



T.C
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
EPİLEPSİ MODELİNDE SEROTONİN RESEPTÖRLERİN
ANTI-EPİLEPTİK ETKİ MEKANİZMALARININ
ARAŞTIRILMASI**

BİLAL ŞAHİN

DOKTORA TEZİ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

SİVAS-2019

**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE
OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE SEROTONİN
RESEPTÖRLERİN ANTI-EPİLEPTİK ETKİ
MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

BİLAL ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERCAN ÖZDEMİR**

SİVAS-2019

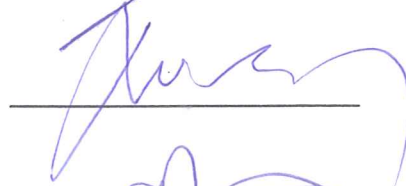
ONAY SAYFASI

“Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin Reseptörlerin Anti-epileptik Etki Mekanizmalarının Araştırılması” adlı Doktora Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Cem SÜER



Üye: Prof. Dr. Nurcan DURSUN



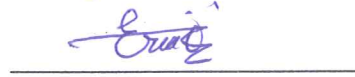
Üye: Doç. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK



Üye: Doç. Dr. Sema TULAY KÖZ



Üye (Danışman): Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR



ONAY

Bu tez çalışması, .../.../ 2019 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

ÖZET

SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE SEROTONİN RESEPTÖRLERİN ANTI-EPİLEPTİK ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Bilal ŞAHİN

Doktora Tezi

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

2019, 105 sayfa

Güncel nörofizyolojik kanıtlara göre, epileptik nöbet oluşumunda 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerin rolü hala tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu araştırmada amacımız, pentilentetrazol (PTZ) ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerin epileptik nöbet üzerine etkilerini araştırmaktı.

Çalışmada 56 adet 240-260 g ağırlığında erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için sıçanlara pentilentetrazol (PTZ, 35 mg/kg, i.p.) enjekte edildi ve nöbet evreleri Racine skalasına göre belirlendi. Elektrokortigram (ECoG) kaydı için hayvanların kafataslarına sterotaksi altında elektrotlar yerleştirildi. EcoG ve video kayıtları alındıktan sonra tüm deney hayvanları dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Beyin dokularından GABA düzeyi Elisa kit ile ölçüldü ve c-Fos ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterildi.

Bulgular 8-OH-DPAT'ın ilk myoklonik jerk (İMJ) başlama zamanını arttırdığını, klozapinin ise azalttığını gösterdi (p<0,05). Epileptik spike sayısını 8-OH-DPAT, SR-57227 ve SB-266970 azaltırken klozapin ise arttırdı (p<0,05). GABA seviyeleri PTZ ve klozapin grubunda azalma gösterdi (p<0,05). Aksine SB-266970 grubunda düzeyi arttı (p<0,05). 8-OH-DPAT ve WAY-100135 c-Fos ekspresyonunu hipokampüsün tüm alanlarında azalttı (p<0,05). Buna karşın, klozapin dentat girus (DG) ve CA3 alanlarında c-Fos ekspresyonunu arttırdı (p<0,05). 5-karboksitriptamin tüm hipokampal alanlarda c-Fos ekspresyonunu azaltırken SB-266970, DG ve CA3 alanlarında c-Fos ekspresyonunu arttırdı (p<0,05).

Sonuç olarak, 5-HT₁ ve 5-HT₃ reseptör agonistleri anti-epileptik etki, 5-HT₇ reseptör agonistleri ise pro-konvülzan etki göstermiştir. 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerin anti-epileptik etkileri GABA düzeyi değişiklikleri ile uyumlu bulunmuştur. Nöronal aktivasyon belirteci olan c-Fos ekspresyon sonuçları, 5-HT₁ ve 5-HT₃ reseptörlerinin anti-konvülzif etkisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Pentilentetrazol, Serotonin, GABA, c-Fos, Serotonin Reseptör Agonist

SUMMARY
THE INVESTIGATION OF ANTI-EPILEPTIC MECHANISMS OF
SEROTONIN RECEPTORS WITH PENTYLENETETRAZOL INDUCED
EPILEPSY MODEL IN RATS

Bilal ŞAHİN

PhD Thesis

Department of Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Ercan ÖZDEMİR

2019, 105 sayfa

According to current neurophysiological evidence, the role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in epileptic seizure formation is still not fully elucidated. The aim of this study was to investigate the effects of 5-HT₁, 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors on epileptic seizure with pentylenetetrazole induced epilepsy in rats.

In this study, 56 male Wistar Albino rats weighing 240-260 g were used. Rats were injected with pentylenetetrazole (PTZ, 35 mg/kg, i.p.) to induce epilepsy and seizure stages were determined according to the Racine scale. Electrodes were placed in the skulls of the animals under stereotaxis for ECoG recording. All the experimental animals were sacrificed by decapitation after ECoG and video recordings were obtained. GABA level was measured by Elisa kit from brain tissues and c-Fos expression was shown immunohistochemically.

Results showed that 8-OH-DPAT increased the time of initial myoclonic jerk (IMJ) and clozapine decreased it ($p<0.05$). The number of epileptic spikes was reduced by 8-OH-DPAT, SR-57227 and SB-266970 while clozapine was increased ($p<0.05$). GABA levels decreased in PTZ and clozapine group ($p<0.05$). On the contrary, the level of SB-266970 group increased ($p<0.05$). 8-OH-DPAT and WAY-100135 decreased c-Fos expression in all hippocampal areas ($p<0.05$). In contrast, clozapine increased c-Fos expression in the dentate gyrus (DG) and CA3 areas ($p<0.05$). While 5-carboxyphetramine decreased c-Fos expression in all hippocampal areas, SB-266970 increased c-Fos expression in DG and CA3 areas ($p<0.05$).

As a result, 5-HT₁ and 5-HT₃ receptor agonists showed anti-epileptic effect, conversely 5-HT₇ receptor agonists suggested pro-convulsant effect. The anti-epileptic effects of 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors were found to be consistent with changes in GABA level. c-Fos expression is a marker of neuronal activation and may be related to the anti-convulsive effect of 5-HT₁ and 5-HT₃ receptors.

Keywords: Epilepsy, Pentylenetetrazole, Serotonin, GABA, c-Fos, Serotonin Receptor Agonist

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez aşamalarımda bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, çok değerli hocam, danışmanım Sayın Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e,

Histolojik çalışmalarımın tamamlanmasında çok büyük emeği olan Dr. Öğr. Üyesi Erkan GÜMÜŞ ve Tıbbi Patoloji sorumlu teknikeri Serkan ÇELİKGÜN'e,

Deney aşamalarımda büyük bir özveri ile yardımcı olan, değerli vakitlerini ayıran bölüm arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Ahmet Şevki TAŞKIRAN ve Arş. Gör. Handan GÜNEŞ'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, beni yetiştiren Anne ve Babama,
Her zaman yanımda olan, beni sabırla destekleyen eşim Dr. Rukiye ŞAHİN ve biricik kızım Zeynep Rana'ya,

Teşekkür ederim.

Dr. Bilal ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	İ
ONAY	İ
YÖNERGE.....	İİİ
ÖZET.....	İV
SUMMARY	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ	X
KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. TARİHÇE.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	5
2.1.3.1. Fokal (Parsiyel) Nöbetler.....	9
2.1.3.2. Jeneralize Nöbetler	11
2.1.4. TEDAVİ	12
2.1.5. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	17
2.1.5.1. Kindling (Tutuşma) Modeli	18
2.1.5.2. Pentilentetrazol (PTZ) Kindling Modeli.....	18
2.1.5.3. PTZ Kindling Model ve c-Fos ekspresyonu	21
2.1.6. ETİYOLOJİ.....	22
2.1.7. PATOFİZYOLOJİ.....	23
2.1.7.1. İyon Transport Mekanizmaları	24
2.1.7.2. Sinaptik Mekanizmalar	28
2.1.7.3. Paroksizmal Depolarizasyon Kayması (PDK).....	32
2.2. SEROTONİN VE EPİLEPSİ	36
2.2.1. Serotonin.....	36
2.2.2. Serotonin Reseptörleri	39
2.2.3. Serotoninin Epilepsideki Rolü.....	44
2.3. HİPOTEZ	49

3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Deney Hayvanları.....	50
3.2. Deney Grupları.....	50
3.3. Deney Süreci	52
3.4. PTZ ile Kindling Modeli Epilepsi Oluşturulması	53
3.5. Sterotaksik Uygulama	53
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	55
3.7. GABA Seviyesi Ölçümü	57
3.8. İmmünohistokimyasal Yöntem	58
3.9. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Yöntemi	59
3.10. İstatistiksel Değerlendirme.....	59
4. BULGULAR	60
4.1. Racine Skalası'na Göre Nöbet Evrelemesi	60
4.2. Grupların İlk Mykotonik Jerk (İMJ) Süreleri.....	61
4.3. Grupların Epileptik Spike Sayısı.....	62
4.4. Grupların Epileptik Spike Süre Yüzdeleri	63
4.5. Grupların GABA Seviyeleri.....	64
4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular	65
4.7.1. Dentat Girus Alanında c-Fos Ekspresyonu	65
4.7.2. Hipokampal CA1 Alanında c-Fos Ekspresyonu.....	68
4.7.3. Hipokampal CA2 Alanında c-Fos Ekspresyonu.....	70
4.7.4. Hipokampal CA3 Alanı c-Fos Ekspresyonu	72
5.TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	85
EKLER.....	103
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu kararı	103
ÖZGEÇMİŞ	104

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. İyon kanallarının geçirgenlikleri	25
Şekil 2. GABAA reseptör yapısı ve bağlanma bölgeleri.....	29
Şekil 3. NMDA reseptör yapısı ve aktivasyonu	31
Şekil 4. Bir eksitator (E) ve bir inhibitör (I) girişi olan nöronda aksiyon potansiyeli..	33
Şekil 5. İki uyarıcı nöron ve bir inhibitör internörondan oluşan bir nöron ağı.....	34
Şekil 6. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolları.....	36
Şekil 7. Serotonin sentezi ve katabolizması	38
Şekil 8. Serotonerjik hücre gruplarının sıçan santral sinir sistemindeki ana projeksiyonları	39
Şekil 9. Serotonin reseptörleri ve ilaç etkileşimleri.....	41
Şekil 10. Deney sürecinin şematik gösterilmesi.....	52
Şekil 11. Racine skalasına göre nöbet evrelerinin belirlenmesi	53
Şekil 12. Sterotaksik uygulama	55
Şekil 13. PowerLab programı ile ECoG kayıtlarının alınması.....	56
Şekil 14. PowerLab programı ile elde edilen ECoG kayıtlarından bir görüntü.	56
Şekil 15. PowerLab Chart v7.0.3 yazılımı ile epileptik spike sayısının hesaplanması ..	57
Şekil 16. Deney gruplarında ilk myoklonik jerk süresi ortalama (\pm SH) değerleri.....	62
Şekil 17. Grupların dakikadaki epileptik spike sayısının ortalama (\pm SH) değerleri.	63
Şekil 18. Grupların epileptik spike süre yüzdesinin ortalama (\pm SH) değerleri.....	64
Şekil 19. Grupların GABA seviyesi ortalama (\pm SH) değerleri.	65
Şekil 20. Dentat Girus Alanında c-Fos Ekspresyonu.	67
Şekil 21. Hipokampal CA1 Alanında c-Fos Ekspresyonu.	69
Şekil 22. Hipokampal CA2 Alanında c-Fos Ekspresyonu.	71
Şekil 23. Hipokampal CA3 Alanı c-Fos Ekspresyonu.	73

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ILAE 2017 eski ve yeni terminoloji	6
Tablo 2. ILAE nöbet sınıflaması (1981)	7
Tablo 3. ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması	8
Tablo 4. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları	14
Tablo 5. AEİ'ler ve etkili oldukları nöbet tipleri	16
Tablo 6. Deneysel Epilepsi modellerinde kullanılan çeşitli kimyasallar	17
Tablo 7. Normal ve epileptik uyarılmada rol alan kanal ve reseptörler	26
Tablo 8. Merkezi sinir sisteminde serotonin reseptörleri ve etki mekanizmaları	40
Tablo 9. Deney grupları	50
Tablo 10. Deney gruplarında nöbet evrelerinin ortalama (\pm SH) değerleri	61

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	5-hidroksitriptamin
5-CT	5-karboksiamidotriptamin
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
5-HTP	5-hidroksi-L-triptofan
8-OH-DPAT	8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin
AEİ	Anti-epileptik ilaç
AHP	Ard hiperpolarizasyon
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
DDD	Diken dalga deşarjı
DG	Dentat girus
ECOG	Elektrokortikografi
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit
EEG	Elektroensefalografi
EPSP	Eksitatör postsinaptik potansiyel
GABA	γ -aminobutirik asid
GTP	Guanozin trifosfat
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IP3	İnozitol trifosfat
İMJ	İlk myoklonik jerk
İPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel
MES	Maksimal elektroşok nöbet
mGluR	Metabotropik glutamat reseptörleri
MR	Manyetik rezonans
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
PBS	Fosfatla tamponlanmış tuz
PDK	Paroksizmal depolarizasyon kayması

PTZ	Pentilentetrazol
SKN	Suprakiazmatik nukleus
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SV2A	Sinaptik vezikül protein 2A
TLE	Temporal lob epilepsi
VTB	Ventral tegmental bölge
i.p	İntraperitoneal enjeksiyon
Na⁺	Sodyum iyonu
K⁺	Potasyum iyonu
Ca⁺²	Kalsiyum iyonu
Mg⁺	Magnezyum iyonu
°C	Vücut ısısı (Santigrat)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, epilepsi nöbetleri ile karakterize kronik bir beyin hastalığıdır [1]. Epilepsi insidansı yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrası dönemde en yüksektir. Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık görülen nörolojik hastalık iken, erişkinlerde beyin damar hastalıklarının ardından ikinci sırada gelmektedir [2].

Epileptogenez, normal bir beyin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecidir [3]. Bu süreçte iyon transport mekanizmalarındaki değişimler, sinaptik mekanizmalardaki ana inhibitör olan GABA ve ana eksitator olan Glutamat sistemlerindeki değişimler temel olarak sorumlu tutulmaktadır. Epileptik nöbetler beyin fokal bir bölgesini (parsiyel epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) kapsayabilmektedir [4].

Epilepsi ve epileptik nöbet için oluşturulan hayvan modelleri, epileptogenezde rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılması için hayati öneme sahiptir. Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan kindling modeli, beyindeki nörokimyasal süreçleri ve uzun dönem yapısal değişiklikleri araştırmak için kullanılan en önemli epilepsi modellerinden biridir ve temporal lob epilepsi (TLE) ve kompleks parsiyel epilepsi için çok önemli bir hayvan modeli olarak kullanılmaktadır [5]. PTZ, GABA_A klorür iyonofor kompleksinin seçici bir antagonistidir. GABA aracılı transmisyonu bloke ederek epileptojenik aktiviteyi stimüle etmektedir [6].

Serotonin(5-HT) birçok fizyolojik (vücut ısısının düzenlenmesi, uyku, iştah), davranışsal (saldırganlık, ruh hali) ve kognitif (öğrenme, hafıza) fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Serotonin içeren nöronal hücre gövdeleri, beyin sapının orta çizgisi boyunca yer alan ayırık kümeler veya hücre grupları olarak sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte, aksonları merkezi sinir sisteminin hemen hemen her bölgesine uyarı verebilmektedir [7]. Serotonerjik reseptörler 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, olarak yedi farklı gruba ve yapı, görev ve lokasyonlarına göre de 14 farklı alt gruba ayrılmaktadırlar. Serotonin reseptörlerinin çoğu, G protein bağımlı reseptörler iken sadece 5-HT₃ reseptörü ligand kapılı iyon kanalı reseptörüdür. Serotonerjik reseptörler nöronal dokularda, vasküler yapılarda ve düz kas hücrelerinde farklı

dağılımları nedeniyle çok çeşitli etkiler gösterebilmektedirler [8]. Serotonerjik nörotransmisyonun birçok deneysel modelde epileptik nöbetleri modüle ettiği gösterilmektedir. Birçok çalışmada, 5-HT seviyelerini yükselten ajanlar, hem fokal (limbik) hem de jeneralize nöbetleri önlerken, beyinde 5-HT azalması odyojenik, kimyasal ve elektriksel nedenli konvülsiyonların eşik değerini düşürmektedir [9]. 5-HT reseptörlerinin epilepsiye katılan hemen hemen tüm ağ yapılarında eksprese edildiği gösterilmiştir. Epileptogenez ve / veya epileptik nöbetlerin yayılımında 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptör alt tiplerinin rolü olduğu tarif edilmiştir [10]. Artan sayıda çalışma, 5-HT₃ reseptörünün aktivasyonunun, epileptik nöbetleri inhibe edebileceğini, 5-HT₃ reseptörünün inhibisyonunun, diken dalga deşarjlarını artırabileceğini göstermiştir [11]. 5-HT₇ antagonisti uygulanmasının Wag/rij sıçanlarda (Absans epilepsilerin genetik modeli) spontan epileptik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir [12]. 5-HT₇ reseptörü nakavt farelerde yapılan çalışmada, elektriksel ve kimyasal nöbet eşiklerinde azalma görülmüştür [13].

Literatürde farklı deneysel modellerde serotonin reseptörlerinin epilepsiye olan etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen PTZ ile oluşturan kindling epilepsi modelinde serotonin reseptörleri ve GABA seviyeleri üzerinden etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez projesi ile PTZ kindling model epilepside 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerinin epileptik nöbet aktivitesine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, tekrarlayan ve provoke edilmemiş nöbetlerle karakterize nörolojik bir hastalıktır [14]. Epileptik nöbet Latince “ele geçirmek” anlamına gelir ve beyin fonksiyonlarını bozan anormal, aşırı, hipersenkronize elektriksel aktivite patlamasından kaynaklanan ani semptomlar ve klinik belirtiler bütünüdür. Bu anormal nöronal aktivite anormal hislere, duygulara ve davranışlara veya bazen kasılmalara, kas spazmlarına ve bilinç kaybına neden olabilir [15].

Uluslararası Epilepsi ile savaş derneği(ILAE 2014) tarafından bir hastada aşağıdaki koşullardan herhangi birinin varlığı Epilepsi olarak tanımlanmıştır;

- 24 saatten uzun arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet
- Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60’dan fazla olması
- Herhangi bir epilepsi sendromu tanısının konulmuş olması

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar yetişkinlerin %20-%30 unun epilepsi hastalığından şikâyetçi olduğunu ve ilaca dirençli epilepsinin uygun anti-epileptik ilaçların kullanımına rağmen geliştiğini ortaya koymaktadır [16].

2.1.1. TARİHÇE

Tarih boyunca farklı toplumlarda epileptik nöbetlerin isimlendirilmesinde birçok farklı sözcük kullanılmıştır. Antik Yunanda yakalamak kavramına gelen “*epilambanien*” kelimesi kullanılırken Arapça kökenli “*sar’a*” sözcüğü günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullanılmaktadır ve “yere serme” anlamı taşımaktadır [14]. Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya’da Babil uygarlığı metinlerinde saptanmıştır. Bu metinlerde nöbetin şeytani ruhların bir istilasına olduğu düşünülmüştür [17]. M.Ö.770-M.Ö.221 yılları arasında Çinli bir grup hekim tarafından konvülsiyonlu epilepsiler klinik gösterilerle anlatılmıştır [18]. M.Ö 400 lü yıllarda

Hipokrat günümüz anlayışına en yakın ilk bilimsel yaklaşımı yaparak beynin hastalığın merkezi olduğunu, ilaç ve diyetle tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamış ve “kutsal hastalık” ismini vermiştir [19]. 1465 yılında Şerafettin Sabuncuoğlu “Cerrahiyetü'l Haniye” adlı eserinde epilepside ilk kez cerrahi teknikten bahsetmiş ve koterizasyon yönteminin ilaçlı tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilineceğini belirtmiştir [20].

18. yüzyılda Caton tarafından ilk kez hayvan beyinde elektriksel akımın varlığı ile ilgili çalışmaların başarıyla sonuçlanması ilerde epilepsinin teşhis edilmesi adına önemli bir adım olmuştur. Hayvan gözüne uygulanan ışıkla beynin elektriksel sinyal değişimi gösterilmiştir [21]. 1929 yılında H. Berger'in elektroensefalografi (EEG) yi bulmasıyla beyindeki elektriksel aktivitenin kaydedilebilmesi ve epilepsinin teşhisinde kullanılması günümüze de ışık tutan önemli bir aşama olarak kaydedilmiştir [22].

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, dünyadaki hastalık yükünün önemli bir bölümünü oluşturan ve 50 milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır [23]. Aktif epilepsi prevalansı 4-10/1000 olmakla birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerde yapılan bazı çalışmalar, oranın 7-15/1000 arasında olduğunu göstermektedir [2]. Dünya genelinde, her yıl tahmini olarak 2,4 milyon kişiye epilepsi tanısı konmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde, yıllık yeni vakalar, genel nüfusta 100.000 popülasyonda 30-50 arasındadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, sıtma veya nörokistisrozis gibi endemik risk koşullarının artması, karayolu trafik yaralanmalarının görülme sıklığında artış, doğumla ilgili yaralanmalar, tıbbi altyapıdaki yetersizlikler, koruyucu sağlık programlarının olmaması ve sağlık hizmetlerinin erişilebilir olamaması nedeniyle bu rakam iki katına kadar daha yüksek olabilmektedir. Epilepsili kişilerin yaklaşık % 80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamını sürdürmektedir [24].

Epilepsi insidansı erkek ve kadında cinsiyete özgü farklılık göstermemekte iken prevalansı; erkeklerde kadınlara oranla 1,0-2,4 kez daha fazladır [25]. Epilepsi çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmektedir ve 0-16 yaş grubu çocukların % 0,5-1'ini etkilemektedir. Epilepsi sıklığı hayatın ilk yılında 120/100.000 oranla en yüksek iken; 1-10 yaş arasında 40-50/100.000'e, 10-16 yaş arasındaki dönemde ise 20/100.000'e düşmektedir [26]. Epilepsi prevalansı ile ilgili Türkiye'de 2002 yılında Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7-17 yaş grubunda epilepsi hastalığı sıklığı 5,6/1000

bulunmuştur [27]. 2004 yılında Serdaroğlu ve ark. 0-16 yaş grubunda yaptıkları çalışmada prevalans 8/1000 olarak bulunmuştur [28].

2.1.3. SINIFLANDIRMA

Nöbet tiplerinin tanımlanması Hipokrat dönemi kadar eskiye dayanmaktadır. Gastaut 1964'te modern bir sınıflandırma yapılmasını önermiştir [29]. Önceki sınıflamalar temporal, frontal, parietal, oksipital, diensefalik veya beyin sapı nöbetleri isimlendirmeleriyle beyin anatomisine dayandırılmıştır. Modern araştırmalar epilepsinin sadece yerel beyin anormalliğinin belirtisi değil, patofizyolojik mekanizmalarında dâhil olduğu tüm beyin ağının hastalığı olduğunu göstermiştir [30]. 1981'de, Uluslararası Epilepsi ile savaş derneği (ILAE) Komisyonu, sınıflandırma önerileri geliştirmek için yüzlerce video-elektroensefalografi (EEG) kaydını değerlendirmiştir ve nöbetleri parsiyel ve jeneralize başlangıçlı, basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve çeşitli spesifik jeneralize nöbetler olarak sınıflandırmıştır.

Bu sınıflandırma günümüzde ILAE tarafından nöbet ve epilepsi sınıflandırmalarında revizyonlar ve terminoloji değişimleri ve diğer araştırmacılar tarafından öngörü, değişiklik ve eleştiriler eklenmesiyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır [31,32]. ILAE nöbet tiplerinin gözden geçirilmiş bir fonksiyonel sınıflandırmasını sunar. Böyle bir revizyonun amacı, bazı nöbet tiplerinin fokal ya da jeneralize başlangıcının olabileceğini, başlangıç gözlemlenmeyen bazı eksik nöbet türlerini sınıflamaya dâhil etmeyi ve daha şeffaf isimleri benimsemeyi kabul etmektir (Tablo 1).

Tablo 1. ILAE 2017 eski ve yeni terminoloji

ESKİ ADLANDIRMA	YENİ ADLANDIRMA
Bilinçsiz	Bozulmuş farkındalık
Parsiyal	Fokal
Basit parsiyel	Fokal bilinçli
Kompleks parsiyel	Fokal bozulmuş farkındalık
Diskognitif	Fokal bozulmuş farkındalık
Psişik	Kognitif
Sekonder jeneralize tonik-klonik	Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik
Arrest, donma, duraklama, kesinti	Davranışsal duraklama

ILAE 2017 Sınıflandırması fonksiyoneldir (pratik) ve 2010 yılında genişletilen 1981 Sınıflandırmasına dayanmaktadır (Tablo 2). Değişiklikler şunları içermektedir:

1. “Parsiyel” terimi yerine "fokal" terimi gelmiştir.
2. “Farkında olma (awareness)”, fokal nöbetlerin sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır.
3. Diskognitif, basit parsiyel, karmaşık parsiyel, psişik ve sekonder jeneralize terimleri kaldırılmıştır.
4. Yeni fokal nöbet tiplerine otomatizmalar, davranışta duraksama, hiperkinetik, otonomik, kognitif ve duygusal kavramları eklenmiştir.
5. Atonik, klonik, epileptik spazm, miyoklonik ve tonik nöbetler fokal veya jeneralize başlangıçlı olabileceği eklenmiştir.
6. Sekonder jeneralize nöbetin yerini fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet isimlendirmesi almaktadır.

7 Yeni jeneralize nöbet tipleri; absans-göz kapağı miyoklonisi, absans miyoklonik, miyoklonik-atonik, miyoklonik-tonik-klonik sınıflandırmaya eklenmiştir.

8. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin, hala sınıflandırılabilen özelliklere sahip olabileceği belirtilmiştir [33].

Tablo 2. ILAE nöbet sınıflaması (1981)

Nöbetlerin Uluslararası Sınıflandırması 1981
Parsiyel Nöbetler (Lokal, Fokal başlangıçlı)
Basit (bilinç bozukluğu yok)
Duyusal
Motor
Duyusal-Motor
Psşik (Anormal düşünceler veya sezgiler)
Otonomik (Hararet, bulantı, vb.)
Kompleks (Bilinç kaybı ya da hafıza bozukluğu)
Auralı veya aurasız (uyarı)
Otomatizmalı ya da Otomatizmasız
Sekonder jeneralize
Jeneralize Nöbetler (Beyinde geniş bir alanda başlayan)
Absans (Petit mal)
Tonik-Klonik (Grand mal)
Atonik (düşme nöbetleri)
Myoklonik
Diğer
Sınıflandırılmayan Nöbetler

Nöbet sınıflandırması, ilk belirtilerin fokal ya da jeneralize olup olmadığının belirlenmesiyle başlar. Başlangıç, gözlenmemiş veya gizlenmiş olabilir; bu durumda, nöbet bilinmeyen başlangıçlıdır (Tablo 3).

Fokal nöbetlerde, “farkındalık seviyesi” isteğe bağlı olarak nöbet tipine dâhil edilebilir [34]. Farkındalık, bir nöbetin potansiyel olarak sadece önemli bir özelliğidir ancak bir nöbet sınıflandırılmasında kullanılmasının haklı gösterilmesi için yeterli pratik öneme sahiptir. Korunmuş farkındalık, kişinin nöbet sırasında hareketsiz olsa bile

kendini ve çevreyi bilmesi anlamına gelir. Fokal-bilinçli bir nöbet önceki “basit parsiyel nöbet” terimine karşılık gelmektedir. Fokal bozulmuş farkındalık ile giden nöbet (daha sonraki sınıflandırmalara sahip olan veya olmayan) önceki “kompleks parsiyel nöbet” terimine karşılık gelmektedir. Nöbetin herhangi bir kısmı boyunca bozulmuş farkındalık olması, onu fokal bozulmuş farkındalık ile giden nöbet olarak tanımlar. Ek olarak, fokal nöbetler başlangıçta motor ve motor olmayan semptomları olmasına göre alt gruplara ayrılır. Nöbet başlangıcında hem motor hem de motor olmayan belirtiler varsa, motor olmayan (örneğin duyuşsal) semptomlar belirgin olmadıkça, motor belirtiler genellikle dominant olacaktır [35].

Tablo 3. ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması

Fokal başlangıç	Jeneralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
<p>farkında bozulmuş farkındalık</p> <p>Motor Başlangıç otomatizmalar¹ atonik klonik¹ epileptik spazmlar hiperkinetik miyoklonik tonik</p> <p>Non-Motor Başlangıç otonomik kognitif duyuşsal</p>	<p>Motor tonik-klonik klonik tonik miyoklonik miyoklonik-tonik-klonik miyoklonik-atonik atonik¹ epileptik spazmlar¹</p> <p>Non-Motor (absans) tipik atipik miyoklonik göz kapağı miyoklonusu</p>	<p>Motor tonik-klonik epileptik spazmlar</p> <p>Non-Motor davranışsal duraksama</p> <p>Sınıflandırılmayan²</p>
<p>Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik</p>	<p>¹ Farkındalık olsun ya da olmasın fokal ya da jeneralize olabilir</p>	
<p>² Diğer kategorilere dahil edilememesi nedeniyle</p>		

Fokal bilinçli veya bozulmuş bilinçli nöbetlerde, nöbetteki ilk belirgin başlangıç semptomu motor veya motor olmayan semptomların varlığına göre opsiyonel olarak ileri tanımlama yapılabilir. Başlangıcına göre sınıflandırma anatomik bir temele sahipken farkındalık düzeyine göre sınıflandırma, bozulmuş farkındalığın pratik öneminin doğrulanması ile davranışsal bir temele sahiptir [36].

2.1.3.1. Fokal (Parsiyel) Nöbetler

Parsiyel nöbetler, beynin lokalize bir bölgesinden kaynaklanır ve ilişkili klinik belirtiler, normalde bu alan tarafından kontrol edilen beyin fonksiyonları ile ilgilidir. Fokal deşarjlar lokal olarak sinaptik ve non sinaptik mekanizmalar yoluyla, distal olarak subkortikal yapılara ve sonunda komissural yolaklar ile tüm korteksi içerebilecek şekilde yayılabilir. Bu değişimin, fokal nöbetlerin sekonder olarak jeneralize olduğu zaman meydana geldiğine inanılmaktadır. Örneğin, sol motor korteksten kaynaklanan bir nöbet, sağ üst ekstremitede sarsılma hareketlerine neden olabilir. Epileptiform deşarjlar daha sonra bitişik alanlara ve sonunda tüm beyne yayılırsa, sekonder jeneralize bir tonik-klonik nöbet olarak tanımlanır [37].

İki tür fokal nöbet vardır;

a) Korunmuş farkındalık ile giden fokal nöbetler (basit parsiyel nöbet):

Bilinç ve uyanıklık düzeyinde bozulma yoktur. Nöbet sırasında kişi iletişim kurabilir ve daha sonra olayı hatırlar. Fokal nöbetler, farklı kişilerde farklı formlarda görülür. Kişinin gerçek olmayan şeyleri görmesine, duymasına veya koklamasına neden olacak şekilde algısı bozulabilir. Ayrıca olağandışı hisler yaşayabilir [38]. Tüm bu semptomların özelliğine göre dört kategoriye ayrılır;

- **Otonom:** Bu nöbetlere, abdominal hassasiyet, bulantı, mide ağrısı, bağırsak hareketlerinin artması, geğirme, şişkinlik ve kusma gibi otonom semptomlar eşlik eder. Bu belirtiler ile abdominal epilepsi olarak da adlandırılır. Diğer belirtiler arasında solukluk, kızarma, terleme, piloereksiyon, pupillerin genişlemesi, kalp atış hızı ve solunumdaki değişiklikler ve idrar yapma sayılabilir.
- **Duygusal ve diğer:** Temporal lob veya yakınında ortaya çıkan fokal nöbetler çoğu zaman garip bir deneyim şeklini alır. Kişi orada olmayan şeyleri görebilir veya duyabilir. Genellikle korku ama bazen üzüntü, öfke veya neşe gibi

duygular hisseder. Bu nöbetlere bazen temporal lob kökenli veya temporal lob auralı fokal nöbetler de denmektedir.

- **Motor:** Konvulzif (klonik, sarsıntılı) hareketleri içerir. Sarsılma tipik olarak vücudun bir bölgesinde başlar yüz, kol, bacak gövde ve vücudun diğer kısımlarına yayılabilir. Bu nöbetlere Jacksonian motor nöbetleri de denir; yayılmalarına ise Jacksonian yürüyüşü denmektedir.
- **Duyusal:** Bazı fokal nöbetler duyuşsal bir deneyimden oluşur. Kişİ, ışıklar görebilir, vızıldama tarzı bir ses duyabilir veya vücudun bir kısmında karıncalanma veya uyuşma hissedebilir. Kişİ çevreden habersiz ve şaşkın görünebilir.

b) Bozulmuş farkındalık ile giden fokal nöbetler: Aynı zamanda fokal diskognitif nöbet olarak da adlandırılabilir (daha önce kompleks parşiyel veya psikomotor nöbetler olarak adlandırılmaktaydı). Fokal diskognitif nöbette konvülziyonlar yoktur ancak farkındalık veya bilinç bozulmuştur. Nöbet sırasında kişİ sorulara cevap veremeyebilir. Fokal nöbetlerin yaygın olarak ortaya çıkabileceğı beyin bölgesi temporal lobdur. Bu beyin bölgesinden kaynaklanan bir fokal nöbet sırasında, kişİ durur ve genellikle boşluğa bakma veya anlamsız bakış özelliklerine sahip olabilir. Birey, aşağıdaki uygunsuz otomatik davranışlardan herhangi birini gösterebilir;

- Çiğneme hareketleri
- Koordineli olmayan eylemler
- Rastgele ve beceriksiz görünen anlamsız davranış örnekleri;
 - ✓ Kıyafet seçmek ya da çıkarmak
 - ✓ Amaçsızca dolaşmak
 - ✓ Birşeyler toplamak
 - ✓ Mırıldanma

Bir fokal diskognitif nöbet genellikle iki-dört dakika sürer. Nöbetten sonra genellikle bir konfüzyon dönemi vardır [38].

2.1.3.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, beynin sol ve sağ yarım kürelerinde yaygın bir nöbet aktivitesi olduğunda ortaya çıkar. Genellikle tonik-klonik konvülsiyonlar ve bilinç kaybı görülmektedir.

