



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE VİLAZODONUN ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

Hülya HÖKELEK

**Samsun
Aralık – 2019**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM
AKTİVİTEYE VİLAZODONUN ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Hülya HÖKELEK

**Danışman
Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ**

**Samsun
Aralık – 2019**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hülya HÖKELEK tarafından Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Danışmanlığında hazırlanan “Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Vilazodonun Etkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından /..... /..... tarihinde yapılan sınav ile Sinir Bilimleri Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim tüm aşamalarında bilgisini esirgemeyen, desteğini ve yol göstericiliğini her zaman yanımda hissettiğim, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bilgileri ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan, hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı sunan ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdal Açar'a teşekkür ederim.

Bilimsel bakış açısı ile kavramları öğrenmeme yardımcı olan, anlayışı ve hoşgörüsüyle desteğini yanımda hissettiğim hocam Sayın Prof. Dr. Aydın Him'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamım tüm aşamalarında bana yardımcı ve destek olan Öğr. Gör. Süleyman Emre Kocacan'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sürecinde engin bilgilerinden yararlandığım, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı'nın kurucu başkanı, merhum Prof. Dr. Kemal Balcı Hocamı da şükran, rahmet ve saygıyla anıyorum.

Anabilim dalı içerisinde her türlü desteklerini ve dostluklarını hiç esirgemeyen ve beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli çalışma arkadaşlarıma, Fizyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana hayatım boyunca verdikleri destek ve sevgiyle yanımda olan Sevgili Aileme çok teşekkür ediyorum.

Bu çalışmayı "PYO. TIP. 1904.17.018" numaralı proje olarak destekleyen OMÜ Proje Yönetim Ofisine de ayrıca teşekkür ediyorum.

ÖZET

PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE VİLAZODONUN ETKİSİ

Amaç: Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize en yaygın nörolojik hastalıklardan bir tanesidir ve dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir. Epilepsinin de dahil olduğu merkezi sinir sisteminin çok sayıdaki işlevinde serotoninin rol oynadığı bilinmektedir. Sunulan çalışmanın amacı 5-HT_{1A} reseptör agonisti vilazodon ve antagonisti NAN-190 ile serotonin öncülü 5-hidroksi triptofanın (5-HTP) penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Sunulan çalışmada ağırlıkları 180 - 240 gram olan 102 adet Albino Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları 17 gruba ayrıldı. 500 IU penisilin-G'nin kortekse verilmesiyle epileptiform aktivite oluşturuldu. Bundan 30 dakika sonra vilazodon (0,625; 1,25; 2,5; 5; 10 ve 20 mg/kg dozlarda), serotonin öncülü 5-HTP (5-hidroksi triptofan, 50 mg/kg dozda) ve 5-HT_{1A} reseptör antagonisti NAN-190 (0,5; 1; 5 ve 10 mg/kg dozlarda) gruplara göre belirlenen kombinasyonlara göre intraperitoneal olarak enjekte edildi. Elde edilen ECoG kaydı gerçek zamanlı olarak PowerLab veri kazanım sistemi ile bilgisayara aktarıldı ve analiz edilerek istatistik açıdan değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 10 mg/kg vilazodon 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar spike frekansını anlamlı olarak azalttı ve etkin dozunun 10 mg/kg olduğu belirlendi (p<0.05). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5 mg/kg NAN-190, 120-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak arttırdı ve etkin dozunun 5 mg/kg olduğu saptandı (p<0.05). Kullanılan 50 mg/kg 5-HTP dozu, antikonvülzan etki gösterdi. NAN-190 (5 mg/kg) + vilazodon (10 mg/kg) grubunda NAN-190'ın vilazodonun antikonvulsan etkisini büyük ölçüde blokladığı belirlendi. 5-HTP (50 mg/kg) + vilazodon (10 mg/kg) grubunda 5-HTP'nin, vilazodonun etkisini potansiyelize ettiği saptandı. 5-HTP (50 mg/kg) + NAN-190 (5 mg/kg) grubunda ise 5-HTP, NAN-190'ın prokonvulsif etkisini engelledi ve antikonvulsif etki oluşturdu. 5-HTP + vilazodon + NAN-190 grubundaki tüm hayvanlar öldü.

Sonuç: Elde edilen verilere göre vilazodonun antikonvulsan bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ve epilepsi vakalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak vilazodonun epileptiform aktivite üzerindeki etki mekanizmasını açıklayabilmek için moleküler ve biyokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; Depresyon; Vilazodon; Serotonin; NAN-190;5-HTP

Hülya HÖKELEK, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-2019

ABSTRACT

THE EFFECT OF VILAZODONE ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY

Objective: Epilepsy is one of the most common neurological diseases characterized by recurrent seizures and affects 1% of the world's population. Serotonin is known to play a role in numerous functions of the central nervous system, including epilepsy. The aim of the present study was to investigate the effects of 5-HT_{1A} receptor agonist vilazodone and its antagonist NAN-190 and serotonin precursor 5-hydroxy tryptophan (5-HTP) on penicillin-induced epileptiform activity.

Materials and Methods: In the present study, 102 male Albino Wistar rats weighing 180-240 grams were used. The experimental animals were divided into 17 groups. Epileptiform activity was induced by administering 500 IU Penicillin-G to the cortex. After 30 minutes vilazodone (0.625; 1.25; 2.5; 5; 10 and 20 mg/kg doses), serotonin precursor 5-HTP (5-hydroxy tryptophan, 50 mg/kg) and 5-HT_{1A} receptor antagonist NAN-190 (0.5; 1; 5 and 10 mg/kg doses) were injected intraperitoneally according to the combinations determined to the groups. The ECoG was recorded online on the computer with the PowerLab data acquisition system and analyzed and evaluated statistically.

Results: Compared with the control group, 10 mg/kg vilazodone significantly decreased the spike frequency from the 50th minute to the end of the experiment and the effective dose was 10 mg/kg ($p < 0.05$). Compared to the control group, 5 mg/kg NAN-190 significantly increased the spike frequency between 120 and 180 minutes and the effective dose was 5 mg/kg ($p < 0.05$). The dose of 50 mg/kg 5-HTP used showed anticonvulsant effect. In the NAN-190 (5 mg/kg) plus vilazodone (10 mg/kg) group, it was determined that NAN-190 greatly inhibited the anticonvulsant effect of vilazodone. In the 5-HTP (50 mg / kg) plus vilazodone (10 mg/kg) group, 5-HTP was found to potentiate the effect of vilazodone. In the 5-HTP (50 mg/kg) plus NAN-190 (5 mg/kg) group, 5-HTP inhibited the proconvulsive effect of NAN-190 and caused anticonvulsive effect. All animals in the 5-HTP + vilazodone + NAN-190 group died.

Conclusion: According to the data obtained, vilazodone has been found to have anticonvulsant effect and is thought to be useful in epilepsy cases. However, molecular and biochemical studies are needed to explain the mechanism of action of vilazodone on epileptiform activity.

Keywords: Epilepsy; Depression; Vilazodone; Serotonin; NAN-190; 5-HTP

Hülya HÖKELEK, PhD Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, December-2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-CT	: 5-Karboksamidotryptamin
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
8-OH-DPAT	: 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CGI-I	: Klinik Global Etki İyileştirme Ölçeği
CGI-S	: Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti Ölçeği
ÇK	: Çift kör
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Eğri altında kalan alan
ECoG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalogram
EPSP	: Eksitator postsinaptik potansiyel
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	: Gama amino butirik asit
GABA_A	: GABA-A Reseptörü
GABA_B	: GABA-B Reseptörü
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HDS	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
IBE	: Uluslararası Epilepsi Bürosu
IC50	: Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10
IDB	: İnteriktal disforik bozukluk
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
IPSP	: İnhibitör postsinaptik potansiyel
Ki	: İnhibisyon sabiti
MADRS	: Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MAO-A	: Monoamin oksidaz-A
MDB	: Major depresif bozukluk

MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
OR	: Göreceli olasılıklar oranı
PCPA	: P-klorfenilalanin
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SNRI	: Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
SPARI	: Serotonin kısmi agonist-geri alım inhibitörü
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
TFMPP	: 1-[3-(trifluorometil) fenil] piperazin

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Nöbet ve Epilepsi	6
2.1.1. Nöbet	6
2.1.2. Epilepsi	6
ILAE'ye Göre Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	7
Epilepsi Patofizyolojisi	12
Epilepsi Tanısı	13
2.1.3. EEG ve ECoG	14
Elektroensefalografide Beyin Dalgaları	16
2.2. Depresyon ve Epilepsi	19
2.2.1. Depresyon	19
Antidepresan İlaçlar	21
Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları	22
2.2.2. Epilepsi Hastalarında Depresyon	22
Epilepside Depresyonun Fenomenolojisi	26
Epilepside Peri-İktal Psikiyatrik Semptomlar	28
Epilepsi ve İntihar	29
Epilepside Duygudurum Bozukluklarının Farmakolojik Tedavisi	30
2.2.3. Serotonin	32
Serotonin Sentezi	33
Serotonerjik Reseptörler	34
Seçici Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri (SSRI)	36
Vilazodon	38
2.2.4. NAN-190	48
3. MATERYAL VE METOT	51
3.1. Deney Hayvanları	51
3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	51
3.3. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları	52

3.4. Deneş Grupları.....	54
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	56
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	58
4. BULGULAR.....	59
4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite.....	59
4.2. Vilazodon'un Epileptiform Aktiviteye Etkisi	61
4.3. NAN-190'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	65
4.4. 5-HTP'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	70
4.4. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP gruplarına ait etkileşim deneyleri.....	71
5. TARTIşMA.....	78
5.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	78
5.2. Epileptiform Aktiviteye 5-HTP'nin Etkisinin Değerlendirilmesi.....	81
5.3. Epileptiform Aktiviteye Vilazodonun Etkisinin Değerlendirilmesi.....	83
5.4. Epileptiform Aktiviteye NAN-190'nin Etkisinin Değerlendirilmesi.....	87
5.5. 5-HTP, Vilazodon ve NAN-190 gruplarına ait etkileşimin değerlendirilmesi	89
5.5.1. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) etkileşimi.....	90
5.5.2. 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) grubu + NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi	91
5.5.3. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi .	92
5.5.4. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg) (i.p.) grubu + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	97
ÖZ GEÇMİş.....	109

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyin aktivitesinin anormal hale geldiği, alışılmadık davranışlara, duyumlara ve bazen farkındalık kaybına neden olan nöbetlerle veya periyotlarla seyreden nörolojik bir hastalıktır. (Perucca ve ark., 2018). Epilepsi tanımı, en az bir epileptik nöbet oluşumunu gerektirir (Fisher ve ark., 2005). Nöbetler ve epilepsinin, antik çağlarda, ani başlangıçlı inme, bayılma ve katapleksi gibi çeşitli hastalıkların bir saldırısı (seized) olduğu sanılıyordu. Bazı nöbetlerin olağan dışı geçen süreci, hastaların ruhtar tarafından ele geçirildiği fikrini oluşturarak onlarda güçlü bir sosyal damgalanmaya yol açmıştır. Nöbet geçiren hastalar dışlanmış ve hatta “epilepsi kolonileri” kurulmuştur. Yirminci yüzyıldaki ayırıcı tanı temelinde olan ilerlemeler, karıştırılan diğer rahatsızlıkların belirtileri yerine, hastalığın sürekli, başlangıç ve bitiş belirtileri olduğunu açıklığa kavuşturmuştur. Ayrıca, nöbet sırasındaki nöronal olayların fizyopatolojik özellikleri açıklanmış ve yeni tedavilere kapı aralamıştır. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki son keşifler, bazı epilepsi sendromları için yeni tedavi yaklaşımlarını geliştirebilecek genetik bir temeli aydınlatmıştır. (Shneker ve Fountain, 2003).

Nöbetler ve epilepsi kavramları bazen birbirlerinin yerlerine kullanılmaktadır. Ancak, aslında farklı bozukluklardır ve bu terimler aynı anlamda kullanılmamalıdır. Nöbet tanımı, "beyindeki istemsiz, anormal, ritmik nöronal deşarjlarla oluşan, belli bir süre ile sınırlı paroksizmal olaylar" şeklinde ifade edilebilir. Nadir görülen refleksi epilepsi olguları dışında, nöbetlerin oluşum zamanı tahmin edilemez. Uygunsuz, zor ve hatta tehlikeli anlarda ortaya çıkabilir. Bu öngörülemez durum, birçok hasta için epilepsinin en üzücü tarafıdır. Nöbetler istemsiz olaylardır ve hastalar genellikle başlangıçlarını ya da sonlanmalarını kontrol edememektedir; bu durum onlarda üzüntü ve strese neden olmaktadır ve buna bağlı olarak, epilepsi hastalarının depresyona yatkınlığı artmaktadır (Mula, 2017). Nöbetler genellikle kısadır, 5 dakikadan daha az sürer, ancak prodromal bir faz ve ardından uzun bir post-iktal faz takip edilebilir; Çoğu hasta veya yakınları, konvülsif hareketler dramatik oldukları için nöbetlerin süresini abartırlar.

Epilepsi, provoke edilmemiş nöbetlerin kendiliğinden tekrarlanması ile karakterize bir hastalıktır. “Nöbet bozukluğu” epilepsi anlamına gelse de, tüm nöbetlere epilepsi denilemez. Doğru ifade etmek gerekirse, nöbetler epilepsinin belirtisidir.

Nöbetler, epilepsinin karakteristik nöbetlerini oluşturan ve kalıcı eğilim gösteren hastalıklardan kaynaklanabilir, ayrıca hipoglisemi, hiponatremi ve nöbetleri normal bir beyinde tetikleyen diğer koşullar gibi beyin metabolizmasındaki geçici değişikliklerden de kaynaklanabilir (Shneker ve Fountain, 2003).

Çalışmalara dayalı epidemiyolojik verilere göre, beyin travması, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu, serebral vasküler hastalık, beyin tümörleri, MMS'nin dejeneratif hastalıkları, fiziksel ve zihinsel gelişim bozuklukları ve febril konvülsiyon gibi tablolar epilepsi insidansını arttırmaktadır. Ancak, epileptik vakalarının % 70'inde neden belirlenememektedir (Annegers, 1994; Winawer ve Shinnar, 2005).

Elektrofizyolojik temelleri ve epilepsinin diğer özellikleri hakkındaki soruların cevaplarını bulmak ve epilepsi tedavisinde etkin moleküller keşfedebilmek amacıyla hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bunun en önemli nedeni insanlarda beyin üzerinde doğrudan çalışma yaparak, sonuçlarını izlemenin tıp etiği açısından mümkün olamamasıdır (Marangoz, 1997; Taşkiran, 2018).

Elektroensefalogram (EEG) ve elektrokortikogram (ECoG) epilepsi çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerdir. Beyin dalgaları, uyarıcı ve engelleyici postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve IPSP) cebirsel toplamının bir sonucu olarak artık sinaptik aktiviteyi senkronize ederek üretilir ve yüzeydeki kayıt elektrodu yardımıyla kaydedilir. Korteks yüzeyine yakın nöronal yapıların EPSP'leri, EEG dalgalarının negatif kısımlarını, derin kortikal yapıların IPSP'leri de EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluşturur. Ek olarak, yüzeysel IPSP'ler EEG dalgalarının pozitif kısımlarının ve derin IPSP'ler ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunur. Temel araştırmalara göre, kısa süreli eylem potansiyellerinin doğrudan EEG'ye katkısı çok sınırlıdır. (Creutzfeldt ve ark., 1966; Marangoz, 1997; Murta ve ark., 2015).

Beynin farklı bölgelerinde epileptik nöbetlerin neden olduğu zaman zaman meydana gelen biyoelektrik aktivite göz önüne alındığında, beynin biyoelektrik aktivitesini ve meydana gelen değişiklikleri gösteren EEG'nin epilepside vazgeçilmez bir araştırma yöntemi olduğu söylenebilir. EEG'nin epilepsinin tanı ve sınıflandırmasındaki yerini belirlemek önemli olmakla birlikte, epilepsinin tedavisi, izlenmesi ve sonlandırılmasında EEG bulgularının dikkate alınması gerektiğini vurgulamak önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kayıtlarına göre depresyon, dünyada hastalık yükü açısından dördüncü sıradadır. Epileptik hastalarda ise anksiyete ve depresyon hayat

niteliğini, özgür yaşama kabiliyetini ve yaşamın sürdürülebilirliğini engelleyerek hastalığın daha karmaşık olmasına neden olur. Epilepsi tanısı alan bireylerin %2-7 kadarında psikoz, %10-25'inde anksiyete ve %30'unda ise majör depresif bozukluk saptanmıştır (Mula, 2012).

Epilepsi ile depresyon arasındaki ilişki karşılıklıdır. Yapılan çalışmalara göre, epilepsi olguları içinde depresyon oluşma riski sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu gibi, depresyon olguları içerisinde de epilepsinin görülme oranı kontrol grubundan daha fazladır. Son yıllarda, kanıta dayalı bazı çalışmalardaki verilere bakılarak, depresyonun epilepsiye yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Epileptik hastaların yaklaşık % 45 kadarında epilepsi tanısı konmadan önce ruhsal hastalık belirtileri bulunmaktadır. Zemin hazırlayan bazı biyokimyasal faktörlerin, serotonin düzeyinde düşüklük, glutamat, noradrenalin, GABA ve folat ile ilgili metabolizma bozukluğu olduğu düşünülmektedir (Kesebir ve ark., 2012).

Epilepsi olgularında ruhsal hastalıkların tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu olgularda kullanılan antidepresanlarla ilişkili yapılmış çok az kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda tedavi yaklaşımlarıyla ilgili kanıtlar çoğunlukla klinik deneyimlere dayandırılmaktadır. Epilepsi hastalarının depresyon ilaçlarına aynı seviyede yanıt verip vermedikleri, ya da remisyon hızlarında farklılık olup olmadığı hususlarında belirsizlik sürmektedir. Antipsikotik tedavi sonrası epilepsi nöbetlerinin daha kötüye gitmesi, nörologlar için hala sorun oluşturmaktadır (Mula, 2012). Buna göre, antidepresan ilaçların epilepsideki etkilerinin deneysel modeller üzerinde araştırılması, kullanımları sırasında olumlu ya da olumsuz yönlerinin ortaya konması bir gerekliliktir. Özellikle reçete edilen antidepresanlardan yeni olanlarının epilepsideki etkilerinin saptanması önemli bir çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

5-hidroksitriptamin olarak da adlandırılan serotonin, triptofan isimli bir esansiyel aminoasitten sentezlenir. L-triptofan'ın triptofan hidroksilaz aracılığıyla hidroksilasyonu ile 5-hidroksitriptofan üretilir. Bu adım, p-klorofenilalanin (PCPA) ve p-kloramfetamin tarafından inhibe edilen serotonin sentezinin hız sınırlayıcı aşamasıdır. Bu maddeler, karsinoid sendromunda serotonin seviyesini azaltmak için deneysel olarak kullanılmıştır. Serotonin, 5-hidroksitriptofanın dekarboksilasyonundan aromatik amino asit dekarboksilaz enzimi ile oluşturulur. Serotonin sinaps aralığından serotonerjik nöron terminaline geri alınır, monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi tarafından hızla inaktive

edilir veya depolanır. Kanda triptofan düzeyi yükseldikçe, beyindeki serotonerjik nöronlarca sentezlenen serotonin düzeyi de artar. Serotonerjik reseptörler, 5-HT₁'den 5-HT₇'ye kadar toplam 7 reseptör türünden oluşmaktadır ve bazıları, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} gibi kendi alt reseptör gruplarına sahiptir. 5-HT₃ reseptörü türü dışındakilerin tümü, G proteini yoluyla adenilat siklaz, fosfoinositol veya potasyum kanalları ile bağlantılı membran reseptörleridir ve sadece 5-HT₃'ler iyon kanalı reseptör özelliğindedir (Özdemir ve Kocabaşoğlu, 2007).

NAN-190, nörolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir maddedir. Seçici bir 5-HT_{1A} reseptör antagonistidir (Glennon ve ark., 1988). Mikrodiyaliz çalışmaları, NAN-190'ın, ilacın somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörler üzerindeki agonist etkisine atfedilen bir eylem olan ventral hipokampusta 5-HT salınımı azalttığını göstermiştir (Hjorth ve Sharp, 1990). NAN-190'ın ilk seçici 5-HT_{1A} reseptörü antagonisti olduğu kaydedilmiştir. Uyarıcı antagonizma çalışmalarında, NAN-190'ın 8-hidroksi-2- (di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT)'e uygun davranışsal tepki vermediği ve 8-OH-DPAT'in etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. NAN-190, 8-OH-DPAT tarafından üretilen 5-HT davranış sendromunu antagonize etmektedir. NAN-190 tarafından oluşturulan antagonizmin *in vivo* olarak ortaya çıkarıldığından emin olmak için, 5-HT_{1A} reseptörlerinde rekabetçi inhibisyonun doğrudan etkisinden kaynaklandığı *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (Rydelek-Fitzgerald ve ark., 1990).

Vilazodon, seçici bir serotonin (5-HT) geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profiline sahip yeni bir antidepresan ilaç olduğundan, bir serotonin kısmi agonist-geri alım inhibitörü (SPARI) olarak kabul edilmiştir. Vilazodon alımı, 5-HT_{1A} otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonunun aşırı aktifleşmesine neden olmadan, bu reseptörlerde sadece kısmi bir agonist olarak etki ederek 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşmasına neden olabilir. Buna ek olarak, vilazodon 5-HT_{1A}'ya a 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı duyarsızlaşmasına katkıda bulunan serotonininden daha uzun süre yüksek afiniteyle bağlanır. Doğal olarak, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşması, etkinin daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olabilir. Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) özellikleri ve aktifleştirici 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörleri ile sinerjik olan vilazodon, daha fazla etkinliğe yol açan daha fazla serotonin salınımı sağlayabilir (Wang ve ark., 2016).

Viladozonun dünyada yaygın olarak reçete edilmesine karşın, epilepside kullanımı ile ilgili henüz deneysel bir çalışma yapılmamıştır ve iki olgu sunumu dışında

literatür verisi bulunmamaktadır (McKean ve ark., 2015; Carstairs ve ark., 2012). Bu olgu sunumları da ilacın endikasyon dışı yüksek doz kullanımı ile ilişkili olarak yayımlanmıştır. Epilepsi modellerinde ya da hastalarda prospektif bir araştırma yoktur. Belirtilen nedenlerden dolayı vilazodonun epilepsi üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır.

NAN-190 ile ilgili epilepsi çalışmalarında genetik modeller (Gerber ve ark., 1998), 1-[3-(trifluorometil) fenil] piperazin (TFMPP) (Przegaliński ve ark., 1994) ve pikrotoksin (Lu ve Gean, 1998) kullanılmıştır, ancak penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde çalışılmamıştır.

5-HT_{1A} reseptörleri üzerine vilazodon ve NAN-190'ın etkisi ile ilgili penisilin epilepsi modelinde herhangi bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle, sunulan çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöbet ve Epilepsi

2.1.1. Nöbet

Nöbet, anormal kortikal uyarılarla ile karakterize olan paroksizmal boşalmaları tanımlar. Refleks epilepsi dışında, nöbetler önceden öngörülemez. Epileptik nöbetler istem dışı olaylardır ve hastalar nöbetlerin başlangıcını ve sonunu kontrol edemezler. Genellikle kısadır, 5 dakikadan az sürer. Başlangıçta bir prodromal dönem ve daha sonra post-iktal bir dönem vardır. Nöbetler genellikle müdahale olmadan sona erer. Status epileptikus, nöbetler sona ermediğinde, hayatı tehdit edici bir durum olarak ortaya çıkar. Ancak, tek bir nöbet sırasında ölüm riski düşüktür. Nöbet davranışı, etkilenen beyin dokusunun yeri ve genişliğine göre değişir (Kandel ve ark., 2013).

2.1.2. Epilepsi

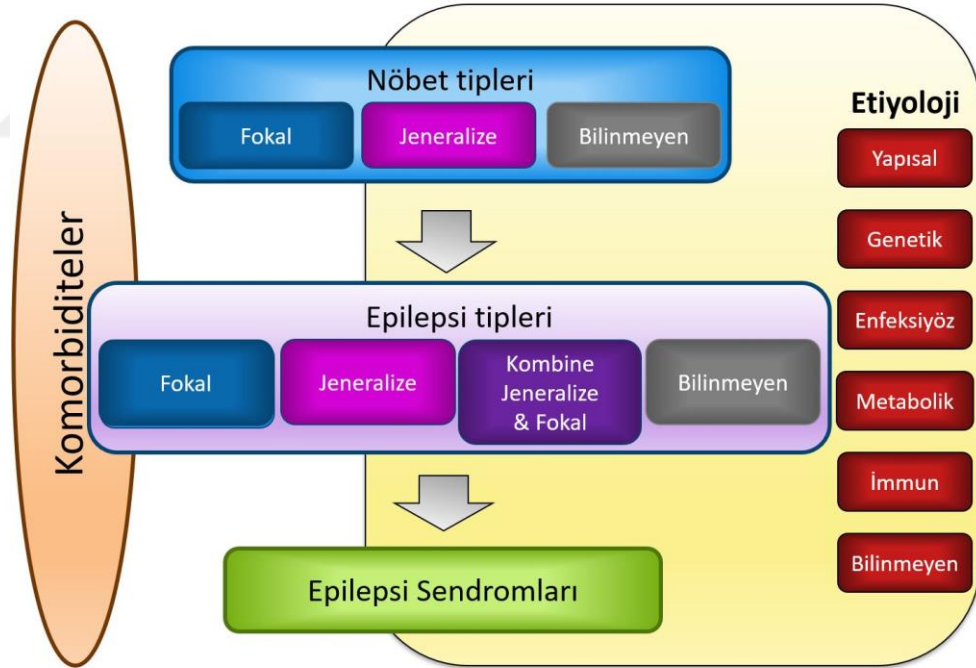
Epilepsi merkezi sinir sisteminin bir bölümünün veya tamamının denetimsiz yüksek aktivitesi şeklinde tanımlanır. Epilepsiye yatkın bireyde, nörolojik sistemin epileptik duruma eğilimli kısmının bazal uyarılabilme düzeyi, kritik eşik düzeyini aştığında nöbet başlar, uyarılabilme düzeyi bu eşğin altında kaldığı süre boyunca nöbet meydana gelmez (Hall, 2016).

Ülkemizde hastalığın prevalansına ait tam bir rakam bulunmamasına karşın, dünyada popülasyondaki insidansı % 0,4 ile %1 arasında belirlenmiştir (Bell ve Sander, 2001). Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde, en sık görülen nörolojik hastalık epilepsidir ve serebrovasküler hastalıklardan sonra yetişkinlerde en sık görülen ikinci hastalıktır. Bazı ülkelerde görülme oranı iki katına çıkar (Andreoli ve ark., 2016). Beyin korteksindeki nöronların aşırı ve anormal elektriksel boşalmalarının sonucunda nöbetler ortaya çıkar (Bernal ve Altman, 2003). Genel olarak, bir nöbetin davranışsal dış görünüş kalıpları, etkilenen beyin dokusunun yeri ve genişliğine göre değişmektedir (Kandel ve ark., 2013). Uygulanan tedaviler esasen semptomatiktir ve hastaların yaklaşık % 30'unda nöbetler mevcut ilaçlar tarafından kontrol edilemez. Kontrolsüz nöbet geçiren

hastalar yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Bell ve Sander, 2001).

ILAE'ye Göre Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

1981'de Epilepsiye Karşı Uluslararası Lig (ILAE) tarafından yayınlanan sınıflandırmaya göre, epilepsi nöbetleri fokal (parsiyel) ve jeneralize olarak ayrılmıştır. Bu sınıflandırma, nöbet tiplerinin ayrı semptomlarının olması ve farklı ilaçlara cevap vermesi açısından önemlidir. Nöbetler, genellikle nöbetler sırasındaki belirtilere göre sınıflandırılır. Önceden yapılan (1981 yılı) epilepsi tanımlamasına göre nöbetler beynin tek bölgesinden başlayan fokal nöbetler ve beynin birçok bölgesinden başlayan jeneralize nöbetler olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştı. Fokal nöbetler de kompleks ve basit nöbetler şeklinde ikiye ayrılırken, jeneralize nöbetler tonik-klonik nöbet (Grand mal), absans nöbet (Petit-mal), atonik nöbet, tonik nöbet, klonik nöbet ve miyoklonik nöbet olmak üzere altı başlıkta incelenmekteydi. Şimdilerde semiyolojiye göre ayırım ön planda tutulmaktadır, buna göre 2017'de yapılan yeni sınıflamaya göre şu şekilde yapılandırılmıştır (Şekil-1):



Şekil 1. Epilepsi tiplerinin sınıflandırılması (Scheffer ve ark., 2017'den).

1) Birinci eksen (Eksen 1) semiyoloji açısından ayrı gruplarda motor sistemlerin belirgin olarak etkilenmesi, motor bulguların belirgin olmaması ya da tanımlanmayan akut konfüzyonel durumların da olduğu, elektroensefalogram (EEG) ile

saptanabilen olgular mevcuttur.

2) İkinci eksen (Eksen 2) etiyojide bilinen ve bilinmeyen nedenler bulunmaktadır. Bilinen etiyojiler içerisinde akut sebepler (ensefalit, intoksikasyon, inme), düşük olasılıklı sebepler (stroke sonrası, postravmatik) ya da progresif sebepler (Lafora hastalığı, beyin tümörleri) sayılabilir.

3) Üçüncü eksen (Eksen 3) EEG bulgularında gözlemlenen paternin ismi, morfolojisi, konumu, modülasyonu, zamana bağlı özellikleri ve klinik tabloya yansımaları tanımlayıcı unsurlar olarak yer almışlardır.

4) Dördüncü eksen (Eksen 4) yaş grupları yeni doğan, infant, çocuk, adolesan ve erişkin ve yaşlı olarak belirlenmiştir.

a) Yeni doğanlar (0-30 gün): West sendromu, Ohtahara sendromu, Dravet sendromu vb.

b) İnfantlar (1 ay-2 yaş): Lennox – Gestaut sendromu, otonomik status epileptikus, progresif miyoklonik epilepsiler vb.

c) Çocuklar (2-12 yaş): Status epileptikusun elektriksel türleri

d) Adölesan ve Erişkinler (12- 59 yaş): Juvenil absans SE, juvenil miyoklonik status epileptikus, vb.

e) Yaşlılar (60 yaş üzeri): Alzheimer ile ilişkili status epileptikus gibi özgül durumlar (Ilgınel ve ark. 2018).

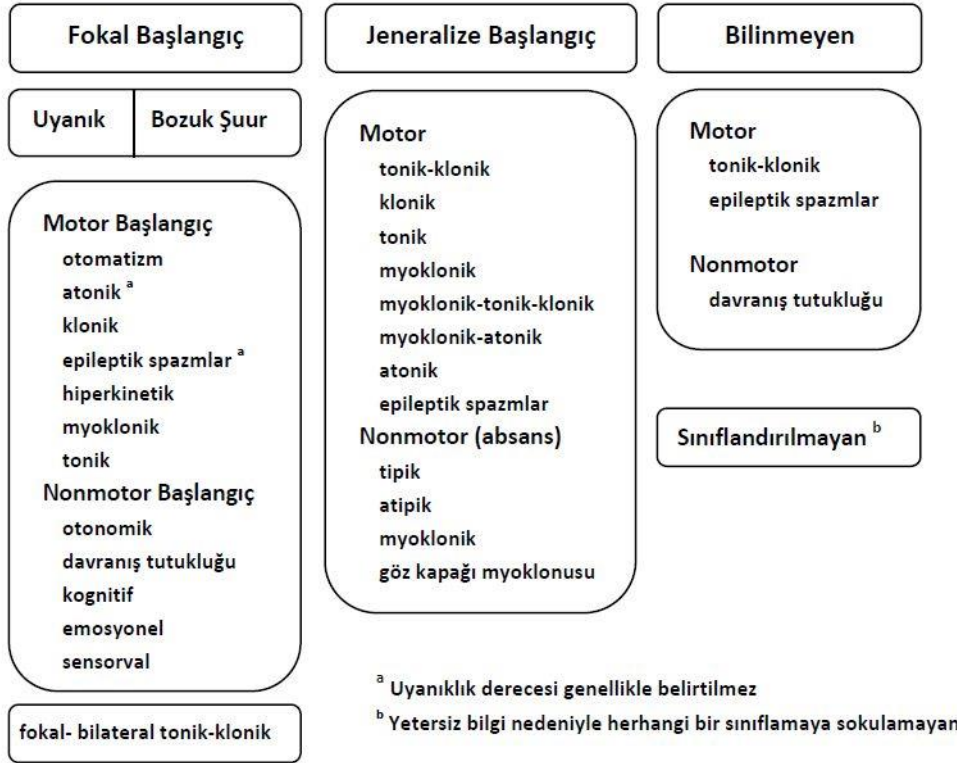
ILAE'nın 2017 sınıflandırmasına göre epileptik nöbetlerin kategorizasyonu Şekil-2' de gösterilmiştir. Buna göre nöbetler şu şekilde sıralanabilir:

Fokal nöbetler

Beyindeki belirli bir alanda tek odak bulunması nedeniyle tam olarak bilinç kaybı olmaz. Fakat bazı durumlarda generalize yayılım olabilir. Bu yüzden bazı hastaların diğer yarımküresi de etkilenebilir. Fokal nöbetler üç başlıkta ele alınır:

Uyanıklık (farkındalık) nöbetleri: Bu tür nöbetlerde, beyin sınırlı bir bölgesinde meydana geldiği için bilinçte bir değişiklik olmaz. Ön lobun sağ tarafındaki, özellikle de motor korteksinde oluşan nöbetlerde, klonik el hareketleri görülür. Özellikle oksipital lobdan kaynaklanan nöbetler, parlak renkler ve şekiller görülmesi gibi olaylara neden olur. Temporal lobun unkusunda oluşması, çoğunlukla yanmış kauçuğa benzer kötü bir koku şeklinde hassasiyete yol açar. Hastaların bir nöbet öncesi hissi olarak

tanımladığı aura, yalnızca basit bir fokal nöbetir. Aura'nın ortak semptomları içerisinde çarpıntı, bulantı veya baş dönmesi, epigastrik hassasiyet, öforik duygular ve temporal lobdan kaynak alan tanımlanamayan visseral belirtiler bulunur (Shneker ve Fountain, 2003).



Şekil 2. Nöbet tiplerinin ILAE 2017'ye göre sınıflandırılması (genişletilmiş versiyonu) (Falco-Walter ve ark., 2018'dan).

Bozuk şuur (Bozulmuş farkındalık): Bu tip nöbette hasta bilincini tam olarak kaybetmez, ancak bilinçte değişiklik oluşmaktadır. Kişi uyanık durumdadır ancak bakışları boştur, dışarıdan gelen uyarılara yanıt vermez. Fokal kompleks nöbetler beyinde herhangi bir bölgede olabilir, fakat çoğunlukla temporal lob ve frontal lobda ortaya çıkar. Ağız şapırdaması ve hareketleri ya da dokunma, sürtünme ve elle sıkma gibi tekrarlayan hareketler bu nöbetlere eşlik edebilir. Fokal kompleks nöbetler tüm yaş gruplarında görülebilir ve oldukça yaygındır.

Fokal jeneralize tonik klonik nöbetler: Basit kısmi nöbet jeneralize bir nöbete, karmaşık kısmi nöbet ise jeneralize nöbete veya basit kısmi nöbete dönüşebilir (Shneker ve Fountain, 2003).

Jeneralize nöbetler

Bu tip nöbetler aynı anda korteksin tamamında başlar. Korteksteki nöronlar normal işlevlerini yerine getiremediğinden bilinç kaybolur. Jeneralize nöbetlerin miyoklonik nöbetler gibi bazı tiplerinde, bilinç kaybının olup olmadığını saptamak zordur. Ancak, nöbet sırasında kaydedilen EEG, bu nöbetlerin belirlenmesine katkıda bulunabilir.

-Absans nöbetleri: Önemli motor semptomları olmayan kısa süreli jeneralize nöbetlere absans (petit-mal) nöbetleri denir. Bu nöbetin en önemli özelliği, süresinin 3-30 saniye gibi kısa olması ve bilincin geçici olarak kaybıdır. Nöbet oluştuğunda, hastanın ifadesinde ya da sürdürdüğü hareketlerinde bir boşluk ortaya çıkar. Kişi genellikle durumdan habersizdir, fakat olayın tanıkları konuşmanın ya da hareketin kısa bir süre için kesildiğini ifade ederler. EEG'de belirgin, yüksek amplitüte sahip, 3 Hz'lik bir spike dalgası aktivitesi görülür.

