



ARAŞTIRMA

F.Ü. Sağ. Bil. Tıp. Derg.
2024; 38 (3): 241 - 246
http://www.fusabil.org

Ömer Faruk KALKAN^{1, a}
Osman AKTAŞ^{1, b}
Zafer ŞAHİN^{1, c}
Abdulhamit YILDIRIM^{2, d}
Selcen AYDIN ABİDİN^{3, e}
Ali Faruk ÖZYAŞAR^{1, f}
İbrahim UZUN^{2, g}
İsmail ABİDİN^{3, h}

¹ Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

² Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Maçka Meslek Yüksek
Okulu,
Veterinerlik Bölümü,
Trabzon, TÜRKİYE

¹ Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7574-1183

^b ORCID: 0000-0001-7647-2037

^c ORCID: 0000-0001-7982-7155

^d ORCID: 0000-0003-0859-7289

^e ORCID: 0000-0002-5843-5539

^f ORCID: 0000-0002-5396-9486

^g ORCID: 0000-0002-8382-419X

^h ORCID: 0000-0003-2510-9718

Geliş Tarihi : 04.04.2024

Kabul Tarihi : 30.07.2024

Yazışma Adresi

Ömer Faruk KALKAN
Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon - TÜRKİYE

ofkalkan@ktu.edu.tr

Santral Alarin Enjeksiyonunun Erkek Sıçanlarda Toplam Elektroensefalografi (EEG) VE EEG Bantlarına Etkisi: *In vivo* Elektrofizyolojik Çalışma

Amaç: Beslenme ve su alımı gibi fizyolojik süreçlerde rol oynayan ve nöronlar arası iletimi modüle eden etkisi bilinen alarinin kortikal uyarılmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı santral alarin enjeksiyonunun kortikal aktiviteye olası etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 14 erkek Wistar albino sıçan, sham ve 1 nmol santral alarin grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm gruplara ketamin/ksilazin (90/10 mg/kg) anestezisi altında 70 dakikalık kayıt yapıldı. Her iki grupta da 10 dakika bazal kayıt alındıktan sonra enjeksiyon yapıldı. Serum fizyolojik ve alarin enjeksiyonunu takiben 60 dakika daha kayıt alındı. Elde edilen Elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarından, toplam EEG güç spektrumu, EEG dalgalarının mutlak güç ve göreceli güç spektrumu analizi yapıldı.

Bulgular: Alarin uygulaması toplam EEG gücünü değiştirmedir. Beta ve gama dalgalarının mutlak gücünü artırırken, beta, teta ve gama dalgalarının toplam EEG'deki göreceli gücünü de artırdı.

Sonuç: 1 nmol santral alarin uygulaması, bazal beyin aktivitesinin toplam gücünü değiştirmeyen EEG dalgaları üzerinde modülatör etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Alarin, EEG, beyin dalgaları, sıçan

Effects of Central Alarin Injection on Total Electroencephalography (EEG) and EEG Bands in Male Rats: An *in vivo* Electrophysiological Study

Objective: Neuropeptide alarin, known for its modulatory effect on neuronal transmission, involves in many physiological processes such as nutrition and water intake. However its role in cortical activity is not fully understood yet. The aim of this study is to investigate the possible effect of central alarin injection on cortical activity.

Materials and Methods: Fourteen male Wistar albino rats were divided into two groups: Sham and 1 nmol central alarin. All groups were subjected to 70 minutes of recording under ketamine/xylazine (90/10 mg/kg) anesthesia. After obtaining 10 minutes of baseline recording in both groups, injections were performed. Another 60 minutes of recording were performed after physiological saline and alarin injection. From the obtained Electroencephalography (EEG) recordings, analysis was performed on the total EEG power spectrum, absolute power, and relative power spectrum of EEG waves.

Results: Alarin application did not alter total EEG power. While it increased the absolute power of beta and gamma waves, it also increased the relative power of beta, theta, and gamma waves in the total EEG.

Conclusion: Injection of 1 nmol central alarin does not alter the overall effect of basal brain activity, but it has a modulatory effect on EEG waves.

