

Pentilentetrazol ile Oluşturulan Tutuşturma (Kindling) Model Epilepside 5HT1 Agonist ve Antagonist'lerinin Beyin TNF-Alfa ve IL1- Beta Düzeyleri Üzerine Etkileri

Effects Of 5ht1 Agonists and Antagonists on Brain Tnf Alpha And Il1 - Beta Levels in the Pentylenetetrazole Kindling Model Epilepsy

Arzuhan ÇETİNDAG ÇILTAŞ¹

ÖZET

Amaç: Epilepsi, nöbet ataklarının ortaya çıkmasına neden olan nöronal hipereksitabilite ve senkronize elektrik deşarjları ile karakterize beyin fonksiyon bozukluğudur. Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin (DA) ve adrenalin gibi diğer birçok nörotransmitter sistemlerin epileptogenez mekanizmasına dahil oldukları bilinmektedir. Nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, epilepsinin patofizyolojisini açıklamak için önemli bir rol oynamaktadır. Beyindeki inflamatuvar sitokin sinyalleri, nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyonu, sinaptik plastisite, dopaminerjik iletim, gibi önemli beyin fonksiyonlarını düzenler ve nörojenez etkiler. Bu çalışmanın amacı, PTZ (pentilentetrazol)-Kindling model epileptik sıçanlarda serotonin 5HT-1 agonist ve antagonistlerinin TNF-alfa (tümör nekroz faktör-alfa) ve IL-1 beta (interlökin-1 beta) markerları üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda 24 adet 240-280gr erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. PTZ kindling modeli epilepsi oluşturmak için sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri 35 mg/kg dozda PTZ enjeksiyonları yapıldı, enjeksiyon yapılan günlerde hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek aşamalar, Racine nöbet ölçeğine göre epilepsi evreleri belirlendi. Daha sonra hayvanlar randomize bir şekilde dört gruba ayrıldı: Kontrol (n = 6) 1ml/ kg SF, 35 mg/ kg PTZ (n = 6), 0.3 mg/ kg 8-OH-DPAT (n = 6) ve 1 mg/kg WAY-100135 (n = 6) intraperitoneal olarak uygulandı. İşlemden sonra beyin dokuları hayvanlardan çıkarıldı. Veri analizleri Windows için SPSS Sürüm 21.0 ile yapıldı ve tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: İL1-β ve TNF-alfa sonuçları gruplar arasında değerlendirildi. PTZ grubu kontrol grubuna göre İL1-β seviyesini değiştirmede (p >0.05), bununla birlikte 8-OH-DPAT ve WAY-100135 grupları PTZ ile karşılaştırıldığında İL1-β düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Benzer şekilde PTZ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF- alfa seviyesini değiştirmede ve 8-OH-DPAT, WAY-100135 grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

Sonuç: PTZ kaynaklı (kindling) model epilepside 8-OH-DPA (5HT-1 agonist) ve WAY-100135 (5HT-1 antagonist) grupları ile tedavi TNF- alfa ve İL1-β düzeylerinde bir etki göstermemesine rağmen epilepsi tedavisinde yeni terapötik yaklaşımı araştırmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsy, Pentylenetetrazole, Inflammation, Serotonin, TNF- alfa, İL1-β

ABSTRACT

Objective(s): Epilepsy is a brain dysfunction characterized by neuronal hyperexcitability and synchronized electrical discharges that cause seizures to occur. Many other neurotransmitter systems such as Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), dopamine (DA) and adrenaline are known to be involved in the mechanism of epileptogenesis. Neuroinflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction play an important role in explaining the pathophysiology of epilepsy. Inflammatory cytokine signals in the brain regulate important brain functions such as neurotransmitter metabolism, neuroendocrine function, synaptic plasticity, dopaminergic transmission, and also affect neurogenesis. This study aimed to investigate the effect of serotonin 5HT-1 agonists and antagonists on TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) and IL-1 beta (interleukin-1 beta) markers in PTZ (Pentylenetetrazol)-Kindling model epileptic rats.

