



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
EPİLEPSİ MODELİNDE SEROTONİN-7 RESEPTÖR AGONİSTİ
AS 19'UN EPİLEPSİYE ETKİLERİ**

HANDAN GÜNEŞ
ORCID No: 0000-0003-3660-8264

ORTAK FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

SİVAS
HAZİRAN 2023

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

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE
OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE
SEROTONİN-7 RESEPTÖR AGONİSTİ AS 19'UN
EPİLEPSİYE ETKİLERİ**

HANDAN GÜNEŞ

DOKTORA TEZİ

ORTAK FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERCAN ÖZDEMİR**

SİVAS-2023

“Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin-7 Reseptör Agonisti AS 19’un Epilepsiye Etkileri” adlı **Doktora** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Ortak Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Vedat SABANCIOĞULLARI	_____
Üye	Prof. Dr. Cem SÜER	_____
Üye	Prof. Dr. Nurcan DURSUN	_____
Üye	Doç. Dr. Ahmet Kemal FİLİZ	_____
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR	_____

ONAY

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

Prof. Dr. Özlem Pelin CAN
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

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

ÖZET

SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE SEROTONİN-7 RESEPTÖR AGONİSTİ AS 19'UN EPİLEPSİYE ETKİLERİ

Handan GÜNEŞ

Doktora Tezi

Ortak Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR

2023, 154 sayfa

Bu çalışmanın amacı, pentilentetrazol (PTZ) ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda 5-HT₇ reseptör agonisti AS-19'un epilepsi üzerine etkilerini ve olası mekanizmalarını araştırmaktır.

Çalışmada 70 adet 230-250 g ağırlığında erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için sıçanlara PTZ (35 mg/kg, i.p.) enjekte edildi. Tutuşmuş hayvanlara elektrot takıldıktan sonra 5-HT₇ reseptör agonisti AS 19, 5-HT₇ antagonisti SB 269970, nNOS inhibitörü 7-NI, guanilaz siklaz aktivatörü YC-1 ve kombinasyon ilaç uygulamaları yapıldı. Daha sonra elektrokortikogram ve video kayıtları alındı. Sıçanların hipokampus dokusunda ELISA metoduyla NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyeleri ölçüldü.

Bulgulara göre AS 19, hipokampuste NO, cGMP ve nNOS seviyelerini artırarak prokonvülsan etki gösterdi. Diğer taraftan SB 269970 hipokampuste NO, cGMP ve nNOS düzeylerinin düşürdü ve epileptik nöbet parametrelerini iyileştirdi. Bunun yanı sıra 7-NI, AS 19'un prokonvülsan etkisini baskımlarken SB 269970'in antikonvülsif etkisini artırdı. YC-1 ise, AS 19'un prokonvülsan etkisini güçlendirirken, SB 269970'in antikonvülsif etkisini düşürdü. Ayrıca AS 19 hipokampuste TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerini yükseltti. SB 269970 ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini azalttı. Diğer yandan 7-NI ve AS 19 kombinasyon grubu AS 19'a göre TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini azalttı. SB-269970 ve YC-1 birlikte uygulandığında ise TNF- α seviyesi SB 269970 grubuna göre arttı.

Sonuç olarak elde edilen bulgular AS 19'un prokonvülsan etkisini NO-cGMP yolağı üzerinden gerçekleştirdiğini ve nöbet sonrası proinflatuar sitokin seviyesini artırdığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, 5-HT₇ reseptörü, PTZ, Nitrik Oksit, İnflamasyon

ABSTRACT

EFFECTS OF SEROTONIN-7 RECEPTOR AGONIST AS 19 ON EPILEPSY IN A PENTYLENETETRAZOLE INDUCED EPILEPSY MODEL IN RATS

Handan GÜNEŞ

PhD Thesis

Department of Joint Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Ercan ÖZDEMİR

2023, 154 page

This study aims to investigate the effects of 5-HT₇ receptor agonist AS 19 on epilepsy and its mechanisms in rats with pentylenetetrazole (PTZ) induced epilepsy.

In the study, 70 male Wistar Albino rats (230-250 g) were used. PTZ (35 mg/kg, i.p.) was injected into the rats to induce epilepsy. After electrode placement, kindled animals were treated with 5-HT₇ receptor agonist AS 19, 5-HT₇ antagonist SB 269970, nNOS inhibitor 7-NI, guanylate cyclase activator YC-1, and combination drugs. Then electrocorticogram and video recordings were taken. NO, cGMP, nNOS and TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels were measured in the hippocampus tissue of rats by ELISA method.

As a result, AS 19 exhibited a proconvulsant effect by increasing NO, cGMP, and nNOS levels in the hippocampus. Meanwhile, SB 269970 decreased NO, cGMP, and nNOS levels in the hippocampus and ameliorated epileptic seizure parameters. Besides, 7-NI inhibited the proconvulsant effect of AS19 and increased the anticonvulsive effect of SB 269970. YC-1 enhanced the proconvulsant effect of AS 19 and decreased the anticonvulsive effect of SB 269970. Furthermore, AS 19 elevated TNF- α , IL-6, and IL-1 β levels in the hippocampus. SB 269970 reduced TNF- α and IL-1 β levels. However, the combination group of 7-NI and AS 19 decreased TNF- α , IL-6, and IL-1 β levels compared to AS 19. When SB 269970 and YC-1 were applied together, TNF- α levels increased in the SB 269970 group.