Key Words: Alarin, EEG, brain waves, rat

Giriş

Nöropeptitler, nörotransmitterlerle birlikte merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından sinirsel iletişim için kullanılan kimyasal habercilerdir (1). Nörotransmitterlerin sinyal süreçleriyle karşılaştırıldığında nöropeptitler daha hassas ve yaygın etkiye sahiptirler (2). Bu fizyolojik özelliklerin bir sonucu olarak nöropeptitler MSS üzerinde daha çok modülatör etkinlik göstermektedir (3). Nöropeptitler; beslenme, öğrenme ve hafıza, uyku uyanıklık döngüsü, su alımı vb. pek çok MSS fonksiyonunda kritik öneme sahiptir (4). Fizyolojik katkılarının yanı sıra patolojik süreçlerde de kritik öneme sahiptirler (5). Demans, kronik ağrı, epilepsi ve nöbetler bu patolojik bozukluklara örnek olarak verilebilir (5).

Alarin, galanin peptid ailesine ait, 25 aminoasitlik bir nöropeptittir (6). Galanin benzeri peptitler (GALP) geninin bir varyant transkripti olup, MSS ve periferik sinir sisteminde yaygın bir biyoaktiviteye sahiptir (7). Alarin, beslenme ve su alımı gibi fizyolojik süreçlerdeki katkısını hipotalamus ve hipofiz bezindeki ilgili yolaklarını aktive ederek gerçekleştirir (8). Alarinin bilinen otonom katkısının yanı sıra ekstra hipotalamik etkileri de vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, alarinin depresyonda düzenleyici etkilere sahip olduğunu ve potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (9). Alarinin hücresel etkilerini araştıran bir çalışmada, alarinin, otofajiyi zayıflatmak için

siklik adenozin monofosfat/protein kinaz-A sinyal yolunu inhibe ederek miyokardiyal hipertrofiyi düzenlediği gösterilmiştir (10). Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklarda dolaşımdaki alarin düzeylerinin değiştiği ile ilgili çalışmalarda mevcuttur (11). Alarin, galanin peptid ailesine ait olmasına rağmen, galanin reseptör aktivasyonu yoluyla biyolojik işlevini sergilememektedir (12). Alarinin mevcut tanımlanmış bir reseptörü bilinmemesine rağmen yapılan son bir çalışmada, TrkB (tropomyosin ile ilişkili kinaz B) reseptörü aracılı ERK (hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz) ve AKT (protein kinaz B) sinyal yollarını hedef etki gösterdiği literatüre sunulmuştur (13). Bu nedenle galanin ailesindeki diğer peptitlerden farklı olarak ayrı bir biyolojik yapıya sahip olabilir. Otonom ve metabolik süreçlerde ki katkısı bilinen alarinin ekstra hipotalamik süreçlerdeki katkısına dair yeterince çalışma bulunmamaktadır. Özellikle kortikal uyarılma düzeylerine bağlı olarak EEG aktivitesine nasıl katkı sunduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmada alarinin sinaptik iletimi modüle ettiği bilgisine dayanarak, santral alarin enjeksiyonunun bazal beyin aktivitesi ve EEG bantları üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla toplam EEG verileri elde edildikten sonra, bant analizi yapılarak EEG dalgalarının mutlak güç ve toplam EEG'deki rölatif katkıları (yüzde katkıları) değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Deney protokollerinin uygulanması için KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 10.03.2023 tarihli oturumunda 2022/55 sayılı onay alındı.

Hayvanlar: Bu çalışmada ortalama ağırlığı 250 g ve 10 haftalık toplam 14 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar KTÜ Cerrahi Araştırma Merkezi biriminden temin edildi. Sıçanlar 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde, kontrollü nem (%50±10) ve sıcaklık (22±1°C) ortamında barındırıldı. Yiyecek ve suya serbestçe erişmelerine izin verildi.

