındadır ve 5 ile 7 yaşları arasında pik yapmaktadır (Guilhoto, 2017; Pearl, 2018; Matricardi, Verrotti, Chiareli, Cerminara, & Curatolo,2014).

1.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar

Absans nöbetlerin gelişiminde rol oynayan bazı yollar tanımlanmış olmasına rağmen, bunların patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Kortiko-talamik-kortikal devrenin absans nöbetlerinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Kortiko-talamik-kortikal sistemde yer alan nöronlardan bazıları şunlardır:

• Kortikal glutamaterjik nöronlar, kortikal tabaka VI'dan köken alır ve talamusun çekirdek retikülarisine doğru çıkıntı yapar.

• Kortikal piramidal nöronlara uyarıcı projeksiyonları olan talamik röle nöronları.

• Aynı çekirdekten diğer nöronlarla ve talamik röle nöronlarıyla bağlanan inhibitör gama-aminobütirik asit (GABAergic) projeksiyonları içeren talamik çekirdek retikülaris nöronları. Bu nöronlar doğrudan korteks ile, bağlantı kurmazlar.Talamik çekirdek retikularis'ten gelen nöronlar, ossilatuar bir düzende (örneğin oluşumunda yer alan ritmik uyku iğciklerinin patlamalar) veya sürekli olarak tek diken şeklinde ateşlenebilir. Talamik çekirdek retikülaristeki bu iki ateşleme paterni arasındaki kaymalar, talamokortikal ağlarda ve talamik

çekirdek retikülaristeki nöronlarda bulunan dikenler tarafından modüle edilir. Bunlara, T tipi kanallar olarak bilinen düşük eşikli transient kalsiyum kanalları aracılık eder. Depolarizasyondan sonra, T-tipi kanallar, inaktive olmadan önce kısaca kalsiyum girişine izin verir. Yeniden aktivasyon, GABA-B reseptörleri tarafından kolaylaştırılan nispeten uzun bir hiperpolarizasyon gerektirir. Bu nedenle, anormal ossilatuar ritimler, T tipi kanal anormalliklerinden veya artmış GABA-B aktivitesinden kaynaklanabilir. Absans epilepsinin genetiği T tipi kalsiyum kanallarını ve Gama-Aminobütirik Asit (GABA) reseptörlerini kodlayan genler, bu tip epilepsinin etyopatogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Etosüksimid ve valproat gibi T-tipi kalsiyum kanallarını baskılayan ilaçlar, etkili antiabsans ilaçlardır. Tersine, GABA-B aktivitesini artıran ilaçlar (örn., vigabatrin) absans nöbetlerinin sıklığını şiddetlendirir. Tersine, talamik nükleus retikülaris nöronlarında tercihli olarak GABA-erjik aktiviteyi artıran GABA-A agonistleri (örn. benzodiazepinler) absans nöbetleri baskılayabilir (Pearl, 2018; Onat, 2013; Albuja & Khan, 2021).

1.1.4. Hikaye ve Fiziksel Muayene

Çocukluk absans epilepsisinin başlangıç yaşı genellikle 4 ila 10 yaş arasındadır ve 5 ila 7 yaşları arasında bir tepe noktası vardır (Unterberger ve ark., 2018). 4 yaşından önce absans epilepsinin başlaması, altta yatan bir glikoz taşıyıcı tip 1 (GLUT1) eksikliği için endişe uyandırmalıdır (Pearl, 2018).

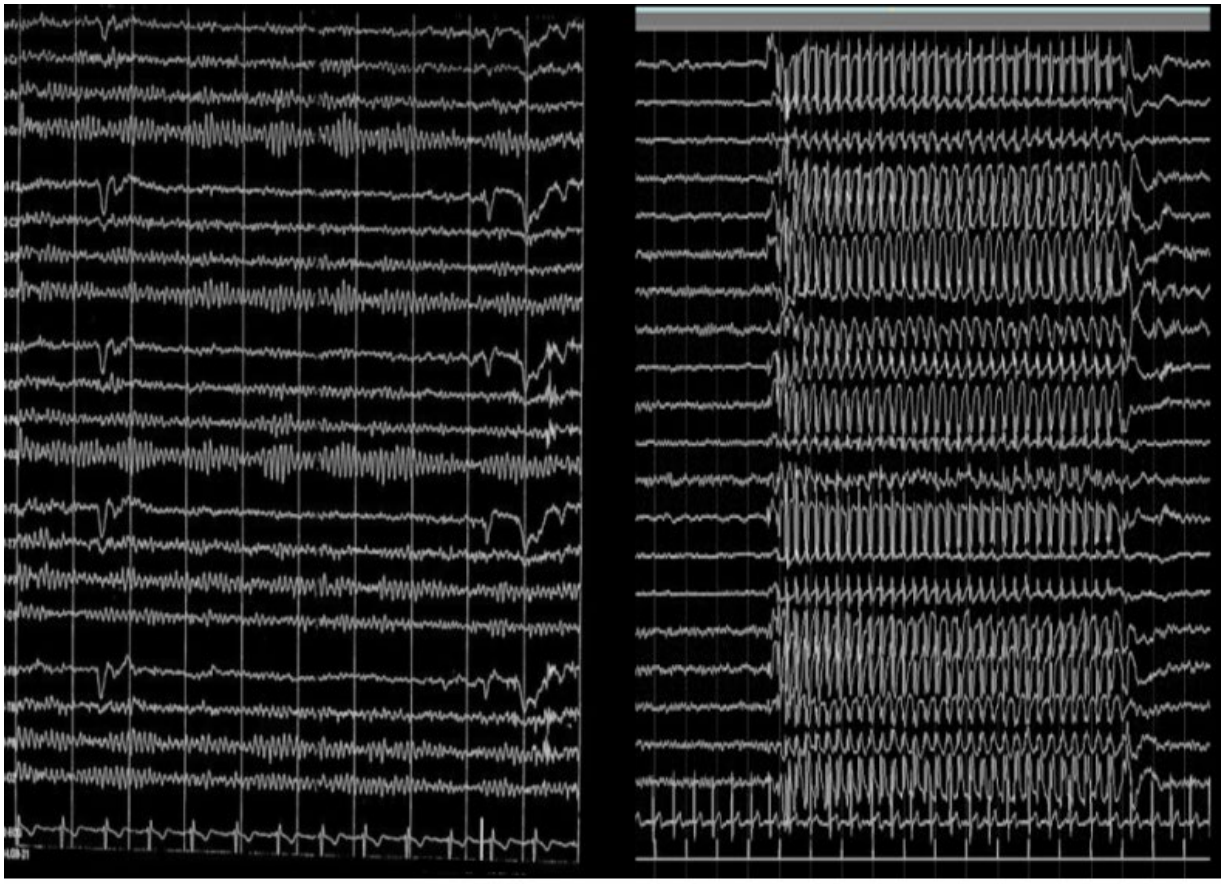
Klinik ile ilgili olarak, aile üyeleri ve öğretmenler genellikle hastanın bilinç kaybı yaşadığı, tepki vermediği ve davranışsal durması olduğu kısa anlar tanımlar. Bu anlar sırasında hastayı "boş bir bakışa" sahip olarak tanımlarlar (Unterberger ve ark., 2018). Ataklar sık olarak meydana gelir, genellikle gün boyunca 10 ila 30 defadan fazla atak olur. Çoğu çocuk aktivitelerini tamamen durdurur, ancak bazıları aktiviteye daha yavaş veya alışılmadık bir şekilde devam edebilir (Matricardi ve ark., 2014). Bazı çocuklarda 3-Hertz düzenli göz kapağı titremesi vardır. Özellikle uzun süreli nöbetlerde veya hiperventilasyon sırasında oral otomatizmalar da ortaya çıkabilir. Çocuklar, atağın ilk birkaç saniyesinde sıklıkla hafif klonik veya tonik hareketlere sahiptir. Solukluk sıklıkla bildirilmektedir. İdrar kaçırma nadirdir. Ataklar genellikle 4 ile 30 saniye arasında sürer (Unterberger ve ark., 2018; Matricardi ve ark., 2014).

Juvenil absans epilepsisi için başlangıç yaşı klasik olarak 10 ile 19 yaş arasındadır ve en yüksek noktası 15 yaşındadır. Nöbetler çocukluk absans epilepsidekinden daha az sıklıkta görülür ancak daha uzun sürme eğilimindedir (Guilhoto, 2017; Pearl, 2018).

Absans status, bilinç bozukluğu ile karakterize jeneralize, konvülsif olmayan nöbetlerden oluşur ve aralıklı olarak otomatizmler veya ince miyoklonik, tonik, atonik veya otonomik fenomenler gibi başka belirtilere sahiptir. Hastalar genellikle önceden jeneralize epilepsi tanısına sahiptir. Absans status, yarım saat ile birkaç gün arasında süren konvülsif olmayan bir nöbet olarak ortaya çıkar. Genellikle kendiliğinden ve aniden sona erer ancak tanı anında nöbet önleyici ilaçlarla tedavi edilmelidir (Genton, Ferlazzo, & Thomas, 2008).

1.1.5.Tanı

EEG absans epilepsisinin değerlendirilmesinde ana tanı aracıdır. Çocukluk çağı absans nöbetleri durumunda, EEG iki taraflı senkron ve simetrik 3-Hertz ani başlayan ve aniden biten ani ve dalgalı deşarjlar gösterir. Bu deşarjlar bazen frontalde maksimum genliğe sahip olabilir veya tek taraflı fokal dikenler olarak başlayabilir. Çocukluk çağı absans nöbetlerdeki nöbetlerin %50'sinde görülen ilk deşarj tipik bir diken-dalga morfolojisine sahiptir. Kalan %50'lik kısım tek bir spike, polispike veya atipik, düzensiz, jeneralize diken ve dalga gösterebilir. Arka plan normaldir (Albuja & Khan, 2021).



Şekil 1.1. Absans nöbetler EEG. Sol normal, sağ nöbetli (Image courtesy Dr Chaigasame, Albuja AC & Khan GQ., 2021)

Atipik absans nöbetler daha sinsi bir başlangıç, daha yavaş diken-dalga paroksizmleri (3 Hertz'den az) ve anormal bir interiktal arka plan gösterir. Nöropsikolojik testler, çocukluk çağı absans epilepsili hastaların özellikle dikkat, üst düzey işlevler, sözel ve görsel-uzaysal hafızayı içeren bilişsel eksiklikleri olduğunu göstermiştir. Dil ve okuma güçlüğü de yaygın olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağı absans epilepsili hastalarda depresyon, anksiyete ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu da daha sık bildirilmiştir. Juvenil absans epilepside EEG, jeneralize 3 ila 4 Hertz'lik diken-dalga veya çok-dik-dalga deşarjlarının paroksizmlerini gösterir. Absans statusunda, EEG 2-4 Hertz'de sürekli veya neredeyse sürekli jeneralize diken ve dalga veya polispike ve dalga deşarjlar gösterir (Pearl, 2018; Matricardi ve ark., 2014).

1.1.6.Tedavi ve Etkileri

Absans epilepsi için birinci basamak tedavi etosuksimittir. 2010 yılında CAE'li 446 çocuğu içeren randomize kontrollü bir çalışma, etosüksimid ve valproik asidin lamotrijinden üstün olduğunu gösterdi. Ancak bu çalışmada, etosuksimid grubundaki hastaların %53'ü, valproik asit grubundaki hastaların %58'i ve lamotrijin alan hastaların %29'u ile düşük bir nöbetsizlik oranı vardı. Valproik asit alan grup, ethosuximide ve lamotrigin gruplarına kıyasla dikkat ölçümlerinde önemli ölçüde daha düşük puanlara sahipti. Bu nedenle absans epilepsi tedavisinde ethosuximide tercih edilen ajandır. Bir çalışma, absans epilepsisi olan çocukların sadece dörtte birinin levetirasetam ile nöbetsiz hale geldiğini gösterdi. Etkili olduğunda, leveteriasetam nispeten düşük bir dozda (genellikle 40 mg/kg/gün'den daha az) absans epilepsiyi kontrol edebilmektedir. Etosüksimidin en sık görülen yan etkileri karın ağrısı ve bulantıdır. Bu nedenle ethosuximide yemeklerle birlikte alınmalıdır. Çocukluk absans epilepsisi tedavisi için kullanılabilecek diğer ilaçlar arasında valproat, lamotrijin ve topiramat bulunur. Yardımcı tedavi olarak kullanılabilecek ikinci basamak ilaçlar arasında valproik asit, zonisamid ve levetirasetam bulunur. Fenitoin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin ve vigabatrin gibi bazı sodyum kanal blokerlerinin absans nöbetlerini kötüleştirebileceğini belirtmek önemlidir .Bazı uzmanlar, ketojenik veya orta zincirli bir trigliserit diyetinin faydalı olabileceğini öne sürmektedie, ancak kullanımlarını destekleyen kanıtlar tam değildir (Patel, Haridas, Grinspan, & Stevens, 2017; Guilhoto, 2017).

1.1.7. Hastalık Seyri

Tipik çocukluk çağı absans epilepsisi çocuklukta ortaya çıkar ve ergenlik döneminde düzelir. Hastaların %57 ila %74'ünde nöbetin ortadan kalkması bildirilmektedir. Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar genellikle başlangıçtaki etosüksimid monoterapisine yanıt vermez ve uzun süreli remisyon elde edemezler. Kontrollere kıyasla absans nöbetleri sırasında kazara yaralanma riski bildirilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, bu hastaların dikkat, yürütücü işlev, sözel ve görsel-uzaysal bellek alanlarında sorunları vardır. Dil ve okuma güçlüğü de yaygın olarak bildirilmektedir. Çocukluk absans epilepsili hastalarda depresyon ve anksiyete de daha sık bildirilmiştir (Carmant ve ark., 1996; Albuja, & Khan, 2021).

1.1.8. Absans Epilepsi ve Komorbid Depresyon

Bir dizi klinik gözlem, epilepsi ve depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hem depresif bozukluklar hem de epilepsinin genetik bir temeli vardır. Depresyon, dünya çapında 280 milyon insanı etkileyen yaygın bir ruhsal bozukluktur. Depresyon da dahil olmak üzere ruhsal bozukluklar için etkili tedavilerin bulunmasına rağmen, depresyon yaşayan kişilere genellikle doğru tanı konulamamakta veya tedavi verilmemektedir. Absans nöbet insidansı genel popülasyonda 100.000'de 0,7 ile 4,6 arasında değişmektedir . Depresyona benzer şekilde, epilepsili birçok kişi, durumları için uygun ve yeterli tedavi görmemektedir. Bu, tedavi boşluğu olarak adlandırılan bir fenomen olarak tanımlanır. Sınırlı kaynaklara sahip birçok gelişmekte olan ülke, tedavi açığının artmasını önlemek için politikalar geliştirmek ve uygulamak için mücadele ediyor. Bu iki bozukluğun yükünü azaltmak için önleme veya erken tanı ve müdahale programları geliştirilmiştir.

1.1.9. Epileptojenez

Epileptogenezin üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir: tetikleyici bir yaralanma veya olayın ortaya çıkması, latent period ve kronik yerleşik epilepsi, epileptogenez latent periyodu, yaralanmadan sonra günler veya yıllar sürebilen devam eden yeniden şekillenme süreçleri ile karakterize klinik olarak sessiz bir dönemdir. GABA-A reseptörlerinin plastisitesi ve aktivitesi, networkün yeniden organizasyonu, artan inflamatuar süreçler, gen ve reseptör ekspresyonundaki değişiklikler nöbet veya status epileptikus kaynaklı iyon kanalı değişiklikleri dahil olmak üzere epileptogenezden çeşitli mekanizmalar sorumlu olabilir.

Son veriler, epileptogenezin önceden düşünülenin aksine sınırlı bir süre ile sınırlı olmadığını ve süreci hareketli bir hedef haline getiren spontan nöbetlerin ortaya çıkmasından sonra ilerlemeye devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu dönemdeki müdahaleler hem epilepsi gelişimini önlemek hem de hastalık modifikasyonunu önlemek için kullanılabilir.