Materials and Methods: Twenty-four male Wistar albino rats of 240-280gr were used in our study. PTZ injections were done on rats on Mondays, Wednesdays, and Fridays at a dose of 35 mg/kg to create PTZ kindling model epilepsy, then, on the days of injection, the animals' behavior was observed for 30 minutes, and the stages of epilepsy were determined according to the Racine seizure stages. The animals were then divided into four groups in a randomized way: Control (n = 8) 1ml/ kg SF, 35 mg/

¹Dr. Öğr. Üye., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, acetindag@cumhuriyet.edu.tr



kg PTZ (n = 8), 0.3 mg/ kg 8-OH-DPAT (n = 8) and 1 mg/kg WAY-100135 (n = 8), which were intraperitoneal administered. After the procedure, brain tissues were dissected from the animals. Data analyses were done with SPSS for Windows version 21.0 and evaluated using one-way variance analysis (ANOVA).

Results: Between the groups, IL1- β and TNF-alpha results were evaluated. The PTZ group did not change the level of IL1- β compared to the control group ($p>0.05$), however, there was no statistically significant difference in IL1- β levels between 8-OH-DPAT and WAY-100135 groups ($p>0.05$). Similarly, PTZ did not change the TNF-alpha level compared to the control group, and there was no statistical difference when 8-OH-DPAT, WAY-100135 groups were compared with the PTZ group ($p>0.05$).

Conclusion: In PTZ kindling epilepsy, the treatments in the 8-OH-DPA (5HT-1 agonist) and WAY-100135 (5HT-1 antagonist) groups showed no effect at TNF-alpha and IL1- β levels, despite this, more studies are needed to investigate the new therapeutic approach to treat epilepsy.

Keywords: Epilepsy, Pentylenetetrazole, Inflammation, Serotonin, TNF- alpha, IL1- β

1. GİRİŞ

Enflamasyonun, akut ve kronik nörolojik bozuklukların patogeneze katıldığı bilinmektedir. Epilepsi ve nöbet kaynaklı beyin hasarının patogenezinde inflamasyonun katılımı son zamanlarda daha ön plana çıkmıştır (Choi-Koh 2008: 1-18). Epileptik hastalar ve hayvan modelleri üzerine yapılan son çalışmalar, bağışıklık sistemi anormallikleri, epilepsi ve sitokinler arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermiştir (Li, vd. 2011:249). Bağışıklık sistemi ve ilişkili inflamatuvar reaksiyonlar da epileptogenezde önemli bir rol oynayabilir (Mehler, vd. 1997: 357-365). Beyindeki enflamasyon bir dizi molekülün varlığı ile (sitokinler ve yerleşik iltihap araçları) veya fizyolojik koşullarda zor tespit edilebilen bir durumdur (Akira, vd.2001:675-80;Vezzani-Granata 2005: 1724-43). Bu veriler, epileptogenez olarak bilinen ve nöbetlerin başlaması dâhil olmak üzere inflamasyonun epilepsi üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Vezzani- Baram 2007: 45-50; Gumus, vd. 2017: 652-658)

Sitokinler, bağışıklık sisteminin neredeyse tüm hücreleri tarafından üretilen çözünür araçlardır ve birçok hücrenin ve bağışıklık sisteminin aktivitesini düzenler (Gumus, vd. 2017: 652-658). Genel olarak, sitokinler bir antijenik uyarana yanıt olarak hızla sentezlenir ve salgılanır. Pro-enflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) epileptik patofizyolojiyi çeşitli şekillerde etkiler; glutaminerjik iletimin modülasyonu, Src tirozin kinazın aktivasyonu yoluyla N-Metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör fonksiyonunun güçlendirilmesi ve GABAerjik nörotransmisyonun değiştirilmesi (Mlodzikowska, vd.2007:129-138; Viviani, vd. 2003:8692; Roseti, vd. 2015:311). IL1- β , hem klinik hem de klinik öncesi araştırmalardan elde edilen veriler, bu sitokinin epilepside rol oynadığını göstermektedir (Rijkers, vd. 2009: 258-71).