- **Absans nöbetler:** Tüm beyin boyunca epileptik aktivite meydana gelir. Konvülsiyonlar olmadan bilinç kaybına neden olan daha hafif bir aktivite türüdür. Nöbetten sonra, kişinin nöbetle ilgili herhangi bir anısı yoktur. Absans nöbet herhangi bir uyarı olmadan aniden başlar ve biter. Boş ve sabit bakışlarla karakterize bir bilinçsizlik döneminden oluşur. Kişi kas kontrolünü kaybedebilir ve çene hareketleri, hızlı soluma, ritmik göz kırpmaya gibi tekrarlayan hareketler yapabilir. Absans nöbetler kısadır ve genellikle sadece iki-on saniye sürer. Nöbetten sonra herhangi bir konfüzyon yoktur ve kişi genellikle hızlıca normal aktiviteye devam eder [39].
- **Tonik nöbetler:** Tonik nöbetler, özellikle klonik kasılma olmadan meydana geldiklerinde çok nadir görülmektedir. Genellikle Lennox-Gastaut sendromu ile veya daha az sıklıkla multipl skleroz ile kendini gösterirler. Tonik nöbetler en sık çocukluk çağında görülür, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Tonik nöbetler fasiyal ve trunkal kas spazmları, üst ve alt ekstremitelerin fleksiyonu veya ekstensiyonu ve bilinç bozukluğu ile karakterizedir. Daha uzun süreli nöbetler genellikle konvülsiftir ve pupiller dilatasyon, taşikardi, apne, siyanoz, tükürük artışı ve mesane veya barsak kontrolünün kaybı ile kendini gösterebilir. Tonik nöbetleri sıklıkla postiktal konfüzyon izler [39].
- **Klonik nöbetler:** Klonik bir nöbet sırasında kişi bedensel işlevlerinin kontrolünü kaybedebilir ve vücudun çeşitli bölgelerinde sarsılmalar başlayabilir. Kişi konfüzyonun takip ettiği geçici bilinç kaybı yaşayabilir. Klonik nöbetler erken çocukluk döneminde başlar. Motor özellikleri daha az simetrik olmasına rağmen, sıklıkla masif bilateral epileptik miyoklonus vakası gibi görünürler. Zamanla, klonik nöbetler jeneralize tonik-klonik nöbetlere ilerleyebilir [38].
- **Atonik nöbetler:** Atonik nöbetler (düşme atakları) çocukluk çağında nadiren de olsa görülmektedir. Bir uyarı olmadan, çocuk bilincini aniden kaybeder ve yere düşer. Konvülsiyon yoktur, ancak çocuklar düşerken kafalarını çarpabilir. Birkaç saniye sonra, çocuk bilincini tekrar kazanır ve tekrar ayakta durabilir ve

yürüyebilir. Bazen antikonvülzan ilaçlara karşı direnç görülebilir. Eğer öyleyse, çocuğun kafa travmasını önlemek için kask takması gerekebilir [38].

- **Myoklonik nöbetler:** Miyoklonik nöbetler epileptik deşarjlar şeklinde gelen miyoklonik sarsılmalardır. Merkezi sinir sisteminin birçok alanından kaynaklanabilen beklenmedik, kısa, bilinçsiz hareketler görülür. Bilateral el ve kol kasılmaları yaygın görülmekle birlikte vücudun herhangi bir bölümü etkilenebilir [40].
- **Tonik-klonik nöbetler:** Eski adıyla grand mal nöbetlerde denmektedir. Genel bir tonik-klonik nöbet sırasında, elektrik deşarjlar anında tüm beyni kapsamaktadır. Kişi, nöbetin hemen başında bilincini kaybeder. Bir tonik-klonik nöbet genellikle bir-üç dakika sürer, ancak beş dakika kadar sürebilir. Eğer nöbetler beş dakikadan fazla sürerse ya da nöbetler arasında iyileşme olmadan birbirini ardına ortaya çıkarsa, kişi hayati tehlike arz eden bir durum geçiriyor olabilir ve acil tıbbi yardım gerekmektedir. Kişi, göğüs kaslarının kasılması ve havanın hızla ses telleri arasında hareketi ile genellikle kısa, yüksek bir çığlık sesi yayar. Kaslar katılaşıp (tonik faz) kişinin yere düşmesine neden olur. Mesane ve bağırsakta artan basınç üriner inkontinans veya anal inkontinansa neden olabilir. Çocuk hastalarda dilini ısırma ile kanamalar görülebilir. Daha sonra ekstremiteler sarsılır ve ritmik olarak titrer (klonik faz). Nöbet sırasında yutulmamış tükürük ağızda köpürmeye neden olabilir. Solunum kasları etkilenebileceği için solunum düzensizliği görülebilir. Kişi bilinci yavaşça geri gelir. Nöbetten sonraki süreye post-iktal dönem denmektedir. Bu süre zarfında, kişinin dinlenmesi gerekir. Bu süre içinde onu uyandırmak veya ondan herhangi bir yanıt almak zor olabilir. Bir nöbetten sonra, kişi beş dakikadan birkaç saate, hatta günlere yayılabilen yorgunluk, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu hissedebilir. Nadiren bu oryantasyon bozukluğu iki hafta kadar sürebilir [38].

2.1.4. TEDAVİ

Epilepside çocuk ve yetişkin hastalarda nöbetleri kontrol altına almak veya ortadan kaldırmak için çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Her hasta ilaç tedavisine farklı tepkiler verebilir. Bir kişinin durumunda fayda gösteren bir tedavi diğeri için aynı sonucu göstermeyebilir. Tedavi seçeneklerini ilaç tedavisi, cerrahi işlemler, ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyon terapisi oluşturur [41]. Epileptik ve epileptik olmayan

durumların kesin ayrımının yapılması çok önemlidir, çünkü “Epilepsi” tanısı almak çok önemli medikal, terapötik ve sosyal etkilere sahiptir [42].

Değişken epilepsi prognozu, bireyde ilaç tedavisinin ne zaman başlatılacağına veya durdurulacağına karar vermeyi zorlaştırır. Epilepsi tedavisinde aşağıdakiler dikkate alınmalıdır;

- Geçirilen nöbet sayısı
- Oluştukları koşullar
- Hızlandırıcı faktörlerin varlığı veya yokluğu
- Nöbetlerin türü ve şiddeti
- Eşlik eden nörolojik, psikiyatrik veya sosyal problemlerin olup olmadığı [42].

Anti-epileptik ilaçların (AEİ) temel etki mekanizmaları (Tablo 4);

- a) Hücre memebanında Na^+ kanallarının blokajı
- b) Hücre membranında T-tipi Ca^{+2} kanallarının blokajı
- c) GABA'nın etkisinin artırılması
 - GABA/benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının artırılması
 - GABA salıverilmesinin artırılması
 - GABA geri alımının inhibisyonu
 - GABA metabolizmasının (GABA transaminaz enzim) inhibisyonu
- d) Glutamat reseptörlerinin (NMDA) blokajı [43].

Tablo 4. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları

İLAÇLAR	ETKİ MEKANİZMASI
Benzodiazepinler	Na ⁺ kanal blokajı ve GABA artışı
Karbamazepin	Na ⁺ kanal blokajı
Etosüksimid	T tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Fenobarbital	Na ⁺ kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu
Valproat	Na ⁺ kanal blokajı ve GABA artışı
Fenitoin	Na ⁺ kanal blokajı, Ca kanal blokajı, GABA inhibisyonu
Gabapentin	L tip Ca ⁺² kanal blokajı, GABA artışı
Lamotrijin	Na ⁺ kanal blokajı, L tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Levetirasetam	SV2A 'ya spesifik olarak bağlanarak, Ca ⁺² , a bağlı presinaptik ekzositoz modülasyonu
Okskarbazepin	Na ⁺ kanal blokajı, L-tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Pregabalin	Ca ⁺² kanal blokajı, GABA analogu
Tiagabin	GABA artışı
Topiramamat	Na ⁺ kanal blokajı, L tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Vigabatrin	GABA artışı
Zonisamid	Na ⁺ kanal blokajı, T tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Lakozamid	Na ⁺ kanalı yavaş inaktivasyonunu artırarak
Rufinamid	Na ⁺ kanalı inaktivasyonunu uzatır
Stripentol	GABA artışı
Perampenal	AMPA antagonisti
Brivaresetam	Levetirasetam ile benzer etki (15-30 kat daha etkili)
Primidon	Deoksi-barbitürik asit türevi
Felbemat	Na ⁺ kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu

SV2A: sinaptik vezikül protein 2A

AEİ tedavisi epilepsi için genellikle ilk seçenektir ve en yaygın tedavi yöntemidir. Epilepsili hastalarının yüzde 60'ı AEİ kullanarak nöbetlerini kontrol altında tutabilmektedir. İlaç tedavisinin amacı, en az yan etki ile mümkün olan en iyi nöbet kontrolünü sağlamaktır. Nöbetleri önleyen ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde verilebilir. Birçok AEİ bir dizi farklı nöbet türünü tedavi etmek için kullanılabilirken, bazı AEİ'ler yalnızca spesifik nöbet tipleri için kullanılabilir.

(Tablo 5). AEİ tedavisinde amaç en az yan etki ile nöronal eksitasyonu azaltmak, inhibisyonu artırmak ya da her iki mekanizmayı birlikte etkilemek olmalıdır. Hastalarda sadece bir kez nöbet geçirilmesi veya nöbetlerin yaşam kalitelerini bozmaması durumunda ilaç tedavisine başlanmayabilir [44].

İlaç seçimi epilepsi tipine, ilaca özgün yan etkilere ve hastanın tercihinine bağlıdır. Tedaviye tek bir anti-epileptik ilaç ile başlanmalıdır. Psikomotor yan tesirleri azaltmak için etki sağlanan en düşük dozla tedavi yapılmalıdır [44]. Hastaların % 65-80' de tek ilaç ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. İlk tercih edilen ilaç nöbetleri önlemede etkili olmazsa ikinci ilaç eklenmelidir. Antikonvülzan ilaçların plazma konsantrasyonlarının takip edilmesi doz ayarlaması için önemlidir. Tedaviden sonra bir yıl içinde ya da 2-4 yıl süreyle nöbet olmaması durumunda ilaç tedavisine son verilebilir [41,44].

Tablo 5. AEİ'ler ve etkili oldukları nöbet tipleri

Anti-epileptik ilaç	Etkili olduğu nöbet
Fenobarbital	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Etosüksimid	Absans
Benzodiazepinler	Geniş spektrum Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Felbamat	Geniş spektrum
Feniton	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Gabapentin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Karbamazepin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Lakozamid	Fokal
Lamotrijin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Absans
Levetirasetam	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Myoklonik
Okskarbazepin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Tiagabin	Fokal
Topiramet	Geniş spektrum
Valproat	Geniş spektrum
Vigabatrin	Fokal, Epileptik spazm
Zonisamid	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Myoklonik
Rufinamid	Fokal
Stripentol	Sekonder jeneralize nöbetler
Perampenal	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Pregabalin	Fokal, Sekonder jeneralize nöbetler
Primidon	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Brivaresetam	Fokal

2.1.5. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Deneysel epilepsi çalışmaları ilaç keşfi, mekanizmaların anlaşılması ve ana olaylar ve süreçler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi gibi nedenlerden dolayı kullanılmaktadır [45]. Epilepsi ve epileptik nöbet için oluşturulan hayvan modelleri, epileptogenezde rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılması, yeni AEİ'lerin keşfi, yeni AEİ'lerin klinik etkilerinin belirlenmesi, AEİ'lerin insanlarda güvenli kullanımının onaylanması ve ilaca dirençli nöbetlerde özel modeller geliştirilmesi için hayati öneme sahiptir [46,47]. Deneysel epilepsi modelleri akut ve kronik modeller olarak 2 gruba ayrılabilir. Akut modeller konvülzan kimyasalın yüksek dozda uygulanmasıyla ya da elektriksel uyarı verilmesi ile oluşturulabilir. Akut modeller nöbet başlangıcı yayılımı ve bitişi hakkında bilgi verebilirken nöbet oluşum dinamikleri ve uzun dönem etkilerini anlamada uygun yöntemler değildir. Kronik modeller ise epileptojenik mekanizmaların uzun süreli incelenmesi açısından sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 6)[48].

Tablo 6. Deneysel Epilepsi modellerinde kullanılan çeşitli kimyasallar [49].

Lokal konvülzan	Nöbet modeli	Sistemik konvülzan	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik asit	Kompleks parsiyel
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel kronik	Bikukulin	Jeneralize tonik/klonik
Striknin	Basit parsiyel akut	Bemegrid	Jeneralize tonik/klonik
Alümin	Basit parsiyel akut	İzoniazid	Jeneralize tonik/klonik
Kobalt	Basit parsiyel akut	Metiyonin sulfoksimin	Jeneralize tonik/klonik
Tungstik asit	Basit parsiyel akut	Pentilentetrazol	Jeneralize tonik/klonik
Demir	Basit parsiyel akut	Pikrotoksin Flurotil	Jeneralize tonik/klonik

Elektriksel veya kimyasal kindling (tutuşma) epileptojenik süreci anlamak ve oluşumunu engelleyebilecek molekülleri incelemek için sıklıkla kullanılan modellerdir. Yeni AEİ lerin test edilmesi için en sık lullanılan modeller;

- Akut modeller
 - Maksimal elektroşok nöbetler (MES)
 - Pentilentetrazol (PTZ) indüklü nöbetler

- Kronik modeller
 - MES (elektriksel) tutuşma
 - PTZ (kimyasal) tutuşma [46].

2.1.5.1. Kindling (Tutuşma) Modeli

Kindling, elektriksel veya kimyasal subkonvulsif uyarıların tekrarlı uygulanması nedeniyle artan konvulsiyon aktivitesi yoğunluğu ile sonuçlanan bir olgudur [50]. Eğer uyarı deney hayvanında jeneralize konvulsiyona neden olursa, tutuşmanın tamamlandığı ve bu anormal eksitasyon durumunun kalıcı olduğu kabul edilir [51]. Pentilentetrazol (PTZ) uygulaması, beyin uyarılabilirliğini incelemek ve AEİ geliştirmek için yaygın olarak kullanılan davranışsal yaklaşımdır [52]. PTZ ile indüklenen kimyasal tutuşma nöbetleri insan absans epilepsisi, miyoklonik, jeneralize tonik-klonik (primer jeneralize) ve ilaca dirençli epilepsi için model oluştururlar [53]. Kindling, beyindeki nörokimyasal süreçleri ve uzun dönem yapısal değişiklikleri araştırmak için kullanılan en önemli epilepsi modellerinden biri haline gelmiştir. 1967'de Goddard tarafından keşfedilmesinden bu yana, kindling temporal lob epilepsisi (TLE) ve kompleks parsiyel epilepsi için çok önemli kronik bir hayvan modeli olarak kullanılmıştır [54,55]. Goddard, sıçanlarda yaptığı çalışmalarda beynin farklı subkortikal bölgelerine bipolar elektrotlar yerleştirdi. Ayrıca bu bölgeleri çeşitli elektriksel akımlarla uyardı. Goddard başlangıçta herhangi bir subkonvulsif uyarana hiçbir davranışsal ya da elektrografik yanıt alamadı. Ancak, bu subkonvulsif dozların ratlara tekrarlayan uygulamalarında, belirli uyarıların ardından nihayetinde tam olarak konvulsiyonların meydana geldiğini gözlemledi. Ayrıca, beyindeki tutuşma sonucunda oluşan kalıcı değişiklikler nedeniyle, tutuşmuş hayvanlarda yeni bir subkonvulsif uyarıya cevap olarak tutuşmanın elde edilebileceğini belirledi ve beyindeki tüm bu ilerleyici değişiklikler için “kindling (tutuşma)” ismini verdi [54-56].

2.1.5.2. Pentilentetrazol (PTZ) Kindling Modeli

PTZ, bisiklik bir tetrazol türevidir. Von Meduna ilk kez 1934'te PTZ'yi sinir sistemi sitümülanı olarak kullanmıştır [57]. PTZ, biyolojik membranlar arasında kolay geçiş, intraperitoneal (i.p.) enjeksiyondan sonra organlara hızlı dağılım, çok kısa bir etki

gecikmesi, beyinde üniform dağılım ve GABA aracılı transmisyonu bloke ederek epileptojenik aktiviteyi stimüle etme özellikleri ile yüksek biyoyararlanıma sahiptir [6].

PTZ, GABA_A klorür iyonofor kompleksinin seçici bir antagonistidir. GABA_A nın pikrotoksin bağlanma bölgesine etki ederek Cl⁻ iyonlarının geçişine engel olarak nöbetin devam etmesine neden olur. Tek başına veya tekrarlayan dozlarda kullanıldığında konvülfif etkilere sahiptir. Hipokampus dâhil birçok beyin bölgesinde GABAerjik ve glutamerjik sistemleri etkiler [58]. PTZ uygulaması sıçanlarda hipokampal atrofiye neden olur. PTZ uygulanan ratlarda, hipokampusta selektif nöronal kayıp ve astrositoz gözlenmiştir. Ek olarak, PTZ verilen sıçanlarda manyetik rezonans (MR) çalışmalarında, beyincik hacminde bir azalma gözlenmiştir [5]. PTZ tarafından oluşturulan kindling modeli, beyindeki GABAerjik sistemin inhibe edici fonksiyonunun kalıcı olarak zayıflaması ile ilişkili olabilir. Tekrarlayan tek doz uygulaması, azalmış GABAerjik aktivite ile sonuçlanmaktadır [59]. Biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalar, PTZ'nin farmakolojik etkilerinin, GABA_A reseptör kompleksinde benzodiazepin tanıma bölgelerinin bloke edilmesiyle indüklendiğini göstermiştir [60]. PTZ'nin etkisi benzodiazepin için antagonistiktir ve nöbet aktivitesinin gelişmesine yol açar. Buna karşılık, benzodiazepin tanıma bölgelerinin agonistlerinin belirli dozlarda PTZ-kindling sıçanlardaki tonik klonik nöbetler üzerinde belirgin bir antikonvülzan etkiye sahip oldukları gösterilmiştir [61]. GABA_A reseptörleri bazı allosterik bağlama bölgelerine sahiptir. Farklı ilaçlar, bu bağlanma bölgeleri yoluyla GABA aracılı Cl⁻ iyonu akışını etkileyebilir [62].

PTZ ayrıca beyin bölgelerinde farklı glutamat reseptör alt tiplerinin yoğunluk ve hassasiyetinde değişikliğe ve hipokampal bölgede glutamat nörotransmitterinin yoğunluğunda bir artışa neden olur [63]. PTZ kindling modelinde glutamat reseptör yoğunluğu (metabotropik) ve inozitol trifosfat (IP3) oluşumunda artış görülür. Glutamat taşıyıcılarının moleküler ekspresyonundaki değişiklikler epileptogenez gelişimini tetikleyebilir [64]. N-metil-D aspartat'ın (NMDA) tutuşmadaki epileptogenez sürecinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Sıçanlarda PTZ kaynaklı kindling gelişiminde NMDA reseptörlerinin alt üniteleri ve bağlanma bölgelerindeki değişikliklerin PTZ'nin neden olduğu nöronal hiperaktivitenin yayılımı ve nöbet oluşumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir [65]. Kindling kaynaklı uzun süreli neokortikal plastisite, nöronal inhibisyon ve eksitasyon (inhibisyonda nispi bir azalma ve uyarılmada nispi bir artış veya her ikisinin bir kombinasyonu) arasındaki hassas dengenin bozulması sonucu

oluşabilir [66]. Kindling, hipokampuste GABA salınımında bir artışa ve GABA reseptörü duyarlılığında bir azalmaya neden olur. PTZ kaynaklı konvülziyonlar, glutamat reseptörü aktivasyonu ve inhibitör GABA nörotransmitterlerinin inhibisyonu ile başlar ve jeneralize forma ilerler [67]. Kindling'in gelişimi için önemli bir neden olarak, GABA_A aracılı inhibisyonun engellenmesi ve NMDA reseptör kompleksinin aktivasyonu öne sürülmektedir [68]. Ayrıca epileptojenik mekanizmalarda rol oynayan iyonotropik glutamat reseptörlerinden α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörlerinin korteks ve bazal ganglionlarda PTZ kindling fenomeninin sürdürülmesinde rol oynadığı bildirilmiştir [69].

PTZ, hem akut hem de kronik (kindling) hayvan epilepsi modelleri gelişimi için kullanılabilir. Örneğin, kemirgenlere eşik dozda akut PTZ enjeksiyonu (60 ila 100 mg / kg, i.p. veya s.c.), miyoklonik jerkler, klonus ve tonik ekstansiyonlar meydana getirebilir. Bununla birlikte, PTZ'nin eşik altı dozlarda (20 ila 40 mg/kg, i.p.) tekrar tekrar uygulanması, kindling fenomenini meydana getirir. Sıçanlarda kindling protokolü literatüre göre şu şekildedir;

- PTZ'nin sub-konvülsif dozlarda düzenli uygulanması (30 mg / kg i.p., haftada 3 kez, 10 haftaya kadar), sıçanların % 80'inde kimyasal tutuşma meydana getirir [70].
- İntraperitoneal 35 mg/kg PTZ enjeksiyonu 48 saatte bir uygulanır (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma). 20 ardışık enjeksiyondan sonra 9 gün süreyle enjeksiyonlar kesilir. Daha sonra, hayvanlar 21. ve 25. PTZ enjeksiyonlar yapılarak test edilir ve protokol tamamlanır [71].
- Win-ptz kindling yöntemi olarak isimlendirilen yeni modelde 4 doz PTZ enjeksiyonu başlangıçta sıçanlara uygulanır. Takip eden 22 gün boyunca enjeksiyon uygulanmaz. Daha sonra son 3 PTZ enjeksiyonu 29, 31 ve 33. günlerde uygulanır. Bu 3 enjeksiyonun sonunda tam bir kindling modeli oluşturulmuştur. Her gruptaki hayvan sayısı bu modelde 8 enjeksiyon olacak şekilde tamamlanır [72].

Deneilerin amaçlarına bağı olarak, farklı araştırmacı grupları farklı nöbet sınıflandırma ölçekleri kullanmaktadır. Çalışmaların birçoğunda Racine'nin nöbet sınıflandırması ölçeğine dayanarak PTZ kaynaklı bir tutuşma nöbeti değerlendirilmektedir. Racine, amigdala kindling modelinde epileptiform aktivite artışı ile motor nöbet gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemiştir ve ilerleyici davranış değişikliklerini 5 gruba ayırmıştır [73].

- **Evre 1:** Hareketsizlik, göz kırpma, çiğneme hareketleri, fasiyal klonus
- **Evre 2:** Fasiyal klonusa kafa sallama hareketleri eklenmesi
- **Evre 3:** İskelet motor yanıtı aktivasyonu ile ön ayak klonusu (konvülsiyon başlangıcı)
- **Evre 4:** Ön ekstremitelerde bilateral klonus, geri yürüme (şahlanma)
- **Evre 5:** Denge kontrolü kaybı ile yana düşme, jeneralize tonik-klonik nöbet

2.1.5.3. PTZ Kindling Model ve c-Fos ekspresyonu

c-Fos transkripsiyonu ilk kez 1984 te büyüme faktörleri ile uyarılan fibroblastlarda yapılan çalışmada bulunmuştur. Hücre çoğalması ve farklılaşmasına neden olan faktörler tarafından artırılan nükleer bir transkripsiyon faktörüdür. Hücre çoğalma ve farklılaşmasında ilk yanıt veren akut faz genlerindedir (immediate –early gene)[74].

İlk 1–3 PTZ enjeksiyonu (20–45 mg / kg) absans nöbetlere neden olur. Lokal alan potansiyellerinde absans epilepsi sendromunun karakteristik paroksizmal elektriksel aktivitesi olan kısa süreli, tipik olarak jeneralize 3–4 Hz diken dalga deşarjları (DDD), ve sonrasında donma, burun tüyelerinin titremesi ve baş sallama gibi davranışsal belirtiler gözlenir [75]. Absans epilepsilerin genetik kökenli fokal kortikal teorisi uyarınca, korteks ve talamus DDD'lerin oluşumundan sorumlu birleşik bir yayılım ağı oluşturur [76].

Kortikal teorinin PTZ kindling modelde DDD'lere uygulanabilirliğini incelemek için c-Fos ekspresyonu izlenmiştir. c-Fos kimyasal kindling modelinin her bir özel aşamasına dahil olan beyin yapılarını görmemizi sağlayan akut faz genidir [77]. Talamus ve hipotalamusun erişkin hayvanlarda kindlingin erken absans benzeri bölümlerine en hızlı dâhil olan yapılar olduğu tespit edilmiştir. Ancak PTZ'nin tekrarlayan sub-konvülsif uygulamalarından sonra klonik ve tonik-klonik nöbetlerin

çoğunun orta beyin, beyin sapı bölgeleri ve hipokampal alt alanların epileptogeneze sonradan katılımı ile ortaya çıktığı gözlenmiştir. Sınıflandırılmış nöbet şiddetini kullanan sonraki çalışmalar, PTZ kindling'e beyin yapılarının daha ayrıntılı katılımını ortaya koymaktadır. En erken c-Fos ekspresyonu (Racine'nin akut nöbet ölçeğine göre 1. ve 2. evrelerde) piriform korteks, prefrontal korteks ve striatumda gözlenmektedir. Piriform korteks ve prefrontal korteks gibi striatumun, kindling modelinde PTZ'ye düşük bir eksitasyon eşiği gösterdiği belirtilmiştir. Bu beyin yapıları, epileptik aktivitenin amigdala, hipokampus, entorhinal korteks, perirhinal korteks ve substansia nigra gibi diğer beyin bölgelerine yayılmaları için önemlidir [78].

Kindling'in üçüncü evresinde, merkezi amigdala çekirdekleri, entorhinal korteks ve lateral septal çekirdeklerde c-Fos konsantrasyonlarında artış görülmektedir. Kindling'in dördüncü evresinde, c-Fos ifadesindeki artış bazolateral amigdala ve hipokampusun CA1 bölgesinde gözlenmektedir. Son olarak, tonik-klonik konvülsiyonlar tamamen geliştiğinde (evre 5), dentat girusta c-Fos ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Davranışsal nöbetlerin klonik ve tonik-klonik seviyelere kadar ilerlemesinden sonra nöbet sonrası depresyon ve bu nöbetler sırasında DDD'lerin tamamen yok olduğu dönem kaydedilmiştir [79]. Diğer yandan Kindling'in sonlandırılmasından beş ay sonra bile hipokampüste spontan rekürren nöbetler kaydedilmiştir [80].

2.1.6. ETİYOLOJİ

Epilepsiler etiyojilerine göre başlıca idiyomatik ve semptomatik olarak iki gruba ayrılırlar. İdiyomatik epilepsilerde altta yatan bir beyin hastalığı bulunmadan kompleks ya da tek gen bozukluğu gibi ailesel faktörler ön plandadır. Nöbet sıklığı semptomatik epilepsilere nazaran daha az görülmekte ve tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Semptomatik epilepsilerde ise iskemi, hemoraji, travma, enfeksiyonlar, beyin tümörleri ve metaboloik bozukluklar gibi nedenler yer almaktadır [81].

Gelişmiş ülkelerdeki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda spesifik etiyojisi %60–70' iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %40 olarak bulunmuştur. Avrupa gibi gelişmiş toplumlarda etiyojide en önemli etkenler serebrovasküler olay, travma ve neoplazi iken; gelişmekte olan ülkelerde ise doğum travmaları, kafa içi enfeksiyonlar ve kafa travmaları gibi nedenler ön plana çıkmaktadır [82].

Epilepsi etiolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. İkizler üzerinde yapılan araştırmalarda tek yumurta ikizlerindeki epilepsi olasılığının, çift yumurta ikizlerine göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [83]. Bazı ailelerde epilepsi oranının fazlalığı genetik geçişin etkileri hakkındaki bulguları destekler niteliktedir. Kalıtsal beyin hastalıklarında ve kalıtımsal metabolik hastalıklarda da epilepsi sıklıkla gözlenmektedir [84]. K⁺ kanalları ve pre-sinaptik komplekslerde yapısal ve fonksiyonel değişikliğe neden olan gen mutasyonları epileptik bozuklukların ortaya çıkması ile ilgili bulunmuştur [85].

2.1.7. PATOFİZYOLOJİ

Epilepsi, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengenin bozulması sonucu nöronal ağ yapıda oluşan anormal hipersenkron elektriksel aktivitenin ani, tekrarlayan nöbetler oluşturmasıyla karakterize bir durumdur [86].

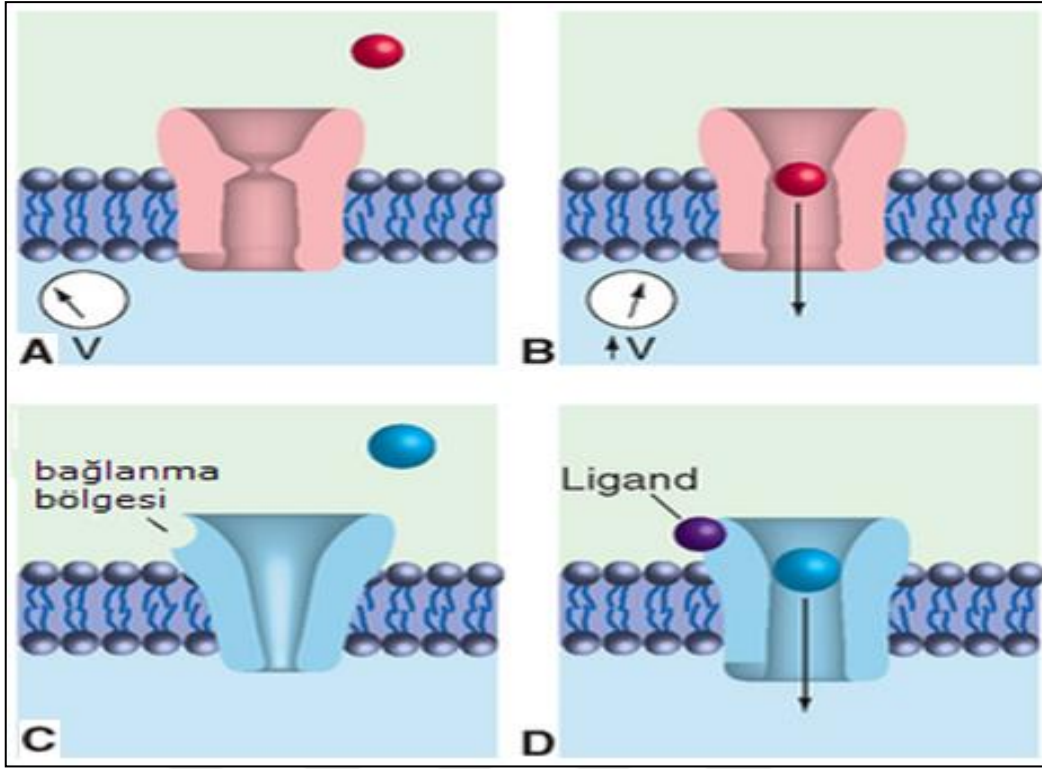
Epileptogenez, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesi sonucu beyindeki hücresel ve moleküler değişikliklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve EEG’de tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesi olarak tanımlanabilir [14]. Epileptogenezden sorumlu hücresel mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm epilepsi nöbetlerinde mekanizmalar farklılık göstermesine rağmen hepsinde artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler görülmektedir. Epileptojenik odak adı verilen beyin bölgelerindeki hücreler tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği göstermekte ve etraflarındaki normal hücrelerde bu duruma eşlik etmektedir [87].

Epileptogenez, tekrarlayıcı spontan nöbetlerin oluştuğu ve normal bir beynin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecidir. Beynin fokal bir bölgesini (parsiyel epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) kapsayabilmektedir [3]. Epileptogenez mekanizması ilerleyici bir süreçtir, başlangıç hasarını takiben sessiz bir dönemden sonra spontan nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu dönemlerde yaş, cins, genetik faktörlerin etkisiyle hücre ölümü, aksonal filizlenme, sinaptik reorganizasyon gibi değişimler görülmektedir. Tüm bu süreç günler, aylar veya yıllar sürebilmektedir. Geçmişte

epileptogenezin kronik bir süreç olduğu düşünülürken son yıllardaki araştırmalar epileptogenezin akut bir süreç olabileceğini göstermiştir [88].

2.1.7.1. İyon Transport Mekanizmaları

İyon kanallarının 2 ana tipi olan voltaj bağımlı ve ligand kapılı iyon kanalları inhibitör ve eksitator aktiviteden sorumludurlar. Na^+ ve Ca^{+2} kanallarını ihtiva eden voltaj bağımlı iyon kanalları hücre zarını aksiyon potansiyeli eşiğine doğru depolarize etme işlevi görürken voltaj bağımlı K^+ kanalları ise nöronal eksitasyonu büyük ölçüde azaltırlar. Voltaj bağımlı kanallar membran potansiyelindeki değişimlerin kanalda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirmesi ile aktive olurlar ve bunun sonucunda porlardan iyonların seçici geçişine izin vermektedirler [89]. Ligand kapılı kanallarda, bir nörotransmitter (örneğin, glutamat, GABA), bir presinaptik terminalden (presinaptik Ca^{+2} akışından sonra) sinaptik aralığa salınır ve sonra postsinaptik membrandaki zara bağlı bir reseptöre seçici afinite ile bağlanır. Bu bağlanma iyon kanalında yapısal değişim meydana getirerek bir dizi olayı aktifler. İyonların bu kanallar boyunca geçişi, depolarizasyona (katyonların iče akımı) veya hiperpolarizasyona (anyonların iče akımı veya dışa katyon akımı) neden olur (şekil 1) [89].



Şekil 1. İyon kanallarının geçirgenlikleri. Voltaj bağımlı kanallar uygun voltaj değişikliklerine (bu örnekte, voltaj kapılı Na^+ kanallarında olduğu gibi hücre içindeki azalmış negatif yüke) kapalı (A) 'dan dan açık (B) durumuna geçerek cevap verir. Ligand kapılı kanallar uygun durumda spesifik ligandları bağlar ve bu örnekte kapalı (C) 'den açık (D) durumuna geçer [90].

Normal ve epileptik uyarılda voltaj bağımlı Na^+ kanalı, voltaj bağımlı K^+ kanalı, Ca^{+2} bağımlı K^+ kanalı, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalı, NMDA reseptör, AMPA reseptör, GABA_A reseptör, GABA_B reseptör, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası başlıca rol alan kanal ve reseptörlerdir (Tablo 7) [91].

Tablo 7. Normal ve epileptik uyarılmada rol alan kanal ve reseptörler [81].