Terapötik bir bakış açısından, hastalık modifikasyonu, antiepileptogenez ve komorbidite modifikasyonundan oluşur. Antiepileptojenik tedavi, epilepsi başlangıcından önce veya sonra verilebilir ve epilepsi gelişiminin tamamen önlenmesine veya geciktirilmesine veya hastalığın şiddetinin azalmasına neden olabilir. Tedavinin diğer basamağı, anksiyete, depresyon,

somatomotor bozukluk veya bilişsel gerileme gibi eşlik eden hastalıkların yükünün önlenmesidir. Çok sayıda anti-nöbet ilaçları olmasına rağmen, epilepsi gelişimini önlemede ve hastalık modifikasyonu sağlamada başarısız olurlar. Mevcut anti-nöbet ilaçları ile epilepsi hastalarının %30'a varan kısmında nöbet kontrolü bile sağlanamamaktadır. Bu nedenle, epileptogenezi ve buna eşlik eden hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi çok önemlidir. Yapısal ve genetik epilepsi hayvan modellerinde farklı ilaçların antiepileptojenik etkilerini araştıran artan sayıda çalışma bulunmaktadır (Ilbay, Dogan, Balıkcı, Erdogan, & Karaoglan Kahilogulları 2022; Engel, & Pitkänen, 2020; Pitkänen, & Engel, 2014).

1.1.10. Epileptojenez Modeli Olarak WAG/Rij ırkı

Rijswijk türünden Wistar Albino Glaxo ırkı (WAG/Rij) sıçanlar 1986'da ilk olarak tanımlanmış en iyi bilinen ve sık kullanılan sıçan modellerinden birisidir. Absans epilepsiye depresyon komorbiditesinin eşlik ettiği epilepsisinin geçerli bir genetik hayvan modelidir. WAG/Rij ırkı sıçanlar yaklaşık 2 aylıkken insan absans epilepsisine benzer şekilde, elektroensefalogramlarda (EEG) spontan, jeneralize diken dalga deşarjları (SWD'ler) ile birlikte bilinç azalması ve sürekli aktivitede bir kesinti gösterirler. Altı aylıktan sonra, WAG/Rij sıçanlarının EEG'sinde saate yaklaşık 16-20 SWD ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder. Bu nedenle absans epileptojenezi için kronik hayvan modeli olarak da hizmet eder . WAG/Rij sıçanları, depresyon benzeri semptomlar sergilediklerinden, kronik depresyon için bir hayvan modeli olarak da kullanılmaktdır. Depresyon benzeri davranışsal semptomlar 3-4 aylıkken ortaya çıkar ve SWD'lerin artışına paralel olarak şiddetlenme eğilimindedir (Ilbay ve ark., 2022).

Genetik epilepsilerin hayvan modellerinde araştırılan moleküller arasında levetirasetam, etosuksimit, zonisamid, vigabatrin ve perampanel gibi nöbet önleyici ilaçlar; ve klomipramin, fluoksetin ve duloksetin gibi antidepresanlar; atorvastatin, simvastatin ve pravastatin gibi statinler, immünosupresanlar veya rapamisin, etericobix ve fingolimod gibi immünomodülatör ilaçlar bulunmaktadır. WAG/Rij sıçanlarında erken uzun süreli fingolimod tedavisinin antiepileptojenik ve antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir, ancak antiepileptojenik

etkiler, absans nöbetlerinin tedavi kesildikten 5 ay sonra kontrol seviyelerine döndüğü göz önüne alındığında geçici gözükmektedir (Engel, 2020; Pitkänen & Leo, 2014).

Yeni bir glukagon benzeri peptit-1 analoğu olan liraglutidin, epileptogenez ve komorbid davranış değişiklikleri üzerindeki etkisi, temporal lob epilepsisinin fare intrahipokampal kainik asit modelinde ve absansepilepsisinin WAG/Rij sıçan modelinde araştırıldı (Citraro, 2019). Liraglutidin, azaltılmış nöroinflamasyon ve artan hayatta kalma yanlısı hücre sinyali dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla nöroprotektif etkileri olduğu öne sürülmüştür. Liraglutide, kainite bağlı epilepside antiepileptojenik etkiler gösterdi ve komorbid hafıza bozukluğunu ve anksiyete benzeri davranışları önledi. Bununla birlikte, absans epilepsisinin WAG/Rij sıçan modelinde epileptojenik süreç üzerinde herhangi bir değiştirici etki yoktu.

Son zamanlarda, iki histon deasetilaz inhibitörünün, sodyum bütirat ve valproik asidin hastalık değiştirici etkisi WAG/Rij sıçanlarında incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları her ilacın antiepileptojenik etkilerini göstermiştir. Ek olarak depresif benzeri davranış ve bilişsel performans, erken kronik tedavi ile iyileşme göstermektedir. Bu nedenle araştırmacılar, epileptogenez ve psikiyatrik komorbidite yönetiminde potansiyel bir aday olarak histon deasetilaz inhibitörlerini önermektedirler.

Epilepsi ve eşlik eden depresyon gelişiminde epigenetik değişikliklere yol açan çevresel faktörlerin kanıtı, WAG/Rij sıçan modelinde de gösterilmiştir. Üvey Wistar anneleri tarafından yoğun erken anne bakımı alan WAG/Rij yavrularında absans epilepsisinin başlaması gecikmiş ve depresyon semptomları azalmıştır (Sarkisova, 2017). Önceki çalışmamız, erken neonatal dokunsal stimülasyonların, WAG/Rij sıçanlarında erişkin yaşlarda nöbet aktivitesini ve eşlik eden depresyon benzeri davranışları azaltabileceğini göstermiştir. Bu örnekler, erken dönem çevresel faktörlerin genetik absans epilepsisi ve eşlik eden depresyon üzerindeki etkisini göstermektedir (Balikci, Ilbay, & Ates, 2020).

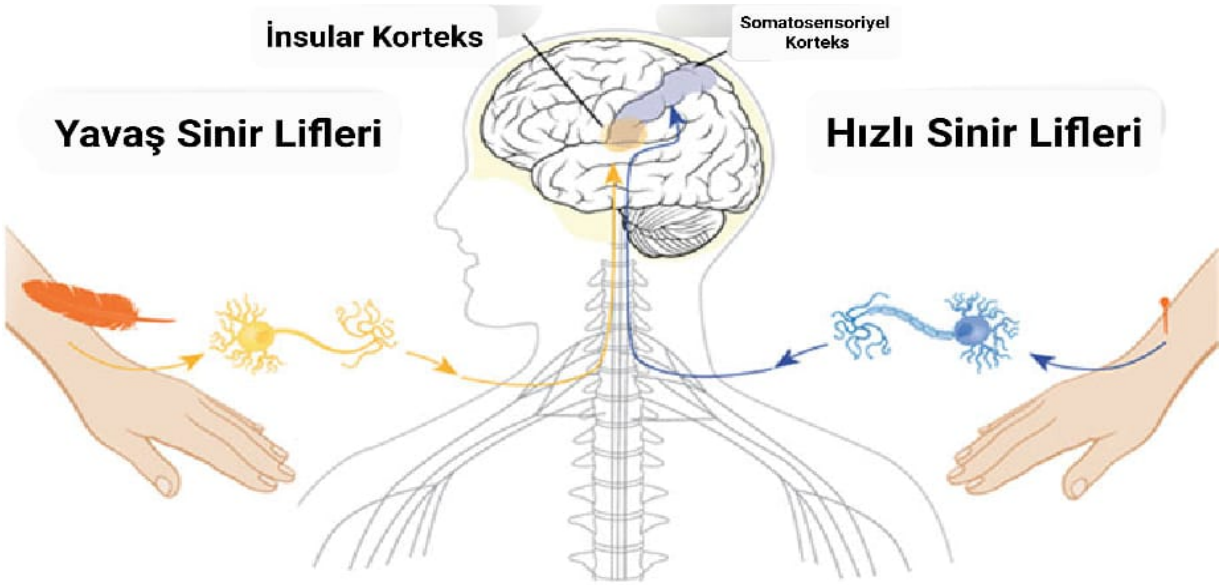
1.2. Dokunma

Dokunma duyumuz, çevremizdeki dünyayı yorumlamamız için önemlidir. Çevremizle dokunsal etkileşimler, derideki afferent lifleri uyarır ve bunlar, ağrı, doku, kaşıntı ve diğer hisler hakkında vücuttan beyne kapsamlı bir benlik duygusu olarak bilgi verir. İnsan derisi içinde, dokunsal uyarıya yanıt verdiği bilinen iki tür mekanoreseptör vardır: miyelinli A-beta

(Aβ) lifleri ve miyelinsiz C dokunsal (CT) lifleri. Bu iki tip lif, vücudun çeşitli bölgelerinde bulunur ve belirli uyarılara yanıt verir. Aβ lifleri dokunma hakkında ayırt edici bilgiler sağlarken CT afferentleri dokunmanın duygusal yönlerini taşır. Birlikte bu afferentler beynin bölgelerine dokunsal uyarımın kapsamlı bir bilgisini sunar (Olauson, H., Wessberg, j., Morrison, H., & Mcglone, F., 2016).

1.2.1. Pleasant Touch

İnsan mikronörografisi, psikofiziksel, davranışsal ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçların tümü, C dokunsal afferentlerin CT'lerin hoş dokunma duyumlarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle CT'ler, bir annenin bebeğe besleyici dokunuşundan, sevgililerin okşayıcı ve duyusal dokunuşuna ve kişisel bakımın ödüllendirici doğasına kadar çok çeşitli sosyal davranışlar için önemli bir duyusal destek sağlar.



Şekil 1.2. İki dokunma sistemi

Yavaş sinir lifleri miyelinsiz C-dokunsal afferentlerdir (CT), yavaş nazik dokunuşa en iyi şekilde yanıt verir ve beyindeki limbik sistemlere yansır. Hızlı dokunma sinir lifleri, çok

çeşitli mekanik uyaranlara yanıt verir ve hızlı ayrım için birincil somatosensoriyel kortekse yansıtılır (Şekil1.2).

Dokunsal stimülasyonun mutluluk uyandırabileceği gerçeği, bazı istisnalar dışında, kutanöz psikofiziği üzerine yazılan ilk makalelerde genellikle bahsedilmiştir (Müller, 1838).

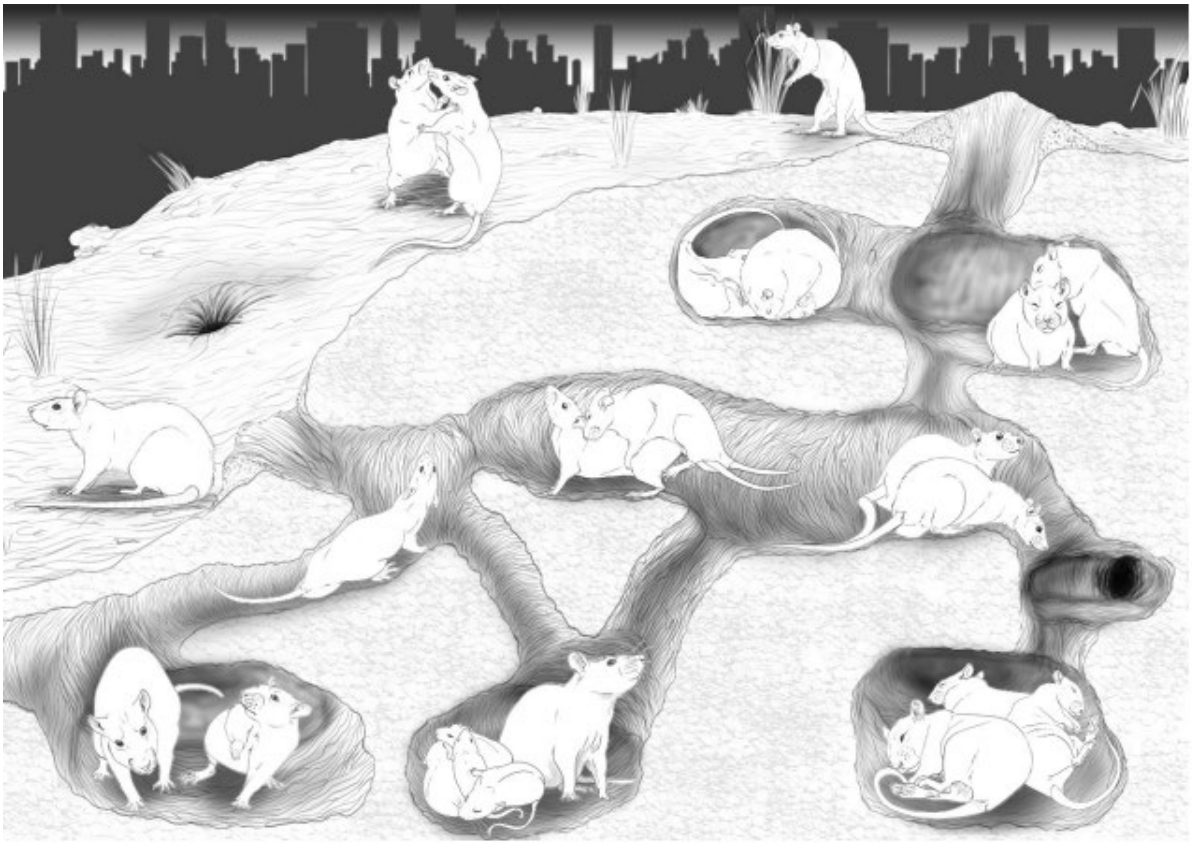
Tüm sosyal hayvanlar sosyal etkileşimler sırasında, kendi türlerine göre geniş bir taktil uyarım spekturumu deneyimler. Bu eylemler ya ebeveyn-yavru etkileşimleri sırasında ya da cinsel ve saldırgan karşılaşmalar sırasında ve aynı zamanda affiliative ilişkiler sırasında ortaya çıkar. İlginç bir şekilde, çoğu sosyal etkileşim sırasındaki taktil girdiler (saldırganlık olayları sırasında olanlar hariç) ödüllendiricidir.

Rodentler, cinsel ve saldırgan davranışların yanı sıra kendi türdeşleri tarafından zararsız ve dinamik taktil dokunma eylemleri ile karakterize edilen bir dizi sosyal davranış sergiledikleri için ödüllendirici dokunuşun sinirsel işleyişini incelemek için ideal bir organizmadır. Bunlar, beslenmeyi (annenin maternal bakımı) içerir, ancak aynı zamanda yan yana veya toplanma taktikleri, uyum sağlama, grupla uyuma, sarılma, sosyal yakınlık ve sosyal oyun gibi bağlı davranışları da içerir. Kanıtlar dizisi, kemirgenlerde ki bu tür sosyal etkileşimlerin ödüllendirici olduğunu göstermektedir. Ek olarak, bu etkileşimler sırasında çok dikkat çekici olan dokunma duyusunun gerçekten ödüllendirici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca faydalı dokunsal eylemler de meydana gelir. Örneğin, ağrı veya kaşıntıyı gidermek için kaşıma veya ovma daha işlevsel bir fayda sağlar.

1.3. Gromming (Bakım) ve diğer affiliative davranışlar

Sıçanlar çeşitli durumlarda affiliative davranışlarda bulunurlar. Yabani sıçanlarda sık görülen bir affiliative davranış, bir bireyin bir türdeşin kürkünü yaladığı veya kemirdiği uyum sağlama ya da bakım davranışıdır. Yabani türetilmiş dişi sıçanlarda, bu tür bir bakım, tercihen yüz veya boyun gibi bakımlı birey için ulaşılması zor noktalara yöneliktir. Yabani sıçanlar, annelerden bebeklere doğru yönlendirildiği için bu tür bir grooming yani bakımı yaşamın erken dönemlerinde yaşarlar. Daha sonra bebekler bu davranışı (gromming) diğer koloni

üyelerine aktarırlar. Vahşi doğada bu muhtemelen en önemli sosyal davranışın oluşumuna ilişkin kapsamlı veriler eksiktir ve görünmez bir şekilde yeraltında gerçekleşir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Sıçan kolonisinin sosyal organizasyonu

Yaygın olarak, sıçanlar koloni üyeleriyle dostane davranış gösterirler. Örneğin, birbirlerine yakın (sol taraf, orta fareler) veya birbirlerini tımarlar (üstteki sağ kiriş) şekilde zaman geçirirler (Şekil 1.3).