Elektrokortikogram (ECoG) ve Santral Enjeksiyon için Cerrahi Prosedür: Sıçanlar (her grup için n= 7), 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin karışımı kullanılarak intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon ile anesteziye alındı. Hayvanın başı stereotaktik aparata yerleştirildi ve kafa derisinde orta hatta sagittal bir kesi yapıldı. Bregma noktası referans alınarak lateral ventrikül koordinatları (lateral 1.40; posterior 0.8 mm) belirlendi ve kafatasına tur cihazı ile delik açıldı. Bu cerrahi prosedür, intraserebroventriküler (i.c.v.) alarin 1 nmol doz uygulaması için gerçekleştirildi. ECoG kayıtlarını elde etmek için sağ serebral korteks kraniyotomi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD) ile dikkatlice açığa çıkarıldı. Kortikal yüzeyi kaplayan sıvı vazelin havuzu (37°C) oluşturuldu. Vücut ısısı homeotermik battaniye sistemi (Harvard Homeothermic Blanket, ABD) kullanılarak 37°C'de tutuldu. Olası ağrı kaynaklarını en aza indirmek için tüm temas ve insizyon noktalarına prokain hidroklorür uygulandı.

Elektrofizyolojik Kayıtlar: ECoG kayıtlarını elde etmek için Ag-AgCl top elektrot kullanıldı. Elektrotlar kayıt esnasında korteksin üzerine yerleştirildi. Elektrotların koordinatları şu şekildeydi: Birinci elektrot sagittal süturun 2 mm lateraline ve bregmanın 1 mm önüne, ikinci elektrot ise sagittal süturun 2 mm lateraline ve bregmanın 5 mm arkasına konumlandırılacak şekilde yerleştirildi. Referans elektrot sol kulak kepçesine yerleştirildi. ECoG aktivite verileri toplama sistemi (PowerLab 16/30; AD Instruments, Castle Hill, Avustralya) kullanılarak kaydedildi. Sinyaller BioAmp amplifikatörü (AD Instruments) kullanılarak filtrelendi (0.1-50 Hz bant aralığı). Daha sonra ECoG sinyalleri, Power Lab 4/SP kullanılarak 1024 Hz veri örnekleme hızıyla dijitalleştirildi.

Deneylerde Kullanılan Kimyasallar ve Uygulama Yöntemleri: Deneyler sırasında şu kimyasallar kullanıldı: Alarin, ketamin hidroklorür (HCl) ve ksilazin hidroklorür. Alarin, (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, ABD), ketamin HCl (ketalar) Pfizer'den (Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin HCl Bayer'den (Bayer, İstanbul, Türkiye) satın alındı. Alarin solüsyonu serum fizyolojik kullanılarak elde edildi. Alarin i.c.v. yoluyla 1 nmol dozda uygulandı (14).

Deney Dizayını: Elektrofizyolojik kayıtlar 14 adet erkek sıçan kullanılarak yapıldı. Hayvanlar, her biri için yedi sıçandan oluşan 2 gruba aşağıdaki şekilde ayrıldı:

Grup I: Serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

Grup II: 1 nmol dozda i.c.v. alarin enjekte edildi.

Deneyler saat 08:00-12:00 arasında gerçekleştirildi. Tüm enjeksiyonlardan önce hayvanlardan 10 dakika süreyle bazal kayıtlar alındı. Tüm ECoG kayıtları sağ korteksten elde edildi. Her hayvandan toplamda 70 dakikalık kayıtlar alındı. Kontrol grubu için bazal kayıtlardan sonra hayvanlara i.p. serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı ve 60 dakika daha ECoG kayıtları alındı. Kontrol grubu alarinin çözücüsünün ECoG kayıtlarına etki edip etmediği belirlenmesi için kullanıldı ve istatistiğe dâhil edilmedi. Alarinin bazal aktiviteye olası katkısının irdelendiği grupta 10 dakikalık bazal kayıttan sonra 1 nmol dozda alarin enjekte edilerek ilave 60 dakikalık daha kayıt alındı (Şekil 1).