-Jeneralize tonik-klonik nöbetler: Bu nöbetler Grand-mal olarak da isimlendirilir. Bu türde, önce tonik evre, daha sonra klonik evre oluşur. Tonik fazda, ani bilinç kaybı sonrası oluşan kas spazmı nedeniyle düşme ve travma görülebilir. Tonik fazda, aksiyel fleksiyon, sonrasında ekstansiyon meydana gelir. Daha sonra klonik nöbet başlar. Klonik aşamada solunum düzensizliği ve tükürük sekresyonunda artış görülür. Dil ısırığı ile idrar kaçırma, bu tip nöbetlerde sıklıkla görülür. Nöbet süresi 2-3 dakika kadardır, sonrasında en az birkaç dakika daha bilinç bulanıklığı ya da tepkisizlik olur.

-Klonik nöbetler: Bu tip nöbetler, genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetlerdeki klonik fazı içerir. Tekrarlayan ritmik kasılmalar olarak tanımlanır.

-Tonik nöbetler: Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetlerdeki tonik kısmı içerir. Belirgin şekilde midriyazis ve yukarı ya da yanal göz kayması ile ilişkilidir. Sert kas spazmları 30 saniye kadar sürebilir.

-Miyoklonik nöbetler: Kısa süreli nöbetlerdir. Müsküler jerk olarak nitelenen, MSS'nin birçok bölgesinden kaynak alan kısa, ani ve istemsiz hareketlerdir. En sık görülen semptom çift taraflı el ya da kol hareketleridir.

-Atonik nöbetler: Kas tonusunu ani kaybını takiben hastanın kontrolsüz yere düşmesi ya da yığılması tipik olarak bu nöbetlerin göstergesidir.

-Atipik absans nöbetleri: Absans nöbetlerinden daha uzun sürelidir ve tonik aktivitenin azalmasıyla ilişkilidir.

-İnfanıl spazmı (Epileptik spazm): Öne doğru gövdenin fleksiyonu ve iki kolun aynı

anda ekstansiyonu belirgin özelliğidir. Küçük çocuklarda daha fazla görülür (Shneker ve Fountain, 2003; Falco-Walter ve ark., 2018).

Epilepside Etiyolojik Faktörler

Epilepsinin etiyojisinde yer alan faktörler şunlardır:

Yapısal etiyoji: Uygun EEG ve klinik belirtiler nedeniyle, beyin görüntüleme hastanın nöbetlerine yol açtığını düşündüren bulgular mevcuttur (Lapalme-Remis ve Cascino, 2016). Uyumsuz nöbet semiyolojisi ve EEG bulguları ile görüntüleme anormalliği hastanın epilepsisi ile ilişkili değildir ve epilepsi tipini belirlerken konuyla ilgili olarak düşünülmemektedir (Scheffer ve ark., 2017).

Genetik etiyoji: Epilepsi için patojen olduğuna inanılan bir gende veya kopyada spesifik bir hastalığa neden olan varyant, genetik bir sınıflandırmaya yol açmıştır. Genetik etiyoji sınıflaması için ilgili aile öyküsü ve moleküler genetik temelli olmayan tipik özelliklerin (EEG bulgusu, nöbet semiyolojisi vb. gibi) bulunması yeterlidir. Genetik bir varyantın tespit edilmesine ve çoğu hastada epilepsileri için bilinmeyen bir genetik nedeni olmasına rağmen, ailede epilepsi öyküsü yoktur (Hildebrand ve ark., 2013).

Enfeksiyöz etiyoji: Bu tanım akut enfeksiyon nedeniyle nöbet geçiren bir hastayı değil, epilepsili bir hastayı ifade eder. Akut enfeksiyonu olan ve nöbet geçiren bir hastanın nöbetleri tetiklendiğinden epilepsisi olmadığı kabul edilir ve bu durumdaki hastalara hiçbir epilepsi tipi sınıflandırması yapılmamalıdır. Enfeksiyöz etiyojilere nörosistserkozis, HIV, CMV, serebral toksoplazmoz örnek olarak verilmektedir. Ancak bunların birçoğu yapısal bir etiyoji varlığını da düşündürmektedir. Bu vakaları enfeksiyöz olarak sınıflandırmanın tedaviye etkileri bulunmaktadır ve bu nedenle yapısal bir sınıflandırmadan önce tedavide öncelik kazanırlar. Ancak, hangisi tedavi konusuna daha uygunsa etiyojik kategori olarak önceliklendirilebilir. Belirlenmiş bir enfeksiyon nedeniyle nöbet geçiren hastaların epilepsileri (örn. menenjit), enfeksiyöz nedenli olarak sınıflandırılır (Falco-Walter ve ark., 2018).

Metabolik epilepsiler: Bu terim epilepsinin ana kaynağının metabolik bir düzensizliğe bağlı olduğu epilepsili hastaları ifade eder. Akut semptomatik nöbetlerle sonuçlanan geçici metabolik bozukluğu olan biri, bu durum nöbetleri tetiklediği için epilepsi sınıflandırmasına dahil olmaz ve bu nedenle epilepsi olmadığı kabul edilir. Metabolik epilepsilerin çoğu genetik etiyojiye bağlıdır, ancak bazıları sonradan

kazanılmış olabilir. Örnekler arasında piridoksin bağımlı nöbetler ve serebral folat eksikliği yer alır (Parikh ve ark., 2015).

İmmün etioloji: Otoimmün bir hastalık yeni başlayan epilepsinin nedeni olduğunda immün etiolojiden söz edilir. Bilinmeyen orijinli olarak nitelenen epilepsilerde, antikor aracılı limbik ensefalitin nöbetlerin kaynağı olduğu, son çalışmalarda daha fazla saptanmaktadır, ancak bu etiolojinin sadece limbik veya ekstra limbik ensefaliti belirtmediği vurgulanmalıdır. Otoimmün ensefalit ve epilepsi, hem nöronal hücre içi antikorlara (GAD65, ANNA-1 ve Ma) hem de nöronal hücre yüzeyi antikorlarına (VGKC kompleksi, NMDAR, AMPA, GABA-B ve GluR5) bağlanmıştır (Falco-Walter ve ark., 2018).

Bilinmeyen kategori: Etiyolojisi belirsiz kalan hastalar için kullanılmaktadır. Epilepsi nöbetlerinin yaklaşık % 60'ının idiopatik olduğu belirtilmektedir. Beyinde bir iritan sebebin varlığı ya da skar odağı fokal nöbetlere yol açmakta ancak, MR bulgularında skar odağı belirlenmemektedir. Bazı jeneralize nöbetlerde ise genetik altyapı veya metabolik hastalık odağı saptanamamaktadır. Hastalarda nedenin bulunamaması sorun oluşturmaktadır. MR görüntüleme ve diğer tanı teknikleri ilerledikçe daha fazla epileptik nedenin ortaya konulacağı düşünülmektedir (Cavanna, 2018).

Epilepsi Patofizyolojisi

Epileptogenez, epileptik olmayan bir beynin, spontan, tekrarlayan nöbetler üretebilen bir hale dönüştürülmesi işlemidir. Süreç, bir nöronal ağ içindeki uyarıcı ve inhibitör aktivite arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Böylelikle bu durum oluştuğunda sürecin normal nöronal işlemeyi bozan, aşırı, hipersenkronize, salınımlı bir şekilde işlev görmesi söz konusudur ve diğer nöronal ağları bozmaktadır. Jeneralize epilepsiler için epileptojenik ağlar, bilateral olarak talamokortikal yapıları içeren geniş çapta dağılmıştır. Fokal epilepsiler için, ağlar bir hemisferde, genellikle limbik veya neokortikalde bulunan nöronal devreleri içerir. Epileptojenik ağlar ile sonuçlanan uyarma ve inhibisyon arasındaki dengesizlik yalnızca uyarma artışı veya inhibisyon kaybı değildir; inhibisyondaki anormal bir artış, bazı durumlarda, absans nöbetleri veya immatür beyindeki limbik epilepsi gibi pro-epileptojenik olabilir. Jeneralize epilepsilerin birçoğunun genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, fokal epilepsilerin, özellikle ilaca dirençli epilepside, daha çok yapısal serebral anormallikler tarafından

oluşturulduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte, lezyon bulunmayan fokal epilepside artan sayıda kalıtsal ve de-novo genetik mutasyon saptanmıştır (Cavanna, 2018). Örneğin, gen mutasyonları iyonik kanal fonksiyonlarının bozulmasına neden olmakta ve bu da anormal olan ağ bağlantılarının ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Fakat monogenetik kalıtım şekilleri tanımlananlar dışında, fenotipik ve genotipik heterojenitenin işe karışması nedeniyle, genetik analizler, epileptik sendromların kalıtım özelliklerini açıklamakta çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Epilepsi olgularının birçoğunda poligenik ya da kompleks kalıtım vardır. Tek gene bağlı epilepsilerin çoğu, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. İyon kanallarında oluşan mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine yol açmaktadır. Sonuçta eksitator nörotransmisyonun artmasına veya inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır. Ayrıca epileptik olgularda GABAerjik sisteme ait genetik bozukluklar da saptanmıştır. Beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörü γ -aminobütirik asid (GABA)'tir. Bu etkisini GABA_A ve GABA_B reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. Memeli neokorteksinde GABA_A iletimindeki azalmanın epileptiform aktiviteye neden olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Bambal ve ark., 2011).

Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı için iyi bir anamnez alınmalıdır. Altta yatan sebeplerden hangisinin sorumlu olduğunu bulmak bazen ayrıntılı bir öykü alınmasıyla mümkündür. Epilepsi tanısında ve değerlendirilmesinde perinatal öykü, gelişim evreleri, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, kafa travması, ailede epilepsi ve diğer yaygın hastalıkların irdelenmesi çok önemlidir. Epilepsi tanısında klinik bulgulara ek olarak, yardımcı tanı yöntemlerinin en önemlisi elektroensefalogramdır (EEG). EEG, nöbet geçiren her hastaya ön tanının ilk haftasında yapılmalıdır. EEG, epilepsiden kuşkulanan kişilerde nöbetin tipini ve epileptik sendromun prognozunu takipte oldukça yeterlidir. Tetikleyici bir neden olmaksızın ilk defa nöbet geçiren hastaların EEG değerlendirmelerinde görülen epileptiform aktivite, nöbet rekürrensi olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Yeni ve Gürses, 2015).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) nöroloji pratiğindeki rolü, özellikle parsiyel semptomatik epilepsi tanısında önemli bir aşamadır. Beyin anatomisini daha ayrıntılı gösteren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi günümüzde BT'nin yerini

almaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) fonksiyonel görüntüleme için günümüzde kullanılan diğer yöntemlerdir (Akdağ ve ark., 2016).

Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinde yapılacak ilk şey doğru tanıdır. Her ne kadar ilaç tedavisi ilk seçenek olsa da, kontrolsüz nöbetler için bazen cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Epilepsi tedavisindeki en önemli husus, nöbetleri kontrol etmek için seçilen ilaçların düzenli ve planlı kullanılmasıdır. İlaçlar uygun seçilip yeterli dozda alındığında, hastaların % 70-75'inde nöbetler önlenmektedir. Seçilen ilaç nöbetleri yeterince kontrol edemiyorsa, ilaç değiştirilebilir veya farklı bir ilaç eklenebilir. Epilepsili hastalar ilaçlarını kullandıkları sürece normal hayatlarını devam ettirebilirler, işlerinde başarılı olabilirler. Epilepsi tedavisi için seçilen ilaçlar hastanın yaşı, fiziksel durumu ve nöbet tipi değerlendirilerek bir uzman tarafından verilmelidir. Uygun seçilmeyen ilaçlar nöbetleri önlemez ve istenmeyen yan etkilere neden olabilir (Thijs ve ark., 2019).

Tedavi sürecinde nöbetler birkaç yıl boyunca ardarda gözlenmezse, hasta hekim kontrolünde ilacı azaltmaya çalışılabilir. Bununla birlikte, ilaç kullanımından sonra, nöbetin türüne bağlı olarak, hastaların dörtte birinde nöbetlerin tekrarlama riskinin olduğu gözönüne alınmalıdır. İlacın kesilmesi, hastayı takip eden hekim tarafından karar verilmesi gereken önemli bir konudur (Manford, 2017).

Epilepsi ameliyatı sadece bazı epilepsi tiplerinde yapılabilir. Bu nedenle, her epilepsi hastası ameliyat için aday değildir. Epilepside deneyimli bir nörolog, epilepsili bir hastanın ameliyat için aday olup olmadığına karar vermelidir. Nörolog, epilepsinin kaynaklandığı beynin alanını açıkça tanımlayabiliyorsa, bu alan sınırlıysa ve konuşma, dil, işitme gibi doğrudan beynin alanlarına yakın değilse hasta ameliyat için aday olabilir (Sonmezturk ve ark., 2017)

2.1.3. EEG ve ECoG

ECoG ve EEG, epilepsi çalışmalarında kullanılan en sık yöntemlerdir. EEG, serebral korteks nöronlarındaki birçok inhibitörün ve sinaptik uyarıcı potansiyelin toplamı olan spontan elektriksel aktivitelerin baş bölgesinden kayda alınması işlemidir. Elektrokortikografi (ECoG) ise beyin korteksinin yüzeyinden makro elektrotlarla alınan kayıtlardır. İlk defa, beynin elektriksel sinyali Richard Caton tarafından kaydedilmiştir. Richard Caton 1875 yılında, tavşanların ve maymunların kafatasına ya da doğrudan

beyinlerine koyduğu elektrotlardan ilk EEG dalgalarını elde etmiştir. Hans Berger 1929'da, bu yöntemi insana uygulamıştır. Sistematik olarak ilk insan EEG verilerini Berger tanımlamış ve bunları seri halinde yayınlamıştır (Reif ve ark., 2016).

EEG, epilepsi tanısında ve epileptik hastalarda klinik bulguları takip etmede en önemli inceleme yöntemidir. Aynı zamanda ensefalopati ve ensefalit gibi birçok beyin hastalığında önemli bir ek araştırma yöntemidir. Yavaş virüs hastalıkları ve hepatik ensefalopati gibi bazı durumlarda da klinik tanı için çok kesin ipuçları sağlayabilirler.

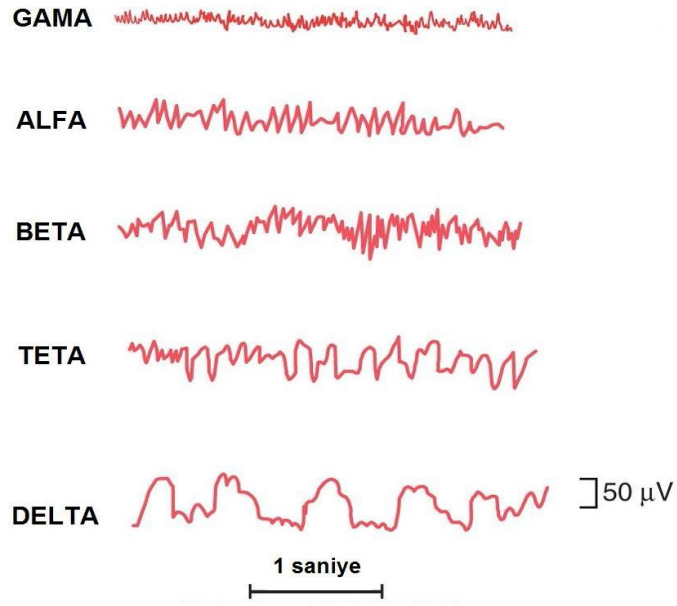
EEG yöntem olarak tamamen acısız ve zararsızdır. Kafa derisinden kaydedilen elektriksel potansiyellerin çoğu, piramidal hücrelerde total uyarıcı ve inhibe edici sinaptik potansiyellerin, hücre dışı iyon akımları ile birleştirilmesinin sonucudur.

Normalde çok zayıf olan bu elektrik potansiyelleri kafa derisine yerleştirilen elektrotlar tarafından kaydedilir ve yükselticiler tarafından güçlendirilerek kaydedilir (Noachtar ve Rémi, 2009).

EEG'nin epileptik vakaların değerlendirilmesine katkısını üç başlıkta özetlemek mümkündür:

1. Klinik bulgulara göre konmuş tanıyı desteklemesi ve doğru tanı koymak için yardımcı olması
2. Nöbet sırasındaki kayıt veya nöbet ve sendrom tiplerinin bazı dolaylı bulgularla saptanması
3. Epileptik odağın bulunduğu bölge ile ilgili bilgi vermesi

EEG kaydında iki çeşit elektrot kullanılmaktadır. Bunlardan birisine aktif elektrot, diğerine ise referans elektrot denmektedir. Aktif elektrot, kaydın alınacağı yere yerleştirilir. Referans elektrot ise aktif elektrottan uzakta bir alana yerleştirilir, çoğunlukla potansiyeli sıfır kabul edilen kulak memesine konur. EEG klinikte uygulanırken, elektrotlar saçlı deride birçok yere yerleştirilir. Kayıt sırasında ya monopolar kayıt ile referans elektrot ve aktif elektrot arasındaki fark potansiyeli ölçülür ya da bipolar elektrotla iki aktif elektrot arasındaki fark potansiyeli yazdırılır (Teplan, 2002).



Şekil 3. EEG dalgaları (Hall, 2016'dan uyarlanmıştır)

Elektroensefalografide Beyin Dalgaları

Sağlıklı bir insanın beyinde EEG kaydı gerçekleştirildiğinde, potansiyellerin sıklığı çoğunlukla 1-30 Hz arasındadır; amplitüdüleri ise yaklaşık 20-100 mikrovolttur. Skalp ve kafatası EEG trazesinin amplitüd değerlerini azaltan bir etki gösterir. EEG dalgaların ait amplitüd ve frekanslar oldukça karmaşıktır, farklı koşullarda değişebilir. Genel olarak, EEG dalgalarını frekans değerlerine göre 5 gruba ayırmak mümkündür (Timofeeva ve Gordon, 2001; Teplan, 2002) (Şekil-3).

Tablo 1. Beyinden kaydedilen EEG dalgaları ve dalga frekanslar (Peterson and Ferris, 2018)

Dalga	Frekans (Hz)
Gama	30-50
Alfa	8-13
Beta	14-30
Teta	4-9
Delta	0,5-3,5

Gama dalgaları: Bu sınıfa 30 Hz ve üzeri dalgalar dahil edilmektedir (Tablo-1).

Bilişsel işlevlerin ve duyuşsal bilgilerin bütünleştilirilmesiinde 40 Hz aktivitesinin önemli olduğu bulunmuştur. Hafızanın yüksek miktarda gama beyin dalgasıyla yenilendiği ve gama dalgalarının geçmişteki olayları anımsama kabiliyeti ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. Gama frekansının 40 Hz olması iyi bir hafızanın göstergesi olarak kabul edilir. İyi çalışan ve sağlıklı bir hafıza için, beyin dalgalarının 40 Hz gama olması gereklidir (Teplan, 2002).

Alfa Dalgaları: Bu dalgalarda frekans 8-13 Hz ve yükseklik 20-60 μ V'dir. Sağlıklı bir kişide, sakin ve sessiz bir ortamda gözlerin kapalı olduğu, zihinsel ve fiziksel olarak istirahat durumunda kaydedilir. Alfa ritmi, gözlerin açılmasıyla, zihnin herhangi bir sorunla meşgul olması ya da duyuşsal uyarılar alındığında kaybolur. Talamusun farklı bölgeleri, beyin sapı ve ön beyin alfa bandının oluşumuna katkıda bulunur (Platt ve Riedel, 2011).

Beta dalgaları: Bu dalgalar 14-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 μ V amplitüdüne sahiptir ve düzensiz özelliğindedir. Normalde, frontal bölgede daha belirgindir. Özellikle uyarılar ve aşırı zihinsel aktivite olduğunda daha yoğundur. Ayrıca, bu dalgalar uykuda azalma ve zihinsel rahatlığın azalması durumunda ortaya çıkar (Varghese ve ark., 2017).

Teta dalgaları: Yükseklik değeri 20-100 μ V ve frekans değeri 4-9 Hz, dalga aralığında olan dalgalardır. Yetişkinlerde uyku dışında pek görülmez. Normal erişkinlerde uykunun birinci ve ikinci evrelerinde görülür. Çocuklarda görülmesi normal kabul edilir (Gent ve ark., 2018)

Delta Dalgaları: Frekansı en düşük ve amplitüdü en yüksek olan beyin dalgalarıdır. Bu dalgalar 0,5-3,5 Hz frekans ile 20-200 μ V yükseklik aralığındadır. Uykuda 3. ve 4. evrelerde ortaya çıkar. EEG'de kişi uyanık iken sapanırsa, beyinde tümör gibi anormallikleri gösterir (Frauscher ve Gotman, 2019).

2.1.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve bilinmeyen özellikleri ile ilgili soruların cevaplarını bulmak, daha etkin antiepileptik moleküller geliştirmek için ortaya konmuştur. Çünkü hücreşel kayıtlar, mikro-kimyasal analizler ve sağlam insan beynindeki fizyoanatomik izleme süreçleri, en azından tıp etiği açısından mümkün değildir (Marangoz, 1997). 1882'de, İtalyan fizyolog Pietro Albertoni, motor korteksin doğrudan elektriksel uyarımı ile köpeklerde deneysel

nöbetlerin indüklendiğini bildirmiştir. Albertoni antinöbet aktivitesi için kimyasalları test etmek üzere bu tür bir prosedürü kullanan ilk kişiler arasındadır. Boston Şehir Hastanesi Nöroloji Birimi'nde çalışan Tracy Putnam ve Houston Merritt, 1930'larda kedilerde bir elektroşok nöbet modeli kullanarak fenitoinin antinöbet özelliklerini keşfetmiştir (Löscher, 2011):

İdeal bir deneysel epilepsi modelinde aşağıdaki özellikler bulunmalıdır:

- 1- Kendiliğinden tekrarlayan nöbet geçirme özelliği bulunmalıdır.
- 2- Nöbet özellikleri, insanlardaki epilepsiye benzemelidir.
- 3- Modelde kaydedilen EEG şekli, çalışılan epilepsiye benzeşmelidir.
- 4- Nöbet sıklığının, akut veya kronik ilaçların etkisini test etmek için yeterli olması gereklidir.
- 5- Modelde çalışılacak epilepsi ilaçlarının farmakokinetiği, insandakilere uygun şekilde olmalıdır.
- 6- Antiepileptik ilaçların beyin ve plazma değerleri, insanlarda nöbeti engelleyecek düzeye çıkabilmelidir.

Bu ölçütlerin tümünü karşılayabilen bir model şu anda bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılara göre deneysel modeller, nöbetlerin insanlardaki şekline değil, modelin oluşum şekline göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre, deneysel modeller 3 gruba ayrılmıştır:

- 1- Konvülzyon oluşturan kimyasal maddeler veya elektriksel uyarcılar ile oluşturulan modeller.
- 2- Ses ve ışık gibi uyaranlarla başlatılan refleks modeller.
- 3- Epilepside genetik olarak eğilimli hayvanlarda hem davranış hem de EEG bulgularıyla, insanlardaki idiyopatik epilepsiye benzer idiyopatik modeller.

Fokal epilepsi daha sık araştırılmıştır, çünkü hastalarda daha yaygındır ve deney hayvanlarında oluşturulması daha kolaydır. Deney hayvanlarında, korteks yüzeyine bir konvülzan bir madde uygulanarak bir epileptik odak oluşturulabilir. Bu amaçla, en yaygın kullanılan maddelerden biri kristalize penisilindir. Makro elektrotlarla deney hayvanlarında kaydedilen epileptik deşarjlar, insan beynindeki epilepsi odağından kaydedilenlerle aynıdır (Reddy ve Kuruba, 2013).

Korteksin nöronları arasındaki uyarcı bağlantılar, epileptik bir odakta hücrelerin eşzamanlı deşarjına neden olur. İnteriktal dikensi dalgalar, birçok nöronun senkron halinde aktivite gösterdiğini belirtir. Korteksin yüzeyinden büyük bir dikensi

dalganın oluşması için binlerce nöronun aynı anda boşaltılması gerekir. Bu durumda, postsinaptik inhibisyonda bir azalma gözlemlendiğinde hücreler senkronize deşarj gerçekleştirebilir (Bandyopadhyay ve ark.,2017).

Normalde sinaptik inhibisyon, epileptiform aktivitenin yayılmasını önler. Böylece, interiktal boşalmalar ve fokal nöbetler genellikle sınırlıdır ve tüm beyin korteksine yayılamaz. Bunu, depolarizasyon vardiyalarını takiben nöronların uyarılabilirliğini azaltan bir hiperpolarizasyon dönemi izler. Epileptik aktivitenin yayılmasını önleyen mekanizma, beyin korteksinde çok güçlü ve uzun süreli sinaptik inhibisyonların varlığıdır. İkinci önemli mekanizma hem voltaja duyarlı hem de kalsiyuma bağımlı potasyum kanallarının açılması ve buna bağlı olarak sonraki hiperpolarizasyondur (Marangoz, 1997; Kandel ve ark, 2013). İlaç geliştirmedeki başarının artırılması için temel bir gereksinim, terapötik bir ilaç için yüksek öngörücü geçerliliği olan hayvan modellerinin mevcudiyetidir. Dikkatli bir şekilde seçildiğinde, tasarlanıp yapıldığında hayvan modelleri, ilaç geliştirme stratejisinin önemli parçalarıdır. Hayvan modellerinin yansıma değeri, nicel sistemler farmakolojisi, biyobelirteçler veya deneysel klinik denemeler gibi diğer çeviri araçlarıyla birleştirildiğinde daha da artırılabilir (Löscher, 2017).

2.2. Depresyon ve Epilepsi

2.2.1. Depresyon

Depresyon, tüm popülasyonu etkileyen yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir. Tedavi edilmediğinde erken ölüm, genel sağlıkta bozulma gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir. Uygun şekilde tedavi edildiğinde hastanın yaşam kalitesini yükseltmek mümkündür. Klinik olarak farklı ve bazen de teşhis edilmesi zor olan birkaç depresyon alt tipi vardır. Bu bozuklukların tanı ve tedavisi, psikiyatristler dışındaki doktorlar için de ilgi çekicidir, çünkü bu bozukluklar genel tıbbi hastalıkların seyrini ve prognozunu etkiler (Çelik ve Hocoğlu, 2016).

Duygudurum bozuklukları, süresi haftalar ile aylar arasında değişebilen semptom ve araz kümelerinin belirtileridir. Kişinin olağan işleyişi belirgin bir şekilde değişir ve periyodik olarak tekrar etme eğilimindedir. Duygudurum bozukluklarının klinik görünümünü belirleyen sendromlardan biri depresyondur. Depresyon kelimesi, çöküş, acı hissi, azalmış fonksiyonel ve hayati aktivitenin azalması gibi durumları içeren duygusal bir deneyimdir. “Depress” kelimesi, kelimenin kökeni olan Latince

“depressus” tan gelir, yani “alçakta olmak, bastırmak” tan gelmektedir. Bu tür duygular, olumsuz yaşam olaylarına yaygın bir cevap olarak görülebilir. Her benzer duygu, depresyon olarak düşünülmemelidir. Depresyonda, bu tür duygular kişinin günlük yaşamını ve işlevselliğini bozacak şekilde hem sürekli hem de yoğun olarak izlenir (Park ve Kim, 2018). Ömür boyu % 1,5 ila % 19'luk prevalansı olan depresyon, uygun tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ciddi sosyal sorunlara neden olmaktadır. Depresyon, kronikleşme özelliği, mevcut faaliyetlerin yol açtığı sosyal kayıplar ve iş hayatına olumsuz etkileri nedeniyle tüm tıbbi hastalıklar arasında yeti kaybı nedeni olarak 4. sırada yer almaktadır. 2020'de iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir. Depresyon, toplumda tedavi maliyeti, tedavi süreci, işlevsellik yetersizliği ve intihar ile sonuçlanabilmesi nedeniyle ağır yüke sebep olan bir hastalıktır. Depresyon, normal durumlardan geçmişte olduğu gibi zevk alamama, bunlara karşı ilginin kaybıyla kendini gösteren, karamsarlık, keder ve elem duyguları ile belirgin depresif bir ruh halidir. Önemli bilişsel yavaşlama ve düşünce içeriği kısıtlaması ile azaltılmış işlevsellik ile karakterizedir (Smith, 2014).

Majör depresif bozukluk (MDB) en yaygın duygudurum bozukluğudur. Tek bir nöbet veya tekrarlayan nöbetler olarak görülebilir. Tek bir nöbet geçirmesi uzun bir süre gösterebilir; 2 yıl veya daha fazla sürebilir. Her ne kadar akut atakların seyri çoğu hastada iyi olsa da, majör depresif bozukluğu olan 3 hastadan birinde tekrarlayıcı ilerleme gözlenir ve nöbetler arasındaki dönemde değişken derecelerde rezidüel belirtiler görülür. MDB her yaşta görülebilir, ancak orta yaşlarda ve özellikle 40-50 yaşlarında daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır. Her 4 kadından biri veya her 8 ila 10 erkekten biri yaşamları boyunca MDB geçirmektedir (Kupfer ve ark., 2012). Ayrıca, bu bireylerin % 50-75'inde bir veya daha fazla bu hastalığın tekrarlama olasılığı ortaya çıkabilir. Periyotlar genellikle haftalar, aylar veya hatta yıllarca prodromal dönemlerden sonra başlar. Majör depresif bir epizodun süresi iki hafta ile iki yıl arasındadır. Hastanede yatan hastaların ortalama süresi 5,4 aydır ve vakaların % 25'inde 11 aydan fazladır. Yaklaşık hastaların 1/3'ünde tek bir dönem geçirildiği kaydedilmektedir. Kişinin biyolojik ailesinde depresyon veya diğer duygu durum bozuklukları olan kişilerin varlığı, hastalık riskini 2-4 kat arttırmaktadır (Çelik ve Hocaoğlu, 2016).

Depresyon, özellikle diğer hastalıklar bağlamında, tespitini zorlaştıran, farklı

semptom kombinasyonları içeren birçok formda ortaya çıkabilir. Bu semptom karışımı ayrıca depresyonun neden birinci basamakta sıkça atlandığını veya yanlış tanı konduğunu da açıklayabilir. Depresyon bilincinin artması başarılı teşhisini arttırmaktadır, ancak popülasyon düzeyinde depresif hastalık taraması problemli olmuştur, bu da genel tespitini ve teşhisini zorlaştırmaktadır. Depresyonun büyük bir kısmı muhtemelen tespit edilemez ve teşhis edilmez hale gelir ve bu nedenle yayınlanan istatistikler hastalığın yükünü tam olarak yansıtmaz. Bu tespit eksikliğinin nedenleri karmaşıktır, kültürler ve farklı sağlık sistemleri arasında değişkenlik gösterir. Tanıdaki başarısızlıkların yanı sıra, damgalama sorunu da ölçülmesi zor olan önemli bir faktördür. Depresyonu tanımlamak için kullanılacak vaka bulma araçları, hepsi kısa ve genel olarak hastalar için kabul edilebilir olan üç formlu dokuz maddeli Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9) gibi klinisyenler arasında popüler yöntemlerdir (Levis ve ark., 2019). Bu tür araçlar, algılamayı ve ciddiyet değerlendirmesini faydalı bir şekilde yönlendirebilir, ancak klinisyenlerin bağlamsal faktörleri ve genel işleyişi de değerlendirmeleri, yalnızca anketlere güvenmemeleri önemlidir. Birinci basamakta depresyon prevalansı göz önüne alındığında, rutin olarak tüm hastalara hekime son gelişlerinde ruh hali, ilgi ve anhedonia hakkında soru sorma gereklidir. Daha ayrıntılı tarama gerektiğinde, anket uygulamalarının yükü bilgisayar yazılımı kullanımıyla sınırlandırılabilir. Test yöntemleri, tarama yoluyla tespit arttırılmasına ek olarak, majör depresyonun tanı ve tedavisi, intihar önleme yöntemleri üzerinde büyük etkisi olan eğitim programları ile iyileştirilebilir. Bu nedenle, uygulamada değişimin sürdürülmesi sürekli eğitim gerektirir (Malhi ve Mann, 2018).

Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ve antimanik ilaçlar, duygudurum bozuklukları (afektif hastalıklar) grubuna giren depresif bozuklukların ve manik bozukluğun (veya bipolar bozukluğun) tedavisinde kullanılırlar. Bu ilaçlara ortak bir adla duygudurumu dengeleyici (stabilize edici) ilaçlar veya timoleptik ilaçlar denilir. MAO inhibitörleri hariç antidepresan ilaçlar normal kimselerde ruhsal etkinlikte artma yapmazlar. Antidepresan ilaçların terapotik tesirlerinin mekanizması, afektif hastalıkların patojenezi gibi, tam olarak henüz aydınlatılmamıştır (Hillhouse ve Porter, 2015). Hepsinin ortak yanları MSS'de katekolaminler (noradrenalin, dopamin) ve/veya bir indolamin olan serotonin gibi noromediyator monoaminlere ait sinapslarda

noromediyator kinetiği ile ilgili olayları ve bazen de onların reseptörlerini etkilemeleridir. Bazılarının MSS'deki kolinerjik sistem üzerinde bloke edici etkileri vardır. Lityum esas olarak antimanik etki ve daha zayıf derecede olmak üzere antidepresan etki gösterir. Sınıflandırmada antidepresan ilaç grubu dışında kalan nöroleptik ilaçlar ve karbamazepin ve valproat gibi antiepileptik olarak kullanılan ilaçlar antimanik, lamotrijin antidepresan etkinlik gösterir (Kayaalp, 2012).

Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Trisiklik olsun veya olmasın antidepresan ilaçların çoğu, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri-alımını (re-uptake'ini) inhibe ederler; böylece aşırımı güçlendirirler ve nörotransmitter metabolizmasını ve turnover'ini yavaşlatırlar. Ancak, bu etki akut bir etkidir ve antidepresanların klinik etkinliği ile doğrudan bir ilişkisi yoktur. Şöyle ki; Geri-alım (re-uptake) inhibisyonu hemen başladığı halde, antidepresan ilaçların depresyon belirtilerinde yaptıkları klinik düzelmeye 2-3 haftalık bir latent sürenin sonunda başlar. Ayrıca mianserin ve iprindol gibi bazı antidepresanlar geri-alımı inhibe etmezler ve amfetaminler ve kokain gibi noradrenalin ve dopamin geri-alımını oldukça güçlü inhibe eden ilaçlar belirgin bir antidepresan etkinlik göstermezler (Hillhouse ve Porter, 2015). Antidepresan ilaçların sinaps düzeyindeki akut etkilerinin sonucu olarak en az birkaç haftalık bir sürede ortaya çıkan, nörotransmitter salıverilmesindeki, reseptörlerin duyarlılığındaki ve belki de reseptörden gelen sinyalin nöron içinde transdüklenmesindeki adaptif değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu oldukları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu varsayımın dayandığı aşağıdaki paragrafta açıklanan deneysel bulguların çoğu, normal deney hayvanlarına kronik olarak ilaç verilmek suretiyle elde edilmiştir. Türler arasında etki farkı bulunması olasılığı ve antidepresan ilaçların davranışsal etkilerinin normal ve depresif hastalarda farklı olması gerçeği, bu bulguların antidepresan etkinin mekanizmalarını aydınlatma yönünden değerini düşürmektedir; ayrıca insanda depresyonun patojenezinin tam olarak bilinmemesi ve deney hayvanlarında iyi bir deneysel depresyon modelinin bulunmaması bu konudaki çalışmaları zorlaştırmaktadır (Kayaalp, 2012).

2.2.2. Epilepsi Hastalarında Depresyon

Bedensel hastalığı olanlarda depresyon morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir klinik sendromdur. Bedensel hastalığı olanların % 41'inde olmayanlara göre

ruhsal hastalıklardan herhangi birini geçirme riski vardır. Bu grup hastalarda özellikle duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları daha sık gözlenmektedir. Çoğu kişide kronik bir hastalığa yakalanmak depresyona neden olmaktadır (Sertöz ve Mete, 2004).

Ciddi bir hastalıkta üzgün karamsar olma 'normal' kabul edilip hastanın yaşamını nasıl etkilediğine çoğunlukla dikkat edilmemektedir. Bir başka güçlük ise depresyon belirtilerinin birincil hastalık (diyabet, hipertansiyon, epilepsi vb.) ya da tedavi yan etkileri ile ilgili olup olmadığının ayırt edilmesidir. Uykusuzluk, iştahsızlık, halsizlik, tıbbi durum, tedavinin yan etkileri, kan biyokimyası değişikliklerini sonucu da ortaya çıkabilir ve depresyon belirtilerine benzer (Mete, 2008). Ayırıcı tanıda bunlar gözönüne alınmalıdır.