In conclusion, the findings indicated that AS 19 exerted its proconvulsant effect via the NO-cGMP pathway and increased the level of proinflammatory cytokines after seizures.

Keywords: Epilepsy, 5-HT₇ receptor, PTZ, Nitric Oxide, Inflammation

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasına katkı sağlayan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e, destekleri için değerli bölüm hocalarım Doç. Dr. Ahmet Kemal FİLİZ, Doç. Dr. Ahmet Şevki TAŞKIRAN, Doç. Dr. Bilal ŞAHİN ve Prof. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK'a, tezime katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Vedat SABANCIOĞULARI'na, tüm çalışma arkadaşlarıma ve bu tez çalışmasını destekleyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No:T-904) çok teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman yanımda olan, bana güvenen, daha iyisini yapacağıma inanan canım aileme sonsuz teşekkürler.

Handan GÜNEŞ

Sivas, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK.....	i
ONAY.....	ii
YÖNERGE.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. NÖBET VE EPİLEPSİ.....	4
2.1.1. TARİHÇESİ.....	5
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	7
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	7
2.1.4. TEDAVİ.....	14
2.1.5. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	18
2.1.5.1. Kindling (Tutuşma Modeli)	20
2.1.5.2. Pentilentetrazol (Tutuşma Modeli)	21
2.1.6. ETİYOLOJİSİ.....	24
2.1.7. PATOFİZYOLOJİSİ.....	25
2.1.7.1. İyon Transport Mekanizması.....	25
2.1.7.2. Sinaptik Mekanizmalar.....	30
2.1.7.3. Paroksizmal Depolarizasyon Kayması.....	35
2.1.7.4. Nöroinflamasyon.....	38
2.1.7.5. Nitrik Oksit.....	42
2.2. SEROTONİN VE EPİLEPSİ.....	45
2.2.1. Serotonin.....	45
2.2.2. Serotonin Reseptörleri.....	47
2.2.3. Serotoninin Epilepsideki Rolü.....	51
3. GEREÇ YÖNTEM.....	56
3.1. Deney Hayvanları.....	56
3.2. Deney Grupları.....	56
3.3. Deney Süreci.....	59
3.4. PTZ ile Tutuşma (Kindling) Modeli Oluşturma Protokolü.....	60
3.5. Sterotaksik Uygulama.....	61
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi.....	63
3.7. Biyokimyasal Analiz.....	66
3.7.1. TNF- α , IL-1 β , IL-6, Nitrik Oksit NO, cGMP, nNOS Seviyesi Ölçümü	66
3.7.2. Total Protein Hesabı.....	68
3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	69
4. BULGULAR.....	70
4.1. Epileptik Nöbet Bulguları.....	70
4.1.1. Modifiye Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri.....	70

4.1.2. Grupların İlk Miyoklonik Jerk (İMJ) Süreleri.....	71
4.1.3. Grupların Spike Sayısı.....	73
4.1.4. Grupların Jeneralize Tonik Klonik Nöbete (JTKN) Giriş Süreleri.....	75
4.1.5. Grupların Jeneralize Tonik Klonik Nöbet (JTKN) Süresi.....	76
4.2. Nitrik Oksit Yolağı (NO-cGMP-nNOS Seviyeleri)	78
4.2.1. Hipokampus NO Seviyesi.....	78
4.2.2. Hipokampus cGMP Seviyesi.....	79
4.2.3. Hipokampus nNOS Seviyesi.....	82
4.3. İnflamatuvar Belirteçler (TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri)	84
4.3.1. Hipokampus TNF- α , Seviyesi.....	84
4.3.2. Hipokampus IL-1 β Seviyesi.....	85
4.3.3. Hipokampus IL-6 Seviyesi.....	87
5. TARTIŞMA.....	89
6. SONUÇ.....	103
7. KAYNAKLAR.....	105
EKLER.....	138
EK 1. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.....	138
ÖZGEÇMİŞ.....	139