Şekil 1.4. Laboratuvar sıçanlarının sosyal etkileşimi

Laboratuvar sıçanları da yabani sıçanlar gibi sosyal etkileşim gösterirler. Birbirlerine yakın zaman geçirirler (Şekil 1.4).

Diğer affiliative veya faydalı davranışlar arasında yemek paylaşma, toplanma ve öncülük yer alır. Yabani sıçanlar aynı beslenme alanlarını paylaştıklarından, bazı koloni üyeleri ya yiyecek almalarına izin vererek (Barnett, 1963; Galef, Marczinski, Murray, & Whiskin, 2001) diğerleriyle yiyecekleri paylaşırlar ya da kürklerindeki kalıntıları yalamalarına izin verirler (Barnett, 1956). Sıçanların üst üste bir yığın halinde yan yana yattığı toplanma, termoregülasyon için faydalıdır ve bu nedenle altisyal infantlar arasında yaygındır (Alberts, 2006; Sokoloff & Blumberg, 2001; Calhoun, 1979). Ayrıca, yetişkin sıçanlar, sıcak koşullar altında ve ayrılmak için yeterli fırsat olduğunda bile, bir araya toplanırlar, bu da termoregülasyonun ötesinde bir sosyal işlev olduğunu düşündürür. Öncülük yaparken, bir sıçan dikkatli bir şekilde yuvayı terk eder ve birkaç dakika boyunca çevreyi gözlemler. Ancak

o zaman yuvadan diğer koloni üyeleri de ortaya çıkacaktır (Barnett & Spencer, 1951; Telle, 1966). Bu davranışın, öncü çevreyi potansiyel tehlikelere karşı tarayana kadar yuvada kalan koloni üyeleri için faydalı olması muhtemeldir

1.4. Zenginleştirilmiş Çevre

Çevrenin zenginleştirilmesi, rodent ve eğitim bağlamında çocuklarda bilişsel yeteneği ve refahı artırmak için uzun süredir bir tedavi veya strateji olarak önerilmiştir. Hayvan çalışmalarında, zenginleştirmenin doğası değişir, ancak tipik olarak daha büyük, daha uyarıcı ortamlara erişimi içerir, sosyalleşme ve gönüllü fiziksel aktivite için artan fırsatlarla birliktedir. "Zenginleştirme", genellikle, keşif davranışını ortaya çıkarmak amacıyla, multisensory uyarının çeşitliliğindeki ve/veya miktarındaki artışları ifade eder. Zenginleştirilmiş ortamlar, stres ve kaygıya karşı tepkiselliği azaltmak, bilişsel işlevi artırmak ve öğrenme ve hafıza mekanizmalarını geliştirmek için kullanılmaktadır. Zenginleştirmenin erken gelişim üzerindeki etkisi, temel olarak standart koşullarda yetiştirilen laboratuvar kemirgenlerinde kıyaslama çalışmalarını içerir. Çevresel zenginleştirme, nörogelişimsel bozuklukların tedavisi için de uygulanmaktadır (Ball, Mercado, & Orduña, 2019).

Yetişkin sıçanların dokunsal uyarımı veya handlingi, hayvanlarda duyusal uyarımı ve nörobiyolojik değişiklikleri teşvik eden, kaygıyı azaltan ve biliş ve hafızayı geliştiren sosyal temas zenginleştirmesi olarak kategorize edilir. Ayrıca kortikal lezyonu önlediği ve nörotrofinleri ve dendritik uzunluğu arttırdığı gösterilmiştir. Çevresel zenginleştirmenin, stres gibi patolojik süreçlerle ilişkili eksiklikleri nötralize eden veya telafi eden bir sinirsel plastisite ile sonuçlandığı varsayılmıştır (Costa ve ark., 2019).

1.4.1. Ontogenetik etkiler

Çok sayıda veri, erken yaşamda meydana gelen uyarımın, sonraki duygu işlemenin gelişimini olumlu yönde önemli ölçüde değiştirebileceğini göstermektedir. Bazı doğum sonrası uyarımların doğum öncesi stres tarafından oluşturulanlara zıt etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, bebeklik döneminde çevresel zenginleştirme veya düzenli handling gibi önemli ölçüde pozitif uyarı alan yetişkin sıçanlar, çeşitli zorlu durumlara duygusal olarak

daha az tepki gösterirler. Bebeklik döneminde handling, yetişkinlikte gelişmiş endokrin aktiviteye de yol açar. Örneğin, handling, hipokampal glukokortikoid reseptörlerinin sayısını artırarak veya stres altında meydana gelen endokrin düzenlemelerde yer alan CRF mRNA'yı azaltarak sıçanlarda nöroanatomik gelişimi değiştirir. Evcil hayvanlarda erken handlingin etkileri üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, erken handling maruziyetinin keçilerde, atlarda, sığırlarda, koyunlarda ve domuzlarda insanlardan daha az korkma davranışına yol açtığı gösterilmiştir. Yetişkinlik dönemindeki, deneyimler de, özellikle klasik öğrenme ve alışma süreçleri yoluyla duygusal tepkiyi etkileyebilir. Yetişkin hayvanların zenginleştirilmiş ortamlara veya handling prosedürlerine maruz kalmasının sonraki korkuyu azalttığı gösterilmiştir, ancak bildirilen etkiler genellikle bebeklik döneminde meydana gelen aynı tedavilerin neden olduğu etkilerden daha az belirgindir (Boissy ve ark., 2007).

1.5. Orta Basınçlı Masaj Depresyonu Azaltır ve Değiştirir

1.5.1. EEG ve Diğer Korelasyonlar

Orta basınçlı masaj depresyonu azaltır. Depresif bireyler tipik olarak daha fazla göreceli sağ frontal EEG aktivasyonuna sahiptir. Daha fazla göreceli sağ frontal EEG aktivasyonu, negatif affect ve geri çekilme ile daha az yaklaşma davranışı ilişkilidir. Kronik olarak depresif bireyler bu asimetrinin kararlı paternlerini gösterirler. Ve depresif yetişkinler, davranışsal remisyondayken bile daha fazla sağ frontal EEG aktivasyonu gösterirler. Sağ frontal EEG, kronik depresyon için fizyolojik bir belirteç olarak kaydedilmiştir. Frontal EEG, orta düzeyde basınç masajını takiben depresif ergenlerde ve yetişkinlerde sağdan sola kaymıştır.

Masaj terapisini takiben değişen depresyonun diğer bağıntıları arasında artmış vagal aktivite, depresif bireylerde tipik olarak daha düşük bulunmuştur. Düşük vagal aktivite, vagus sinirinin yüz ve ses kaslarını uyardığı göz önüne alındığında, depresif bireylerde not edilen düz yüz ifadelerini ve ses tonlama konturunu açıklayabilir. Tipik olarak depresyonda yüksek olan kortizol seviyeleri de, norepinefrin seviyelerinde olduğu gibi orta derecede basınç masajını takiben düşmüştür . Buna karşılık, orta derecede basınç masajını takiben serotonin seviyeleri yükselmiştir (Olauson ve ark., 2016).

1.6. Adolösan Beyin Gelişimi

Son 25 yılda beynin bölgesel morfolojisini ve adolösan dönemindeki işlevini anlamada önemli ilerleme kaydedilmiştir. Artık ergenlik döneminde insan beyninde birçok önemli morfolojik ve işlevsel değişikliğin meydana geldiği anlaşılmıştır. Moleküler görüntüleme ve fonksiyonel genomik çalışmalar, beynin ergenlik döneminde aktif bir gelişim durumunda kaldığını göstermiştir. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları, miyelinogenezin devam ettiğini ve nörol devrelerin, çevresel girdilerle birlikte cinsiyeti, yemeyi ve uyku alışkanlıklarını etkileyen seks hormonlarında (östrojen, progesteron ve testosteron) önemli artışlara karşı yapısal ve işlevsel olarak duyarlı kaldığını göstermişlerdir. Limbik sistemde özdenetim, karar verme, duygular ve risk alma davranışlarını etkileyebilecek özellikle önemli değişiklikler meydana gelir. Beyin ayrıca frontal lob da, ergenlik döneminde bilişsel süreçlerde rol oynayan bir miyelin sentez piki yaşar (Arain ve ark., 2013).

Nöro-davranışsal, morfolojik, nörokimyasal ve farmakolojik kanıtlar, beynin ergenlik döneminde yapım aşamasında kaldığını göstermektedir. Prenatal ve hemen postnatal yaşamda tubulinogenez, aksonogenez ve sinaptogenez gerçekleştirilebilse de, miyelinogenez ergenlik döneminde aktif kalır. Nörokimyasal kanıtlar, glutamaterjik nörotransmisyonun doğum öncesi ve hemen doğum sonrası yaşam sırasında gerçekleştirildiğini, özellikle prefrontal kortekste GABAergic nörotransmisyonun ergenlik döneminde yapım aşamasında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, GABAergic nörotransmisyonun gecikmiş gelişimi, öfori ve risk alma davranışı dahil olmak üzere nöro-davranışsal heyecandan sorumlu tutulurken, dopaminerjik nörotransmisyon, özellikle prefrontal alanda, gelişimsel olarak seks hormonları tarafından düzenlenir ve ilaç arama davranışında rol oynar. Bu nedenle kritik alanlarda beyin gelişimi ergenlik döneminde devam eden bir süreçtir. Gerçekten de, ergenler risk alan ve yenilik arayan bireylerdir ve yetişkinlere göre olumlu deneyimleri daha fazla ve olumsuz deneyimleri daha az değerlendirme olasılıkları daha yüksektir. Bu davranışsal önyargı, dikkatsiz araç kullanma, korunmasız cinsel ilişki ve uyuşturucu kullanımı gibi riskli faaliyetlerde bulunmaya yol açabilir. Aslında, çoğu uyuşturucu bağımlılığı ergenlik döneminde başlar ve erken uyuşturucu kullanımı genellikle artan fiziksel tolerans ve bağımlılık insidansı ile ilişkilidir.

Ergenlik dönemindeki hormonal değişiklikler, ergenlik döneminde fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal değişikliklere katkıda bulunur. Bu değişiklikler sadece üreme işlevinin olgunlaşmasına ve ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olmaz, aynı zamanda üreme dışı davranışlarda cinsiyet farklılıklarının ortaya çıkmasına da katkıda bulunur. Hızlandırılmış vücut büyümesi, cinsel olgunlaşma ve ikincil cinsel özelliklerin gelişimi dahil olmak üzere fiziksel değişiklikler, ergenlik döneminde sosyal, duygusal ve bilişsel gelişim ile birlikte meydana gelir. Ayrıca, ergen beyni, organize etme, dürtüleri düzenleme ve riskleri ve ödülleri tartma yeteneğini geliştirir (Arain ve ark., 2013).

2. AMAÇ

Absans epilepsi birincil jeneralize epilepsidir. Nöbet özelliklerine ve EEG paternine göre tipik veya atipik absans olarak sınıflandırılır. Absans nöbetleri, davranışsal durma ve 3-Hertz'lik ani ve dalga deşarjları gösteren EEG ile karakterize edilir. Ataklar genellikle günde birçok kez ortaya çıkar. Absans nöbetleri çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi dahil olmak üzere birçok jeneralize epilepside görülür. Nöbetlerin kontrol altına alınabilmesi için hastaların ilaç uyumları çok önemlidir. Ayrıca ilaç kullanımı sırasında yan etkiler ortaya çıkabilmektedir ve yan etkilerin sürekli takip edilmesi gerekmektedir. Karaciğer işlevleri, amilaz değerleri ve kan tablosu etkilenebilmektedir. İlaçlar dar bir teropatik indekse sahip olduklarından kan ilaç seviyelerinin de periyodik olarak izlenmesi gerekmektedir. Tüm bunlar hastaların karşı karşıya kaldıkları güçlüklerdir. Son olarak hastaların çoğu anksiyete, depresyon ve stress geliştirdiğinden mental sağlıkları açısından da uzun takip gerektirmektedirler. Bu nedenlerle hastalığın tedavi edilmesinin yanı sıra hastalık gelişiminin ve komorbidlerinin önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Zenginleştirilmiş çevrenin nörodejeneratif ve psikopatolojik hastalıklar üzerinde iyileştirici etkileri gösterilmektedir. Deneysel olarak erken dönemde duysal zenginleştirilmiş çevrenin ve anne bakımının artırılmasının absans epilepsi ve komorbid depresyon gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Dokunma sadece gelişim döneminde değil hayatın her döneminde önemlidir. Genetik absans epilepsili sıçanlarda absans epilepsi ve depresyonun ortaya çıktığı dönem epilepsi ve komplikasyonların önlenebilmesi açısından dikkat çekmektedir. Absans epilepsinin ortaya çıktığı bu dönem sıçanlarda geç adolösan dönemine karşılık gelmektedir ve epilepsi gelişimi beraberinde depresyon gelişimine yol açmaktadır. Adolösan dönemi beyin gelişiminin devam ettiği bir dönemdir. Bu nedenle, bu çalışmada biz genç yetişkin sıçanlarda çevresel zenginleştirme aracı olarak dokunsal stimülasyonun, absans epilepsi ve depresyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

3. YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Kocaeli Üniversitesi üreme tesisinde 22-23°C kontrollü sıcaklık ve 12:12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde, yiyecek ve suya serbest erişime sahip şekilde barındırılan onaltı adet erkek 45 günlük WAG/Rij ırkı sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm prosedürler Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOU-7/1-2016) tarafından onaylandı (KOÜ HADYEK 7 / 3 - 2021, Karar Tarihi: 10.09.2021).

3.2. Çalışma Tasarımı

Onaltı erkek sıçan arasından rastgele seçilen deney grubundaki hayvanlar (n=8) geç adolesan döneminde 45 günden itibaren dokunsal stimülasyona tabi tutuldu. İşlem aynı araştırmacı tarafından 8 hafta boyunca, haftada beş gün, 12:00 - 16:00 saatleri arasında uygulandı. Dokunsal uyarı, günde 5 dakikalık periyotlardan oluşuyordu. Hayvan kafesinden çıkarılarak araştırmacının kucağına konuldu ve ardından araştırmacı tarafından boynu ve sırtı nazikçe okşandı. Dokunsal uyarı, normal kafes temizliği için kullanılan taşıma prosedüründen farklıydı. Temizlik için sıçanı kuyruğundan alınmış, kirli kafesten çıkarılmış ve hemen ardından (5 saniye içinde) temiz ev kafesine yerleştirmiştir. Rastgele seçilen kontrol grubu (n=8) tüm protokol boyunca haftada bir kez gerçekleştirilen düzenli kafes temizliği hariç rahatsız edilmedi. (Costa ve ark., 2019).