IL-1 sitokinleri insan merkezi sinir sisteminde yapısal olarak çok düşük seviyelerde eksprese edilir. IL-1 α , IL-1 β veya IL-1Ra knockout farelerde hiçbir fizyolojik veya gelişimsel kusur gösterilmemiştir. Bununla birlikte, bazı patolojik durumlar altında IL-1 sitokinleri sıklıkla beyinde yükselir. Örneğin, nöbetler IL-1 β ekspresyonunu artırır. Bu maddelerin ayrıca eksitotoksisite, oksidatif stres ve nöroendokrin sistemlerin modülasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir (de Simoni, vd. 2000: 2623-2633). Bu nedenle, IL-1 β 'nin epileptojenik potansiyeli doğrudan

nörotoksisiteden bağımsız gibi görünmektedir. Prokonvülsif mekanizmalarla ilgili olarak IL-1 β , nöbet duyarlılığını arttırmak için sadece nitrik oksit oluşumunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda nöronal uyarılabilirliği de arttırabilir: GABA (A) reseptörlerini doğrudan inhibe eder, NMDA reseptör fonksiyonunu artırır ve K⁺ akışını inhibe eder (Zhu, vd. 2006: 107-116).

Merkezi sinir sisteminde, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) iki reseptörü tarafından (p55 ve p75) aktive edebilir ve hücre sinyal yollarını modüle edebilir (Mukai, vd.2009:1221-29). P55 reseptörü, programlanmış hücre ölümünün aktivasyonuna sağlarken, p75 reseptörleri, nükleer faktör Kappa B (NF-kB) sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir (Sheng, vd. 2005: 1233-1241).

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi diğer pro-enflamatuvar sitokinlerle birlikte, IL-1 β enfeksiyona yanıt olarak akut inflamasyonu indükleyebilir (Lonnemann, vd. 1989:1531-36). Tümör nekrozis faktör (TNF- α) transkripsiyonu nükleer faktör (NF-kB) tarafından kontrol edilen bir sitokindir. Doğal ve edinsel immünite, hücre çoğalması ve apoptozis gibi birçok olayda önemli rol oynamaktadır (Tracey, vd. 2008:249-79). TNF- α 'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyon varlığında veya doku hasarında 4- 8 saat içinde TNF artışı meydana geldiği, 16- 24 saatte içinde en yüksek seviyeye ulaştığı ve uyarının sürekliliğine göre üretilmeye devam ettiği rapor edilmektedir (Neta, vd. 1987:1861).

Bu çalışmadaki amacımız, PTZ-Kindling model epileptik sıçanlarda serotonin 5HT-1 agonist ve antagonistlerinin TNF- α ve IL1- β markerları üzerine etkisi araştırmaktır.

2. MATERYAL-METOT

2.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Yerel Etik Kurulun (Karar No:2020/283) onayı ile Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı yetişkin erkek, 230-250 g ağırlığında, Wistar albino (n = 24) kullanılmış. Tüm hayvanlar standart bir laboratuvar diyetiyle beslendi ve istedikleri zaman su içebildiler. Sıçanlar kafeslerde normal aktivite, 22 \pm 2 ° C, nem (% 50-70) ve gece / gündüz 12 saat kapasitelidir. Tüm hayvanlar, sağlıklı olup olmadıklarına



karar vermek için çalışmadan birkaç gün önce gözlem altında tutuldu.

2.2. İlaç yönetimi

Pentilentetrazol (PTZ) fizyolojik salin içinde çözüldü. 8-OH-DPAT ve WAY-100135 ilaçlar dimetilsüfoksit (DMSO) çözeltilisinde çözüldü. İlaçlar Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, ABD'den satın alındı. TNF- α ve IL1- β Elisa kitleri Santa Cruz Biotechnology'den sağlanmıştır. Çözeltiler deney günlerinde taze olarak hazırlandı.

2.3. PTZ -Kindling Epilepsi Protokolü

PTZ kindling modeli epilepsi oluşturmak için sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri 35 mg/kg dozda toplam 15 kez PTZ enjeksiyonları yapıldı. PTZ enjeksiyonu sonrası hayvanlar üstü açık Geffaf pleksiglas (50x40x40 cm boyutlarında) kafeslere konuldu ve hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek Racine skalasına göre epilepsi evreleri belirlendi ve toplamda 3 kez evre 5 nöbeti geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edildi.