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Nöbet ve EEG kaydı.....	5
Şekil 2. Epilepsi Tedavi Yöntemleri.....	18
Şekil 3. Voltaj Kapılı Na ⁺ kanal Yapısı.....	28
Şekil 4. Voltaj Kapılı Ca ⁺² kanal yapısı.....	29
Şekil 5. Voltaj kapılı K ⁺ kanal yapısı.....	30
Şekil 6. GABA reseptörleri.....	32
Şekil 7. NMDA reseptör yapısı ve aktivasyonu.....	33
Şekil 8. Eksitator ve inhibitör girişi olan nöronda aksiyon potansiyeli.....	36
Şekil 9. Uyarıcı nöron ve inhibitör internörondan oluşmuş nöron ağı gösterimi.....	37
Şekil 10. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolları.....	38
Şekil 11. Nöroinflamasyon süreci.....	39
Şekil 12. Nitrik oksit sentez basamakları.....	43
Şekil 13. Serotonin sentezi ve katabolizması.....	46
Şekil 14. 5-HT ₇ reseptör sinyal yolağı.....	51
Şekil 15. Deney Süreci.....	60
Şekil 16. PTZ ile tutuşma protokolü.....	61
Şekil 17. Sterotaksik uygulama.....	63
Şekil 18. ECoG kayıtlarında değerlendirilen parametreler.....	64
Şekil 19. PowerLab Chart v7.0.3 yazılımı aracılığıyla spike sayısı (a) ve nöbet sürelerinin hesaplanması.....	65
Şekil 20. ELISA yönteminde uygulanan basamaklar.....	65
Şekil 21. Total protein ölçüm basamakları.....	69
Şekil 22. Deney gruplarında İMJ süresi ortalama (±SH) değerleri.....	72
Şekil 23. Deney gruplarında spike sayıları ortalama (±SH) değerleri.....	73
Şekil 24. Deney gruplarının JTKN giriş süreleri ortalama (±SH) değerleri.....	76
Şekil 25. Deney gruplarının JTKN süreleri ortalama (±SH) değerleri.....	77
Şekil 26. Deney gruplarının NO seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	79
Şekil 27. Deney gruplarının cGMP seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	81
Şekil 28. Deney gruplarının nNOS seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	83
Şekil 29. Deney gruplarının TNF-α seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	85
Şekil 30. Deney gruplarının IL-1β seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	87
Şekil 31. Deney gruplarının IL-6 seviyelerinin ortalama (±SH) değerleri.....	88

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ILAE nöbet sınıflaması (1981)	9
Tablo 2. Nöbet sınıflama önerisi (ILAE, 2017)	11
Tablo 3. Epilepsi sınıflama önerisi (ILAE, 2017)	13
Tablo 4. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	16
Tablo 5. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan kimyasal ajanlar.....	20
Tablo 6. Normal ve epileptik aktivitede görev alan kanal ve reseptörler.....	27
Tablo 7. Merkezi sinir sisteminde serotonin reseptörleri ve etki mekanizmaları	47
Tablo 8. Deney grupları.....	57
Tablo 9. ELISA yönteminin uygulama basamakları.....	67
Tablo 10. Deney gruplarında nöbet evrelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri.....	68

KISALTMALAR DİZİNİ

5-CT	5-karboksiamidotriptamin
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
5-HT	Serotonin
5-HTP	5-hidroksitriptofan
5-HTP	5-hidroksi-L-triptofan
7-NI	7-Nitraindazol
8-OH-DPAT	8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin
AC	Adenilaz siklaz
AEİ	Anti-epileptik ilaç
AG	Aminoguanidin
AHP	Ard hiperpolarizasyon
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat
BZ	Benzodiazepin reseptör
Ca⁺²	Kalsiyum iyonu
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
cGMP	Soluble guanozin monofosfat
DBS	Derin beyin stimülasyonu
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPI	Difenileniyodoniyum
DRN	Dorsal rafe çekirdeğinin
ECoG	Elektrokortikografi
EEG	Elektroensefalografi
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
ERK	Ekstrasellüler sinyal ile regüle olan kinaz
GABA	γ -aminobutirik asid
GTP	Guanozin trifosfat
IL-1β	İnterlökin 1 Beta

IL-6	İnterlökün 6
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IP3	İnozitol trifosfat
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p	İntraperitoneal enjeksiyon
İMJ	İlk myoklonik jerk
İPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel
JTKN	Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
K⁺	Potasyum iyonu
L-NAME	NG-monometil-L-arjinin
L-NMMA	NG-nitro-L-arjinin (NARG), Nω-nitro-L-arjinin metil ester
MAPK	Mitojenle aktive olan kinaz
MES	Maksimal elektroşok nöbet
Mg⁺	Magnezyum iyonu
mGluR	Metabotropik glutamat reseptörleri
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Na⁺	Sodyum iyonu
NARG,	NG-nitro-L-arjinin
NMDA	N-metil-D-aspartat
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
NF-KB	Nukler kappafaktor B
PBS	Fosfatla tamponlanmış tuz
PDE	Fosfodiesteraz
PDK	Paroksizmal depolarizasyon kayması
PTZ	Pentilentetrazol
s	Saniye
sGC	Soluble guanilaz siklaz
s.c.	Subkutan (DPI),
SERT	Serotonin taşıyıcısı
SIN-1	hidroksilamin, izosorbit dinitrat, 3-morfoline-sidnonimin
SNAP	S-nitrozo-N-penisilamin

SNOG	S-nitro glutasyon
SNP	Sodyum nitroprussid hidroksilamin
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SV2A	Sinaptik vezikül protein 2A
TLE	Temporal lob epilepsi
TNF-α	Tümör Nekroz Alfa

1. GİRİŞ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği epileptik nöbeti, nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı uyarılması sonucu geçici belirti ve bulguların ortaya çıkması olarak tanımlamıştır. Epilepsi ise epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize nörolojik bir bozukluktur (Fisher ve ark., 2014). Epilepsi etiyolojisinde kafa travmaları, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkları, beyin tümörleri, bedensel ve zihinsel gelişim bozuklukları, metabolik bozukluklar gibi birçok neden yer almaktadır (Theodore ve Porter, 2000). Epileptik nöbet sonrası hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin nöronal ağlarda iyon transport mekanizmalarını değiştirdiği ve uyarılma-baskılama dengesini bozduğu bilinmektedir (Bernard., 2000).

Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda beyinde salgılanan nöromedyatörlerin epilepsi patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Bu nöromedyatörlerden biri serotonin (5-HT)'dir. 1957 yılında Bonnycastle ve ark. (1957) serotonin ve epilepsi arasındaki ilk bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda genel olarak, 5-hidroksitriptofan (5-HTP) ve 5-HT geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı serotonin seviyelerini yükselten ajanların hem fokal hem de jeneralize nöbetleri engellediği aksine beyinde 5-HT'nin uzaklaştırılmasının ise odyojenik, kimyasal ve elektrikle uyarılan epilepsi modellerinde nöbet eşik değerini düşürdüğü belirtilmiştir (Prendiville ve Gale, 1993; Statnick ve ark., 1996). Reseptör düzeyinde yapılan çalışmalar ise, özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörlerin epileptogenezde önemli rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

5-HT₇ reseptör aktivasyonu, beynin farklı bölgelerinde depolarizasyon, inhibisyon, glutamat ve γ -aminobutirik asid (GABA) transmisyonunda artma veya azalmalara neden olmaktadır (Ciranna ve Catania, 2014). Epilepsi ve 5-HT₇ arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun prokonvülsan mı yoksa antikonvülsan mı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Prokonvülsan etkisini gösteren bir çalışmada 5-HT₇ reseptör antagonisti SB258719, absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda spike-dalga deşarjlarının sayısında azalmaya

neden olmuştur (Graf ve ark., 2004). Benzer şekilde farklı bir çalışmada ise 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT, WAG/Rij sıçanlarda doz bağımlı olarak epileptik aktiviteyi artırmıştır (Filakovszky ve ark., 1999). Bunların aksine Pericic ve Svob-Strac. (2007) ise pikrotoksin ile oluşturulan epileptik aktivitede 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun nöbet aktivitesini baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca 5-HT₇ reseptörünün genetik olarak silindiği (knockout) sıçanlarda, elektrik ile oluşturulan nöbet modelinde normal farelere oranla nöbet eşiğinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Witkin ve ark., 2007).

Literatürde 5-HT ve 5-HT geri alım inhibitörlerinin nitrejik sistem üzerine etkisini kanıtlayıcı çalışmalar bulunmaktadır. Gualda ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada 5-HT₁ reseptörünün dorsal rafe çekirdeğinde NO üzerinden lokomotor aktiviteyi modüle ettiğini rapor etmişlerdir.

Farklı deneysel epilepsi modellerinde serotonin ve nitrik oksit yolağı arasındaki etkiyi gösteren az sayıda çalışma yer almaktadır. Heydari ve Davoudi (2017) yaptıkları çalışmada 5-HT₁ agonisti 8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin (8-OH-DPAT) nöbet eşiğini artırdığı göstermişlerdir. N(gamma)-nitro-L-Arjinin methyl ester (L-Name) ile birlikte kullanıldığında ise bu antikonvülsan etkinin güçlendiği bulunmuştur. Farklı bir çalışmada ise 5-HT geri alım inhibitörü olan sitalopramın antikonvülsan etki gösterdiği ve NOS inhibitörü 7-Nitroindazolün (7-NI) ve L-Name'in bu etkiyi artırdığı belirlenmiştir (Payandemehr ve ark., 2012).

5-HT₇ reseptör agonisti AS 19 ve antagonisti SB 269970'in epilepsi üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yang ve ark. (2012)'nin yapmış oldukları çalışmada, 5-HT₇ reseptör agonisti AS 19, temporal lob epilepside nöbet sayısını artırırken, antagonisti olan SB 269970 ise nöbet sayısında azalma göstermiştir. Ayrıca, Şahin ve ark. (2022) PTZ ile oluşturdukları kronik epilepsi modelinde epileptik 5-HT₇ reseptör agonisti SB269970'in epileptik spike sayısını ve yüzde epileptik spike süresini azalttığını tespit etmişlerdir.

Klinik ve nöropatolojik kanıtlar inflamasyonun enfeksiyon veya immün etiyolojiden bağımsız nöbet bozuklarının merkezinde yer aldığını göstermektedir. Uzun yıllardır elde edilen veriler epilepsi hastalarında inflamatuvar cevabın nöbetlerin oluşumunda, tekrarında ve nöronal hasar üzerine etkilerini ortaya koymuştur (Vezzani ve ark., 2013). Birçok inflamatuvar medyatörün işlevleri henüz çözülmemiş olsada, klinik ve deneysel çalışmalarda nöbet patogenezinde proinflamatuvar

belirteçler olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6)'ın rolünü kanıtlamıştır (Alyu ve Dikmen, 2017; Dey ve ark., 2016). Klinikte epilepsi hastalarından alınan serum ve beyin omurilik sıvılarında tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Aronica ve Crino, 2011). Bu nedenle, inflamasyon kontrolü epilepsi gelişim riskini azaltabilmektedir. Deneysel epilepsi modellerinde 5HT7 reseptör agonistlerinin proinflamatuvar belirteçler üzerine etkisi ise henüz araştırılmamıştır.