Kanal veya Reseptör	Normal nöronal fonksiyonlardaki rolü	Epilepsideki muhtemel rolü
Voltaj bağımlı Na ⁺ kanalı	Eşikaltı EPSP; aksiyon potansiyeli yükselişi	Tekrarlayan aksiyon potansiyel deşarjları
Voltaj bağımlı K ⁺ kanalı	Aksiyon potansiyeli aşağı hareketi	Anormal aksiyon potansiyeli repolarizasyonu
Ca ⁺² bağımlı K ⁺ kanalı	Aksiyon potansiyelinden sonra AHP; refrakter periyodu belirler	Tekrarlayan deşarjları sınırlar
Voltaj bağımlı Ca ⁺² kanalı	Transmitter salınımı; depolarize yükü dendritlerden somaya kadar taşır	Transmitter salınımını artırır; patofizyolojik hücre içi süreçleri aktive eder
Non-NMDA reseptör(AMPA)	Hızlı EPSP	PDK yı başlatır
NMDA reseptör	Uzamış, yavaş EPSP	PDK yı sürdürür; Ca ⁺² patofizyolojik hücre içi süreçleri aktive eder
GABA _A reseptör	İPSP	Eksitasyonu sınırlar
GABA _B reseptör	Uzamış İPSP	Eksitasyonu sınırlar
Na ⁺ - K ⁺ pompası	İyonik dengeyi eski haline getirir	K ⁺ kaynaklı depolarizasyonu önler

AHP, ard-hiperpolarizasyon; PDK, paroksizmal depolarizasyon kayması.

Na⁺ akışının hızlı bir şekilde aktive edilmesi aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazının temelini oluşturur ve inaktive olmayan kalıcı bir Na⁺ akımı, eşik altı voltaj aralığında hücre depolarizasyonunu artırabilir; her ikisi de nöronal uyarılmanın düzenlenmesi için kritiktir ve epilepside rol oynar [92,93].

Anti epileptik ilaçların birçoğu kısmen voltaj bağımlı Na⁺ kanalları üzerinden etki göstermektedir. Her Na⁺ kanalı, üç polipeptit alt ünitesinin birleşiminden oluşur: bir ana α alt birimi ve α alt biriminin kinetik özelliklerini etkileyen iki daha küçük β alt

birim. Aksiyon potansiyellerinin şekli, her bir nöronda bulunan α ve β alt birimlerin tipleri tarafından belirlenir [94].

Nöronlarda ayrıca içe doğru iyon akışı gösteren voltaj bağımlı Ca^{+2} iletimi mevcuttur. Ca^{+2} akımları, hipokampal CA3 nöronlarındaki patlama deşarjlarını oluşturmaktadır. Voltaja bağımlı Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu, aksiyon potansiyelinin depolarize fazına katkıda bulunur ve nörotransmitter salınımını, gen ekspresyonunu ve nöronal uyarılma modellerini etkileyebilir. Temel olarak elektrofizyolojik özellikler, farmakolojik profil, moleküler yapı ve hücresel lokalizasyon ile ilgili olarak birkaç farklı Ca^{+2} kanal alt tipi ayırt edilmektedir [95]. Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının moleküler yapısı, Na^{+} kanallarınıninkine benzer. Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları, esas olarak kanalı şekillendiren α -1 alt birimi ve normal aktivitede gerekli olmayan, ancak kanalın kinetik özelliklerini modüle eden bir veya daha fazla küçük alt birimi ($\alpha 2$, β , γ , δ) içeren hetero-oligomerik komplekslerdir.

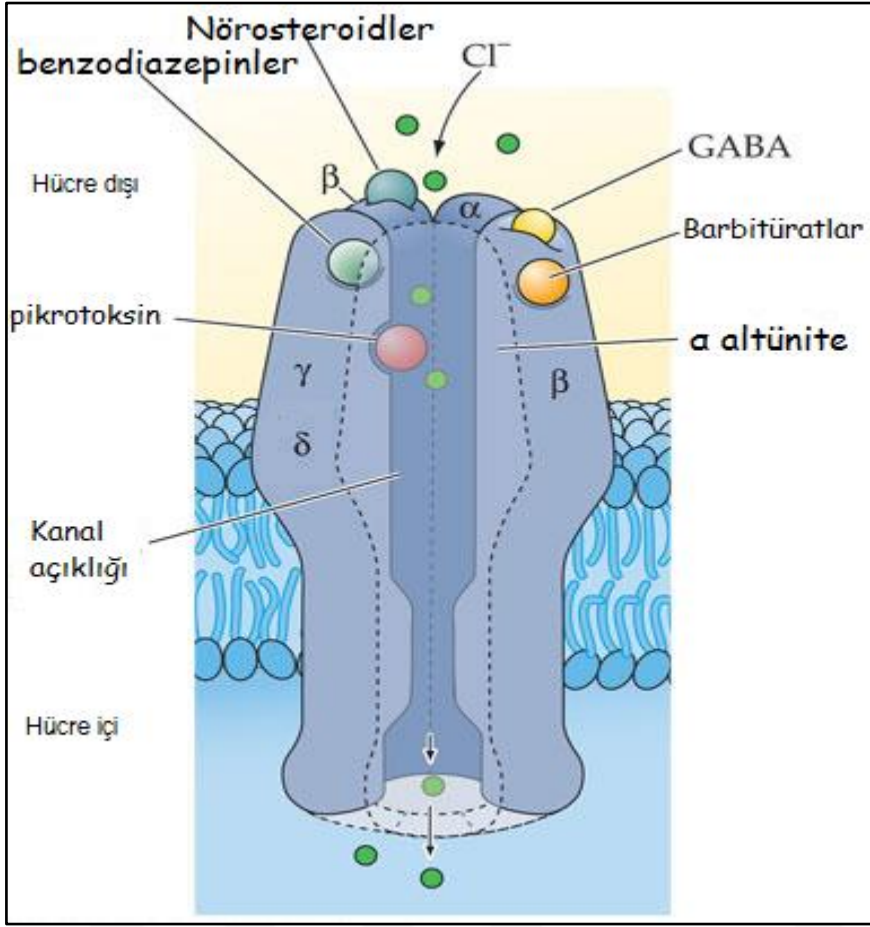
Depolarize edici Na^{+} ve Ca^{+2} akımları, primer olarak K^{+} kanallarının aracılık ettiği bir dizi voltaj bağımlı hiperpolarize edici (inhibitör) akımla dengelenir. K^{+} kanalları, voltaj kapılı iyon kanallarının en geniş ve en çeşitli ailesini temsil eder ve nöronal uyarımı azaltmak için işlev görürler [96]. Voltaj bağımlı K^{+} kanalı iyon selektif bir por oluşturmak için membrana gömülü dört α alt biriminden ve dört düzenleyici β alt birimden oluşur. K^{+} akımları, istirahat membran potansiyelinin ana belirleyicisi olan bir sızma iletimini; hiperpolarizasyonla aktive edilen bir içe doğrultucu iletimi (diğer iyonların akışını sağlayarak); aksiyon potansiyellerinin sona erdirilmesi ve nöron zarının potansiyelinin repolarizasyonunda rol oynayan çok sayıda düzenleyici iletimi içermektedir. K^{+} kanalları ayrıca kolinerjik muskarinik agonistler tarafından aktive edilmesi ile istirahat membran potansiyeli ve hücre uyarılma hızını etkileyen değişikliklerde rol oynar.

2.1.7.2. Sinaptik Mekanizmalar

Sinaptik inhibisyona 2 temel döngü aracılık etmektedir. İlk olarak, geri besleme veya tekrarlayan inhibisyon, uyarıcı ana nöronların inhibitör internöronlarla sinaps yapması ve uyarması ile meydana gelir, İkincisi, ileri besleme inhibisyonu, aksonlar direkt olarak inhibitör internöronlarla sinaps yaptığında oluşur ve ana nöronlardaki akımı aşağı yönde etkiler [97].

Olgun memeli merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, hız sınırlayıcı enzim glutamik asit dekarboksilaz tarafından glutamik asitten sentezlenen nötr bir amino asittir. Bu reaksiyonda B6 vitamininden oluşan piridoksal fosfat koenzim olarak rol oynar. B6 vitamini eksikliğinde GABA yetmezliğine bağlı nöbet oluşumu görülebilmektedir. Akson terminallerinden salınan GABA, neredeyse tüm kortikal nöronlarda bulunan 2 alt tip reseptör olan GABA_A ve GABA_B reseptörlerine bağlanır [97].

GABA_A reseptörü bir makromoleküler reseptör kompleksidir. Bir iyon geçiş poru ve agonistler ve her biri reseptörün kinetik özelliklerini farklı olarak etkileyen çeşitli allosterik modülatörler için (benzodiazepin, barbiturat v.b) bir bağlanma yeri içerir. GABA_A reseptörü, bir iyon kanalı oluşturmak için topografik tarzda düzenlenmiş çeşitli polipeptit alt birimlerinin kombinasyonlarından oluşan bir heteropentamerik komplekstir. Bu kanal klorür ve bikarbonat iyonlarına karşı seçici geçirgendir. Her biri bir veya daha fazla alt tipe sahip olmak üzere yedi tip alt birim (α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ) tanımlanmıştır (Şekil 2) [97].



Şekil 2. GABA_A reseptör yapısı ve bağlanma bölgeleri [98].

Fonksiyonel GABA_A reseptörlerinin çoğu, değişken stokiyometri ile α ve β veya α , β ve γ alt birimlerini içeren genel motifi takip eder. Özgün alt birimler farmakolojik ajanlara karşı diferansiyel olarak hassas olabileceğinden, GABA_A reseptörü alt birimleri yeni AEİ'ler için potansiyel olarak yararlı moleküler hedeflerdir [99]. GABA_A reseptörlerinin olgun nöronların somalarında aktivasyonu genellikle Cl^- iyonlarının geçişine ve bunun sonucu olarak membran hiperpolarizasyonuna neden olur ve nöronal uyarılmayı inhibe eder. Bununla birlikte, olgunlaşmamış beyin nöronlarında, GABA_A reseptörü aktivasyonunun postsinaptik zarın depolarizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [100].

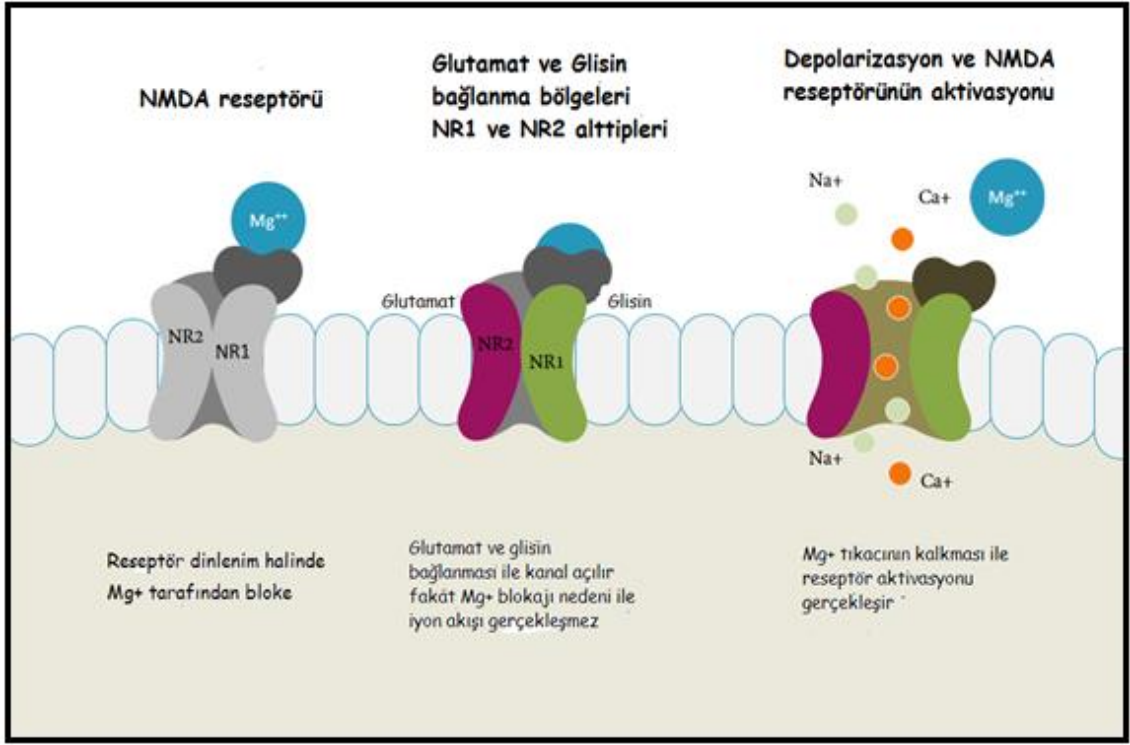
GABA_A reseptörlerine ek olarak, metabotropik GABA_B reseptörleri postsinaptik membran ve presinaptik terminallerde bulunur [101]. GABA_B reseptörleri, Ca^{+2} veya K^+ akımını kontrol etmek için guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinleri üzerinden etki etmektedir. GABA_A reseptörleri, hücre gövdesine yakın bölgede hızlı, yüksek iletken inhibitör postsinaptik potansiyeller üretirken, postsinaptik membrandaki GABA_B

reseptörleri, başlıca dendritlerde yavaş, uzun ömürlü, düşük iletimli inhibitör postsinaptik potansiyellere aracılık etmektedir. Daha büyük işlevsel önemi olduğu düşünülen GABA_B reseptörlerinin akson terminalleri üzerindeki aktivasyonu, nörotransmitter salınımını engeller [102].

GABA_C reseptörleri, GABA_A reseptörleri gibi ligand kapılı Cl⁻ kanallarıdır. GABA_C iki α , iki β ve iki γ alt ünitesinden oluşmaktadır. Retinada fazla oranda bulunmakla beraber superior kollikulus, hipofiz, serebellum ve omurilikte de gösterilmiştir. GABAerjik fonksiyonlardaki sentez, sinaptik salınım, reseptör bileşimi, değiş tokuş veya bağlanma ve metabolizmasındaki bozukluklar hipereksitasyon ve epileptik bir duruma neden olabilmektedir [103].

Eksitator bir amino asit olan glutamat, memeli merkezi sinir sisteminin başlıca eksitator nörotransmitteridir. Glutamaterjik yollar beyin boyunca yayılmıştır ve uyarıcı amino asit aktivitesi normal beyin gelişimi ve aktiviteye bağımlı sinaptik plastisite için kritik önem taşımaktadır. İyonotropik ve metabotropik olarak iki geniş glutamat reseptör sınıfı vardır [104].

İyonotropik glutamat reseptörleri, biyofiziksel özelliklerine ve farmakolojik profillerine göre NMDA ve NMDA olmayan reseptörler olarak ayrılırlar. Her bir glutamat reseptörü alt tipi, farklı fonksiyonel özellikler göstermesini belirleyen multimerik alt birimler grubundan oluşur. Bir NMDA reseptörü bir NR1 alt üniteye ek olarak NR2A, NR2B, NR2C, NR2D ve / veya NR3A'dan oluşur. NMDA reseptörü, glutamat için bir bağlanma bölgesi ve çeşitli modülatörler (örneğin, glisin, poliaminler, MK-801, çinko) için bir tanınma bölgesi içerir (Şekil 3) [104].



Şekil 3. NMDA reseptör yapısı ve aktivasyonu [105].

NMDA reseptörleri ayrıca magnezyum iyonları tarafından voltaja bağımlı inhibisyon gösterir. Membran depolarize edildiğinde ve NMDA reseptörünün magnezyum inhibisyonun kalkması ile NMDA reseptörü aktive olur ve Ca^{+2} ve Na^{+} iyonları akışı gerçekleşir. Ca^{+2} girişi, daha sonra sinyal transdüksiyon kaskadlarını aktive eden ve transkripsiyonel düzenlemede değişikliklere yol açan çeşitli kinazların uyarılması gibi bir dizi ikinci mesajlaşma yolunun başlatılmasında esas rol oynar. NMDA reseptörünün aktivasyonu, nispeten yavaş ve uzun süreli eksitator postsinaptik potansiyellerin oluşumuna yol açar. Bu sinaptik olaylar, epileptiform patlama deşarjlarına katkıda bulunur ve NMDA reseptör blokajı, birçok epileptiform aktivite modelinde patlama aktivitesinin zayıflamasına neden olmaktadır [106].

NMDA olmayan iyonotropik reseptörler AMPA ve kainat reseptörleri olarak ayrılır. AMPA reseptörleri GluR1, GluR2, GluR3 ve/veya GluR4 alt ünitelerinin kombinasyonlarından, kainat reseptörleri ise GluR5, GluR6, GluR7, KA1 ve/veya KA2 alt ünitelerinin kombinasyonlarından oluşur. AMPA reseptörleri, postsinaptik nöronlara glutamat salınması ile oluşan, hızlı yükselen ve kısa süreli eksitator postsinaptik potansiyellerin büyük bölümünden sorumludur. AMPA reseptörleri tarafından üretilen depolarizasyon, NMDA reseptörlerinin etkili aktivasyonu için gereklidir. Sonuç olarak,

AMPA reseptör antagonistleri eksitatör sinaptik aktivitenin büyük bölümünü bloke etmektedir [107].

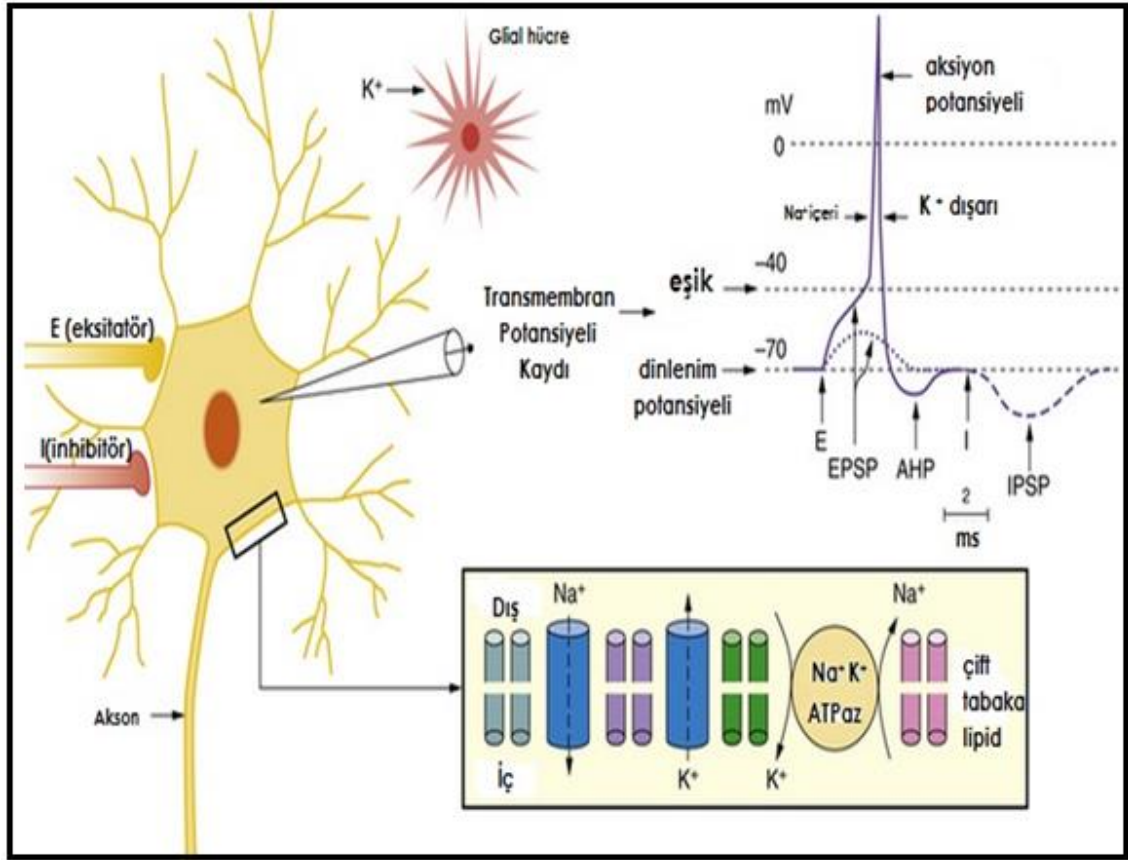
Metabotropik glutamat reseptörleri, fosfoinozitid hidrolizi ve adenilat siklaz ve fosfolipaz C ve D'nin aktivasyonu gibi çeşitli transdüksiyon yollarını aktive eden; büyük, heterojen bir G-protein bağlı reseptör ailesini temsil eder. Metabotropik reseptörler, voltaj bağımlı K⁺ ve Ca⁺² kanallarının, seçici olmayan katyon akımlarının ve ligand kapılı reseptörlerin (GABA ve glutamat) önemli modülatörleridir ve glutamat salınımını düzenleyebilirler [108]. Farklı metabotropik glutamat reseptör alt tipleri, farklı hücre içi işlemler için spesifiktir. Her ne kadar merkezi sinir sistemi içinde her yerde olsalarda, metabotropik reseptörlerin alt tipleri farklı lokalizasyonlar gösterebilmektedir. Metabotropik glutamat reseptörleri, çok çeşitli normal nörolojik süreçlere (örneğin, uzun süreli potansiyalizasyon) ve hastalık durumlarına (epilepsi) dâhil olmaktadır [109].

2.1.7.3. Paroksizmal Depolarizasyon Kayması (PDK)

Hayvan deneylerinde ve insanda yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi "Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK)" olarak bilinen bozukluğa neden olmaktadır. PDK sonucunda nöronlar gruplar halinde ateşlenebilmekte ve etraflarındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşmaktadırlar. PDK'nın eksitatör nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PDK'nın ortaya çıkmasında etkili olan bir diğer nedenin membranlarda iyon kanallarındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Epileptojenik odak olarak adlandırılan bu bölgede yer alan "pacemaker" hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etraflarındaki hücreleri de bu ateşlenmeye ortak edebilirler [87].

Sinaptik alana nörotransmitter salınımı lokal postsinaptik potansiyeli oluşturmaktadır. Eksitatör sinapsta (glutamaterjik) postsinaptik alanda Na⁺ kanallarının açılması ile oluşan depolarizasyon eksitatör postsinaptik potansiyeli (EPSP) oluştururken, inhibitör sinapsta (GABA) postsinaptik alanda Cl⁻ kanallarının açılması ile oluşan hiperpolarizasyon ise inhibitör postsinaptik potansiyeli (İPSP) oluşturmaktadır. Ritmik olarak oluşan EPSP ve İPSP'lerin birleşmesi ve

senkronizasyonu EEG de kaydedilen normal zemin ritminin temelini oluşturmaktadır (Şekil 4) [110].

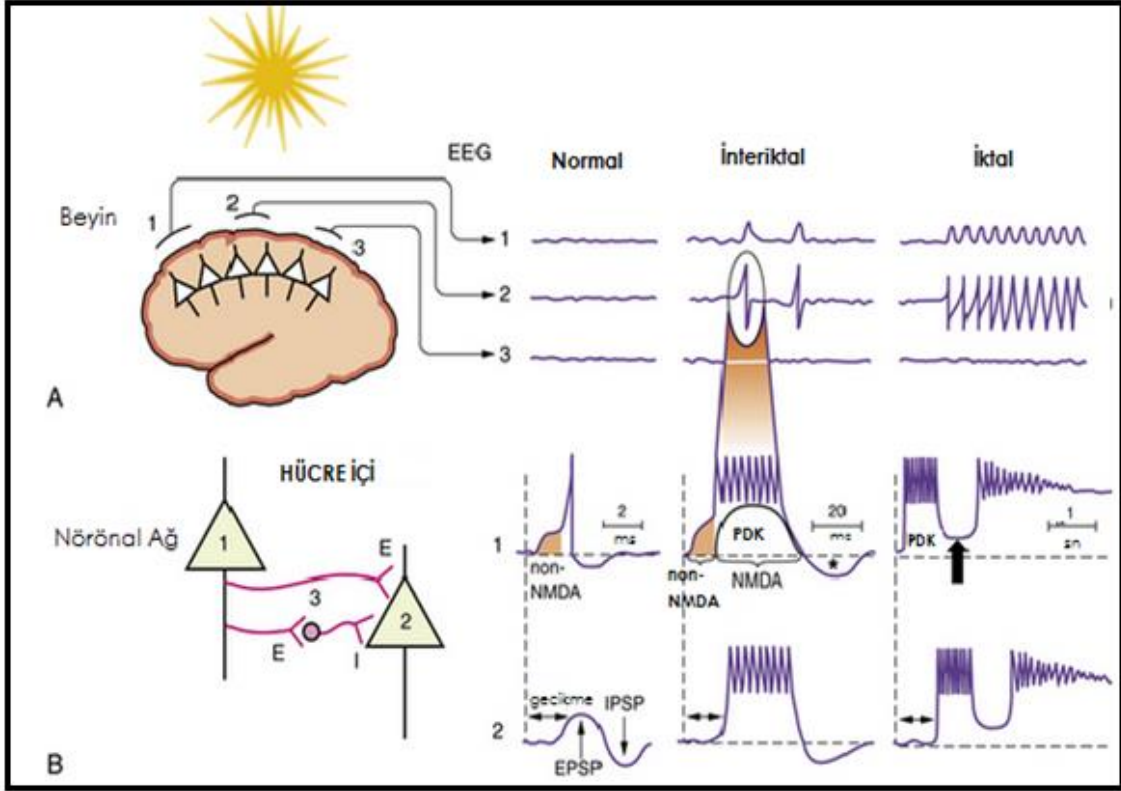


Şekil 4. Bir eksitator (E) ve bir inhibitör (I) girişi olan nöronda aksiyon potansiyeli. E'nin aktivasyonu, aksiyon potansiyeli için eşik değere (-40 mV) ulaşabilen dereceli uyarıcı postsinaptik potansiyellere (EPSP) yol açar. Aksiyon potansiyelini; büyüklüğü ve süresi bir sonraki aksiyon potansiyelinin ne zaman ortaya çıkabileceğini belirleyen bir ard-hiperpolarizasyon (AHP) izler. I aktivasyonu, inhibitör bir postsinaptik potansiyele (IPSP) neden olur [111].

Artmış uyarılma ve anormal ateşlenmeye katılan nöronların miktarı EEG'de bir interiktal dönemle sınırlı kalmasını ya da fazla sayıya ulaştığında EEG'de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını sağlar. Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu söz konusudur. EEG'de görülen diken dalga artmış eksitasyonu, diken dalgayı izleyen yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir. PDK EPSP'ye benzerlik göstermekle birlikte çok hızlı ve pek çok sayıda deşarj oluşturması ve çok daha geniş amplitüdü olması ile EPSP den ayrılmaktadır [112].

Epileptik odaktaki nöronlarda normal EPSP meydana geldikten sonra hızlı ve geniş amplitüdü PDK oluşur. PDK'nın oluşturduğu yüksek frekanslı ardışık uyarılar bir nörondan diğerine yayılarak epileptik nöbet veya bir epilepsiyi temsil eden diken (spike) dalga aktivitesini başlatırlar. PDK' dan sonra uzamış bir hiperpolarizasyon

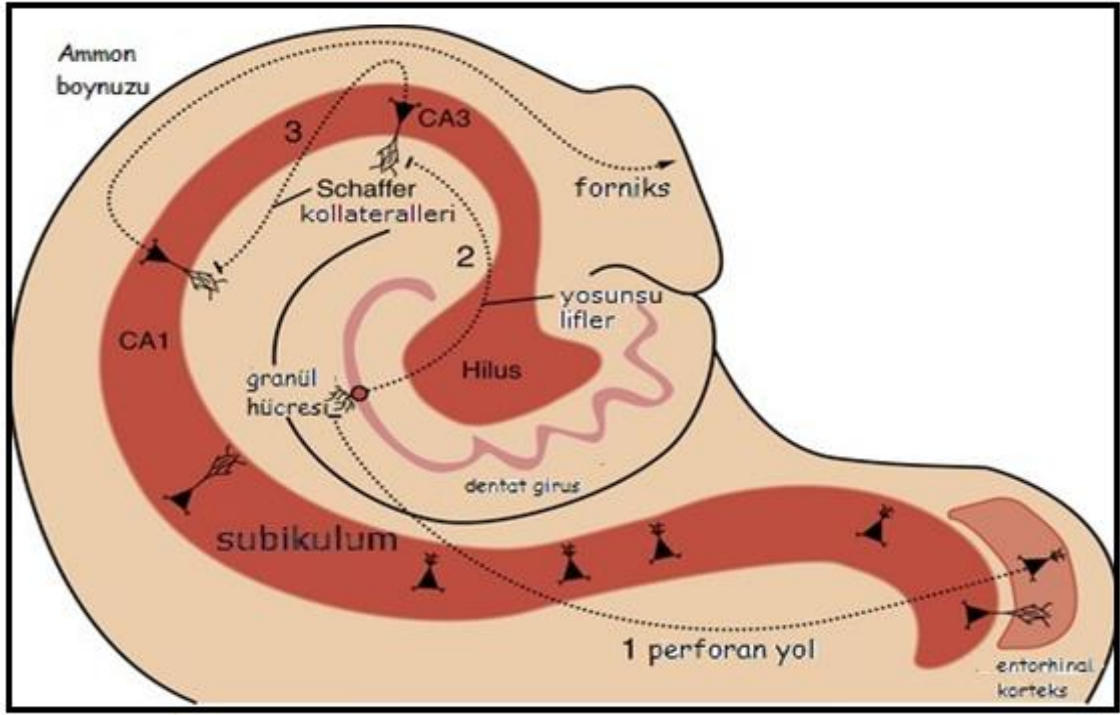
süreci başlar. PDK ve uzamış hiperpolarizasyondan sonra çok uzun süreli bir "ard depolarizasyon" oluşur. Ard depolarizasyon süresi içinde tekrarlayan uyarı akışları olur ve tekrar bir hiperpolarizasyon oluşur (Şekil 5). Klinik izlemede uzun süreli ard depolarizasyon bir epileptik nöbetin 'tonik' fazına karşılık gelirken ard hiperpolarizasyon ise 'klonik' faza karşılık gelmektedir [88].



Şekil 5. İki uyarıcı nöron ve bir inhibitör internörondan oluşan bir nöron ağı. **A.** Üç EEG elektrotu yüzeysel neokortikal nöronların aktivitesini kaydeder. Normal durumda, aktivite düşük voltajlıdır ve senkronize edilmemiştir. İnteriktal durumda, 2. elektrotta odaksal olarak büyük ani artışlar aşırı uyarılmış nöron popülasyonunun senkronize olmasını temsil etmektedir. İktal durum uzun bir diken dalgası deşarj grubu ile karakterizedir. **B.** PDK, NMDA aracılı olmayan, hızlı bir uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) (gölgeli alan) tarafından başlatılır, ancak daha uzun, daha büyük, NMDA aracılı bir EPSP ile sürdürülür. PDK sonrası hiperpolarizasyon (yıldız işareti) nöronu geçici olarak stabilize eder. Bu PDK sonrası hiperpolarizasyon başarısız olursa (sağ sütun, ok), iktal boşalma meydana gelebilir. Nöron 1'in ateşlenmesiyle inhibitör nöron 3'ün aktivasyonu, nöron 2'nin bir aksiyon potansiyeli oluşturmasını önler. Eğer nöron 2 aktivasyon eşikğine ulaşırsa, ek nöronlar toplanacak ve tüm ağın eşzamanlı olarak aktivasyonuna (Epileptik nöbet) yol açacaktır [111].

Fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili nöronlarda 2 temel fizyopatolojik özellik olan hipereksitabilite ve senkronizasyon birlikte olmalıdır. Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu (çevresel inhibisyon alanının kaybı) ile görülmektedir [86]. Beyin bölgeleri, iç membran özelliklerine, sinaptik organizasyona, hücre yoğunluğuna ve hücrel bağlantı modeline bağlı olarak nöbetler oluşturma eğilimlerinde farklılık göstermektedirler. Aynı beyin bölgesinde bile hücre tipleri, uyarılabilirliklerine göre farklılık göstermektedirler [113].

Hipokampus ve neokorteks, nöbet oluşumuna özellikle meyilli bölgelerdir. Hipokampus, düzenli laminer organizasyonu ve trisinaptik eksitator devreleri ile nöbet mekanizmalarının elektrofizyolojik çalışmalarında yoğun olarak kullanılmıştır [114]. Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus (Ammon boynuzu, alt bölgeleri CA1, CA2 ve CA3 ile), subikulum ve entorhinal korteksten oluşur. Bu dört bölge, belirgin uyarıcı, büyük ölçüde tek yönlü, ileri beslemeli bağlantılar ile birbirine bağlıdır. İleri yansıyan trisinaptik devre, entorhinal korteksin 2. tabakasındaki nöronlarla başlar perforan yol boyunca dentat girusta aksonları yansıtır ve granül hücrelerde ve internöron dendritlerde sinaps yaparlar [115]. Dentat girusun ana hücre tipi olan granül hücreleri, yosunsu lifler denilen aksonlarını, hilustaki ve Ammon boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde sinaps yapmaları için gönderirler. Dentat hilus içindeki birkaç inhibitör internöron sınıfı devam eden uyarıcı nöronal aktiviteyi modüle eder [116]. CA3 piramidal hücreler, diğer CA3 piramidal hücrelere, (bölgesel kollateral yollarla) , ammon boynuzu CA1 alanına (schaffer kollateralleri ile) ve kontralateral hipokampusa projeksiyon yapar. CA1 piramidal hücreler aksonlarını subiküler kompleksin içerisine gönderir. Subiküler kompleksin nöronları entorhinal kortekse ve diğer kortikal ve subkortikal hedeflere projeksiyon yapmaktadır (Şekil 6) [117].



Şekil 6. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolları. 1)Dentat granül hücreleri, aksonlarını (yosunlu lifler), hilusta ve Ammon boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde sinaps yapmaya gönderir 2) CA3 piramidal hücreler, Schaffer kollateralleri ile Ammon boynuzunun CA1 alanına yansır 3) CA1 nöronları dışa doğru fornikse ve diğer beyin bölgelerine ve tekrardan geri subikuluma sinyali yansıtır [111].

2.2. SEROTONİN VE EPİLEPSİ

2.2.1. Serotonin

5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) başlangıçta düz kas üzerindeki etkileri nedeniyle tanımlanmıştır. 19. yüzyılın ortalarından bu yana, bilim adamları kanın pıhtılaşmasından sonra serumda bir faktör veya maddenin vasküler tonusu artırmak için vasküler düz kasları daralttıklarını biliyorlardı. Yüzyılın başlarında trombositler bu maddenin kaynağı olarak tanımlandılar. Raport, Green ve Page 1948 yılında vazokonstriksiyona neden olan bu faktörünün 5-hidroksitriptamin olduğunu tanımlamıştır [118].