Epilepsi de kronik bir hastalıktır ve hastalarda cesaretin kırılması, özgüven zayıflığı ve hayata karşı negatif bakış açısı meydana gelir. Bu durum sosyal ayrıma sebebiyet verebilir. Yani, epilepsili hastalar şuurunu kaybetme, düşme ve kendilerine zarar verme riskinin yanında, toplumdaki sosyal baskı riskine de sahiptirler. Günümüzde tedavi edilmesi gereken ve sürekli nöbet geçiren yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası bulunmakta olduğu tahmin edilmekte ve epilepsi hastalarının % 30'unun ilaca karşı direnç gösterdiği bilinmektedir. Son yapılan araştırmalar bu riske temporal lobların içeriği ve antiepileptik ilaçların psikotropik etkisi gibi nöroanatomik ve nörokimyasal faktörler tarafından da biyolojik katkı yapıldığını göstermiştir. Epilepsi ve depresyonu olan insanlar depresyonu olmayan epilepsili hastalara nazaran, antiepileptik ilaçların yan etkilerine daha çok maruz kalırlar ve daha yaygın bir şekilde ilaca karşı dirençlidirler (Albayrak ve ark., 2013).

Klinisyenlerin epilepsili hastalarda depresif bozukluğu tanınamasının nedenleri arasında şunlar vardır:

a) Hastalar daha fazla damgalanma korkusuyla psikiyatrik belirtilerini en aza indirgeme eğilimindedir.

b) Epilepsideki bazı depresif bozukluk tiplerinin klinik bulguları, epileptik olmayan hastalarda farklıdır ve bu nedenle doktorlar tarafından tanınmamaktadır.

c) Klinisyenler genellikle psikiyatrik belirtiler hakkında bilgi almayı başaramazlar.

d) Hem hastalar hem de klinisyenler, depresyon semptomlarının önemini en aza indirgeme eğilimindedir, çünkü onları bu kronik hastalığa "normal adaptasyon

sürecinin” bir yansıması olarak kabul ederler.

e) Antidepresan ilaçların nöbet eşiğini azaltabileceği endişesi, klinisyenler arasında epilepsi hastalarında psikotrop ilaç kullanmak konusunda belirli bir isteksizlik oluşturmaktadır (Kanner ve Balabanov, 2002).

Epilepsideki depresif bozuklukların yapısını daha iyi anlamak için, klinisyenlerin bu iki hastalık arasındaki yakın ilişkiyi takdir etmesi gerekir. Epilepsideki depresyon olgularının çeşitli klinik yansımalarını tanımlamaları gerekir; bunlardan bazıları tanınmaz hale gelir ve nihayetinde, bazı klinisyenler depresyonun epilepsi gibi bozukluklarda “doğal” ve “normal” basit bir reaksiyon olduğu görüşünü “maalesef” sık sık dikkate alırlar (Wang ve ark., 2019).

ABD’de 5 ayrı epilepsi tıp merkezinden gelen 174 hastada yapılan bir çalışmada, DSM-IV Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile yapılan değerlendirmede, duygudurum (% 21,8) ve anksiyete (% 30,4) bozukluklarının toplamda % 49’lük bir oranda belirgin olduğu kaydedilmiştir. Major depresyon oranı ise bu çalışmada % 17,2 olarak saptanmıştır (Jones ve ark., 2005). Epilepsili 41 hastada Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada, hastaların % 26,8 ‘sında anksiyete bozukluğu, % 34,14’ünde ise depresyon belirlenmiştir (Balıbey ve ark., 2015).

Epilepsi ile depresyon arasındaki ilişki karşılıklıdır. Yapılan çalışmalara göre, epilepsi olguları içinde depresyon oluşma riski sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu gibi, depresyon olguları arasında da epilepsi oluşum riski sağlıklı kontrol grubundan yüksektir. Son yıllarda, kanıta dayalı bazı çalışmalardaki verilere bakılarak, depresyonun epileptojenik olabileceği ileri sürülmektedir. Epilepsi olgularının %45’inde psikiyatrik semptomlar epilepsi ortaya çıkmadan önce mevcuttur. Depresyon, posttravmatik epilepsi gelişimi için en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Zemin hazırlayan ortak biyokimyasal faktörlerin, düşük serotonin, noradrenalin, glutamat, GABA ve folat metabolizmasındaki azalma olduğu düşünülmektedir (Kesebir ve ark., 2012).

Epilepside duygudurum bozukluklarının tedavi stratejileri hakkında veriler hâlâ çok sınırlıdır. Epilepside antidepresan ilaçlar hakkında kontrollü çok az çalışma vardır ve tedavi stratejilerine ilişkin kanıtlar büyük ölçüde klinik tecrübeye dayanmaktadır. Epilepsi hastalarının antidepresan ilaç tedavisine eşit düzeyde cevap verip vermediklerinin veya farklı remisyon hızları olup olmadığı konusu hala belirsizdir. Psikotropik tedavilerle nöbetin kötüleşmesi sorunu, klinisyenler için özel bir endişe ve

kaygı kaynağı olmaya devam etmektedir (Yogarajah ve Mula, 2019).

Psikiyatrik bozukluklar, yaşam kalitesini, bağımsız yaşam kabiliyetini ve sağkalımı bozarak epilepsiyi daha karmaşık hale getirebilir. Prevalans oranları, nöbetli hastalarda, özellikle refrakter epilepsili hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek görünmektedir. Bu hastalarda, % 30 depresyon, % 10 -% 25 anksiyete bozuklukları ve % 2 -% 7 psikoz görüldüğü bildirilmektedir.

Tablo 2. Epilepsisi olan insanlarda depresyonun etiyojisi

Genel değişkenler	Cinsiyet IQ düzeyi Mizaç ve karakter özellikleri Genetik /çevresel faktörler Endokrin/metabolik faktörler Eşzamanlı nörolojik hastalık (örn. baş yaralanması, serebrovasküler hastalık)
Epilepsi değişkenleri	Epilepsi başlangıç yaşı Epilepsinin süresi Nöbet tipi Nöbet sıklığı/şiddeti Zorunlu normalleşme fenomeni (Forced normalization) Hipofrontalite (Hypofrontality)
İatrojenik değişkenler	Antiepileptik ilaç tipi (GABAerjik potansiyasyon, vb.) Antiepileptik ilaç sayısı Antiepileptik ilaçların ikincil etkileri (örneğin, folik asit eksikliği) Epilepsi cerrahisi
Psikososyal değişkenler	Stigma/ayrımcılık Kontrol odağı (Locus of control) Epilepsiye ayarlama (Adjustment to epilepsy) Nöbet geçirme korkusu Ebeveynlerin aşırı korumacı davranışları Sosyal destekler Sosyoekonomik durum

Bununla birlikte, bu eşlik eden hastalıklar genellikle tanınmamakta ve tedavi edilememektedir, oysa epilepsili hastaların değerlendirilmesinde bu konu dikkate alınmalı ve üzerinde durulmalıdır. Çünkü yalnızca klinik görünümleri açısından değil

aynı zamanda tedavilerinin etkileri açısından da bu hastalıklar arasında önemli karşılıklı etkileşimler vardır. Epilepsi hastalarında duygudurum ve anksiyete bozuklukları en sık görülen psikiyatrik komorbid hastalıklar olup, bu kadar yakın bir ilişkinin nedeni hem biyolojik hem de psikososyaldır (Tablo-2) (Mula, 2012).

Epilepsi, beraberinde bir takım sosyal kısıtlamalar (örneğin sürücü ehliyeti, iş olanakları vb.) ile demoralizasyona, özgüven eksikliğine ve fobik kaçınmaya yol açan, sosyal ayrımcılığa neden olan kronik bir hastalıktır. Bununla bağlantılı olarak, mesial temporal yapıların katılımı ve antiepileptik ilaçların (AEİ) psikotropik etkileri gibi nöroanatomik ve nörokimyasal faktörler bu ilişkinin biyolojik katkıları olarak gösterilebilir (Mula ve Sander, 2007). Duygudurum bozuklukları yaşam kalitesinin en önemli belirleyicilerinden biridir ve epilepsi ve depresyonu olan kişilerin AEİ' in yan etkilerini yaşamaları daha yüksek ihtimaldir. Bu insanlar ilaca daha sık dirençlidir ve epilepsi ameliyatı sonuçları daha kötüdür (Mula, 2012).

Toplum temelli çalışmalardan elde edilen veriler depresif bozuklukların görülme sıklığını % 20-% 22 aralığında bildirmektedir. Üçüncü basamak tedavi merkezleri veya cerrahi programlar gibi seçilmiş popülasyonlarda, prevalans oranı daha da yüksektir ve % 30 ile % 50 arasındadır. Bu farklılıklar epilepsinin ciddiyetini kısmen yansıtmaktadır. Çalışmalara göre depresyon, nöbet geçirmeyen hastaların sadece % 4'ünde görülmektedir (Jacoby, 1996). Genelde duygudurum bozukluklarıyla eşzamanlı olarak görüldüklerinden, anksiyete bozuklukları hakkındaki veriler sınırlıdır, ancak bu hastalıkların prevalans oranlarının depresyona eşit veya hatta daha büyük olduğuna inanılmaktadır.

Epidemiyolojik verilerdeki ilginç bir nokta, epilepsi ile depresyon arasındaki ilişkinin tek taraflı olmadığı, yani bazı hastalarda nöbet bozukluğu (epilepsi) ortaya çıkmadan önce bir ruh hali bozukluğunun görülebileceği gözlemdir. Her iki durumda da ortak patojenetik mekanizmaların aktif olabileceğini tahmin etmek düşünülse de, böyle bir ikili ilişki depresyonun Parkinson hastalığı, demans, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir dizi kronik hastalıkla ilişkili olduğunu da gösterir (Mula, 2012).

Epilepside Depresyonun Fenomenolojisi

Depresyonun fenomenolojisi problemi; tanı, tedavi ve prognozla ilgili bir dizi çıkarımlara yol açan bir tartışmaya yol açmıştır. Bazı araştırmacılar epilepsideki depresyonun, genellikle DSM-IV ve ICD-10 gibi klasik sınıflandırma sistemlerini tam

olarak yansıtmayan atipik özelliklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, bazı yazarlar tarafından standart DSM kriterlerinin hastaların önemli bir kısmında uygulanmasının mümkün olduğu da belirtilmektedir. Genel olarak, epilepsideki psikopatolojik depresyon spektrumunun büyük olması muhtemeldir. Bir yandan, epilepsi hastalarının aynı zamanda epilepsi olmayan hastalarıyla aynı duygudurum bozukluğu formları yaşayabileceğini varsaymak mantıklıdır. Öte yandan, altta yatan beyin patolojisinin duygudurum bozukluğu semptomlarının son fenomenolojisini etkileyebileceğini ve bazı fenomenleri vurgularken diğerlerini vurgulayabileceğini varsaymak da aynı derecede makuldür. Peri-iktal bulgular, duygudurum ve anksiyete bozuklukları, % 73'e kadar varan yüksek eşzamanlılık, altta yatan nörolojik durum ve anti-epileptik ilaçlar (AEİ) 'ın psikotropik etkileri gibi atipik özelliklerden bir dizi değişken sorumlu olabilir (Mula, 2012).

Kraepelin ve Bleuler gibi pre-modern psikiyatristler, epilepsili hastaların öforik ruh hali, huzursuzluk, korku ve anksiyete, ayrıca anergia, ağrı ve uykusuzluk ile ilişkili bir pleomorfik depresif semptom kümesi geliştirebileceğini gözlemlemiştir. Bu kavram, tipik somatoform-depresif bozukluk tipine atıfta bulunmak için interiktal disforik bozukluk (IDB) terimini ortaya koyan Blumer tarafından yeniden canlandırılmıştır (Blumer, 2000). (Tablo-3).

Tablo 3. Epilepsinin interiktal disforik bozukluğu: Blumer'in tanımına göre semptom kategorileri (Blumer, 2000).

Spesifik semptomlar	Paroksimal iritabilite Öfori
Labil (kararsız) depresif semptomlar	Anerji Depresif duygudurumu İnsomnia Ağrı
Labil (kararsız) afektif semptomlar	Panik semptomları Yaygın anksiyete semptomları

Mula ve ark. nın çalışmaları, bu durumun epilepsiye özgü olmayan bir ruh hali bozukluğu olduğunu, ancak genellikle kaygı ile birlikte olan ve ayrıca migren epilepsisi hastalarında görülen depresif evrede (sosyal fobi ve/veya genelleşmiş anksiyete

bozukluğu) ortaya çıktığını göstermektedir. Ek olarak, diğer çalışmalar IDB olarak adlandırılan durumun bir dizi atipik ve pleomorfik özelliğinin peri-iktal semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Mula ve ark., 2004). Bu noktaların prognoz ve tedavi açısından önemli sonuçları vardır. Bu bulgu, peri-iktal görünümleri, epileptik sendromun prognozu ve tedavisiyle ilişkili interiktal görünümlerden ayırma ihtiyacını vurgulamaktadır. Aynı zamanda, IDB'nin önemli bir belirtisi olan duygudurum kararsızlığının varlığı, duygudurum dengeleyici AEİ'lara ayrıcalık tanıma ihtiyacını ve seçilen vakalarda antipsikotik ilaçlara olan ihtiyacı göstermektedir (Mula, 2012).

Epilepside Peri-İktal Psikiyatrik Semptomlar

Hastada doğru bir teşhis koyabilmek için, peri-iktal görünümlerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Parsiyel nöbetleri olan hastaların yaklaşık 1/3 ünde, genellikle sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerden önce gelen, premonituar (uyarıcı) semptomların gözlemlendiği ileri sürülmektedir. Prodromal depresyon veya iritabilite semptomları, nöbet oluşmadan saatler ve hatta günler önce görülebilir ve sıklıkla konvülsiyonlarla azalır. Pre-iktal semptomlar arasında en sık rapor edilenler davranış değişiklikleridir. Mula ve ark. nın bir çalışmasında, hastaların yaklaşık %13'ünde nöbetlerden önce iritabilite, disfori veya depresif duygudurum görülmektedir (Mula ve ark., 2010). Bu duygular, nöbetin oluşumuyla yakın bağlantı ve süreleri dışında, interiktal olanlarla hemen hemen ayrılamayacak kadar benzerdirler. Dolayısıyla, klinisyenlerin bu fenomenleri araştırması önemlidir, çünkü bu fenomenler derecelendirme skalalarıyla veya soru formlarıyla tespit edilemezler.

İktal korku veya iktal panik, en sık bildirilen iktal psikiyatrik görünümdür ve genellikle sağ mezial temporal lob yapılarından kaynaklanan parsiyel nöbetlerde ortaya çıkmaktadır. Parsiyel nöbetler geçiren hastaların % 10 - % 15'inde bulunur; erkeklere oranla kadınlarda daha yaygındır.

İktal depresyon, en sık bildirilen ikinci iktal psikiyatrik manifestasyondur. Bu duygudurum değişiklikleri arasında, anhedoni, suçluluk duyguları ve yoğun intihar düşünceleri sayılabilir. Temporal lob epilepsisi olan hastaların % 1'inde rastlandığı bildirilmiştir.

Post-iktal duygudurum değişiklikleri, klinik uygulamada daha az saptanmaktadır. Bununla birlikte, hastalar ve hasta yakınları bu değişiklikleri sıklıkla bildirebilmektedirler. Bir gözlem ünitesindeki olgu serisinde, hastaların % 18'inde 24

saatten daha uzun süren en az beş depresyon semptomu saptanmıştır. Post-iktal depresyonu olan hastalarda daha önceki bir psikiyatrik bozukluk geçişinin görülme ihtimali daha fazla olmasına rağmen, bu kişilerle post-iktal psikiyatrik semptom görülmeyenler arasında nöbetle ilişkili değişkenler açısından herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (Kanner ve Schachter, 2008; Mula, 2012).

Hastaların % 22'sinde, post-iktal olarak sıklıkla psikotik fenomenolojiyle birlikte manik/hipomanik semptomlar bildirilmektedir. Post-iktal maninin, post-iktal dönemde gözlemlenen psikiyatrik görünümler arasında ayrı ve özel bir konumunun bulunduğu belirtilmektedir. Bu manik episodlar daha uzun süreli olurlar, post-iktal psikoza oranla daha yüksek tekrarlanma sıklığına sahiptirler. Bunun yanında daha geç yaşta başlama, EEG'de frontal deşarjlarla ve non-dominant hemisfer etkilenimi ile birlikte olma özelliklerine sahiptirler.

Hastaların % 45'inde post-iktal anksiyete bildirilmiştir. Semptomların ortalama süresi, 6 ile 24 saat arasında değişmektedir. Post-iktal anksiyete, olguların üçte birinde 24 saat veya daha uzun sürebilmektedir. Epilepsisi ve öncesinde anksiyete bozukluğu bulunan hastaların yaklaşık % 33'ünde post-iktal anksiyete olduğu saptanmıştır (Kanner ve ark, 2004; Mula, 2012).

Epilepsi ve İntihar

Genel popülasyonda intihar, ölüm nedenleri arasında 11. sıradadır ve 25-34 yaş grubundaki ikinci gruptur. İntihar girişimleri kadınlar arasında daha yaygındır, intiharlar ise özellikle gelişmiş ülkelerde erkekler arasında daha yaygındır. Epilepsi hastalarında genel intihar riski, genel popülasyona göre yaklaşık üç kat daha yüksektir. Bu artan riskin nedenlerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Genel popülasyonda, intiharda başarılı olan kişilerin yaklaşık % 90'ı en az bir psikiyatrik bozukluk saptanmış kişilerdir. Psikiyatrik bozukluklarla epilepsi yükü artabilir, ancak bu tek sorumlu faktör gibi görünmemektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, epileptik hastalar arasındaki intihar oranının, iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bazıları temporal lob epilepsisi ile bir bağlantısı olduğunu öne sürmüşlerdir. Her durumda, intiharları önlemenin epilepside önemli bir nokta olduğu ve seçilen vakalarda dikkat edilmesi gerektiği açıktır.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tıp uzmanlarına AEİ alan kişilerde intihar düşüncesi ve davranış riskinde bir artış olduğu konusunda 2008'de bir uyarı vermiştir.

İlaç şirketlerinden, daha önce, en az 30 kişinin alındığı plasebo-kontrollü deneysel çalışmalardan endikasyondan bağımsız olarak verileri sunmaları istenmiştir. 27.000'den fazla AEİ ve plasebo kullanan 16.000 kişiden oluşan toplam 199 plasebo kontrollü çalışmada toplam 11 bileşik çalışılmıştır. Aktif ilaç alan hastalarda intihar davranışı veya düşünce için genel (göreceli) risk oranı 1,8'dir (% 95 güven aralığı 1,24 ila 2,66). FDA'nın kaygısının aşırı olabileceği ve sadece kendi rapor ettiği intihar olaylarını kullanan metodolojinin sorgulandığı öne sürülmüştür. Diğer araştırmacılar, veriler göreceli olarak analiz edildiğinde (OR 3.53; % 95 güven aralığı 1.28 ila 12.10), ancak psikiyatrik sorunlara (OR 1.51; % 95) göre göreceli olasılıklar oranınının (OR) epilepsi hastalarında önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (Bell ve ark., 2009; Mula, 2012). Genel olarak, AEİ 'leri bırakma veya almama riski, intihar riskinden daha büyük olabilir. FDA, AEİ' lerin klinik denemelerinde takip sırasında düzenli olarak standartlaştırılmış bir intihar değerlendirilmesinin yapılmasını istemektedir; bu durum muhtemelen bu soruna ışık tutacaktır (Mula, 2012).

Epilepside Duygudurum Bozukluklarının Farmakolojik Tedavisi

Epilepsideki duygudurum bozuklukları için tedavi stratejileri hakkındaki veriler hala çok sınırlıdır. Epilepside kontrollü bir tane antidepresan ilaç çalışması vardır ve tedavi stratejilerinin kanıtı büyük ölçüde klinik deneyime dayanmaktadır (Robertson ve Trimble, 1985). Uzman panelleri, tedavi yaklaşımları hakkında bir Konsensus Bildirimi hazırlamıştır. Genel olarak, epilepsi dışındaki primer psikiyatrik bozuklukların tedavisi için kullanılan kılavuzlar, altta yatan nörolojik sorun hakkında birtakım öneriler de gözönüne alındığında değerli kılavuzlardır (Kerr ve ark., 2011; Grunze ve ark., 2010).

İlk olarak, majör depresif bir atağın tedavisinin son hedefinin tamamen remisyona olduğu belirtilmektedir. SSRI'ler (örneğin, sitalopram 20 mg), özellikle indüklenme özellikli AEİ'lerin aynı anda reçetelenmesi durumunda ilaç dozlarının hastanın klinik cevabına göre ayarlanması gerektiğini düşünerek ilk seçenek olarak düşünülmelidir (Mula, 2008). Kullanılması zor ilaçlar, sadece fluvoksamin ve nefazodondur. Aslında, bu bileşikler enzim inhibitörleridir ve çok sayıda AEİ'nin (özellikle karbamazepin ve fenitoin) plazma seviyelerini arttırma potansiyeline sahiptir (Montgomery, 2005) (Tablo-4).

Psikiyatrik pratikte, majör depresif atakta hastaların yaklaşık % 50'si tedavinin ilk 6 ayında remisyona ulaşırken, yaklaşık % 66'sı 2 yıl içinde remisyona girer. Remisyona ulaşma süresi 6 ila 12 ay arasındaysa, hastanın iyileşme gösterdiği düşünülebilir. Ancak, hastaların yaklaşık % 15 ila % 20'sinin herhangi bir antidepresan tedaviye yanıt vermediği tahmin edilmektedir. Bu nedenle, epilepsi hastalarının antidepresan ilaçlara eşit tepki gösterip göstermediği veya farklı remisyon oranları olup olmadığı hala belirsizdir. Genel izlenim, epilepsideki depresyonun ciddiyetinin genellikle hafif ile orta arasında olduğu ve uygun ve yeterli tedavilere mükemmel bir yanıt oranı olduğu yönündedir.

Psikotropik tedavilerle kötüleşen nöbetler sorunu, klinisyenler için özel bir endişe ve endişe olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, terapötik aralık içindeki dozajlarda belirtilen kompozisyonların çoğunda, diğer risk faktörleri hariç tutulduğunda, nöbetlerin görülme sıklığının % 0,5'ten az olduğu da bilinmektedir. Aslında, prokonvülsif etkinin doza bağımlı olması ve çok yüksek dozajlarda yükselmesi muhtemeldir.

Tablo 4. Yeni antidepresan ilaçlarla tedavide nöbet riski (Montgomery, 2005'den).

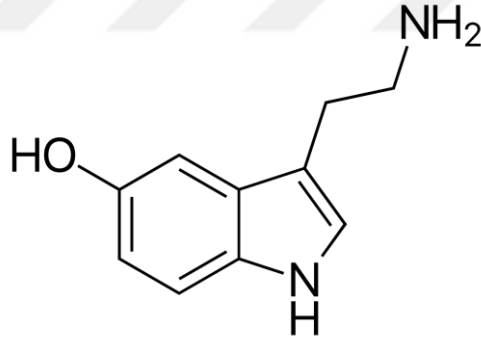
Antidepresan ilaçlar	Nöbet oranı (%)
Bupropion IR	0.4
Bupropion SR	0.08-0.1
Sitalopram	0.3
Duloksetin	0.2
Essitalopram	0.04
Fluoksetin	0.1
Fluvoksamin	0.2
Mirtazapin	0.0-0.2
Paroksetin	0.0
Reboksetin	0.3
Sertralin	0.0
Trazodon	0.04
Venlafaksin	0.2
Venlafaksin XR	0.2

Antidepresanlar arasında, endişe verici olabilecek bileşimler sadece klomipramin ve maprotilinden olarak bilinmektedir; SSRI'ler oldukça güvenlidir (Tablo 4). Bupropionun, hemen salınan bir formülasyonda tatbik edildiğinde prokonvülize olduğu görülmektedir; uzatılmış salma formülasyonu, SSRI 'lere benzer (Mula ve ark. 2004; Mula, 2012).

Bu verilere göre, antidepresan ilaçların epilepsideki etkilerinin deneysel modeller üzerinde araştırılması, kullanımları sırasında olumlu ya da olumsuz yönlerinin ortaya konması bir gerekliliktir. Özellikle reçete edilen antidepresanlardan yeni olanlarının epilepsideki etkilerinin saptanması önemli bir çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.3. Serotonin

Serotonin, merkezi sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde birçok farklı etkiye sahip biyojenik bir monoamin molekülüdür (Şekil-4). Serotonin, gelişim, kardiyovasküler sistem, sindirim ve endokrin fonksiyon, duyuusal alım ve saldırganlık, iştah, cinsiyet, uyku, ruh hali, biliş ve hafıza gibi birçok fonksiyonda önemli role sahiptir (Berger ve ark., 2009).



Şekil 4. Serotoninin kimyasal yapısı.

5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin, 1948'de Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Serotoninin izolasyonu, trombositlerde şüpheli bir vazokonstrüktör madde tanımlamak için yapılan bir çalışmada gerçekleşmiştir. Latince serum ve Yunanca tonik kelimelere dayanarak serotonin olarak adlandırılmıştır (Crespi, 2013).

Trombosit ve sindirim fonksiyonu araştırılmaya devam ederken Brodie ve

Shore, serotoninin nörotransmitterde rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Bu hipotez, omurgalı beyninin belirli bölgelerinde 5-HT reseptörlerinin yerini belirlemeye yönelik çalışmalara dayanmaktadır. Daha sonra serotoninin, esasen memeli beyninden izole edilen bölümlerdeki nöronların ucunda bulunduğu keşfedilmiştir. Dahlstrom ve Fuxe beyinde serotonin içeren özel bir çekirdeği haritalamışlardır. Bu nöron kümeleri serotonerjik sistem olarak adlandırılmıştır (Wirth ve ark., 2017).

Serotonin Sentezi

Twarog ve Page, 1953'te serotoninin kimyasal yapısını keşfetmiş ve sentezlemişlerdir. Daha sonra, MSS'de serotoninin bir nörotransmitter olarak görev yaptığı düşünülmüş ve epifiz bezinde tanımlanmasından sonra yoğun olarak çalışılmıştır. Serotonin, L-triptofandan iki enzim reaksiyonu ile sentezlenir:

1. L-triptofan → 5-hidroksi-L-triptofan (5-HTP)
2. 5-hidroksi-L-triptofan → 5-hidroksitriptamin (5-HT)

Serotonin, nöronun perikaryonunda sentezlenir. Burada, triptofan 5-HT öncüsü 5-hidroksitriptofan'a (5-HTP) hidroksile edilir ve daha sonra 5-HT'ye dekarboksile edilir. Triptofan hidroksilaz (TPH), MSS'nin serotonin salgılayan hücreleri ve enterik sinir pleksusu, gastrointestinal mukozanın enterokromaffin hücreleri, çeşitli bağ dokusunun mast hücreleri ve epifizin pinealositleri gibi hücreler tarafından oluşturulur. Bu dokulardaki yüksek 5-HT konsantrasyonları her zaman TPH'nin güçlü salınımının göstergesi değildir. Örneğin trombositler vücuttaki en büyük 5-HT taşıyıcılarıdır, ancak bunlarda 5-HT sentezi mümkün değildir. Trombositler serotoninini kandan alır. Kandaki 5-HT'nin büyük miktarı, gastrointestinal sistem mukozasında enterokromafin hücreler tarafından salgılanmaktadır (Berger ve ark., 2009).

Serotonin, monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından 5-hidroksi-indol asetik aside oksidasyonunu önlemek için sinaptik alana salınana kadar nöronal veziküllerde depolanır. Serotonin, postsinaptik ve presinaptik reseptörleri aktive eder ya da nöronun içine 5-HT taşıyıcıları tarafından transfer edilir. 5-HT metabolizmasının ana yolu, iki aşamada gerçekleşen monoamin oksidaz enzimi ile 5-hidroksi-indol asetik asidin oluşmasıdır (Muller ve Jacobs, 2009).

MAO metabolizmasına ek olarak, Na⁺ bağımlı bir taşıyıcı alım süreci vardır ve 5-HT etkisinin sonunda oluşur. 5-HT taşıyıcıları serotonerjik akson uçlarının ve trombositlerin dış zarında bulunur. Bu alım sistemi, trombositlerin 5-HT elde

etmelerinin tek yoludur çünkü trombositlerde 5-HT sentezi için gereken enzim yoktur (Crespi, 2013).

Serotonerjik Reseptörler

Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemleriyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterle birlikte bulunurlar. Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örn. lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar.

Serotonin reseptörlerinin alt tiplerini genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılıdır. Şu anda bilinen 14 farklı serotonin reseptör alttipi vardır (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ ve 5-HT₇). Ancak bu reseptör alt tiplerinin sadece bir kısmı beynin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen serotonin alttipleri 5-HT_{1A-B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃'dür.

5-HT_{1A} reseptörlerinin bu reseptör agonistlerinin anksiyolitik ve antidepresan özelliklerine dayanılarak depresyon ve anksiyetenin etiyolojisinde önemli rol üstlendikleri varsayılmaktadır. 5-HT_{1A} reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle, azalmış 5-HT_{1A} otoreseptör işlevleri serotonin iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT_{1A}'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5-HT_{1B} reseptörlerinin ise impulsif-agresif ve cinsel davranışları düzenlemede, alkol ve kokain alımında bir rolü bulunduğu bildirilmektedir (Albert ve Vahid-Ansari, 2019). Bu reseptör üzerinde yapılmış insan çalışmaları oldukça sınırlıdır ancak bu reseptör 5-HT_{1D} reseptörü ile yakından ilişkilidir. 5-HT_{1D} ise "terminal" bir otoreseptördür, yani akson terminallerinde yer alır ve sinaptik aralıkta serotoninin varlığı ile aktive olarak 5-HT salınmasını bloke eder. Bu şekilde serotonin salınımını denetler. Serotonin reseptörleri üzerinde yapılan çalışmalardan 5-HT_{1A} reseptörlerine spesifik ilaçların anksiyolitik etkili oldukları saptanmıştır. Başta obsesif

kompulsif bozukluk (OKB) ve yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozuklukları üzerinde etkindirler. 5-HT_{1C} reseptörleri beyin omurilik sıvısının üretilmesi ve emilmesinde işlev görürler. 5-HT_{1D} reseptörleri akut migren tedavisinde etkilidirler. Bunun dışında OKB'de etkileri vardır (Tamam ve Zeren, 2002).

5-HT₂ reseptörü, üç reseptör alt tipini, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C}'yi içerir. 5-HT_{2C}, 5-HT₂ reseptör ailesinin yapısal benzerliği belirlenmeden önce 5-HT_{1C} olarak bilinmekteydi. Üç reseptör alt türünün tümü, % 70-80 homolojiye sahip 458-471 amino asit içeren tek bir protein molekülünden oluşmuştur. Bu reseptör alt türlerinin, Gq proteininin α alt birimi ile fosfoinositol hidroliz sinyal iletim sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsan akciğer arter endotelial hücrelerinde, 5-HT_{2C} reseptör stimülasyonu, fosforidilinositol hidroliz mekanizması aracılığıyla hücre içi kalsiyum akışına neden olur (Palacios, 2016). 5-HT_{2A} reseptörü periferik dokularda yaygın olarak bulunur. 5-HT_{2A} reseptörlerinin farelerin korteksindeki piramidal nöronlarda, presinaptik aksonlarda ve daha az miktarda GABAerjik internöronlarda yer aldığı bildirilmiştir (Yüksel ve ark., 2010). Reseptör otoradyografisi çalışmaları, 5-HT_{2A} reseptörünün birçok ön beyin bölgesinde, özellikle kortikal bölgelerde, kaudat çekirdek, akumbens çekirdek, olfaktor tüberkülü ve hipokampüste bulunduğunu göstermiştir. 5-HT_{2A} hem kemirgenlerde hem de insan dokularında, vasküler, üriner, gastrointestinal ve uterin düz kaslarında kasılmaya neden olur, trombosit agregasyonunu ve kılcıl geçirgenliğini regüle eder. 5-HT_{2A} reseptörü aktivasyonunun bazı beyin bölgelerinde nöronal stimülasyona neden olduğu bilinmektedir (Lopez-Gimenez ve ark., 1997). 5-HT_{2B} reseptörü, 2q36-2q37.1 kromozomunda bulunur ve sıçanın gastrik fundusunun kasılmasını ve nitrik oksit salınımı ile sıçanda endotel ve kedide juguler venlerin gevşemesini düzenler (Choi ve Maroteaux, 1996). 5-HT_{2B} reseptörü mRNA'sı kobayların, sıçanların ve farelerin kolonunda ve ince bağırsağında bulunmuştur. Baskın olarak düz kas hücrelerinde bulunur. 5-HT_{2B} reseptörünün uyarılması, sıçanlarda ve insanlarda, fosfotidilinositol hidrolizine neden olur. 5-HT_{2C} reseptörü ağırlıklı olarak koroid pleksusta ve küçük miktarlarda serebral korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigrada bulunur. 5-HT_{2C}, Xq24 kromozomu üzerinde bulunur. 5-HT_{2C} reseptörünün aktivasyonu, koroid pleksustaki fosfolipaz C aktivitesini artırır. Ek olarak, reseptör aktivasyonunun sıçanlarda priform korteksindeki piramidal nöronları depolarize ettiği düşünülmektedir. 5-HT_{2C} reseptörü aktivasyonunun, hipolokomozis, hipofaji, anksiyete, ereksiyon ve hipertermi gibi davranışsal tepkiler ürettiği de

kaydedilmektedir (Wirth ve ark., 2017).

5-HT₃ reseptörlerinin iki alt birimi, 5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olarak tanımlanmıştır. 5-HT₃ reseptörü periferde enterik sinir sisteminde, MSS'de hipokampus, neokorteks, amigdala, hipotalamus ve beyin sapında yer almaktadır. 5-HT₃ reseptörü agonistlerinin, somatodendritik dopamin salınımını uyardığı, antagonistlerinin ise ventral tegmental alanda dopamin nöronlarının aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir.

Reseptör bağlanma çalışmaları, 5-HT₄ reseptörünün, striatum, bazal ganglionlar ve nükleus akumbens gibi sıçan beyninin dopamin fonksiyonuyla ilişkili bölgelerinde yoğunlaştığını göstermektedir. 5-HT₄ reseptörleri substantia nigra'nın GABAerjik uzantılarında ve GABAerjik veya kolinerjik ara nöronlarda bulunur. Bu reseptör G proteini ile fonksiyonel olarak ilişkilidir. 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonunun nöronal uyarılabilirliği arttırdığı ve elektrofizyolojik olarak tespit edilebilecek repolarizasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir.

5-HT₅ reseptörü, 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} olarak tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminde, özellikle serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebellumda yaygın olarak bulunur. Genetik çalışmalar, 5-HT_{5A} reseptör genindeki polimorfizmin şizofrenide potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

5-HT₆ reseptörü, 5-HT₅ reseptörü gibi sıçan cDNA'sında saptanmıştır ve G-proteinine bağımlı bir reseptördür. İnsanda ve sıçanda 5-HT₆ reseptörleri, striatum, amigdala, nükleus akumbens, hipokampus, korteks ve olfaktor tüberkülünde bulunmaktadır (Palacios, 2016).

5-HT₇ reseptörü kobay, sıçan, fare ve insan cDNA'sında saptanmıştır. Dört farklı 5-HT₇ reseptörü izoformu bulunmaktadır, bunlar 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B}, 5-HT_{7C}, 5-HT_{7D} olarak tanımlanmıştır. Bu reseptörler özellikle hipokampal aktivite, öğrenme, hafıza, sirkadiyen ritim ve ruhsal durum ile ilişkilidir. Şizofreni tanısı alan hastalarla yapılan çalışmalar, 5-HT₇ reseptörlerinin azaldığını, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında kortekste 5-HT₇ reseptörlerinin arttığını göstermiştir (Dean ve ark., 2006).

Seçici Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri (SSRI)

5-hidroksitriptamin olarak da adlandırılan serotonin, triptofan isimli bir esansiyel aminoasit tarafından sentezlenir. L-triptofan'ın triptofan hidroksilaz

aracılığıyla hidroksilasyonu ile 5-hidroksitriptofan üretilir. Bu adım, p-klorofenilalanin (PCPA) ve p-kloramfetamin tarafından inhibe edilen serotonin sentezinin hız sınırlayıcı aşamasıdır. Bu maddeler, karsinoid sendromunda serotonin seviyesini azaltmak için deneysel olarak kullanılmıştır. Serotonin, 5-hidroksitriptofanın dekarboksilasyonundan aromatik amino asit dekarboksilaz enzimi ile oluşturulur. Serotonin sinaps aralığından serotonerjik nöron terminaline geri alınır, monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi tarafından hızla inaktive edilir veya depolanır. Kanda triptofan düzeyi yükseldikçe, beyindeki serotonerjik nöronlarca sentezlenen serotonin düzeyi de artar. Serotonerjik reseptörler, 5-HT1'den 5-HT7'ye kadar toplam 7 reseptör türünden oluşmaktadır ve bazıları, 5-HT1A, 5-HT1B gibi kendi alt reseptör gruplarına sahiptir. 5-HT3 reseptörü türü dışındakilerin tümü, G proteini yoluyla adenilat siklaz, fosfoinositol veya potasyum kanalları ile bağlantılı membran reseptörleridir ve sadece 5-HT3'ler iyon kanalı reseptör özelliğindedir (Özdemir ve Kocabaşoğlu, 2007).