Literatürde PTZ ile oluşturulan kindling epilepsi modelinde 5-HT7 reseptör agonistlerin etki mekanizmalarını açıklayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı PTZ ile oluşturulan kindling modeli epileptik sıçanlarda 5-HT7 reseptörünün epileptik nöbet parametrelerine ve nöroinflamasyon sürecinde glial hücrelerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) üzerine etkilerini araştırmak, bu etkide NO-cGMP yolağının rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

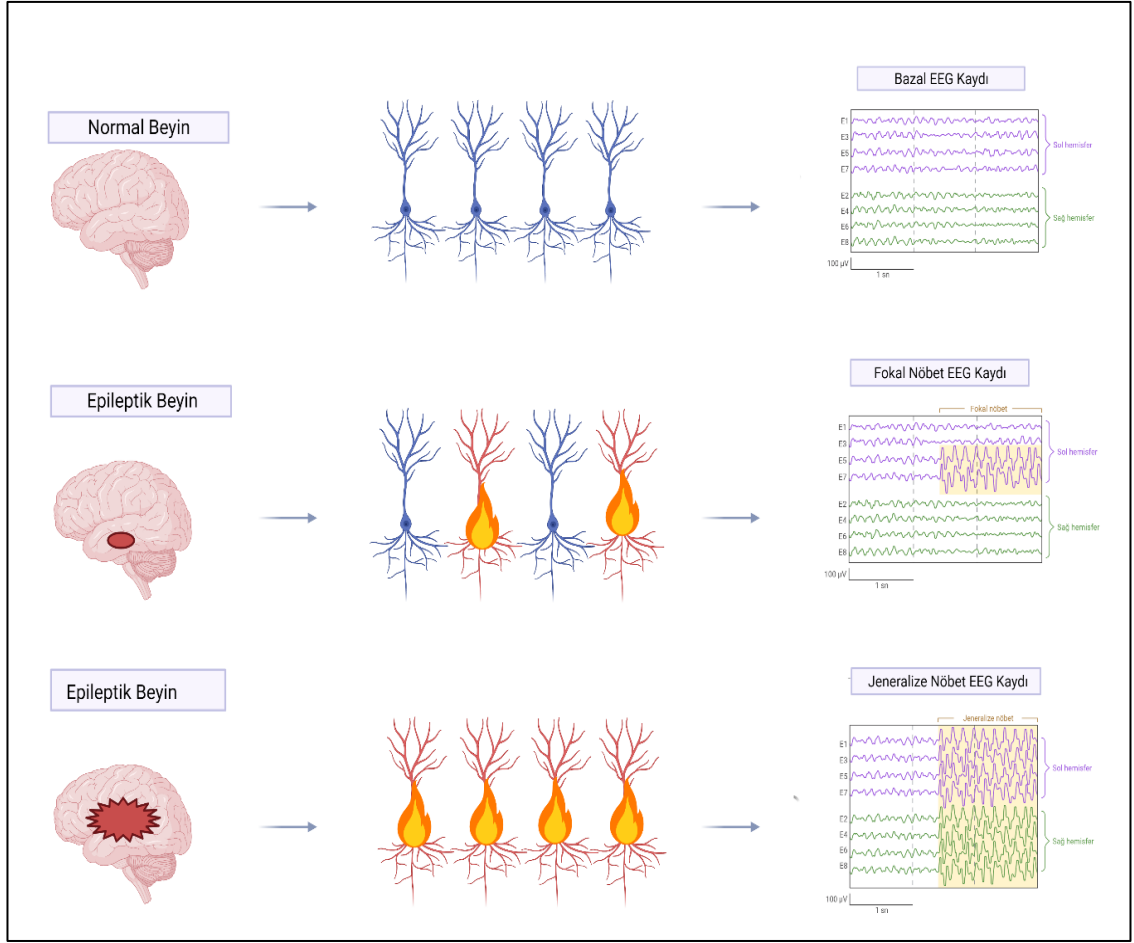
2.1. NÖBET VE EPİLEPSİ

Epileptik nöbet, beyin fonksiyonunun anormal aşırı senkron nöronal aktivitesine bağlı geçici semptom ve bulguların ortaya çıkma durumudur. Bu anormal nöronal aktivite anormal hislere, duygulara ve davranışlara veya bazen kasılmalara, kas spazmlarına ve bilinç kaybına sebep olmaktadır (Parsons, 2008). Metabolik, toksik, enfeksiyöz, inflamatuvar veya yapısal nedenlerle ortaya çıkan geçici nöbet ise akut semptomatik olarak değerlendirilmektedir (Stafstrom ve Carmant, 2015; Beghi ve ark., 2010). Akut semptomatik nöbetler, bazı durumlarda epilepsi gelişimine katkı sağlamaktadır (Yeni ve Gürses, 2015). Epilepsi ise spontan nöbetler oluşturmaya kalıcı yatkınlık ile karakterize olup, çok sayıda nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçlara sahip nörolojik bir bozukluktur (Thijs ve ark., 2019).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE 2014) tarafından yayınlanan raporda üç durumdan birinin varlığında epilepsi hastalığından bahsedilir (Fisher ve Bonner, 2018);