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

3.3.1. Davranış Testleri

Yedi aylık WAG/Rij ırkı erkek sıçanlarda lokomotor aktivite lokomotor aktivitenin kaydı yapılarak, anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi, yükseltilmiş artı düzenek testi kullanılarak , depresyon davranışları, sukroz tüketimi ve zorunlu yüzdürme testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler altıncı ay içinde gerçekleştirilmiştir. Sakin ve loş ışıklı

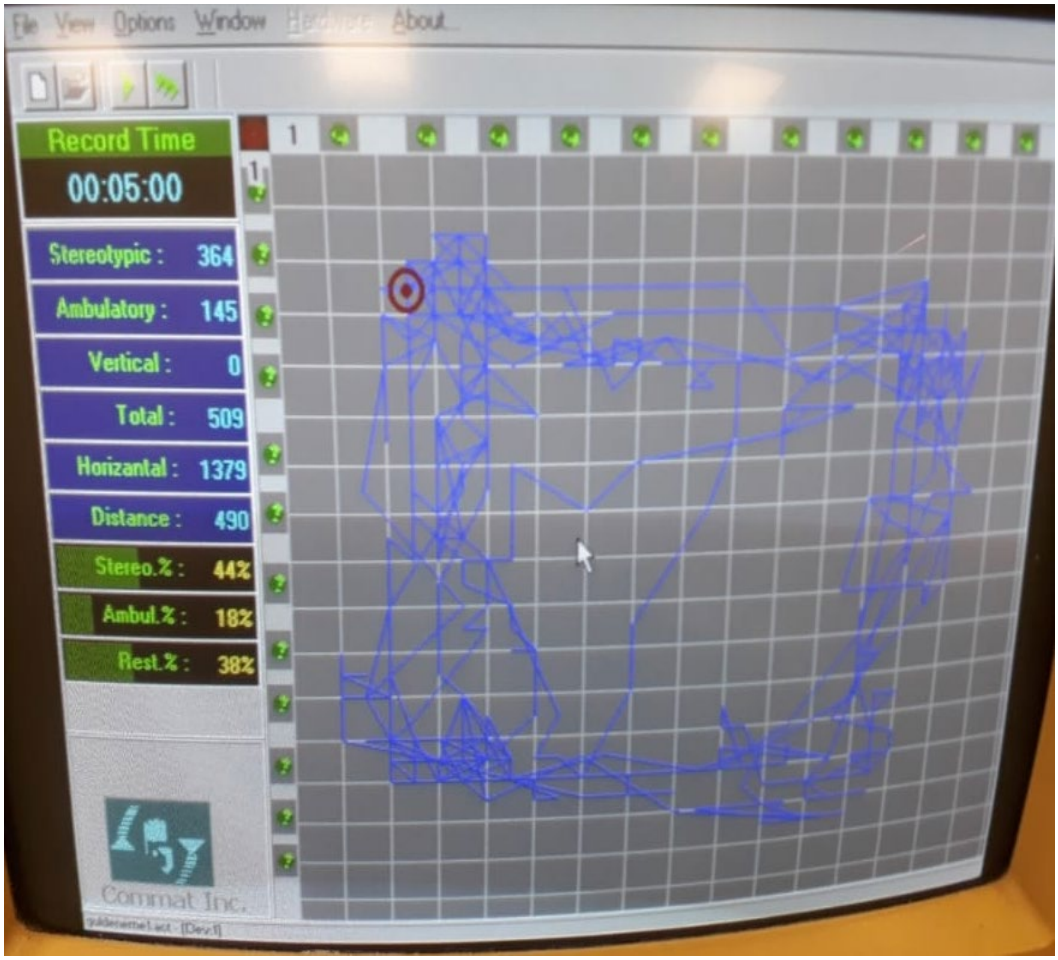
bir ortamda saat 10.00 ile 16.00 saatleri arasında deneyler gerçekleştirilmiştir. Testleme sırası hayvanlarda stress seviyesinin gittikçe artma durumu ile bağlantılı olarak aşağıdaki gibidir:

I. Lokomotor aktivite
II. Yükseltilmiş artı düzenek
III. Sukroz tüketimi testi
IV. Zorunlu yüzdürme testi

Bu sıralama ile test sonuçları bir önceki değerlendirmeden minimal etkilenmektedir/hiç etkilenmeme hedeflenmiştir. Ayrıca aynı sıra ile gruplar ya da hayvanlar arası davranışların etkilenmesi de önlenmektedir. (Sarkisova, Midzianovskaia, & Kulikov, 2003)

3.3.1.1. *Lokomotor aktivite testi*

Lokomotor aktivite bir pleksiglas test bölmesi, bilgisayar ve aktivite yazılımından oluşan sıçan aktivite izleme sistemi (Commat Ltd., Ankara, Türkiye) tarafından kaydedildi. Sıçanlar 30 dakika test odasına alıştırıldıktan sonar sistemin pleksiglas bölmesine (42 x 42 x 30 cm) yerleştirildi. Bölme, yatay düzlemde (altta) her 2,5 cm'de bir ve dikey düzlemde (üstte) her 4,5 cm'de bir yerleştirilmiş 15 kızılötesi foto-ışın çifti ve dedektörlü kızılötesi fotosellere sahipti. Fotosel ışınlarının kesilmesi şeklinde ölçülen lokomotor aktiviteler 5 dakika boyunca bilgisayar tarafından kaydedildi. Sistemde aynı foto-ışınlarında tekrarlanan ışın kırılmaları, stereotipik aktivitenin bir ölçüsü olarak kullanılır. Üst ışık demetindeki kırılmalar, vertikal aktivitenin bir ölçüsü olarak kullanılır. Ambulatuvar aktivitenin ölçüsü olarak, foto-ışınlarının alt setinde 1'den fazla ardışık ışık huzmesinin kırılması kullanılır. Kat edilen toplam mesafe (cm olarak) ve stereotipik, ambulatuvar ve vertikal hareketlerin sayıları analiz edildi (Şekil 3.1). Her hayvan değerlendirilmesinden önce bölme alkol solüsyonu (%10) ile temizlenmiştir (Ilbay ve ark., 2022).



Şekil 3.1. Lokomotor aktivite kayıt örneği

3.3.1.2. *Yükseltilmiş artı düzenek*

Yükseltilmiş artı düzenek siyah renkli tahtadan yapılmış, merkezden (10×10 cm) uzanan iki adet açık (10 × 50 cm) ve iki adet yan duvarları kapalı olan koldan (10 × 20 × 50 cm) oluşmaktadır. Düzeneğin yerden yüksekliği 55 cm'dir (Şekil 3.2). Sıçanlar test gününden önceki hafta düzeneğin olduğu odaya alıştırılmışlardır. Testin yapıldığı gün test başlamadan önce yüzleri açık kola bakacak şekilde kendi kafeslerinde 30 dakika daha alışma için bekletilmişlerdir. Test sıçanların düzeneğin merkez bölgesinde bırakılması ile başlatılmıştır ve 5 dakika boyunca hareketlerin izlenmesi şeklinde devam etmiştir. Sıçan davranışlarının

kayıtlaması tepede bulunan bir kamera ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra açık ve kapalı kola girme sıklığı ile açık kol, kapalı kol ve merkezde geçirdiği süreler ölçülmüştür. Hayvanların 4 bacağı da kola girdiği zaman o kola girmiş kabul edilmiştir. Her testlemeden sonra düzenek temizliği %10'luk alkol ile yapılmıştır (Sarkisova ve ark., 2003). Açık kollarda ve merkez meydanda geçirilen süre ne kadar kısaysa, risk alma sayısı ne kadar az ise, kaygı da o kadar yüksek ve bunun tersi de geçerlidir. Açık ve kapalı kollara girişlerin toplam sayısı genellikle testte lokomotor aktivite indeksi olarak kullanılır.



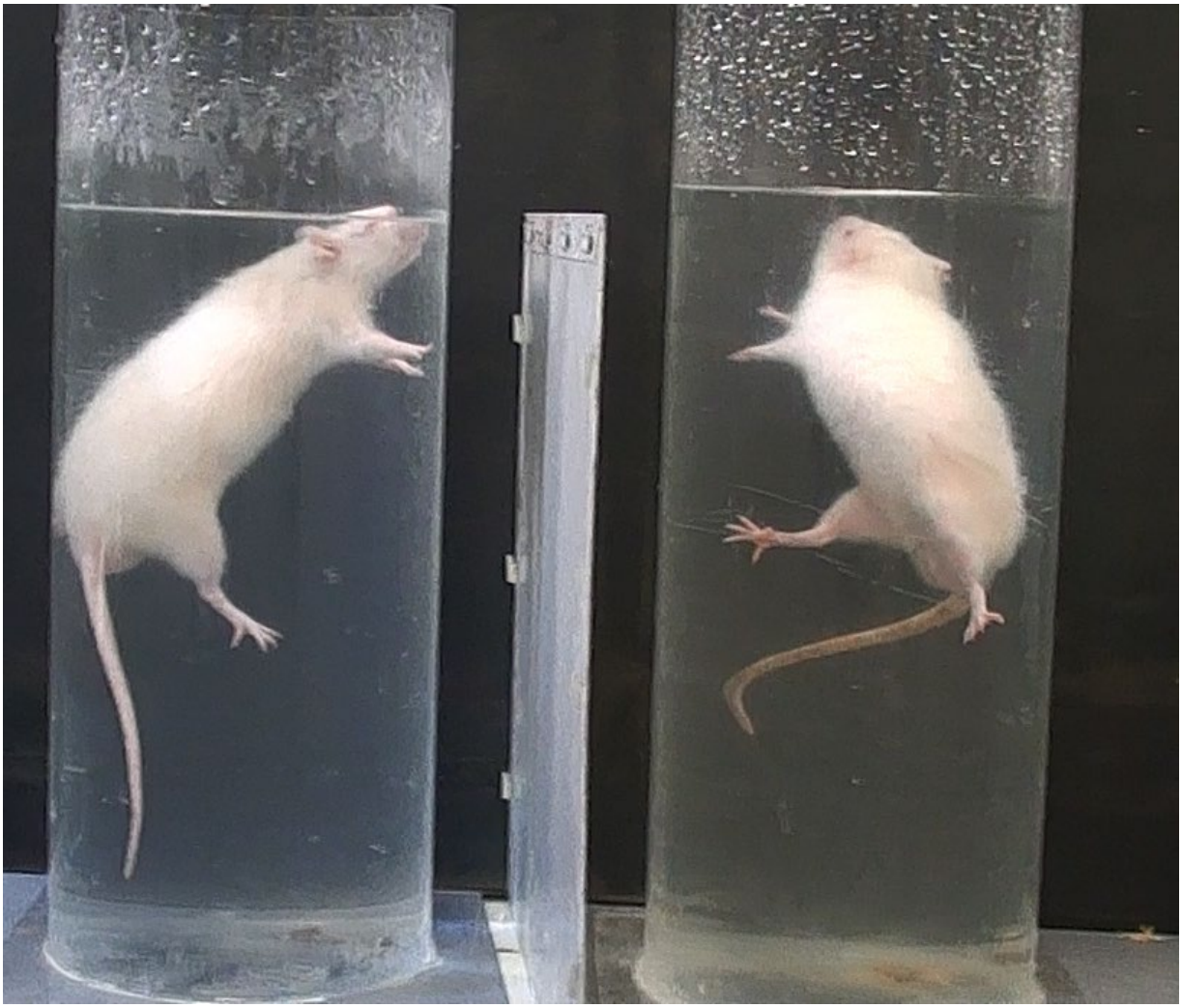
Şekil 3.2. Yükseltilmiş artı düzenek testi

3.3.1.3. *Sükroz tüketimi testi*

Anhedoni ve motivasyon sükroz tüketimi testi ile değerlendirildi. Sükroz tüketimi testi için sıçanlar deney kafesine 15 dakika süreyle yerleştirilmiştir. %20'lik sükroz solüsyonundan tüketilen miktar gram cinsinden ölçülmüştür. Aynı sürede sıçanların solüsyon şişesine yaklaşma sıklıkları da kayıt altına alınmıştır. Tüketilen sükroz miktarı şişelerin test öncesi ve sonrasında tartılması ile saptanmıştır. Hayvanlar herhangi bir su ya da yiyecek kısıtlamasına maruz bırakılmamıştır ancak kafes ve test adaptasyonları yapılmıştır. Bu nedenle 3 gün süreyle sükroz tüketim testi yapılmış ve 4. Gün ise sükroz alımı değerlendirilmiştir. Sükroz tüketimindeki azalma depresyon durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (İlbay ve ark., 2022).

3.3.1.4. *Zorunlu yüzdürme testi*

22 ± 1 ◦C'de tutulan 38 cm musluk suyu içeren bir silindirde (yükseklik 47 cm, iç çap 38 cm), sıçanlar 15 dakika boyunca bireysel olarak yüzmeye zorlandı (Şekil 3.3). Bu adaptasyondan 24 saat sonra tekrar yüzmeye zorlandı ve video kamera ile kaydedildi. Daha sonra 5 dakika boyunca yüzme aktivitesi değerlendirildi. Pasif yüzme süresi (hareketsizlik), immobilizasyon latensi ve toplam aktif yüzme süresi ve dalış sayısı ölçüldü. Pasif yüzme veya hareketsizlik kriteri suda dikey olarak yüzmekti ve sadece başı su yüzeyinin üzerinde tutmak için gerekli olan hareketleri yapmaktı. Aktif yüzme ilk bölümünde yüzmeden daha kuvvetli bir aktivite ile başlayıp dört uzuvun tamamının güçlü hareketleri, atlama, ön uzuvların suyun yüzeyini kırarak tırmanmaya veya duvarı çizmeye benzer hareketleri içermektedir (Ilbay ve ark., 2022).



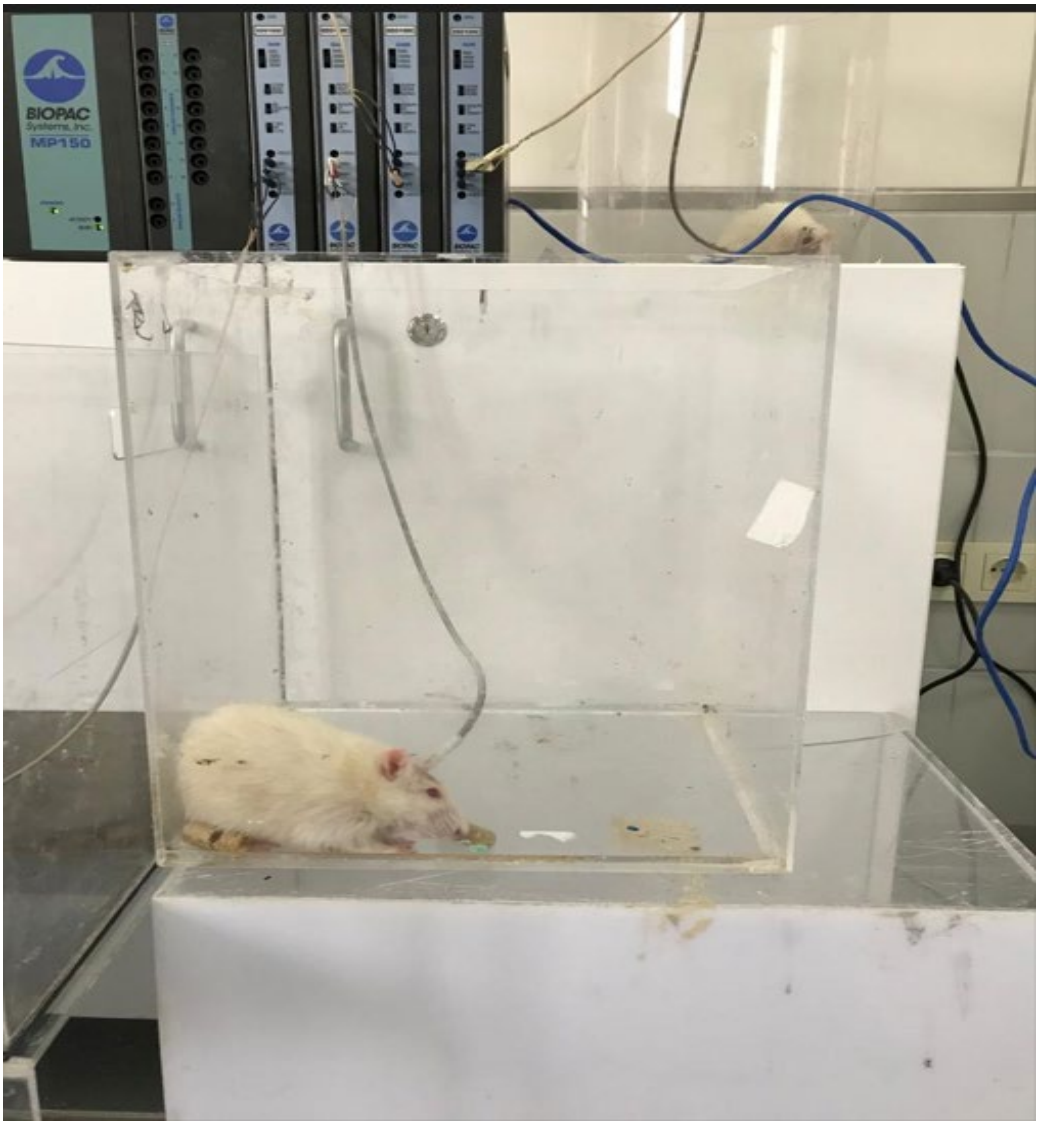
Şekil 3.3. Zorunlu yüzdürme testi sırasında WAG/Rij sıçanlar

3.4. Cerrahi, EEG Kayıtları ve Absans Nöbetlerinin Değerlendirilmesi

8 aylık olduklarında absans epilepsiyi değerlendirmek için Frontal (AP 2.0 mm, L 3.5 mm), parietal (AP -6.0 mm L 4.0 mm) ve serebellar korteks (referans elektrot) üzerine Xylazin (5 mg/kg ip) ve Ketamin (60 mg/kg ip) anestezisi altında stereotaksik olarak tripolar elektrotlar (MS3333/2A; Plastic One, Amerika Birleşik Devletleri) yerleştirildi. Cilt altına kesi ve traş öncesi 2 cc lidokain enjekte edildi. Frontal ve parietal lob kranium üstü traşlandıktan sonra kesi yapıldı. Doku temizlenip oksijenli su yardımıyla debrisler uzaklaştırıldı.