2.4. Deney grupları

Pentilentetrazol (PTZ) kindling modeli ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda 5 HT1 agonist ve antagonistlerin etki mekanizmalarını araştırmak için sıçanlar 4 gruba ayrılmıştır.

Gruplar	Hayvan sayısı (n)
1 Kontrol	6
2 PTZ	6
3 8-OH-DPAT (5-HT1 agonist)	6
4 WAY-100135 (5-HT1 antagonist)	6
Toplam	24

2.5. Deneysel prosedür

PTZ kindling modeli epilepsi oluşturmak için sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri 35 mg/kg dozda PTZ enjeksiyonları yapıldı, enjeksiyon yapılan günlerde hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek Racine skalasına göre epilepsi evreleri belirlendi ve üç kez ardışık evre 5 nöbeti geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edildi. Racine kriterlerine göre davranışa bağlı nöbet evreleri: 0=Hiç nöbet yanıtı yok; 1=Hareketsizlik, göz kapanması, kulak oynatılması, bıyık oynatılması, koklama hareketi, fasyal klonus; 2=Daha ağır fasyal klonusa baş sallanması eklenmesi; 3=Ön ekstremiteleden birinin klonusu, şahlanma yok; 4=Bilateral ön ekstremitelere klonusu, şahlanma var; 5=Şahlanma ve jeneralize klonik nöbetten dolayı bir taraf üzerine düşme.

I. Kontrol grubu: Bu gruptaki sıçanlara 1 ml/kg serum fizyolojik (SF) i.p enjekte edildi.

II. Pentilentetrazol (PTZ) grubu: PTZ grubundaki sıçanlara 1 ml/kg dozda serum fizyolojik (SF) enjeksiyonundan 30 dakika sonra PTZ (35 mg/kg, i.p, SigmaAldrich) enjekte edilmiştir.

III.8-OH-DPAT grubu: Bu gruptaki sıçanlara, bir 5-HT1 agonist olan 8- hidroksi(OH)-dipropilaminotetralin

(DPAT) (0,3 mg/kg, i.p, Sigma-Aldrich) enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg) verilmiştir

IV. WAY-100135 grubu: WAY-100135 (5-HT1 antagonist, Sigma-Aldrich) 1 mg/kg dozda i.p olarak verilmiştir. İlaç uygulamasından 30 dakika sonra PTZ (35 mg/kg) enjekte edilmiştir.

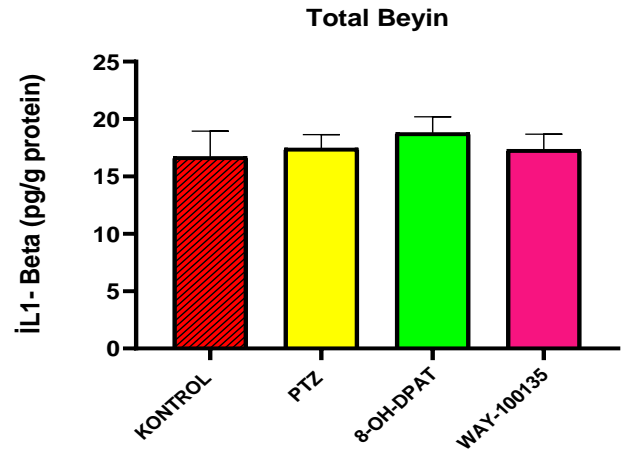
Deney protokolü tamamlandıktan 2 saat sonra, tüm deney hayvanları dekapitasyon (servikal dislokasyon) ile sakrifiye edildi. Beyin dokuları hemen çıkarıldı ve her bir örnekteki TNF- α ve IL1- β düzeyleri Elisa kit ile ölçülmesi için homojenizasyondan sonra santrifüje edilip -80 oC'de dondurulması sağlandı.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm deneysel sonuçlar Ort. \pm SH (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edilecektir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı (SPSS forwindowsvers. 22) kullanılacaktır. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında varyans analizi (Oneway ANOVA) kullanılacak ve gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ise Tukey HSD (post-hoc test) ile tespit edilecektir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 düzeyinde tanımlanacaktır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