- 24 saatten uzun arayla oluşan provoke edilmemiş en az iki nöbet
- Tetiklenmeden görülen bir nöbet (veya refleks nöbet) ve ilerleyen 10 yıl içerisinde tekrar nöbet görülme ihtimalinin %60'ın üzerinde olması
- Herhangi bir epilepsi sendrom tanısı almış olması

Epilepsi tanısı için klinik bilgilerle birlikte tanıya yardımcı en önemli yöntem elektroensefalografidir (EEG). Tanı almış epilepsi hastalarında EEG, nöbetlerin sınıflandırılması ve değerlendirilmesi hakkında bize bilgi vermektedir. Ayrıca prognozun belirlenmesinde, tedavi seçimi ve hastalığın seyrinin takibinde kullanılmaktadır (Şekil 1) (Baykan ve Altındağ, 2015).



Şekil 1. Nöbet ve EEG kaydı.

2.1.1. TARİHÇE

Günümüzden geçmişe bakıldığında epilepsi ile ilgili ilk kaynak milattan önce Mezopotmaya’da Akad dilinde yazılan metinlerdir. Bu yazılarda epilepsi hastası olan kişi ‘boynunu sola çevirdi, elleri ve ayakları gerginleşti, gözlerini sonuna kadar açtı, ağzından bilinçsiz şekilde köpük geldi’ şeklinde ifade edilmiştir (Labat., 1951). Milattan önce 1700’lerde Eski Mısır tıp metinlerinde epilepsi ‘aşırı derecede titreyen’ olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu metinde yaralanma veya travma sonucu nöbet odağının oluşabileceği belirtilmiş ve fokal nöbet tasvirine dair ilk ifadelerin kullanıldığı düşünülmüştür.

Babilin en eski kaynağı Sakikku’da ise epilepsi için kötü ruhlar tarafından ele geçirilme anlamına neden anatsubba ifadesi yer almıştır. Günümüze kadar ulaşan bu metinlerde febril konvülsiyonlar, infantil konvülsiyon, petit ve grand mal, postiktal

periyod, narkolepsi gibi terimlerin tasvir edildiği fark edilmiştir (Magiorkinis ve ark., 2010).

Milattan önce 1790 yıllarında ise Hammurabi kanunlarında epilepsi Benu terimine karşılık kullanılmıştır. MÖ 6. yüzyılda Hint tıp yazarı Aterya epilepsiyi “konvulsif nöbetlerin” eşlik ettiği hafıza ve zihni anlama bozukluğuna bağlı “paroksizmal bilinç kaybı” şeklinde açıklamıştır. Böylece epilepsinin ilahi bir rahatsızlık olmadığını epilepsinin beyin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak geliştiğini belirtmiştir. Epilepsi Yunancada "ele geçirmek, sahip olmak veya ızdırap vermek" anlamına gelen epilambanein fiilinden türetilmiştir. Yunan tıp tarihinde ya durumun etiyojisine bağlı olarak ya da bir figürle bağlantı olduğu düşünülerek epilepsi hastalığı için kutsal hastalık (hastalığın tedavisinin ilahi kaynaklı olabileceği inancı), seliniasmos, Herkül hastalığı, demonizm, ay hastalığı (Ay Tanrıçası Mene'nin epilepsililerden intikamı) gibi birçok isim kullanılmıştır (Ladino ve ark., 2016).

Yunanlı hekim Hipokrat (MÖ 460-370), epilepsinin beyin fonksiyon bozukluğuna ve hastalıklara bağlı olarak geliştiğini ifade ederek epilepsi hastalığına bilimsel bir yaklaşım sunmuştur (Hippocrate., 1849). Hipokrat sonrası Roma döneminin başarılı doktorlardan Aelius Galenus (MS 131–201) epilepsiyi “bazılarında kasılmalarla, bazılarında ise kasılma olmaksızın ani bir düşüşle birlikte zihin ve duyuların nöbeti” olarak açıklamıştır (Brock., 1929). Aretaeus (MS 1./2. yüzyıl), bazı zamanlarda epileptik nöbetlerden önce ortaya çıkan halüsinasyonları tanımlayarak nöbetlerin tekrarlama eğiliminde olduğuna bildirmiştir (Aretaeus, 1856).

Yıllar içerisinde çok sayıda bilim insanı ve hekim epilepsi ile ilgili çeşitli hipotezler ve teoriler ortaya koymuştur. John Hughlings Jackson'ın (1835-1911) deneyleri ile epilepsi, modern anlamda anlaşılmaya başlamış ve gelişen tedavi olanaklarıyla birlikte birçok gelişme olmuştur. 1866'da “epilepsi” sözcüğü, sinir dokusunun ani ve geçici olarak işlevini yitirmesi durumunu ifade etmek için kullanılmıştır. 1873'te epilepsinin ara sıra, ani, aşırı, hızlı serebral deşarjların bir sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir. Elektroensefalografinin (EEG) kâşifi Berger, Hughlings Jackson'ın epileptik nöbet hipotezinin doğruluğunu kanıtlayan ilk kişidir.