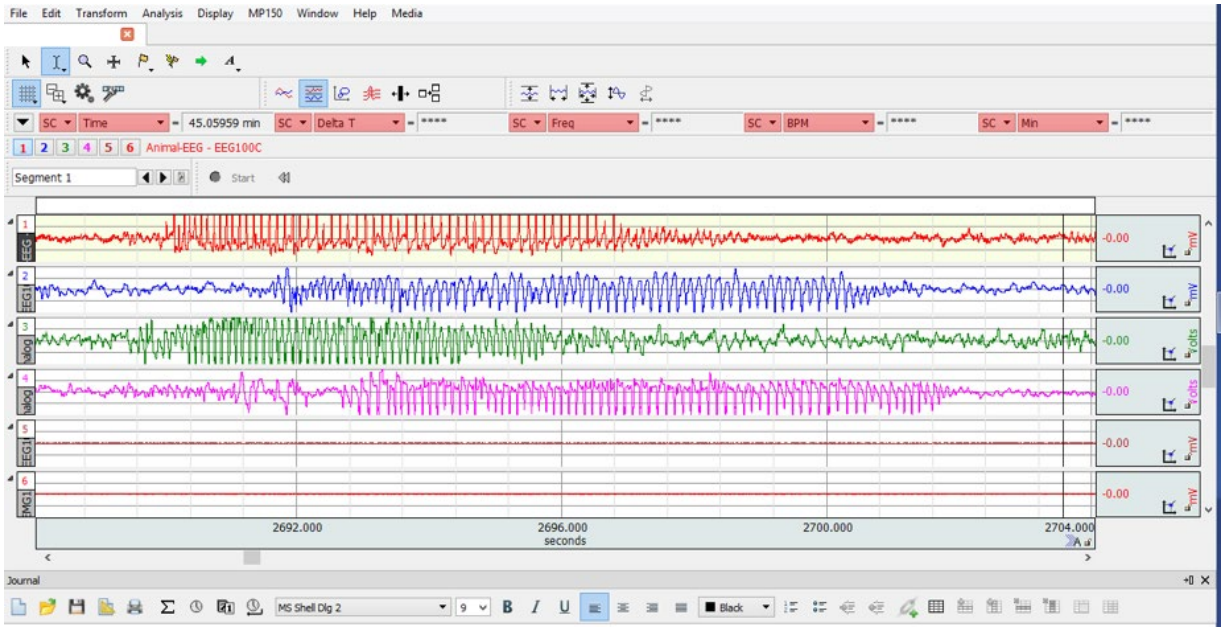
Dril yardımıyla frontal, parietal kortekslere ve serebelluma kafatasına açılan 3 adet delik üzerinden 3 adet elektrot yerleştirildi. Akrilik 2 kat olacak şekilde kullanılarak elektrotlar sabitlendi. Tek süturla cilt kapatıldı**.** Hayvanlara intraperitoneal hidrasyon ve topikal analjezi uygulandı.

2 haftalık iyileşme sürecinden sonra hayvanlar EEG kayıt sistemi MP150'ye bağlandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. EEG kaydı sırasında WAG/Rij sıçanlar

Serbest hareket eden sıçanlar 1 saat kayıt koşullarına alıştırıldıktan sonra her denekten 12.00-16.00 saatleri arasında 4 saat süreyle EEG kayıtları alındı (Şekil 3.5)**.** Süreleri 1 saniyenin üzerindeki frekansları 7-10 Hz. arasında olan diken ve dalgaya sahip ve arka plan aktivitesine göre iki kat genliğe sahip SWD'lerin sayıları, toplam süreleri ve ortalama süreleri hesaplandı (Ilbay ve ark., 2022).



Şekil 3.5. WAG/Rij sıçanların EEG kayıtları sırasında gözlenen DDD'ler. Dört farklı kanalda 4 sıçanın EEG kayıtları farklı renklerde kaydedilmiştir.

3.5. Veri Analizi, Kullanılan İstatistiksel Testlerin Ve Hesaplamaların Tanımlanması

Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama ± standart hata (SEM) ve ortalama ± standart sapma (Std sapma) olarak değerlendirmiştir. Sonuçlar GraphPad Prism 8,0,2 (ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde t testi, Mann-Whitney testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ şeklinde belirlenmiştir.

4. BULGULAR

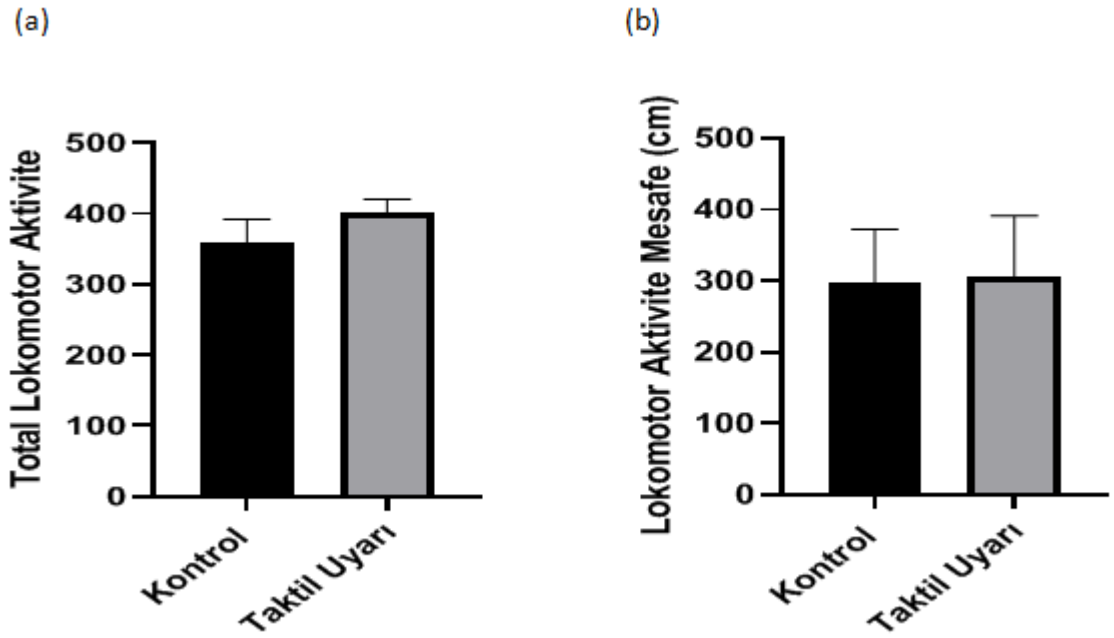
4.1. Vücut Ağırlığı

Davranış deneylerinin yapıldığı 6. Ayda deney ve kontrol gruplarının vücut ağırlıkları arasında sırasıyla 310± 8 ve 290 ±13 gram olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

4.2. Davranış Deneyi Bulguları

4.2.1. Lokomotor Aktivite

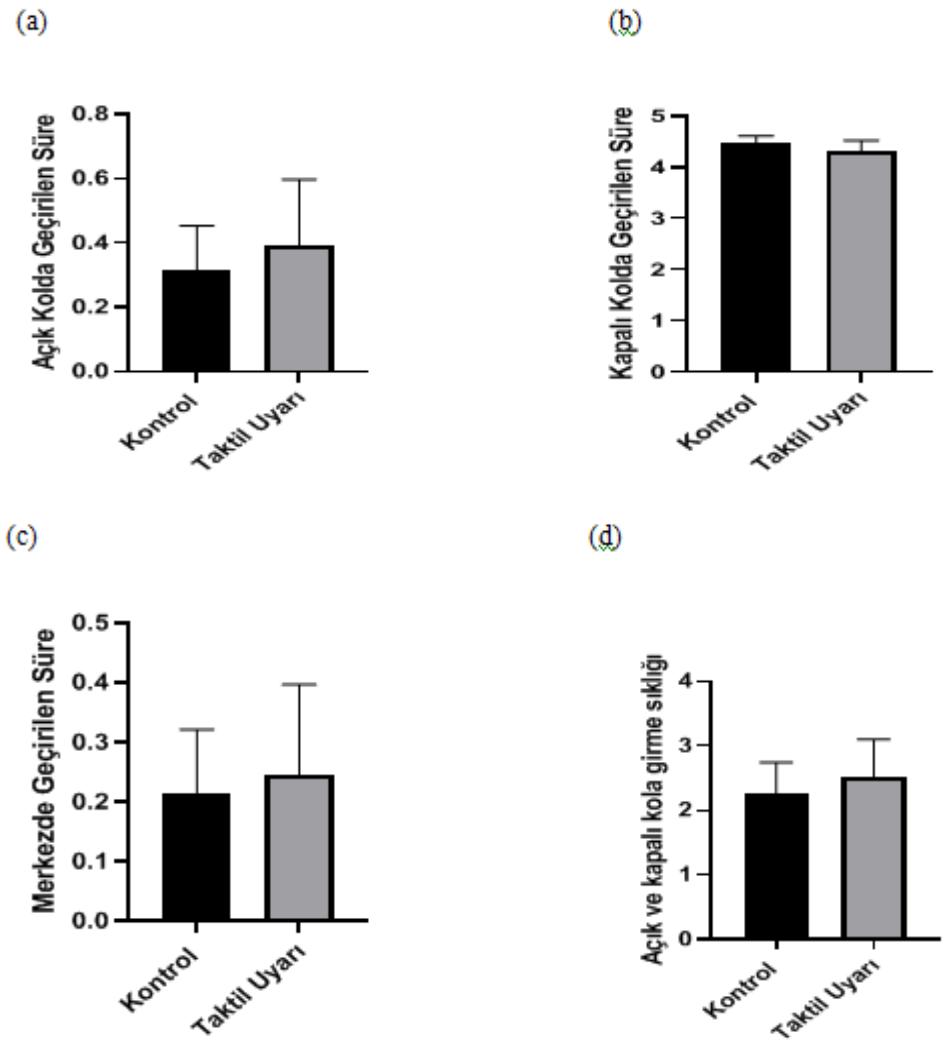
TS verilen ve kontrol WAG/Rij sıçanları arasında t testi ile ortaya konduğu üzere toplam lokomotor aktivitede ve sıçanların cm olarak kat ettikleri mesafelerde istatistiksel önemli bir fark yoktu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlarında lokomotor aktivitede davranışsal değerlendirmeler, a. Total lokomotor aktivite; b. Lokomotor aktivite mesafe. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$, t testi)

4.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek

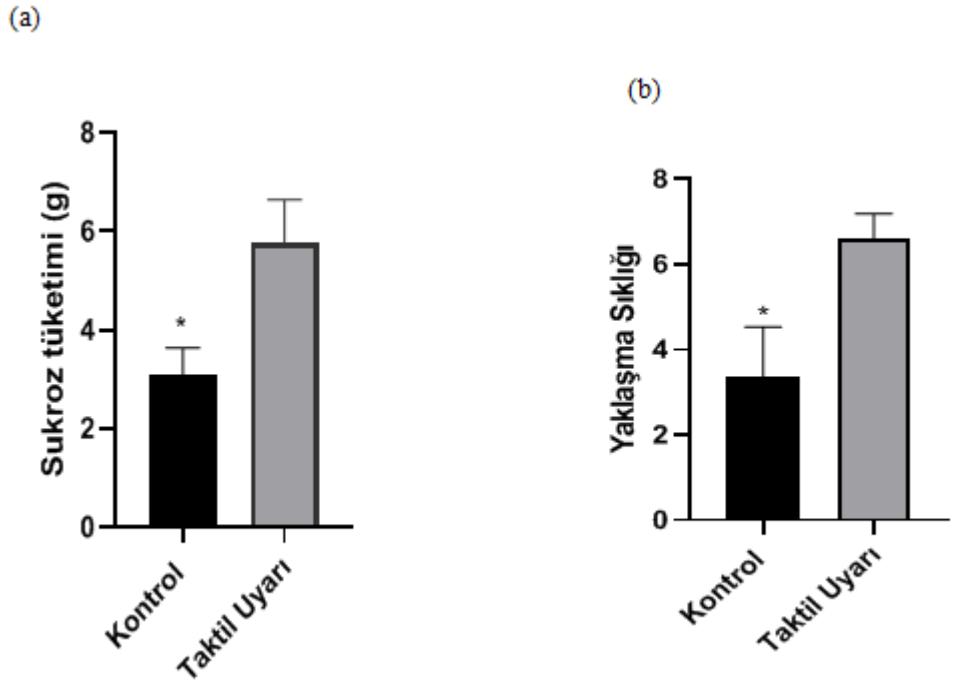
Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlarında yükseltilmiş artı düzenekteki davranışsal değerlendirmelerde açık kolda geçirilen süre, kapalı kolda geçirilen süre, merkezde geçirilen süre ve açık ve kapalı kola grime sıklığı arasında istatistiksel önemli fark yoktu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlarında yükseltilmiş artı düzenekteki davranışsal değerlendirmeler, a. Açık kolda geçirilen süre; b. Kapalı kolda geçirilen süre; c. Merkezde geçirilen süre; d. Açık ve kapalı kola girme sıklığı (testdeki lokomotor aktivite indeksi). Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$ t testi)

4.2.3. Sükroz Tüketimi Testi

Sükroz tüketim testinde kontrol grubunun sukroz tüketimi adolösan dönemde taktil stimülasyon alanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde düşüktü. Ayrıca, şişeye yaklaşma sıklıkları da istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (P<0,02, t-test) (Şekil 4.3).