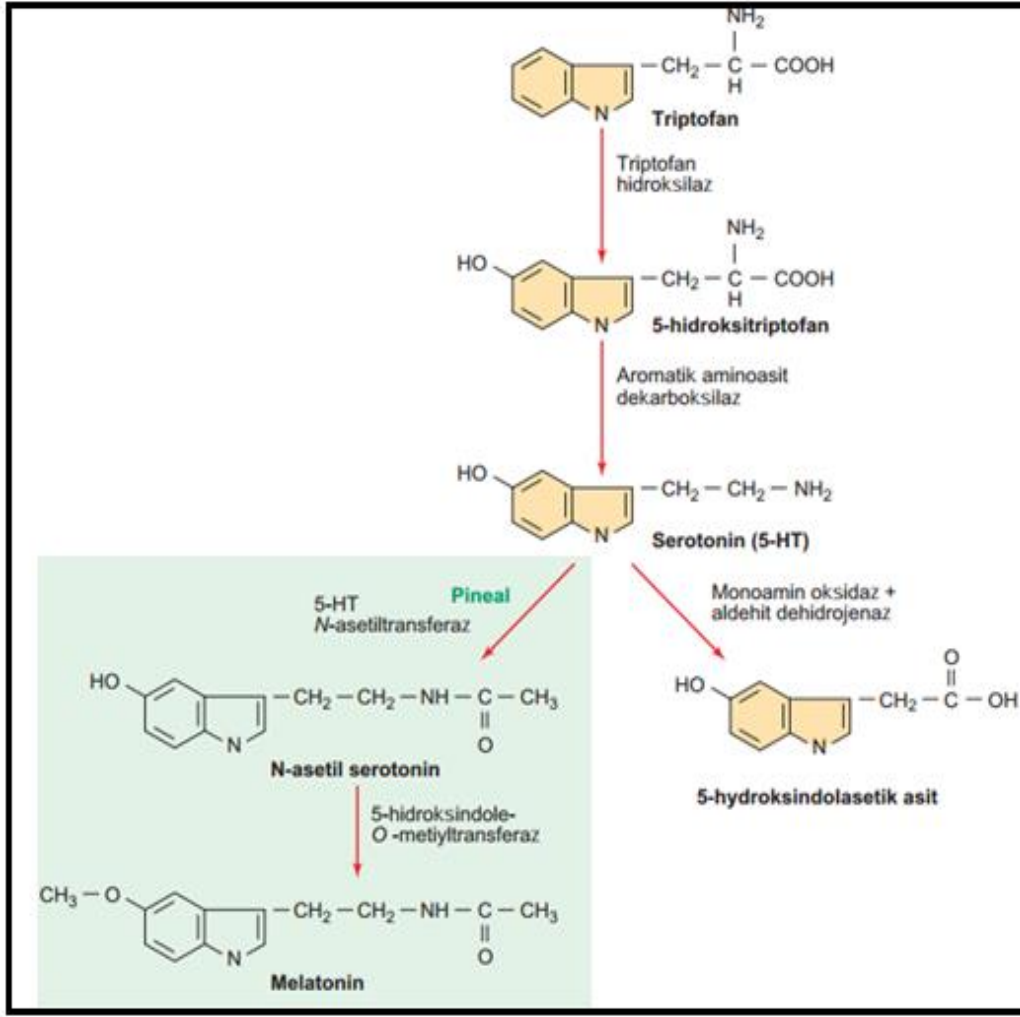
Serotonin birçok fizyolojik (vücut ısısı, uyku, kusma, cinsellik, iştah), davranışsal (saldırganlık, ruh hali) ve kognitif (öğrenme, hafıza) fonksiyonlarda rol oynar. Ayrıca, serotonin, gelişim sırasında merkezi sinir sisteminin büyümesinde önemli bir role sahiptir. Olgunlaşmamış beyinde, proliferasyonu ve matürasyonu

yönlendiren bir büyüme faktörü olarak kritik rol oynar. Bu durum, olgunlaşmamış memeli beyindeki serotonin turnover hızının yaşamın diğer evrelerinden daha yüksek bulunması ile desteklenmiştir [7].

İnsan vücudunda serotonin kan beyin bariyeri tarafından ayrılan 2 bölümde sentezlenir ve yerleşir. “Periferik ” bölme adı verilen ilk bölümde vücuttaki serotoninin çoğunluğu (yaklaşık % 95) bulunmaktadır. Periferik serotonin gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücreleri içinde sentezlenir. İkinci yani “merkezi” bölümde merkezi sinir sisteminde serotonerjik nöronlarda serotonin sentezi gerçekleşir [119].

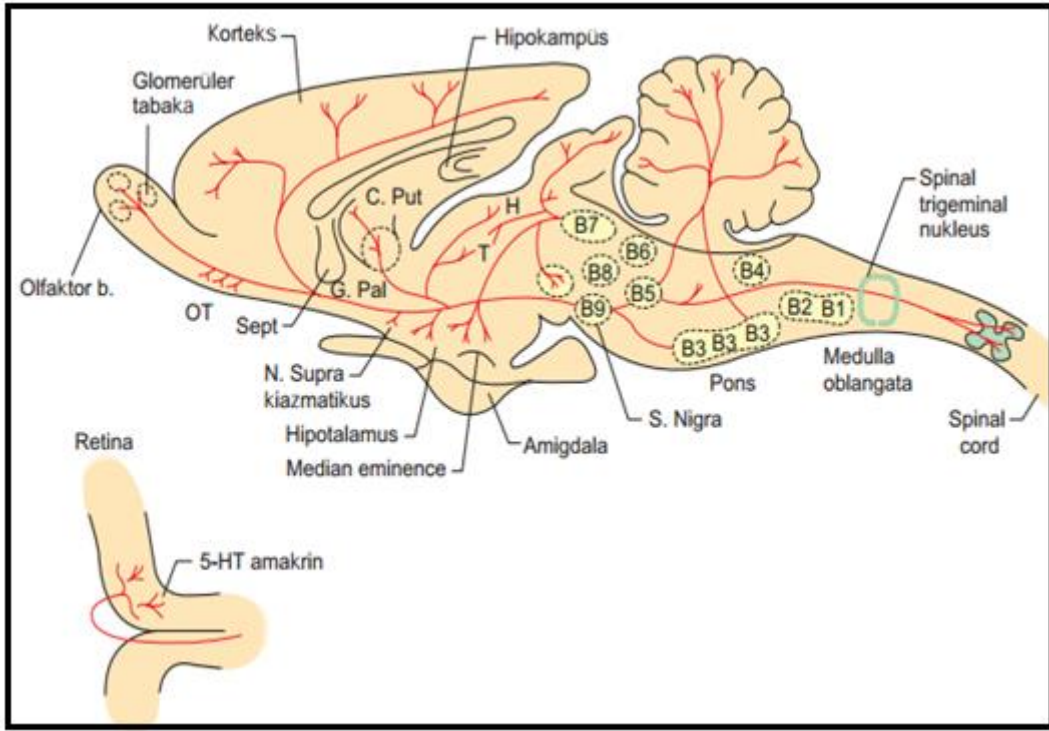
Serotonin, beşinci karbon atomunda hidroksil grubu olan bir indol halkası ve bir karboksil-amid yan zinciri içeren bir triptamindir (Şekil 7). İndol halkasının beşinci pozisyonundaki hidroksil grubu ve primer amin azotunun fizyolojik pH'da proton alıcısı olarak görev yapması 5-HT'yi hidrofilik bir madde yapmaktadır. Bu nedenle lipofilik kan-beyin bariyerini kolayca geçemez. 1953 yılında Twarog and Page tarafından 5-HT'nin beyinde de sentezlenebildiği gösterilmiştir. Serotonin sentezindeki ilk adım, aminoasit L-triptofanın kandan beyine taşınmasıdır. Serotonerjik nöronlar, triptofanı 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştüren triptofan hidroksilaz enzimini içerir. Beyinde, bu enzim raphe nükleusunun serotonerjik hücre gövdelerinde sentezlenir ve sadece 5-HT'yi sentezleyen hücrelerde bulunur. Bu nedenle beyindeki dağılımı 5-HT'ninkine benzer. 5-HT sentezinde yer alan diğer enzim, 5-HTP'yi 5-HT'ye dönüştüren aromatik L- amino asit dekarboksilazdır [120].

Flavin içeren mitokondriyal enzim monoamin oksidaz (MAO), serotoninin parçalanması için en önemli enzimdir. MAO serotoninini 5-hidroksi-indol asetaldehit'e (5-HIAA) dönüştürür ve bu ürün aldehit dehidrojenaz ile oksitlenerek serotoninin ana metaboliti 5-hidroksi-indolasetik asit oluşmaktadır [120].



Şekil 7. Serotonin sentezi ve katabolizması [121].

Serotonin içeren nöronal hücre gövdeleri, beyin sapının orta çizgisi boyunca yer alan ayrı kümeler veya hücre grupları olarak sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte, aksonları merkezi sinir sisteminin hemen hemen her bölgesine uyarı verebilir. Dahlstrom ve Fuxe tarafından çoğu raphe nükleusuna karşılık gelen serotonin içeren dokuz hücre grubu B1'den B9'a kadar tanımlanmıştır (Şekil 8). Bununla birlikte, bazı serotonerjik nöronal hücre gövdeleri, raphe nükleusu dışında bulunur. Raphe nükleusundaki tüm hücre gövdeleri serotonerjik değildir. Raphe nükleusunun çoğunda, nöronların büyük bir kısmı non-serotonerjiktir. Örneğin, dorsal raphe en fazla sayıda serotonerjik nöron içerirmesine rağmen dorsal raphe'deki hücre gövdelerinin sadece % 40-50'si serotonerjiktir [8].



Şekil 8. Serotonerjik hücre gruplarının sıçan santral sinir sistemindeki ana projeksiyonları. OT, olfaktor tuberkulum; Sept, septum; C. Put, nükleus kaudat-putamen; G. Pal, globus pallidus; T, talamus; H, habenula [122].

2.2.2. Serotonin Reseptörleri

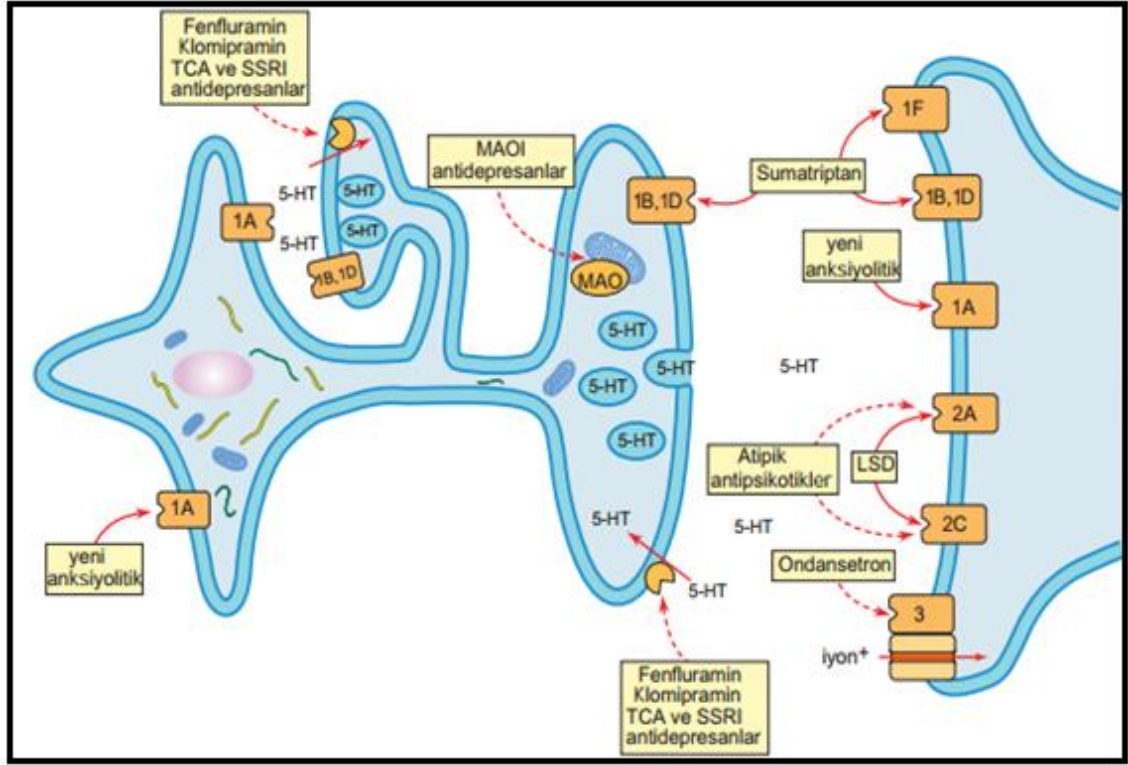
Serotoninin insanda çok fazla sayıda karmaşık işlevi olması nedeniyle reseptör sayısı da fazladır. Serotonerjik reseptörler 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olarak yedi farklı gruba ve yapı, görev ve lokasyonlara göre de alt gruba ayrılmaktadır. Serotonerjik reseptörler, merkezi sinir sistemindeki presinaptik ve postsinaptik nöronlara ve farklı periferik hücre ve organlara dağılmış durumdadırlar (Tablo 8)[8].

Tablo 8. Merkezi sinir sisteminde serotonin reseptörleri ve etki mekanizmaları [121].

Reseptör	Beyindeki dağılım	Etki mekanizması
5-HT_{1A}	hipokampüs, amigdala, septum entorhinal korteks, hipotalamus,	Adenil siklaz inhibisyonu,
5-HT_{1B}	raphe nükleus, substansiya nigra, bazal ganglion	K ⁺ kanallarının açılması, MAP kinaz aktivasyonu
(5-HT_{1Dβ})	frontal korteks, süperior kollikulus, lateral genikulat, cerebellum derin nükleus	adenil siklaz yolunun inhibisyonu
5-HT_{1D}	globus pallidus, substansiya nigra, kaudat putamen	Adenil siklaz inhibisyonu
(5-HT_{1Dα})	hipokampüs and korteks	
5-HT_{1E}	?	Adenil siklaz inhibisyonu
5-HT_{1F}	serebral korteks, striatum, hipokampüs, nükleus akumbens, amigdala	Adenil siklaz inhibisyonu
5-HT_{2A} 13q14-21	claustrum, serebral korteks, olfaktör tüberkül, striatum	Fosfolipaz C sitimülasyonu K ⁺ kanallarının kapanması
5-HT_{2B} 2q36.3-37,1	serebellum, lateral septum, dorsal hipotalamus medial amigdala	Fosfolipaz C sitimülasyonu
5-HT_{2C} Xq24	koroid pleksus, globus pallidus, serebral korteks, hipotalamus septum, substansiya nigra, spinal kord dorsal ve mediyan rafhe	Fosfolipaz C sitimülasyonu
5-HT₃	hipokampüs, entorhinal korteks	Ligand kapılı katyon kanalı
(5-HT_{3A})	amigdala, nükleus akumbens,	
(5-HT_{3B})	nükleus traktus solitarius, trigeminal sinir, dorsal vagal sinirin motor çekirdekleri	
5-HT₄	hipokampüs, striatum, olfaktör tüberkül, substansiya nigra	Adenil siklaz aktivasyonu
5-HT_{5A}	-	Adenil siklaz inhibisyonu
5-HT₆	striatum, nükleus akumbens, olfaktör tüberkül korteks, amigdala, hipotalamus, hipokampüs	Adenil siklaz aktivasyonu
5-HT₇	hipotalamus, amigdala, hipokampüs	Adenil siklaz aktivasyonu

MAP: mitojen aktive protein

Serotonin reseptörlerinin çoğu, G protein bağımlı reseptörlerdir. İstisna olarak 5-HT₃ reseptörü ligand kapılı iyon kanalı reseptörüdür. Serotonerjik reseptörler, hücre içi bir ikinci haberci (cAMP, IP₃, DAG) kaskadını aktive eder ve uyarıcı veya inhibe edici bir yanıt üretir. Serotonin reseptörleri atipik antipsikotik ilaçlar (olanzapin, risperidon) ve psikoaktif bileşikler (Liserjik asit dietilamid(LSD), Dimetiltriptamin(DMT)) gibi farklı psikotropik ilaç sınıfları için önemli etki alanlarıdır (Şekil 9)[123].



Şekil 9. Serotonin reseptörleri ve ilaç etkileşimleri. Agonist etki gösteren ilaçlar aralıksız oklar ile, antagonist veya inhibitör etkililer kesikli oklar ile gösterilmiştir [121].

5-HT_{1A} en çok araştırılan ve karakterize edilen serotonerjik reseptörlerden biridir. 5-HT_{1A} reseptörlerine, insan beyinde farklı bölgelerde sıklıkla karşılaşılmıştır [124]. Lokalizasyonlarına göre 2 gruba ayrılırlar;

- Presinaptik somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörleri: Dorsal ve median raphe nükleuslarındaki serotonerjik nöronların hücre gövdeleri ve dendritlerinde yer alırlar.
- 5-HT_{1A} heteroreseptörü: Piramidal hücrelerde ve raphe çekirdeğinden serotonerjik sinyal alan kortikolimbik bölgelerde (hipokampus, serebral korteks ve lateral septumun internöronları) post sinaptik olarak konumlanmıştır [124].

5-HT_{1A} reseptörünün beyindeki dağılımı, bu 5-HT reseptör alt tipinin bilişsel veya bütünleştirici işlevlerde olduğu kadar duygusal durumlarda da bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hipokampus gibi serotonerjik innervasyonun terminal alanlarında, 5-HT_{1A} reseptörleri, adenil siklaz aktivitesinin inhibisyonuna ve ayrıca nöronal hiperpolarizasyon ile sonuçlanan potasyum kanallarının açılmasına neden olurlar. Bununla birlikte, dorsal raphe çekirdeğinde 5-HT_{1A} reseptörleri, potasyum kanallarının açılmasına neden olurlar, ancak adenil siklazın inhibisyonuna etki etmezler [123]. Presinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin serotonin veya agonistleri tarafından aktivasyonu, serotonerjik nöronun ateşlenme hızını inhibe eder ve serotonin sentezini, turnoverı ve salınımını azaltır ve böylece serotonerjik aktiviteyi projeksiyon bölgelerinde etkiler [125]. Ek olarak, 5-HT_{1A} reseptörleri, sinaps oluşumu, nörit gelişimi ve nöronal göç gibi nörogelişimsel süreçlerde önemli bir role sahiptir [126].

5-HT₃ reseptörü diğer serotonin reseptörlerinden farklı olarak ligand kapılı iyon kanalıdır. 5-HT₃ reseptörü bir pentamerdir, yani, 5-HT ile kapılı bir katyon kanalı oluşturmak için beş alt birim bir araya gelir. 5-HT₃ reseptörleri, santral ve periferik sinir sistemlerinde serotonerjik nöronlarda postsinaptik olarak bulunur. 5-HT₃ reseptörlerinin 5-HT'nin depolarize edici etkilerine ve nörotransmitter salınımına aracılık ettikleri; periferik nöronlarla sınırlandırılmış olmak üzere görünmektedir. Serotonin, 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla gastrointestinal sistem boyunca hem motiliteyi hem de intestinal sekresyonu düzenler. 5-HT₃ reseptörleri periferik ganglionlarda ve sinirlerde (superior servikal ganglion ve vagus siniri) ve omurilikte substansiya jelatinoza da yüksek yoğunlukta bulunur. Omurilik ve medullaki lokalizasyonları, 5-HT'nin, 5-HT₃ reseptörleri yoluyla nosiseptif mekanizmaları değiştirebileceğini düşündürmektedir. 5-HT₃ reseptörleri, P maddesinin (substans P) omuriliğe salınmasını kolaylaştırır. Beynin kortikal ve limbik bölgelerindeki 5-HT₃ reseptör bağlama bölgelerinin lokalizasyonu, hayvanlarda yapılan davranış çalışmaları ile tutarlıdır ve 5-HT₃ reseptörü antagonistlerinin, potansiyel anksiyolitik, antidepresan ve bilişsel etkilere sahip olabileceğini göstermektedir [127].

5-HT₇ reseptörü, G protein-bağlı 5-HT reseptörleri ailesinin en yakın zamanda tanımlanmış üyesi olup, kardiyovasküler veya gastrointestinal sistemlerde bir süredir bilinmesine rağmen, başlangıçta "5-HT₁ benzeri" olarak adlandırılmıştır. 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun farklı beyin bölgelerinde nöronal uyarılabilirlik, sinaptik iletim ve sinaptik plastisite üzerinde etkileri bulunmaktadır. 5-HT₇ reseptör bölgelerinin farklı

farmakolojik profilleri, bu reseptörün in vivo fonksiyonunu ve dağılımını açıklamak için kullanılmıştır [128]. Sıçan beynindeki 5-HT₇ reseptör bağlama bölgeleri, başlangıçta, seçici olmayan radyo-ligandlar kullanılarak 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin ilaçlar ile maskelenmesi sonucu tanımlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, seçici radyoligandların bağlanımlarının analiz edilmesiyle 5-HT₇ reseptörüne anterior talamus ve hipokampusün dentat girusunda yüksek derecede, septum hipotalamus hipokampusün CA1 ve CA2 bölgeleri ve kortekste orta derecede rastlanılmıştır [129].

[3H] SB-269970 otoradyografisi ile insan beynindeki en yüksek 5-HT₇ reseptörü konsantrasyonuna sahip bölgeler anterior talamus, mediodorsal talamus, dentat girus, pulvinar, suffia nigra, Ventral tegmental alan (VTA), dorsal raphe çekirdek, hipokampus, hipotalamus ve anterior singulat korteks olarak gösterilmiştir. 5-HT₇ reseptörü G proteinlerine bağlanarak, cAMP konsantrasyonunda artışa neden olur ve cAMP artışı depolarizasyon veya eksitasyona neden olmaktadır [130].

5-HT₇ reseptör aracılı bir elektrofizyolojik yanıtın başlangıçtaki farmakolojik karakterizasyonu ön beyinde hipokampüste gösterilmiştir. 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu, beyin kesitleri deneylerinde CA3 piramidal hücrelerin uyarılabilirliğini artırırken, 5-HT'nin konsantrasyon bağımlı olarak yavaş ard hiperpolarizasyonu (yAHP) azalttığı bulunmuştur. Diğer 5-HT agonistlerinin yAHP'yi azaltma yönünden sıralaması 5-carboxyamidotryptamine (5-CT) > 5-HT > 5-metoksitriptamin (5-MeOT) şeklindedir ve deneyler sırasında 5-HT₇ reseptörüne olan afiniteleri ile doğru orantılı bulunmuştur [131]. Nispeten seçici 5-HT₇ reseptör antagonisti SB-269770, mesulerjin ve ritanserin kullanılarak yapılan 5-HT reseptör antagonistlerinin biçimsel Schild analizleri de bu yanıtta 5-HT₇ reseptörünün dâhil olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₃ reseptör antagonistleri (ICS-205,930) yAHP'de 5-HT'nin indüklediği düşüş üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Bu çalışmada klozapinin, hipokampal CA3 piramidal hücrelerde 5-HT'nin neden olduğu yAHP'nin baskılanması için bir agonist veya bir antagonist olarak etkisinin çok az olduğu gözlenmiştir [131].

5-HT'nin 5-HT₇ reseptör aktivasyonu ile yAHP ve aksiyon potansiyelinin frekans adaptasyonundaki azaltıcı etkisi sıçan hipokampal dilimi deneyleri sırasında CA1 bölgesinin piramidal hücrelerinden yapılan kayıtlarda da gözlenmiştir [132]. 5-HT₇ reseptörleri için tanımlanan diğer bir elektrofizyolojik etki, 5-HT₇ ve 5-HT₂ reseptörünün aktivasyonunun zayıf fakat önemli bir etki olarak CA1 piramidal hücrelere

perforan yolak iletiminin baskılanması olarak gösterilmiştir [133]. 5-HT nin bu yolun nöranal fasilitasyonunu etkilememesi, perforan yolak üzerindeki zayıf etkisinin presinaptik yerine postsinaptik bir etki olduğunu göstermektedir. Bu etkinin altında yatan mekanizmanın bu yolak üzerinde benzer etkilere sahip olan G protein bağımlı mGlu2 ve $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler bulunması nedeniyle ayrıntılı olarak belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, hipokampüste 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun genel etkisinin, CA1 ve CA3 piramidal hücrelerin uyarılabilirliğinde bir artış olduğu gösterilmiştir [133].

5-HT₇ reseptörünün elektrofizyolojik etkisinin hem farmakolojik hem de fizyolojik açıdan iyi karakterize edildiği bir başka bölge, talamusun anterodorsal nükleusudur (ADn). 5-HT₇ reseptörü agonisti 5-CT, talamusun ADn'sinde glutamaterjik hücreler üzerinde eksitator (depolarizasyon veya içeri iyon akımı) etki göstermektedir. Öte yandan bu etkiler, seçici 5-HT₇ reseptörü antagonisti SB-269770 tarafından bloke edilmiştir (Schild analizi kullanılarak). Diğer 5-HT agonistleri (örneğin, 5-HT_{2A/2C} reseptörleri için DOI ([(+/-)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane]), 5-HT'ye benzer şekilde bir içe iyon akımını indüklememiştir. Ayrıca, 8-OH-DPAT, 5-HT'nin etkisini bloke etmenin yanı sıra, 5-HT₇ reseptörlerine kısmi agonist etkisi ile tutarlı şekilde bir içe iyon akımının zayıf indüksiyonunu sağlayarak etki göstermiştir [134].

5-HT₇ reseptörlerinin önemli bir rol oynadığı başka bir bölge, sirkadiyen ritmin önemli bir düzenleme merkezi olan suprakiazmatik nükleustur. Kültürde üretilmiş suprakiazmatik nöronlarda yapılan çalışmada 5-HT₇ reseptörlerinin 5-HT ile aktivasyonu GABA tarafından aktifleştirilmiş iyon akımlarını önleyebilmektedir. Bu yanıt cAMP aracılı olarak modüle edilmektedir. Bununla birlikte, 5-HT_{2A/2C} reseptörleri dâhil olmak üzere suprakiazmatik nöron fizyolojisinin değiştirilmesinde diğer 5-HT reseptörleri de rol oynamaktadır. Hem 5-HT₇ reseptörlerinin hem de diğer 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunun, beyindeki birçok farklı hücresel bölmede depolarize edici etkilere katkıda buldukları görünmektedir [135].

2.2.3. Serotoninin Epilepsideki Rolü

Serotoninin merkezi sinir sisteminde epilepsi başta olmak üzere iştah, uyku, hafıza ve öğrenme, sıcaklık düzenlemesi, ruh hali, davranış, kardiyovasküler fonksiyonlar, kas kasılması, endokrin düzenleme, nöronal ve glial hücrelerin

olgunlaşması ve sinaptik bağlantılar gibi birçok önemli fonksiyonda rol oynamaktadır [136]. 5-HT ile epilepsinin inhibisyonu arasında bir bağlantı olabileceği fikri ilk olarak 1957 yılında Bonnycastle ve arkadaşları tarafından öne sürüldü. Yaptıkları çalışmada, fenitoin de dâhil olmak üzere bir dizi antikonvülzanın beyin 5-HT seviyelerini yükselttiğini gösterdiler [137]. Serotonerjik nörotransmisyon, çok çeşitli deneysel olarak indüklenen nöbetleri modüle etmekte ve epilepsiye genetik olarak yatkın kemirgenlerde gözlenen gelişmiş nöbet duyarlılığında rol oynamaktadır. Genel olarak, 5-hidroksitriptofan ve 5-HT geri alım blokerleri gibi hücre dışı 5-HT seviyelerini yükselten ajanlar, hem fokal (limbik) hem de jeneralize nöbetleri önler. Tersine, beyinde 5-HT azalması odyojenik, kimyasal ve elektriksel nedenli konvülziyonların eşik değerini düşürmektedir [138].

5-HT'nin belirgin rol oynadığı belirlenen nöbet modelleri;

- Genetik epilepsi eğilimli sıçanlarda odyojenik nöbetler
- DBA / 2J farelerinde odyojenik nöbetler
- Kedilerde limbik ve talamik nöbetler
- EL (mutant) farelerinde duyuşsal kaynaklı nöbetler
- Sıçanlarda derin prepiriform korteksin tempestas alanına bicucullin fokal enjeksiyonuyla indüklenen nöbetler
- Farelerde ve sıçanlarda maksimal elektroşok nöbetleri
- WAG/Rij sıçanlarında (absans epilepsi genetik modeli) [139].

Miyoklonik epilepsinin sıçan modeli, beyinde 5-HT'nin ciddi bir şekilde azalması ile ilişkilidir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), doza bağımlı olarak serotonerjik transmisyonu pre ve postsinaptik reseptör alt tiplerinde bağlanma potansiyelleri ve ayrışma sabitleri üzerinden geniş bir şekilde etkilemektedirler [140].

Odyojenik nöbet sendromu, 5-HT reseptör alt tipinin genetik manipülasyonundan kaynaklanan ilk bilinen kusurdur ve epilepside serotonerjik mekanizmanın incelenmesi için sağlam bir model sağlamaktadır. 5-HT_{2C} reseptörü alt tipine sahip olmayan mutant farelerin odyojenik nöbetlere karşı oldukça hassas ve nöbetlerden kaynaklanan kendiliğinden ölümlere eğilimli olmaları 5-HT_{2C} reseptörlerinin aracılık ettiği serotonerjik nörotransmisyonun, nöronal ağ hipereksitabilitesi ve nöbet aktivitesini baskıladığını öne sürmektedir [141]. 5-HT_{1A}

reseptörü nakavt fareler, kainik asit uygulamasına cevap olarak daha düşük nöbet eşiği ve daha yüksek mortalite sergilemektedir. Ayrıca, 5-HT_{1A} nakavt fareler, bozulmuş hipokampal bağımlı öğrenme ve ilerlemiş anksiyete ile ilgili davranışlar göstermektedir [142].

Tam tutuşmuş sıçan beynindeki 5-HT reseptörlerinin otoradyografik analizi, dentat girus içindeki 5-HT_{1A} bağlanmasında seçici bir artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular 5-HT_{1A} reseptörlerinin hipokampal nöbetlerin oluşumunda inhibe edici bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Salgado ve ark. 5-HT'nin sıçan beyin dilimlerinde bikukulline bağlı epileptiform atakları önleme çalışmasında 5-HT'nin doğrudan uyarılmış aksiyon potansiyel ataklarını inhibe ettiğini ve CA1 nöronlarında membran hiperpolarizasyonuna ve membran giriş direncinde düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir [143]. Epileptiform atakların inhibisyonu ayrıca seçici 5-HT_{1A} agonisti, 8-hidroksi-2- (di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT) ile de elde edilmiştir. Aynı çalışmada bu etkilerin, bir 5-HT_{1A} reseptör antagonisti olan WAY-100135 ile tamamen antagonize edildiği gösterilmiştir. Gariboldi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada spesifik bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT'ın intrahipokampal veya sistemik olarak sıçanlara verilmesi, hipokampüste kainik asit tarafından indüklenen nöbet aktivitesine karşı koruyucu etki ile sonuçlanmıştır [144].

Hipokampusta, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ reseptörlerinin, GABAerjik internöronları uyarıp sırasıyla dentat girus ve CA1 piramidal hücrelerinde IPSP'leri indükleyerek etki ettikleri görülmektedir [145]. Piriform kortekste, 5-HT'nin 5-HT_{2A} reseptörlerini etkilemesi ile GABAerjik hücrelerin alt popülasyonları uyarılmakta ve aksiyon potansiyellerinde ateşleme görülmektedir [146]. 5-HT_{2C} reseptörleri, bazal ganglion bölgeleri beyin sapı ventral tegmental bölge (VTB) ve substansiya nigradaki nöronlar üzerinde doğrudan eksitator etkiler göstermektedir. Striatal kolinerjik internöronlar 5-HT_{2C}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptör mRNA'sı içermektedir. Depolarizasyon veya içe iyon akımları, 5-HT'nin bu 3 reseptör grubunu aktive etmesiyle gerçekleşmektedir [147]. Subtalamik nükleusta, 5-HT_{2C} ve 5-HT₄ reseptörü aktivasyonu direkt postsinaptik uyarıcı etkileri indüklerken 5-HT_{1A} reseptörünün aktivasyonu, bir postsinaptik inhibitör etkiye aracılık etmektedir. Böylece, 5-HT_{2C} reseptörleri bazal ganglionlarla ilgili yapılarda yoğun şekilde eksprese edilir ve bu motor devresi boyunca çeşitli nöron tiplerinde doğrudan eksitator etkilere sebep olmaktadır [148]. Tek sıçan hipokampal nöron kültürlerinin kullanıldığı daha yeni çalışmalar, 5-HT₃ reseptörlerinin GABA

salınımını kontrol ettiğini fakat glutamati kontrol etmediğini göstermiştir. Son olarak, CA3 piramidal hücrelerde 5-HT₃ reseptörü aktivasyonunun GABA salınımını arttırmadaki presinaptik etkisinin kademeli olarak güçlendiği belirtilmektedir [149].

5-HT₇ reseptörleri, nöronal ateşlemeyi doğrudan etkileyen sinaptik olmayan membran iyon akımlarını modüle ederek nöronal içsel uyarılabilirliği kontrol etmektedir. 5-HT₇ reseptörü agonistlerinin, sıçan talamus, sıçan globus pallidusun anterodorsal çekirdeği, fare hipokampal CA1 bölgesinin ve fare trigeminal nükleus kaudalisinde yavaş depolarize edici etkiler ortaya çıkardığı görülmüştür [150]. 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu, sıçan CA1 piramidal nöronların, CA3 piramidal nöronların, striatal kolinerjik internöronların, striatal kolinerjik internöronların, preforantal korteks piramidal nöronlarının ve nükleus akumbens nöronlarının ateşlenme hızını arttırmıştır [151].

Raphe nükleusunda 5-HT₇ reseptör aktivasyonu, GABAerjik transmisyonu azaltmıştır. GABAerjik internöronlar raphe efferent liflerinden 5-HT salınımını inhibe ederek serotonerjik nöronların aktivitesi üzerinde negatif bir kontrol sağlar. Bir 5-HT₇ reseptör antagonisti raphe nükleusuna uygulandığında, hedef yapılara 5-HT akışının azaldığı gözlenmiştir. Böylece, raphe nükleuslarında 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu, raphe serotonerjik nöronların GABA aracılı inhibisyonunu azaltır ve sonuç olarak hedef yapılarda 5-HT salınımını artırır [152].