Ayrıca Ferrier, Hitzing ve Todd'un deneyleri bu hipotezi destekleyici önemli katkılar sağlamış olup zamanla epileptoloji gelişen tedavi olanakları ile oldukça ilerlemiştir (Reynolds, 2001).

On dokuzuncu yüzyıldaki bilimsel ilerlemelere rağmen, epilepsi toplumun bir kısmında hala doğaüstü veya kutsal hastalık gibi görülmüştür. 1909 yılında, bir grup Avrupalı hekim tarafından ILAE kurulmuştur. Kuruluşundan itibaren ILAE, epilepsinin sınıflandırılması, tedavisi ve eğitimiyle ilgili 150'den fazla ülke ile uluslararası iş birliği kurarak, çalışmalarına devam etmektedir. Günümüzde nöbet ve epilepsi sendromlarının sınıflandırılması, tanımlanması ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi gibi ILAE'nin önemli görevleri bulunmaktadır (Fisher ve ark., 2017).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada 65 milyonu etkileyen epilepsi, küresel hastalık yüküne katkı sağlayan üçüncü nörolojik bozukluktur (Ngugi ve ark., 2010). Ayrıca her yıl ortalama 2,4 milyon kişiye epilepsi teşhisi konulmaktadır. Uluslararası yapılan metaanaliz sonuçlarına göre aktif epilepsi prevalansı 6,4/1000 olmakla birlikte yıllık insidans ise 67,8/100,000 olarak belirlenmiştir. Prevelans ve insidans, düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksek bulunmuştur (Fiest ve ark., 2017). Gelir düzeyi düşük ve orta ülkelerde, endemik risk koşullarının artması, karayolu trafik yaralanmalarının görülme sıklığında artış, doğumla ilgili yaralanmalar, tıbbi altyapıdaki yetersizlikler, koruyucu sağlık programlarının olmaması gibi faktörlerin nöbet prevalans ve insidansını artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Singhi ve Trevicks, 2016).

Epilepsi insidansı yeni doğanlar ve çocuklarda düşükken erken yetişkinlikte insidans artmaktadır (Fiest ve ark., 2017). 20 yaş altında nöbetlerin yaklaşık %75'i ortaya çıkmaktadır. İleri yaşlarda serebrovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık görülen hastalık epilepsidir. Epilepsi insidansı yaşamın ilk 20 yılında ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapmaktadır (Wolf, 2000). Nöbetlerin en sık görülme yaşı ise 10 yaş altıdır (Cockerell ve Shorvon, 1996). Yapılan çalışmalarda epilepsi insidansı erkek ve kadında cinsiyete özgü farklılık göstermemektedir (Trescher ve ark., 2000).

Epilepsi prevalansı ile ilgili Türkiye'de 2002 yılında yapılan araştırmada 7-17 yaş aralığında epilepsi görülme oranı 5.6/1000 bulunmuştur (Aydın ve ark., 2002).

2004 yılında Serdaroğlu ve ark. (2004), 0-16 yaş aralığında yaptıkları çalışmada ise prevelans 8/1000 olarak belirlemişlerdir.

2.1.3. SINIFLANDIRMA

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) kurulmadan önce nöbetleri ve epilepsiyi sınıflandırmak için kullanılan mevcut bir sistem mevcut değildi. 19. yüzyılın başlarında Paris hastanelerinde nöbet şiddetlerini birbirinden ayırmak için "grand mal" ve "petit mal" terimleri kullanılıyordu ve zamanla bu terimler sürekli kullanılmaya başlandı (Cule, 1973). Ancak bu terimlerin belirsiz olması ve hangi nöbetin "grand mal" ya da "petit mal" olarak kabul edileceğine dair bilgi eksikliği ortak terminolojinin kullanılmamasına neden oldu. Epilepsiyle ilgili klinik araştırmalar genişledikçe ve yeni tedaviler ortaya çıkmaya başladıkça, tek tip terminolojiye ve sınıflandırmaya gerek duyuldu.

1969 yılında ilk kez ILAE tarafından nöbet sınıflandırma kılavuzları oluşturulmuş ve nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak iki başlık altında toplanmıştır. Parsiyel nöbetlerde daha sonra kendi aralarında "basit parsiyel" ve "kompleks parsiyel" olarak gruplandırılmıştır (Gastaut, 1970; Engel ve ILAE, 2001). ILAE 1981 yılında epileptik nöbetleri, 1989 yılında ise epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamıştır (Tablo 1) (ILAE., 1981; ILAE., 1989). 2010 yılında yapılan revizyonla basit parsiyel ve kompleks parsiyel yerine "bilinçte bozulma olmaksızın", "bilinçte bozulma ile birlikte" ve "bilateral konvülsif nöbete dönüşen" gibi alt kategorilere ayrılmıştır. Ayrıca "Parsiyel Nöbetler" in adı "Fokal Nöbetler" olarak değiştirilmiştir (Berg ve Millichap, 2013). ILAE'nin 1989 sınıflamasına göre epilepsi etiyolojileri idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak gruplandırılırken 2010 sınıflamasında genetik, yapısal/metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır (Berg ve ark., 2010; Berg ve Millichap, 2013).