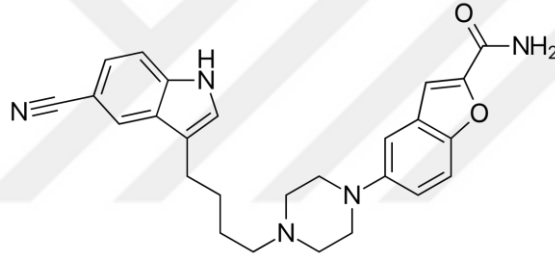
Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (prokonvülsif etkinlik), antikolinerjik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksisite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla yapılan sistemli araştırmalar sonucu trisiklik-olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Ancak bunların hepsi değil, sadece bazıları yukarıda sayılan hedeflere ulaşmıştır. Daha sonra SSRI'ler tıbbi kullanıma girmiştir; bunlar yukarıdaki hedeflere genellikle en yaklaşmış ilaçlardır. Ancak antidepresan etkililikleri, trisiklik antidepresanlarınkinden fazla değildir ve tedaviye başladıktan sonra depresyonun düzelmeye başlaması daha çabuk (2-3 haftadan önce) olmaz; ancak onlardan daha güvenlidirler. Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri, tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter (örneğin noradrenalin ve dopamin) sistemlerine dokunmadan serotonin geri-alımını çok güçlü bir şekilde bloke ederler. Depresyon tedavisinden başka, bazıları obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, jeneralize anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi gibi "anksiyete bozuklukları grubu" psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılırlar. Farmakolojik etki profilleri, serotonerjik aşırımı selektif olarak etkilemeleri ve yan tesirleri dışında, trisiklik antidepresanlarınkine benzer. Uzun süre uygulamadan sonra doz yavaş olarak azaltılmak suretiyle kesilmelidir; aksi takdirde orofasiyal distoniler gibi ekstrapiramidal bozuklukları da kapsayan ciddi kesilme sendromu ortaya çıkabilir (özellikle paroksetin

ile). MAO inhibitörleriyle etkileşirler; trisiklik ilaçların aksine iştahı azaltabilirler (Kayaalp, 2012).

Huzursuzluk, motor hareketlerde değişim, cinsel fonksiyon bozuklukları, diyare gibi yan etkileri olabilir. Özellikle ek medikal hastalıkları olanlarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşmelere dikkat edilmelidir (Örsel, 2004).

Vilazodon

Vilazodon trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlardan farklı yeni bir oral antidepresandır. Kapalı formülü $C_{26}H_{27}N_5O_2$, açık formülü “5-[4-[4-(5-Siyanoindol-3-il)butyl]-1-piperazinil]-2-benzofurankarboxamid”, molekül ağırlığı 441,524 g/mol olarak tanımlanmıştır (Şekil-5). Vilazodon yetişkinlerde majör depresif bozukluğun tedavisi için Ocak 2011 'de onay almıştır (Faquih ve ark., 2019).



Şekil 5. Vilazodonun molekül yapısı.

Vilazodon, seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profiline sahip olan yeni bir antidepresandır ve bu nedenle bir SPARI olarak kabul edilmiştir. Vilazodon alımı, 5-HT_{1A} otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonunun aşırı aktifleşmesine neden olmadan, bu reseptörlerde sadece kısmi bir agonist olarak etki ederek 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşmasına neden olabilir. Buna ek olarak, vilazodon 5-HT_{1A}'ya a 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı duyarsızlaşmasına katkıda bulunan serotoninden daha uzun süre yüksek afiniteyle bağlanır. Doğal olarak, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşması, etkinin daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olabilir. SSRI özellikleri ve aktifleştirici 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörleri ile sinerjik olan vilazodon, daha fazla etkinliğe yol açan daha fazla serotonin salınımı sağlayabilir (Wang ve ark.,

2016).

Vilazonun dünyada yaygın olarak reçete edilmesine karşın, epilepside kullanımı ile ilgili henüz deneysel bir çalışma yapılmamıştır ve iki olgu sunumu dışında literatür verisi bulunmamaktadır (McKean ve ark., 2015; Carstairs ve ark., 2012).

Belirtilen nedenlerden dolayı vilazonun epilepsi üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır.

Çok sayıda antidepresan mevcut olmasına rağmen, MDB'li hastaların % 30'undan fazlasında yeterli rahatlama sağlanamamaktadır. SSRI ve selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi geleneksel antidepresanların sahip olduğu diğer önemli yan etkiler, güvenlik ve tolere edilebilirlik sorunları yanında, başlangıç ve tedavi arasındaki terapötik gecikme sorunları (yaklaşık 2-4 hafta), cinsel işlev bozuklukları olarak sıralanabilir. Bu nedenle, geleneksel antidepresanın yukarıdaki engellerinin üstesinden gelmek için ek yeni antidepresanlara ihtiyaç vardır (Wang ve ark., 2016).

Depresyonun monoamin hipotezi, on yıldan uzun bir süredir tartışma konusu olmuştur. Monoaminlerin ötesinde bir mekanizma sağlamak için, glutamat reseptörlerini hedef alan, nöroplastisiteyi teşvik eden, kolinerjik iletimi modüle eden ve nöroenflamasyon ve gama-bütirik asit (GABA) iletimini güçlendiren çeşitli potansiyel ajanlar test edilmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların hiçbiri henüz bir antidepresan olarak başarılı bir şekilde geliştirilememiştir, bu yüzden neredeyse mevcut tüm antidepresanlar monoamin teorisine dayanmaktadır. Bu nedenle, antidepresanların etki mekanizması kaçınılmaz olarak çoklu monoamin taşıyıcılardan/reseptörlerinden (Monoamin inhibitörleri ve Trisiklik antidepresanlardan) önce selektife (SSRI / SNRI) ve daha sonra da çoklu selektife geçmiştir. Bu bakımdan, 2011'de majör depresif bozukluğun (MDB) tedavisi için FDA onayı alan bir antidepresan olan vilazonun ortaya çıkışı, tam zamanında olmuştur. Çünkü vilazon seçici olarak çoklu monoamin taşıyıcılarını veya reseptörlerini hedef alan ilk antidepresanlardan biridir. Vilazonun, 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonist profili ile seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü içerdiği bilinmektedir.

Vilazonun aktivitesi temel olarak ana ilaç molekülüyle ilgilidir ve farmakokinetik dozları 5 ila 80 mg arasındadır. Vilazon temel olarak hepatik (CYP3A4) sistemi ile metabolize olur, bu nedenle dozu, ketokonazol gibi güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanıldığında 20 mg/gün'e

düşürülmelidir. Vilazodonun farmakokinetiği, 20 mg'lik tek bir oral vilazodon dozunun ardından hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle, hafif, orta ya da şiddetli karaciğer yetmezlikli majör depresif bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Boinpally ve ark., 2015).

Tablo 5. Vilazodon'un genel özellikleri. (C_{maks} : maksimum plazma vilazodon konsantrasyonu, $t_{1/2}$: Terminal eliminasyon yarı ömrü, T_{max} : C_{maks} 'ın oluşma zamanı EAA: Eğri altında kalan alan).

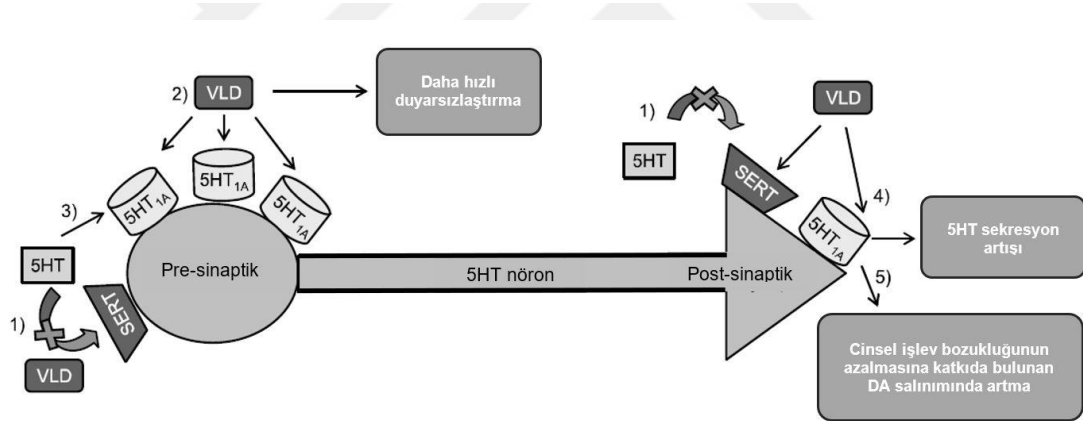
Farmakokinetik	
C_{maks} (ng/mL)	156
T_{max} (saat)	4-5
$t_{1/2}$ (saat)	25
Gıda ile mutlak biyoyararlanım (%)	72
Proteine bağlanma (%)	96-99
Kararlı durum konsantrasyonuna kadar geçen süre (gün)	3
Ana metabolizma	Hepatik (CYP 3A4)
Önemli ilaç-ilaç etkileşimi	
Güçlü 3A4 inhibitörleri	Vilazodonun C_{max} ve EAA (AUC) değerleri % 50 artar
Doz ve kullanım	
Önerilen günlük doz	40 mg/gün (yemekle birlikte)
Özel popülasyonda kullanım	
Çocuk	Tanımlanmamış
Yaşlı	Tanımlanmamış
Karaciğer yetmezliği	Doz ayarlaması gerekmez
Hamilelik	Kategori C
Böbrek yetmezliği	Doz ayarlaması gerekmez

Vilazodonun ilk önerilen günlük dozu 10 mg/gün'dür. Gastrointestinal rahatsızlığı önlemek için doz 3 hafta içerisinde kademeli olarak 40 mg/gün'e

yükseltilmelidir. Vilazodonun çocuklarda, ergenlerde veya yaşlılarda kullanımı hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Vilazodonun genel bilgileri Tablo-5'te özetlenmiştir.

Etki Mekanizması

Vilazodon, benzersiz etki mekanizmasına sahiptir, çünkü 5-HT geri alımını ($IC_{50} = 1.6 \text{ nM}$) sadece güçlü ve seçici bir şekilde inhibe etmez, aynı zamanda selektif olarak yüksek afiniteli 5-HT_{1A} reseptörlerine de bağlar ($IC_{50} = 2.1 \text{ nM}$). Vilazodonun afinitesi, 5-HT geri alım bölgesi ($K_i = 0.1 \text{ nM}$) için norepinefrin ($K_i = 56 \text{ nM}$) veya dopamine ($K_i = 37 \text{ nM}$) göre çok daha yüksektir. Bu nedenle, vilazodon seçici bir serotonin geri alım inhibitörü artı 5-HT_{1A} kısmi agonisti olarak kabul edilir ve bir SPARI olarak karakterize edilmiştir. Vilazodonun etki mekanizmasını geliştirmeden önce, 5-HT_{1A} reseptörlerinin depresyondaki karmaşık rolünü anlamak önemlidir (Şekil-6).



Şekil 6. Vilazodonun etki mekanizması. 1) Vilazodon, SERT' i bloke ederek ekstra nöronal serotonini artırabilir. 2) Vilazodon, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinde sadece kısmi bir agonist olarak hareket ederek 5-HT_{1A} otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonunun aşırı aktivasyonuna neden olmadan 5-HT_{1A} otoreseptörleri daha hızlı bir şekilde duyarsızlaştırabilir. 3) Vilazodon, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı duyarsızlaştırılmasına katkıda bulunan serotoninden daha uzun bir afinite ile 5-HT_{1A}'ya bağlanır. 4) Vilazodon, 5-HT_{1A} post-sinaptik reseptörleri aktive ederek 5-HT'yi artıracak ve SSRI özellikleriyle sinerjistik olarak, daha çok etkinliğe yol açan daha fazla serotonin salınımı sağlayacaktır. 5) 5-HT_{1A} post-sinaptik reseptörlerinin aktive edilmesi, cinsel işlev bozukluğunun azalmasına katkıda bulunan dopamin salınımını artırır. VLD: Vilazodon, DA: Dopamin, 5HT: Serotonin, SERT: Serotonin taşıyıcı, SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü (Wang ve ark., 2015).

Etki mekanizmasını anlamak için pre ve postinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin serotonin döngüsünde zıt rolleri olduğu gerçeğini gözden geçirmek çok önemlidir;

1- Raphe çekirdeklerinde bulunan pre-sinaptik 5HT_{1A} reseptörleri (otomatik alıcılar) → aktivasyonu serotonin salgılanmasında azalmaya neden olur → kronik stimülasyon ile duyarsızlaştırılabilir

2- Hipokampüste bulunan post-sinaptik 5HT_{1A} reseptörleri → aktivasyonu serotonin salgılanmasına neden olur → kronik stimülasyon ile hassaslaşmaz

3- Bir antidepresanın bir etki göstermesi için, → ekstra nöronal serotoninin artırılması gerekir → sonuçta presinaptik otoreseptörlerin duyarsızlaştırılması + postsinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu → serotonin salınımının artmasına neden olur

SSRI olan geleneksel bir antidepresan, akut bir şekilde uygulandığında, ekstra-nöronal serotoninin artırılmasına neden olan serotonin taşıyıcıları bloke edilecektir. Bununla birlikte, 5-HT miktarı, nöronal negatif feed-back mekanizmalarını başlatan pre-sinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörleri uyaran 5-HT'nin artması nedeniyle azaltılacaktır. Bu negatif geri besleme mekanizmasının terapötik gecikmeye neden olduğu bilinmektedir, çünkü otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonu ve 5-HT_{1A} otoreseptörünün SSRI ile regülasyonun üstesinden gelmek için minimum 2-4 hafta gerekir (Faquih ve ark., 2019).

Bu bakımdan Stahl, vilazodonun SPARI özelliğine sahip olduğunu, daha hızlı etki başlangıcı, daha yüksek etkinlik ve daha iyi tolere edilebilirlik, özellikle daha düşük cinsel yan etkiler olmak üzere üç potansiyel faydası bulunduğunu belirtmiştir (Stahl, 2014).

Vilazodon, SERT ablukası yoluyla serotonin geri alımının seçici inhibisyonu yoluyla serotonerjik aktiviteyi artırır. Bu etki, 5-HT_{1A} reseptörlerinde kısmi agonist aktivite nedeniyle daha da yoğunlaşmaktadır. Vilazodon alımı, 5-HT_{1A} otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonunun, bu alıcılarda sadece kısmi bir agonist olarak hareket ederek aşırı aktivasyonu ile sonuçlanmadan, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha büyük bir duyarsızlaştırılmasına neden olabilir. Ek olarak, vilazodon, 5-HT_{1A}'ya, serotoninden daha yüksek bir afinite ile bağlanır; bu, aynı zamanda, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı duyarsızlaştırılmasına ve hızlı etki başlangıcına katkıda bulunur. SSRI özellikleri ile sinerjistik olarak 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörleri aktive eden vilazodon, daha fazla etkinliğe yol açan daha fazla serotonin salınımı sağlayabilir. Son olarak, 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörlerinin aktivasyonu, dopamin salınımını da

arttırır, bu da cinsel işlev bozukluğunun azalmasına katkıda bulunabilir (Wang ve ark., 2016).

Bu birleşik aktivitenin tam etki mekanizması bilinmemektedir, ancak vilazodonun antidepresan etkisinin, serotoninin taşıyıcı tarafından serotoninin geri alımını inhibe ederek SSS'deki serotonerjik aktarımı uyaran asıl olarak SSRI aktivitesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. 5-HT_{1A} kısmi agonist aktivitesinin, pre-sinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaştırılmasını kolaylaştırarak antidepresan etkisini arttırdığı düşünülmektedir. SSRI'ların antidepresan etkisi gecikir, çünkü ortaya çıkan artan serotonin başlangıçta 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aracılık ettiği bir nöronal negatif feed-back mekanizmasını tetikler. Pre-sinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörleri (serotonin salgılanmasını azaltan), ancak sonradan duyarsızlaştırılmayan 5-HT_{1A} reseptörleri (serotonin salgılanmasını arttıran) antidepresan etkisiyle ilişkili olduğu tahmin edilen artmış serotonin seviyelerine yol açar. Vilazodon gibi 5-HT_{1A} kısmi agonistlerinin, pre-sinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha büyük bir duyarsızlaştırma oluşturduğu ve böylece antidepresan aktivitesi ile ilişkili olduğu varsayılan serotonin seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir. Bu kavramlar ağırlıklı olarak *in vitro* ve hayvan modeli çalışmalarına dayanmaktadır (McCormack, 2015).

Erkek sıçanlarda paroksetin ile 2 hafta tedavisi ile cinsel işlev azalması saptanmış, ancak vilazodon tedavisi ile azalma görülmemiştir. Bu ilk veriler paroksetin'den vilazodona geçişin cinsel fonksiyonu iyileştirdiğini ve vilazodondan paroksetin'e geçişin cinsel fonksiyonu azalttığını göstermiştir. Paroksetin, paroksetin artı buspirone (kısmi 5-HT_{1A} agonisti) olarak değiştirildiğinde, cinsel işlev artmış, bu da 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonunun, erkek sıçanlarda SSRI'ların cinsel olumsuz etkilerini azalttığını ortaya koymuştur (Snoeren ve ark., 2014).

Vilazodonun sıçan beyin serotonin taşıyıcılarının ve reseptörlerinin seviyeleri (sayısı veya yoğunluğu) üzerinde paroksetin ve sitalopramdan farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Vilazodon serotonin taşıyıcı seviyelerinde daha küçük düşümlere neden olmuş ve 5-HT_{1A} reseptör seviyelerini düşürmüş, paroksetin ve sitalopram ise 5-HT_{1A} reseptör seviyelerini arttırmıştır. Buna karşılık, her üç ajanın da serebral kortekste 5-HT_{2A} reseptör seviyelerini seçici olarak arttırdığı belirlenmiştir (Oosting ve ark., 2016).

Yayınlanmış Randomize Klinik Çalışmalar

MDB'li hastalarda plasebo kontrollü, randomize, kontrollü vilazodon

çalışmalarından elde edilen verilere göre, Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) toplam puanının arttığı gösterilmiştir (McCormack, 2015).

SSRI ve kısmi 5-HT_{1A} reseptörü agonisti olan vilazodon, MDB'nin yetişkinlerde MDB tedavisi için 2011'de onaylanmıştır. MDB tedavisinde 8 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü pivot faz III çalışmalarından özellikle ikisi, vilazodonun onaylanmasını sağlamıştır. Bu araştırmalarda çalışmaya dahil etme kriterleri, MDD atakları ≥ 4 hafta ve < 2 yıl olan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDS) skoru ≥ 22 olan hastalardı. İlk çalışmada Rickel ve ark. (2009), 40 mg/gün kullanılan vilazodonun, MADRS, HDS, Klinik Global Etki İyileştirme Ölçeği (CGI-I) ve Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti Ölçeği (CGI-S) üzerinde, ortalama değişikliklerde plaseboya göre anlamlı, üstün etkinlik gösterdiğini bulmuşlardır. Ek olarak, 1. haftada MADRS ve HDS'de önemli farklılıklar gözlenmiştir (Rickels ve ark., 2009). Khan ve arkadaşlarının yaptığı ikinci çalışmada vilazodon, MADRS, HDS, CGI-I, CGI-S ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) toplam puanlarındaki **ortalama** puan değişikliklerinde, plasebo grubuna göre daha üstün bir sonuç göstermiştir (Khan ve ark., 2011).

Doz ve Kullanım: Vilazodon tabletler 10, 20 ve 40 mg olarak bulunur. Önerilen doz aralığı günde bir kez 20-40 mg'dir. Vilazodon, günde bir kez 10 mg başlangıç dozu ile başlayarak, yedi gün boyunca günde bir kez 20 mg olacak şekilde artırılmalıdır. Yedi gün sonra doz günde bir kez 40 mg'a yükseltilebilir. Vilazodonun yiyeceklerle alınmaması sistemik biyoyararlanımı etkiler ve yetersiz ilaç seviyeleri nedeniyle klinik etkinliği azaltır (Wang ve ark., 2016).

Oral uygulamayı takiben vilazodon doruk konsantrasyonuna medyan olarak 4-5 saatte ulaşır. Vilazodonun mutlak biyoyararlanımı yiyeceklerle birlikte uygulandığında % 72'dir. İlaç aç karına uygulandığında plazma konsantrasyonu % 50 azalabilir, bu durum efikasitenin azalmasına neden olabileceğinden vilazodonun besinlerle birlikte alınması önerilmektedir. İlacın alınmasını izleyen 7 saat içerisinde kusma meydana gelirse, absorpsiyon yaklaşık olarak % 25 azalır. Bununla birlikte, replasman dozu uygulanması gerekli değildir (Faquih ve ark., 2019).

Farmakokinetik: Vilazodon doza orantılı bir farmakokinetik aktiviteye (5-80 mg) sahiptir. Uygulamadan dört ila beş saat sonra en yüksek konsantrasyona ulaşır ve 25 saatlik

bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Yaygın bir şekilde dağılmıştır ve % 96-99 protein bağlıdır. Vilazodon, her iki sitokrom P450 (CYP) yolakları (ana: CYP3A4, küçük: CYP2C19 ve CYP2D6) ile yoğun şekilde metabolize edilir, az miktarda değişmemiş ilaç idrardan (% 1) ve dışkıdan (% 2) atılır. İlacın yarı ömrü yaklaşık 25 saattir (Yu ve ark., 2011).

İlacın terapötik etkisi büyük oranda ana bileşiğe bağlıdır. Kararlı duruma yaklaşık olarak 3 günde ulaşır. İlişkili primer izoenzim CYP3A4'tür ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı uygulama sonucunda plazma vilazodon konsantrasyonları % 50 artabilir. Benzer şekilde, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında ilacın eliminasyonu artabilir. CYP2C19 ve CYP2D6 minör metabolik yollardır. İn vitro veriler CYP1 A2, CYP2A6, CYP2C9 ve CYP2E1 'nin vilazodonun metabolizmasına minimal düzeyde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Yu ve ark., 2011).

Vilazodon ile eş zamanlı olarak CYP2C19 veya CYP2D6 inhibitörlerinin kullanılmasının plazma vilazodon konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmez. Sağlıklı bireylerde yapılan bir araştırmada vilazodonun CYP2C19'un minör bir indükleyicisi olabileceği bildirilmekle birlikte, üretici tarafından gerçekleştirilen *in vitro* testler bu verileri desteklememektedir. İn vitro olarak, vilazodon orta derecede bir CYP2D6 inhibitörüdür; bununla birlikte *in vivo* veriler ilacın CYP2D6 substratlarının plazma konsantrasyonlarını klinik olarak anlamlı şekilde değiştirmeyeceğini düşündürmektedir. İn vitro olarak, vilazodon orta derecede bir CYP2C19 inhibitörüdür; CYP2C8'in de inhibe edilmesi olasıdır. Vilazodonun CYP1A1, CYP1 A2, CYP2A6, CYP286, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 veya CYP3A5'i indüklediği düşünülmektedir (Yu ve ark., 2011).

Boinpally ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışma dizisi, CYP3A4 inhibisyonunun veya indüksiyonunun vilazodonun farmakokinetiği üzerindeki etkisini tanımlamıştır. Ortalama vilazodona maruz kalma EAA'sı, ketokonazol ile birlikte verilirse % 42-51'den artmış; bununla birlikte, bir CYP3A4 indükleyicisi olan vilazodon ve karbamazepin XR'nin birlikte tatbik edilmesi, ortalama kararlı vilazodon maruziyetini % 45 oranında azaltmıştır. Sonuçlar, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde verildiğinde % 50'ye varan oranda vilazodon dozu azalmasının göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir; bunun yanında vilazodon dozunun, en fazla 80 mg/gün'e kadar artırılması, güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte verildiğinde dikkate alınmalıdır (Boinpally ve ark., 2014).

Tablo 6. Vilazodon çalışmalarının süresi, demografik özellikleri ve doz aralıkları (Faquih ve ark., 2019). (ÇK: Çift kör, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma)

Çalışmalar	Dizayn	Gruplar (n)	Süre (hafta)	Yaş (yıl)	Doz aralığı (mg)
Rickels K ve ark., 2009	RKÇ	Vilazodon = 198	8	18-65	40
	ÇK	Plasebo = 199			
Khan A ve ark., 2011	RKÇ	481	8	18-70	40
	ÇK				
Boinpally R ve ark., 2014	RKÇ	Vilazodon ve Ketokonazol = 37	8	18-60	5-10
		Vilazodon ve Karbamazepin = 30			40
Croft HA ve ark., 2015	RKÇ	Vilazodon = 253	8	18-70	50
	ÇK	Plasebo = 252			
Matthews M ve ark., 2015	RKÇ	Vilazodon 20 mg = 292	10	32-76	20-40
	ÇK	Vilazodon 40 mg = 291		18-70	
		Sitalopram 40 mg = 289			
		Plasebo = 290			
Rele S ve ark., 2015	RKÇ	Vilazodon 10 mg = 20	8	18-65	10-40
	ÇK	Vilazodon 20 mg = 20			
		Vilazodon 40 mg = 20			
Grant JE, ve ark., 2017	RKÇ ÇK	Çalışma 1: Sitalopram 20 mg = 79	12	18-60	40
		Çalışma 2: Sitalopram 40 mg = 23			
		Çalışma 2: Vilazodon 40 mg = 19			

Klinik Kullanım

Bir araştırmada, MDB'li 79 erişkin, altı hafta boyunca 20 mg/gün sitalopram verilerek açık etiketli bir çalışmaya dahil edilmiştir (Grant ve ark., 2017). Altı haftalık bir sitalopram 20 mg kullanımından sonra semptomatik hastalara, 40 mg/gün gibi yüksek sitalopram dozu veya 40 mg/gün vilazodon rastgele verilmiştir. Her iki grup da tüm sonuç ölçütlerinde düşüş göstermiştir, ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo-6, katılımcıların örneklem büyüklüğü, süre, dozlar ve yaş aralıkları dahil yapılan çalışmaların özelliklerinin bir özetini göstermektedir. Tablo-7'de ise bu çalışmalar için klinik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 7. Vilazodon çalışmalarının klinik sonuçlarının özeti (Faquih ve ark., 2019)

Çalışmalar	Klinik Sonuçlar
Rickels K ve ark., 2009	Vilazodon ile tedavi edilen hasta plaseboya göre daha yüksek yanıt aldı.
Khan A ve ark., 2011	Vilazodon, depresif belirtilerde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme sağladı.
Boinpally R ve ark., 2014	Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile % 50 oranında vilazodon azaltımı gerekir.
	Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile en fazla 80 mg vilazodon dozu.
Croft HA ve ark., 2015	Vilazodon için 40 mg/gün kullananlarda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu.
Matthews M ve ark., 2015	Vilazodon 20/40 mg ve sitalopram 40 mg etkinlik ve tolere edilebilirlikte plaseboya kıyasla eşitti.
Rele S ve ark., 2015	Depresyon ölçümlerinde başlangıçtan itibaren çalışmanın sonuna kadar belirgin bir düzelme vardı.
Grant JE ve ark., 2017	Düşük dozda bir sitalopramın ilk cevap vermeyenleri, daha yüksek bir sitalopram dozuna veya vilazodona yanıt verme olasılıkları eşit görünmektedir.

Güvenlik ve Tolere Edilebilirlik

Yan etkilere bağlı bırakma oranları vilazodon grubunda plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. En sık yan etkiler kusma, bulantı, ishal, uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi ve ağız kuruluğu olarak saptanmıştır (Rele ve ark., 2015). Farklı tedavi grupları arasında vital bulgularda, laboratuvar test sonuçlarında, ağırlıkta veya EKG parametrelerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Kısa süreli çalışmalarda intihar düşünceleri ve davranışlarıyla klinik olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Matthews ve ark., 2015).

Bir çalışmada, vilazodonun güvenliği plasebo ile karşılaştırılmış ve sitalopram aktif kontrol olarak dahil edilmiştir. Hem vilazodon hem de sitalopram genel olarak iyi tolere edilmiştir (Croft ve ark., 2014). Kusma ve uyuklama insidansı, vilazodon 40 mg/gün grubunda, vilazodon 20 mg/gün grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Genel olarak, cinsel işlevsellik ile ilgili yan etki insidansı, plaseboya göre aktif tedavi gruplarında daha yüksek bulunmuş ve sitalopram grubunda daha sık görülmüştür. Vilazodon gruplarında hiçbir hasta cinsel yan etkileri nedeniyle ilacı bırakmamıştır (Matthews ve ark., 2015). Aniden kesilme veya doz azaltma, disforik ruh hali,

huzursuzluk, ajitasyon, baş dönmesi, duyuusal rahatsızlıklara yol açabilmektedir (Faquih ve ark., 2019).

Özel Popülasyonlarda Kullanım

Karaciğer Bozukluğu: Hafif ve orta düzeyde karaciğer bozukluğu vilazodon klirensini etkilemez. Bu nedenle, bu hasta popülasyonları için önerilen herhangi bir doz ayarlaması yoktur. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda vilazodon ile ilişkili araştırma yapılmamıştır.

Böbrek Bozukluğu: Hafif ve orta düzeyde böbrek bozukluğu vilazodon klirensini etkilemez. Hafif, orta düzey ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar için önerilen herhangi bir doz ayarlaması yoktur.

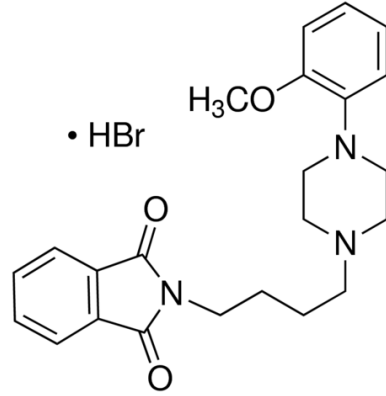
Yaşlılar: Bir farmakokinetik araştırmanın sonuçları vilazodonun farmakokinetiğinin yaşlılar ve genç yetişkinlerde benzer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, yaşa göre önerilen herhangi bir dozaj ayarlaması yoktur.

Cinsiyet Farklılıkları: Vücut ağırlığına göre ayarlama yapıldıktan sonra, sistemik vilazodon maruziyeti üzerine cinsiyetin etkisi yoktur. Bu nedenle, cinsiyete göre önerilen herhangi bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Gebelik: Gebelikte Kategori C olarak tanımlanan vilazodonun sıçanlarda gelişimsel toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir, ancak hayvan çalışmalarında teratojenite bildirilmemiştir. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş bir vilazodon çalışması henüz yapılmamıştır, bu durum potansiyel yararların ve tedavi risklerinin dikkatli bir şekilde analiz edilmesini gerektirir (Faquih ve ark., 2019).

2.2.4. NAN-190

NAN-190, bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir madde ve araştırma kimyasalıdır (Şekil-7). Molekül ağırlığı 474.399 g/mol' dür. Açık formülü (2-[4-[4-(2-methoxyphenyl) piperazin-1-yl]butyl]isoindole-1,3-dione;hydrobromide), kısa formülü $C_{23}H_{27}N_3O_3 \cdot HBr$ olarak tanımlanmıştır (National Center for Biotechnology, 2019).



Şekil 7. NAN-190'ın molekül yapısı.

NAN-190'ın ilk seçici 5-HT_{1A} reseptörü antagonisti olduğu öne sürülmüştür. Uyarıcı antagonizma çalışmalarında, NAN-190'ın 8-OH-DPAT'a uygun davranışsal tepki vermediği ve 8-OH-DPAT'ın etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. NAN-190, 8-OH-DPAT tarafından üretilen 5-HT davranış sendromunu antagonize eder. NAN-190 tarafından üretilen antagonizmin *in vivo* olarak ortaya çıkarıldığından emin olmak için, 5-HT_{1A} reseptörlerinde rekabetçi inhibisyonun doğrudan etkisinden kaynaklandığını göstermek için *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, NAN-190'ın saf bir 5-HT_{1A} reseptör antagonisti veya kısmi bir agonisti olup olmadığını belirlemek için kobayların hipokampusunda forskolinle uyarılmış adenilil siklaz çalışmaları yapılmıştır. Bunun yanında, [³H] NAN-190'ın 5-HT_{1A} reseptörlerinde bir antagonist etkileşimi ile uyumlu özellikler gösterip göstermeyeceğini belirlemek için radyoligand bağlanma çalışmaları yapılmıştır. 5-CT, 5-HT ve 8-OH-DPAT, forskolin ile uyarılmış adenilil siklaz aktivitesini inhibe etmede kuvvetli bulunmuştur. Bu, adenilil siklazın 5-HT_{1A} reseptör aracılı inhibisyonu ile tutarlıdır. NAN-190'ın, forskolin ile uyarılmış adenilil siklaz aktivitesi veya bazal adenilil siklaz aktivitesi üzerinde hiçbir aktivite göstermediği kaydedilmiştir (Rydelek-Fitzgerald ve ark., 1990).

Ek olarak, mikrodializ çalışmaları, NAN-190'ın, ilacın somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörler üzerindeki agonist etkisine atfedilen bir eylem olan ventral hipokampusta 5-HT salımını azalttığını göstermiştir (Hjorth ve Sharp, 1990).

Birkaç merkezi 5-HT₁ serotonin reseptörü türünden, en iyi çalışılan 5-HT_{1A} reseptörleridir. Bazı beta-adrenerjik antagonistler, özellikle propranolol ve pindolol, 5-HT_{1A} antagonistleri gibi davranan çok az ajan arasındadır. 5-HT_{1A}-seçici agonisti 8-OH-DPAT tarafından üretilen, ayırt edici uyarıcı etkileri dahil olmak üzere çeşitli etkileri engelleyebilirler. Ne yazık ki, bu ajanlar 5-HT_{1A} bölgelerine göre beta-adrenerjik

bölgeler için 20-50 kat bir seçicilik ile bağlanır ve 5-HT_{1A} bölgelerine yakınlıklarına benzeyen 5-HT_{1B} bölgeleri için bir afinite gösterir. Ayrıca, varsayılan 5-HT_{1B} agonisti TFMPP'yi salinden ayırt etmek üzere sıçanlar kullanılarak yapılan ilaç diskriminasyon çalışmalarında, hem propranolol hem de pindololün, NAN-190'ın 5-HT_{1B} agonist karakterine sahip olduğunu düşündüren uyarıcı etkilerini taklit ettiğini gösterilmiştir (Glennon ve arkadaşları, 1988a).

Elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen ön sonuçlar, bu ajanların bazılarının 5-HT_{1A} antagonist özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu ajanlardan biri olan NAN-190, [³H] 8-OH-DPAT etiketli hipokampal 5-HT_{1A} bölgelerinde yüksek afiniteyle (K_i = 0.58 nM) bağlanır. NAN-190 için bağlanma profili, [³H] WB 4101 etiketli alfa1-adrenerjik bölgeler için yüksek bir afiniteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, sadece 5-HT_{1B} ve D2 dopamin bölgeleri için düşük bir afiniteye sahiptir. 5-HT₂, 5-HT_{1D}, D1 dopamin ve beta-adrenerjik bölgeler için de düşük bir afinite vardır ve esasen muskarinik, opiat ve kalsiyum kanalı bölgeleri için afinite göstermemektedir. Dolayısıyla, adrenerjik bölgelerde yüksek afinitesi dışında, NAN-190, incelenen diğer bölgelere göre 5-HT_{1A} bölgeleri için 100 kat bir seçiciliğe sahiptir (Glennon ve ark. 1988) . Son yapılan çalışmalarda aynı zamanda α2-adrenerjik reseptörünü de güçlü bir şekilde bloke ettiğini göstermiştir (Foong ve Bornstein, 2009).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onayı alınan (OMÜ HADYEK/2017-35) çalışmamızda deneylerde, 180-240 gr. ağırlığında, 10-12 haftalık, 102 adet yetişkin erkek Wistar Albino suşu sıçan kullanıldı. Sıçanlar OMÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Hayvanlar merkezde, yem ve su kısıtlaması olmaksızın, doğal aydınlık-karanlık döngüsünde 12-16 haftalık oluncaya kadar yetiştirildi.