Hipokampüste 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun GABAerjik internöronların aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Bir 5-HT₇ reseptör agonistinin uygulanması, sıçan CA1 piramidal nöronlardan kaydedilen GABA aracılı spontan inhibe edici sinaptik akımların sıklığını arttırmıştır ve bu etki internöronlardan GABA salınımının arttığına işaret etmektedir [153]. İki farklı rapor, 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun, glutamaterjik terminallerden glutamat salınımını uyarabildiğini göstermektedir. Sıçan frontal korteksinde glutamat aracılı sinaptik transmisyonun 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu ile arttığı ve 5-HT₇ reseptör antagonisti SB-269970 ile azaldığı gösterilmiştir. Her iki çalışmada da, 5-HT₇ reseptör aracılı etki, glutamaterjik terminaller üzerinde presinaptik seviyede gerçekleşmektedir [154].

Seçici 5-HT₇ reseptör antagonistlerinin genetik absans epilepsilerin sıçan modelinde ve temporal lob epilepsinin pilokarpin kaynaklı sıçan modelinde kortikal epileptik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir [155]. Buna karşılık, 5-HT₇ reseptörü

aktivasyonunun diğer deneysel epilepsi modellerinde antikonvulsan etki gösterdiği öne sürölmüştür. 5-HT₇ reseptörü agonisti 5-CT'nin sistemik uygulaması, seçici bir 5-HT₇ reseptörü antagonisti tarafından ortadan kaldırılabilen bir etki olarak, farelerde picrotoksin kaynaklı nöbetleri azaltmıştır. Tutarlı bir şekilde, 5-HT₇ reseptörlerine sahip olmayan fareler, elektriksel ve kimyasal olarak indüklenen nöbetlere karşı daha fazla hassasiyet göstermektedirler [156]. Bu nedenle, epilepsi üzerindeki 5-HT₇ reseptörünün aracılık ettiği etkiler, kullanılan modellerdeki farklılıklar nedeniyle çeşitlilik göstermektedir ve tartışmalıdır.



2.3. HİPOTEZ

Epilepsi patogenezi ilgili olarak şu ana kadar çok sayıda mekanizma ileri srlmştir. Bu mekanizmalar arasında, beyindeki nöronal sinyal iletiminde rol alan ateşleyici glutamaterjik sistem ile inhibe edici GABAerjik sistem arasındaki dengenin bozulması, iyon kanallarındaki fizyopatolojik olaylar, dopamin reseptör sistemi ve nitrik oksit sinyal yolağı yer almaktadır. Son yıllarda, epilepsi ile ilgili çok sayıda moleküler ve nörobiyolojik çalışma olmasına rağmen hala oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir.

Güncel deneysel çalışmalar, serotonin reseptör alt tiplerinden bazılarının epilepsi oluşumuna katılabileceğini göstermiştir. Özellikle 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptör alt tipleri, reseptör agonist, antagonist ve geri alım inhibitörleri ile yapılan deneysel çalışmalar epileptik nöbet aktivitesi üzerinde çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yapılan literatür taramasında, yeni keşfedilen serotonin reseptör 5-HT₇ ile 5-HT₃ alt tiplerinin epilepsi oluşum mekanizmasına etkileri ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır.

Bütün bu bulgular ışığında, bu tez çalışmasında amacımız sıçanlarda PTZ ile indüklenmiş epilepsi modelinde 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptör agonistlerinin epileptik nöbet aktivitesine etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışmamızda, elektrofizyolojik kayıtlar (ECoG), beyin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA seviyesi ölçümü ve nöronal aktivitede akut faz geni olan c-Fos ekspresyonu kullanılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan erişkin erkek 56 adet Wistar Albino sıçan (yaklaşık 220-260 g ağırlığında) kullanılmıştır. Sıçanlar Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilmiştir. Deney hayvanları 22 ± 1 °C oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, sestem yalıtılmış odada ve % 55 ± 6 nem içeren ortamda tutulup uygun oranda beslenmeleri sağlanmıştır. Deneysel çalışmalar, sirkadiyen ritim değişikliklerine uygun olarak her gün 09.00-12.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, deney ortamının ışık ve ses düzeyi sürekli kontrol altında tutulmuştur. Araştırma öncesinde, Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin belgesi (No: 2016/96) alınmıştır.

3.2. Deney Grupları

Pentilentetrazol (PTZ) kindling modeli ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda serotonin reseptörlerin etki mekanizmalarını araştırmak için sıçanlar 8 gruba ayrılmıştır. PTZ enjeksiyonları sonrası tutuşma gözlenmeyen 8 hayvan deney gruplarından çıkarılmıştır. Çalışmaya 48 adet hayvan ile devam edilmiştir (Tablo 9).

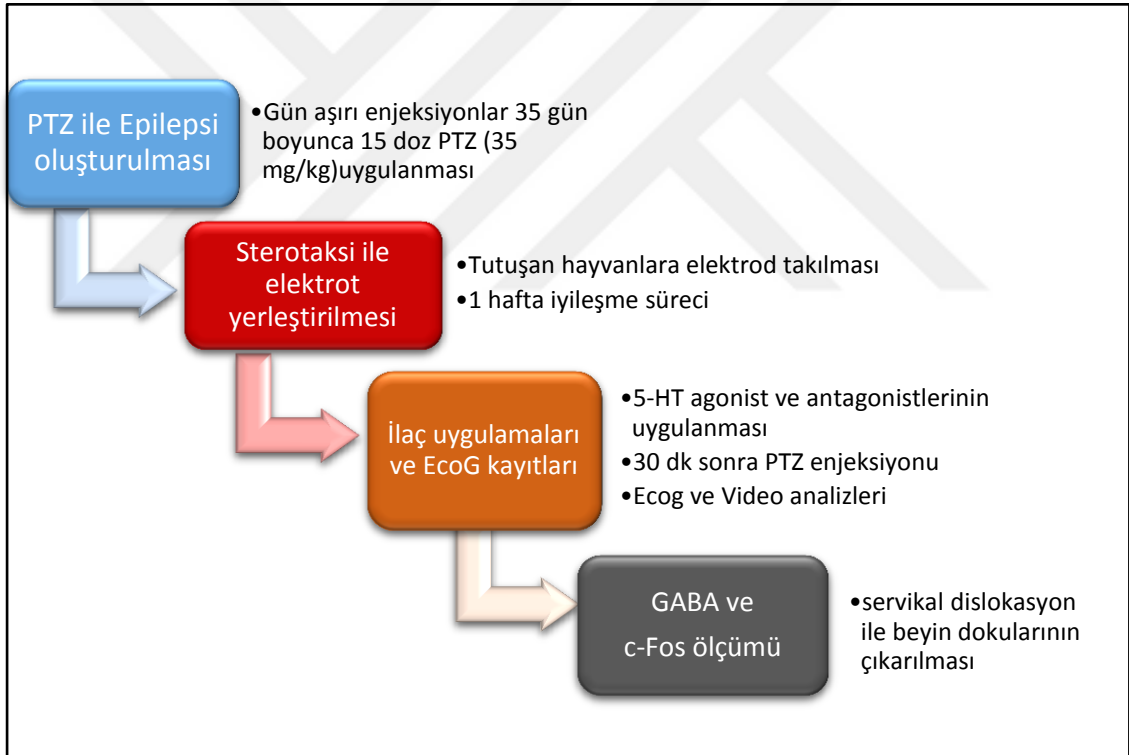
Tablo 9. Deney grupları

	Gruplar	Hayvan sayısı (n)
1	Kontrol	6
2	PTZ	6
3	8-OH-DPAT (5-HT ₁ agonist)	6
4	WAY-100135 (5-HT ₁ antagonist)	6
5	SR-57227A (5-HT ₃ agonist)	6
6	Klozapin (5-HT ₃ antagonist)	6
7	5-Karboksamidotriptamin (5-HT ₇ agonist)	6
8	SB-269970 (5-HT ₇ antagonist)	6
Toplam		48

- I. Kontrol grubu:** Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir ilaç enjeksiyonu yapılmamıştır.
- II. Pentilentetrazol (PTZ) grubu:** PTZ grubundaki sıçanlara 1 ml/kg dozda serum fizyolojik (SF) enjeksiyonundan 30 dakika sonra PTZ (35 mg/kg, i.p, Sigma-Aldrich) enjekte edilmiştir. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk boyunca nöbet skorları ve latans süreleri kayıt 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 ve 30 dk'lık nöbet skorları ve latans süreleri kayıt altına alınmıştır.
- 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. Nöbet skoru ve latans süreleri 30 dk süresince tespit edilmiştir.
- V. SR-57227A grubu:** SR-57227A (5-HT₃ agonist, Sigma-Aldrich) 0,3 mg/kg dozda i.p olarak verilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra PTZ (35 mg/kg) verilmiştir ve 30 dk'lık nöbet skorları ve latans süreleri kayıt altına alınmıştır.
- VI. Klozapin grubu:** Klozapin (5-HT₃ antagonist, Sigma-Aldrich) dimetilsüfoksit (DMSO) çözeltilisinde çözüldükten sonra 10 mg/kg dozda i.p olarak verilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra PTZ (35 mg/kg) verilmiştir ve 30 dk'lık nöbet skorları ve latans süreleri kayıt altına alınmıştır.
- VII. 5-Karboksamidotriptamin (5-CT) grubu:** 5-Karboksamidotriptamin (5-HT₇ agonist, Sigma-Aldrich) 0,1 mg/kg dozda i.p olarak verilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra PTZ (35 mg/kg) verilmiştir ve 30 dk'lık nöbet skorları ve latans süreleri kayıt altına alınmıştır.
- VIII. SB-269970 grubu:** SB-269970 (5-HT₇ antagonist, Sigma-Aldrich) 1 mg/kg dozda i.p olarak verilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra PTZ (35 mg/kg) verilmiştir ve 30 dk'lık nöbet skorları ve latans süreleri kayıt altına alınmıştır.

3.3. Deney Süreci

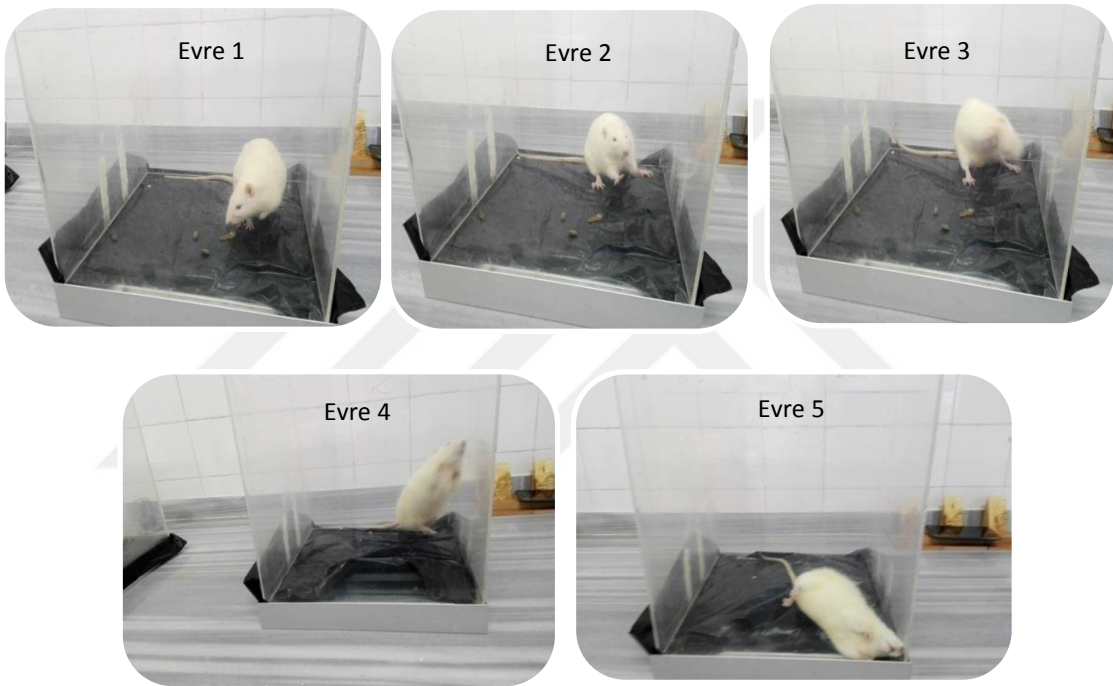
Hayvanlarda epilepsi oluşturmak için kontrol grubu dışındaki tüm sıçanlara 36 gün boyunca 15 defa yüksek dozda PTZ (35 mg/kg, i.p) enjeksiyonu yapıldı. PTZ enjeksiyonlarından sonra, nöbet evrelemesi Racine skalasına göre yapıldı. Bu evrelemeye göre, toplamda 3 kez Evre 5 nöbeti geçiren hayvanlar tutuşmuş olarak kabul edildi. Nöbet gelişen hayvanlara elektrofizyolojik kayıt için sterotaksi yöntemiyle elektrotlar takıldı. Elektrokortikogram (ECoG) ve video kayıtları alındıktan sonra tüm deney hayvanları dekapitasyon (servikal dislokasyon) ile sakrifiye edildi. Beyin dokuları hemen çıkarıldı ve her bir örnekteki GABA düzeyinin Elisa kit ile ölçülmesi için homojenizasyondan sonra santrifüj edilip -80 °C’de dondurulması sağlandı. İmmünohistokimyasal çalışma için ayrılan doku örnekleri nötral tamponlu formaldehit içinde saklandı (Şekil 10).



Şekil 10. Deney sürecinin şematik gösterilmesi

3.4. PTZ ile Kindling Modeli Epilepsi Oluşturulması

Kindling modeli epilepsi oluşturmak için, PTZ sıçanlara 35 mg/kg (i.p.) dozda gün aşırı olmak üzere (Pazartesi, arşamba ve Cuma günleri) toplamda 15 kez enjekte edildi. Enjeksiyondan öncesinde her hayvan tartılarak ağrlıkları belirlendi. PTZ enjeksiyonu sonrası hayvanlar üstü açık Şeffaf pleksiglas (50x40x40 cm boyutlarında) kafeslere konuldu. Her bir enjeksiyondan sonra hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek Racine skalasına göre nöbet evreleri belirlendi. Toplamda 3 kez evre 5 nöbeti geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edildi (Şekil 11).



Şekil 11. Racine skalasına göre nöbet evrelerinin belirlenmesi

3.5. Sterotaksik Uygulama

Uygulama ncesi anestezi sağlamak amacı ile hayvanlara ketamin (90 mg/kg, i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldı. Kornea ve pençe refleksleri ile anestezinin derinliği kontrol edildi.

Kafatası derisindeki kıllar tıraş edildikten sonra cerrahi işlemler için sıçan stereotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak Şekilde yerleştirildi. Hayvanın kafa derisine bistüri ile yaklaşık 3 cm insizyon yapıldı. Kafa

derisi altındaki fasyalar uzaklaştırılarak kemik dokuya ulaşıldı. Yumuşak dokuda oluşabilecek kanamalar gazlı bez ile tampon yapılarak önleildi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra bregma belirlendi (referans noktası). Elektrotun yerleştirileceği vidaların yerleri Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplandı ve bregma referans alındı ve "0" noktası olarak belirlendi. Pozitif elektrot için bregmanın 4 mm anterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline, negatif elektrot için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline ve son olarak toprak elektrodu için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sol lateraline bir el drilli (çapı 1 mm) aracılığı ile 3 ayrı delik açıldı. Bu deliklere, elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi. Yerleştirilen 3 vidaya kayıt işlemleri için soket elektrot yerleştirildi. İki kat dental akrilik kullanılarak elektrotlar kafatasına sabitlendi (Şekil 12).

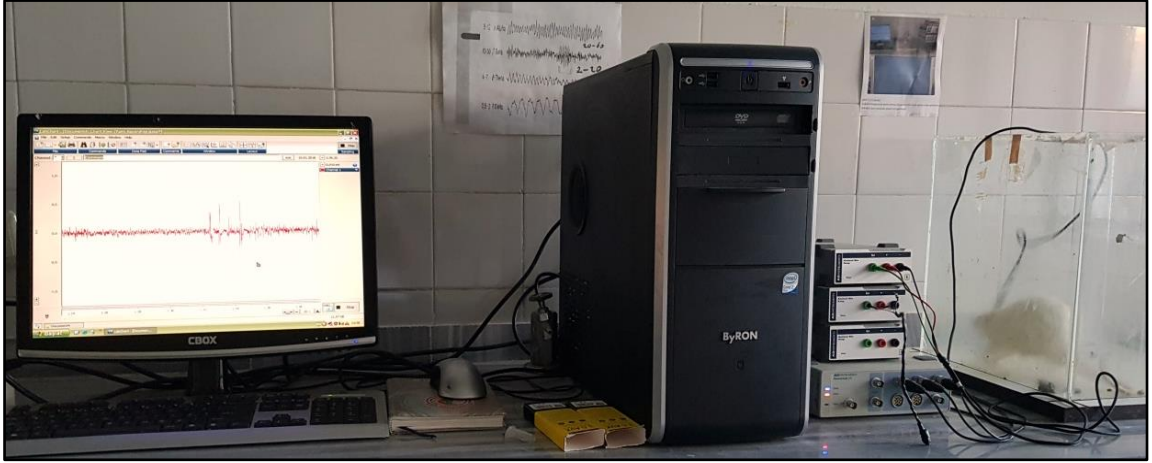
Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyoduna bırakıldı. Oluşabilecek enfeksiyonları önlemek için profilaktik olarak 3 gün boyunca günde 2 kez 50 mg/kg sultamisilin (i.p. olarak) enjekte edildi. Elektrotlar ile alınan elektriksel aktivite BioAmp (AD Instruments, Avustralya) ara biriminde yükselttilerek PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) EEG kayıt sistemine bağlandı.



Şekil 12. Sterotaksik uygulama. A) Bregmanın tespiti, B) Drill ucuyla vidalar için delik açılması, C) Vidaların yerleştirilmesi, D) Elektrotun takılması, E) Dental akrilikle vidaların ve elektrotun sabitlenmesi, F) ECoG kaydının test edilmesi

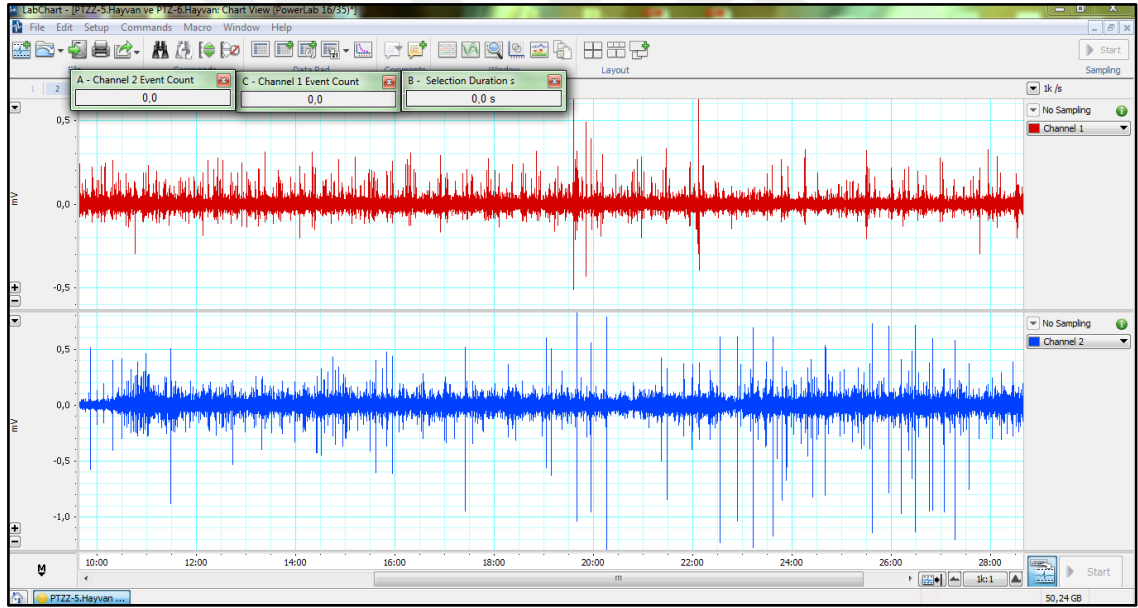
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Video ve ECoG kayıtları eş zamanlı olarak incelenerek hayvanların ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi, dakikadaki toplam epileptik spike sayısı ve epileptik spike süre yüzdesi hesaplandı. Lab-Chart programı kullanılarak ortam kaynaklı gürültü sinyallerini elimine etmek amacıyla ECoG kayıtları 1-34 Hz arasında filtrelendi. 30 dakika boyunca eş zamanlı olarak kaydedilen ECoG ve video kayıtları izlendi (Şekil 13). İlk miyoklonik jerk (İMJ) süreleri saniye cinsinden video kayıtlarında hayvandaki sarsıntının gözlenmesi ile eş zamanlı olarak ECoG'da görülen epileptik spike aktivitesi olarak belirlendi.



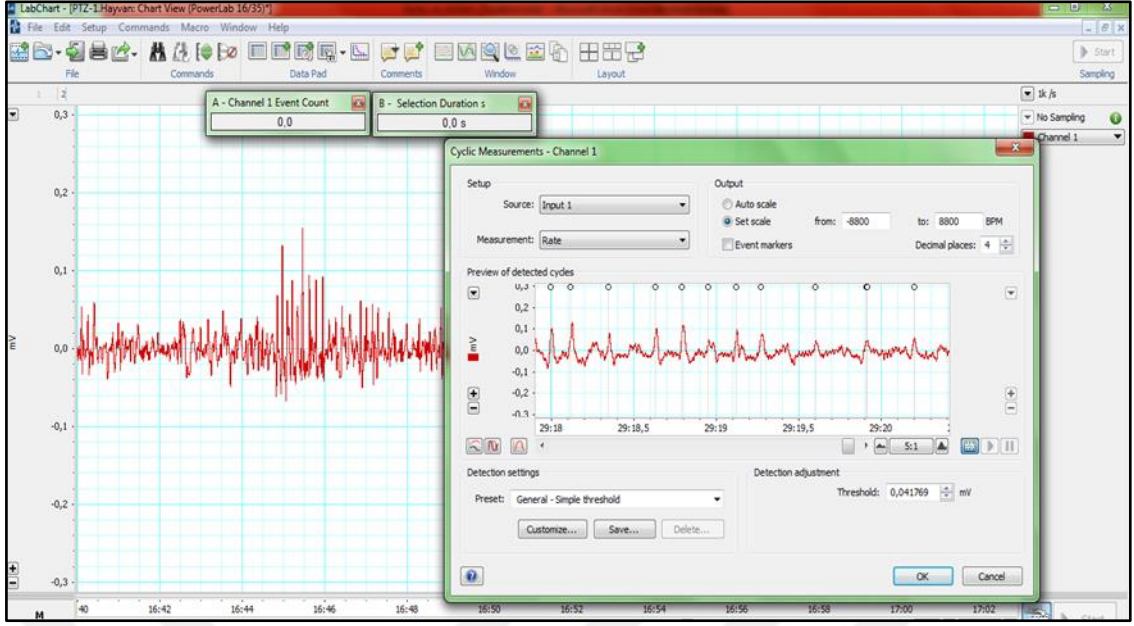
Şekil 13. PowerLab programı ile ECoG kayıtlarının alınması

PowerLab Chart (v7.0.3, AD Instruments) yazılımının ölçüm özellikleri kullanılarak her bir sıçanın bazal ECoG aktivite eşik değeri bulundu (Şekil 14).



Şekil 14. PowerLab programı ile elde edilen ECoG kayıtlarından bir görüntü.

ECoG da nöbet aktivitesi ile korele, normal eşik aktiviteden ayrılan, diken frekansında progresyon gösteren ve zemin aktivitesinden 3 kat büyük amplitüde sahip ritmik dalga aktiviteleri epileptik spike olarak tanımlandı [157]. Bu değerın programa tanıtılmasından sonra otomatik olarak dakika başına düşen epileptik spike sayısı hesaplandı (Şekil 15).



Şekil 15. PowerLab Chart v7.0.3 yazılımı ile epileptik spike sayısının hesaplanması

30 dakika boyunca epileptik spike'lara karşılık gelen nöbet süreleri program yardımıyla hesaplanarak yüzdeye dönüştürüldü ve epileptik spike süresi yüzdesi olarak adlandırıldı. ($[\text{Nöbet süresi} \times 100] / 1800$; 1800=30 dakikaya karşılık gelen saniye).

3.7. GABA Seviyesi Ölçümü

Sıçanlara PTZ ve ilaç enjekte edilmesinden 30 dakika sonra ketamin (90 mg/kg; i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) verildi. Daha sonra bütün hayvanların dekapitasyon (servikal dislokasyon) ile sakrifiye işlemleri sağlandı ve beyin dokuları çıkarıldı. Kontrol ve ilaç gruplarına ait sağ hemisferler derin dondurucuda (-20 °C) on saatten daha az süre bekletildi. Homojenizasyon işlemi, 50 mM Tris-HCl (pH: 7.5) tamponu kullanıldı. Beyin dokuları tartıldı ve soğuk zincire uyularak cam tüplere aktarıldı. Üzerine 2 ml Tris-HCl tamponu eklendi. Cam tüpteki dokular plastik kapların içerisine yerleştirilerek 3 dakika 16000 devir/dakika hızında homojenize edildi. Son hacim, doku ağırlığının 5 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Homojenatların ısı artırılmadan eppendorf tüplere numaralandırılarak kondu. Elde edilen homojenatlardan beyin GABA seviyeleri, üreticinin talimatlarına göre bir sıçan GABA ELISA kiti (Nanjing Jiancheng Biyomühendislik Enstitüsü, Nanjing, Çin) kullanılarak ölçüldü.

3.8. İmmünohistokimyasal Yöntem

Kontrol ve çalışma gruplarına ait sol serebral hemisferler 24 saat boyunca Bouin çözeltisinde tespit edildi. Dokulara tespit işleminin ardından sırasıyla dehidrasyon, şeffaflandırma, infiltrasyon (emdirme) ve gömme işlemleri uygulandı.

Elde edilen parafin bloklar +4 derecede buzdolabında bekletildi. Kesitler alınmadan önce birkaç saat derin dondurucuda bekletilen bloklardan hipokampal CA1,CA2,CA3 ve dentat girus bölgesi görülene kadar mikrotomla (Leica, Germany) 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Lam üzerine alınan kesitler 60 °C' lik etüvde en az 1,5 saat bekletildi. Hematoksilen-Eozin(H&E) ile histolojik boyamaya hazır hale getirilen kesitler boyandı. Boyanmış preparatların üzerine bir damla entellan damlatıldı. Lameller (Isotherm Cover glass, 24x50x0.13-0.17 mm boyutlarında) ile doku arasında hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatıldı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı.

Deney gruplarındaki sıçanların beyin kesitlerinde nöronal aktivasyon belirteci olan c-Fos proteinleri immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile gösterildi. Parafine gömülü bloklardan 3 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C'de bir gece etüvde bekletildi. Sonra ksilende deparafinize işlemi 50 °C'de 30 dakika süreyle uygulandı. Bu işlemden sonra dehidratasyon için dokular sırayla 5'er dakika %80, %90 ve %96'lik alkollerden geçirildi. Dehidratasyondan sonra preparatlar 5 dakika distile suda ve 10 dakika PBS (Phosphate buffered saline) solüsyonunda tutuldu ve endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için hidrojen peroksit ile 10 dakika inkübe edildi. PBS solüsyonunda 10 dakika tutulduktan sonra kesitler mikrodalga fırında, yüksek ısıda 5 dakika, orta ısıda 15 dakika kaynatıldı. EDTA (Etilendiamin tetra asetik asit) tamponu (pH: 8,4) kaynatma solüsyonu olarak kullanıldı. Takiben aynı solüsyon içerisinde oda ısısında 20 dakika süreyle tutuldu. Kesitler PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra 20 dakika U-V blok ile inkubasyon uygulandı. PBS solüsyonundan gecirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan poliklonal rabbit anti-c-Fos antikoru(1/200 sulandırma oranı; Santa Cruz, USA) ile 60 dakika oda ısısında, nemli ortamda inkübe edildi ve takiben PBS'te 10 dakika bekletildi. Oda ısısında 20 dakika bağlayıcı solüsyon ile inkubasyon yapıldı, takiben 10 dakika PBS'te tutuldu. Takiben, kesitlere streptavidin peroksidaz enzimi 20 dakika süre ile uygulandı. Daha sonra, kesitlere renklendirme işlemi için aminoetil karbazol kromojen damlatıldı ve 5-10 dakika içinde renklenme sağlandı. Zıt boyama için 3-5 dakika süreyle Mayer'in

Hematoksilen kullanıma hazır boyası uygulandı. Tüm İmmünohistokimya çalışmaları Cumhuriyet Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim dalında gerçekleştirildi.

3.9. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Yöntemi

Kontrol ve çalışma gruplarına ait hipokampusların DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri ayrı ayrı 400X büyütmede Olympus BX51 (Tokyo, Japan) mikroskobu ile incelendi. Hipokampusun DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde c-fos pozitif hücrelerin ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) yazılımı kullanılarak sayılması ile kantitatif olarak analiz edildi.

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtlar sayısal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS programı (Windows vers. 22.0) kullanılarak istatistiksel değerlendirme gerçekleştirildi. Tüm deneysel sonuçlar Ort. \pm SH (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edildi. Anti-epileptik etki, tüm gruplarda ölçülen ECoG değerleri olan epileptik spike sayısı, epileptik spike süre yüzdesi, ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi ve Racine skalası nöbet evreleri ile beyin GABA düzeylerinin ortalaması alınarak değerlendirildi. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edilmesi amacıyla Tukey testi (post-hoc test) uygulandı. Gruplara ait veriler ortalama \pm standart hata (ort. \pm SH) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, kontrol grubu dışındaki tüm gruplardaki (PTZ; 8-OH-DPAT; WAY-100135; SR-57227A; Klozapin; 5-Carboxamidotrypamine (5-CT); SB-269970 grubu) sıçanlarda PTZ ile kindling modeli epilepsi oluşturuldu. Hayvanlara ilaç enjeksiyonu sonrasında 30 dakika süreyle video ve ECoG kayıtları alındı. Sıçanların video ve ECoG kayıtları eş zamanlı incelendikten sonra Racine skalası'na göre nöbet evreleri tespit edildi. Daha sonra, ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi (saniye), dakikadaki epileptik spike sayısı ve epileptik spike süresinin yüzdesi (% spike süresi) belirlendi. Sıçanların çıkarılan beyin dokusundan GABA seviyesi ölçümleri ELİSA kit ile gerçekleştirildi. Hipokampüste c-Fos ekspresyonu immünohistokimyasal boyama yöntemi ile tayin edildi.

4.1. Racine Skalası'na Göre Nöbet Evrelemesi

Nöbet evreleri, deney gruplarına PTZ enjeksiyonu sonrası hayvanların davranışları 30 dk süre ile gözlenerek Racine skalasına göre belirlendi. Tüm deney gruplarında en yüksek nöbet evreleri 5 olarak skorlandı. 8-OH-DPAT grubunda nöbet evresi $ort \pm S.H$ değeri $4,66 \pm 0,21$; SB-269970 grubunda $4,50 \pm 0,34$; diğer tüm gruplarda $4,83 \pm 0,16$ olarak tespit edildi. Tek yönlü ANOVA testi sonucuna göre gruplar arasında nöbet evreleri açısından anlamlılık bulunmadı ($F_{(4,17)}=1,346$, $p=0,342$)(Tablo 10).

Tablo 10. Deney gruplarında nöbet evrelerinin ortalama (\pm SH) değerleri

Gruplar	Nöbet Evresi
PTZ	5,00 \pm 0,00
8-OH-DPAT	4,66 \pm 0,21
WAY-100135	4,83 \pm 0,16
SR-57227A	4,83 \pm 0,16
Klozapin	4,83 \pm 0,16
5-Karboksamidotriptamin (5-CT)	4,83 \pm 0,16
SB-269970	4,50 \pm 0,34

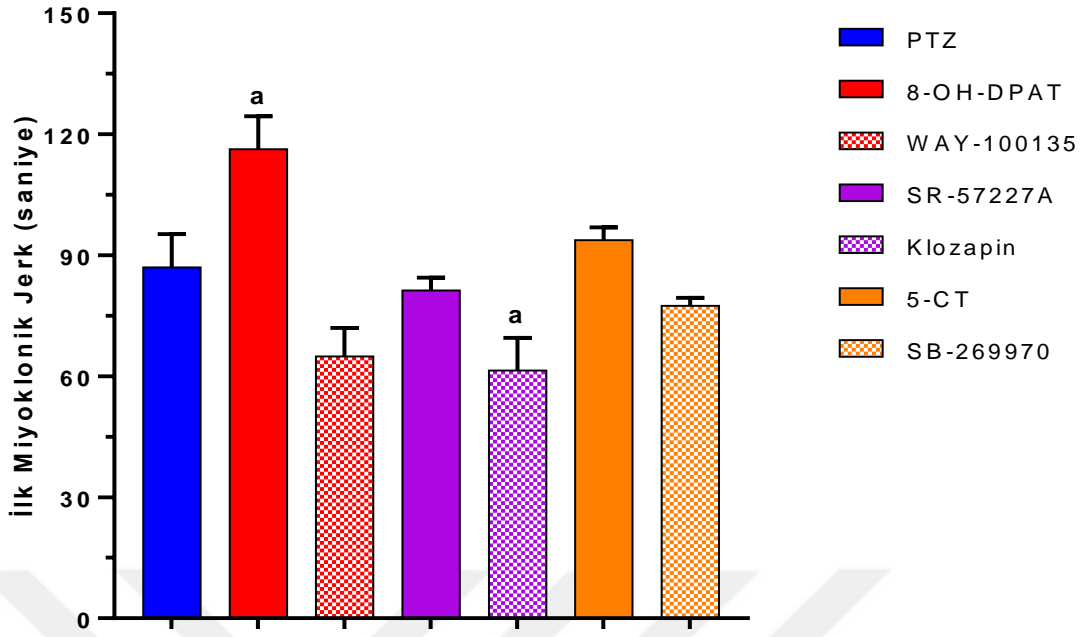
4.2. Grupların İlk Mykotonik Jerk (İMJ) Süreleri

Çalışmamızda İMJ başlama zamanının ort \pm S.H değerleri PTZ, 8-OH-DPAT, WAY-100135, SR-57227A, Klozapin, 5-CT, SB-269970 gruplarında sırası ile 87,00 \pm 8,22; 116,29 \pm 8,21; 64,92 \pm 7,08; 81,25 \pm 3,21; 61,45 \pm 8,05; 93,75 \pm 3,16 ve 77,50 \pm 1,92 olarak belirlendi. İMJ süresi ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(6,41)}=8,779$, $p=0,000$)(Şekil 16).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testi sonucuna göre 8-OH-DPAT grubunun İMJ süresini PTZ grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği görüldü ($p=0,047$). WAY-100135 grubu ise İMJ süresini azaltmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,150$).