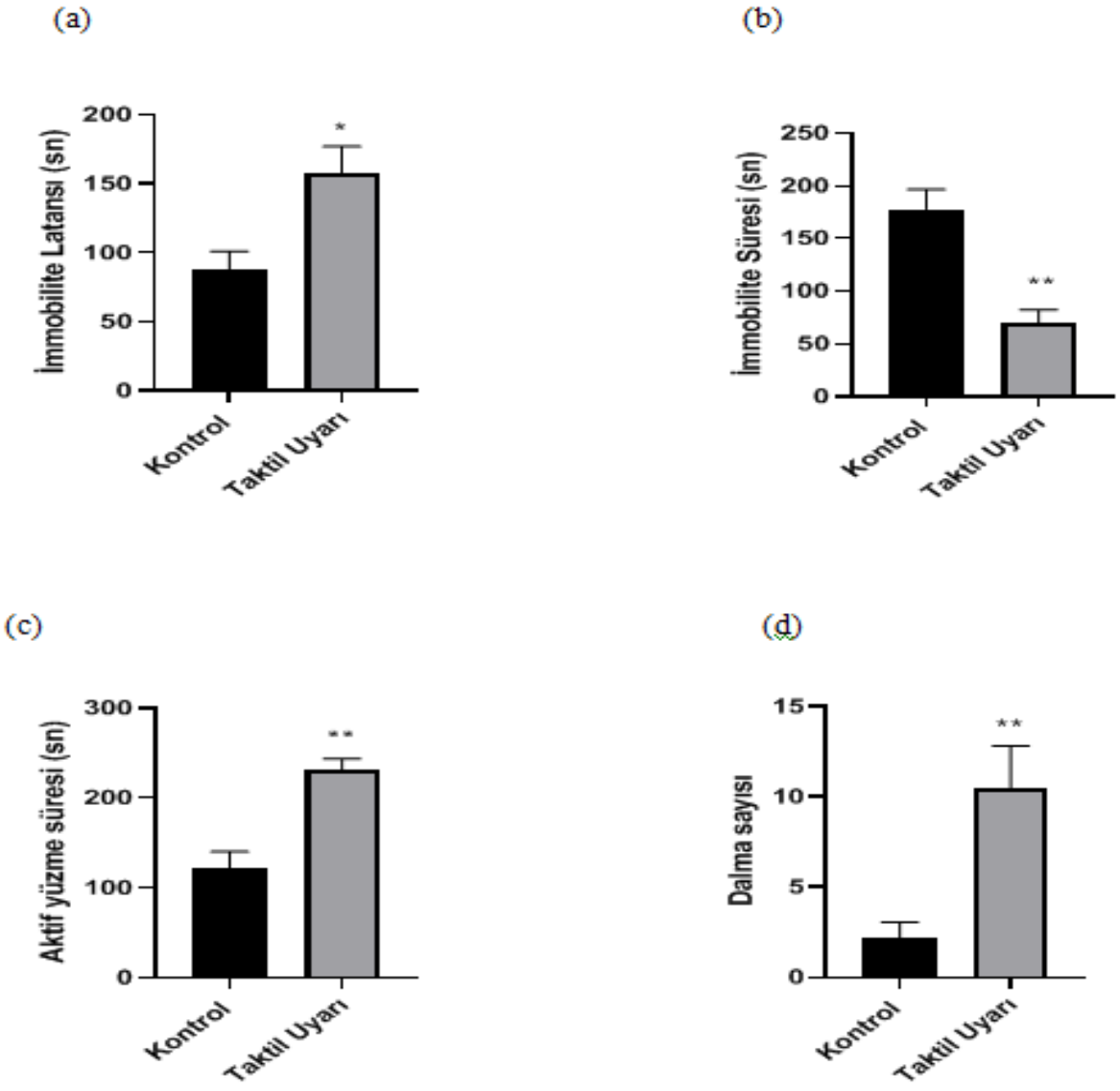


Şekil 4.3. Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlardaki sükroz tüketim testindeki davranışsal değerlendirmeler, a. Test kafesinde 15 dakikadaki %20 lik gram olarak sükroz tüketimi; b. Şişeye yaklaşma sıklığı. P<0,02 kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar ile karşılaştırıldığında (t-testi)

4.2.4. Zorunlu Yüzdürme Testi

Zorunlu yüzdürme testinde adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlar ve kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. İmmobilite latansı taktil uyarı alan grupta uzundu (P<0,01 t-test) ancak immobilite süresi daha kısa bulundu (P<0,002 Mann-Whitney test). Ayrıca adolösanda taktil uyarı alan WAG/Rij sıçanlarda aktif

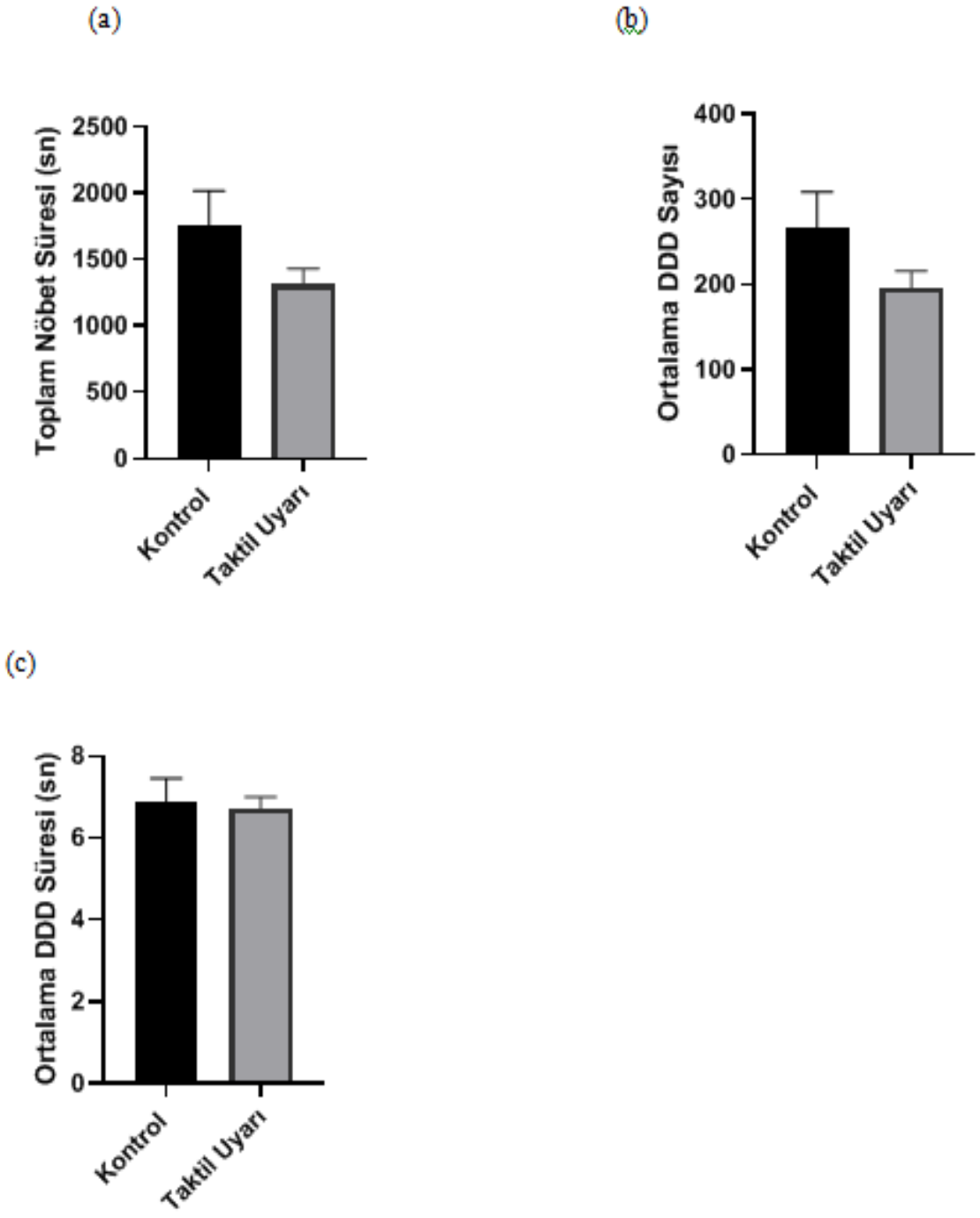
yüzme süresi uzun bulundu (P<0,002 Mann-Whitney test) ve dalma sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubu sıçanlara göre fazla bulundu (P<0,005 Mann-Whitney) (Sekil 4.4).



Şekil 4.4. Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlardaki zorunlu yüzme testindeki davranışsal değerlendirmeler, a. İmmobilite latansı, P<0,01 kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar ile karşılaştırıldığında (t-testi); b. İmmobilite süresi, P<0,002 kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney testi); c. Aktif yüzme süresi, P<0,002 kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar ile karşılaştırıldığında(Mann-Whitney test); d. Dalma sayısı, P<0,005 kontrol grubu WAG/Rij sıçanlar ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney testi).

4.2.5. EEG Bulguları

Epileptik aktivite adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanlar ile kontrol gruplarındaki WAG/ Rij ırkı sıçanlarda EEG'de 4 saat süresince DDD'lerin analiz edilmesi ile değerlendirildi. 4 saat süresince görülen nöbetlerin toplam süresi, ortalama DDD süreleri ve sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak taktil stimülasyon grubunun erişkin dönemdeki toplam nöbet süreleri ve sayıları kontrol grubuna göre azalma eğilimindedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol grubu ve adolösanda TS verilen WAG/Rij sıçanların EEG değerlendirilmesi, a. Toplam nöbet süresi; b. Ortalama DDD sayısı; c. Ortalama DDD süresi ($p>0,05$, t-testi).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda adolösan dönemde verilen taktil uyarının absans epilepsiye genetik eğilimi olan erişkin WAG/Rij sıçanlardaki davranışsal etkileri ortaya çıkartılmıştır. Adolösan dönemde verilen taktil uyaranlar depresyon benzeri davranışları azaltmıştır. TS uygulanımı lokomotor aktivitede ve anksiyete benzeri davranışlar üzerinde değişiklik oluşturmamıştır. Adolösan dönemde verilen taktil uyaranlar absans nöbetlerin sayısında ve toplam süresinde azalma eğilimi oluşturmuştur.

Depresyon davranışları değerlendirildiğinde zorunlu yüzdürme testinde adolösan dönemde TS uygulanan ve kontrol WAG/Rij sıçanlar arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. TS uygulanan sıçanlar zorunlu yüzme testinde daha aktiftirler. İmmobilite latansı ve aktif yüzme süresi de TS uygulaması ile artmıştır. Sükroz tüketim miktarı değerlendirildiğinde TS uygulmasına maruziyet sükroz tüketimini arttırmıştır.

Absans epilepsili WAG/Rij sıçanlar, depresif benzeri davranışın bir modeli olarak kabul edilmektedir. Kontrol grubunda saptadığımız depresyon benzeri davranışlar aynı türden sıçanlar üzerinde yapılan önceki çalışmalarımızla uyumludur. Mevcut sonuçların daha önce elde edilen verilerle iyi bir şekilde uyuşması, WAG/Rij sıçanlarında depresif benzeri davranış özelliklerinin yüksek test güvenilirliği ile iyi bir şekilde tekrarlanabilir olduğu sonucuna ek kanıt olarak hizmet etmektedir. WAG/Rij sıçanlarında genetik olarak belirlenmiş depresyon benzeri davranışların, diğer hayvan depresyon modelleri için karakteristik olan depresyon benzeri davranışlarla tamamen uyumlu olduğu belirtilmektedir (Sarkisova, & van Luijtelaar, 2011).

Depresyon, depresif ruh hali, kalıcı üzüntü, ilgi kaybı ve bilişsel bozukluklarla karakterize en yaygın ve ciddi zihinsel bozukluktur. Depresyonun patofizyolojisi, monoaminerjik sistemdeki bozukluklarla ilgilidir ve farmakolojik tedavi, temel olarak, etki mekanizması hem

noradrenalin hem de serotoninin beyin nöronal taşıyıcısını inhibe eden bir trisiklik antidepresan olan imipramin ile olduğu gibi, monoaminlerin beyin seviyelerini artırabilen ilaçlara dayanmaktadır (Nemeroff, 2007). Bununla birlikte, bu farmakoterapiler, uygulamalarını sınırlayan yavaş başlangıçlı veya düşük yanıt oranlarıdır . Buna dayanarak, son hipotezler, monoaminerjik sistemler, nörotrofinler ve glukokortikoid (GC) sinyalleme bozukluğu arasındaki etkileşimlerin depresyon semptomlarına yol açabileceğini öne sürmektedir (Vincent ve ark., 2013). Monoaminerjik sistem, özellikle de serotonin, nörotrofik faktörlerle yakından ilişkiliyken, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), beyindeki ana ve en bol bulunan nörotrofindir ve nörojenezin, nöronal survival ve plastisitenin korunmasında kritik bir rol oynar. BDNF'nin yetersiz regülasyonu, depresyon benzeri davranışlarla ilişkili olabilir, çünkü BDNF serotonin sinyalleşmesini ve geri alımını düzenleyebilir, çünkü reseptörü TrkB serotonerjik nöronlarda bulunur. BDNF formunun bir öncüsü olarak proBDNF'nin, reseptörü p75NTR aracılığıyla nöronal ölüm düzenlemesi üzerinde etkili olduğu için karşıt etkiler yaptığı bilinmektedir (Madhav, Pei, & Zetterstrom, 2001; Roversi ve ark., 2019).

Öte yandan, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), dopaminerjik ve serotonerjik nöronlarda farklılaşmayı ve korumayı teşvik eder, nöritlerin farklı nöron tiplerine büyümesini kolaylaştırır. Hastalarda ve kemirgenlerde azalmış beyin ve plazma GDNF seviyeleri, duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir ve ayrıca depresyon modellerinde rodent beyninde glial fibriler asidik protein (GFAP) seviyelerinin düştüğü bulunmuştur. Ayrıca, azalan GFAP seviyelerinin bir astrosit hipotrofisine neden olabileceği tanımlanmıştır ve astrositlerin nöronların besin sağlayıcıları olarak bilinmektedir ve sinaptik gelişim ve sinyalizasyon süreçlerinde yer aldıkları açıktır (Takaku ve ark., 2013; Wakeman ve ark., 2014).

Depresyon ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin işlev bozukluğu ile de ilişkilendirilmiştir. GC, HPA eksenine yanıt olarak adrenal bezler tarafından sentezlenir ve salgılanır. HPA ekseni aktivasyonunu takiben, hipotalamusta kortikotropin salma hormonu (CRH) aktive olur, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını arttırır, bu da kemirgenlerde kortikosteron gibi GC salgılayan adrenal bez aktivasyonu ile sonuçlanır.

Glukokortikoid reseptörü (GR), HPA eksenine negatif geri bildirimde anahtar rol oynar ve GC sekresyonunun değişmesi nedeniyle prefrontal korteks (PFC), amigdala ve hipokampus gibi kortiko-limbik alanlarda bu reseptördeki değişiklikler depresif bozukluklarla ilişkili olabilir. Ayrıca GR, noradrenerjik ve serotonerjik nöronlarda bulunduğundan hem serotonin hem de noradrenalinin biyosentez düzenlemesinde yakından ilgilidir. Ek olarak, artan GC salgılanması, BDNF yollarını negatif olarak düzenler, diken yoğunluğu ve nörojenez down regülasyonu ile beyin sinaptik plastisitesini bozar, bu da depresyondaki GC bağlantısını açıklamak için olası bir mekanizma olabilir (Rial ve ark., 2016; Pariante, 2006; Gulyaeva, 2017).

Deneysel çalışmalardan elde edilen artan kanıtlar, çevresel zenginleştirme gibi farmakolojik olmayan tedavilerin, BDNF'yi ve glukokortikoid sinyalini değiştirerek nöron koruyucu etkiler gösterebileceğini ve depresyon benzeri semptomları iyileştirebileceğini öne sürmektedir (Shilpa, Bhagya, Harish, Srinivas Bharath, & Shankaranarayana Rao, 2017). TS gelişimin ilk dönemlerinde uygulandığında, nörojenezi ve nöroplastisiteyi artırarak, anksiyete benzeri davranışları düzelterek, bağımlılık yapan ilaçların tercih edilmesini ve depresyon benzeri davranışları önleyerek beyin organizasyonunu değiştirebilen basit bir prosedür oluşturur. Deneysel çalışmalar ayrıca, yetişkin sıçanlarda uygulandığında TS'nin, kortikal lezyonu önlediği, nörotrofinleri ve dendritik uzunluğu artırdığı böylece beyin fonksiyonu üzerinde yararlı etkisi olduğunu göstermiştir (Freitas ve ark., 2015; Gibb, Gonzalez, Wegenast, & Kolb, 2010; Richards, Mychasiuk, Kolb, & Gibb, 2012). Yetişkinlikte uygulanan TS'nin, HPA eksenini modüle ederek ve nörotrofik faktörleri imipraminden daha etkili bir şekilde düzenleyerek, depresyon benzeri davranışlarda yararlı bir etki yaptığı gösterilmiştir (Roversi ve ark., 2019).