3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Hayvanlar intraperitoneal üretan (1.25gr/kg, i.p.) ile anesteziye alındıktan sonra 500 IU penisilin-G'nin kortekse (i.k) 2,5 mikrolitre hacimde, Hamilton mikroenjektör ile verilmesiyle epileptiform aktivite oluşturuldu.

Penisilin G Potasyum:

Moleküler formülü: $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

Moleküler ağırlığı: 372,48 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin distile suda 200 ünite/ μ l olacak şekilde çözüldü ve epileptiform aktivite oluşturmak için beyin korteksine 500 ünite penisilin uygulandı.

NAN-190 (Sigma N3529):

Moleküler formülü: $C_{23}H_{27}N_3O_3 \cdot HBr$

Moleküler ağırlığı: 474,399 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra veya etkileşim çalışmalarında uygulanan bir önceki maddeden 5 dk. sonra i.p. yolla uygulandı. Çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı.

5- hidroksitriptofan (Sigma H9772)

Moleküler formülü: $C_{11}H_{12}N_2O_3$

Moleküler ağırlığı: 220.22 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan 30 dk sonra serotonin öncülü olan 5-HTP, intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Çözücü olarak distile su kullanıldı.

Vilazodon (Sigma SML1098):

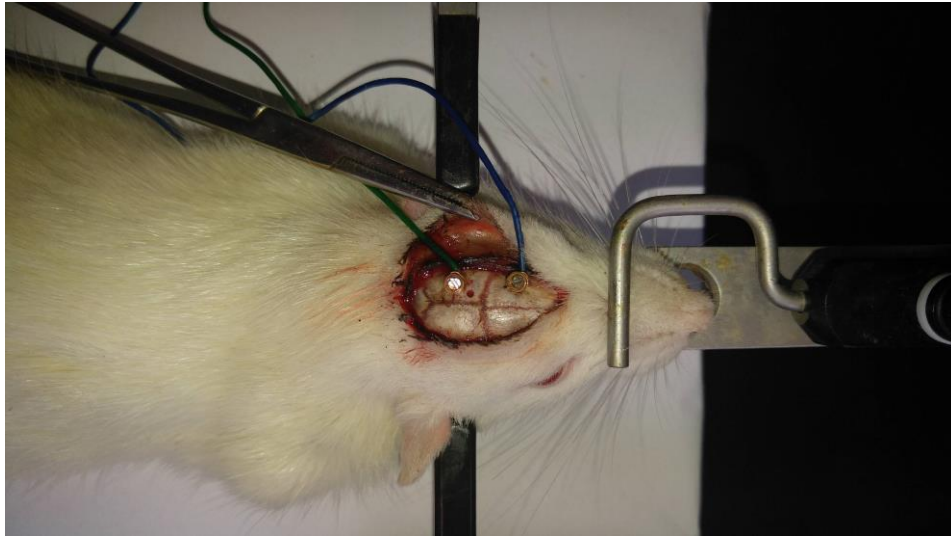
Moleküler formülü: $C_{26}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl$

Moleküler ağırlığı: 477,99 g/mol

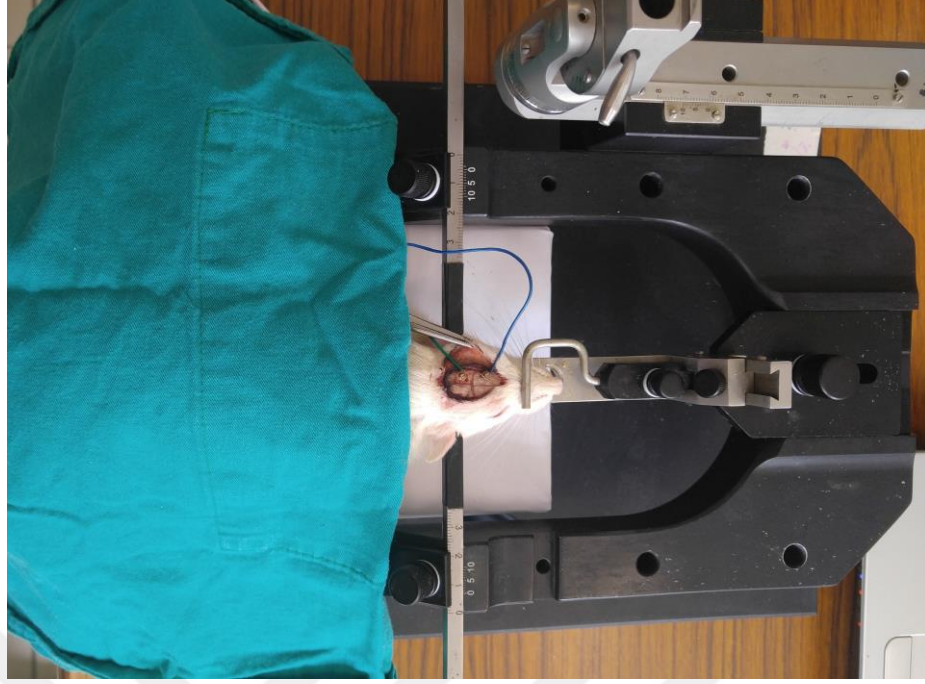
Uygulanma şekli: Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra vilazodon dozları (i.p.) olarak uygulandı. Çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı.

3.3. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları

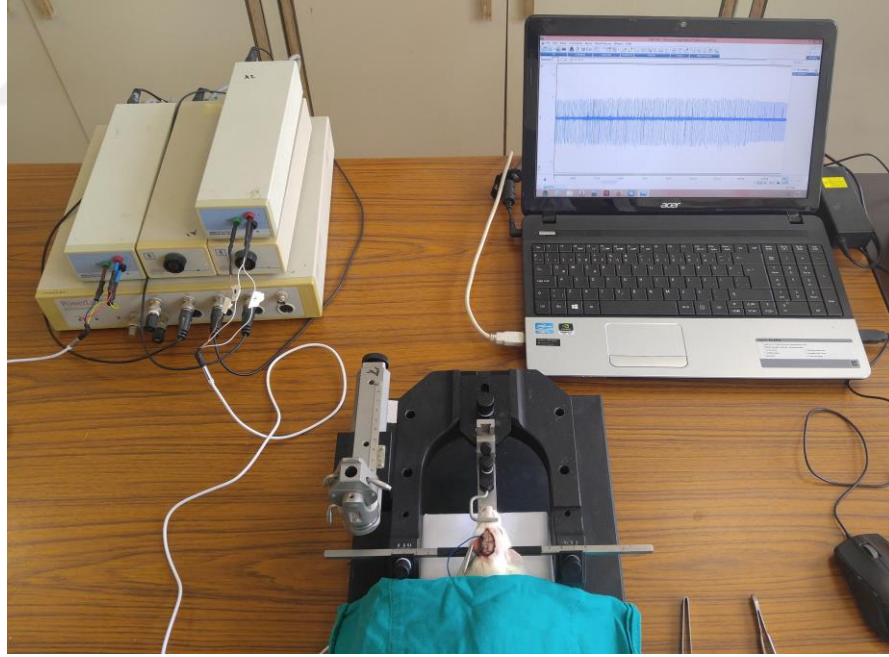
Sıçanlar deneyden 1 gün önce aç bırakıldılar ve yeni hazırlanmış % 25'lik 1,25 gr/kg (i.p.) üretan solüsyonu ile anesteziye alındılar. Anestezi altındaki sıçanların baş kısmı traş edildikten sonra stereotaksik cihaza sabitlendi. Spontan solunuma bırakılan hayvanların kafa derileri orta hattan rostro-kaudal doğrultuda ortalama 3 cm uzunluğunda bir insizyonla açıldı. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra eğer küçük kanamalar varsa bonewax (kemik mumu) (W810, ETHİCON) yardımıyla durduruldu. Daha sonra stereotaksik cihazla Bregma noktası referans alınarak 0,2 mm çapında 2 adet delik el drilli yardımıyla açıldı (Bregmadan 3 mm lateral, 4 mm rostral doğrultuda 1 delik; Bregmadan 3 mm lateral, 4 mm kaudal doğrultuda 1 delik). Açılan deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi. Vidalar vertikal yönde 1 mm derine ilerletildi. Daha sonra bu vidalara bakır teller sarılarak Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı. Toprak bağlantısı ise ekartasyon için kullanılan mosquitoya yerleştirildi (Şekil-8).



Şekil 8. Sıçan kafatası kemiği üzerindeki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra alınan görüntü.



Şekil 9. Sıçan kafatası kemiği üzerindeki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra enjeksiyon öncesi alınan görüntü.



Şekil 10. Kayıt anından bir görüntü.

Bregmanın 1,5 mm lateral, 1,5 mm kaudaline intrakortikal penisilin enjeksiyonu için bir delik daha açıldı (Şekil-9). Elektrotlar yardımıyla online olarak kaydedilen ECoG kayıtları deney bittikten sonra offline olarak analiz edildi (Şekil-10).

3.4. Deney Grupları

Deneyssel epilepsi oluşturmak için 500 IU (i.k.) penisilin G potasyum sıçanların beyin korteksine enjekte edildi. Epileptik aktivite üzerine etkilerini araştırmak için seçici bir serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti olan Vilazodon (0,625 mg/kg, 1,25mg/kg, 2,5mg/kg, 5 mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg dozlarda), serotonin öncülü 5-HTP (5- hidroksi triptofan, 50 mg/kg) ve 5-HT_{1A} reseptör antagonisti NAN-190 (0,5 mg/kg, 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, dozlarda) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

1. Kontrol Grubu (n=6): Herhangi bir madde verilmeden üç saat boyunca ECoG ile bazal aktivite kaydı alındı.

2. Penisilin (500 ünite i.k.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. yolla uygulandı ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.

3. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (0,625 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 0,625 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

4. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (1,25 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 1,25 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

5. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (2,5 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 2,5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

6. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (5 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

7. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (10 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 10 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

8. Penisilin (500 IU i.k.) + vilazodon (20 mg/kg i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra vilazodon 20 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

• Vilazodonun analiz sonucu intraperitoneal yoldan etkin dozunun 10 mg/kg olduğu tespit edildi ve ardından 5-HTP ve NAN-190 ile etkileşim dozları çalışıldı.

9. Penisilin (500 IU i.k.) + NAN-190 (0,5 mg/kg, i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra NAN-190 0,5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

10. Penisilin (500 IU i.k.) + NAN-190 (1 mg/kg, i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra NAN-190 1 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

11. Penisilin (500 IU i.k.) + NAN-190 (5 mg/kg, i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra NAN-190 5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

12. Penisilin (500 IU i.k.) + NAN-190 (10 mg/kg, i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra NAN-190 10 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

- Analiz sonucu NAN-190'nın etkin dozunun 5 mg/kg olduğu tespit edildi.

13. Penisilin (500 IU i.k.) + 5-HTP (50 mg/kg, ip) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk. sonra 5-HT 50 mg/kg, i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

14. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk. sonra vilazodon 10 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

15. Penisilin (500 IU i.k.) + 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) grubu + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra 5-HTP 50 mg/kg ve NAN-190 5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

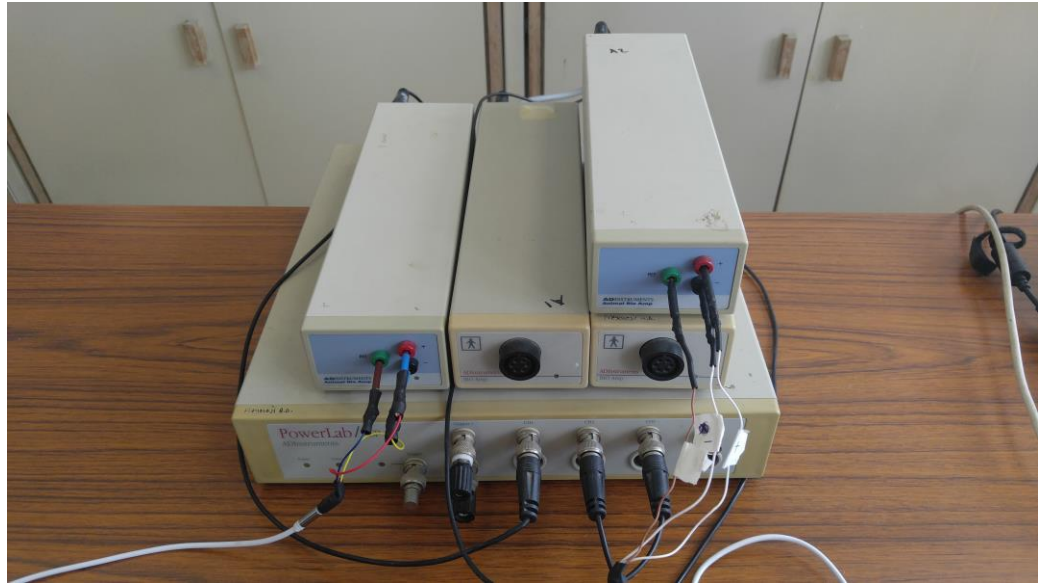
16. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk. sonra, vilazodon 10 mg/kg ve NAN-190 5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

17. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) grubu + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) grubu (n=6): 500 IU penisilin i.k. olarak uygulandıktan 30 dk. sonra, vilazodon 10 mg/kg, 5-HTP 50 mg/kg ve NAN-190 5 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve üç saat ECoG kaydı alındı.

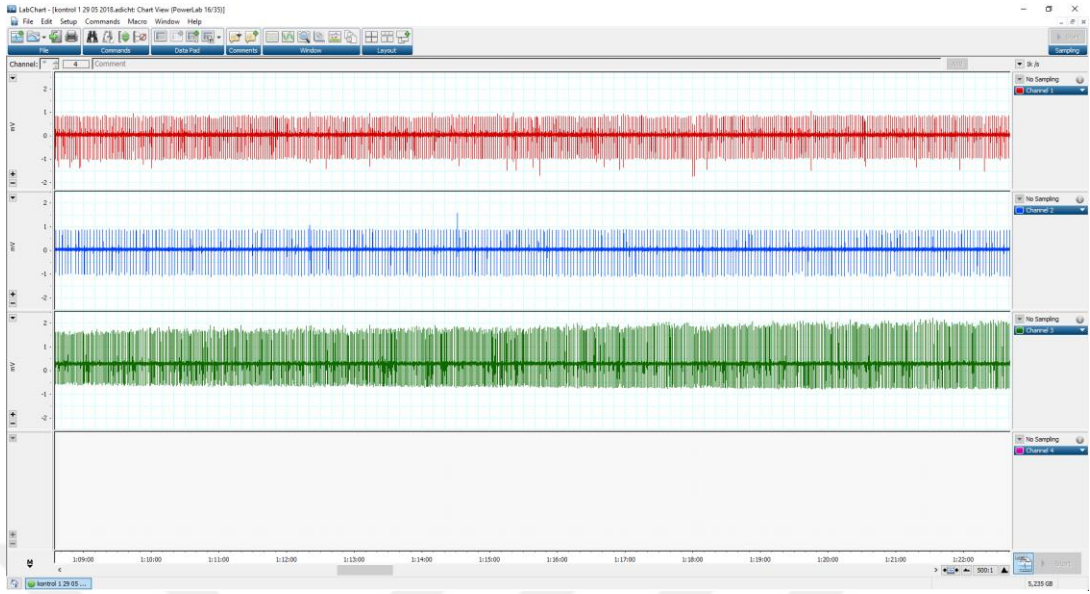
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Başlangıçta deneylerde kullanılan tüm sıçanların 5 dakikalık bazal aktivite kayıtları alındı. Daha sonra intrakortikal penisilin enjeksiyonu yapıldı. Penisilin (500 IU, 2,5 µl, i.k.) enjeksiyonunu takiben 2-4 dk. içinde ECoG'da epileptiform aktivite oluştu. Epileptiform aktivitenin frekansı ve amplitüdü yaklaşık 20-30 dk. içinde kararlı bir düzeye ulaştı ve bu aktivite 3 saat devam etti. Penisilin enjeksiyonunun sonrasında uygulanan maddelerden ilki penisilinden 30 dk. sonra, takip eden enjeksiyonlar da 5'er dk. arayla yapıldı. Verilen son maddenin enjeksiyonundan sonra 2,5 saat kayıt alındı ve kayıt sonlandırıldı. Alınan ECoG kayıtları çevrimiçi olarak PowerLab veri kazanım sistemi ile bilgisayara kaydedildi ve depolandı (Şekil-11).

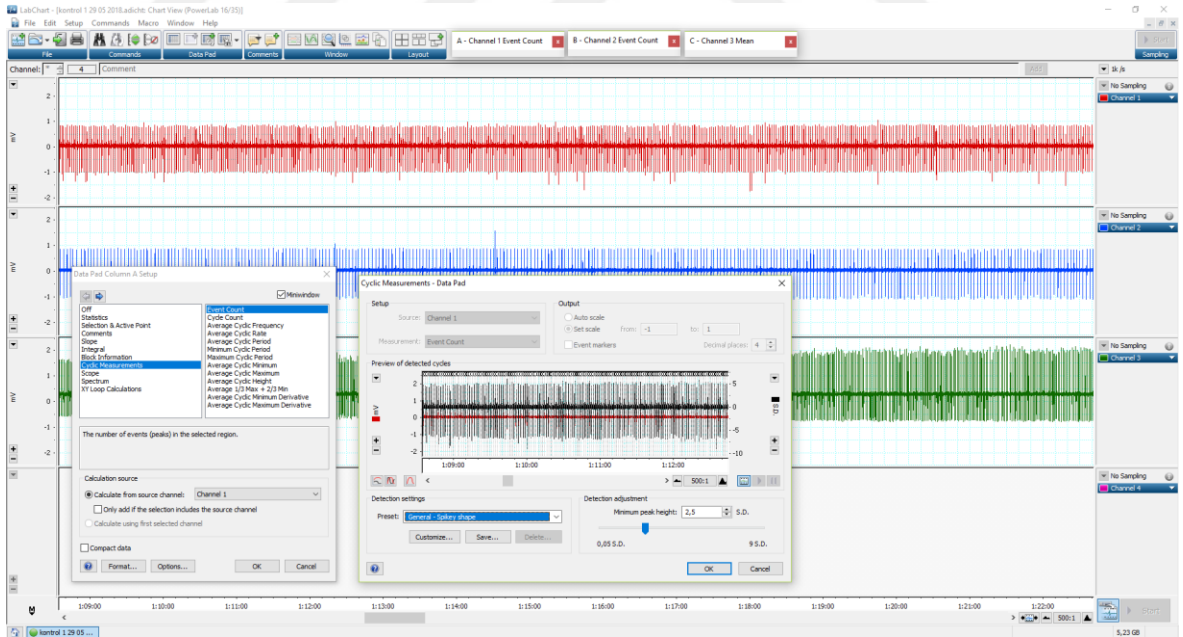
Deneyler sonucunda saptanan epileptiform aktivite offline olarak spike frekansı ve amplitüdü açısından analiz edildi. ECoG kayıtları, LabChart v7.3.7 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı kullanılarak birer dakikalık bölümlere ayrıldı. Her dakika başına düşen spike (diken) sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdüleri (peak to peak) bu yazılımın özellikleri kullanılarak otomatik olarak hesaplatıldı (Şekil-12 ve 13). Kullanılan tüm deney hayvanlarından elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı yapıldı.



Şekil 11. Powerlab veri kazanım sistemi (4 kanallı), amplifikatörler ve bağlantıları.



Şekil 12. Epileptiform aktivite kaydı yapılan LabChart v7.3.7 yazılımı ve kayıt anından bir görüntü.



Şekil 13. Epileptiform aktivitenin spike sayısı ve amplitüd değerlerinin ölçümünde kullanılan LabChart v7.3.7 kayıt programının işlem pencerelerinden bir görüntü.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtların tümü rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra, veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen verilerin normal dağılıma uyduğu belirlendikten sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesi amacıyla Post-Hoc Tukey testi uygulandı (One-Way Anova Post-Hoc Tukey Test). Deney gruplarına ait grafik ve metin içerisinde kullanılan değerler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmelerden elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in altında olan farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi. P değeri 0,01 in altında olan farklılıklar çok anlamlı olarak, P değeri 0,001' in altında olan farklılıklar ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi.

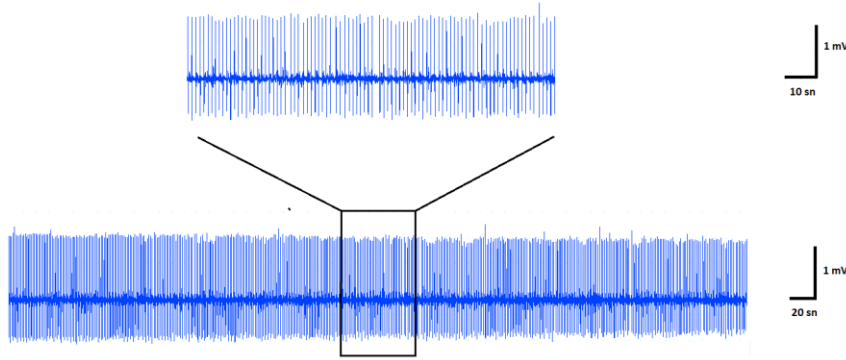
4. BULGULAR

Sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde vilazodonun ve NAN-190'ın farklı dozlarının etkisi incelendi ve en etkin dozları belirlendi. Ayrıca penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitesi üzerine, 5-HTP'nin etkisi, NAN-190, vilazodon ve 5-HTP etkileşimleri araştırıldı.

Çalışılan maddelerin spike frekansına, spike amplitüdüne etkileri her bir doz için ayrı ayrı hesaplanıp ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) değerleri belirlenerek istatistiksel analiz uygulandı. Spike sayısı ve spike amplitüd ölçümleri LabChart v7.3.7 yazılımı kullanılarak otomatik olarak yapıldı.

4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite

Penisilin'in i.k olarak verilmesi sonucu oluşturulan epileptiform aktivite, enjeksiyon sonrası 2-3 dk. (latent süre) içinde başladı (Şekil-14). Enjeksiyondan 20-30 dakika sonra, epileptiform aktivitenin spike frekansları ve amplitüdüleri kararlı bir düzeye ulaştı ve 3 saat devam etti. ECoG kayıtlarının toplam süresi, penisilin enjeksiyonundan itibaren 180 dakika olarak belirlendi. Bunun ilk 30 dakikası penisilin'in oluşturduğu epileptiform aktivitenin kararlı düzeye ulaştığı dönemdi. Kalan 150 dk. lık kısım ise deneyde kullanılan maddelerin değerlendirildiği süreydi.

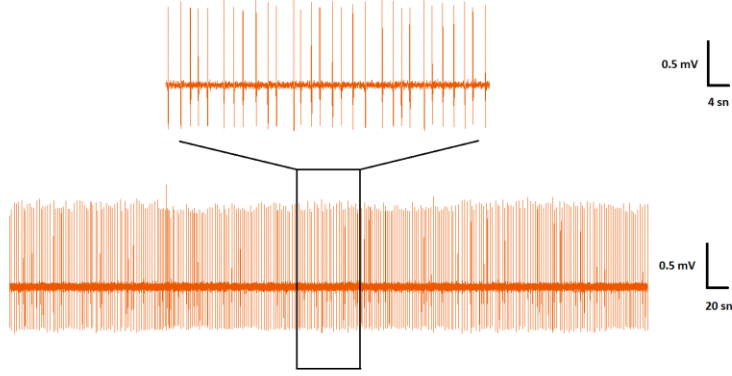


Şekil 14. Kontrol grubundan alınan ECoG kaydı. Penisilin (500 IU i.k) enjeksiyonundan 2-3 dakika sonra bilateral spikelar ve spike dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktivite oluştu.

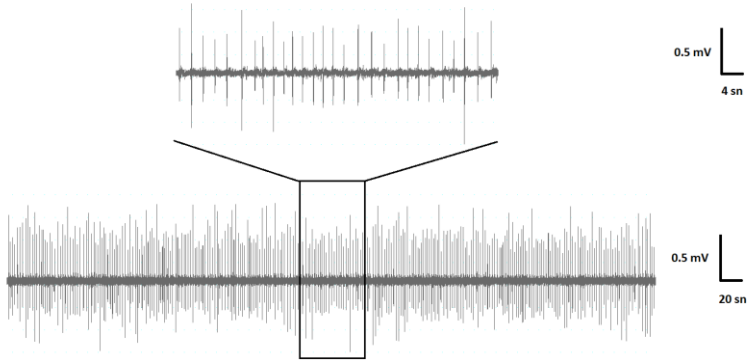
Enjeksiyonun yapılmasından sonra 30-40. dakikalar arasındaki spike sayısı ortalaması 40. dakika, 40-50. dakikalar arası ise 50. dakika olarak kabul edildi ve bu

şekilde devam edilerek 150 dakikalık ECoG kayıt analizi tamamlandı. Amplitüd hesaplamaları da benzer şekilde elde edildi. İstatistiksel analiz ise, amplitüd değeri ve spike sayısı analizine göre yapıldı.

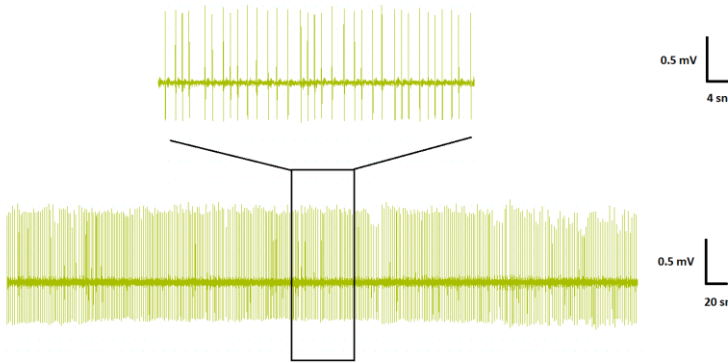
A) 5 mg/kg vilazodon (ip)



B) 10 mg/kg vilazodon (ip)



C) 20 mg/kg vilazodon (ip)



Şekil 15. A) 5 mg/kg vilazodon, B) 10 mg/kg vilazodon, C) 20 mg/kg vilazodon gruplarından 80-90. dakika arasında alınan ECoG kayıtları.

4.2. Vilazodonun Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilinin (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk. sonra 3 ayrı deney grubu oluşturuldu ve her gruba seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profile sahip olan vilazodon, sırasıyla; 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarda (i.p.) uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 10 mg/kg vilazodon 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar spike frekansını anlamlı olarak azaltırken ($p<0.05$), 20 mg/kg vilazodon 50- 60. dakikalar arasında anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$) (Şekil-15). Vilazodonun 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5mg/kg dozları, spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$) (Tablo-8).

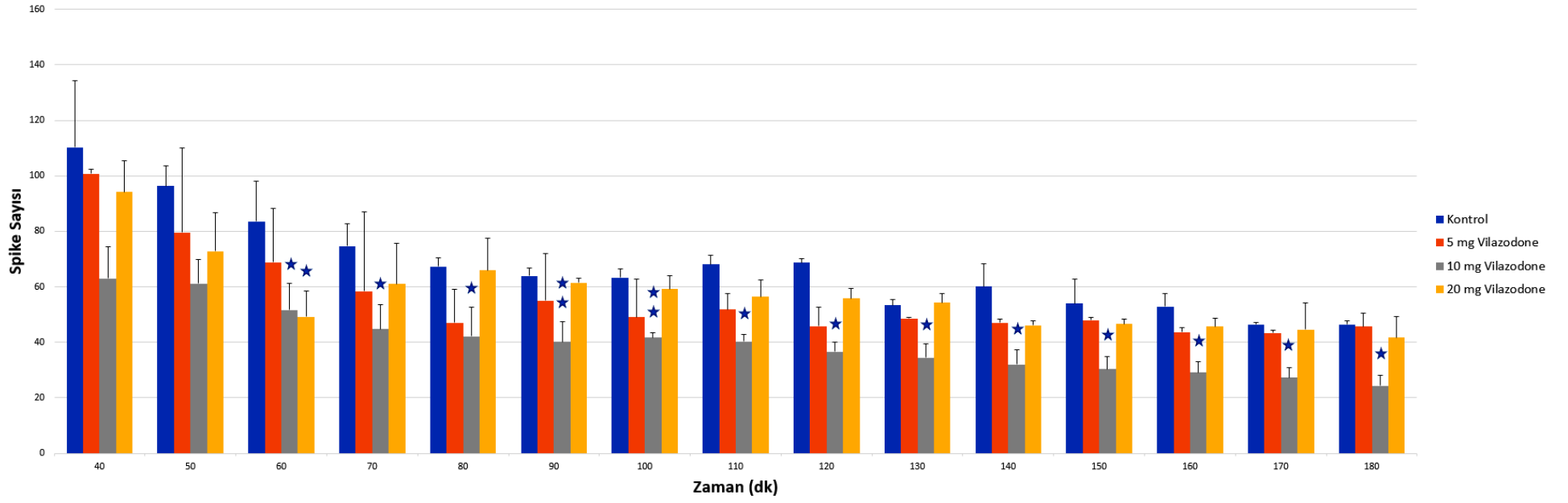
Tablo 8. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve vilazodon gruplarından elde edilen spike frekanslarının her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike sayısı \pm SEM).

Vilazodon Spike Analiz	Kontrol (Ort \pm SEM)	5 mg/kg vilazodon (Ort \pm SEM)	10 mg/kg vilazodon (Ort \pm SEM)	20 mg/kg vilazodon (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	110,2 \pm 8,1	100,8 \pm 28,8	63 \pm 8,9	94,1 \pm 14,6
40-50 dk ort spike	96,2 \pm 3,1	79,7 \pm 12,2	61,2 \pm 10,4	72,9 \pm 11,6
50-60 dk ort spike	83,6 \pm 2,8	68,9 \pm 16,9	51,6 \pm 7,1	49,3 \pm 1,6
60-70 dk ort spike	74,6 \pm 2,9	58,4 \pm 13,8	44,8 \pm 1,7	60 \pm 4,7
70-80 dk ort spike	67,3 \pm 3,3	47 \pm 5,7	42,2 \pm 2,5	65 \pm 6,1
80-90 dk ort spike	64 \pm 1,4	55 \pm 7	40,2 \pm 3,3	61,4 \pm 3,6
90-100 dk ort spike	63,3 \pm 1,9	49,1 \pm 0,3	41,6 \pm 4,8	59,2 \pm 3,3
100-110 dk ort spike	68,1 \pm 8,2	51,8 \pm 1,4	40,2 \pm 5,2	56,4 \pm 1,5
110-120 dk ort spike	68,7 \pm 8,9	45,8 \pm 1,1	36,6 \pm 4,7	55,8 \pm 1,7
120-130 dk ort spike	53,4 \pm 4,7	48,6 \pm 1,6	34,4 \pm 3,4	54,2 \pm 2,9
130-140 dk ort spike	60,1 \pm 0,7	47,1 \pm 1,1	31,9 \pm 3,7	46,2 \pm 9,6
140-150 dk ort spike	53,9 \pm 1,3	47,9 \pm 4,7	30,3 \pm 3,8	46,5 \pm 7,5
150-160 dk ort spike	52,9 \pm 4,8	43,7 \pm 5,9	29,1 \pm 2,2	45,6 \pm 6,7
160-170 dk ort spike	46,5 \pm 1,9	43,4 \pm 5,8	27,2 \pm 0,6	44,6 \pm 4,5
170-180 dk ort spike	46,5 \pm 2,4	45,7 \pm 8,2	24,3 \pm 2	41,6 \pm 4,1

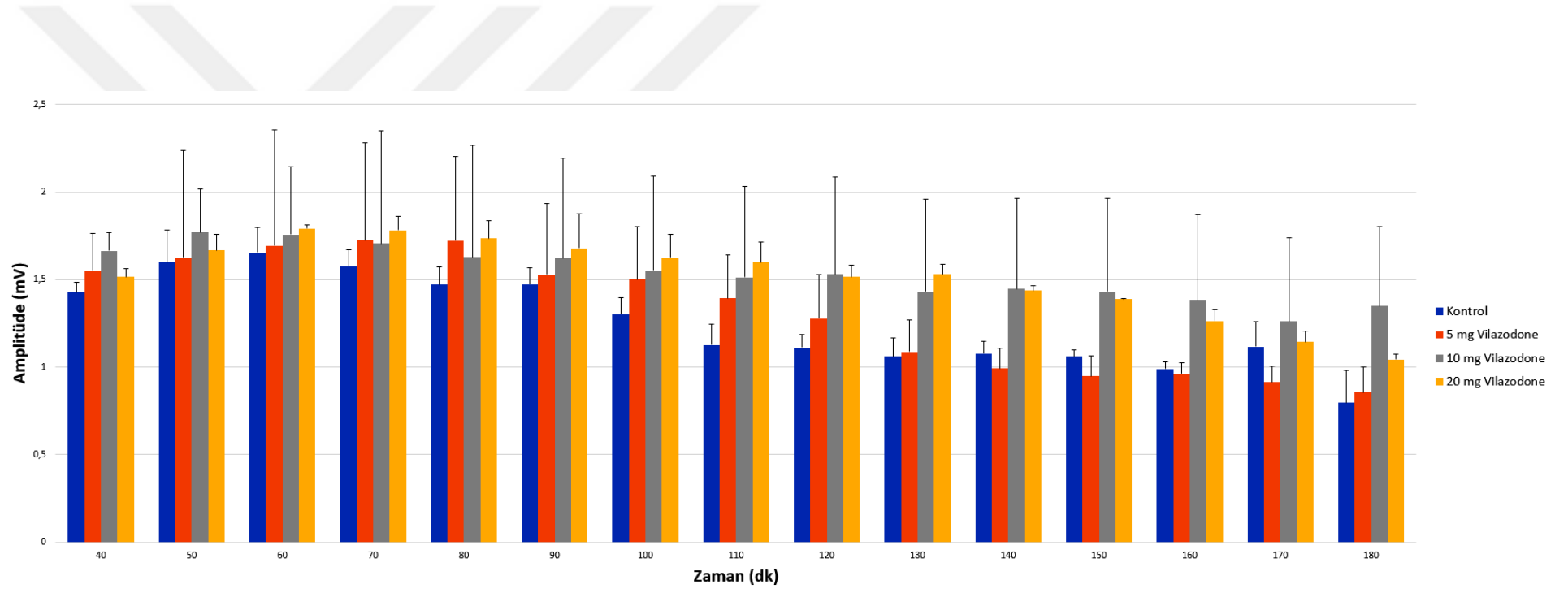
Buna göre vilazodonun etkin dozunun 10 mg/kg olduğu belirlendi (Şekil-16 ve 17). Ayrıca vilazodon deney gruplarının amplitüd değerleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo-9).

Tablo 9. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve vilazodon gruplarından elde edilen spike amplitüdlerinin (milivolt=mV) her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike amplitüdü \pm SEM).

Vilazodon Amplitüd Analiz	Kontrol (mV) (Ort \pm SEM)	5 mg/kg vilazodon (mV) (Ort \pm SEM)	10 mg/kg vilazodon (mV) (Ort \pm SEM)	20 mg/kg vilazodon (mV) (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	1,53 \pm 0,12	1,55 \pm 0,55	1,66 \pm 0,64	1,52 \pm 0,08
40-50 dk ort spike	1,68 \pm 0,1	1,62 \pm 0,48	1,77 \pm 0,64	1,67 \pm 0,1
50-60 dk ort spike	1,72 \pm 0,9	1,69 \pm 0,41	1,76 \pm 0,57	1,79 \pm 0,2
60-70 dk ort spike	1,66 \pm 0,1	1,73 \pm 0,31	1,71 \pm 0,54	1,78 \pm 0,14
70-80 dk ort spike	1,61 \pm 0,15	1,72 \pm 0,25	1,63 \pm 0,52	1,74 \pm 0,12
80-90 dk ort spike	1,57 \pm 0,1	1,53 \pm 0,25	1,62 \pm 0,56	1,68 \pm 0,07
90-100 dk ort spike	1,41 \pm 0,12	1,5 \pm 0,18	1,55 \pm 0,53	1,63 \pm 0,06
100-110 dk ort spike	1,22 \pm 0,1	1,39 \pm 0,11	1,51 \pm 0,52	1,6 \pm 0,03
110-120 dk ort spike	1,16 \pm 0,06	1,28 \pm 0,12	1,53 \pm 0,53	1,52 \pm 0,00
120-130 dk ort spike	1,22 \pm 0,16	1,09 \pm 0,06	1,43 \pm 0,49	1,53 \pm 0,07
130-140 dk ort spike	1,17 \pm 0,12	0,99 \pm 0,09	1,45 \pm 0,48	1,44 \pm 0,06
140-150 dk ort spike	1,08 \pm 0,11	0,95 \pm 0,14	1,43 \pm 0,46	1,39 \pm 0,03
150-160 dk ort spike	1,07 \pm 0,17	0,96 \pm 0,18	1,38 \pm 0,43	1,26 \pm 0,04
160-170 dk ort spike	1,17 \pm 0,29	0,91 \pm 0,18	1,26 \pm 0,39	1,14 \pm 0,09
170-180 dk ort spike	0,89 \pm 0,15	0,86 \pm 0,14	1,35 \pm 0,43	1,04 \pm 0,15



Şekil 16. Vilazodon gruplarının dozlara göre spike sayısı değişimleri.