SR-57227A grubunda İMJ süresi PTZ grubuna göre düşük bulunmasına rağmen anlamlı bir azalmaya neden olmadı ($p=0,828$). Diğer taraftan klozapin grubunun İMJ süresini anlamlı şekilde düşürdüğü görüldü ($p=0,048$).

5-CT grubunda İMJ süresi PTZ grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,639$). SB-269970 ise İMJ süresini düşürmesine rağmen farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,422$).



Şekil 16. Deney gruplarında ilk myoklonik jerk (İMJ) süresi ortalama (±SH) değerleri. ^ap<0,05, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında.

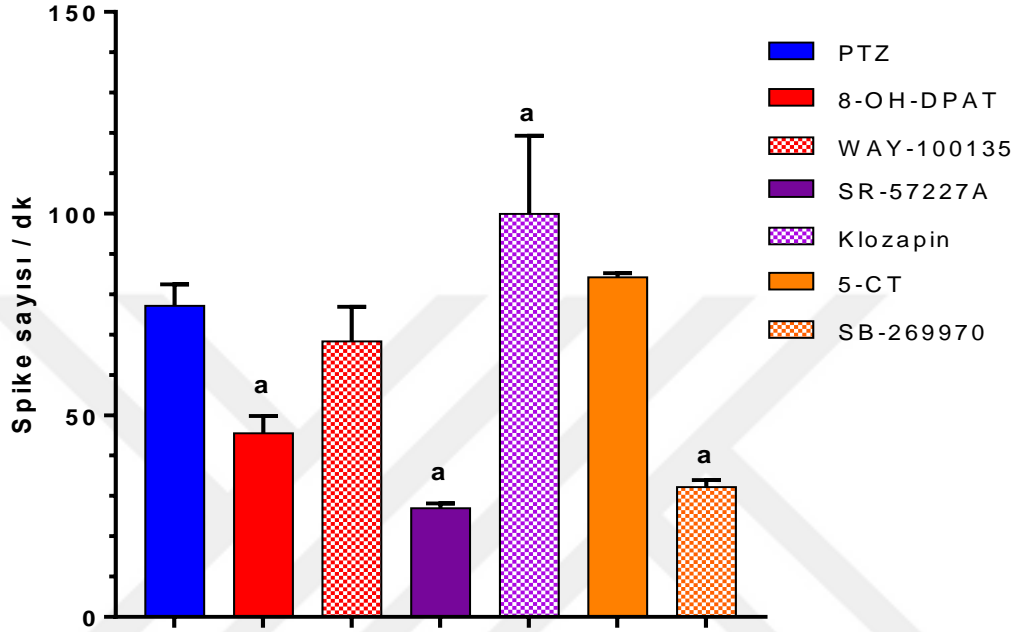
4.3. Grupların Epileptik Spike Sayısı

Dakikadaki epileptik spike sayısı ort±S.H değerleri PTZ, 8-OH-DPAT, WAY-100135, SR-57227A, Klozapin, 5-CT, SB-269970 gruplarında sırası ile 77,11±5,37; 45,57±4,22; 68,33±8,55; 26,94±1,18; 99,91±19,42; 84,24±1,02; 32,18±1,75 olarak belirlendi (Şekil 17). Tek yönlü ANOVA test sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(6,41)}=10,644$, $p=0,000$).

Post-hoc test ikili karşılaştırmaları epileptik spike sayısında 8-OH-DPAT, SR-57227A ve SB-269970 gruplarında PTZ grubuna göre anlamlı bir fark olduğunu ortaya çıkardı. Epileptik spike sayısı 8-OH-DPAT grubunda PTZ grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,008$). Bununla birlikte, WAY-100135 grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında epileptik spike sayısında bir azalma olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,599$).

SR-57227A grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında epileptik spike sayısında anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,021$). Öte yandan klozapin grubunda epileptik spike sayısında artış görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,374$).

5-CT grubu PTZ grubu ile kıyaslandığında epileptik spike sayısında artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,310$). SB-269970 grubunda ise epileptik spike sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,000$).

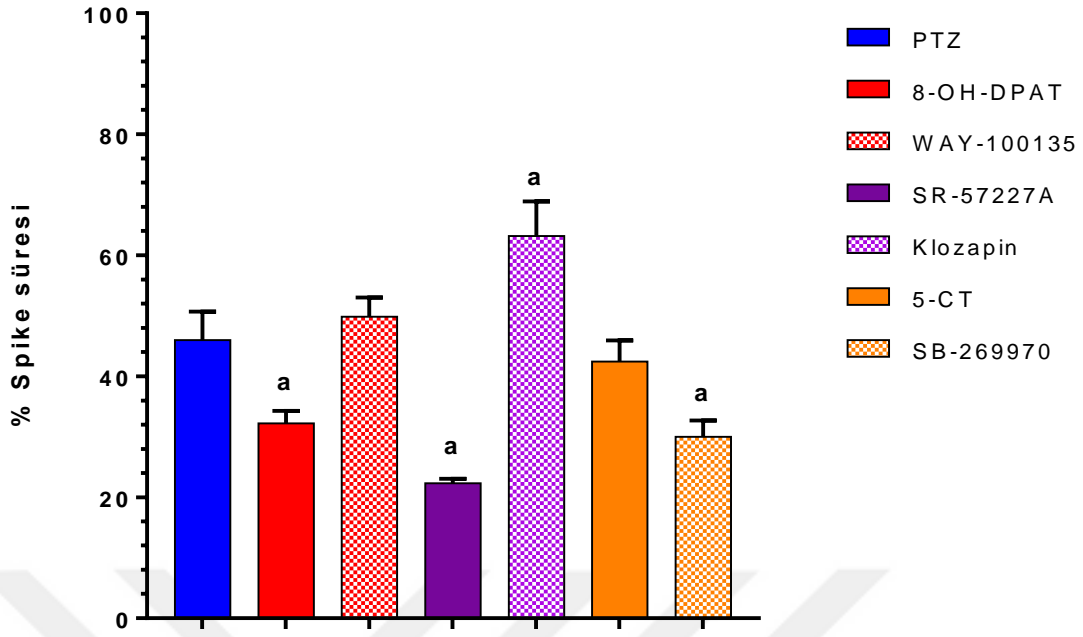


Şekil 17. Grupların dakikadaki epileptik spike sayısının ortalama (\pm SH) değerleri. ^a $p<0,05$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında.

4.4. Grupların Epileptik Spike Süre Yüzdeleri

Şekil 18'de görüldüğü üzere; epileptik spike süre yüzdesi $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri PTZ, 8-OH-DPAT, WAY-100135, SR-57227A, Klozapin, 5-CT, SB-269970 gruplarında sırası ile $46,00 \pm 4,66$; $32,22 \pm 2,06$; $49,85 \pm 3,17$; $22,29 \pm 0,76$; $63,18 \pm 5,69$; $42,44 \pm 3,44$ ve $29,99 \pm 2,71$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testi sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(6,41)}=15,114$, $p=0,000$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile 8-OH-DPAT, SR-57227A ve SB-269970 grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında epileptik spike süre yüzdesini anlamlı düzeyde azalttıkları tespit edildi ($p<0,05$). Diğer yandan, Klozapinin epileptik spike süre yüzdesini anlamlı bir şekilde artırdığı belirlendi ($p=0,031$) (Şekil 18).

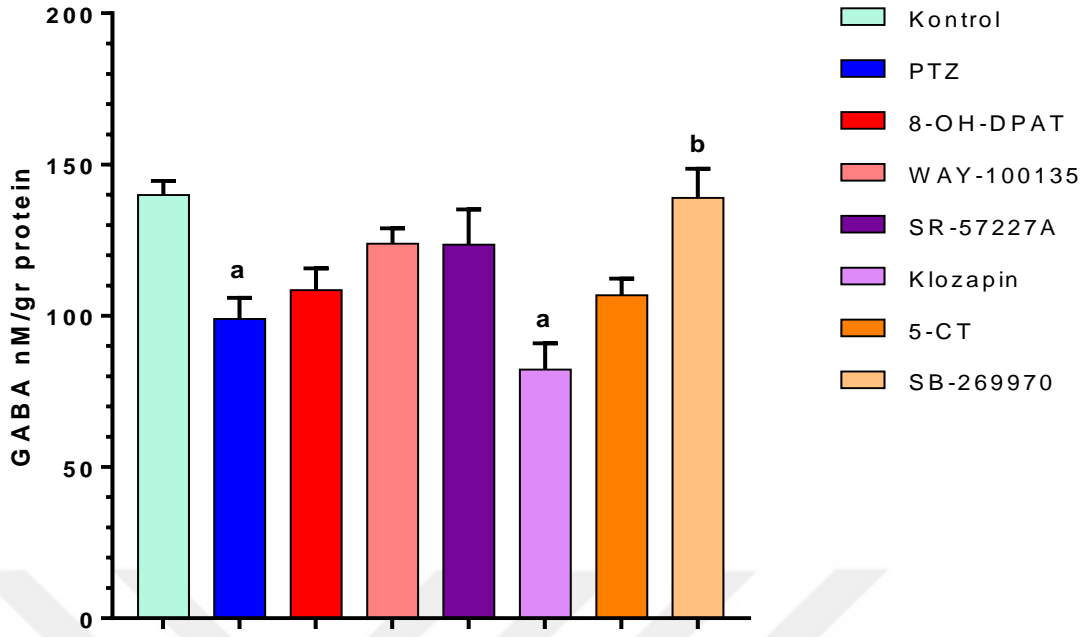


Şekil 18. Grupların epileptik spike süre yüzdesinin ortalama (\pm SH) değerleri. ^a $p < 0,05$; PTZ grubu ile karşılaştırıldığında.

4.5. Grupların GABA Seviyeleri

GABA seviyesinin $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri Kontrol, PTZ, 8-OH-DPAT, WAY-100135, SR-57227A, Klozapin, 5-CT, SB-269970 gruplarında sırası ile $139,94 \pm 4,57$; $98,97 \pm 6,99$; $108,51 \pm 7,20$; $123,78 \pm 5,14$; $123,50 \pm 11,68$; $82,20 \pm 8,70$; $106,76 \pm 5,48$ ve $138,99 \pm 9,57$ olarak belirlendi (Şekil 19). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($F_{(7,57)} = 6,147$, $p = 0,000$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda PTZ ve klozapin grubunda GABA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p < 0,05$). Bununla birlikte, SB-269970 grubu PTZ grubu ile karşılaştırıldığında GABA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p = 0,018$).



Şekil 19. Grupların GABA seviyesi ortalama (\pm SH) değerleri. ^a $p < 0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^b $p = 0,018$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında.

4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

Hipokampusün dentat girus (DG), CA1, CA2 ve CA3 alanlarında c-Fos immünoaktivitesi histolojik olarak değerlendirilmiştir. Gruplara ait c-Fos immünoaktivitesi farklı büyütmelelerdeki fotoğraflarda Şekil 20-23'te verilmiştir. Nöronlardaki c-Fos proteini 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) ile kahverengi şekilde boyanmış olup hematoksilin ile zıt boyama yapılmıştır. c-Fos pozitif nöron sayılarından elde edilen veriler One-way ANOVA Tukey testi ile karşılaştırılmıştır.

4.7.1. Dentat Girus Alanında c-Fos Ekspresyonu

Şekil 20A'da kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri izlenmektedir. Hipokampal DG bölgesinde c-Fos immünoaktivitesi sarı oklar ile gösterilmektedir (Şekil 20B). Deney grupları c-Fos ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$; Şekil 20C).

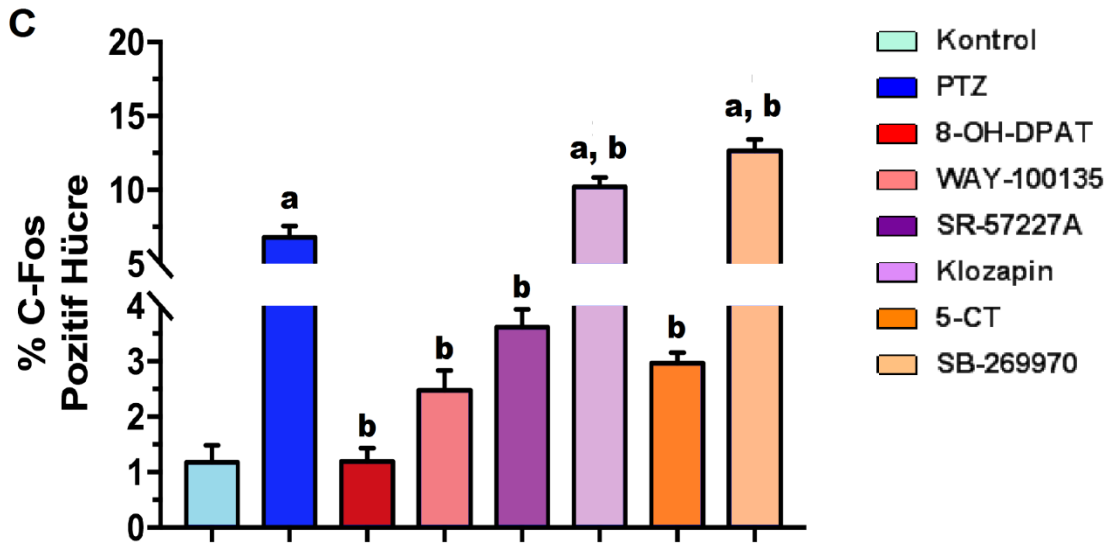
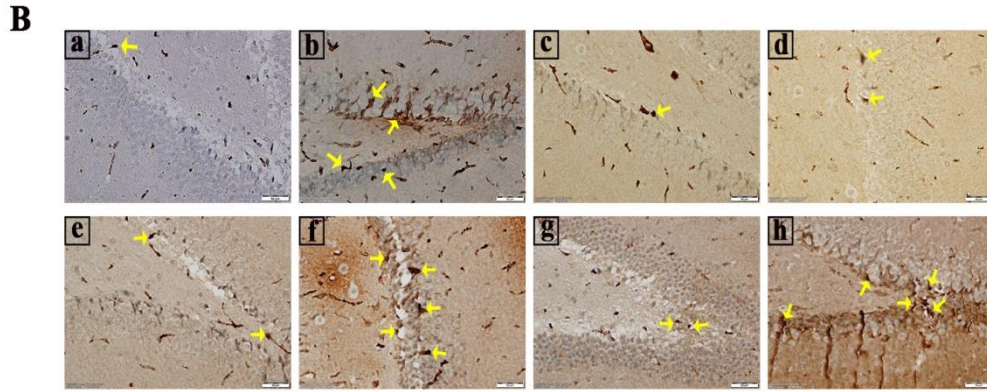
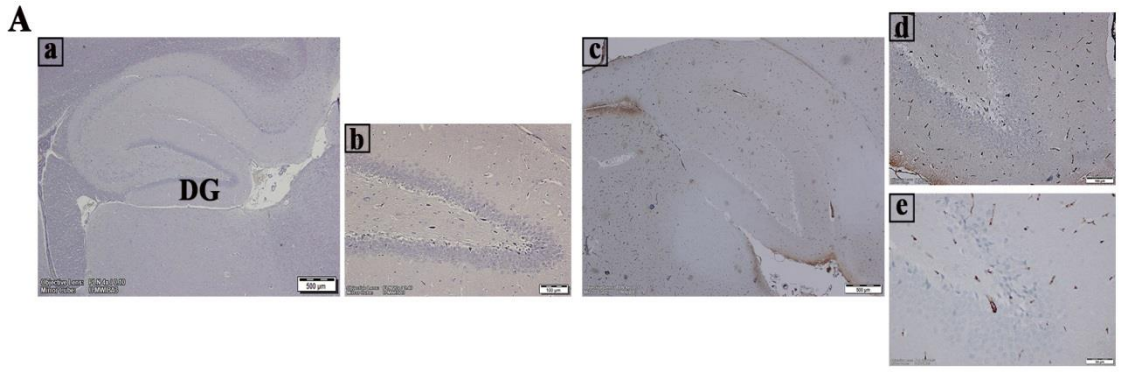
Tukey (post hoc) test sonucuna göre, PTZ ve 5-HT grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). 5-HT₁ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hem 8-OH-DPAT hem de WAY-100135

gruplarında c-Fos immünoaktif hücre sayılarının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0,001$, $p=0,004$).

5-HT₃ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; SR-57227A grubunda c-Fos immünoaktif hücre sayılarının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilirken ($p=0,007$), bunun aksine klozapin grubunda arttığı tespit edildi ($p= 0,003$).

5-HT₇ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; 5-CT grubunda c-Fos immünoaktif hücre sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalma görülürken ($p=0,001$), bunun aksine SB-269970 grubunda artış görüldü ($p< 0,001$) (Şekil 20C).





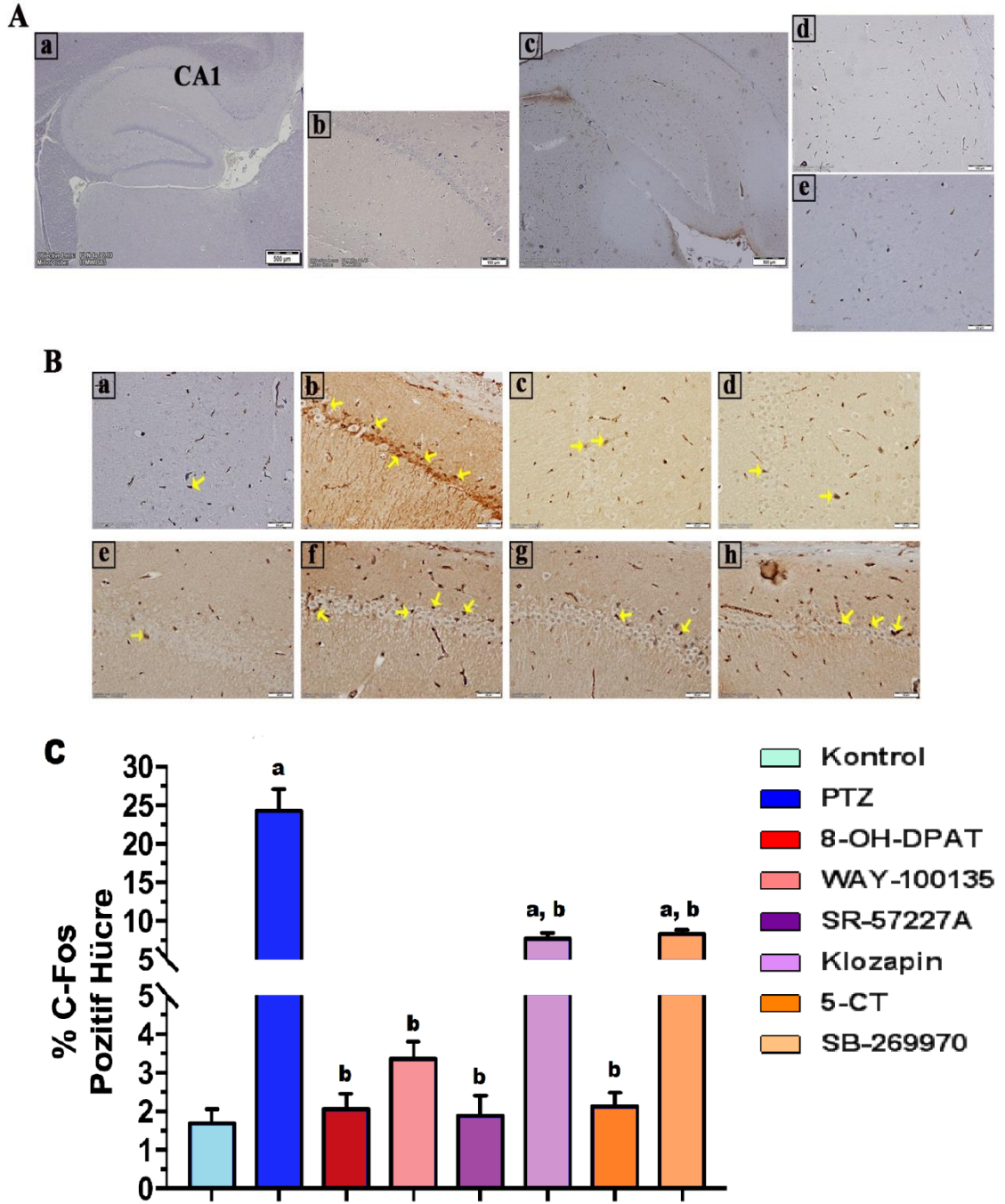
Şekil 20. Dentat Girus Alanında c-Fos Ekspresyonu. **A)** Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri. a- X40 büyütme, b- DG alanı X100 büyütme, c- X40, d-DG alanı X100 büyütme ve, e- DG alanı X100 büyütme negatif kontrol. **B)** DG alanında (X400) c-Fos immünoaktivitesi. a-Kontrol grubu, b-PTZ, c-8-OH-DPAT, d-WAY-100135, e-SR-57227A, f-Klozapin, g-5-CT ve h-SB-269970. Sarı ok; c-Fos pozitif nöronlar. **C)** c-Fos pozitif nöron sayıları. ^ap<0,001, Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; ^bp<0,010, PTZ grubu 5-HT reseptör grupları ile karşılaştırıldığında.

4.7.2. Hipokampal CA1 Alanında c-Fos Ekspresyonu

Şekil 21A'da kontrol grubu CA1 Alanında ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri izlenmektedir. Hipokampal CA1 bölgesinde sarı oklar ile c-Fos pozitif nöronlar gösterilmektedir (Şekil 21B). Deney grupları c-Fos ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$; Şekil 21C). Tukey post hoc testi sonucuna göre PTZ ve 5-HT reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,010$). 5-HT₁ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hem 8-OH-DPAT hem de WAY-100135 gruplarında c-Fos immünoreaktif hücre sayılarının azaldığı tespit edildi ($p<0,001$).

5-HT₃ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; SR-57227A ve klozapin grubunda c-Fos immünoreaktif hücre sayılarının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p< 0,001$). Bununla birlikte, Klozapin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında c-Fos immünoreaktif hücre sayısı anlamlı bir artış gösterdi ($p=0,022$).

5-HT₇ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; 5-CT ve SB-269970 grubunda c-Fos immünoreaktif hücre sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0,001$). Bununla birlikte, SB-269970 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında c-Fos immünoreaktif hücre sayılarında artış saptandı ($p=0,001$) (Şekil 21C).



Şekil 21. Hipokampal CA1 Alanında c-Fos Ekspresyonu. **A)** Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri. a- X40 büyütme, b- CA1 alanı X100 büyütme, c- X40, d- CA1 alanı X100 büyütme ve, e- CA1 alanı X100 büyütme negatif kontrol. **B)** CA1 alanı (X400) c-Fos immünoreaktivitesi. a-Kontrol grubu, b-PTZ, c-8-OH-DPAT, d-WAY-100135, e-SR-57227A, f-Klozapin, g-5-CT ve h-SB-269970. Sarı ok; c-Fos pozitif nöronlar. **C)** c-Fos pozitif nöron sayıları. ^ap<0,05, Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; ^bp<0,001, PTZ grubu 5-HT reseptör grupları ile karşılaştırıldığında.

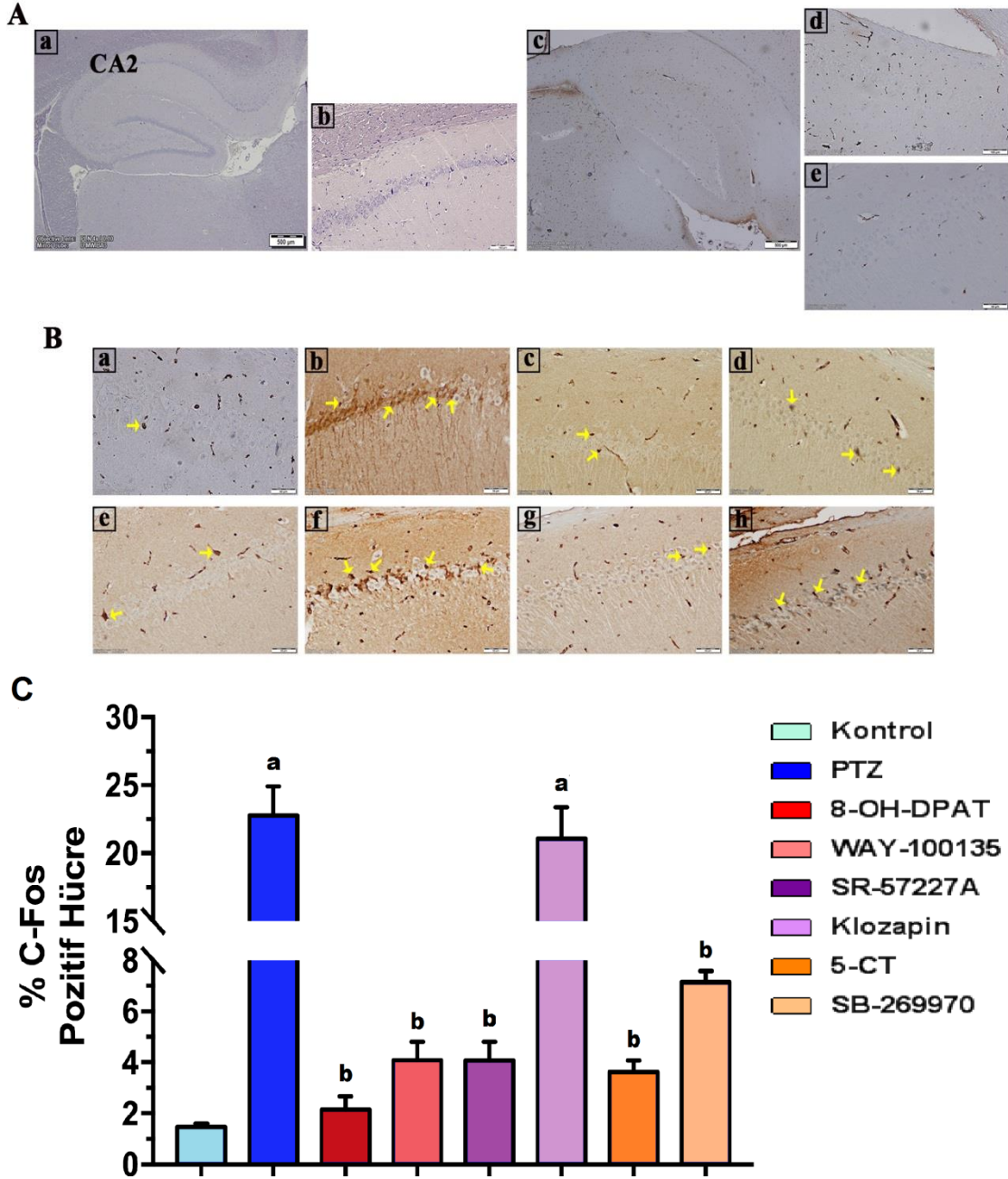
4.7.3. Hipokampal CA2 Alanında c-Fos Ekspresyonu

Kontrol grubu CA2 Alanında ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri Şekil 22A'da izlenmektedir. Hipokampal CA2 bölgesinde c-Fos immünoaktivitesi gösteren nöronlar sarı oklar ile gösterilmiştir (Şekil 22B). Deney grupları c-Fos ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$; Şekil 22C). Tukey post hoc testi sonucuna göre PTZ ve 5-HT reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

5-HT₁ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında c-Fos pozitif nöron sayısında artış görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Bunun aksine, 5-HT₁ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hem 8-OH-DPAT hem de WAY-100135 gruplarında c-Fos immünoaktif hücre sayılarının anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0,001$).

5-HT₃ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klozapin grubunda c-Fos pozitif hücre sayısında istatistiksel açıdan anlamlı artış bulundu ($p < 0,001$). 5-HT₃ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; SR-57227A grubunda c-Fos immünoaktif hücre sayılarının azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$).

5-HT₇ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 5-CT ve SB-269970 gruplarında c-Fos pozitif hücre sayısında artış görülmekte birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). 5-HT₇ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında, 5-CT ve SB-269970 gruplarında c-Fos immünoaktif hücre sayılarının azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 22C).



Şekil 22. Hipokampal CA2 Alanında c-Fos Ekspresyonu. **A)** Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri. a- X40 büyütme, b- CA2 alanı X100 büyütme, c- X40, d- CA2 alanı X100 büyütme ve, e- CA2 alanı X100 büyütme negatif kontrol. **B)** CA2 alanında (X400) c-Fos immünoaktivitesi. a-Kontrol grubu, b-PTZ, c-8-OH-DPAT, d-WAY-100135, e-SR-57227A, f-Klozapin, g-5-CT ve h-SB-269970. Sarı ok; c-Fos pozitif nöronlar. **C)** c-Fos pozitif nöron sayıları. ^ap<0,001, Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında. ^bp< 0,001, PTZ grubu 5-HT reseptör grupları ile karşılaştırıldığında.

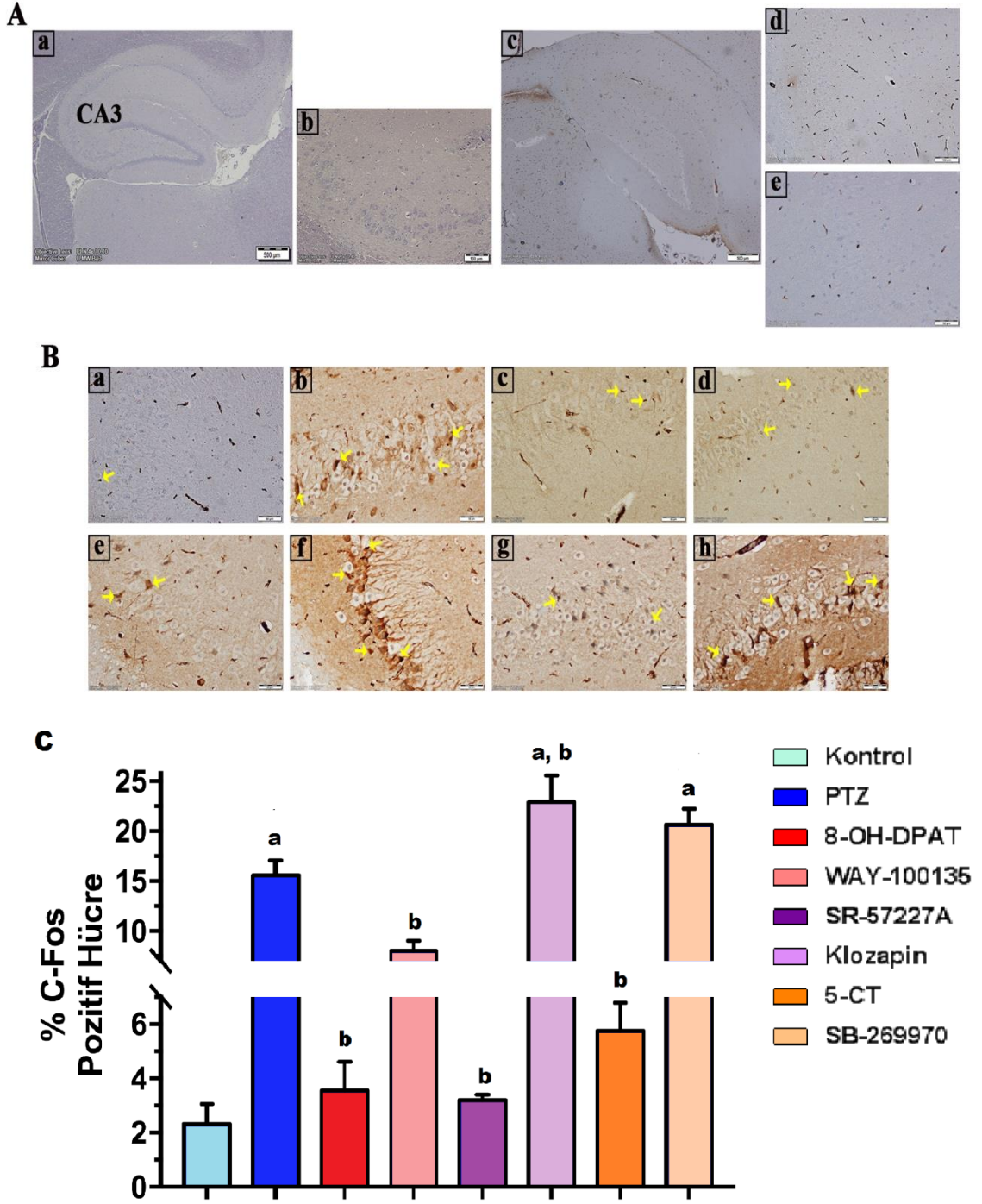
4.7.4. Hipokampal CA3 Alanı c-Fos Ekspresyonu

Şekil 23A'da kontrol grubu CA3 alanında ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri izlenmektedir. Hipokampal CA3 alanında c-Fos proteini immünoreaktivitesi sarı oklar ile gösterilmektedir (Şekil 23B). Deney grupları c-Fos ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Tukey post hoc testi sonucuna göre PTZ ve 5-HT reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,001$).

5-HT₁ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında c-Fos pozitif nöron sayısında artış görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Bunun aksine, 5-HT₁ grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hem 8-OH-DPAT hem de WAY-100135 gruplarında c-Fos immünoreaktif hücre sayılarının anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p = 0,003$, $p = 0,024$).

5-HT₃ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klozapin grubunda c-Fos pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p < 0,001$). 5-HT₃ grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; SR-57227A ve klozapin gruplarında c-Fos immünoreaktif hücre sayılarının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p = 0,002$, $p = 0,030$).

5-HT₇ reseptör grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5-CT ve SB-269970 grubunda c-Fos pozitif hücre sayısında artış görülürken sadece SB-269970 grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). 5-HT₇ reseptör grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında, 5-CT grubunda c-Fos immünoreaktif hücre sayılarının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p = 0,002$). Bunun aksine, SB-269970 grubunda ise c-Fos pozitif hücre sayısında artış görüldü ($p > 0,05$) (Şekil 23C).