Zorunlu yüzdürme testi, antidepresan ilaçların yararlı etkilerini araştırmak için önerilen deneysel bir paradigmadır ki azalmış pasif davranışlar (immobilite yani hareketsizlik) ve artan aktif davranışlar (tırmanma ve yüzme), muhtemelen depresif semptomların iyileşmesi üzerindeki ilaç etkisini gösterir. İlaçlar muhtemel olarak noradrenalin ve serotonin sistemi aktivasyonu ile bunu gerçekleştirirler (Castagne, Porsolt, & Moser, 2009). Çalışmamızda, adolösan dönemde TS alan hayvanlarda, hareketsizlik süresinde bir azalma gözlendi ve

böylece zorunlu yüzdürme testinde yüzme süresi de arttı. Ayrıca tırmanma davranışını da arttırdı. Noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımındaki artış, tırmanma davranışı geliştirme ile doğrudan ilişkili olabilir ve depresif benzeri davranışı tersine çevirebilir. Ayrıca, TS tedavisi yüzme süresini de arttırdı, bu da TS'nin serotoninerjik sistem modülasyonu yapabilmesine bağlı olabileceğini düşündürdü. Monoaminerjik sistem üzerindeki TS etkilerini araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Zorunlu yüzdürme testinin yanı sıra, antidepresan tedavinin etkinliğine erişmek için anhedoni davranışları da kullanılmaktadır (Roversi ve ark., 2019). Çalışmamızda adolösan dönemde verilen TS genetik epilepsili sıçanlarda görülen azaltılmış sükroz tüketimini kontrol WAG/Rij sıçanlarla kıyaslandığında yüksektir.

Diğer taraftan, TS'nin neden olduğu HPA ekseni sinyallemesindeki iyileşme, nörotrofik faktörlerin ve GFAP'ın işlevini artırabilir ve sonuç olarak yetişkin sıçanlarda depresyon benzeri davranış gelişimini önleyebilir. Hayvanların yetişkinlik döneminde uygulanan TS, HPA ekseni aktivitesini azalttığı, kortikosteroid kaskadını en aza indirdiği ve GR ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Roversi ve ark., 2019).

Son raporlar, neonatal dönemde ve yetişkinlikte uygulanan TS'nin, farklı beyin bölgelerinde BDNF ve fibroblast büyüme faktörü 2 dahil olmak üzere trofik faktör seviyelerini artırabildiğini, ayrıca beyin hasarından sonra dendritik uzunlukları artırdığını ve kemirgenlerin hafıza performansını artırdığını göstermiştir (Antoniazzi ve ark., 2017). Daha önceki çalışmalarda, yetişkin hayvanlarda uygulanan TS'nin, reserpin kaynaklı azalmış BDNF immünoreaktivitesini tersine çevirdiği, böylece depresyon gelişiminde yakından ilişkili bir beyin alanı olan PFC'de TrkB'yi artırdığı ve proBDNF'yi azalttığı gösterilmiştir. Gerçekten de, BDNF sinyali, yetişkinlikte nöropsikiyatrik benzeri davranışsal fenotipleri düzenleyerek nöronların olgunlaşması ve hayatta kalması üzerinde önemli bir rol oynar. Bunun aksine, öncüsü proBDNF, p75NTR reseptörüne bağlanarak apoptozu indükler ve böylece depresyon benzeri davranışları kolaylaştırır.

Ayrıca, beyin dokusundaki TrkB seviyelerinin artması depresyon iyileşmesi ile ilişkilendirilmektedir. Antidepresan aktivite göstermiştir. Ayrıca, BDNF sinyali, antidepresan

faaliyetlerde yer alan 5-HT2A reseptörlerinin normal çalışması için çok önemlidir. TS nin bu BDNF-TrkB sinyal kaskadını düzelttiği ve depresyon benzeri davranışları azalttığı ileri sürülmektedir (Zhang ve ark., 2015; Li, Ishikawa, & Shig 2018; Yang ve ark., 2014; Shirayama ve ark., 2015).

Sonuçlarımıza dayanarak, adolösan dönemde TS'nin erişkin yaşamdaki nöropsikiyatrik bozuklukların önlenebilmesi için yeni bir terapötik strateji olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan bu dönemdeki kinestetik ve duysal stimülasyon lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışlar için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

İnsanlarda bilim adamları, sosyal destek müdahalesi (duygusal destek ve/veya dokunma) ile sağlık ve iyi olma arasında pozitif bir bağlantı olduğunu tanımlamışlardır. İlgi, empati, sevgi ve güvenin sağlanmasını içeren başkalarına verilen yardım ve koruma olarak tanımlanan sosyal destek , insanların stresli olaylarla baş etmelerini sağlamada etkili olabilir (Sherman, Kim, & Taylor, 2009). Cilde nazikçe dokunmayı içeren masaj terapisi, otonom sinir sistemini etkiler ve stres tepkisini değiştirir (Lindgren ve ark., 2012). El tutma ve sarılma gibi sevecen ve cinsel olmayan fiziksel dokunuşla karakterize edilen sıcak dokunma terapisinin, duygusal rahatsızlığı olan hastaların esenliğini artırmada, ağrıyı azaltmada ve uyku kalitesini iyileştirmede etkili bir yöntem olduğu da gösterilmiştir (Weze, Leathard, Grange, Tiplady, & Stevens, 2007; Marta, Baldan, Berton, Pavam, & Paes da Silva, 2010).

İnsanlarda, kişisel dokunuşun iyi olma hali üzerindeki etkisi, duygular, cinsiyet, yaş, kültür, maneviyat ve dini geleneklerle birlikte bireyin önceki deneyimlerinden etkilenebilir (Crofton, Zhang, & Green, 2015). Hayvanlarda, stres ve korkuyu azaltarak laboratuvar rodentlerinin refahını artırmak için çevresel müdahaleler kullanılmıştır ve çevresel zenginleşmenin stres gibi patolojik süreçlerle ilişkili eksiklikleri önleyen veya telafi eden bir beyin ve bilişsel rezerv oluşturduğu varsayılmıştır (Costa ve ark., 2020).

Absans epilepsili erişkin WAG/Rij sıçanlar günde yüzlerce nöbet geçirebilmektedirler. Nöbetlerin gelişmeye başladığı adölosan döneminde ve nöbetlerin çok arttığı erişkinlik döneminde affiliative davranışların değişeceği açıktır. Sonuçlarımız bu dönemlerde verilecek masaj tedavilerinin iyi olma hali ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sosyal kontak

zenginleştirilmesi olarak taktil stimülasyon genetik absans epilepsili sıçanlarda emosyonel iyi olma halini nöbet davranışından bağımsız olarak sağlamaktadır. Çünkü adolösan dönemde verilen taktil stimülasyon nöbet gelişimini engellememiştir. Absans nöbet sayı ve sürelerinde azalma eğilimi olmakla birlikte talamokortikal döngüler kontrol grubu sıçanlardan istatistiksel anlamlı farklı bulunmamıştır. Ancak azalma eğiliminin gözlenmesi taktil stimülasyonun süresi ve verilen dönem ile ilgili olabilir. Erken adolösan dönemde ve daha uzun süreli verilmesi durumunda nöbetler üzerinde de olumlu etkiler gösterebilir.

5.1. Sınırlılıklar

Çalışmamızda, zorunlu yüzdürme testi ve sükroz tüketim testinde gördüğümüz anlamlı sonuçları EEG kaydında göremedik. Sıçanlara verilen taktil stimülasyon süresinin 5 dk yerine 15 dk verilmesi EEG de anlamlı bir sonuç çıkmasına yol açabilirdi. Taktil stimülasyon süresinin kısa tutulması bizim sınırlılığımız olmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda en çok dikkat çeken sonuç absans epilepsiyle birlikte görülen depresyon benzeri davranışlarda azalma olmuştur.

Adölesan dönemde TS uygulanımı zorunlı yüzme testinde daha aktif olmalarını sağlamıştır. Uygulanan TS ile aktif yüzme süresi ve immobilite latansı da artmıştır. Bununla birlikte TS uygulaması ile sükroz tüketimi de artmıştır.

Adölesan dönemde verilen TS absans nöbet sayısında ve süresinde azalma eğilimi oluşturmuştur. Fakat kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Adolösan dönemde verilen taktil uyaranlar lokomotor aktivitede ve anksiyete benzeri davranışlar üzerinde değişiklik oluşturmamıştır.

İlave olarak yapılacak çalışmalara dişi sıçanların da dahil edilmesi cinsiyet farkının da değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

Alberts, J.R. (2006). Huddling by rat pups: Ontogeny of individual and group behavior. *Developmental Psychobiology, 49*(1), 22-32. doi: 10.1002/dev.20190

Albuja, A. C., & Khan, G. Q. (2021). *Absence SeizurenStatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A.,… Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 9*, 449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776.

Antoniazzi, C.T.D., Metz, V.G., Roversi, K. Freitas, D.L., Vey, L.T., Dias, V.T.,… Burger, M.E. (2017). Tactile stimulation during different developmental periods modifies hippocampal BDNF and GR, affecting memory and behavior in adult rats. *Hippocampus, 27*, 210-220. doi: 10.1002/hipo.22686

Balikci, A., Ilbay, G., & Ates, N. (2020). Neonatal tactile stimulations affect genetic generalized epilepsy and comorbid depression-like behaviors. *Frontiers Behavioral Neuroscience, 14*, 132.

Ball, N.J., Mercado 3rd, E., & Orduña, I. (2019). Enriched Environments as a Potential Treatment for Developmental Disorders: A Critical Assessment. *Front Psychol, 10*, 466. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00466

Barnett, S.A. (1956). Behaviour Components in the Feeding of Wild and Laboratory Rats. *Behaviour, 9*(1), 24-43.

Barnett, S.A. (1963). The Rat (1). Boca Raton: Routledge

Barnett, S.A., Spencer, M.M. (1951). Feeding, social behaviour and interspecific competition in wild rats. Behaviour, 3, 229-242.

Boissy, A., Manteuffel, G., Jensen, M.B., Moe, R.O., Spruijt, B., Keeling, L.J.,… Aubert A. (2007). Assesment of positive emotions in animals to improve their welfare. *Physiology & Behavior, 92*(3), 375-97. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.02.003

Calhoun, J.B. (1979). The Ecology and Sociobiology of the Norway Rat Bethesda. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service.

Carmant, L., Kramer, U., Holmes, G.L., Mikati, M.A., Riviello, J.J., & Helmers, S.L. (1996). Differential diagnosis of staring spells in children: a video-EEG study. *Pediatr Neurol., 14*(3), 199-202. doi: 10.1016/0887-8994(96)00080-x

Castagne, V., Porsolt, R.D., & Moser, P. (2009). Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *European Journal Pharmacology, 616*(1-3), 128–133. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.018

Citraro, R., Iannone, M., Leo, A., De Caro, C., Nesci, V., Tallarico, M.,… Russo, E. (2019). Evaluation of the effects of liraglutide on the development of epilepsy and behavioral alterations in two animal models of epileptogenesis. *Brain Research Bulletin,153*, 133–142. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.08.001

Costa, R. Tamascia, M.L., Sanches, A., Moreira, R.P., Cunha TS, Nogueira MD,… Marcondes FK. (2019). Tactile stimulation of adult rats modulates hormonal responses, depression-like behaviors, and memory impairment induced by chronic mild stress: Role of angiotensin II. *Behavioural Brain Reserach, 3*, 379, 112250. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112250

Crofton, E.J., Zhang, Y., & Green, T.A. (2015). Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neurosci. Biobehav. Rev., 49*, 19–31. doi: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.017

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R.,… Thornicroft, G. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol. Med, 48*(9), 1560–1571.

Engel jr, j., & Pitkänen, A. (2020). Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology, 167*, 107735. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107735

Freitas, D.L., Antoniazzi, C.T., Segat, H.J., Metz, V.G., Vey, L.T., Barcelos, R.C.,… Burger, M.E. (2015). Neonatal tactile stimulation decreases depression-like and anxiety-like behaviors and potentiates sertraline action in young rats. *International Journal Developmental Neuroscience, 47*, 192–197. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.09.010

Galef, B.G., Marczinski, C.A., Murray, K.A., & Whiskin, E.E. (2001). Food stealing by young Norway rats (Rattus norvegicus). *Journal of Comparative Psychology 115*,16–21.

Genton, P., Ferlazzo, E., & Thomas, P. (2008). Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia, 49*(4), 642-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01467.x

Guilhoto, L.M. (2017). Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics?. *Seizure,* 44, 53–57. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.031

Gulyaeva, N.V. (2017). Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression. *Biochemistry, 82*(3), 301–307. doi: 10.1134/S0006297917030087

Gibb, R.L., Gonzalez, C.L., Wegenast, W., & Kolb, B.E. (2010). Tactile stimulation promotes motor recovery following cortical injury in adult rats. *Behav Brain Res, 214*, 102–107. doi: 10.1016/j.bbr.2010.04.008

Guilhoto, L. M. (2017). Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics?. *Seizure, 44*, 53-57.

Ilbay, G., Dogan, Z.I., Balıkcı, A., Erdogan, S., & Karaoglan Kahilogulları, A. (2022). Effects of Postnatal Caffeine Exposure on Absence Epilepsy and Comorbid Depression: Results of a Study in WAG/Rij Rats. *Brain Sciences, 12*(3), 361. doi: 10.3390/brainsci12030361.

Kang, J. Q., & Macdonald, R. L. (2016). Molecular Pathogenic Basis for GABRG2 Mutations Associated With a Spectrum of Epilepsy Syndromes, From Generalized Absence Epilepsy to Dravet Syndrome. JAMA Neurol. 01; 73(8):1009-16. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0449

Langford, C.B., Bowsher, J. Maloney, J. P., & Lillis, P.P. (1999). Social support: a conceptual analysis. *Journal of Advanced Nursing, 25*, 95-100. doi: 10.1046/j.1365-2648.1997.1997025095.x

Lindgren, L., Westling, G., Brulin, C., Lehtipalo, S., Andersson, M., & Nyberg, L. (2012). Pleasant human touch is represented in pregenual anterior cingulate cortex. *Neuroimage, 59* (4), 3427–3432. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.013

Li, H., Ishikawa, C., & Shig, T. (2018). Effects of postnatal handling on adult behavior and brain mRNA expression of serotonin receptor, brain-derived neurotrophic factor and GABA-A receptor subunit. *International Journal of Developmental Neuroscience, 68*, 17-25. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2018.04.002

Madhav, T.R., Pei, Q., & Zetterstrom, T.S. (2001). Serotonergic cells of the rat raphe nuclei express mRNA of tyrosine kinase B (TrkB), the high-affinity receptor for brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Moleculer Brain Research, 93*, 56–63. doi: 10.1016/s0169-328x(01)00183-8

Marta, I.E., Baldan, S.S., Berton, A.F., Pavam, M., & Paes da Silva, M.J. (2010). The effectiveness of therapeutic touch on pain, depression and sleep in patients with chronic pain: clinical trial. *Rev. Esc. Enferm. USP, 44* (4), 1100–1106. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0080-

Matricardi, S., Verrotti, A., Chiarelli, F., Cerminara, C., & Curatolo P. (2014). Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol, 50*(3), 205-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009

Müller, S.B., (1938). Species. *Tijdschr. Nat. Gesch. Physiol. 5*, 149

Nemeroff, C.B. (2007). The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *Journal of Psychiatric Research, 41*, 189–206. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.008

Olauson, H., Wessberg, j., Morrison, H., & Mcglone, F. (2016). *Affective Touch and the Neurophysiology of CT Afferents* (1). New Yorg: Springer New Yorg, NY..

Onat, F.Y., van Luijtelaar, G., Nehlig, A., & Snead, O.C. (2013). The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Res,103*(2-3), 111-23. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.008

Pariante, C.M. (2006). The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem?. *Journal of Psychopharmacology, 20*, 79–84.