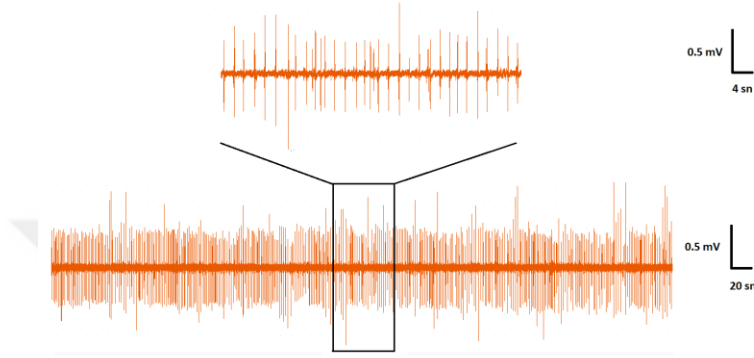


Şekil 17. Vilazodon gruplarının dozlara göre amplitüd değerleri değişimleri.

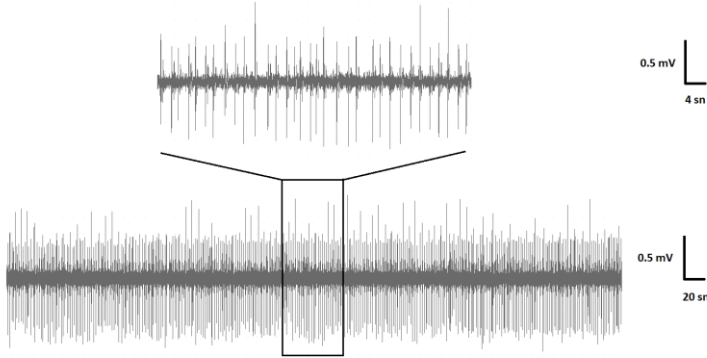
4.3. NAN-190'ın Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Deney gruplarında 500 IU penisilin-G potasyum (i.k.) enjekte edilerek epileptiform aktivite oluşturuldu. Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra NAN-190 dozları 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı.

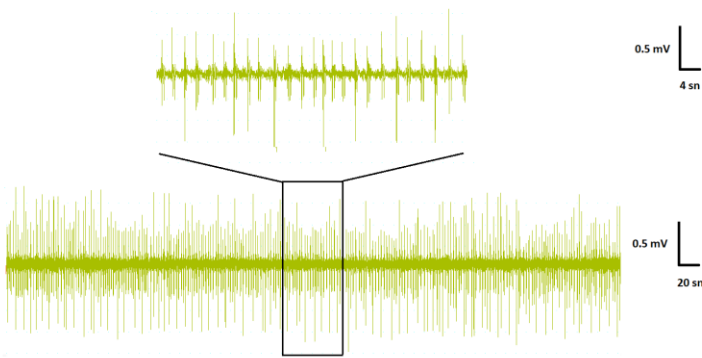
A) 1 mg/kg NAN-190 (ip)



B) 5 mg/kg NAN-190 (ip)



C) 10 mg/kg NAN-190 (ip)



Şekil 18. A) 1 mg/kg NAN-190, B) 5 mg/kg NAN-190, C) 10 mg/kg NAN-190 gruplarından 80-90. dakika arasında alınan ECoG kayıtları.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5 mg/kg NAN-190, 120-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak arttırdı ($p<0.05$) (Şekil 18).

Ancak NAN-190'ın 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg dozları, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike ortalamalarında herhangi bir değişikliğe neden olmadı ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo 10. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve NAN-190 gruplarından elde edilen spike frekanslarının her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike sayısı \pm SEM).

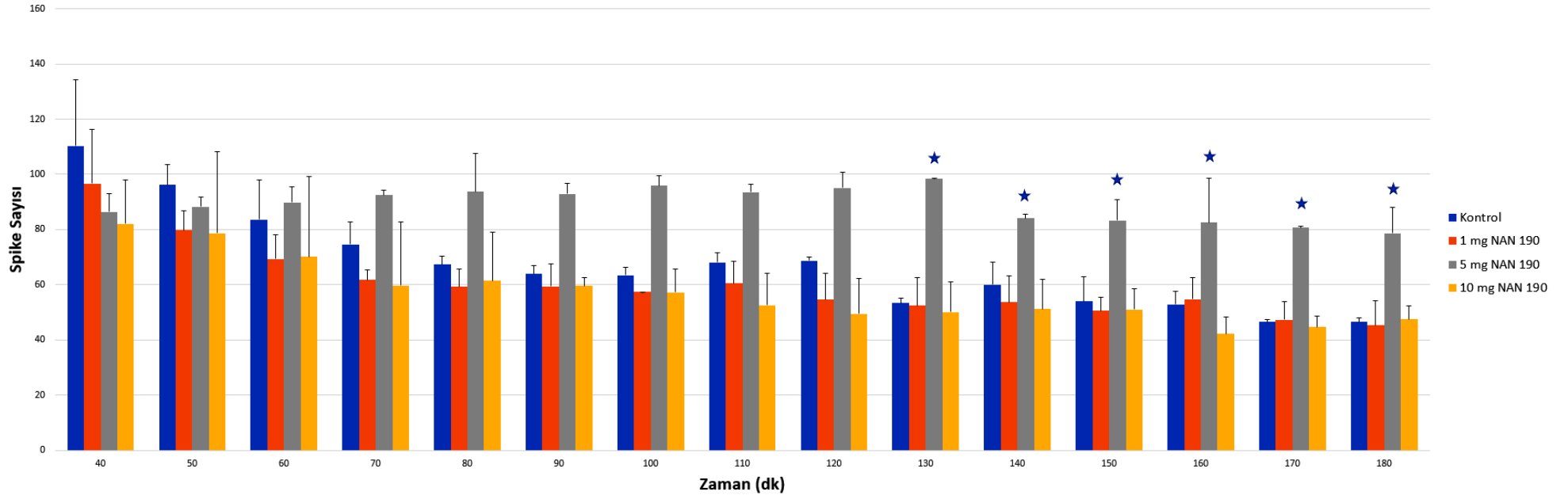
NAN 190 Spike Analiz	Kontrol (Ort \pm SEM)	1 mg/kg NAN 190 (Ort \pm SEM)	5 mg/kg NAN 190 (Ort \pm SEM)	10 mg/kg NAN 190 (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	110,2 \pm 8,1	96,7 \pm 3,6	86,5 \pm 1,9	82 \pm 23
40-50 dk ort spike	96,2 \pm 3,1	79,7 \pm 6,4	88,3 \pm 13,9	78,7 \pm 17,6
50-60 dk ort spike	83,6 \pm 2,8	69,3 \pm 8,2	89,8 \pm 4	70,1 \pm 2,9
60-70 dk ort spike	74,6 \pm 2,9	61,8 \pm 0,1	92,4 \pm 3,6	59,7 \pm 8,4
70-80 dk ort spike	67,3 \pm 3,3	59,3 \pm 8,1	93,7 \pm 2,9	61,4 \pm 11,6
80-90 dk ort spike	64 \pm 1,4	59,4 \pm 9,6	92,9 \pm 5,7	59,5 \pm 12,8
90-100 dk ort spike	63,3 \pm 1,9	57,3 \pm 10	95,9 \pm 0,2	57,3 \pm 10,8
100-110 dk ort spike	68,1 \pm 8,2	60,5 \pm 9,7	93,6 \pm 1,7	52,5 \pm 10,8
110-120 dk ort spike	68,7 \pm 8,9	54,7 \pm 4,9	95,1 \pm 7,5	49,4 \pm 7,6
120-130 dk ort spike	53,4 \pm 4,7	52,5 \pm 7,9	98,4 \pm 16	50,1 \pm 6,1
130-140 dk ort spike	60,1 \pm 0,7	53,6 \pm 6,5	84 \pm 0,6	51,1 \pm 4,1
140-150 dk ort spike	53,9 \pm 1,3	50,5 \pm 9,1	83,3 \pm 9,3	51 \pm 4,8
150-160 dk ort spike	52,9 \pm 4,8	54,8 \pm 6,3	82,6 \pm 4,1	42,1 \pm 3,1
160-170 dk ort spike	46,5 \pm 1,9	47,4 \pm 8,2	80,6 \pm 9,5	44,6 \pm 3,6
170-180 dk ort spike	46,5 \pm 2,4	45,2 \pm 7,5	78,6 \pm 11,3	47,4 \pm 5,2

Analiz sonuçlarına göre NAN-190'ın etkin dozunun 5 mg/kg olduğu saptandı (Şekil-19 ve 20).

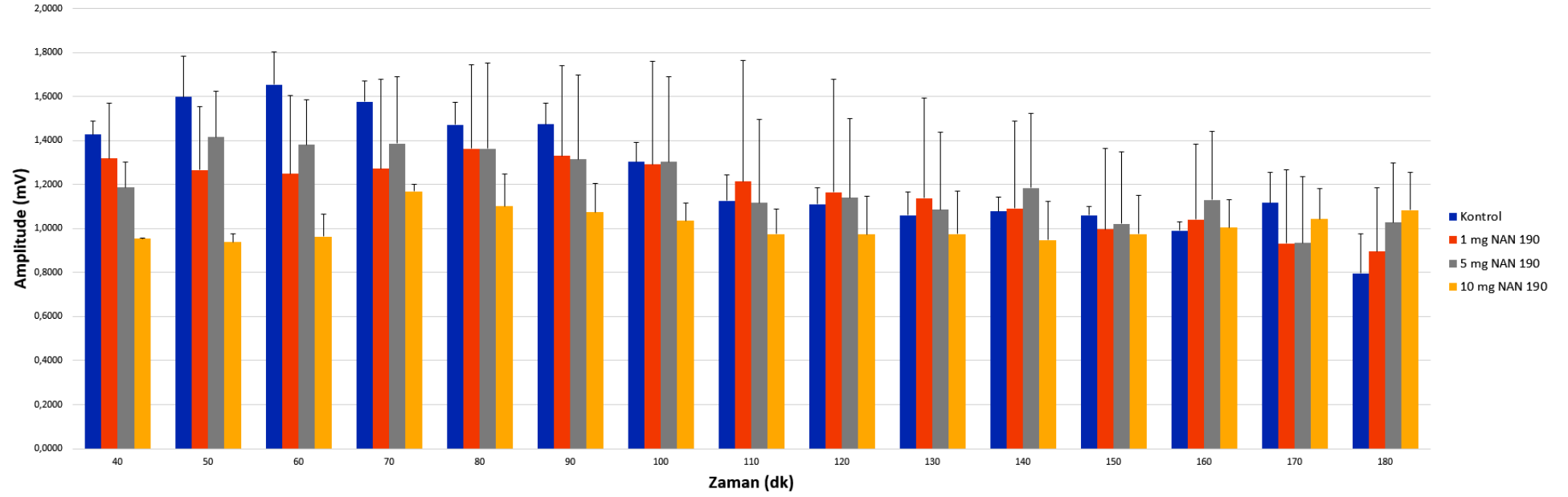
Ayrıca NAN-190'ın deney gruplarının amplitüd değerleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-11).

Tablo 11. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve NAN-190 gruplarından elde edilen spike amplitüdlерinin her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike amplitüdü \pm SEM).

NAN 190 Amplitüd Analiz	Kontrol (mV) (Ort \pm SEM)	1 mg/kg NAN 190 (mV) (Ort \pm SEM)	5 mg/kg NAN 190 (mV) (Ort \pm SEM)	10 mg/kg NAN 190 (mV) (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	1,53 \pm 0,12	1,54 \pm 0,48	0,92 \pm 0,3	0,95 \pm 0,03
40-50 dk ort spike	1,68 \pm 0,1	1,43 \pm 0,49	1,04 \pm 0,39	0,94 \pm 0,15
50-60 dk ort spike	1,72 \pm 0,9	1,42 \pm 0,53	1,02 \pm 0,38	0,96 \pm 0,13
60-70 dk ort spike	1,66 \pm 0,1	1,46 \pm 0,61	1,02 \pm 0,39	1,17 \pm 0,08
70-80 dk ort spike	1,61 \pm 0,15	1,6 \pm 0,7	1,01 \pm 0,38	1,1 \pm 0,11
80-90 dk ort spike	1,57 \pm 0,1	1,57 \pm 0,64	0,98 \pm 0,36	1,08 \pm 0,17
90-100 dk ort spike	1,41 \pm 0,12	1,52 \pm 0,55	0,97 \pm 0,35	1,04 \pm 0,19
100-110 dk ort spike	1,22 \pm 0,1	1,42 \pm 0,48	0,84 \pm 0,34	0,97 \pm 0,18
110-120 dk ort spike	1,16 \pm 0,06	1,35 \pm 0,46	0,86 \pm 0,33	0,97 \pm 0,17
120-130 dk ort spike	1,22 \pm 0,16	1,3 \pm 0,43	0,83 \pm 0,31	0,97 \pm 0,13
130-140 dk ort spike	1,17 \pm 0,12	1,24 \pm 0,42	0,9 \pm 0,3	0,95 \pm 0,14
140-150 dk ort spike	1,08 \pm 0,11	1,11 \pm 0,38	0,78 \pm 0,27	0,97 \pm 0,17
150-160 dk ort spike	1,07 \pm 0,17	1,14 \pm 0,43	0,86 \pm 0,28	1 \pm 0,1
160-170 dk ort spike	1,17 \pm 0,29	1,06 \pm 0,4	0,73 \pm 0,22	1,04 \pm 0,06
170-180 dk ort spike	0,89 \pm 0,15	1 \pm 0,4	0,79 \pm 0,24	1,08 \pm 0,06



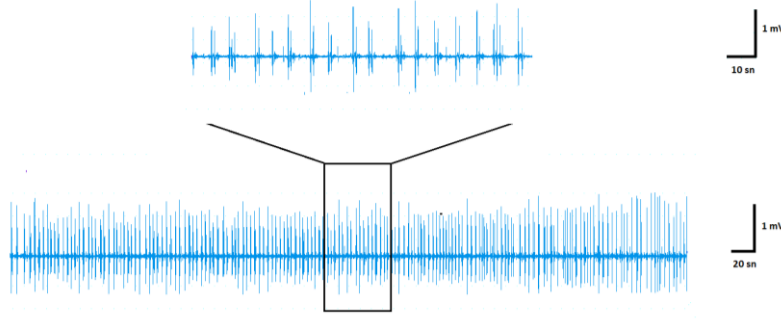
Şekil 19. NAN-190 gruplarının dozlara göre spike sayısı değişimleri.



Şekil 20. NAN-190 gruplarının dozlara göre amplitüd değerleri değişimleri.

4.4. 5-HTP'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Bir serotonin öncülü olan 5-HTP' nin 50 mg/kg dozunun antikonvülzan etki gösterdiği daha önce yapılan bir çalışmada saptanmıştır (Taşkiran ve ark., 2018). Bu çalışmadan yola çıkılarak kullanılan 50 mg/kg 5-HTP dozu, yine antikonvülzan etki gösterdi (Şekil-21) (Tablo-12).



Şekil 21. 50 mg/kg 5-HTP (ip) grubundan 80-90. dakika arasında alınan ECoG kayıtları.

Tablo 12. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve 5-HTP 50 mg/kg, grubundan elde edilen spike frekanslarının her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike sayısı \pm SEM).

5-HTP Spike Analiz	Kontrol (Ort \pm SEM)	50 mg/kg 5-HTP (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	110,2 \pm 8,1	55,2 \pm 14
40-50 dk ort spike	96,2 \pm 3,1	47,4 \pm 6,4
50-60 dk ort spike	83,6 \pm 2,8	47,7 \pm 8,2
60-70 dk ort spike	74,6 \pm 2,9	47,4 \pm 10,6
70-80 dk ort spike	67,3 \pm 3,3	44,1 \pm 9,3
80-90 dk ort spike	64 \pm 1,4	41,3 \pm 9
90-100 dk ort spike	63,3 \pm 1,9	40 \pm 6,5
100-110 dk ort spike	68,1 \pm 8,2	34,4 \pm 4,6
110-120 dk ort spike	68,7 \pm 8,9	33,3 \pm 3,7
120-130 dk ort spike	53,4 \pm 4,7	21,9 \pm 0,9
130-140 dk ort spike	60,1 \pm 0,7	13,4 \pm 0,8 *
140-150 dk ort spike	53,9 \pm 1,3	10,2 \pm 0,2 *
150-160 dk ort spike	52,9 \pm 4,8	9,4 \pm 0,4 *
160-170 dk ort spike	46,5 \pm 1,9	9,2 \pm 0,2 *
170-180 dk ort spike	46,5 \pm 2,4	8 \pm 0,1 *

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 50 mg/kg 5-HTP, 130-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$) (Şekil 23). Ayrıca 5-HTP'nin amplitüd değerleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-13).

Tablo 13. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve 5-HTP 50 mg/kg, grubundan elde edilen spike amplitüdlerinin her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike amplitüdü \pm SEM).

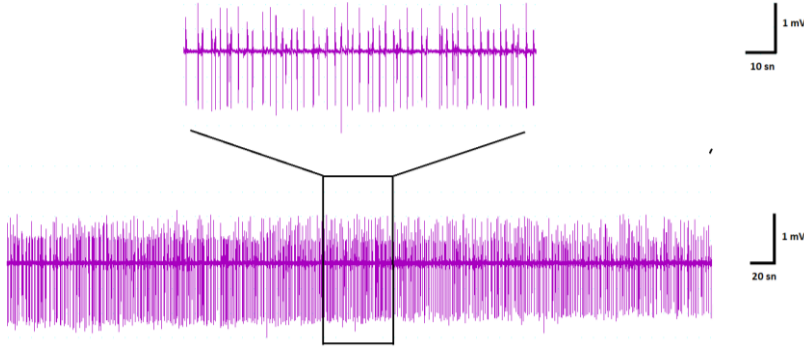
5-HTP Amplitüd Analiz	Kontrol	50 mg 5-HTP
30-40 dk ort spike	1,53 \pm 0,12	1,57 \pm 0,39
40-50 dk ort spike	1,68 \pm 0,1	1,39 \pm 0,34
50-60 dk ort spike	1,72 \pm 0,9	1,14 \pm 0,31
60-70 dk ort spike	1,66 \pm 0,1	1,02 \pm 0,27
70-80 dk ort spike	1,61 \pm 0,15	0,94 \pm 0,25
80-90 dk ort spike	1,57 \pm 0,1	0,88 \pm 0,23
90-100 dk ort spike	1,41 \pm 0,12	0,91 \pm 0,24
100-110 dk ort spike	1,22 \pm 0,1	0,83 \pm 0,19
110-120 dk ort spike	1,16 \pm 0,06	0,79 \pm 0,15
120-130 dk ort spike	1,22 \pm 0,16	0,89 \pm 0,17
130-140 dk ort spike	1,17 \pm 0,12	0,79 \pm 0,25
140-150 dk ort spike	1,08 \pm 0,11	0,7 \pm 0,3
150-160 dk ort spike	1,07 \pm 0,17	0,67 \pm 0,3
160-170 dk ort spike	1,17 \pm 0,29	0,66 \pm 0,26
170-180 dk ort spike	0,89 \pm 0,15	0,61 \pm 0,26

4.4. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP gruplarına ait etkileşim deneyleri

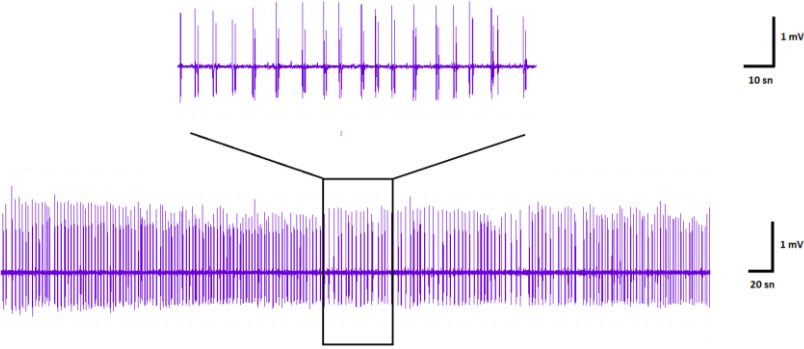
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAN-190 + vilazodon grubunda yalnızca 100-110. dakikalar arasında anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.05$) (Şekil 22). Böylece NAN-190 vilazodonun antikonvulsan etkisini büyük ölçüde bloklamıştır (Tablo-13). 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) yalnız başına uygulandığında 30- 60. ve 80-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0.05$). Bu azalışın 130-180. dakikalar arasında ileri derecede olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). 5-HTP + vilazodon grubunda ise; deney süresince spike frekansı anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalışın 40-70., 80-120.

ve 130-180. dakikalar arasında ileri derecede olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). 5-HTP'nin, vilazodonun etkisini potansiyelize ettiği belirlenmiştir (Şekil-22).

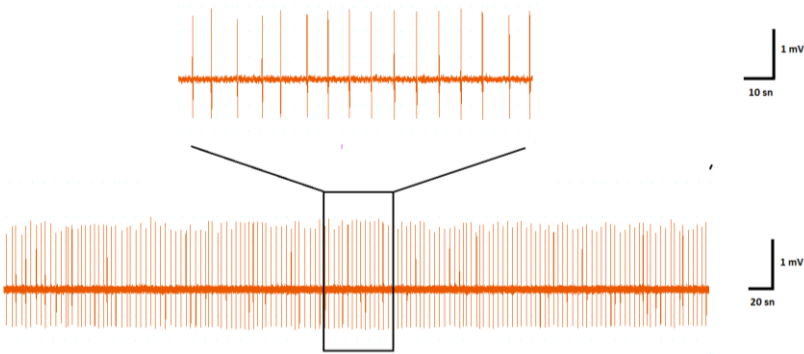
A) Vilazodon (10 mg/kg, ip) + NAN-190 (5 mg/kg ip)



B) 5-HTP (50 mg/kg, ip) + NAN-190 (5 mg/kg, ip)



C) Vilazodon (10 mg/kg, ip) + 5-HTP (50 mg/kg, ip)



Şekil 22. A) Vilazodon (10 mg/kg) + NAN-190 (5 mg/kg), B) 5-HTP (50 mg/kg) + NAN-190 (5 mg/kg), C) Vilazodon (10 mg/kg) + NAN-190 (5 mg/kg)'ın etkin dozlarıyla yapılan etkileşim gruplarından 80-90. dakika arasında alınan ECoG kayıtları.

5-HTP + NAN-190 grubunda ise; 90-120. ve 130-180. dakikalar arasında spike frekansı anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). 5-HTP, NAN-190'ın prokonvulsif etkisini engellemiş ve antikonvulsif etki oluşmuştur (Şekil 23-24). Ayrıca bu guruplara ek olarak deney hayvanlarına 5- HTP, vilazodon ve NAN-190 birlikte uygulandığında hayvanlar yaşamını yitirmiştir.

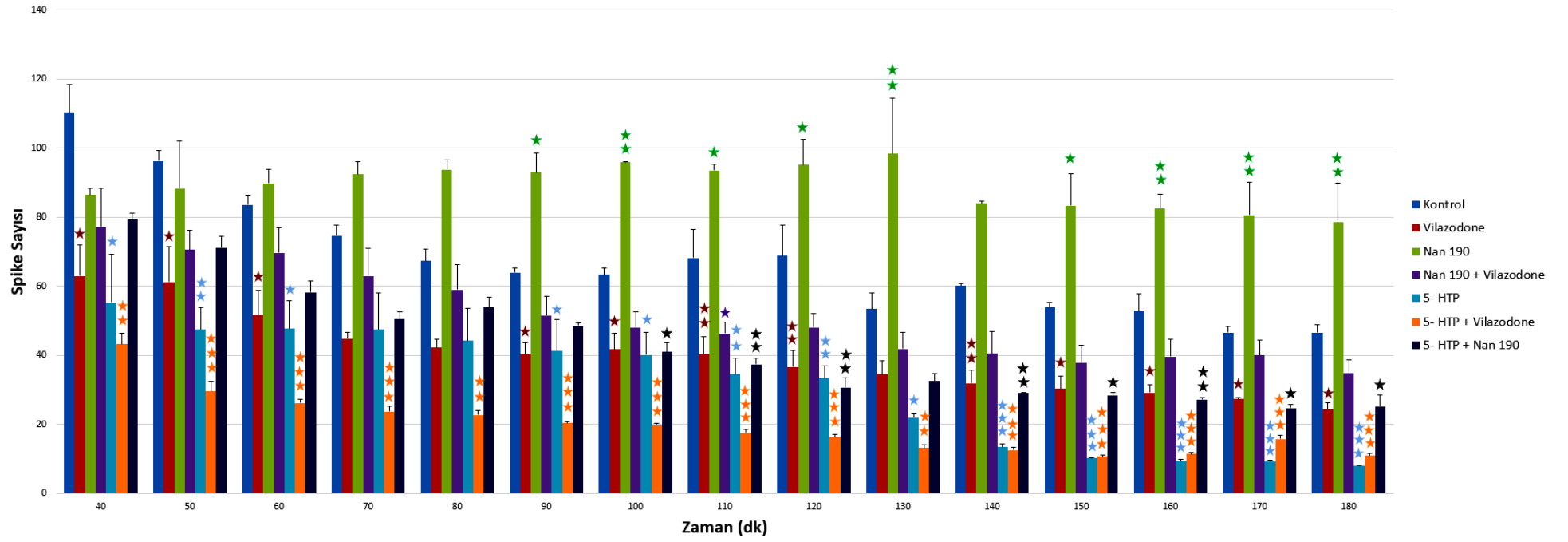


Tablo 14. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP etkileşim gruplarına ait spike frekanslarının her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike sayısı \pm SEM).

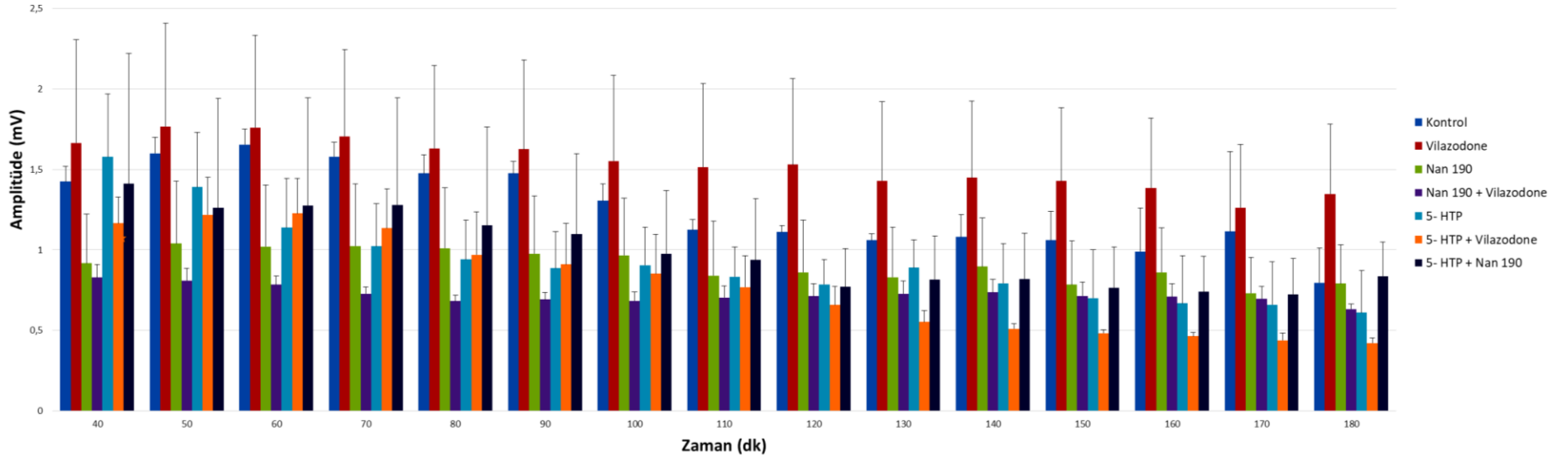
Etkileşim Spike Analiz	Kontrol (Ort \pm SEM)	Vilazodone (10 mg/kg) (Ort \pm SEM)	NAN 190 (5 mg/kg) (Ort \pm SEM)	NAN 190 (5 mg/kg) + Vilazodone (10 mg/kg) (Ort \pm SEM)	5- HTP (50 mg/kg) (Ort \pm SEM)	5- HTP (50 mg/kg) + Vilazodone (10 mg/kg) (Ort \pm SEM)	5- HTP (10 mg/kg) + NAN 190 (5 mg/kg) (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	110,2 \pm 8,1	63 \pm 8,9	86,4 \pm 1,8	77,1 \pm 11,1	55,2 \pm 14	43,2 \pm 3,2	79,5 \pm 1,6
40-50 dk ort spike	96,2 \pm 3,1	61,2 \pm 10,4	88,2 \pm 13,8	70,5 \pm 5,8	47,4 \pm 6,4	29,5 \pm 2,9	71,2 \pm 3,3
50-60 dk ort spike	83,6 \pm 2,8	51,6 \pm 7,1	89,7 \pm 3,9	69,6 \pm 7,4	47,7 \pm 8,2	26,2 \pm 1	58,2 \pm 3,2
60-70 dk ort spike	74,6 \pm 2,9	44,8 \pm 1,7	92,4 \pm 3,6	63 \pm 7,9	47,4 \pm 10,6	23,7 \pm 1,5	50,5 \pm 2,1
70-80 dk ort spike	67,3 \pm 3,3	42,2 \pm 2,5	93,7 \pm 2,9	59 \pm 7,3	44,1 \pm 9,3	22,7 \pm 1,3	53,8 \pm 2,8
80-90 dk ort spike	64 \pm 1,4	40,2 \pm 3,3	92,8 \pm 5,6	51,5 \pm 5,6	41,3 \pm 9	20,3 \pm 0,4	48,5 \pm 0,9
90-100 dk ort spike	63,4 \pm 1,9	41,6 \pm 4,8	95,8 \pm 0,1	48 \pm 4,6	40 \pm 6,5	19,7 \pm 0,6	41 \pm 2,6
100-110 dk ort spike	68,1 \pm 8,2	40,2 \pm 5,2	93,5 \pm 1,6	46,3 \pm 3,4	34,4 \pm 4,6	17,5 \pm 1,2	37,4 \pm 1,7
110-120 dk ort spike	68,7 \pm 8,9	36,6 \pm 4,7	95,1 \pm 7,5	48,1 \pm 4,1	33,3 \pm 3,7	16,3 \pm 0,8	30,7 \pm 2,7
120-130 dk ort spike	53,4 \pm 4,7	34,5 \pm 3,4	98,4 \pm 16	41,9 \pm 4,7	21,9 \pm 0,9	13,2 \pm 1	32,5 \pm 2,1
130-140 dk ort spike	60,1 \pm 0,7	31,9 \pm 3,7	84 \pm 0,6	40,4 \pm 6,3	13,4 \pm 0,8	12,5 \pm 0,8	29 \pm 0,2
140-150 dk ort spike	53,9 \pm 1,3	30,3 \pm 3,8	83,3 \pm 9,3	37,9 \pm 5,1	10,2 \pm 0,2	10,7 \pm 0,3	28,3 \pm 0,8
150-160 dk ort spike	52,9 \pm 4,8	29,1 \pm 2,2	82,5 \pm 4	39,6 \pm 5	9,4 \pm 0,4	11,4 \pm 0,5	27,1 \pm 0,5
160-170 dk ort spike	46,5 \pm 1,9	27,2 \pm 0,6	80,6 \pm 9,5	39,9 \pm 4,5	9,2 \pm 0,2	15,7 \pm 1	24,7 \pm 1,1
170-180 dk ort spike	46,5 \pm 2,4	24,3 \pm 2	78,6 \pm 11,3	34,7 \pm 3,9	8 \pm 0,1	10,8 \pm 0,6	25,2 \pm 3,4

Tablo 15. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP etkileşim gruplarına ait spike amplitüdlerinin her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike amplitüdü \pm SEM).

Etkileşim Amplitüd Analiz	Kontrol (mV) (Ort \pm SEM)	Vilazodone (10 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)	NAN 190 (5 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)	NAN 190 (5 mg/kg) + Vilazodone (10 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)	5- HTP (50 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)	5- HTP (50 mg/kg) + Vilazodone (10 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)	5- HTP (50 mg/kg) + NAN 190 (5 mg/kg) (mV) (Ort \pm SEM)
30-40 dk ort spike	1,53 \pm 0,12	1,67 \pm 0,64	0,92 \pm 0,31	0,83 \pm 0,08	1,57 \pm 0,39	1,17 \pm 0,16	1,41 \pm 0,81
40-50 dk ort spike	1,68 \pm 0,1	1,77 \pm 0,64	1,04 \pm 0,39	0,81 \pm 0,08	1,39 \pm 0,34	1,22 \pm 0,23	1,26 \pm 0,68
50-60 dk ort spike	1,72 \pm 0,9	1,76 \pm 0,57	1,02 \pm 0,38	0,78 \pm 0,05	1,14 \pm 0,31	1,23 \pm 0,22	1,28 \pm 0,67
60-70 dk ort spike	1,66 \pm 0,1	1,71 \pm 0,54	1,02 \pm 0,39	0,73 \pm 0,04	1,02 \pm 0,27	1,14 \pm 0,24	1,28 \pm 0,67
70-80 dk ort spike	1,61 \pm 0,15	1,63 \pm 0,52	1,01 \pm 0,38	0,68 \pm 0,03	0,94 \pm 0,25	0,97 \pm 0,27	1,15 \pm 0,61
80-90 dk ort spike	1,57 \pm 0,1	1,63 \pm 0,56	0,98 \pm 0,36	0,69 \pm 0,04	0,88 \pm 0,23	0,91 \pm 0,26	1,1 \pm 0,5
90-100 dk ort spike	1,41 \pm 0,12	1,55 \pm 0,53	0,97 \pm 0,35	0,68 \pm 0,06	0,91 \pm 0,24	0,85 \pm 0,24	0,98 \pm 0,39
100-110 dk ort spike	1,22 \pm 0,1	1,52 \pm 0,52	0,84 \pm 0,34	0,7 \pm 0,07	0,83 \pm 0,19	0,77 \pm 0,2	0,93 \pm 0,38
110-120 dk ort spike	1,16 \pm 0,06	1,53 \pm 0,53	0,86 \pm 0,33	0,71 \pm 0,08	0,79 \pm 0,15	0,66 \pm 0,12	0,77 \pm 0,24
120-130 dk ort spike	1,22 \pm 0,16	1,43 \pm 0,49	0,83 \pm 0,31	0,73 \pm 0,08	0,89 \pm 0,17	0,55 \pm 0,07	0,81 \pm 0,27
130-140 dk ort spike	1,17 \pm 0,12	1,45 \pm 0,48	0,9 \pm 0,3	0,74 \pm 0,08	0,79 \pm 0,25	0,51 \pm 0,03	0,82 \pm 0,28
140-150 dk ort spike	1,08 \pm 0,11	1,43 \pm 0,46	0,78 \pm 0,27	0,71 \pm 0,09	0,7 \pm 0,3	0,48 \pm 0,02	0,76 \pm 0,26
150-160 dk ort spike	1,07 \pm 0,17	1,38 \pm 0,43	0,86 \pm 0,28	0,71 \pm 0,08	0,67 \pm 0,3	0,46 \pm 0,02	0,74 \pm 0,22
160-170 dk ort spike	1,17 \pm 0,29	1,26 \pm 0,39	0,73 \pm 0,22	0,7 \pm 0,08	0,66 \pm 0,26	0,44 \pm 0,05	0,72 \pm 0,22
170-180 dk ort spike	0,89 \pm 0,15	1,35 \pm 0,44	0,79 \pm 0,24	0,63 \pm 0,03	0,61 \pm 0,26	0,42 \pm 0,03	0,83 \pm 0,21



Şekil 23. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP gruplarına ait etkileşim deneylerine ait spike sayılarının grafiksel olarak karşılaştırılması.