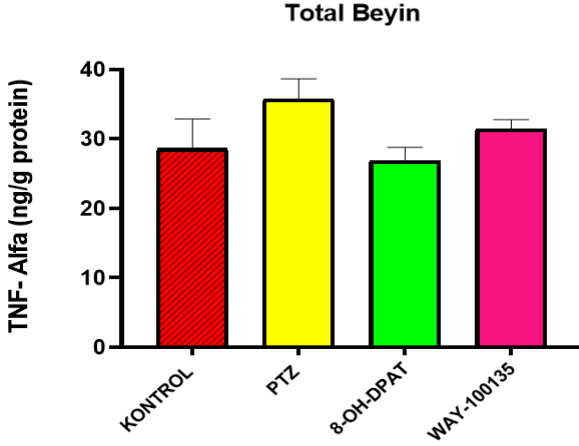
Gruplar arasında İL1- β seviyeleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 1).



Şekil 1. PTZ, 8-OH-DPAT ve WAY-100135 i.p. ilaç uygulamalarından sonra sıçanlarda total beyin İL1- β seviyeleri üzerindeki etkisi. Sonuçlar her grupta 6 hayvan için ortalama \pm SD olarak ifade edildi. p>0.05, Kontrol Grubu İle Karşılaştırıldığında

TNF- α seviyesi, kontrol grubu göre PTZ grubunda bir artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05), 8-OH-DPAT ve WAY-100135 grupları PTZ grubu

ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)(Şekil2).



Şekil 2. PTZ, 8-OH-DPAT ve WAY-100135 i.p. ilaç uygulamalarından sonra sıçanlarda total beyin TNF- α seviyeleri üzerindeki etkisi. Sonuçlar her grupta 6 hayvan için ortalama \pm SD olarak ifade edildi. . $p>0.05$, Kontrol Grubu İle Karşılaştırıldığında

Epilepsi ile ilgili araştırmalar ilerlemesine rağmen, önemli sayıda hasta tedavi altında bile konvulsif atakların nüksünü göstermektedir. Bu nedenle, yeni tedavilerin geliştirilmesi için epilepsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması önemlidir. Bu bağlamda, nöbetlerin ortaya çıkmasının çeşitli proenflamatuar proteinlerin gen ekspresyonunda bir artışa neden olabileceği ve nörolojik hasara yol açabileceği bildirilmiştir. (Alapirtti, vd. 2009:97; Gouveia, vd. 2015:300-305). Bununla birlikte, serotonin geri alım inhibitörleri ile yapılan birçok çalışmada sinaptik 5-HT seviyelerinin artırılması sonucunda nöbetlerin azaldığı ve nöbet eşliğinin arttığı gösterilmiştir (Bahremand-Payandemehr, 2011:122-127). Hayvan çalışmalarında, nöbet indüklemek için yaygın olarak kullanılan bileşiklerden biri PTZ'dir (de Oliveira, vd. 2016:26-31). Önceki çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda PTZ enjeksiyonu sıçanlarda nöbet ataklarının gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Nöroinflamasyon epileptik beyinde bulunur, nöbetleri şiddetlendirir veya sıklığını artırır. Öte yandan, sistemik inflamasyon, iyonik ve nörotransmitter homeostazi kaybı nedeniyle epileptiformda nöronal dışarıya neden olabilir (Marchi, vd. 2014:55-64) Bu bağlamda, interlökin IL1- β , IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuar sitokinler çalışmalarda büyük ilgi görmüştür (Vieira, vd. 2016:107-113). Bu çalışmada da 8-OH-DPAT ve WAY-100135'in kronik epilepsi indüksiyonundan sonra sıçanların total beyin dokusunda IL1- β ve TNF- α pro-enflamatuar sitokin seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirdik. Total beyinde, 5 HT-1 agonist ve antagonistinin değerlendirilen sitokinler üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır. Bu sonuç, 5 HT-1 agonist ve antagonistlerinin, total beyinde hem IL1- β hem de TNF- α düzeylerini etkilememesi bu etkide başka bir mekanizmanın varlığını düşündürmektedir ancak beyinin

hipokampus ve korteks gibi daha spesifik bölgelerindeki pro-inflamatuar sitokin seviyelerine bakılarak 5 HT-1 agonist ve antagonistlerinin konvülzan veya anti-konvülzan bir etki gösterebileceğini öne sürmektedir.

Seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olan sertralinin 25 mg/kg dozu PTZ ile oluşturulan akut epileptik modelde sıçanların hipokampusunda IL1- β ve TNF- α sitokinlerini azaltmıştır (Sitges, vd. 2014:5-8). Nöbet de dâhil olmak üzere birçok nörolojik bozukluğun periferik inflamasyon ile şiddetlenebileceği bilinmektedir. Periferik inflamasyon, mikroglia aktivasyonu ve beyindeki IL1- β , IL-6 ve TNF- α dâhil pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi ile nöroinflamasyonu indükleyebilir (Ho, vd.2015:46). TNF- α dâhil olmak üzere çok sayıda sitokin, nöronal ve glial fonksiyon üzerinde etkilere sahip olup, nörotoksositeye neden olabilir (Dey, vd. 2016: 463–484). Bu veriler, çevresel enflamatuar sitokinlerin salınmasının kan-beyin bariyeri bozarak merkezi sinir sisteminin uyarılabilirliğini artırdığı ve nöbet tetiklemesine ve epilepsinin oluşmasına katkı sağladığı fikrini desteklemektedir (Marchi, vd. 2014:55-64).

Kronik epilepsi hayvan modelinde, korteks ve hipokampusta IL-1 β ekspresyonu arttığı gösterilmiştir. Korteks ve hipokampus en geniş postiktal nöron hasarını gösteren beyin bölgeleridir. Çoğu çalışma IL-1 β için prokonvulsif etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Kainik asit içeren kemirgen epilepsi modellerinde, IL1- β 'nin intrahipokampal enjeksiyonu hem elektrografik hem de davranışsal nöbet aktivitesini kötüleştirilmiş ve uzatmıştır (Vezzani, vd. 2002:1724).

Başka bir çalışmada ise PTZ kindling model epileptik sıçanlarda diklofenak sodyum, hipokampusta interlökin-6 ve TNF- α düzeylerini düşürmüştür. Fakat diklofenak sodyum kortekste iIL1- β ve TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Vieira, vd. 2016:107-113). Bizim çalışmamızda da 8-OH-DPAT ve WAY-100135 ile tedavi edilen grupların total beyin dokusunda IL1- β ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Holtman ve ark. (2013), pilokarpın ile indüklenen status epileptikustan sonra IL-6'nın arttığı, ancak bu modelde IL1- β seviyelerinde değişiklik olmadan yakın tarihli bir çalışmada da benzer bulgular bulmuşlardır. Lehtimäki ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmaya göre, nöbetlerden sonra hastaların beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeyleri artmış ve nöbetler tekrarlandığında IL-6 seviyeleri daha da yükselmiştir. Sıçanlarda kainik asite bağlı status epileptikusta, IL1- β 'ya ek olarak, IL-6 ve TNF- α santral sinir sisteminde upregüle edildiğini göstermiştir (Minami, vd.1991:593-8).

Birkaç çalışma TNF α 'nın muhtemelen konsantrasyona bağlı bir şekilde davrandığını göstermektedir. TNF α 'nın Shigella aracılı nöbetlerde düşük konsantrasyonlarda prokonvulsif bir rol oynadığı gösterilmiştir, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda antikonvulsif bir etki göstermiştir (Yuhas, vd. 2003:2288). Ayrıca, TNF- α 'nın pikomolar in vitro konsantrasyonlarının etkili bir şekilde p55 yolunu tetikleyebildiği bildirilmiştir. p75 aktivasyonu önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlar gerektirmektedir. Bu nedenle, düşük TNF- α konsantrasyonları baskın olarak p55 yoluyla prokonvulsif etkileri aktive edebilirken, yüksek TNF- α