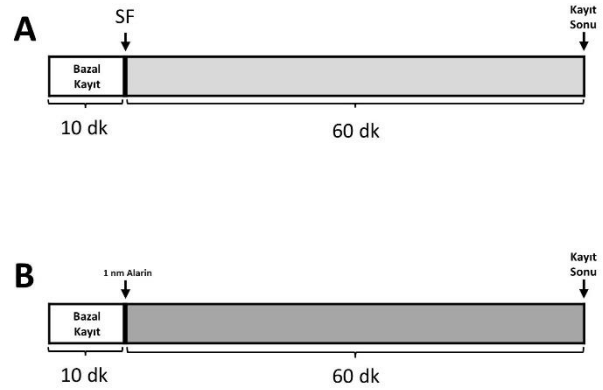
Veri Analizi: EEG güç spektrumu çevrimdışı olarak analiz edildi. 50 Hz filtrelemeden sonra, her 10 dakikada bir 70 dakikalık kayıtların zaman pencerelerinde Fast Fourier Transform (FFT) analizi yapıldı. Sinyaller bir Hamming penceresi ile güçlendirildi. FFT'ler, örnek büyüklüğü 1024 olan (örtüşme olmadan) güç spektrumları olarak toplandı. EEG gücü seçilen frekans bantlarında hesaplandı: Delta bandı (0.5–4 Hz), teta bandı (4–8 Hz), alfa bandı (8–13 Hz), beta bandı (13–30 Hz) ve gama bandı (30–50Hz). Belirli bir bantta yer alan tüm güç değerlerinin toplamı olan mutlak güç, beş EEG bandı için hesaplandı. Mutlak güç bir band içeriğindeki frekans değerlerinin genliklerinin karesi olarak hesaplandı (mV²/Hz). Relatif güç ise bir band içeriğindeki frekansların

toplam mutlak gücünün, 0-50 Hz aralığındaki bütün frekansların toplam gücüne oranı olarak bulundu ve (%) ile ifade edildi (15).

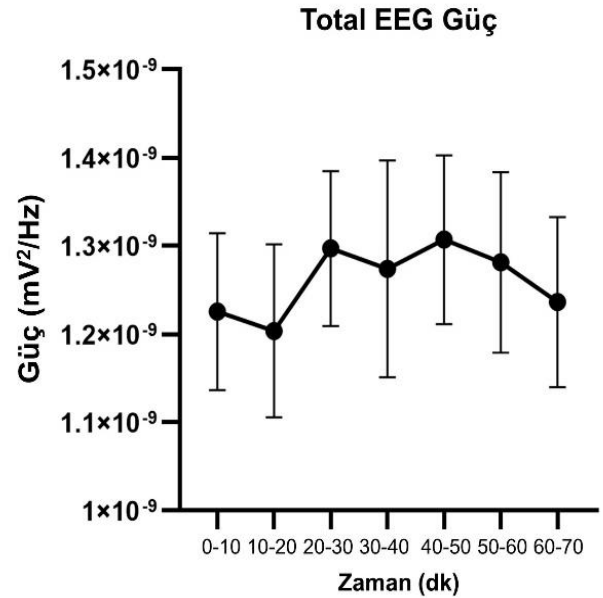
İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel karşılaştırmalar GraphPad Prism 8 yazılımı kullanılarak yapıldı ve mutlak güçlerin analizi için öncelikle normalite testi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılmadığında, ANOVA'nın tekrarlanan ölçümlerinin parametrik olmayan eşdeğeri olan Friedman testi ve ikili karşılaştırma için Dunn'in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Tüm zaman noktaları bazal aktiviteyle (0-10 dakika) karşılaştırıldı. Veriler ortalama±SEM olarak sunuldu ve $p<0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