Şekil 23. Hipokampal CA3 Alanı c-Fos Ekspresyonu. **A)** Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-Fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri. a- X40 büyütme, b- CA3 alanı X100 büyütme, c- X40, d- CA3 alanı X100 büyütme ve e- CA3 alanı X100 büyütme, negatif kontrol. **B)** CA3 alanı (X400) c-Fos immünoreaktivitesi. a- Kontrol grubu, b-PTZ, c-8-OH-DPAT, d-WAY-100135, e-SR-57227A, f-Klozapin, g-5-CT ve h-SB-269970. Sarı ok; c-Fos pozitif nöronlar. **C)** c-Fos pozitif nöron sayıları. ^ap<0,001, Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; ^bp<0,05; PTZ grubu 5-HT reseptör grupları ile karşılaştırıldığında.

5.TARTIŞMA

Epilepsi, anormal iyon iletimi, uyarıcı ve inhibe edici sistemler arasındaki dengesizlik ve nöronal membranlardaki değişikliklerden kaynaklanan bir patolojidir. Epilepsi patogenezinde esas olarak GABAerjik ve glutamaterjik sistemler sorumlu tutulmakla birlikte son yıllarda kolinerjik ve dopaminerjik sistemlerin de bu süreçte etkili olduklarına ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır [147,158]. Epileptik nöbet oluşumunda serotonin reseptör sisteminin rolüne ilişkin birkaç çalışma bulunmasına rağmen bu konu hala tam olarak aydınlatılmış değildir.

Serotonin (5-HT) reseptörleri, canlı organizmalarda en fazla çeşitliliğe sahip reseptörlerdir ve 5-HT₁'den 5-HT₇'ye kadar yedi ailede gruplanmış en az 14 reseptör alt tipini içermektedir. Bu reseptör alt tiplerinin spesifik agonist ve antagonistlerinin kullanılması ya da reseptörlerin genetik olarak silinmesi yöntemi (knockout) ile 5-HT reseptörlerinin tamamının olmasa da birçoğunun epileptik nöbetlerdeki rolünün araştırılması sağlanmıştır [159,160]. Serotonin ile birlikte çeşitli tipteki reseptörlerinin, nöbetlerin gelişiminde önemli roller üstlendiği tespit edilmiştir. Birçok çalışmada, selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılarak sinaptik 5-HT seviyelerinin artırılması ile nöbet oluşumunun azaldığı ve nöbet eşiğinin arttığı gösterilmiştir [161-163].

5-HT₁ reseptör ailesi, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} reseptörleri ile en fazla reseptör alt tipini içeren serotonin reseptörüdür [164]. Genel olarak, 5-HT₁ reseptörleri, G_i/G_o proteinine bağlı membran reseptörleridir ve bunların aktivasyonu, sitoplazmik siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini azaltır ve nöronları hiperpolarize eder [165]. 5-HT₁ reseptörü aktivasyonu, 5-HT₁ reseptörünün alt tipine ve nöbet tipine bağlı olarak nöbetler üzerinde eksitator veya inhibitör etkilere sahip olabilmektedir. Bazı istisnalara rağmen, 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması, absans epilepsilerin nöbet eşiğini düşürürken, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin aktivasyonu konvülsif epilepsilere karşı koruyucu etkiler göstermektedir. Wada ve ark. tarafından 5-HT₁ reseptörlerinin antikonvülsif rolü ile ilgili yapılan bir çalışmada 5-HT_{1A/1B/2} reseptör agonisti olan 5-metoksi-N,N-dimetiltriptamin (5-MeODMT)'nin, fotik stimülasyon ile indüklenen miyoklonik nöbetleri inhibe ettiği bulunmuştur. Deney

hayvanlarının davranışsal göstergelerine dayanarak, bu etkinin muhtemelen 5-HT₁'e bağlı bir mekanizma aracılığıyla oluştuğu öne sürülmüştür [166]. Daha sonraki çalışmada, bir 5-HT_{1A} agonisti olan 8-OH-DPAT'ın intrahipokampal enjeksiyonunun kedilerde elektroşok ile indüklenen parsiyel hipokampal nöbetlerde nöbet eşiğini belirgin biçimde arttırdığı ve ard-deşarj süresini azalttığı gösterilmiştir [167].

5-HT_{1A} reseptörü, epilepsi nöbetleri ile ilgili en çok araştırma yapılan 5-HT₁ reseptör alt tipidir. Diğer 5-HT₁ alt tiplerinden farklı olarak, 5-HT_{1A} reseptörü bir K⁺ kanalına bağlıdır ve bu nedenle cAMP'deki azalmadan etkilenmeyerek nöronları hiperpolarize edebilmektedir [168]. 5-HT_{1A} bir otoreseptördür ve selektif serotonin geri alım inhibitörünün (SSRI) uygulanması sürecinde serotonin salınımının azaltılmasını sağlar ve terapötik etkinin başlamasını geciktirir [169].

Çalışmamızda, 5-HT₁ agonisti 8-OH-DPAT'ın epilepside İMJ başlama süresini arttırdığı ve epileptik spike sayısı ve epileptik spike süre yüzdesini azaltarak anti-epileptik aktivite gösterdiği tespit edildi. Buna karşın, 5-HT₁ antagonisti WAY-100135, FMJ başlama süresini azalttı ve epileptik spike sayısını ile spike süre yüzdesini değiştirmede. 5-HT₁ reseptör agonistlerin epilepsi üzerine etkileri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda, PTZ'nin yüksek dozda uygulandığı akut epilepsi nöbet modelleri kullanılmıştır. Bununla birlikte, düşük doz PTZ uygulanması ile oluşturulan kindling epilepsi modeli ile ilgili herhangi bir araştırma bulunmamıştır. Birkaç istisna dışında genel olarak, 5-HT_{1A} reseptör stimülasyonu ile absans epilepsi hayvan modellerinde nöbet eşiği azalırken, diğer nöbet tiplerinde ise arttığı görülmüştür. 5-HT_{1A} agonistlerinin absans nöbetlere karşı genetik olarak duyarlı bir suş olan Wistar Albino Glaxo / Rijswijk (WAG/Rij) grubu sıçanlarda diken dalga deşarj sayısını (DDD) ve süresini arttırdığı gösterilmiştir [170]. Tersine, WAG/Rij sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada 5-HT_{1A} reseptör inhibisyonunun DDD sayı ve süresini azalttığı bildirilmiştir [171]. Başka bir çalışmanın sonuçları, NMDA antagonisti MK-801 ve AMPA reseptör antagonisti GYKI 52466'nın, 8-OH-DPAT'ın DDD üzerindeki etkilerini tersine çevirmesi ile NMDA'nın ve daha az oranda AMPA glutamat reseptörlerinin bu etkide rolü olduğunu göstermiştir [172,173]. Bu bulguların aksine, absans epilepsiye genetik olarak yatkın başka bir tür olan Groggy (GRY) sıçanlarında fluoksetin, clomipramin ve 8-OH-DPAT'ın, DDD insidansını belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir [162]. Ayrıca, bu ajanların DDD'ler üzerindeki etkisinin, 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100135 tarafından ortadan kaldırıldığı tespit edilmesi bu etkide 5-HT_{1A} reseptörlerinin

rolünü göstermiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak 5-HT₁ agonisti 8-DPAT'ın epileptik spike sayısını azalttığı tespit edilmiştir.

Sıçanlarda elektroşok ile indüklenen kindling epilepsi modelinde 8-OH-DPAT'ın, nöbet gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir [174]. Çalışmamızda da benzer şekilde 8-OH-DPAT'ın İMJ başlama zamanını artırdığı gözlenmiştir. Farelerde PTZ ile indüklenen nöbet modelinde 5-HT_{1A/1B/1D} agonisti RU 24969'un anti-epileptik etkisinin, bir 5-HT_{1A} antagonisti olan WAY 100635 tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir [175]. Başka bir çalışmada, 8-OH-DPAT'ın, strese maruz bırakılan ve bırakılmayan farelerde, pikrotoksin kaynaklı nöbetleri önlediği bulunmuştur. Bu etkinin, önceden WAY 100635 enjekte edilen farelerde ortadan kalktığı gösterilmiştir [176]. 8-OH-DPAT ve indorenatin (5-HT_{1A} agonist) PTZ ile indüklenen (60 mg/kg) tonik klonik nöbetlerde, kainik asit ile indüklenen status epileptikus nöbetlerinde, limbik nöbetlerde ve sıçanlarda amigdalada oluşturulan kindling tonik klonik nöbet modelinde nöbetleri inhibe ettikleri rapor edilmiştir [177]. PTZ ile indüklenerek (5mg/ml, i.v.) nöbet oluşturulan bir diğer çalışmada, 8-OH-DPAT'ın nöbet eşiğini belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir [178]. Sıçan beyni hipokampal alanında bikukulin (GABA_A antagonisti) ile indüklenen nöbetlerde ise WAY-100135'in ateşleme frekansını artırdığı ifade edilmiştir [179]. Çalışmamızda ise WAY-100135'in muhtemelen epilepsi modelindeki farklılık nedeniyle nöbet aktivitesine etkisi gözlenmemiştir. 5-HT₁ antagonisti WAY 100635'in elektrikle indüklenen hipokampal parsiyel nöbetlerin eşiğini etkilememesine rağmen, bu nöbetlerin primer ard-deşarj süresini artırmak ve sekonder ard-deşarjların latensini azaltmak suretiyle şiddetini artırdığı gösterilmiştir [180]. Başka bir çalışmada, hipokampal 5-HT_{1A} reseptörlerinin, sıçanlarda dentat girusun elektriksel olarak tutuşturulması sırasında up-regüle oldukları rapor edilmiştir. Bu reseptörlerin nöbetleri inhibe ettiği gerçeği göz önüne alınarak, bu değişikliklerin adaptif bir süreci temsil edebileceği öne sürülmüştür [181]. 5-HT_{1A} agonistlerinin, absans epilepsi modellerinde nöbet gelişimi üzerindeki eksitatör etkisinin yanı sıra bazı çalışmalar, 5-HT₁ reseptörlerin diğer epilepsi modellerinde de prokonvülzan rol oynadığını göstermiştir. 8-OH-DPAT'ın farelerde PTZ ile indüklenen konvülsiyonlarda nöbet eşiğini düşürdüğü bildirilmektedir [182]. Sıçanlarda lithium-pilokarpin ile indüklenen status epileptikus modelinde 8-OH-DPAT'ın yüksek dozda (0,5 mg/kg ve 1.0 mg/ kg) subkutanöz ve intrahipokampal yoldan uygulanması ile nöbet evrelerinde anlamlı bir değişim gözlenmezken ilk myoklonik jerk başlama zamanında ve EEG de

ilk jeneralize nöbet görülme zamanlarında artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Düşük doz 8-OH-DPAT uygulaması ise (0,01 mg/kg ve 0,1 mg/kg) status epileptikus üzerine herhangi bir etki göstermemiştir [183]. Çalışmamızda 8-OH-DPAT'ın 0,3 mg/kg (i.p.) dozda uygulanmasının İMJ başlama süresinde artışa yol açtığı ve epileptik spike sayısı ve yüzde epileptik spike süresini artırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte fareler üzerinde yapılan genetik çalışmalarda 5-HT_{1A} reseptörlerinin anti-epileptik bir rolü olduğunu desteklemektedir. 5-HT_{1A} reseptörünün genetik olarak silinmesinin, kainik asitle indüklenen nöbetlerde daha düşük nöbet eşiği ve daha yüksek ölüm oranları gösterdiği bildirilmiştir [184].

5-HT₃ reseptörü bir ligand kapılı Na⁺, K⁺ ve Ca⁺² kanalına bağlıdır ve aktivasyonu hızlı bir şekilde nöronlarda depolarizasyona neden olmaktadır [159]. 5-HT₃ agonistleri ve antagonistlerinin merkezi sinir sistemindeki etkileri incelendiğinde U şeklinde doz yanıt eğrisi gözlenmiştir [185]. Bu U şeklindeki doz-cevap eğrisinin, 5-HT₃ reseptörlerinin hızlı bir şekilde duyarsızlaştırılması ve farklı beyin alanlarında bu reseptörlerin sayısı ve bileşimindeki farklılardan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [185,186]. Bu nedenle 5-HT₃ reseptör modülasyonunun nöbet eşiği ve şiddetindeki net etkisi ile ilgili doz bağımlı farklı sonuçlar bulunmaktadır. 5-HT₃ reseptörü eksitatör etkili bir reseptör olmasına rağmen, esas olarak inhibitör hipokampal ve neokortikal internöronlar üzerinde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu bu beyin alanlarındaki nöronların hiperpolarizasyonuna yol açmaktadır [187-191]. Amigdala ve hipokampusun GABAerjik internöronları aksonal sonlanmalarında (bouton) 5-HT₃ reseptörlerini eksprese etmektedirler [191,192]. 5-HT₃ agonisti 1- (m-klorofenil)-biguanidin'in (m-CPBG), hipokampal GABAerjik internöronları uyardığı ve hipokampal CA1 nöronlarının uyarılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir [191]. Öte yandan, 5-HT₃ antagonisti ondansetron, hipokampal inhibitör interneronların ateşlenme hızını azaltmakta ve buna karşın hipokampal piramidal hücrelerin elektriksel deşarj oranını arttırmaktadır [193]. Bu bulgulara paralel olarak, mobil sıçanlarda yapılan bir çalışmada, ondansetronun hipokampal teta dalgası ateşleme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir [187]. 5-HT₃ reseptör stimülasyonu ile beyinde inhibitör internöronların aktivasyonunun, SSRI'ların ve 5-HT₃ agonistlerinin anti-konvülzan etkisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, 5-HT₃ agonisti SR 57227'nin 0,3 mg/kg dozda uygulanmasının nöbet evresini ve İMJ başlama zamanını etkilemediği ancak epileptik spike sayısı ve

yüzde epileptik spike sürelerini azalttığı görülmüştür. Klozapinin ise (5-HT₃ antagonist) pro-konvülfik etki lehine İMJ başlama zamanını azalttığı, epileptik spike sayısı ve yüzde spike süresini artırdığı görülmüştür. Daha önce belirtildiği gibi, 5-HT ve 5-HT₃ agonistleri, hipokampusta inhibitör internöronları depolarize edebilmektedir ve bu hipokampal CA1 nöronlarının hiperpolarizasyonuna yol açmaktadır. 5-HT₃ aktivasyonunun nihai sonucu, çalışılan hayvan türleri, nöbet modelinin türü, çalışmada kullanılan ilacın türü ve dozu gibi durumlara bağlıdır.

Farelerde PTZ ile indüklenmiş klonik nöbet çalışmasında, 5-HT₃ agonisti, SR57227'nin nöbet eşik değerini artırdığı, buna karşın 5-HT₃ antagonist granisetronun ise eşik değerde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [194]. Başka bir çalışmada farelerde oluşturulan klonik nöbet modelinde, 5-HT₃ agonisti, m-CPBG'nin morfin ve sitalopramın (SSRI) anti-konvülzan özelliklerini kuvvetlendirdiği bildirilmiştir. Ayrıca tropisetronun (5-HT₃ antagonist), morfin ve sitalopramın anti-konvülzan etkisini ortadan kaldırması da bu etkinin 5-HT₃ reseptör aracılı olduğunu göstermektedir [195].

Bilinenin aksine, bazı çalışmalar 5-HT₃ reseptör agonistlerin pro-konvülzan etki gösterdiğini bildirmektedir. Sıçanlarda maksimal elektroşok modeli (MES) ile oluşturulan nöbetlerde ondansetronun (5-HT₃ antagonist) konvülsiyonları önleyici etkiye sahip olduğu ve buna ek olarak ondansetronun fenitoinin antikonvülsan etkisini güçlendirdiği rapor edilmektedir [196]. Ayrıca, sıçanlarda jeneralize nöbetlerin amigdala kindling epilepsi modelinde 5-HT₃ agonisti m-CPBG'nin, nöbet eşiğini azalttığı ve primer ard-deşarj ve bilateral ön ayak klonus sürelerini uzattığı gösterilmiştir [197]. Son olarak, ondansetron, tropisetron (ICS 205-930), ifenprodil ve ciyamemazin gibi çeşitli 5-HT₃ antagonistlerinin, farelerde ethanol yoksunluk nöbetlerinde pro-konvülzan etkili oldukları gösterilmiştir ve bu etkinin 5-HT₃ reseptörünün aşırı aktivasyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir [198,199]. Bu sonuçlara benzer şekilde, farelerde PTZ ile indüklenen nöbet modelinde granisetronun (10 mg/kg) prokonvülsan etki gösterdiği, SR 57227'nin ise, yüksek bir dozda (10 mg/kg) antikonvülsan etki gösterdiği, ancak daha düşük dozda (5 mg/kg) herhangi bir etki göstermediği gözlenmiştir [194]. Farelerde PTZ ile indüklenen akut nöbet modelinde SR-57227 0,3 mg/kg dozunda etki göstermezken 10 mg/kg dozunda nöbet evresini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir [200]. Çalışmamızda da benzer şekilde SR-57227'nin (0,3 mg/kg) dozunda nöbet evresine ve İMJ başlama zamanına etki etmediği görülmüştür. Watanebe ve ark. 5-HT₃ agonisti SR 57227'nin farklı dozlarda (0,3, 1 ve 3

mg/kg), sıçanlarda düşük frekans elektroşok ile oluşturulan parsiyel hipokampal nöbetlerde, nöbet eşiklerini ya da deşarj sonrası sürelerini değiştirmediğini tespit etmişlerdir [201]. Ayrıca, 5-HT₃ antagonisti RS-42358-197'nin, farelerde PTZ ile indüklenen nöbetler üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [202]. Son olarak, ondansetron, tropisetron (ICS 205-930), MDL 72222, metoklopramid ve zakoprid gibi 5-HT₃ antagonistlerinin uygulanmasının, etanolden yoksun sıçanların PTZ ile indüklenen nöbetlere karşı aşırı duyarlılığını değiştirmediği bildirilmiştir [203].

5-HT₇ reseptörü başlıca talamus, hipotalamus hipokampus ve gastrointestinal sistemden eksprese edilen membrana bağlı bir G_s protein bağımlı reseptördür [159]. Epilepsi üzerindeki 5-HT₇ reseptör aracılı etkiler muhtemelen kullanılan modellerdeki farklılıklar nedeniyle heterojendir ve tartışmalıdır. Çalışmamızda 5-HT₇ agonisti 5-CT'nin İMJ başlama süresi, nöbet evresi ve epileptik spike aktivitesine etkisi görülmezken 5-HT₇ antagonisti SB-269970'in ise epileptik spike sayısı ve yüzde epileptik spike süresini azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlarla SB-269970 gibi klinik olarak güvenli olduğu kanıtlanmış spesifik 5-HT₇ antagonistlerinin epilepsi tedavisinde terapötik bir hedef olabileceği düşünölmektedir.

Birçok çalışma, 5-HT₇ reseptörleri için prokonvölzan rolü desteklemektedir [170-172,204-207]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar bunun tersini bildirmektedir [208-210]. 5-HT₇ agonisti, 5-karboksamidotryptamin (5-CT), sıçanlarda hipokampus CA3 alanındaki patlama deşarjlarını artırmaktadır. Bu artışın seçici bir 5-HT₇ antagonisti SB-269970'in uygulanmasıyla ortadan kaldırılması, 5-HT₇ reseptörü inhibisyonunun, hipokampal CA3 nöronlarının aktivitesini azalttığına dair kanıt sağlamaktadır [205]. Bourson ve ark. 5-HT₇ antagonistlerinin anti-konvölzan aktivitesini bildiren ilk çalışmayı yapmışlardır [204]. Çalışmalarında 21 günlük DBA/2J farelerde, mianserin, metiserjidin, mesulergine, metergoline, ritanserin, bromokriptin ve lisurid gibi birkaç non-spesifik 5-HT₇ antagonist uygulanmasının in vivo anti-konvölzan aktivitede 5-HT₇ reseptörüne olan afiniteleri ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sıçanlarda pilokarpin ile indüklenen temporal lob epilepsi (TLE) modelinde 5-HT₇ agonisti AS19'un spontan rekürren nöbet ve DDD frekansının arttığı, bunun aksine 5-HT₇ antagonisti, SB269970'in azalttığı gösterilmiştir [206]. Ek olarak, spontan tekrarlayan nöbetleri olan sıçanların korteks, talamus, hipokampus ve amigdala alanlarında 5-HT₇ reseptörlerinin ekspresyonunun kontrol hayvanlarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak, 5-HT₇ reseptörlerinin TLE ile ilişkili olduğunu

belirtmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde SB269970'ın epileptik spike sayısı ve yüzde epileptik spike sürelerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca non-spesifik 5-HT₇ antagonisti özelliklerine sahip antipsikotik ajanlar olan lurasidon, risperidon, olanzapin ve klozapinin, Sprague-Dawley sıçanlarında triptamin ile indüklenen ön pençe klonik nöbetlerini inhibe ettiğini gösteren kanıtlar vardır [207]. Bu gerçeğe rağmen, bu antipsikotik ajanlar, insan deneklerde, muhtemelen dopaminerjik D₂ reseptörü antagonizminden kaynaklanarak nöbet eşiklerini düşürmektedir [158]. Genetik olarak absans epilepsili olan WAG/Rij sıçanlarında seçici 5-HT₇ antagonisti SB-258719, DDD'lerin sıklığını ve süresini kuvvetle azaltmaktadır [171].

5-HT₇ aktivasyonunun nöbetlere karşı koruyucu etki gösterdiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. 5-HT₇ nakavt farelerde yapılan bir çalışmada, bu farelerin elektroşok ile indüklenen tonik nöbetlere ve PTZ, kokain ve NMDA kaynaklı konvülsiyonlara karşı daha hassas oldukları görülmüştür. Bu etki ile 5-HT₇ aktivasyonu sonucu nöbet eğilimi rapor eden çalışmalar arasındaki bariz çelişkinin, 5-HT₇ nakavt hayvanların nöral devrelerinde meydana gelen adaptif değişikliklerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [210]. Öte yandan, bu tutarsızlığın 5-HT₇ nakavt farelerde olmayan 5-HT₇ antagonistlerinin 5-HT₇ aracılı G- protein bağımlı olmayan etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir [206,211]. 5-HT₇ agonisti 5-CT'nin, sıçanların anterior talamusunda PTZ infüzyonu ile indüklenen nöbetler için İMJ başlama süresini arttırdığı gösterilmiştir [208]. Ayrıca, seçici bir 5-HT₇ antagonisti olan SB-269970'nin, yüzme stresli farelerde 5-CT'nin anti-konvülzan özelliklerini tamamen inhibe ettiği bulunmuştur [209]. Bu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıkların çalışılan epilepsi modelindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Son olarak, tek bir çalışma, 5-HT₇ modülasyonunun nöbet eşikleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmiştir [212]. Bu çalışmada, seçici 5-HT₇ antagonisti SB-258741'in, farelerde MES ve PTZ epilepsi modellerinde nöbet eşiklerini değiştirmede gösterilmiştir.

5-HT₇ reseptör ligandlarının sistemik uygulaması, doğrudan hedef hücrelerde 5-HT₇ reseptörlerine etki etmenin yanı sıra, GABAerjik internöronların aktivitesini de modüle eder ve bu nedenle beyin serotonin sisteminin karmaşık bir modülasyonunu uygular. Bu nedenle, 5-HT₇ reseptör ligandları tarafından uygulanan sistemik etkilerin anlaşılması, farklı beyin alanlarındaki 5-HT₇ reseptör aracılı GABAerjik internöronların modülasyonu sebebi ile karmaşıktır. 5-HT₇ reseptör agonistlerinin sistemik uygulaması

ile ilgili olarak, 5-HT₇ reseptörlerinin uzun süreli aktivasyon sonrasında duyarsızlaştırmaya maruz kaldığı da düşünülmektedir [213]. Ayrıca antagonist ilaç uygulanmasından sonra da 5-HT₇ reseptörlerinde duyarsızlaşma gözlenmektedir [214]. Bu nedenle, hayvanların sistemik ilaç uygulamaları, 5-HT₇ reseptörü duyarsızlaştırmasını en aza indirecek şekilde dikkatlice tasarlanmalıdır. Bu bağlamda, kısa bir yarı ömre sahip agonistlerin kullanımı tercihen düşünülebilir.

Raphe nükleusunda 5-HT₇ reseptör aktivasyonu, serotonerjik nöronları hedef alan GABA_Aerjik internöronları inhibe etmekte ve daha sonra diğer beyin alanlarında 5-HT salınımını arttırmaktadır [215]. Bunun aksine hipokampüste, GABA_Aerjik internöronlar 5-HT₇ reseptörü aktivasyonu ile uyarılmaktadır [216]. 5-HT₇ reseptörleri, çeşitli beyin alanlarındaki GABA_Aerjik inhibitör internöronların aktivitesini farklı şekilde modüle etmektedir. Erken bir çalışma, 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun, kültürlenmiş sıçan suprakiazmatik nükleus (SKN) nöronlarında post-sinaptik cAMP aracılı bir mekanizma ile GABA_A reseptörü ile aktive olan iyon akımını azalttığını göstermiştir [217]. Aynı zamanda raphe nükleusunda 5-HT₇ reseptör aktivasyonu GABA_Aerjik transmisyonu azaltmaktadır. Raphe çekirdeklerinde, GABA_Aerjik internöronlar serotonerjik nöronların aktivitesi üzerinde negatif kontrol uygular ve raphe efferent liflerden 5-HT salınımını inhibe eder. 5-HT₇ reseptör antagonisti raphe çekirdeklerine uygulandığında, hedef yapılar üzerine 5-HT akışı azalmaktadır [215,218]. Böylece, 5-HT₇ reseptörlerinin raphe çekirdeklerinde aktivasyonu, raphe serotonerjik nöronların GABA aracılı inhibisyonunu azaltır ve sonuç olarak hedef yapılarda 5-HT salımını artırır. Tersine, hipokampüste 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun GABA_Aerjik internöronların aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Bir 5-HT₇ reseptör agonistinin uygulanmasının, sıçan CA1 piramidal nöronlardan kaydedilen GABA aracılı spontan inhibe edici post-sinaptik akımların frekansını arttırması, internöronlardan GABA salınımının arttığına işaret etmektedir [216].

Hipokampus ve globus palliduste 5-HT₇ reseptörü aktivasyonu internöronlardan GABA salımını uyarmakta iken, SKN ve dorsal raphe'de, 5-HT₇ reseptörü aktivasyonu GABA_Aerjik transmisyonu azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda da 5-HT₇ agonisti 5-CT, beyin GABA düzeyi üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu sonucun epilepsi modelindeki ve kullanılan agonist ilaçların farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. 5-HT₇ antagonisti SB-266970'in ise GABA düzeyini PTZ grubuna göre anlamlı düzeyde artırdığı gözlenmiştir. SB-266970'in epileptik spike sayısı ve

yüzde spike sürelerini de azalttığı göz önüne alındığında, 5-HT₇ reseptör antagonistlerin anti-epileptik etkinliğini GABA düzeylerini artırma yolu ile göstermesi muhtemeldir.

Farelerde PTZ ile indüklenen akut nöbet modelinde PTZ'nin sebep olduğu korteks ve hipokampüste GABA seviyelerinin düşüşünü 5-HT₃ agonisti SR-57227'nin (10 mg/kg) azalttığı gözlenmiştir [200]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SR-57227'nin (0,3 mg/kg) korteks GABA seviyelerini PTZ grubuna göre artırmasına rağmen anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu farklılığın uygulanan ilaç dozunun düşük olmasından (0,3 mg/kg) kaynaklandığı düşünülmektedir. SR-57227'nin epileptik spike süresi ve yüzde spike sayısını azalttığı göz önüne alındığında, anti-epileptik etkinlikte GABA düzeyleri üzerinden etki ettiği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda 5-HT₃ antagonisti klozapinin GABA düzeylerini azaltması ve nöbet aktivitesi üzerindeki pro-konvülzan etkileri 5-HT₃ reseptörlerinin anti-epileptik etkinliğinin GABA düzeyleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda 5-HT₁ agonisti 8-OH-DPAT ve WAY-100135'in GABA düzeylerinde artışa neden olmalarına rağmen anlamlı fark gözlenmemiştir. 8-OH-DPAT'ın nöbetler üzerindeki anti-konvulzif etkilerine rağmen GABA düzeylerini artırmaması bu etkide başka bir mekanizmanın varlığını düşündürmektedir. 5-HT₁ antagonisti WAY-100135'in de nöbetler üzerinde etki göstermemekle birlikte GABA düzeylerinde benzer sonuçlar vermesi bu iddiayı güçlendirmektedir.

c-Fos, nöronal aktiviteye bağlı protein ekspresyonu olan bir erken başlangıçlı gendir (immediate-early gene). c-Fos ekspresyonu, nöronal aktivitenin dolaylı bir belirteçidir ve genellikle nöronlar aksiyon potansiyeli oluşturduklarında eksprese edilmektedir. Uyararla indüklenen nöronal aktivasyonu göstermek için yaygın olarak kullanılmıştır [219,220]. PTZ'nin subkonvülsif dozda uygulanması (10-40 mg/kg) yetişkin sıçanların talamus ve hipotalamus bölgelerinde c-Fos immünoaktivitesine neden olmaktadır [221]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dentat girus (DG), CA1, CA2 ve CA3 alanlarında PTZ grubunda c-Fos ekspresyonunun belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, PTZ'nin tek doz uygulanması ile oluşturulan akut epilepsi modelinde 5-HT₃ agonisti SR-57227 (10 mg/kg) verilmesi ile nöbet evresinde belirgin düşme sağlamasına rağmen DG, CA1, CA3 ve CA4 alanlarındaki c-Fos ekspresyonunda anlamlı bir azalma sağlamamıştır [200]. Aynı

çalışmada, 5-HT₃ antagonisti ondansetronun bu alanlarda c-Fos ekspresyonunu değiştirmediği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 0,3 mg/kg dozda uygulanan SR-57227'nin DG, CA1, CA2 ve CA3 alanlarında PTZ grubuna göre c-Fos ekspresyonlarını azalttığı saptanmıştır. Buna ek olarak, 5-HT₃ reseptörü için parsiyel antagonizm gösteren klozapinin DG ve CA3 alanlarında c-Fos ekspresyonunu artırdığı, CA1 alanında azalttığı, CA2 alanında ise etkilemediği gözlenmiştir. Bu bulgular SR-57227'nin ECoG aktivitesindeki anti-epileptik etkileri ve klozapinin pro-konvülzan etkileri ile nöronal aktivasyon arasında korelasyon olduğunu göstermektedir.

5-HT₇ agonisti olan 5-CT nöbet evresi ve ECoG aktivitesi üzerine herhangi bir etki göstermemesine rağmen tüm hipokampal alanlarda c-Fos ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur. 5-HT₇ antagonisti SB-269970'in ise nöbetler ve ECoG aktivitesi üzerine anti-konvülzan etkiler göstermekle birlikte c-Fos ekspresyonundaki bulgular hipokampal alana göre farklılık göstermektedir. DG ve CA3 alanlarında artış gözlenmesine rağmen CA1 ve CA2 alanlarında c-Fos ekspresyonları azalma göstermiştir. Literatürde deneysel epilepsi modellerinde 5-HT₇ ve c-Fos ekspresyonu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Farklı epilepsi modelleri ve 5-HT reseptör agonist ve antagonist çalışmalarının eklenmesi ile bu duruma sebep olan mekanizmalar daha ayrıntılı anlaşılacaktır.

5-HT₁ agonisti olan 8-OH-DPAT nöbetler üzerinde anti-konvülzan etki göstermekle beraber bu etkiyle uyumlu olarak tüm hipokampal alanlarda c-Fos ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde 5-HT₁ antagonisti WAY-100135'in tüm alanlarda c-Fos ekspresyonunu 8-OH-DPAT kadar olmasa da azalttığı gözlenmiştir. 8-OH-DPAT'ın c-Fos düzeylerini PTZ ve antagonist grubuna göre daha fazla azaltması 5-HT₁ reseptörünün anti-konvülzif etkisinde nöronal aktivasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerinin anti-epileptik etki mekanizmaları ile ilgili aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 5-HT₁ agonisti olan 8-OH-DPAT İMJ başlama süresini artırıp epileptik spike sayısı ve epileptik spike süre yüzdesini azaltarak anti-konvulzif etki göstermiştir. 5-HT₁ antagonisti WAY-100135 ise FMJ başlama süresini azaltmıştır. 8-OH-DPAT nöbetler üzerinde anti-konvülzan etki ile uyumlu olarak tüm hipokampal alanlarda c-Fos ekspresyonunu azaltmıştır.
- 5-HT₃ agonisti SR 57227 epileptik spike sayısı ve epileptik spike süre yüzdesini azaltmıştır. Klozapin ise (5-HT₃ antagonist) pro-konvülzif etki lehine İMJ başlama zamanını azaltıp epileptik spike sayısı ve yüzde spike süresini artırmıştır. Klozapinin GABA düzeylerini azaltması 5-HT₃ reseptörlerinin anti-epileptik etkinliğinin GABA yolağı ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. SR-57227'nin DG, CA1, CA2 ve CA3 alanlarında PTZ grubuna göre c-Fos ekspresyonlarını azalttığı gözlenmiştir. SR-57227'nin anti-konvülzan etkileri ile hipokampal c-Fos ekspresyonu arasındaki ilişki uyumludur.
- 5-HT₇ antagonisti SB-269970 epileptik spike sayısı ve yüzde spike süresini azaltmış ve GABA düzeyini anlamlı düzeyde artırmıştır. 5-HT₇ agonisti 5-CT tüm hipokampal alanda c-Fos ekspresyonunu azaltmıştır. SB-269970, hipokampal CA1 ve CA2 alanlarında c-Fos ekspresyonlarının azalmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak, 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerin epilepsi patogenezinde önemli bir rol üstlendiği görülmektedir. Bu nedenle, bu reseptörlerin epilepsi tedavisinde önemli bir hedef olduğunu söyleyebilmek için daha ileri moleküler çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Bora S, Yeni SN, Gürses C (2008). Epilepsi. 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 707-734.
- [2] Öge E, Baykan B (2011). Nöroloji. Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, (Ed.) Epilepsi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 311-54.
- [3] Subutay-Öztekin N (2004). Epilepsi Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2(2):97-101.
- [4] Bernard C, Cossart R, Hirsch JC, Esclapez M, Ben-Ari Y (2000) . What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy?. *Epilepsia*, 41:90–95.
- [5] Akdogan I, Yonguc NG (2011) . Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus, underlying mechanisms of epilepsy. *Croatia: InTech*, 269-82.
- [6] Zienowicz M, Wisłowska A, Lehner M (2005). The effect of fluoxetine in a model of chemically induced seizures behavioral and immunocytochemical study. *NeurosciLett.*, 373(3):226–231.
- [7] Lucki I (1998). The spectrum of behaviours influenced by serotonin. *Biol. Psychiatry*, 44: 151–162.
- [8] Tork I (1990). Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 9–34.
- [9] Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW (1996). Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci.*, 59(21):1763-71
- [10] Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R (2007). Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.*, 100(4):857-73.
- [11] Zhao Hongyan, Lin Yang, Chen Shurui (2018). 5-HT3 Receptors: A Potential Therapeutic Target for Epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 16(1), 29-36.
- [12] Graf M1, Jakus R, Kantor S (2004). Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett.*, 359(1-2):45-8.