konsantrasyonları p75 yolu boyunca antikonvülsif bir rol oynayabilir (Grell, vd. 1998:570-5). Bizim çalışmamız ise doz çalışması olmadığı için TNF- α 'nın prokonvülsif ve antikonvülsif etkileri görülmemiş olabilir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTZ kaynaklı (kindling) model epilepside 8-OH-DPA (5HT-1 agonist) ve WAY-100135 (5HT-1 antagonist) grupları ile tedavi TNF- α ve İL1- β düzeylerinde bir etki göstermemesine rağmen çalışmalar epileptik nöbetlerin sitokinlerin üretimini tetikleyebildiği ve bunun da epilepsilerin patogenezi ve seyrini etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmalarda da odak çoğunlukla İL1- β (interlökin-1beta), IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa) üzerindedir bütün bunlara ek olarak epilepsi tedavisinde yeni terapötik yaklaşımı araştırmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

Akira, S., Takeda, K. ve Kaisho, T. (2001). Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2:675–80

Alapirtti, T., Rinta, S., Hulkkonen, J., Makinen, R., Keranen, T. ve Peltola, J. (2009). Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: a video-EED study. *J. Neurol. Sci.* 280: 97

Asgharzadeh, F., Hosseini, M., Bargi, R., Soukhtanloo M., Behesht, F., Mohammad, Z. ve Anaeigoudari, A. (2019). Effect of Captopril on Brain Oxidative Damage in Pentylendetrazole-Induced Seizures in Mice. *Pharmaceutical Sciences*, 25(3), 221-226.

Bahremand, A. ve Payandemehr, B. (2011). The role of 5-HT(3) receptors in the additive anticonvulsant effects of citalopram and morphine on pentylendetrazole-induced clonic seizures in mice. *Epilepsy Behav.*, 21(2):122–127.

Bazzoni, F. ve Beutler, B. (1996). The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *The New England journal of medicine*, 334:1717-25.

Choi, J. ve Koh, S. (2008). Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J*, 49:1-18

De Oliveira, CC., de Oliveira, CV., Grigoletto, J., Ribeiro, LR., Funck, VR. ve Grauncke, ACB. (2016). Anticonvulsant activity of β -caryophyllene against pentylendetrazol-induced seizures. *Epilepsy Behav*, 56:26-31.

De Simoni, M.G., Perego, C., Ravizza, T., Moneta, D., Conti, M., Marchesi, F., et al. (2000). Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci*, 12: 2623-2633

Dey, A., Kang, X., Qiu, J., Du, Y. ve Jiang, J. (2016). Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside. *Trends Pharmacol. Sci*, 37 (6): 463–484.

Dinarello, CA. (1998). Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International reviews of immunology*, 16:457-99.

Gouveia, T.L., Vieira de Sousa, P.V., de Almeida, S.S., Nejm, M.B., Vieira de Brito, J.M., Cysneiros, R.M., de Brito, M.V., Salu, B.R., Oliva, M.L. ve Scorza, F.A. (2015). High serum levels of proinflammatory markers during epileptogenesis. Can omega-3 fatty acid administration reduce this process? *Epilepsy Behav*, 51:300–305.

Grell, M., Wajant, H., Zimmermann, G. ve Scheurich, P. (1998). The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci*, 95:570–5.

Gumus, E., Taskiran, A.S., Toptas, H.A., Güney, Ö., Kutlu, R., Gunes, H., Ozdemir, E. ve Arslan, G. (2017). Effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor tenoxicam on pentylendetrazole-induced epileptic seizures in rats. *Cumhuriyet Med J*, 39: 652-658

Ho, Y.-H., Lin, Y.-T., Wu, C.-W.J., Chao, Y.-M., Chang, A.Y. ve Chan, J.Y. (2015). Peripheral inflammation increases seizure susceptibility via the induction of neuroinflammation and oxidative stress in the hippocampus. *J. Biomed. Sci*, 22 (1), 46.