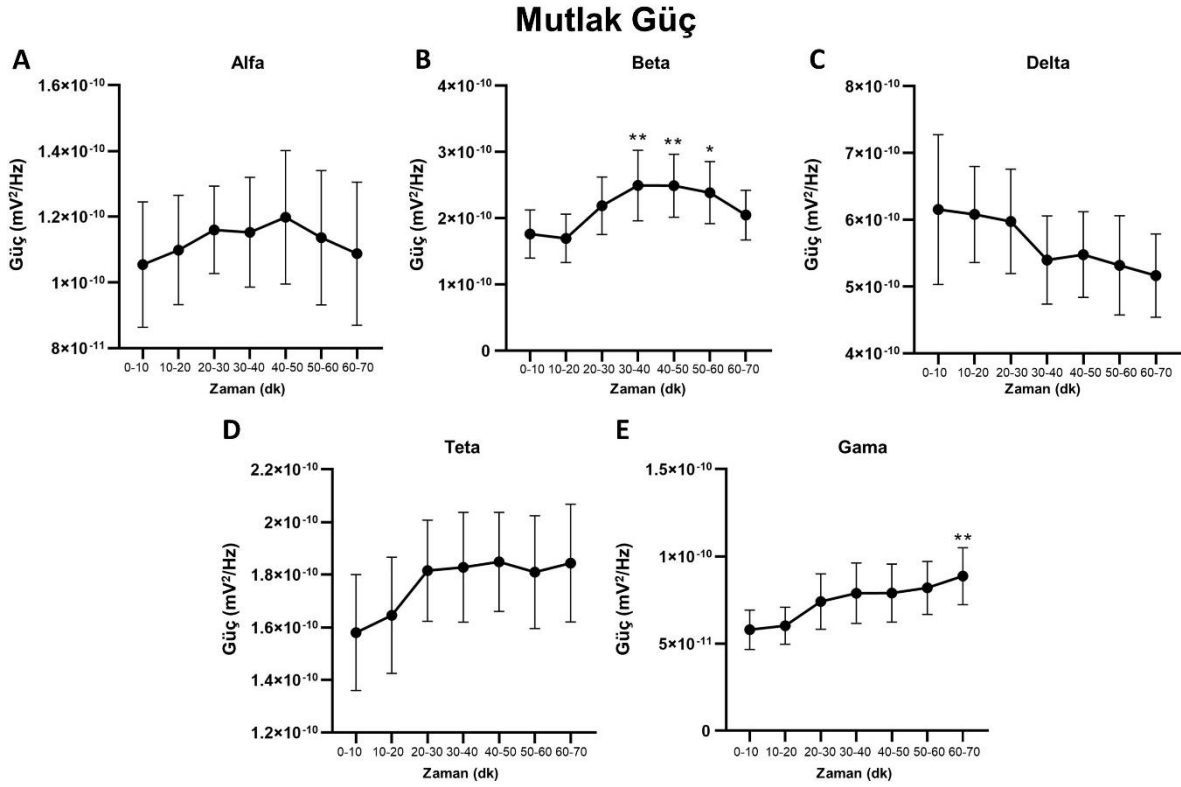
Alarin enjeksiyonu sıçanlardan elde edilen EEG verilerinde, toplam EEG üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildi ($p>0.05$, Şekil 2). Bazal değerlere göre kıyaslandığında 20.dk'dan sonra alarin toplam EEG'yi artırır gibi görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bant analizi yapılarak elde edilen verilerde, alarin enjeksiyonunun alfa, delta ve teta bantlarının mutlak güç değerlerine herhangi bir etkisi olmadı ($p>0.05$, Şekil 3 A, C, D). Beta bantının güç değerini kaydın 30.dk'sından sonra artırdı ($p<0.05$, Şekil 3B). Gama bantının güç değeri ise 60.dk dan sonra arttı ($p<0.05$, Şekil 3E). EEG bantlarının toplam EEG içerisindeki yüzdesinin değişimi bazal kayıt verilerine göre değerlendirildi. Bu verilere göre alfa bantının toplam EEG'deki yüzdesi alarin enjeksiyonuna bağlı olarak değişmedi ($p>0.05$, Şekil 4A). Beta bantının toplam EEG'deki yüzdesi, alarin enjeksiyonuna bağlı olarak 20.dk'dan sonra arttı ve bu artış 50.dk'da sona erdi ($p<0.05$, Şekil 4B). Delta bantının toplam EEG'deki yüzdesi, alarin enjeksiyonuna bağlı olarak 20. ve 40.dk'dan sonra azaldı ve bu azalış 50.dk'dan sonra sonlandı ($p<0.05$, Şekil 4C). Teta bantının toplam EEG'deki yüzdesi, alarin enjeksiyonuna bağlı olarak 60.dk'dan sonra arttı ($p<0.05$, Şekil 4D). Gama bantının toplam EEG'deki yüzdesi, alarin enjeksiyonuna bağlı olarak 60.dk'dan sonra arttı ($p<0.05$, Şekil 4E).