Patel, A.D., Haridas, B., Grinspan, Z.M., & Stevens, J. (2017). Utility of long-term video-EEG monitoring for children with staring. *Epilepsy Behav, 68*, 186-191. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.002

Pearl, P. L. (2018). Epilepsy Syndromes in Childhood. *Continuum (Minneap Minn)*. (1, Child Neurology), 24, 186-209. doi: 10.1212/CON.0000000000000568

Pitkänen, A., & Engel jr, j. (2014). Past and present definitions of epileptogenesis and its treatment. *Neurotherapeutics, 11*, 231–241. doi: 10.1007/s13311-014-0257-2

Rial, D., Lemos, C., Pinheiro, H., Duarte, J.M., Gonçalves, F.Q., Real, J.I.,… Cunha, R.A. (2016). Depression as a glial-based synaptic dysfunction. *Frontiers Cellular Neuroscience, 9*(521), 1-11. doi: 10.3389/fncel.2015.00521

Richards, S., Mychasiuk, R., Kolb, B., & Gibb, R. (2012). Tactile stimulation during development alters behaviour and neuroanatomical Mol Neurobiol organization of normal rats. *Behavioural Brain Research, 231*(1), 86–91. doi: 10.1016/j.bbr.2012.02.043

Roversi, K., de David Antoniazzi, C.T., Milanesi, L.H., Rosa, H.Z., Kronbauer, M., Rossato, D.R.,… Burger, M.E. (2019). Tactile Stimulati on Adulthood Modifies the HPA Axis, Neurotrophic Factors, and GFAP Signaling Reverting Depression-like Behavior in Female Rats. *Moleculer Neurobiology, 56*(9), 6239-6250. doi: 10.1007/s12035-019-1522-5.

Sarkisova, K.Y., Gabova, A.V., Kulikov, M.A., Fedosova, E.A., Shatskova, A., & Morosov, A.A. (2017). Rearing by foster wistar mother with high level of maternal care counteracts the development of genetic absence epilepsy and comorbid depression in WAG/Rij rats. *Doklady Biological Sciences, 473*, 39–42. doi: 10.1134/S0012496617020077

Sarkisova, K.Y., Midzianovskaia, I.S., & Kulikov, M.A. (2003). Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behavioural Brain Research, 144*, 211-226.

Sarkisova, K., & van Luijtelaar, G. (2011). The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression [corrected]. *Prog Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35*(4), 854-76. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.010

Schweinfurth, M.K. The social life of Norway rats (Rattus norvegicus). (2020). *Elife, 9*,54020. doi: 10.7554/eLife.54020

Sherman, D.K., Kim, H.S., & Taylor, S.E. (2009). Culture and social support: neural bases and biological impact. *Prog. Brain Res, 178*, 227–237.

Shilpa, B.M., Bhagya, V., Harish, G., Srinivas Bharath, M.M., & Shankaranarayana Rao, B.S. (2017). Environmental enrichment ameliorates chronic immobilisation stress-induced spatial learning deficits and restores the expression of BDNF, VEGF, GFAP and glucocorticoid receptors. *Prog Neuro-Psycho, 76*, 88–100. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.025

Shirayama, Y., Yang, C., Zhang, J. C., Ren, Q., Yao, W., & Hahimoto, K. (2015). Alterations in brainderived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain regions of a learned helplessness rat model and the antidepressant effects of a TrkB agonist and antagonist. *European Neuropsychopharmacology, 25*(12), 2449-2458. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.002

Sokoloff, G., & Blumberg, M.S. (2001). Competition and cooperation among huddling infant rats. *Developmental Psychobiology, 39*, 65–75.

Takaku S, Yanagisawa H, Watabe K, Horie H, Kadoya T, Sakumi K.… , Poirier, F. (2013). GDNF promotes neurite outgrowth and upregulates galectin-1 through the RET/PI3K signaling in cultured adult rat dorsal root ganglion neurons. *Neurochemistry International, 62*(3), 330–339.

Telle, H. (1966). Beitrag zur Erkenntnis der Verhaltensweise von Ratten, vergleichend dargestellt bei Rattus norvegicus und Rattus rattus. *Zeitschrift für Angewandte Zoologie, 53*, 129–196.

Unterberger, I., Trinka, E., Kaplan, P.W., Walser, G., Luef, G., & Bauer, G. (2018). Generalized nonmotor (absence) seizures-What do absence, generalized, and nonmotor mean?. Epilepsia, 59(3), 523-529. doi: 10.1111/epi.13996

Vincent, M.Y., Hussain, R.J., Zampi, M.E., Sheeran, K., Solomon, M.B., Herman, J.P.,… Jacobson, L. (2013). Sensitivity of depressionlike behavior to glucocorticoids and antidepressants is independent of forebrain glucocorticoid receptors. *Brain Research, 1525,* 1–15. doi: 10.1016/j.brainres.2013.05.031

Yang, J., Harte-Hargrove, L.C., Siao, C.J., Marinic, T., Clerke, R., Ma, Q.,… Hempstead, B.L. (2014). ProBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Rep, 7*(3), 796-806. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.040

Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C.,… Hashimoto, K. (2015). Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behaviors and dendritic changes in mice after inflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 18*(4). doi: 10.1093/ijnp/pyu077

Wakeman, D.R., Redmond jr, D.E., Dodiya, H.B., Sladek jr, J.R., Leranth, C., Teng, Y.D.,… Snyder, E.Y. (2014). Human neural stem cells survive long term in the midbrain of dopamine depleted monkeys after GDNF overexpression and project neurites toward an appropriate target. *Stem Cells Translational Medicine, 3*(6), 692–701. doi: 10.5966/sctm.2013-0208

Weze, C., Leathard, H.L., Grange, J., Tiplady, P., & Stevens, G. (2007). Healing by Gentle Touch Ameliorates Stress and Other Symptoms in People Suffering with Mental Health Disorders or Psychological Stress. *Evid. Based Complement Alternat Med., 4* (1), 115–123. doi: https://doi.org/10.1093/ecam/nel052

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	UĞUR ERYILMAZ
Doğum Yeri ve Tarihi	HATAY 15.06.1995
İletişim Adresi	Beykoz/ İstanbul
Telefon	05319570475
E-posta	ugureryilmaz1@gmail.com
Eğitim Bilgileri	İstanbul Gelişim Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü(2014-2018) Kocaeli Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Mesleki Deneyim/ İşyeri Bilgileri:	Pediatrik Terapi Merkezi, Sense-on(2018-2020), Brainbow(2020-2022)
Yabancı Dil Bilgileri:	İngilizce
Bilimsel Etkinlikler	
Bildiriler:	Gümüş, D., Eryılmaz, U., Balıkçı, E. (2019). Dikkat Dağınıklığı ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Bir Çocukta Ayres Duyu Bütünleme Temelli Ergoterapi Müdahalesinin Etkileri. 1. Uluslararası Katılımlı Duyu Bütünleme Kongresi, İstanbul. Poster bildirimi.
Kurslar:	Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu, 7 Şubat-23 Şubat 2020, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul/Türkiye

EKLER

Ek 1. Deney Hayvanları Kullanım Sertfikası



ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

hadmek
Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ANIMAL RESEARCH LOCAL ETHICS COMMITTEE

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI
CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH

UĞUR ERYILMAZ

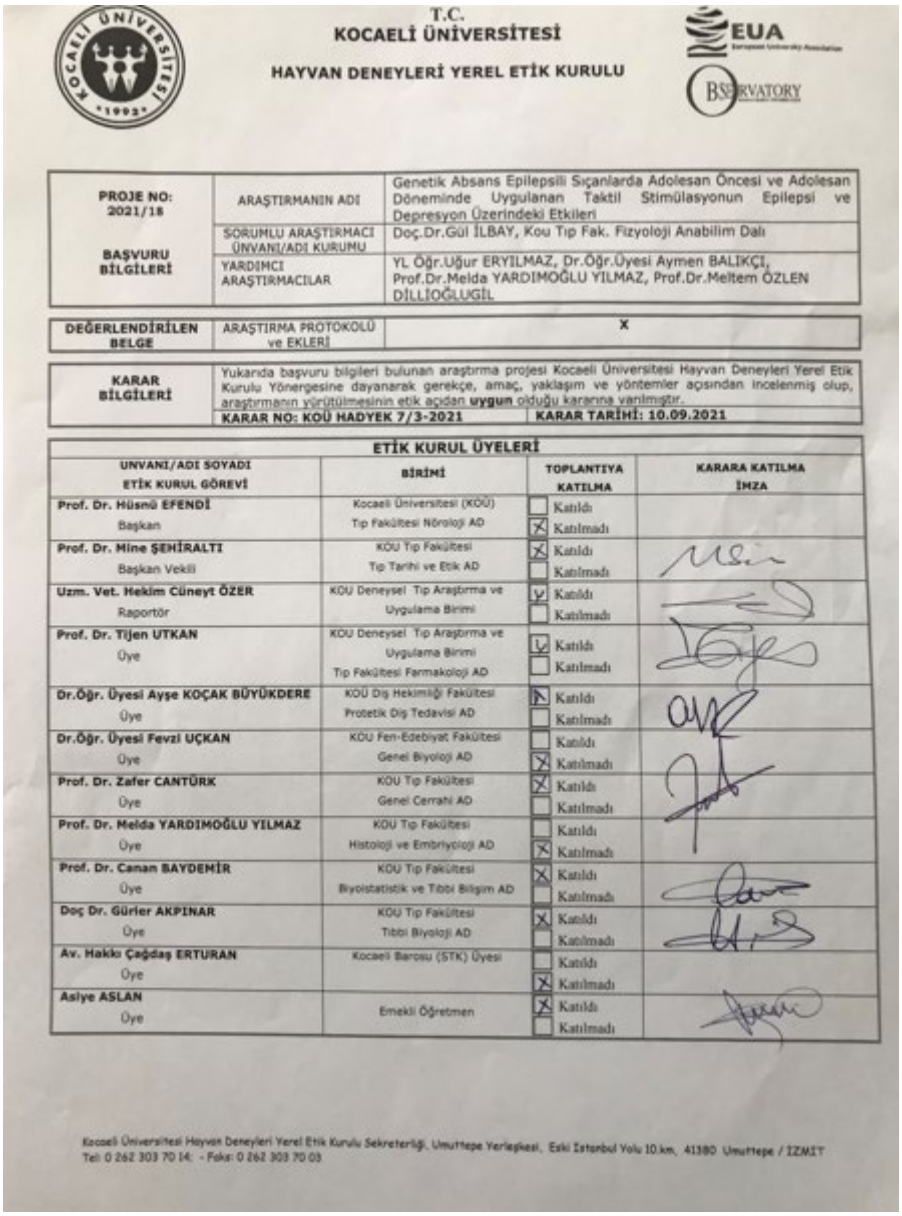
07.02.2020- 23.02.2020 tarihleri arasında Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından İstanbul İlinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.

Has successfully completed the "Certificate of Use of Experimental Animals" course organized by Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University Animal Experiments Local Ethics Committee in İstanbul between 07.02.2020-23.02.2020, and qualified to receive category A certificate.

Prof. Dr. Serap ARBAK
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANI
HEAD OF THE ANIMAL RESEARCH LOCAL ETHICS COMMITTEE

Prof. Dr. Ahmet ŞAHİN
REKTÖR / *RECTOR*

Ek 2. Etik Kurul Onayı



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE NO: 2021/18	ARAŞTIRMANIN ADI	Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Adolesan Öncesi ve Adolesan Döneminde Uygulanan Taktil Stimülasyonun Epilepsi ve Depresyon Üzerindeki Etkileri
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI KURUMU	Doç.Dr.Gül İLBAY, Kou Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	YL Öğr.Uğur ERYILMAZ, Dr.Öğr.Üyesi Aymen BALIKÇI, Prof.Dr.Melda YARDIMOĞLU YILMAZ, Prof.Dr.Meltem ÖZLEN DİLLİOĞLUGİL

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	X

KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri bulunan araştırma projesi Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine dayanarak gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler açısından incelenmiş olup, araştırmanın yürütülmesinin etik açıdan **uygun** olduğu kararına varılmıştır.	
	KARAR NO: KOÜ HADYEK 7/3-2021	**KARAR TARİHİ: 10.09.2021**

ETİK KURUL ÜYELERİ

UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. Mine ŞEHİRALTI Başkan Vekili	KOÜ Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Uzm. Vet. Hekim Cüneyt ÖZER Raportör	KOÜ Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Tijen UTKAN Üye	KOÜ Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Ayşe KOÇAK BÜYÜKDERE Üye	KOÜ Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN Üye	KOÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. Zafer CANTÜRK Üye	KOÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ Üye	KOÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	KOÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilgim AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç Dr. Gürler AKPINAR Üye	KOÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Av. Hakkı Çağdaş ERTURAN Üye	Kocaeli Barosu (STK) Üyesi	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Asiye ASLAN Üye	Emekli Öğretmen	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	

Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Sekreterliği, Umuttepe Yerleşkesi, Eski İstanbul Yolu 10.km, 41380 Umuttepe / İZMİT
Tel: 0 262 303 70 14 - Faks: 0 262 303 70 03

Ek 3. Poster Bildirimi



PS17: Rett Sendromlu Bir Olguda Duyusal Gelişimin Piaget'in Gelişim Teorisi Açısından İncelenmesi
An Investigation of Sensory Integration Development in Terms of Piaget's Development Theory In A Rett Syndrome Case
Esra Karacan, Özge Akmayan, Fatma Şahin, Aymen Balıkçı

PS18: Dikkat Dağınıklığı Ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Bir Çocukta Ayres Duyu Bütünleme® Temelli Ergoterapi Müdahalesinin Etkileri
The Effects of Ayres Sensory Integration® Based Occupational Therapy Intervention on a Child with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder
Duygu Gümüş, Uğur Eryılmaz, Aymen Balıkçı

PS19: Ayres Duyu Bütünleme® Temelli Ergoterapi Müdahalesinin Günlük Yaşamdaki Aktivite Performansı Üzerine Etkisinin İncelenmesi
The Effects of Ayres Sensory Integration® Based Occupational Therapy Intervention on Activity Performance in Daily Life
Münteha İnanıcı, Duygu Gümüş, Aymen Balıkçı

PS20: Serebral Palsi'li Bireylerde Vestibüler Cevaplarının İncelenmesi
Investigation of Vestibular Responses in Individuals with Cerebral Palsy
Çiğdem Çekmece, Aymen Balıkçı

PS21: Hemiparetik Serebral Palsili İki Olguda Duyu Bütünleme ve Praksi Becerilerinin İncelenmesi
Investigation of Sensory Integration and Praxis Skills in Two Cases with Hemiparetic Cerebral Palsy
Aymen Balıkçı, Zeynep İkbal Doğan, Gül İlbay

PS22: Otizm spektrum Bozukluğu olan Çocuklarda Duyusal İşlemleme ile Ebeveyn Stresi Arasındaki İlişki
The Relationship Between Sensory Processing and Parental Stress in Children with Autism Spectrum Disorder
Zeynep Bahadır Ağce, Eminenur Fayda, Barış Metin

PS23: Fiziksel Dinamik Destek ve Duyusal Geri Dönüt Sağlayan Bir Sistemin Ağırlık Aktarma Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
Investigation the Effects of A System that Provides Physical Dynamic Support and Sensory Feedback on Weight Bearing
Melek Vatansever, Aymen Balıkçı, Hüseyin Lekesiz, Safa Şenaysoy

Ek 4. İntihal Raporu



Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Adolesan Dönemde Uygulanan Taktil Stimülasyonun Epilepsi ve Depresyon Üzerindeki Etkileri.

ORİJİNALLİK RAPORU

%5	%5	%0	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	%4
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< 30 words
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		

TEZ DENETLEME LİSTESİ

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

☐Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).

☐Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.

☐Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen şekilde (yazının yönüne dikkat!) ad, program, yıl yazıldı.

☐Onay sayfası uygun şekilde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).

☐Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.

☐Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Romen rakamları konuldu.

☐Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.

☐Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.

☐Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde yazıldı.

☐Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde yazıldı.

☐Ana metin satır aralığı 1,5 olacak şekilde yazıldı.

☐Kaynaklar alfabetik sıralamaya göre yazıldı.

☐Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.

☐Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

☐Lisansüstü eğitim sırasında yapmış olduğu yayınlar ve bildiriler eklendi.

☐Teze ait intihal raporu eklendi.

…… / ….. / 20…. **…… / ….. / 20….**

Yazar **Danışman**

İmza **İmza**