Şekil 24. Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP gruplarına ait etkileşimdeneylerine ait amplitüd değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti olan vilazodon ile serotonin öncüsü 5-HTP ve 5-HT_{1A} serotonin reseptörü selektif antagonisti olan NAN-190'nun penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine olan etkileri ilk kez araştırılmıştır. Bu amaçla deneysel epilepsi oluşturmak için sıçanların beyin korteksine 500 IU (i.k.) penisilin G potasyum enjekte edildi. Vilazodonun epileptiform aktiviteye etkilerini araştırmak için 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg dozlarında, serotonin öncülü 5-HTP (5-hidroksi triptofan veya serotonin) 50 mg/kg ve 5-HT_{1A} reseptör antagonisti NAN-190 0,5 mg/kg, 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, dozlarında intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Vilazodonun intraperitoneal yoldan etkin dozu 10 mg/kg, NAN-190'nun etkin dozu ise 5 mg/kg olarak tespit edildi. Daha önce yapılan bir çalışmada (Taşkıran ve ark., 2018) olduğu gibi sunulan çalışmada da 5-HTP' nin 50 mg/kg'lık dozunun antikonvülzan bir etkiye sahip olduğu görüldü. Ardından vilazodon 10 mg/kg, NAN-190 5 mg/kg ve 5-HTP 50 mg/kg dozlarında uygulanarak, bu maddelerin birbirleriyle olan etkileşimleri araştırıldı.

5.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivitenin Değerlendirilmesi

Epilepsi, sinir sistemini etkileyen tekrarlayan nöbetlerle karakterize, zihinsel ve fiziksel işlev bozukluğuna yol açabilen en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir (Perucca ve ark., 2018). Beyindeki sinir hücrelerinin olağandışı bir elektrokimyasal deşarjının bir sonucu olarak ortaya çıkan bu nörolojik bozukluk, beyinde normal olarak bulunan elektriğin aşırı ve kontrolsüz bir şekilde dağılmasından kaynaklanır. Her bir sinir hücresi, spontan olarak belirli bir frekansta veya diğer hücrelerden aldığı uyarıcıların cebirsel toplamına göre elektriksel boşalma üretir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, bu patern bozulur ve geniş bir nöron koleksiyonu senkron ve anormal boşalma başlar ve epileptik nöbetler meydana gelir. Anormal hücre deşarjlarının nedenleri arasında; travma, oksijen eksikliği, tümörler, enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar sayılabilir. Ancak yapılan çalışmalara göre, epileptik nöbetlerin neredeyse yarısında, hiçbir neden tespit edilmemiştir (Winawer ve Shinnar, 2005). Mevcut epilepsi tedavi protokolleri çoğunlukla bulguları hafifletmeyi amaçlar ve karmaşık parsiyel epilepsili hastaların yaklaşık yarısında epileptik nöbetler kontrol edilemez (Perucca ve ark., 2018).

Deneyisel epilepsi modelleri, epilepsinin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu modellerde test edilen maddelerin epileptiform aktivite üzerindeki etkileri farklı yöntemlerle incelenmiştir. Sonuç olarak, epilepsinin temel mekanizması açıklanmaya çalışılmakta ve böylece önemli bir sağlık sorunu olan epileptik sendromlar için kalıcı ve etkili bir tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Epilepsi çalışmalarında kullanılan birçok deneysel model vardır. Bunlar arasında, elektriksel uyarıcılar tarafından oluşturulan, genetik olarak yatkın hayvan türleriyle çalışılan ve konvülsan ajanlar (pentilenetrazol, penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitriknin vb.) tarafından kimyasal olarak oluşturulan modeller sıkça kullanılmaktadır (Marangoz, 1997, Bambal ve ark., 2011).

Beyin korteksine doğrudan uygulanan penisilinin epilepsi nöbeti oluşturması; inhibitör postsinaptik potansiyeli (IPSP) bloke ederek gerçekleşmektedir. Kortikal bir bölgede, inhibisyonun azalması, nöron gruplarının davranışı üzerinde çok önemli etkiler meydana getirmektedir. Bu sebeple konvülsan bir ilacın uygulanması, hücrelerde morfolojik değişiklikler oluşturmaksızın akut fokal bir epilepsi nöbetini ortaya çıkarabilmektedir (Kandel ve ark., 2013).

Penisilin epileptojenik etkisi 1945'te bulunmuştur. Walker ve Johnson (1945), köpek, kedi ve maymunun beyin korteksine penisilinin uygulanmasının epileptik aktiviteye yol açtığını saptamışlardır. Penisilin, bir GABA antagonisti olan bikukuline yapısal benzerliği nedeniyle, beyindeki en önemli inhibe edici sistemlerden biri olan GABA sistemini bloke eder ve uyarma-inhibisyon dengesini bozarak epilepsi nöbeti oluşumuna neden olur (Walden ve ark., 1992). Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, piramidal hücrelerde paroksizmal depolarizasyon değişikliklerine, GABA_A ve GABA_B'ye bağlı potansiyeller ve hücre içi kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum iyonlarının katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Dichter ve Ayala, 1987; Domann ve ark., 1986; 1989). Deneysel epilepsi modelleri içerisinde, penisilin ile oluşturulan epilepsi en sık kullanılan modellerden biridir. Edmonds ve ark. (1974), farenin penisilin epilepsisine diğer laboratuvar hayvanlarından daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Edmonds ve ark. na (1974) göre penisilin modeli deneysel epilepsinin bazı avantajları vardır:

1. Penisilin, balıklar ve insanlar da dahil olmak üzere vertebralı bedenlerinde fokal nöbetlere neden olur.

2. Nöbetler hızlı gerçekleşir ve çok kolay bir şekilde kaydedilebilir. Epileptik

aktivite penisilin uygulamasından 15 dakika sonra başlar ve en az birkaç saat devam eder.

3. Penisilin verilmesi sonrası patolojik değişiklik oluşumu nadirdir.

4. Epilepsi odağından kaynaklanan aktivite hızı ve nöbetteki klinik belirtilerin ciddiyeti verilen penisilin miktarına bağlıdır.

5. Penisilin kaynaklı nöbetlerde antikonvülsan ilaçlar direnç olmamaktadır.

6. Penisilin uygulamasından 24 saat sonra, elde edilen epileptiform aktivite tamamen kaybolur.

Penisilin verilme yöntemleri, elde edilecek olan nöbet modeline göre değişmektedir. Literatürde intraperitoneal (i.p.), intramüsküler (i.m.), intravenöz (i.v.), intraserebroventriküler (i.s.v.) veya intrakortikal (i.k.) dahil olmak üzere çeşitli enjeksiyon teknikleri bildirilmiştir. Yüksek doz penisilinlerin kedilere sistemik olarak uygulanması, EEG'de insan petit mal epilepsisine benzer şekilde bilateral eş zamanlı ani dalga deşarjlarıyla kendini gösterir (Kandel ve ark., 2013). Sullivan ve Osorio (1991) penisilin G ile ratlarda epileptiform aktivite oluşturmayı başarmışlardır. Kedilere, 300,000- 600,000 IU/kg i.m. penisilin uygulanması, genelleştirilmiş, senkronize, çift taraflı diken dalga deşarjlarının oluşmasını sağlar. Bu sırada, miyoklonik kasılmalar ve göz kırpmaya hareketi meydana gelebilir (Fisher ve Prince, 1977). Penisilin kemirgenlere i.m. uygulaması sonucu oluşan aktivite, kedilerde çift taraflı senkron spike deşarjı ile benzeşmemektedir. Kemirgenlerde multifokal spike aktiviteleri, aralıklı patlamalar eşliğinde oluşmaktadır (Avoli, 1980). Bir çalışmada araştırmacılar 1.000.000 IU penisilin i.v. olarak sistemik dolaşıma vermişler ve i.v. penisilin, korteks ve talamusta çok odaklı interiktal spike deşarjına sebep olduğunu kaydetmişlerdir (Gallitto ve ark., 1986).

Penisilin ile indüklenen deneysel epilepsi modelinin kısmen insanlarda gözlenen nöbetlere benzemesi, formasyon kolaylığı, modelin ucuzluğu, 210 dakikalık süreçte uygulanan farklı ilaçların etkilerinin incelenmesine izin vermesi, ayrıca sıçanların, bu modele karşı laboratuvar hayvanlarının diğerlerine göre daha hassas olması, sunulan çalışmada penisilin modelinin tercih edilmesine neden olmuştur. Sunulan çalışmada, anestezi uygulanmış sıçanlara, intrakortikal yoldan penisilin verilerek akut jeneralize deneysel epilepsi modeli oluşturuldu. Kaydedilen verilerin analiz edilmesi sonucunda, epileptiform aktivitenin spike sayısı ve amplitüd değerlerinin bölümümüzde yapılan önceki çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi

(Ayyıldız ve ark., 2007; Boşnak ve ark., 2007; Ayyıldız ve ark., 2008; Yıldırım ve ark., 2010; Çakıl ve ark., 2011; Arslan ve ark., 2017; Arslan ve ark., 2019).

5.2. Epileptiform Aktiviteye 5-HTP'nin Etkisinin Değerlendirilmesi

Serotonin, merkezi sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde birçok farklı etkiye sahip biyojenik bir monoamin molekülüdür. Serotonin, gelişim, kardiyovasküler sistem, sindirim ve endokrin fonksiyon, duyuusal alım ve saldırganlık, iştah, cinsiyet, uyku, ruh hali, biliş ve hafıza gibi birçok fonksiyonda önemli role sahiptir (Bagdy ve ark., 2007). 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin, 1948'de Maurice M. Rapport, Arda Alden Green ve Irvine H. Page tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Rapport ve ark., 1948). Serotoninin izolasyonu, trombositlerde şüpheli bir vazokonstrüktör madde tanımlamak için yapılan bir çalışmada gerçekleşmiştir. Latince serum ve Yunanca tonik kelimelere dayanarak serotonin olarak adlandırılmıştır.

Trombosit ve sindirim fonksiyonu araştırılmaya devam ederken Brodie ve Shore, serotoninin nörotransmitter olarak rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Bu hipotez, omurgalı beyninin belirli bölgelerinde 5-HT reseptörlerinin yerini belirlemeye yönelik çalışmalara dayanmaktadır. Daha sonra serotoninin, esasen memeli beyninden izole edilen bölümlerdeki nöronların ucunda bulunduğu keşfedilmiştir. Dahlstrom ve Fuxe beyinde serotonin içeren özel bir çekirdeği haritalamışlardır. Bu nöron kümeleri serotonerjik sistem olarak adlandırılmıştır (Wirth ve ark., 2017).

Twarog ve Page (1953), serotoninin kimyasal yapısını keşfetmiş ve sentezlemişlerdir. Daha sonra, MSS'de serotoninin bir nörotransmitter olarak görev yaptığı düşünülmüş ve epifiz bezinde tanımlanmasından sonra yoğun olarak çalışılmıştır. Serotonin, L-triptofandan iki enzim reaksiyonu ile sentezlenir:

1. L-triptofan → 5-hidroksi-L-triptofan (5-HTP)
2. 5-hidroksi-L-triptofan → 5-hidroksitriptamin (5-HT)

Serotonin, nöronun perikaryonunda sentezlenir. Burada, triptofan 5-HT öncüsü 5-hidroksitriptofan'a (5-HTP) hidroksile edilir ve daha sonra 5-HT'ye dekarboksile edilir. Triptofan hidroksilaz (TPH), MSS'nin serotonin salgılayan hücreleri ve enterik sinir pleksusu, gastrointestinal mukozanın enterokromaffin hücreleri, çeşitli bağ dokusunun mast hücreleri ve epifizin pinealositleri gibi hücreler tarafından oluşturulur.

Yapılan çalışmalara göre, 5-HTP ve hücre dışı 5-HT seviyelerini arttıran ilaçlardan 5-HT geri alım inhibitörleri, fokal ve jeneralize nöbetleri baskılamaktadır

(Kenner, 2019). Buna karşılık, 5-HT düzeyinin beyinde azalmasının, sesle, kimyasallarla ve elektrikle indüklenen nöbetlerin eşiğini azalttığı bildirilmiştir (Kanner, 2016). Farklı deneysel epilepsi çalışmalarında 5-HT'nin belirgin bir rolü olduğu saptanmıştır. Valproik asit, lamotrigin, karbamazepin, fenitoin ve zonisamid gibi anti-epileptik ilaçların, antikonvülsan etkileri bağlamında 5-HT'nin artışı ve salımını indüklediği bilinmektedir (Ahmad ve ark., 2005).

Yapılan çeşitli deneysel epilepsi modellerinde serotonerjik nörotransmisyonu uyaran ilaçların nöbetleri önlediği ortaya konmuştur, deneysel olarak indüklenen nöbetlerin çoğunluğunu serotonerjik nörotransmisyon düzenler ve genetik olarak yatkın kemirgenlerde nöbet duyarlılığının artmasına neden olur (Kanner, 2016).

SSRI'lerin, presinaptik ve postsinaptik reseptör alt türlerinin geniş bir dağılımı ile serotonin iletimine etki ettiği bilinmektedir (Bagdy ve ark., 2007). Fluoksetin seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür ve oluşturduğu etkiler çeşitli deneysel epilepsi modellerinde yoğun olarak çalışılmıştır (Borowicz ve ark., 2006). Sıçanlarda bikukulinin fokal tatbikinden kaynaklanan nöbetlere karşı, fluoksetin hem sistemik olarak hem de substantia nigraya verilmesi sonrası koruma sağlamaktadır (Pasini ve ark., 1992). Benzer antikonvülsan etkiler de, fluoksetin metaboliti yerine norfluoksetin kullanılmasıyla gözlemlenmiştir (Kecskemeti ve ark., 2005).

Çalışmalar özellikle, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerinin nörokimyasal özellikleri ve beyindeki dağılımı nedeniyle epilepsi ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Bagdy ve ark., 2007). 5-HT_{1A} reseptörleri, hipokampusun uç bölgelerinde postsinaptik reseptörleri ve rafe çekirdeğinde somatodendritik presinaptik otoreseptörleri olarak işlev görür. Ek olarak, 5-HT_{1A} reseptörleri, sinir sistemine uzanan yapılara bağlı olarak farklı fonksiyonel ve düzenleyici özelliklere sahiptir (Celada ve ark., 2013). 5-HT_{1A} reseptörleri, hipokampusun piramidal ve granüler hücrelerinde ve aynı zamanda korteksin piramidal hücrelerinde bulunur. Rafe çekirdeklerinde 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktive olması, serotonerjik nöronların inhibisyonu ile sonuçlanır, bu da 5-HT salınımının ve serotonin nörotransmisyonunun azalmasına neden olur. Buna karşılık, hipokampusta 5-HT_{1A} postsinaptik reseptör aktivasyonu, 5-HT nörotransmisyonunun artmasını sağlar. 5-HT_{1A} reseptörü aktivasyonu, çeşitli *in vivo* deneysel epilepsi çalışmalarının yanı sıra *in vitro* nöbet modellerinde antikonvülsan etki oluşturan, artmış potasyum iletkenliği ile ilişkili membran hiperpolarizasyon yanıtını ortaya çıkarır (Beck ve Choi, 1991). Bununla

birlikte, 5-HT_{1A} reseptörü aktivasyonundan kaynaklanan antikonvülsan etkiler bölgeye ve modele göre değişkenlik göstermektedir. 5-HT'nin, NMDA reseptörünün uyardığı eksitator postsinaptik potansiyelini azaltarak, subikulum ve entorinal kortekste düşük Mg⁺² uyarımlı epileptiform aktiviteyi inhibe ettiği bildirilmiştir (Behr ve Heinemann, 1996). GEPR modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, epileptik olmayan kontrol grubu sıçanlara kıyasla, 5-HT_{1A} reseptör konsantrasyonunun hipokampusta azaldığı gösterilmiştir (Statnick ve ark., 1996). Kainik asite bağlı epileptiform aktivitede, 5-HT_{1A} knock-out farelerin daha düşük nöbet eşiği ve daha yüksek mortalite gösterdiği bildirilmiştir (Parsons ve ark., 2001). Sıçanlarda kainik aside bağlı epilepsi modelinde, 5-HT_{1A} reseptörü agonisti 8-OH-DPAT'ın intrahipokampal ya da sistemik olarak verilmesinin nöbet aktivitesine karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Gariboldi ve ark., 1996; Popova ve Naumenko, 2013).

Yapılan bir çalışmada, DBA/1 farelerinde pentilenetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepside, akustik stimülasyon ile ani beklenmeyen ölüm gerçekleşen hayvan modeli yapılandırılmış, 2 gün boyunca 5-HTP 200 mg/kg, i.p. uygulanan grupta ölümlerin anlamlı ölçüde azaldığı kaydedilmiştir (Zhang ve ark., 2016).

Sunulan çalışmada kullanılan ve bir serotonin öncülü olan 5-HTP' nin 50 mg/kg dozunun antikonvülzan etki gösterdiği daha önce yapılan bir çalışmada saptanmıştır (Taşkiran ve ark., 2018). Bu çalışmadan yola çıkılarak kullanılan 50 mg/kg 5-HTP dozu, yapılan deneyin analizi sonucunda aynı şekilde etkili bulundu. Bu etkinliğin, yukarıdaki çalışmalarda belirtilen mekanizmalar üzerinden serotonin artışına yola açarak ortaya çıktığı ve antidepresan etkinin yanında antikonvülzan etki oluşturduğu düşünülmektedir.

5.3. Epileptiform Aktiviteye Vilazodonun Etkisinin Değerlendirilmesi

Vilazodon trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlardan farklı bir oral antidepresandır. Yetişkinlerde majör depresif bozukluğun tedavisi için FDA'dan Ocak 2011 'de onay almıştır. Vilazodon, seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profiline sahip olan yeni bir antidepresandır. Bu nedenle bir SPARI olarak tanımlanmaktadır. Vilazodon alımı, 5-HT_{1A} otoresseptör aracılı serotonin inhibisyonunun aşırı aktifleşmesine yol açmadan, bu reseptörlerde sadece kısmi bir agonist olarak etki ederek, 5-HT_{1A} otoresseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşmasına neden olabilir. Buna ek olarak, vilazodon 5-HT_{1A}' ya 5-HT_{1A}

otoreseptörlerinin daha hızlı duyarsızlaşmasına katkıda bulunan serotoninden daha uzun süre yüksek afiniteyle bağlanır. 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin daha hızlı ve daha fazla duyarsızlaşması, doğal olarak etkinin daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmasını sağlayabilir. SSRI özellikleri ve aktifleştirici 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörleri ile sinerjik olan vilazodon, daha fazla etkinliğe yol açan daha fazla serotonin salınımı sağlayabilir (Wang ve ark., 2016).

Vilazodonun sıçan beyin serotonin taşıyıcılarının ve reseptörlerinin seviyeleri (sayısı veya yoğunluğu) üzerinde paroksetin ve sitalopramdan farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Vilazodon serotonin taşıyıcı seviyelerinde daha küçük düşümlere neden olmuş ve 5-HT_{1A} reseptör seviyelerini düşürmüştür, paroksetin ve sitalopram ise 5-HT_{1A} reseptör seviyelerini arttırmıştır. Buna karşılık, her üç ajanın da serebral kortekste 5-HT_{2A} reseptör seviyelerini seçici olarak arttırdığı belirlenmiştir (Oosting ve ark., 2016).

Vilazodonun dünyada yaygın olarak reçete edilmesine karşın, epilepside kullanımı ile ilgili henüz deneysel bir çalışma yapılmamıştır ve iki olgu sunumu dışında literatür verisi bulunmamaktadır (McKean ve ark., 2015; Carstairs ve ark., 2012). McKean ve ark. (2015) 'nın yaptığı olgu sunumunda, daha önce nöbet geçirme öyküsü olan bir hastada 40 mg/gün dozunda, tedavinin 3. haftasında oluşan jeneralize bir tonik klonik nöbet tanımlanmaktadır. Yazarlar bu olgunun vilazodon ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşler ve epilepsi öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. Diğer olgu sunumunda ise 23 aylık bir çocuk, 60 mg vilazodonu akut olarak yutmuş ve yutulduktan 120 dakika sonra tonik klonik nöbetler başlamıştır (Carstairs ve ark., 2012). Her iki olguda da doz yüksekliği ile ilişkili bir nöbetin tetiklendiği akla gelmektedir. Bu verilerin yeterli olmaması nedeniyle, vilazodonun epilepsi üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır. Sunulan çalışmada, penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde vilazodonun etkisi ilk kez çalışılmıştır.

Epilepsi kronik bir hastalıktır ve zamanla hastaların cesareti kırılır, özgüvenleri zayıflar ve yaşama olumsuz bir bakış açısı oluşmaktadır. Bu durum sosyal ayrılmaya yol açabilir. Başka bir deyişle, epilepsili hastalar bilinçlerini yitirmek, düşmek ve kendilerine zarar vermek riskleri yanında toplumda sosyal baskı riski ile de karşı karşıyadır. Bugün, sürekli tedaviye ihtiyaç duyan yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğu ve epilepsi hastalarının % 30'unun ilaca dirençli olduğu tahmin edilmektedir. Son araştırmalar, temporal lobların içeriği ve antiepileptik ilaçların psikotropik etkisi

gibi, nörokimyasal ve nöroanatomik faktörlerin de biyolojik olarak bu riske katkıda bulunduğunu göstermiştir. Epilepsi ve depresyonu olan kişiler, antiepileptik ilaçların yan etkilerine karşı daha hassastır ve ilaçlara depresyonu olmayan epileptik hastalardan daha fazla dirençlidirler (Albayrak ve ark., 2013).

ABD’de 5 ayrı epilepsi tıp merkezinden gelen 174 hastada yapılan bir çalışmada, DSM-IV Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ile yapılan değerlendirmede, duygudurum (% 21,8) ve anksiyete (% 30,4) bozukluklarının toplamda % 49’lük bir oranda belirgin olduğu kaydedilmiştir. Major depresyon oranı ise bu çalışmada % 17,2 olarak saptanmıştır (Jones JE. ve ark. 2005). Epilepsili 41 hastada Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada, hastaların % 26,8 ‘sında anksiyete bozukluğu, % 34,14’ünde ise depresyon belirlenmiştir (Balibey ve ark., 2015).

Epileptik hastalarda anksiyete ve depresyon hayat niteliğini, özgür yaşama kabiliyetini ve yaşamın sürdürülebilirliğini engelleyerek hastalığın daha karmaşık olmasına neden olur. Prevalans oranları, özellikle refrakter epilepsili hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek görünmektedir. Epilepsi tanısı alan bireylerin %2-7 kadarında psikoz, %10-25’inde anksiyete ve %30’unda ise majör depresif bozukluk saptanmıştır. Ancak, eşlik eden bu hastalıklar genellikle tanınmamakta ve tedavisi yapılamamaktadır. Epilepsili hastaların değerlendirilmesi sırasında bu husus dikkate alınmalı ve üzerinde durulmalıdır. Çünkü yalnızca klinik yansımaları bakımından değil, aynı zamanda tedavide kullanılan ilaçların etkileri bakımından da bu hastalıklar arasında karşılıklı önemli etkileşimler vardır (Mula, 2012).

Antidepresan ilaçların birçoğu, trisiklik olsun veya olmasın, noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri alımını inhibe ederler. Buna bağlı olarak birikimi artırır ve nörotransmitter devirini ve metabolizmasını yavaşlatırlar. fakat bu akut bir etkidir ve antidepresan ilaçların klinik etkililiğiyle direkt bir bağlantısı yoktur. Şöyle ki; geri-alım (re-uptake) inhibisyonu hemen başladığı halde, antidepresan ilaçların çoğunluğunun, depresyon belirtilerinde yaptıkları klinik düzelme 2-3 haftalık bir latent sürenin sonunda başlar (Kayaalp, 2012). Vilazodonun diğer antidepresanlara olan üstünlüğünün hızlı etki başlangıcı olduğu belirtilmektedir. Stahl, vilazodonun SPARI özelliğine sahip olduğunu, daha hızlı etki başlangıcı, daha yüksek etkinlik ve daha iyi tolere edilebilirlik, özellikle daha düşük cinsel yan etkiler olmak üzere üç potansiyel faydası bulunduğunu belirtmiştir (Stahl, 2014). Bu bağlamda epilepsi hastalarında kullanılacak antidepresanın özelliklerinin deneysel çalışmalarda saptanması

çok önemli bir husustur.

Epilepsideki duygudurum bozuklukları için tedavi stratejileri hakkındaki veriler hala çok sınırlıdır. Epilepside kontrollü çok az antidepresan ilaç çalışması vardır ve tedavi stratejilerinin kanıtı büyük ölçüde klinik deneyime dayanmaktadır (Robertson ve Trimble, 1985). Uzman panelleri, tedavi yaklaşımları hakkında bir Konsensus Bildirimi hazırlamıştır (Kerr ve ark., 2011; Grunze ve ark., 2010).

İlk olarak, majör depresif bir atağın tedavisinin son hedefinin tamamen remisyon olduğu belirtilmektedir. SSRI'ler (örneğin, sitalopram 20 mg), özellikle indüklemeye özellikli AEİ'lerin aynı anda reçetelenmesi durumunda, ilaç dozlarının hastadaki klinik yanıtı göre ayarlanması gerektiğinden, ilk seçenek olarak düşünülmelidir (Mula, 2008). Bu ilaçlar içerisinde fluvoksamin ve nefazodonun kullanılması daha zordur. Aslında, bu bileşikler enzim inhibitörü niteliğindedirler ve özellikle karbamazepin ve fenitoin gibi birçok AEİ'nin plazma düzeylerini artırma potansiyeline sahiptir (Montgomery, 2005).

Psikotropik tedavilerle kötüleşen nöbetler, klinisyenler için problem oluşturmaya devam etmektedir. Bunun yanında, tedavi aralığı içindeki dozlarda belirtilen kompozisyonların çoğunda, diğer risk faktörleri dışında, nöbetlerin görülme sıklığının % 0,5'ten az olduğu bilinmektedir. Aslında, prokonvülsif etki çoğunlukla doza bağımlıdır ve çok yüksek dozlarda ortaya çıkması muhtemeldir.

Antidepresanlar arasında, endişe verici olabilecek bileşimler sadece klomipramin ve maprotilinden olarak bilinmektedir; SSRI'ler ise oldukça güvenlidir. Bupropionun, hemen salınan bir formülasyonda tatbik edildiğinde prokonvülsif olduğu görülmektedir; uzatılmış salma formülasyonu, SSRI'lere benzer (Mula ve ark. 2004; Mula, 2012).

Bu verilere göre, antidepresan ilaçların epilepsideki etkilerinin deneysel modeller üzerinde araştırılması, kullanımları sırasında olumlu ya da olumsuz yönlerinin ortaya konması bir gerekliliktir. Özellikle reçete edilen antidepresanlardan yeni olanlarının epilepsideki etkilerinin saptanması önemli bir çalışma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sunulan çalışmada, epilepside vilazodonun etkileri farklı dozlarda ve agonist-antagonist kombinasyonlarıyla ortaya konmuş, klinik kullanım açısından epilepsi olgularındaki etkinliğine bakış açısı sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışma verilerine göre, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 10 mg/kg vilazodon 50. dakikadan itibaren deney

sonuna kadar spike frekansını anlamlı olarak azaltırken ($p < 0.05$), 20 mg/kg vilazodon 50- 60. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.05$). 5 mg/kg vilazodon spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p > 0.05$). Buna göre vilazodonun etkin dozunun 10 mg/kg olduğu belirlendi. Bulgular değerlendirildiğinde epilepsi nöbetlerinde vilazodonun inhibe edici etkisi olduğu, depresyon tanısı alan epilepsi hastalarında kullanımının hastalık prognozuna olumlu etki oluşturabileceği söylenebilir. Vilazodonun da serotonin artışına yola açarak antidepresan etkinin yanında antikonvülzan etki oluşturduğu düşünöldü. Ortaya konan bu ilk veriler ışığında, epilepsili hastalarda vilazodonun farklı dozlarıyla yapılacak klinik çalışmaların planlanması gerekliliği akla gelmektedir.

5.4. Epileptiform Aktiviteye NAN-190'ın Etkisinin Değerlendirilmesi

Sinirbilim çalışmalarında yaygın olarak kullanılan NAN-190'ın seçici 5-HT_{1A} reseptörü antagonisti olduğu öne sürölmüştür. Uyarıcı antagonizma çalışmalarında, NAN-190'ın, keşfedilen ilk büyük 5-HT_{1A} reseptörü tam agonistlerinden olan 8-OH-DPAT'a uygun davranışsal tepki vermediği ve 8-OH-DPAT'ın etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. NAN-190, 8-OH-DPAT tarafından oluşturulan 5-HT davranış sendromunu antagonize eder. NAN-190 tarafından oluşturulan antagonizmin *in vivo* olarak ortaya çıkarıldığından emin olmak için, 5-HT_{1A} reseptörlerinde rekabetçi inhibisyonun doğrudan etkisinden kaynaklandığını göstermek amacıyla *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, NAN-190'ın tam bir 5-HT_{1A} reseptör antagonisti mi yoksa kısmi bir agonist olup-olmadığının belirlenmesi için kobayların hipokampusunda forskolinle uyarılmış adenilil siklaz çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, [³H] NAN-190'ın 5-HT_{1A} reseptörlerinde bir antagonist etkileşimi ile uyumlu özellikler gösterip-göstermeyeceğini belirlemek için radyoligand bağlanma çalışmaları yapılmıştır. 5-CT, 5-HT ve 8-OH-DPAT'ın, forskolin ile uyarılmış adenilil siklaz aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettikleri bulunmuştur. Bu durum, adenilil siklazın 5-HT_{1A} reseptör aracılı inhibisyonu ile tutarlıdır. NAN-190'ın, forskolin ile uyarılmış adenilil siklaz aktivitesi veya bazal adenilil siklaz aktivitesi üzerinde hiçbir aktivite göstermediği kaydedilmiştir (Rydelek-Fitzgerald ve ark., 1990). Ek olarak, mikrodiyaliz çalışmaları, NAN-190'ın, ilacın somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörler üzerindeki agonist etkisine atfedilen bir eylem olarak ventral hipokampusta 5-HT salımını azalttığını göstermiştir (Hjorth ve Sharp, 1990).

Birkaç merkezi 5-HT₁ serotonin reseptörü türünden, en iyi çalışılan 5-HT_{1A} reseptörleridir. Bazı beta-adrenerjik antagonistler, özellikle propranolol ve pindolol, 5-HT_{1A} antagonistleri gibi davranan çok az ajan arasındadır. 5-HT_{1A}-seçici agonisti 8-OH-DPAT tarafından üretilen, ayırt edici uyarıcı etkileri dahil olmak üzere çeşitli etkileri engelleyebilirler. Ne yazık ki, bu ajanlar 5-HT_{1A} bölgelerine göre beta-adrenerjik bölgeler için 20-50 kat bir seçicilik ile bağlanır ve 5-HT_{1A} bölgelerine yakınlıklarına benzeyen 5-HT_{1B} bölgeleri için bir afinite gösterir. Dahası, varsayılan 5-HT_{1B} agonisti TFMPP'yi salinden ayırt etmek üzere sıçanlar kullanılarak yapılan ilaç diskriminasyon çalışmalarında, hem propranolol hem de pindololün, NAN-190'ın 5-HT_{1B} agonist karakterine sahip olduğunu düşündüren uyarıcı etkilerini taklit ettiğini gösterilmiştir (Glennon ve arkadaşları, 1988a).

Elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen ön sonuçlar, bu ajanların bazılarının 5-HT_{1A} antagonist özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu ajanlardan biri olan NAN-190, [³H] 8-OH-DPAT etiketli hipokampal 5-HT_{1A} bölgelerinde yüksek afiniteyle (K_i = 0.58 nM) bağlanır. NAN-190 için bağlanma profili, [³H] WB 4101 etiketli alfa1-adrenerjik bölgeler için yüksek bir afiniteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, sadece 5-HT_{1B} ve D2 dopamin bölgeleri için düşük bir afiniteye sahiptir. 5-HT₂, 5-HT_{1D}, D1 dopamin ve beta-adrenerjik bölgeler için de düşük bir afinite vardır ve esasen muskarinik, opiat ve kalsiyum kanalı bölgeleri için afinite göstermemektedir. Dolayısıyla, adrenerjik bölgelerde yüksek afinitesi dışında, NAN-190, incelenen diğer bölgelere göre 5-HT_{1A} bölgeleri için 100 kat bir seçiciliğe sahiptir (Glennon ve ark. 1988). Son yapılan çalışmalarda aynı zamanda α 2-adrenerjik reseptörünü de güçlü bir şekilde bloke ettiğini göstermiştir (Foong ve Bornstein, 2009).

Sunulan çalışmada, penisilin verilmesinden 30 dakika sonra NAN-190 dozları 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg; intraperitoneal olarak uygulandı. NAN-190 0,5 mg/kg dozunda herhangi bir etki oluşturmadı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5 mg/kg NAN-190, 120-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak arttırdı (p<0.05) (Şekil 18). Ancak NAN-190 (1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg), penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin amplitüd ortalamalarında herhangi bir değişikliğe neden olmadı (p>0.05) (Tablo 9). Analiz sonuçlarına göre NAN-190'ın etkin dozunun 5 mg/kg olduğu saptandı.

5.5. 5-HTP, Vilazodon ve NAN-190 gruplarına ait etkileşimin değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada etkileşim grupları oluşturulurken 5-HTP, vilazodon ve NAN-190'ın etkin dozları kullanıldı. Etkileşim gruplarının amacı, epilepsi üzerine etkileri araştırılan vilazodonun, 5-HT_{1A} agonisti olan 5-HTP ve antagonisti olan NAN-190 ile birlikte verildiğinde nasıl bir etkinlik oluşacağını belirlemektir. Böylece sunulan çalışmada deneysel epilepsi modelinde etkisi araştırılan vilazodonun, antikonvülzan etkisinin mekanizması hakkında fikir edinmek mümkün olacaktır.

Vilazodon, diğer antidepresanlardan farklı bir etki mekanizmasına sahiptir, çünkü 5-HT geri alımını (IC₅₀ = 1.6 nM) sadece güçlü ve seçici bir şekilde inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda selektif olarak yüksek afiniteli 5-HT_{1A} reseptörlerini de bağlar (IC₅₀ = 2.1 nM). Vilazodonun afinitesi, 5-HT geri alım bölgesi (K_i = 0.1 nM) için norepinefrin (K_i = 56 nM) veya dopamine (K_i = 37 nM) göre çok daha yüksektir. Bu nedenle, vilazodon seçici bir serotonin geri alım inhibitörü ve aynı zamanda 5-HT_{1A} kısmi agonisti olarak kabul edilir (Sorbera ve ark., 2001). Vilazodonun etki mekanizmasını çözümlenmeden önce, 5-HT_{1A} reseptörlerinin depresyondaki karmaşık rolünü anlamak önemlidir. Kümülatif kanıtlar presinaptik ve postsinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin depresyonda ters bir rolü olduğunu göstermektedir. Raphe çekirdeklerinde bulunan presinaptik 5HT_{1A} reseptörleri otoreseptörlerdir, bu nedenle bu presinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin aktive edilmesi, 5-HT'nin ateşlenmesini ve salgılanmasını azaltabilir. Buna karşılık, hipokampusta yer alan postsinaptik reseptörler, 5-HT'nin ateşlenmesini ve salgılanmasını aktive edebilir (Celada ve ark., 2013). Bir antidepresan (yani, SSRI) akut bir şekilde verildiğinde, ekstra-nöronal 5-HT seviyesinin artmasına neden olur. Bununla birlikte, 5-HT'nin bu artışı, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aracılık ettiği nöronal negatif feed-back mekanizmalarıyla hemen telafi edilir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin kronik stimülasyonu (sürekli antidepresan yoluyla), presinaptik otoreseptörün duyarsızlaştırılmasına neden olabilir, ancak postsinaptik reseptörler için bu durum söz konusu değildir. Böylece otoreseptör aracılı negatif feed-back etkinliği azalacak, 5-HT salımının normalleşmesine ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinin daha büyük bir aktivasyonunun depresyon semptomlarının iyileşmesine yol açması sağlanacaktır. Bu nedenle, daha önce açıklanan negatif feed-back mekanizmasının, antidepresanların gecikmiş etkisinde büyük rol oynayacağı tahmin edilmektedir, çünkü otoreseptör aracılı serotonin inhibisyonu ve 5-HT_{1A} otoreseptörün SSRI ile aşağı

regülasyonunun üstesinden gelmek zaman alır. Hücre dışı serotonin konsantrasyonunu arttırmadan önce otoresptörlerin duyarsızlaştırılmasının, antidepresanların hızlı başlangıcını belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark., 2015). Vilazodon bu mekanizma ile hızlı bir şekilde serotonin artışına yola açarak antidepresan etkinin yanında antikonvülzan etkinlik de göstermektedir.