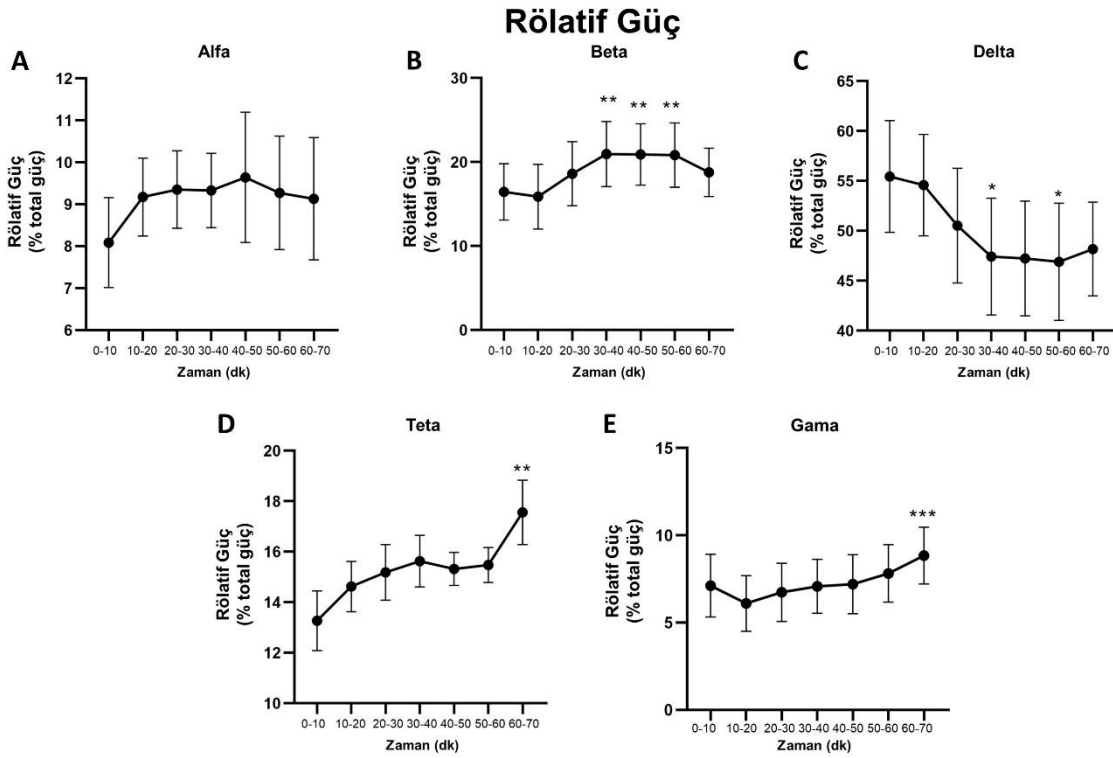
Şekil 1. Deney dizaynı. A: Serum fizyolojik uygulaması, B: 1 nmol alarin uygulaması



Şekil 2. 1 nmol alarin uygulamasının toplam EEG gücüne etkisinin enjeksiyon zamana bağlı değişimi ($p>0.05$)



Şekil 3. 1 nmol aların uygulamasının EEG dalgalarının mutlak gücüne etkisinin zamana bağlı değişimi. A: alfa dalgası, B: beta dalgası, C: delta dalgası, D: teta dalgası, E: gama dalgası (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)