- [13] Witkin JM, Baez M, Yu J, Barton ME, Shannon HE (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT7) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.*, 75(1):39-45.
- [14] Ethan M, Douglas A (2013). Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 14(5): 337–349.
- [15] Parsons LM (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *Epilepsy*, 36: 11.
- [16] Schuele SU ve Luders HO (2008). Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology*, 7(6), 514-524.
- [17] Coşkun A (2011). Beynimizde çakan şimşekler, epilepsi. *Bilim ve Teknik*, 522, 76-80.
- [18] Lai CW, Lai YHC (1991). History of epilepsy in Chinese traditional medicine, *Epilepsia*, 32(3):299-302.
- [19] Wolf P (2010). Sociocultural History of Epilepsy. Atlas of Epilepsies. Springer, London. 35-43.
- [20] Eşkazan E (2008). Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. (Ed.) Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1-12.
- [21] Swinyard EA (1972). Electrically induced convulsions. Purpura DP, Penry JK, Tower DB (Ed.), *Experimental Models of Epilepsy*, Raven Pres, New York, 433-458.
- [22] Engel J Jr (1989). *Seizures and Epilepsy*. F.A. Davis Company, Philadelphia, 536.
- [23] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52 (7): 2–26.
- [24] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3):296- 303.
- [25] Trescher, William H, Ronald P Lescher (2000). *The Epilepsies. Neurology in clinical practice*. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden (Ed.), Butterworth- Heinemann, Boston, 1745-1780.
- [26] Camfield P, Camfield C (2000). Pediatric epilepsy. Swainman KF, Ashwal S (Ed.), *Pediatric Neurology Principles and practice*. 4th ed., Elsevier, Philadelphia 981-1007.
- [27] Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E (2002). The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*, 11(6):392-6.

- [28] Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K (2004). Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.*, 19(4):271-4.
- [29] Gastaut H, Magnus O, Caveness W (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 5:297–306.
- [30] Blumenfeld H (2014). What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol.*, 813:63–70.
- [31] Luders HO, Amina S, Baumgartner C (2012). Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 53:405–411.
- [32] Seino M (2006). Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res.*, 70(1):27–33.
- [33] Robert S, Helen J (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522–530.
- [34] Fisher RS (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 17(6):48.
- [35] Berg AT, Cross JH (2010). Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol.*, 9(5):459–61.
- [36] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512-21.
- [37] Aktekin B (2018). Epilepsi, Fokal Motor Nöbetler. Yeni S, Bora İ GC, (Ed.) Epilepsi. Nobel tıp, İstanbul, 261–6.
- [38] Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E (2017). Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*, 58(9):1502-1517.
- [39] Noachtar S, Peters AS (2009). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.*, 15(1):2–9.
- [40] Gurnett CA, Dodson WE (2009). The Treatment of Epilepsy. Third Edition, John Wiley&Sons, United Kingdom, 1:3-20.
- [41] Bora I (2018). Epilepsi, Epilepside Medikal Tedavi. Yeni S, Bora İ GC (Ed.) Epilepsi. Nobel tıp, İstanbul, 639–716.
- [42] Laidlaw JD, Khin-Maung-Zaw (1993). Epilepsy mistaken for panic attacks in an adolescent girl. *BMJ.*, 306(6879):709-10.

- [43] Benbadis SR (2005). Practical Management Issues for Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, 46(9):125–32.
- [44] Coppola G, Epifanio G, Auricchio G (2006). Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.*, 28(6):358–65.
- [45] Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, 14:3, 147-186.
- [46] White HS (2003). Preclinical development of antiepileptic drugs: past,present, and future directions. *Epilepsia*, 44(7): 2-8.
- [47] Löscher W (2011). Critical review of current animal models of seizuresand epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5):359-68.
- [48] Engel J Jr (2013). Progress in the field of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 26(2):160-2.
- [49] Bambal G (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2 (1): 118-123.
- [50] Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii AM, Gulyaeva NV (2004). Pentylenetetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neurosci Behav Physiol*, 34(1):45-7.
- [51] Erdoğan F, Küçük A, Gölgeli A (2006). The assesment of the features of seizures and EEG in pentylenetetrazol-induced kindling. *Journal of Neurological Sciences*, 23(2):84-92.
- [52] Wu XH, Ding MP, Zhu-Ge ZB (2006). Carnosine, a precursor of histidine, ameliorates pentylenetetrazole-induced kindled seizures in rat. *Neurosci Lett.*, 400(1-2):146-9.
- [53] Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D (2005). Amiloride protects against pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Br J Pharmacol*, 145(7):880-4.
- [54] Goddard GV (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092):1020-1.
- [55] Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*, 73(1):1-60.
- [56] Dhir A (2012). Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *CurrProtoc Neurosci*, 9:9-37.
- [57] Kalinowsky LB (1986). History of convulsive therapy. *Ann N Y Acad Sci.*, 462:1–4.

- [58] Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD (2004). Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol induced epileptic seizure. *Neurosci Lett.*, 357(2):83-6.
- [59] Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Giorgi O (1992). Decrease in GABAergic function induced by pentylenetetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801. *J Pharmacol Exp Ther*, 262(2):792-800.
- [60] Rocha L, Ackermann RF, Engel J (1996). Chronic and single administration of pentylenetetrazol modifies benzodiazepine receptor-binding: an autoradiographic study. *Epilepsy Res*, 24:65–72.
- [61] Rundfeldt C, Wlaz P (1995). Anticonvulsant tolerance and withdrawal characteristics of benzodiazepine receptor ligands in different seizure models in mice. *Pharmacol Exp Ther.*, 275:693–702.
- [62] Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH (2001). Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther.*, 298(3):986-95.
- [63] Li ZP, Zhang XY, Lu X, Zhong MK, Ji YH (2004). Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int.*, 44(4): 263-70.
- [64] Doi T, Ueda Y, Nagatomo K, Willmore LJ (2009). Role of glutamate and GABA transporters in development of pentylenetetrazol-kindling. *Neurochem Res.*, 34(7):1324-31.
- [65] Zhu LJ, Chen Z, Zhang LS, Xu SJ, Xu A, Luo JH (2004). Spatiotemporal changes of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit levels in rats with pentylenetetrazole-induced seizures. *Neurosci Lett.*, 356(1):53-6.
- [66] Getova D, Froestl W, Bowery NG (1998). Effects of GABAB receptor antagonism on the development of pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Brain Res.*, 809(2):182-8.
- [67] Eraković V, Zupan G, Varljen J, Laginja J, Simonić A (2001). Altered activities of rat brain metabolic enzymes caused by pentylenetetrazol kindling and pentylenetetrazol--induced seizures. *Epilepsy Res.*, 43(2):165-73.
- [68] Morimoto K (1989). Seizure-triggering mechanisms in the kindling model of epilepsy: collapse of GABA-mediated inhibition and activation of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev.*, 13(4):253-60.

- [69] Ekonomou A, Smith AL, Angelatou F (2001). Changes in AMPA receptor binding and subunit messenger RNA expression in hippocampus and cortex in the pentylenetetrazole-induced 'kindling' model of epilepsy. *Mol Brain Res.*, 95:27-35.
- [70] Corda MG, Orlandi M, Lecca D (1991) . Pentylenetetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav.*, 40(2):329-33.
- [71] Fischer W, Kittner H (1998). Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J Neural Transm.*, 105(10-12):1129-42.
- [72] Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J (2013). Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy Res.*, 106(1-2):54-63.
- [73] Racine RJ (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 32:281–294.
- [74] Keklikoğlu N (2004). c-Fos Geni ve Fos Proteinleri. *Cerrahpaşa J Med*, 35:1-14.
- [75] Sang DY, Lee TH (1995). Mossy fiber synaptic reorganization of dentate gyrus by pentylenetetrazol kindling rat. *J KoreanNeurol Assoc.*, 13:239–248.
- [76] Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol.*, 62:371–376.
- [77] Andre V, Pineau N, Motte JE (1998). Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increasing doses of pentylenetetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study. *Eur J Neurosci.*, 10:2094–2106.
- [78] Szyndler J, Maciejak P, Turzynska D (2009). Mapping of c-Fos expression in the rat brain during the evolution of pentylenetetrazol-kindled seizures. *Epilepsy Behav.*, 16:216–224.
- [79] Shandra AA, Godlevsky LS (2005). Pentylenetetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy. Kindling 6. Boston, MA: Springer, 49-59.
- [80] Popova I, Malkov A, Ivanov AI (2017). Metabolic correction by pyruvate halts acquired epilepsy in multiple rodent models. *Neurobiol Dis.*, 106:244–254.

- [81] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, *Epilepsia*, 16:216–224.
- [82] Yeni SN (2018). Epilepsi, epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. *Epilepsi. Nobel Tıp, İstanbul*, 69–76.
- [83] Nelson KB, Ellenberg JH (1987). Predisposing and causative factors in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 1: 16-24.
- [84] Gardineer N (1996). Genetics of Epilepsy. *Epilepsy Journal of the Turkish Epilepsy Society*, 2(3); 23-6.
- [85] Toader O, Forte N, Orlando M (2013). Dentate gyrus network dysfunctions precede the symptomatic phase in a genetic mouse model of seizures. *Front. Cell. Neurosci.*, 7:138.
- [86] Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (3): 355-365.
- [87] Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004). Nöroloji. Öge EA (Ed.), Epilepsi, 2.Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 279-308.
- [88] Acharya, J.N (2002). Recent advances in epileptogenesis. *Current Science*, 82(6), 679-88.
- [89] Reid CA, Berkovic SF, Petrou S (2009). Mechanisms of human inherited epilepsies. *Progress in Neurobiology*, 87:1, 41-57.
- [90] Cannon SC (1996). Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. *Trends Neurosci.*, 19(1):3-10.
- [91] Stafstrom CE (2007). Persistent sodium current and its role in epilepsy, *Epilepsy Curr.*, 7(1):15-22.
- [92] Ragsdale DS (2008). How do mutant Nav1.1 sodium channels cause epilepsy? *Brain Research Reviews.*, 58:1, 149-159.
- [93] Stafstrom CE (2007). Neurobiological mechanisms of developmental epilepsy: translating experimental findings into clinical application. *Semin Pediatr Neurol.*, 14(4):164-72.
- [94] Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG (2005). International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev.*, 57(4):397-409.

- [95] Yu FH, Catterall WA (2003). Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol.*, 4(3):207.
- [96] Gutman GA, Chandy KG (2005). International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev.*, 57(4):473-508.
- [97] Sieghart W (2006). Structure, pharmacology, and function of GABA_A receptor subtypes. *Adv Pharmacol.*, 54:231-63.
- [98] Möhler H (2011). The rise of a new GABA pharmacology. *Neuropharmacology*, 60(7-8):1042-9.
- [99] Macdonald RL, Kang JQ (2006). GABA(A) receptor mutations associated with generalized epilepsies. *Adv Pharmacol.*, 54:147-69.
- [100] Staley KJ (2006). Wrong-way chloride transport: is it a treatable cause of some intractable seizures?. *Epilepsy Curr.*, 6(4):124-7.
- [101] Bettler B, Tiao JY (2006). Molecular diversity, trafficking and subcellular localization of GABA_B receptors. *Pharmacol Ther.*, 110(3):533-43.
- [102] Simeone TA, Wilcox KS, White HS (2006). Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*, 50(7):845-57.
- [103] Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y (2005). Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. *Trends Neurosci.*, 28(2):108-15.
- [104] Poulsen CF, Simeone TA, Maar TE (2004). Modulation by topiramate of AMPA and kainate mediated calcium influx in cultured cerebral cortical, hippocampal and cerebellar neurons. *Neurochem Res.*, 29(1):275-82.
- [105] Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J (2013). Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.*, 70(9):1133-9.
- [106] Kalia LV, Kalia SK, Salter MW (2008). NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.*, 7(8):742-55.
- [107] Vincent P, Mulle C (2009). Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience*, 158(1):309-23.
- [108] Anwyl R (2009). Metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation. *Neuropharmacology*, 56(4):735-40.

- [109] Ure J, Baudry M, Perassolo M (2006). Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. *J Neurol Sci.*, 247(1):1-9.
- [110] Yiğit A (2008). Epilepsi sözlüğü. 1.Basım, Nobel Tıp, İstanbul, 52-57.
- [111] Stafstrom CE (2004). The role of glutamate transporters in developmental epilepsy: a concept in flux. *Epilepsy Curr.*, 4(6):243-4.
- [112] Rogawski MA, Löscher W (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.*, 5(7):553-64.
- [113] Timofeev I, Grenier F, Steriade M (2004). Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol.*, 92(2):1133-43.
- [114] Lacaille JC, Mueller AL, Kunkel DD, Schwartzkroin PA (1987). Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J Neurosci.*, 7(7):1979-93.
- [115] Viltono L, Patrizi A (2008). Synaptogenesis in the cerebellar cortex: differential regulation of gephyrin and GABAA receptors at somatic and dendritic synapses of Purkinje cells. *J Comp Neurol.*, 508(4):579-91.
- [116] Lawrence JJ, McBain CJ (2003). Interneuron diversity series: containing the detonation--feedforward inhibition in the CA3 hippocampus. *Trends Neurosci.*, 26(11):631-40.
- [117] Lawrence JJ, Grinspan ZM, McBain CJ (2004). Quantal transmission at mossy fibre targets in the CA3 region of the rat hippocampus. *J Physiol.*, 554(1):175-93.
- [118] Rapport MM, Green AA, Page IH (1948). Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243–1251.
- [119] Savelieva KV (2008). Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behaviour in models sensitive to antidepressants. *Plos One.*, 3(10):3301.
- [120] Hensler JG (2006). Serotonergic modulation of the limbic system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30: 203–214.
- [121] Scott T (2012). Basic Neurochemistry Principles of molecular cellular and medical neurobiology, eight edition, Elsevier Inc, 300-301.
- [122] Consolazione A (1982). CNS Serotonin Pathways. In *The Biology of Serotonergic Transmission*. New York: John Wiley & Sons, 29–61.

- [123] Hoyer D (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.*, 71: 533–554.
- [124] Pazos A, Palacios JM (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res.*, 346: 205–230.
- [125] Le Francois B (2008). Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacol*, 55: 977–985.
- [126] Whitaker-Azmitia PM, Druse M, Walker P, Lauder JM (1996). Serotonin as a developmental signal. *Behav Brain Res.*, 73(1-2):19-29.
- [127] Barnes NM, Hales TG (2009). The 5-HT₃ receptor ,the relationship between structure and function. *Neuropharmacology*, 56, 273–284.
- [128] Bonaventure P, Nepomuceno D (2002). Reconsideration of (5-HT)₇ receptor distribution using 5-carboxamidotryptamine and 8-hydroxy-2-(di-npropylamino)tetraline: Analysis in brain of 5-HT_{1A} knock-out and 5-HT_{1A/1B} double knock-out mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302, 240–248.
- [129] Hannon J, Hoyer D (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, 195, 198–213.
- [130] Varnas K , Thomas DR (2004). Distribution of 5-HT₇ receptors in the human brain:a preliminary autoradiographic study using [3 H]SB-269970. *Neurosci Lett.*, 313 – 316.
- [131] Bacon WL, Beck SG (2000). 5-Hydroxytryptamine(7)receptor activation decreases slow afterhyperpolarization amplitude in CA3 hippocampal pyramidal cells. *J. Pharmacol.Exp.*, 294 : 672 – 679.
- [132] Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, Hess G (2003). 5-HT₇ receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Res.*, 993:230–234.
- [133] Otmakhova NA, Lewey J, Asrican B, Lisman JE (2005). Inhibition of perforant path input to the CA1 region by serotonin and noradrenaline. *J. Neurophysiol.*, 94 : 1413 – 1422.
- [134] Chapin EM, Andrade R (2001). A 5-HT(7) receptor mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. I.Pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 297 : 395 – 402.

- [135] Kawahara F, Katsuki H (1994). Inhibition of 5-HT₇ receptor stimulation of GABA_A receptor-activated current in cultured rat suprachiasmatic neurons. *J. Physiol.*, 478(1) : 67 – 73.
- [136] Hoyer D, Clarke D, Harting P (1994). VII. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.*, 46:157–203.
- [137] Bonnycastle DD, Giarman NJ, Paasonen MK (1957). Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *J Pharmacol.*, 12, 228–231.
- [138] Filakovszky J, Gerber K, and Bagdy G (1999). A serotonin-1A receptor agonist and N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci. Lett.*, 261: 89–92.
- [139] Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G (2004). Selective 5-HT_{1A} and 5-HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci. Lett.*, 359:45–48.
- [140] Theodore WH, Giovacchini G (2006). The effect of antiepileptic drugs on 5-HT-receptor binding measured by positron emission tomography. *Epilepsia*, 47, 499–503.
- [141] Applegate CD, Tecott LH (1998). Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT_{2C} receptors: a behavioral analysis. *Exp. Neurol.*, 154, 522–530.
- [142] Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C (2000). Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin 1A receptors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*97, 14 -731.
- [143] Salgado D, Alkadhi KA (1995). Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain Res.*, 669, 176–182.
- [144] Gariboldi M, Tutka P, Samanin R, Vezzani A (1996). Stimulation of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 119, 813–818.
- [145] Shen RY, Andrade R (1998). 5-Hydroxytryptamine₂ receptor facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 285 : 805 – 812.
- [146] Marek GJ, Aghajanian GK (1994). Excitation of interneurons in piriform cortex by 5-hydroxytryptamine: blockade by MDL 100,907, a highly selective 5-HT_{2A} receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 259:137–141.

- [147] Bonsi P, Cuomo D (2007). Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology*, 32:1840–1854.
- [148] Stanford IM, Kantaria MA, Chahal HS (2005). 5-Hydroxytryptamine induced excitation and inhibition in the subthalamic nucleus: action at 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*, 49:1228–1234.
- [149] Choi IS, Cho JH (2007). Serotonergic modulation of GABAergic synaptic transmission in developing rat CA3 pyramidal neurons. *J. Neurochem.*, 103:2342–2353.
- [150] Yang E, Han J, Park SJ (2014). Functional expression of 5-HT₇ receptor on the substantia gelatinosa neurons of the trigeminal subnucleus caudalis in mice. *Brain Res.*, 1543, 73–82.
- [151] Ishihara K, Takahashi N, Komoto N (2013). Serotonergic modulation of neuronal activity in the nucleus accumbens following repeated methamphetamine administration in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 123, 140–146.
- [152] Roberts C, Thomas D (2004). GABAergic modulation of 5-HT₇ receptor-mediated effects on 5-HT efflux in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 46:935–941.
- [153] Tokarski K, Kusek M, Hess G (2011). 5-HT₇ receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area. *J. Physiol. Pharmacol.*, 62: 535–540.
- [154] Tokarski K, Kusek M, Hess G (2012). Repeated blockade of 5-HT₇ receptors depresses glutamatergic transmission in the rat frontal cortex. *J. Physiol. Pharmacol.*, 63, 173–177.
- [155] Yang Z, Liu X, Yin Y (2012). Involvement of 5-HT₇ receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.*, 685, 52–58.
- [156] Witkin J, Baez M (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.*, 75, 39–45.
- [157] White AM (2006). Efficient unsupervised algorithms for the detection of seizures in continuous EEG recordings from rats after brain injury. *J Neurosci Methods*, 152(1-2):255-66.
- [158] Hedges D, Jeppson K, Whitehead P (2003). Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*, 39(7):551–557.

- [159] Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC (2011). Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 12th edn. McGraw-Hill, New York, 18:510-523.
- [160] Humphrey PP, Hartig P, Hoyer D (1993). A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci.*, 14(6):233–236.
- [161] Bahreman A, Payandemehr B (2011). The role of 5-HT(3) receptors in the additive anticonvulsant effects of citalopram and morphine on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. *Epilepsy Behav.*, 21(2):122–127.
- [162] Ohno Y, Sofue N (2010). Serotonergic modulation of absence-like seizures in groggy rats: a novel rat model of absence epilepsy. *J Pharmacol Sci.*, 114(1):99–105.
- [163] Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R (2007). Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.*, 100(4):857–873.
- [164] Hoyer D, Clarke DE (1994). International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev.*, 46(2):157–203.
- [165] Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (2006). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 11th edn. McGraw-Hill, New York. 3(19):501-527.
- [166] Wada Y, Hasegawa H, Nakamura M, Yamaguchi N (1992a). Behavioral and electroencephalographic effects of a serotonin receptor agonist (5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine) in a feline model of photosensitive epilepsy. *Neurosci Lett.*, 138(1):115–118.
- [167] Wada Y, Nakamura M, Hasegawa H, Yamaguchi N (1993). Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neurosci Lett.*, 159(1–2):179–182.
- [168] Andrade R, Malenka RC, Nicoll RA (1986). A G protein couples serotonin and GABAB receptors to the same channels in hippocampus. *Science*, 234(4781):1261–1265.
- [169] Popa D, Cerdan J (2010). A longitudinal study of 5-HT outflow during chronic fluoxetine treatment using a new technique of chronic microdialysis in a highly emotional mouse strain. *Eur J Pharmacol*, 628(1–3):83–90.

- [170] Gerber K, Filakovszky J, Halasz P, Bagdy G (1998). The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.*, 807(1–2):243–245.
- [171] Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G (2004). Selective 5-HT_{1A} and 5-HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett.*, 359(1–2):45–48.
- [172] Filakovszky J, Kantor S, Halasz P, Bagdy G (2001). 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem Int.*, 38(7):551–556.
- [173] Jakus R, Graf M (2004). Effect of two noncompetitive AMPA receptor antagonists GYKI 52466 and GYKI 53405 on vigilance, behavior and spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.*, 2:236–244.
- [174] Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Koshino Y (1997b). Role of serotonin receptor subtypes in the development of amygdaloid kindling in rats. *Brain Res.*, 747(2):338–342.
- [175] Wesolowska A, Nikiforuk A, Chojnacka-Wojcik E (2006). Anticonvulsant effect of the selective 5-HT_{1B} receptor agonist CP 94253 in mice. *Eur J Pharmacol*, 541(1–2):57–63.
- [176] Pericic D, Lazic J, Jazvinscak Jembrek M, Svob Strac D (2005). Stimulation of 5-HT_{1A} receptors increases the seizure threshold for picrotoxin in mice. *Eur J Pharmacol*, 527(1–3):105–110.
- [177] Lopez-Meraz ML, Gonzalez-Trujano ME, Neri-Bazan L, Hong E, Rocha LL (2005). 5-HT_{1A} receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology*, 49(3):367–375.
- [178] Heydari A, Davoudi S (2017). The effect of sertraline and 8-OH-DPAT on the PTZ induced seizure threshold: Role of the nitrenergic system. *Seizure*, 45:119-124.
- [179] Salgado-Commissariat D, Alkadhi KA (1997). Serotonin inhibits epileptiform discharge by activation of 5-HT_{1A} receptors in CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology*, 36(11–12):1705–1712.
- [180] Watanabe K, Ashby CR Jr, Katsumori H, Minabe Y (2000). The effect of the acute administration of various selective 5-HT receptor antagonists on focal hippocampal seizures in freely-moving rats. *Eur J Pharmacol*, 398(2):239–246.
- [181] Cagnotto A, Crespi D, Mancini L, Manzoni C, Presti ML, Mennini T (1998). Lasting increase in serotonin 5-HT_{1A} but not 5-HT₄ receptor subtypes in the

- kindled rat dentate gyrus: dissociation from local presynaptic effects. *J Neurochem.*, 70(2):850-857.
- [182] Loscher W, Czuczwar SJ (1985). Evaluation of the 5-hydroxytryptamine receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-npropylamino)tetralin in different rodent models of epilepsy. *Neurosci Lett.*, 60(2):201–206.
- [183] Yi Yang, Yi Guo (2014). Serotonin 1A receptor inhibits the status epilepticus induced by lithium-pilocarpine in rats. *Neurosci Bull*, 30(3): 401–408.
- [184] Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C, Fenster RJ, McEwen BS, Toth M (2000). Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, (26):14731–14736.
- [185] Faerber L, Drechsler S, Ladenburger S, Gschaidmeier H, Fischer W (2007). The neuronal 5-HT₃ receptor network after 20 years of research—evolving concepts in management of pain and inflammation. *Eur J Pharmacol*, 560(1):1–8.
- [186] Hapfelmeier G, Tredt C, Haseneder R, Zieglgansberger W, Eisensamer B, Rupprecht R, Rammes G (2003). Co-expression of the 5-HT_{3B} serotonin receptor subunit alters the biophysics of the 5-HT₃ receptor. *Biophys J.*, 84(3):1720–1733.
- [187] Staubli U, Xu FB (1995). Effects of 5-HT₃ receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J Neurosci.*, 15(2):2445–2452.
- [188] Hornung JP, Celio MR (1992). The selective innervation by serotonergic axons of calbindin-containing interneurons in the neocortex and hippocampus of the marmoset. *J Comp Neurol.*, 320(4):457–467.
- [189] McMahon LL, Kauer JA (1997). Hippocampal interneurons are excited via serotonin-gated ion channels. *J Neurophysiol.*, 78(5):2493–2502.
- [190] Brady CA, Dover TJ, Massoura AN, Princiville AP, Hope AG, Barnes NM (2007). Identification of 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor subunits in human hippocampus. *Neuropharmacology*, 52(5):1284-1290.
- [191] Katsurabayashi S, Kubota H, Tokutomi N, Akaike N (2003). A distinct distribution of functional presynaptic 5-HT receptor subtypes on GABAergic nerve terminals projecting to single hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology*, 44(8):1022–1030.
- [192] Koyama S, Matsumoto N, Murakami N, Kubo C, Nabekura J, Akaike N (2002). Role of presynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors in modulation of synaptic

- GABA transmission in dissociated rat basolateral amygdala neurons. *Life Sci.*, 72(4–5):375–387.
- [193] Reznic J, Staubli U (1997). Effects of 5-HT₃ receptor antagonism on hippocampal cellular activity in the freely moving rat. *J Neurophysiol*, 77(1):517–521.
- [194] Gholipour T, Ghasemi M, Riazi K, Ghaffarpour M, Dehpour AR (2010). Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: modulation by nitric oxide. *Seizure*, 19: 17–22.
- [195] Bahremand A, Payandemehr B, Rahimian R, Ziai P, Pourmand N (2011). The role of 5-HT₃ receptors in the additive anticonvulsant effects of citalopram and morphine on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. *Epilepsy Behav.*, 21: 122–127.
- [196] Balakrishnan S, Bhargava VK, Pandhi P (2000). Anticonvulsant profile of ondansetron in rats. *Epilepsy Behav.*, 1(1):22–26.
- [197] Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Koshino Y (1997a). Effects of the 5-HT₃ receptor agonist 1-(m-chlorophenyl)-biguanide in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res.*, 759(2):313–316.
- [198] Malinowska B, Napiorkowska-Pawlak D, Pawlak R, Buczko W, Gothert M (1999). Ifenprodil influences changes in mouse behaviour related to acute and chronic ethanol administration. *Eur J Pharmacol*, 377(1):13–19.
- [199] Naassila M, Legrand E, d'Alche-Biree F, Daoust M (1998). Cyamemazine decreases ethanol intake in rats and convulsions during ethanol withdrawal syndrome in mice. *Psychopharmacology*, 140(4):421–428.
- [200] Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D (2014). The Anticonvulsant Effects of SR 57227 on Pentylenetetrazole-Induced Seizure in Mice. *Plos one*, 9(4):e93158.
- [201] Watanabe K, Minabe Y, Ashby CR Jr, Katsumori H (1998). Effect of acute administration of various 5-HT receptor agonists on focal hippocampal seizures in freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 350(2–3):181–188.
- [202] Costall B, Domeney AM, Kelly ME, Tomkins DM, Naylor RJ, Wong EH, Smith WL, Whiting RL, Eglen RM (1993). The effect of the 5-HT₃ receptor antagonist, RS-42358-197, in animal models of anxiety. *Eur J Pharmacol*, 234(1):91–99.
- [203] Mehta AK, Ticku MK (1993). Ethanol- and diazepam-withdrawal hyperlocomotion is not due to 5-HT₃ receptor stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.*, 45(3):755–757.

- [204] Bourson A, Kapps V, Zwingelstein C, Rudler A, Boess FG, Sleight AJ (1997). Correlation between 5-HT₇ receptor affinity and protection against sound-induced seizures in DBA/2 J mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 356(6):820–826.
- [205] Gill CH, Soffin EM, Hagan JJ, Davies CH (2002). 5-HT₇ receptors modulate synchronized network activity in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 42(1):82–92.
- [206] Yang Z, Liu X, Yin Y, Sun S, Deng X (2012). Involvement of 5-HT₇ receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Eur J Pharmacol*, 685(1–3):52–58.
- [207] Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T (2010). Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther.*, 334(1):171–181.
- [208] Mirski MA, Ziai WC, Chiang J, Hinich M, Sherman D (2009). Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure*, 18(1):64–70.
- [209] Pericic D, Svob Strac D (2007). The role of 5-HT₇ receptors in the control of seizures. *Brain Res.*, 1141:48–55.
- [210] Witkin JM, Baez M, Yu J, Barton ME, Shannon HE (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.*, 75(1):39–45.
- [211] Matthys A, Haegeman G, Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P (2011). Role of the 5-HT₇ receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives. *Mol Neurobiol.*, 43(3):228–253.
- [212] Pouzet B (2002). SB-258741: a 5-HT₇ receptor antagonist of potential clinical interest. *CNS Drug Rev.*, 8(1):90–100.
- [213] Shimizu M, Nishida A (1998). Agonist-induced desensitization of adenylyl cyclase activity mediated by 5-hydroxytryptamine 7 receptors in rat frontocortical astrocytes. *BrainRes.*, 784, 57–62.
- [214] Tokarski K, Zelek-Molik A, Duszynska B (2012b). Acute and repeated treatment with the 5-HT₇ receptor antagonist SB269970 induces functional desensitization of 5-HT₇ receptors in rat hippocampus. *Pharmacol.Rep.*, 64, 256–265.
- [215] Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, Di Nardo L (2003). Midbrain raphe modulation of non photic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.*, 23, 7451–7460.

- [216] Tokarski K, Kusek M, Hess G (2011). 5-HT7 receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area. *J. Physiol Pharmacol.*, 62, 535–540.
- [217] Kawahara F, Saito H, Katsuki H (1994). Inhibition by 5-HT7 receptor stimulation of GABAA receptor-activated current in cultured rat suprachiasmatic neurones. *J. Physiol.*, 478(1),67–73.
- [218] Roberts C, Thomas DR, Bate ST, Kew JN (2004b). GABAergic modulation of 5-HT7 receptor-mediated effects on 5-HT efflux in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 46, 935–941.
- [219] Lin X, Itoga CA, Taha S (2018). c-Fos mapping of brain regions activated by multi-modal and electric foot shock stress. *Neurobiol Stress*, 8:92–102.
- [220] Marques-Carneiro JE, Nehlig A, Cassel JC (2017). Neurochemical changes and c-Fos mapping in the brain after carisbamate treatment of rats subjected to lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *Pharmaceuticals (Basel)*, 10(4):1–14.
- [221] Samokhina E, Samokhin A (2018). Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model. *Int J Neurosci.*, 1–11.

EKLER

EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu kararı

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

05.12.2016


Sayı : 65202830-050.04.04-e3
Konu : Etik Kurul Kararı.


Sayın


Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi
Fizyoloji A.B.D

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.12.2016 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

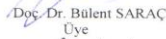
Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Yrd.Doç.Dr. Gökhan ARSLAN Yrd.Doç Dr. Erkan GÜMÜŞ Arş.Gör.Dr.İsmail SARI Arş.Gör. Ahmet Şevki TAŞKIRAN Doktora Öğrencisi Bilal ŞAHİN'in 23..11.2016 tarih ve 96 sayılı "Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin Reseptörlerin Anti-Epileptik Etki Mekanizmalarının Araştırılması." İsimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR
Üye


Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye


Prof. Dr. Zübeyda AKIN POEAT
Üye

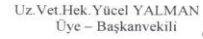

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Üye


Doç. Dr. Bülent SARAC
Üye


Yrd.Doç.Dr.M. Onder KARAYIĞIT
Üye



Yrd.Doç.Dr.Erhan YÜKSEL
Üye


Yrd.Doç.Dr.Hakan ŞİDAN
Üye


Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN
Üye - Başkanvekili


Özcan KARATAŞ
Sivil Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan


Hilmi GÜL
Sivil Üye
Katılmadı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Bilal ŞAHİN
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1986
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
E-posta Adresi	drbilalsahin@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Fen Lisesi, 2003
Lisans	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2009
Ünvan	Doktor

İş Tecrübesi

Sağlık Bakanlığı	Hekim, 2009-2019
Sağlık Bakanlığı	Başhekim, 2011-2014
Sağlık Bakanlığı	Şube Müdürü, 2014-2016

Kurs programları ve Sertifikalar

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Cumhuriyet Üniversitesi, 2017
Temel Moleküler Biyoloji Kursu, Cumhuriyet Üniversitesi, 2019

Bildiriler

Şahin B, Özdemir E, Taşkiran AŞ (2019). Pentilentetrazolle kronik epilepsi oluşturulmuş siçanlarda 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) ve 5- hidroksitriptamin-7 (5-HT7) reseptörünün rolünün araştırılması, I. Ahi Evran Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimler Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Kırşehir, Özet Bildiri Kitabı, s.145.

Şahin B, Özdemir E, Taşkıran AŞ, Karabulut S, Güneş H (2019). The role of 5-hydroxytryptamine receptor-1(5-HT1) on pentylenetetrazole-induced chronic epilepsy in rats. *Anatomy* 2019; 13(Suppl 1): s.55

Taşkıran AŞ, Güneş H, Kodaz F, Şahin B, Arslan G (2017). Farelerde subkronik vitamin D tedavisinin pentilentetrazol ile oluşturulan epileptik nöbetler üzerine etkisi. 15. Ulusal Sinir Bilim Kongresi, 7-10 Mayıs 2017, Özet kitabı. s.133