5.5.1. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) etkileşimi

Farelerde, 5-HT öncüsü 5-HTP'nin uygulanmasıyla merkezi 5-HT seviyelerinin artırılması baş seğirmeleri oluşturur. 5-HTP ile tedavi edilmiş farelerde baş seğirmesi sıklığı, 5-HT aktivitesini 5-HT yeniden alım inhibisyonu (örneğin fluoksetin) ile artıran antidepresanlarla ön muamele ile veya monoamin oksidaz A'yı (örneğin moklobemid) inhibe eden ajanlar ile artırılabilir. Vilazodon (1-30 mg/kg, sc.) doza bağlı olarak 5-HTP verilen farelerde, özellikle 10 mg/kg ve 30 mg/kg'da, moklobemid ve fluoksetinin referans ajanlarına benzer şekilde anlamlı ölçüde baş seğirmesi artışına neden olmuştur. Vilazodon etkisinin büyüklüğünün en çok fluoksetine benzediği kaydedilmiştir (Yu ve ark., 2011).

Diğer bir çalışmada, vilazodon ve moklobemid (s.c.) dozlarının kombinasyonlarının, 5-HTP ile indüklenen baş seğirmelerine etkileri değerlendirilmiştir. Vilazodon 1 mg/kg ile moklobemid 3 mg/kg uygulandığında, baş seğirmesini kuvvetlendirirken, 0,3 mg/kg ve 1 mg/kg'lık moklobemid dozları, baş seğirmesi sayısını azaltmıştır (0,3 mg/kg moklobemid, daha belirgin etki göstermektedir). 3 mg/kg vilazodon ile uygulandığında, tüm moklobemid dozları, doza bağlı bir şekilde baş seğirmeleri belirgin şekilde kuvvetlendirmiştir (Yu ve ark., 2011).

Bir başka çalışmada, NSD-1015 ile 5-HTP birikimi, 5-HT_{1A} alıcıları üzerindeki agonist etkisine uygun olarak, oral yoldan verilen vilazodon (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) ile bloke edilmiştir. Vilazodonun DOPA birikimi üzerinde anlamlı bir etkisinin gözlenmediği, bunun da vilazodonun DA reseptörlerine antagonist etkilerinin bulunmadığını düşündürdüğü belirtilmiştir (Yu ve ark., 2011).

Sunulan çalışmada ise vilazodon + 5-HTP grubunda; deney süresince spike frekansı anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalışın 40-70., 80-120. ve 130-180. dakikalar arasında ileri derecede olduğu gözlemlenmiştir (p<0.001). 5-HTP'nin, vilazodonun etkisini potansiyelize ettiği belirlenmiştir (Şekil 23). Yukarıdaki benzer çalışmalardaki bulgularla kıyaslandığında, bu etkinlik artışı beklenen bir sonuç olarak

değerlendirilebilir.

5.5.2. 5-HTP (50 mg/kg, i.p.) grubu + NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi

Serotonin, membran potansiyelini ve uyarıcı ve inhibe edici sinaptik iletimi modüle ettiği hipokampal bölgede bilişsel işlev üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bir çalışmada, 5-HT'nin sıçan beyin dilimlerinde parasubikulumun II/III katmanlarında uyarıcı sinaptik kuvveti nasıl modüle ettiği araştırılmıştır. Organ banyo uygulamasında, 5-HT'nin 1 veya 10 μ M dozlarında parasubikulumda kaydedilen alan uyarıcı postsinaptik potansiyellerin (fEPSP'ler) genliğinde güçlü, doza bağımlı ve geri dönüşümlü bir azalmayla sonuçlanmıştır. 5-HT geri alım bloke edici sitalopram (10 μ M), dilim içinde salınan 5-HT'nin sinaptik iletimi inhibe ettiğini gösteren fEPSP genliğini de azaltmıştır. 5-HT tarafından indüklenen fEPSP'lerin azalması, 5-HT_{1A} reseptör bloke edici NAN-190 (10 μ M) tarafından bloke edilmiş, ancak 5-HT₇ reseptör bloke edici SB-269970 (10 μ M) tarafından engellenmemiştir. Ayrıca, 5-HT_{1A} agonisti 8-OH-DPAT, 5-HT ile indüklenene benzer bir şekilde fEPSP amplitüd azalmasına neden olmuştur. Düşüş 5-HT_{1A} reseptör bloke edici NAN-190 ile engellenmiştir. 5-HT veya 8-OH-DPAT ile indüklenen fEPSP'lerin azalmasına, eşleştirilmiş nabız oranındaki bir artış eşlik etmiş ve bunun esas olarak azaltılmış glutamat salımından kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu veriler, serotoninin bilişsel işlev üzerindeki etkilerinin, kısmen parasubikulumdaki uyarıcı sinaptik iletimin 5-HT_{1A} aracılı azalmasına bağlı olabileceğini göstermektedir. Bunun aynı zamanda, parasubikulumun ana çıkış projeksiyonunu alan entorinal kortekste sinaptik işlemi de etkileyebileceği kaydedilmiştir (Carter ve Chapman, 2019).

Erişkin farelerin anterior singulat korteks (ASK) dilimlerinde glutamat nörotransmisyonunda 5-HT'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, 5-HT'nin organ banyosu uygulaması, uyarılmış uyarıcı postsinaptik akımların (eEPSC'ler) doza bağlı inhibisyonuna neden olduğu kaydedilmiştir. Eşleştirilmiş nabız oranı (PPR), 5-HT'nin muhtemel presinaptik etkilerini gösterecek şekilde önemli ölçüde arttırılmıştır. Tutarlı bir şekilde, 5-HT banyo uygulaması, spontan ve minyatür uyarıcı postsinaptik akımların (sEPSC'ler ve mEPSC'ler) sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. Buna karşılık, sEPSC'lerin ve mEPSC'lerin amplitüdü önemli ölçüde etkilenmemiştir. G protein inhibitörü GDP-S-S'nin sinaptik uygulamasından sonra, 5-HT, eEPSC'lerin inhibisyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Sonuçta, 5-HT_{1A} reseptörünün bir antagonisti

olan NAN-190, 5-HT'nin postsinaptik inhibisyonunu ve presinaptik inhibisyonu ortadan kaldırmıştır. Bu sonuçlara göre, 5-HT_{1A} alt tipi reseptörü içeren presinaptik ve postsinaptik 5-HT reseptörünün yanı sıra, ASK'deki postsinaptik yanıtların glutamat salınımının inhibe edici modülasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Tian ve ark., 2017).

Bir başka çalışmada serotonerjik sistemin, yeni benzazol türevleri olan 4a, 4b, 4e ve 4f bileşiklerinin antidepresan benzeri etkilerine olası katılımını incelemek amacıyla, farelerde p-klorofenilalanin metil ester (PCPA) kullanılmış, bileşiklerin antidepresan benzeri etkileri kuyruk süspansiyonu testi (TST) ve modifiye zorla yüzmeye testleri (MFST) ile değerlendirilmiştir. Öncesinde NAN-190 (0,5 mg/kg) verilmesi, 5-HT_{1A} reseptörlerinin, 4a, 4b, 4e ve 4f bileşikleri tarafından indüklenen antidepresan benzeri etkilere katılımını gösteren bu bileşiklerin immobilite etkilerini tersine çevirmiştir (Tokgöz ve ark., 2018).

Sunulan çalışmada, 5-HTP (50 mg/kg) ve NAN-190 (5 mg/kg) grubunda; 90-120. ve 130-180. dakikalar arasında spike frekansı anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). 5-HTP, NAN-190'ın prokonvulsif etkisini engellemiş ve antikonvulsif etki oluşmuştur. Tokgöz ve ark.'nın (2018) çalışmalarında kullanılan 0,5 mg/kg NAN-190 dozu sunulan çalışmadakinden daha düşüktür, ancak bu çalışmada fare kullanılması, ayrıca bizim çalışmamızda sıçanlarda etkin dozun 5 mg/kg olarak net bir şekilde belirlenmesi, hayvan türlerine ve 5-HTP dozuna göre bu farklılığın oluşabileceğini düşündürmüştür (Taşkiran, 2018).

5.5.3. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi

Yaptığımız literatür araştırmalarında vilazodon ile NAN-190 kombinasyonu ile yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan çalışma antagonist olarak NAN-190'ın kullanıldığı ilk çalışma niteliğinde olduğu söylenebilir. Bunun yanında başka bir 5-HT_{1A} reseptör antagonist olan WAY 100635 kullanılarak yapılan çalışmada, sıçan prefrontal korteksinin iki alt bölgesinde mikrodializle 5-HT seviyeleri ve 5-hidroksitriptofan (5-HTP) birikimi ve doku 5-HT konsantrasyonları *ex vivo* olarak ölçülmüştür. Vilazodonun indüklediği maksimum 5-HT seviyeleri, medial ve lateral kortekste benzer bulunmuş ve birlikte test edilen paroksetin, sitalopram veya fluoksetin tarafından indüklenenlerden altı kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fluoksetinin

aksine, vilazodonun indüklediği hücre dışı 5-HT çıkışı, 5-HT_{1A} reseptör bloke edici WAY 100635 ile verildiğinde artmadığı görülmüştür. Vilazodonun, 5-HT geri alım inhibe edici aktivitesine ek olarak 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiği 5-HT otorttırma özellikleri sergilediği gösterilmiştir. Vilazodonun kısmi 5-HT_{1A} agonisti karakteri, *in vivo* olarak oluşturulmuş ve *in vitro* olarak doğrulanmıştır (van Amsterdam ve Seyfried, 2014).

Bir başka çalışmada, zorunlu yüzmeye testinde (FST) serotonin 5-HT_{1A} reseptörü agonistlerinin antidepresan benzeri etkisine, 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık edip etmediği incelenmiştir. 5-HT_{1A} reseptörü agonistleri 8-OH-DPAT ve buspirone, FST'de immobilitiyi azaltmıştır. 8-OH-DPAT'ın etkisi, 5-HT_{1A} reseptörü antagonistleri NAN-190, BMY 7378 ve pindolol tarafından bloke edilmiştir. Buspironun etkisi NAN-190 ve pindolol tarafından engellenmiştir. Antagonistler kendi başlarına etki oluşturmamışlardır. Norepinefrin (NE) alım inhibitörü desipramin (DMI) de hareketsizliği azaltmıştır ve bu aynı zamanda NAN-190, BMY 7378 ve pindolol tarafından bloke edilmiştir (Detke ve ark., 1995).

Sunulan çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAN-190 + Vilazodon grubunda yalnızca 100-110. dakikalar arasında anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0.05$). Böylece NAN-190'nın diğer çalışmalardaki sonuçlara uyumlu şekilde vilazodonun antikonvulsan etkisini büyük ölçüde bloklamıştır.

5.5.4. Vilazodon (10 mg/kg) (i.p.) + 5-HTP (50 mg/kg) (i.p.) grubu + etkin doz NAN-190 (5 mg/kg) (i.p.) etkileşimi

Serotonin sendromu veya serotonin toksisitesi, beyinde abartılı serotonerjik fonksiyona atfedilebilen, en sık antidepresan aşırı dozdan sonra veya birkaç psikotropik ilacı birleştirdikten sonra ortaya çıkan ciddi bir hastalıktır (Boyer ve Shannon, 2005). Serotonin sendromunun, serotonerjik iletimi artıran ilaçların yaygın kullanımına bağlı olarak, giderek artan bir klinik problem haline geldiği öne sürülmüştür (Graudins ve ark., 1998; Thanacoody, 2016). Serotonerjik davranışlar, fazla serotonin öncü (5-HTP) veya reseptör agonistleri, 5-HT salınımının artması ve 5-HT geri alım veya metabolizmasının azalması ile indüklenebilir (Kalueff ve ark., 2008).

Serotonin sendromunun genel 5-HT reseptörü (5-HTR) aktivasyonunu indükleyip indüklediği veya spesifik 5-HTR'nin stimülasyonuna atfedilebilir olup olmadığı şu anda oldukça belirsizdir. 5-HT_{1A}R agonistinin uygulanmasından sonra

geriye yürüme, yassı vücut duruşu, ön ayak basması, baş sallama, arka bacak abdüksiyonu, Straub kuyruğu ve tremor gibi serotonerjik davranışlar ve otonom cevap hipotermisi gösterilmiştir (Fox ve ark., 2007). Özellikle, tam 5-HT_{1A}R agonisti 8-OH-DPAT "geleneksel serotonin sendromu davranışlarını" ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Haberzettl ve ark., 2013).

5-HTR'lerin, serin-treonin, tirozin ve lipid kinazlar gibi birkaç farklı protein kinazını aktive ettiği gösterilmiştir (Raymond ve ark., 2001). Daha önceki çalışmalarda 5-HT_{1A}R'nin protein kinaz C'yi (PKC) aktive ettiği öne sürülmüştür (Liu ve Albert, 1991; Raymond ve ark., 1989). PKC ailesi bir grup serin / treonin kinazdır ve proliferasyon, farklılaşma, proinflamasyon ve tümörizasyonu de dahil olmak üzere çeşitli hücre fonksiyonların düzenlenmesinde kilit bir rol oynar (Giorgi ve diğerleri, 2010). Son yayınlarda, dekstrometorfan tarafından indüklenen 5-HT_{1A}R'ın yukarı-regülasyonunun, 5-HT_{1A}R'ın aracılık ettiği serotonerjik davranışlarda potansiyel rolünü gösteren PKCδ'nin spesifik indüksiyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Tran ve ark., 2018).

Sunulan çalışmada, deney hayvanlarına vilazodon (10 mg/kg), 5-HTP (50 mg/kg) ve NAN-190 (5 mg/kg) birlikte uygulandığında deney grubundaki tüm hayvanlar yaşamını yitirmiştir. Bu durumun serotonin sendromundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Penisilinin i.k. 500 IU dozda uygulanması sonrasında epileptiform aktivite, 2-3 dk. içinde başladı. Enjeksiyondan 20-30 dakika sonra, epileptiform aktivitenin spike frekansları ve amplitüdüleri kararlı bir seviyeye ulaştı ve 180 dk.'lık kayıt boyunca devam etti.

2) Vilazodonun epileptiform aktiviteye etkisi için doz çalışmasında, penisilinin (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk. sonra 3 ayrı deney grubu oluşturuldu ve her gruba seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profiline sahip olan vilazodon, sırasıyla; 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında (i.p.) uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 10 mg/kg vilazodon 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar spike frekansını anlamlı olarak azaltırken ($p<0.05$), 20 mg/kg vilazodon 50- 60. dakikalar arasında anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$). Ancak vilazodonun 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5mg/kg dozları, spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$). Buna göre vilazodonun etkin dozunun 10 mg/kg olduğu belirlendi. Ayrıca vilazodon deney gruplarının amplitüd değerleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

3) NAN-190'ın epileptiform aktiviteye etkisi ve etkin doz belirlenmesi çalışmasında, deney gruplarında 500 IU penisilin-G potasyum (i.k.) enjekte edilerek epileptiform aktivite oluşturuldu. Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra NAN-190 dozları 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg; intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5 mg/kg NAN-190, 120-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak arttırdı ($p<0.05$). Ancak NAN-190 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg dozları, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike ortalamalarında herhangi bir değişikliğe neden olmadı ($p>0.05$). Analiz sonuçlarına göre NAN-190'ın etkin dozunun 5 mg/kg olduğu saptandı. Ayrıca NAN-190'ın deney gruplarının amplitüd değerleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

4) Bir serotonin öncülü olan 5-HTP'nin epileptiform aktiviteye etkisi ile ilgili daha önce yapılan bir çalışmada 5-HTP' nin 50 mg/kg dozunun antikonvülzan etki

gösterdiği belirlenmişti (Taşkiran ve ark., 2018). Bu verilerden yola çıkılarak kullanılan 50 mg/kg 5-HTP dozu, yapılan deneyin analizi sonucunda aynı şekilde etkin bulundu.

5) Vilazodon, NAN-190 ve 5- HTP gruplarına ait etkileşim deneylerinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAN-190 (5 mg/kg) + vilazodon (10 mg/kg) grubunda yalnızca 100-110. dakikalar arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Böylece NAN-190'ın vilazodonun antikonvulsan etkisini büyük ölçüde blokladığı belirlendi.

6) 5- HTP (50 mg/kg, i.p.) yalnız başına uygulandığında 30- 60. ve 80-180. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$). Bu azalışın 130-180. dakikalar arasında ileri derecede olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

7) 5-HTP (50 mg/kg) + vilazodon (10 mg/kg) grubunda ise; deney süresince spike frekansı anlamlı olarak azalttı. Bu azalışın 40-70., 80-120. ve 130-180. dakikalar arasında ileri derecede olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). 5-HTP'nin, vilazodonun etkisini potansiyelize ettiği belirlendi.

8) 5-HTP (50 mg/kg) + NAN-190 (5 mg/kg) grubunda ise; 90-120. ve 130-180. dakikalar arasında spike frekansı anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). 5-HTP, NAN-190'ın prokonvulsif etkisini engelledi ve antikonvulsif etki oluşturdu.

9) Ayrıca bu gruplara ek olarak deney hayvanlarına 5- HTP (50 mg/kg), vilazodon (10 mg/kg) ve NAN-190 (5 mg/kg) birlikte uygulandığında hayvanların yaşamını yitirdiği görüldü. Bu sonucun ortaya çıkmasına serotonin sendromunun neden olduğu düşünüldü.

Tüm bu veriler birarada değerlendirildiğinde gruba seçici bir 5-HT geri alım inhibitörü ve 5-HT_{1A} reseptör kısmi agonisti profiline sahip olan vilazodonun epileptiform aktivitede antikonvülzan etkiye sahip olduğu söylenebilir. Epilepsi hastalarında antidepresan ilaç kullanımı sıklığı gözönüne alındığında, vilazodonun önerilen normal dozlarda epilepsi olgularında tercih edilebileceği ve epileptik nöbetler için daha rasyonel tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına önemli ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak bu sonuçların biyokimyasal ve moleküler çalışmalar ile desteklenmesi gerekir. Sunulan çalışmadaki veriler ışığında, vilazodonun epileptik hastalarda kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar yapılması ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahmad S, Fowler LJ, Whitton PS. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. *Epilepsy Research* 2005; 63(2-3): 141-149.
- Akdağ G, Algın Dİ, Erdinç OO. Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2016;38 (Özel Sayı 1): 35-41.
- Albayrak A, Karakuş E, Demir R, Özaltın S. Antidepresanların Epilepside Kullanım Alanları. *J Clin Anal Med* 2013;4(4): 344-50.
- Albert PR, Vahid-Ansari F. The 5-HT1A receptor: Signaling to behavior. *Biochimie* 2019; 161:34-45.
- Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J. *Cecil Essentials of Medicine*, 9th ed. Saunders WB. Philadelphia 2016; 1051-1063.
- Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12(1):15-29.
- Arslan G, Alici SK, Ayyildiz M, Agar E. Interaction between urethane and cannabinoid CB1 receptor agonist and antagonist in penicillin-induced epileptiform activity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2017;77(2):128-136.
- Arslan G, Avci B, Kocacan SE, Rzayev E, Ayyildiz M, Agar E. The interaction between P2X7Rs and T-type calcium ion channels in penicillin-induced epileptiform activity. *Neuropharmacology* 2019;(1)149:1-12.
- Avoli M, Louvel J, Pumain R ve ark. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005;77(3):166-200.
- Ayyıldız M. Albino Tavşanlarda Kortikospinal Nöronların Organizasyonu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 1994; 12-47.
- Ayyildiz M, Coskun S, Yildirim M, Agar E. The Effects of Ascorbic Acid on Penicillin-induced Epileptiform Activity in Rats. *Epilepsia* 2007;48(7):1388-1395.
- Ayyildiz M, Kozan R, Agar E, Kaplan S. Sexual dimorphism in the medial vestibular nucleus of adult rats: stereological study. *Anat Sci Int* 2008;83(3):131-139.
- Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry* 2007;100(4):857-873.
- Balibey H, Yasar H, Tekeli H, Bayar N. Frequency of anxiety and depression in epileptic patients. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015; 25(2):136-141.
- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri. *J Clin Exp Invest* 2011;2:118-123.

- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3(3):42-45.
- Bandyopadhyay S, Koubeissi MZ, Azar NJ. Physiologic basis of EEG and epilepsy. In: *Epilepsy Board Review: Springer*. 2017; 3–13.
- Beck S, Choi KC. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA3 hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. *Neuroscience Letters* 1991;133(1): 93-96.
- Behr J, Heinemann U. Effects of serotonin on different patterns of low Mg (2+)-induced epileptiform activity in the subiculum of rats studied in vitro. *Brain Research* 1996;737(1-2):331-334.
- Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs* 2009;23(4):281-92.
- Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;16:165–170.
- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355-66.
- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8(1):8-17.
- Boinpally R, Gad N, Gupta S, Periclou A. Influence of CYP3A4 induction/inhibition on the pharmacokinetics of vilazodone in healthy subjects. *Clin Ther* 2014;36:1638–1649.
- Boinpally R, Henry D, Gupta S, Edwards J, Longstreth J, Periclou A. Pharmacokinetics and Safety of Vilazodone in Hepatic Impairment. *Am J Ther* 2015;22:269-77.
- Borowicz KK, Stepień K, Czuczwar SJ. Fluoxetine enhances the anticonvulsant effects of conventional antiepileptic drugs in maximal electroshock seizures in mice. *Pharmacol Rep* 2006;58(1):83-90.
- Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E. The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res* 2007;76(1):49-59.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;17;352(11):1112-20. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;7;356(23):2437. *N Engl J Med* 2009; 22;361(17):1714.
- Cakıl D, Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res* 2011;93(2):128-137.

- Carstairs SD, Griffith EA, Alayin T, Ejike JC, Cantrell FL. Recurrent seizure activity in a child after acute vilazodone ingestion. *Ann Emerg Med* 2012;60(6):819-20.
- Carter F, Chapman CA. Serotonin 5-HT_{1A} Receptor-Mediated Reduction of Excitatory Synaptic Transmission in Layers II/III of the Parasubiculum. *Neuroscience* 2019;15;406:325-332.
- Cavanna, AE. Seizures and Epilepsy, In: *Motion and Emotion: The Neuropsychiatry of Movement Disorders and Epilepsy*, Springer International Publishing. 2018;123-128.
- Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* 2013;27(9):703-16.
- Choi DS, Maroteaux L. Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett* 1996;5;391(1-2):45-51.
- Crespi F. Serotonin, how to find it. *J Malta Chamb Sci* 2013;14–22.
- Croft HA, Pomara N, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Mathews M. Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75(11):e1291-8.
- Çelik FH, Hocoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir. Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2016;6:51-66.
- Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin 7, 1D and 1F receptors: effects of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):265-74.
- Detke MJ, Wieland S, Lucki I. Blockade of the antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT, buspirone and desipramine in the rat forced swim test by 5HT_{1A} receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119(1):47-54.
- Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy: A status report. *Science* 1987;237:157-164.
- Domann R, Dorn T, Witte OW. (). GABA-A and GABA-B dependent IPSPs following penicillin-induced paroxysmal depolarizations in the hippocampal slices. *Soc Neurosci Abstr* 1986;15: 340.
- Engel J Jr, Schwartzkroin PA. What should be modeled? In: Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL, editors. *Models of seizures and epilepsy*. San Diego: Elsevier/Academic Press. 2006;1–14.
- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research* 2018;(139)73–79.

- Faquih AE, Memon RI, Hafeez H, Zeshan M, Naveed S. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus* 2019;6;11(3):e4185.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-542.
- Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;42:608-624.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
- Foong JP, Bornstein JC. 5-HT antagonists NAN-190 and SB 269970 block alpha2-adrenoceptors in the guinea pig. *Neuroreport* 2009;18;20(3):325-30.
- Fox MA, Jensen CL, Gallagher PS, Murphy DL. Receptor mediation of exaggerated responses to serotonin-enhancing drugs in serotonin transporter (SERT)-deficient mice *Neuropharmacology* 2007;53(5):643-56.
- Frauscher B, Gotman J. Sleep, oscillations, interictal discharges, and seizures in human focal epilepsy. *Neurobiol Dis* 2019;127:545-553.
- Gallitto G, Musolino R, Bonanzinga M, De Domenico P, Distefano G, Serra S, Di Perri R. Interictal EEG pattern in rabbit penicillin epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 1986;7(4):413-420.
- Gariboldi M, Tutka P, Samanin R, Vezzani A.. Stimulation of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. *British Journal of Pharmacology* 1996;119(5): 813-818.
- Gent TC, Bassetti C, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol* 2018;52:188-197.
- Gerber K, Filakovszky J, Halasz P, Bagdy G. The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res* 1998;807(1-2):243-5.
- Giorgi C, Agnoletto C, Baldini C, Bononi A, Bonora M, Marchi S, Missiroli S, Patergnani S, Poletti F, Rimessi A, Zavan B, Pinton P. Redox control of protein kinase C: cell- and disease-specific aspects *Antioxidants Redox Signal* 2010;13:1051-1085.
- Glennon RA, Naiman NA, Pierson ME, Titeler M, Lyon RA, Weisberg E. NAN-190: an arylpiperazine analog that antagonizes the stimulus effects of the 5-HT1A agonist

- 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Eur J Pharmacol* 1988;23;154(3):339-41.
- Grant JE, Redden SA, Leppink EW. Double-blind switch study of vilazodone in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32(3):121-126.
- Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16(4):615-9.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(2):81-109.
- Haberzettl R, Bert B, Fink H, Fox MA. Animal models of the serotonin syndrome: a systematic review. *Behav Brain Res* 2013;256:328-45.
- Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016; 762-772.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015;23(1):1-21.
- Hjorth S, Sharp T. Mixed agonist/antagonist properties of NAN-190 at 5-HT_{1A} receptors: behavioural and in vivo brain microdialysis studies. *Life Sci*. 1990;46(13):955-63.
- Ilgınel M, Laflı Tunay D, Güneş Y. Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2018;27(1):39-69.
- Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996;37(2):148-61.
- Kalueff AV, LaPorte JL, Murphy DL. Perspectives on genetic animal models of serotonin toxicity. *Neurochem Int* 2008;52:649-658.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 5th Edition. New York: Mc Graw- Hill Companies, Inc. 2013:1402-1424.
- Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002 23;58(8 Suppl 5):S27-39.
- Kanner AM, Schachter SC. *Psychiatric controversies in epilepsy*. San Diego, California; London: Elsevier/Academic Press. 2008:67-87
- Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62(5):708-13.

- Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav* 2016;61:282-286.
- Kanner, AM: Depression and epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia* 2011;52(Suppl.1): 21– 27.
- Kayaalp SO. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012:917-934
- Kecskeméti V, Rusznák Z, Riba P, Pál B, Wagner R, Harasztosi C, Nánási PP, Szûcs G. Norfluoxetine and fluoxetine have similar anticonvulsant and Ca²⁺ channel blocking potencies. *Brain Research Bulletin* 2005;67(1-2):126-132.
- Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(11):2133-8.
- Kesebir S, Güven S, Koç İ. Epilepsi ve Duygudurum Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012;4(1):51-68.
- Khan A, Cutler AJ, Kajdasz DK, Gallipoli S, Athanasiou M, Robinson DS, Whalen H, Reed CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72:441–447.
- Kiernan JA. Barr's the Human Nervous System: An. Anatomical Viewpoint. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998: 229-246.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;17;379(9820):1045-55.
- Levis B, Benedetti A, Thombs BD; DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ* 2019 9;365:l1476.
- Liu YF, Albert PR. Cell-specific signaling of the 5-HT_{1A} receptor. Modulation by protein kinases C and A. *J Biol Chem* 1991;15;266(35):23689-97.
- López-Giménez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilaró MT. Selective visualization of rat brain 5-HT_{2A} receptors by autoradiography with [³H]MDL 100,907. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997;356(4):446-54.
- Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res* 2017;42(7):1873-1888.
- Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2011;20(5):359-68.

- Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA1 neurons via 5-hydroxytryptamine1A receptor activation. *Neuroscience* 1998;86(3):729-37.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018;392(10161):2299-2312.
- Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol* 2017;264(8):1811–1824.
- Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*. 1997;14:147-186.
- Mathews M, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Khan A. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(2):67-74.
- McCormack PL. Vilazodone: a review in major depressive disorder in adults. *Drugs* 2015;75(16):1915-23.
- McKean J, Watts H, Mokszycki R. Breakthrough seizures after starting vilazodone for depression. *Pharmacotherapy* 2015;35(3):6-8.
- Mete HE. Kronik Hastalık ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2008;11(3): 3-18.
- Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1435-40.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(7):1139-45.
- Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother* 2004;4(6):953-64.
- Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555-67.
- Mula M. Anticonvulsants - antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab* 2008;9(8):730-7.
- Mula M. Epilepsi ve Depresyon: Klinik Problemler ve Terapötik Yaklaşımlar. *Epilepsi* 2012;18(3):1-8.
- Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19;19(12):44.
- Muller CP, Jacobs B. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Cambridge, MA: Academic Press. 2009:493-506.

- Murta T, Leite M, Carmichael DW, Figueiredo P, Lemieux L. Electrophysiological correlates of the BOLD signal for EEG-informed fMRI. *Hum Brain Mapp* 2015;36(1):391-414.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. CID=107966, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/NAN-190-hydrobromide> (accessed on June 12, 2019)
- Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15(1):22-33.
- Oosting RS, Chan JS, Olivier B, Banerjee P, Choi YK, Tarazi F. Differential effects of vilazodone versus citalopram and paroxetine on sexual behaviors and serotonin transporter and receptors in male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(6):1025-34.
- Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri* 2004;Ek-4:17-24.
- Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:217-25.
- Palacios JM. Serotonin receptors in brain revisited. *Brain Res* 2016;15;1645:46-9.
- Parikh S, Nordi Jr. DR, De Vivo DC. Chapter 31: Epilepsy in the setting of inherited metabolic and mitochondrial disorders Wyllie E. (Ed.), *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* (6th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2015:388-407.
- Park SC, Kim Y. Depression in DSM-5: Changes, controversies, and future directions. In: Kim Y. *Understanding Depression*. Vol:2. Springer, Singapore, 2018;3-14.
- Parsons LH, Kerr TM, Tecott LH. 5-HT(1A) receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission. *J Neurochem* 2001;77(2):607-17.
- Pasini A, Tortorella A, Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. *Brain Res* 1992;16;593(2):287-90.
- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust* 2018;19;208(5):226-233.
- Peterson SM, Ferris DP. Differentiation in Theta and Beta Electro cortical Activity between Visual and Physical Perturbations to Walking and Standing Balance. *eNeuro* 2018;13;5(4).
- Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res* 2011;10;221(2):499-504.

- Przegaliński E, Baran L, Siwanowicz J. Role of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] piperazine-induced increase in threshold for maximal electroconvulsions in mice. *Epilepsia* 1994;35(4):889-94.
- Popova NK, Naumenko VS. 5-HT1A receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Rev Neurosci* 2013;24(2):191-204.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline Serotonin. *Science*. 1948; 24;108(2804):329-30.
- Raymond JR, Fargin A, Middleton JP, Graff JM, Haupt DM, Caron MG, Lefkowitz RJ, Dennis VW. The human 5-HT1A receptor expressed in HeLa cells stimulates sodium-dependent phosphate uptake via protein kinase C. *J. Biol. Chem* 1989; (264):21943-21950.
- Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 2001;92(2-3):179-212.
- Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):18284–18318.
- Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure* 2016;41:191-5.
- Rele S, Millet R, Kim S, Paik JW, Kim S, Masand PS, Patkar AA. An 8-Week Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of 3 Vilazodone Dose-Initiation Strategies Following Switch From SSRIs and SNRIs in Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;6;17(4).
- Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:326–333.
- Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9(2):127-36.
- Rydelek-Fitzgerald L, Teitler M, Fletcher PW, Ismaiel AM, Glennon RA. NAN-190: agonist and antagonist interactions with brain 5-HT1A receptors. *Brain Res* 1990;5:532(1-2):191-6.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521.
- Schwartzkroin PA. Why – and How – Do We Approach Basic Epilepsy Research? In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of*

- the Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012:2-19.
- Sertöz ÖÖ, Mete HE. Bedensel Hastalıklarda Depresyon. Klinik Psikiyatri Dergisi 2004; 7(Ek 2):63-69.
- Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon 2003;49(7):426-78.
- Smith K. Mental health: a world of depression. Nature 2014;13;515(7526):181.
- Snoeren EM, Veening JG, Olivier B, Oosting RS (2014) Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review. Pharmacol Biochem Behav 121:102–114.
- Sonmezturk H, Koubeissi M, Azar, N. Principles of Epilepsy Diagnosis and Management. In: Epilepsy Board Review: A Comprehensive Guide 2017:203-212.
- Stahl SM. Mechanism of action of the SPARI vilazodone: serotonin 1A partial agonist and reuptake inhibitor. CNS Spectr 2014;19:105-9.
- Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW, Wang C, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. Life Sci 1996;59(21):1763-71.
- Sullivan HC, Osorio I. Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. Epilepsia 1991;32: 591-6.
- Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri 2002;5 (Ek sayı 4): 11-18.
- Taşkıran M, Taşdemir A, Ayyıldız N, Ayyıldız M, Agar E. The Effect of Serotonin on Penicillin-induced Epileptiform Activity. Int J Neurosci 2018;7:1-14.
- Teplan M. Fundamentals of EEG measurement. Meas. Sci. Rev 2002;2,1–11.
- Thanacoody HKR. Serotonin syndrome. Medicine 2016; 44: 95-96.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet 2019;16;393(10172):689-701.
- Tian Z, Yamanaka M, Bernabucci M, Zhao MG, Zhuo M. Characterization of serotonin-induced inhibition of excitatory synaptic transmission in the anterior cingulate cortex. Mol Brain 2017;12;10(1):21.
- Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. Brain Res 2001;2;893(1-2):165-77.
- Tokgöz G, Demir Özkay Ü, Osmaniye D, Turan Yücel N, Can ÖD, Kaplancıklı ZA. Synthesis of Novel Benzazole Derivatives and Evaluation of Their Antidepressant-

- Like Activities with Possible Underlying Mechanisms. *Molecules* 2018;5;23(11). pii: E2881.
- Tran HQ, Lee Y, Shin EJ, Jang CG, Jeong JH, Mouri A, Saito K, Nabeshima T, Kim HC. PKC δ knockout mice are protected from dextromethorphan-induced serotonergic behaviors in mice: involvements of downregulation of 5-HT_{1A} receptor and upregulation of Nrf2-dependent GSH synthesis. *Mol Neurobiol* 2018;55(10):7802-7821.
- Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 1953;175(1):157-61.
- van Amsterdam C, Seyfried CA. Mechanism of action of the bimodal antidepressant vilazodone: evidence for serotonin_{1A}-receptor-mediated auto-augmentation of extracellular serotonin output. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(12):2547-58.
- Varghese JP, McIlroy RE, Barnett-Cowan M. Perturbation-evoked potentials: significance and application in balance control research. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:267–280.
- Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;150: 41-46.
- Walker AE, Johnson HC. Principles and practice of penicillin therapy in diseases of the nervous system. *Ann Surg* 1945;122:1125-35.
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update. *Chonnam Med J* 2016;52(2):91-100.
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: focusing on its clinical studies and mechanism of action. *Psychiatry Investig* 2015;12:155-63.
- Wang Z, Luo Z, Li S, Luo Z, Wang Z. Anxiety screening tools in people with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsy Behav* <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.035>
- Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005;46 Suppl 10:24-30.
- Wirth A, Holst K, Ponimaskin E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons. *Prog Neurobiol* 2017;151:35-56.
- Yeni, N. Gürses, C. Epilepsi Çalışma. Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. Galenos. Yayınevi, İstanbul. 2015:34-44.
- Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure* 2010;19(2): 102-108.

- Yogarajah M, Mula M. Social cognition, psychiatric comorbidities, and quality of life in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019 DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.05.017.
- Yu B, Zhang H, Lee JE, Gobburu J, Bhattaram A, Wang Y, Zineh I, Zhang L. Center for Drug Evaluation and Research (U.S.) APPLICATION NUMBER: 022567Orig1s000. 2011. Drugs@FDA. Washington D.C.: U.S. Food and Drug Administration, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022567Orig1s000PharmR.pdf. Erişim tarihi: 09.06.2019
- Yüksel N, Soygür H, Tural Ü, Demet MM. Temel Psikofarmakoloji. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği. 2010:65-83
- Zhang H, Zhao H, Yang X, Xue Q, Cotten JF, Feng HJ. 5-Hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduces seizure-induced respiratory arrest. *Epilepsia* 2016;57(8):1228-35.
- Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, Pytka K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci* 2018;210:106-124.

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hülya HÖKELEK

Doğum Yeri: İZMİR

Doğum Tarihi: 22.06.1967

Medeni Hali: Evli, 3 çocuk

Bildiği Yabancı Diller: Fransızca, İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Mezunu, 1992
OMÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji AD. Yüksek Lisans Mezunu, 2001

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczanesi, 1998-2007.
Serbest Eczacı, 2007-

E-posta: hhokelek@gmail.com