Şekil 4. 1 nmol aların uygulamasının EEG dalgalarının rölatif gücüne etkisinin zamana bağlı değişimi. A: alfa dalgası, B: beta dalgası, C: delta dalgası, D: teta dalgası, E: gama dalgası (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

Tartışma

Bu çalışmadan elde edilen verilerde, santral alarin enjeksiyonunun toplam EEG'ye etki etmediği ve EEG gücünü enjeksiyon öncesi koşullara göre değiştirmede olduğu bulundu. EEG bantlarının mutlak güç değişimi incelendiğinde yalnızca beta ve gama bantlarının toplam EEG'deki etkinliğinin enjeksiyon öncesi koşullara göre arttığı bulundu. İlave olarak; EEG bantlarının toplam EEG'deki yüzdelik katkısının nasıl değiştiği irdelendiğinde, delta bandının yüzde katkısının 30.dk'dan sonra azaldığı, beta bandının 20.dk'dan sonra arttığı, teta ve gama bantlarının ise 60.dk'dan sonra arttığı bulundu.

Alarin, galanın peptit ailesine ait ve MSS'de yaygın bir etkiye sahip bir nöropeptit olmasına rağmen bu yaygın dağılım kortikal alanda diğer beyin bölgelerine göre daha azdır (7). Bu çalışmada toplam EEG'ye alarin enjeksiyonunun etki göstermemesi bu zayıf kortikal biyoaktivite olabilir. Yine yapılan çalışmalarda alarin fizyolojik etkisini doz bağımlı olarak artırabilmektedir (14, 16, 17). Mevcut çalışmada tek doz alarin enjeksiyonu uygulandı. Farklı dozlar kullanıldığında ve kullanılan dozun üstüne çıkıldığında toplam EEG değişikliği gözlemlenebilir duruma gelebilir. İleri çalışmalarda, farklı dozda alarin enjeksiyonunun bu durumu değiştirip değiştirmeyeceğinin araştırılması hedeflenmektedir. Nöropeptitler çoğunlukla ventrikül içi uygulandığında beyin dokusuna yayılma potansiyeline sahiptir (18). Ancak santral dozların beyin dokusuna yayılma oranını etkilediği bilinmektedir (18). Bu bilgiye dayanarak, uygulanan dozun beyin dokusuna yayılma etkinliği zayıf kaldığından dolayı kortikal etkinlik üzerine etki gösterememe durumunu ortaya çıkarmış olabilir. Yine bu ilave çalışmalarda araştırılmaya açık bir konudur. EEG bantları toplam EEG içerisinde var olan, genlik ve frekansı kayıt bölgesine göre değişebilen biyolojik sinyallerdir (19). Nöropeptitlerin kortikal aktiviteyi

değiştirerek EEG bantlarını etkilediği bilinmektedir (20). EEG bantları uyku ya da anestezi altında yüksek frekanstan düşük frekansa doğru değişmektedir (19). Özellikle derin uyku esnasında delta ve teta bandı baskın hale gelmektedir (21). Bu çalışmada delta ve teta bandının etkilenmediği bulundu, ancak özellikle beyin daha uyarılabilir olduğunu gösteren beta bandının, her ne kadar toplam EEG değişiminde de, bazal koşullara göre enjeksiyon sonucu arttığı görüldü. Bu sonuç uygulanan alarin dozunun her ne kadar toplam EEG'yi değiştirecek gücü olmasa da, beyin aktivitesini artırabileceğini ve bu etkiyi beta dalgasını artırarak ortaya koyabileceği fikrini vermektedir. Yine verilerde daha çok dinlenme fazını temsil eden delta dalgasının toplam EEG'deki yüzdesinin azaldığının görülmesi bu çalışmanın hipotezini desteklemektedir. Daha önce yayınlanan bir in vitro çalışmada da alarinin beyin kesitlerinde uyarıcı etkisi olduğu bulunmuştur ve bu veride bu çalışmanın hipotezini desteklemektedir (22). Ancak yine de ileri çalışmalarla bu durum araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, elde edilen verilerle tek doz alarin enjeksiyonunun toplam EEG üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını, ancak EEG bantlarını modüle edebileceğini gösterdi. Bu bağlamda literatürde bir çalışma olmaması dolayısıyla mevcut çalışma ilk olma niteliğindedir. Ancak, literatürde benzer çalışma olmamasından dolayı, farklı dozlar ve farklı uyarılma koşullarında alarinin etkinliği test edecek bir referans bulunmamaktaydı. Ayrıca, alarinin tanımlanmış ve kullanılmakta olan bir reseptör agonisti yada antagonisti olmadığından dolayı yine alarinin detaylı etkisi çalışılmamıştır. İlerleyen süreçlerde, farklı dozlar tanımlanırsa alarin antagonisti kullanarak daha detaylı bir araştırma yapılması hedeflenmektedir.