Holtman, L., Van Vliet, E.A., Aronica, E., Wouters, D., Wadman, W.J. ve Gorter, J.A. (2013). Blood plasma inflammation markers during epileptogenesis in post-status epilepticus rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 54:589–595

Lehtimäki, K.A., Keränen, T., Huhtala, H., Hurme, M., Ollikainen, J., Honkaniemi, J., Palmio, J. ve Peltola, J. (2004). Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J. Neuroimmunol*, 152:121–125.

Li, G., Bauer, S.; Nowak, M.; Norwood, B.; Tackenberg, B.; Rosenow, F.; Knake, S.; Oertel, W.H. ve Hamer, H.M. (2011). Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 20: 249

Lonnemann, G., Endres, S., Van der Meer, J.W., Cannon, J.G., Koch, K.M. ve Dinarello, C.A. (1989). Differences in the synthesis and kinetics of release of interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor from human mononuclear cells. *Eur. J. Immunol.* 19:1531–1536.

Marchi, N., Granata, T. ve Janigro, D. (2014). Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci*, 37 (2): 55–65.

Mehler, M.F. ve Kessler, J.A. (1997). Hematolymphopoietic and inflammatory cytokines in neural development. *Trends Neurosci*, 20 :357-365

Minami, M., Kuraishi, Y. ve Satoh, M. (1991). Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1 beta, IL-6, TNF alpha and LIF in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 176(2):593–8.

Młodzikowska-Albrecht, J., Steinborn, B., ve Zarowski, M. (2007). Cytokines, epilepsy and epileptic drugs--is there a mutual influence?. *Pharmacol. Rep*, 59: 129-138



- Mukai, Y., Shibata, H., Nakamura, T., Yoshioka, Y., Abe, Y., Nomura, T., et al. (2009). Structure–function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant. *J Mol Biol*, 385: 1221-1229
- Neta, R., Oppenheim, J.J. ve Gillis, S. (1987). The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1.5. *Immunol*, 139:1861.
- Rijkers, K., Majoie, H.J., Hoogland, G., Kenis, G. ve De Baets M, Vles JS. (2009). The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol*. 216:258–71
- Roseti, C., van Vliet, E.A., Cifelli, P., Ruffolo, G., Baayen, J.C., Di Castro, M.A., Bertolini, C., Limatola, C., Aronica, E. ve Vezzani, A. (2015). GABAA currents are decreased by IL-1 β in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis. *Neurobiol. Dis*, 82 :311
- Sheng, W.S., Hu, S., Ni, H.T., Rowen, T.N., Lokensgard, J.R. ve Peterson, P.K. (2005). TNF alpha-induced chemokine production and apoptosis in human neural precursor cells. *J Leukoc Biol*, 78: 1233-1241
- Sitges, M., Gomez, CD. ve Aldana, BI. (2014). Sertraline reduces IL-1 β and TNF- α mRNA expression and overcomes their rise induced by seizures in the rat hippocampus. *PLoS One*, 9(11).
- Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E.H., Salfeld, J.G. ve Tak, P.P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology Therapeutics*, 117: 244-79.
- Vezzani, A. ve Baram, T.Z. (2007). New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr*, 7: 45-50.
- Vezzani, A., Moneta, D., Richichi, C., Aliprandi, M., Burrows, S.J., Ravizza, T., et al. (2002). Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*, 43: 30-35.
- Vezzani, A. ve Granata, T.(2005). Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 46: 1724-43.
- Vieira, V., Glassmann, D., Marafon, P., Pereira, P., Gomez, R. ve Coitinho, A.S. (2016). . Effect of diclofenac sodium on seizures and inflammatory profile induced by kindling seizure model. *Epilepsy Res*, 127:107–113.
- Viviani, B., Bartesagh, S., Gardoni, Ī.F., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfa, T., Binaglia, M., Corsini, E., Di Luca, M. ve Galli, C. (2003). Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J. Neurosci*, 23:8692.
- Yuhas, Y., Weizman, A. ve Ashkenazi, S.(2003). Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Inf Immun*, 71:2288–91.
- Zhu, G., Okada, M., Yoshida, S., Mori, F., Ueno, S., Wakabayashi, K., et al. (2006). Effects of interleukin-1beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res*, 71: 107-116