Kaynaklar

- Hököfelt T, Broberger C, Xu ZQD, et al. Neuropeptides — an overview. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1337-1356.
- Yew DT, Chan WY, Luo CB, et al. Neurotransmitters and neuropeptides in the developing human central nervous system. *Neurosignals* 1999; 8: 149-159.
- van den Pol AN. Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron* 2012; 76: 98-115.
- Bhat US, Shahi N, Surendran S, et al. Neuropeptides and behaviors: How small peptides regulate nervous system function and behavioral outputs. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2021; 14.
- Kalkan ÖF, Şahin Z, Öztürk H, et al. Phoenixin-14 reduces the frequency of interictal-like events in mice brain slices. *Experimental Brain Research* 2021; 239: 2841-2849.
- Abebe EC, Mengstie MA, Seid MA, et al. The evolving roles of alarin in physiological and disease conditions, and its future potential clinical implications. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13.
- Eberhard N, Mayer C, Santic R, et al. Distribution of alarin immunoreactivity in the mouse brain. *Journal of Molecular Neuroscience* 2012; 46: 18-32.
- Boughton C, Patterson M, Bewick G, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *British Journal of Pharmacology* 2010; 161: 601-613.
- Abebe EC, Mengstie MA, Seid MA, et al. Regulatory effects and potential therapeutic implications of alarin in depression, and arguments on its receptor. *Frontiers in Psychiatry* 2022; 13.
- Shen T, Liu Y, Dong S, et al. Alarin moderated myocardial hypertrophy via inhibiting cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signaling pathway to attenuate autophagy. *Peptides* 2021; 146: 170669.
- Li M, Wu M, Zhu H, et al. Serum tenascin-C and alarin levels are associated with cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology* 2022; 2022: 1-8.
- Tyczewska M, Milecka P, Szyszka M, et al. Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2019; 28: 737-746.
- Wang M, Zhou W, Zhou X, et al. Antidepressant-like effects of alarin produced by activation of TrkB receptor signaling pathways in chronic stress mice. *Behavioural Brain Research* 2015; 280: 128-140.

14. Van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, et al. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptides* 2010; 44: 333-340.
15. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, et al. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2013; 5: 24.
16. Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, et al. Alarin is a vasoactive peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104: 10217-10222.
17. Mikó A, Füredi N, Tenk J, et al. Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis. *Neuropeptides* 2017; 64: 117122.
18. Banks WA, Kastin AJ. Permeability of the blood-brain barrier to neuropeptides: The case for penetration. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 385-399.
19. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991; 79: 81-93.
20. Tartara A, Bo P, Savoldi F. Neuropeptides and cerebral electric activity in rabbits. *Peptides* 1982; 3: 125-127.
21. Gao D, Long S, Yang H, et al. SWS brain-wave music may improve the quality of sleep: An EEG study. *Frontiers in Neuroscience* 2020; 14.
22. Kalkan ÖF, Öztürk H, Şahin Z, et al. Alarin potentiates ongoing epileptiform activity in rat brain slices: An in vitro electrophysiological study. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2024; 10-17.