Tablo 1. ILAE nöbet sınıflaması (1981)

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

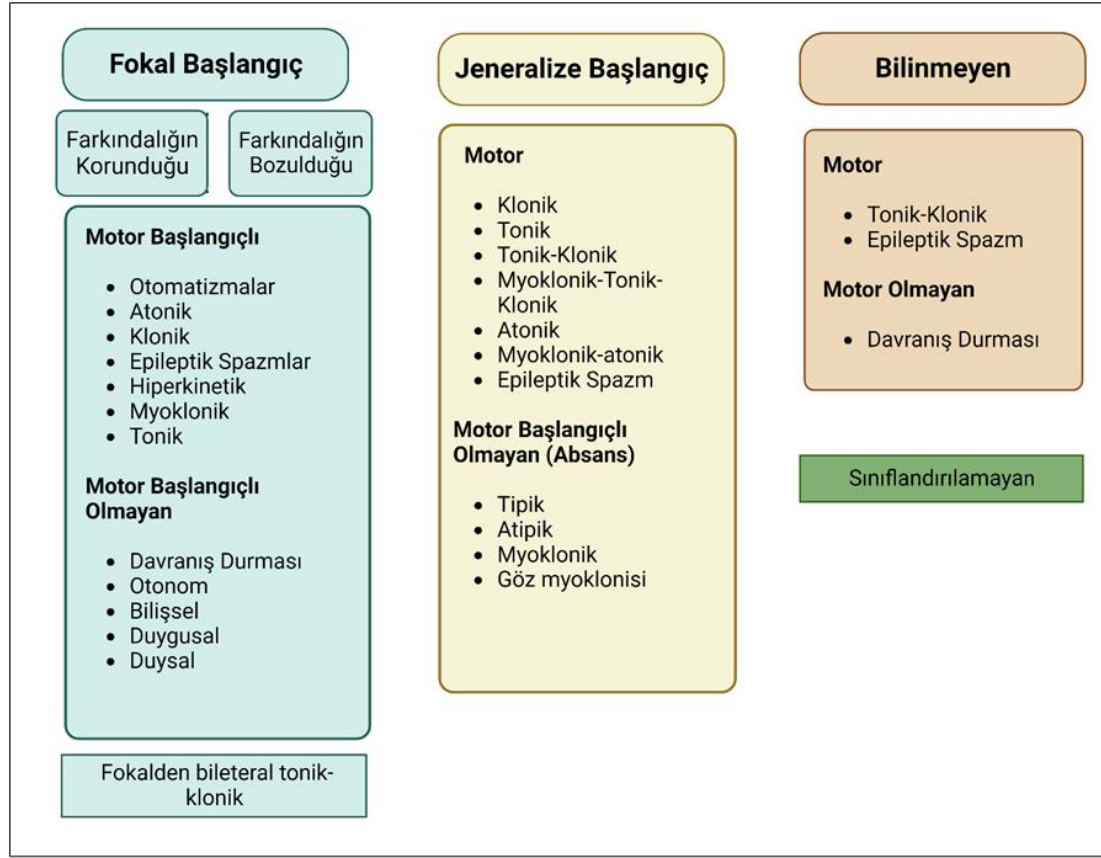
2010 sınıflamasının ardından, güncel bilgiler ışığında 2017 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği, epilepsiyi tartışmak ve araştırmak için ortak bir dil kullanılmasını sağlayan epilepsi türlerinin yanı sıra nöbet türlerinin sınıflandırmasını da revize edilmiştir. Yeni nöbet sınıflamasına farkındalığın korunup/korunmaması dahil edilmiştir (Berg ve Millichap, 2013).

Epilepsi sınıflamasının her basamağında etiyolojinin de değeriendirilmesi tavsiye edilmiştir. 2017 yılında revizyonla birlikte epilepsinin nedenleri genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen şeklinde altı gruba ayrılmıştır (Sheffer ve ark., 2017; Fisher ve ark., 2017). Bu sayede hastalara hastalıklarının ilerleyişi prognozu ve olası komorbiditeleri hakkında anlaşılır bilgi vermek hedeflenmiştir. Bu sınıflandırma sistemini kullanmak için, öncelikli olarak epilepsi tanısı konulmuş olması gerekmektedir.

2017 sınıflandırma sisteminde nöbet başlangıcı fokal, jeneralize bilinmeyen olarak üç ana başlıkta incelenmiştir (Tablo 2) (Fisher ve ark., 2017). Bir nöbet, korteksin bir alanından veya bir hemisferinden kaynaklandığında başlangıçta fokal olarak kabul edilmektedir. Bu alanla ilişkili klinik belirtiler, normalde bu alan tarafından kontrol edilen beyin fonksiyonları ile bağlantılıdır (Aktekin, 2018). Jeneralize nöbetler ise, beynin sol ve sağ yarım kürelerinde yaygın bir nöbet aktivitesi sonucunda oluşmaktadır. Genellikle tonik-klonik konvülsiyonlar ve bilinç kaybı ortaya çıkmaktadır (Noachtar and Peters, 2009). Üçüncü kategori olan bilinmeyen başlangıç, başlangıcın atlandığı veya belirsiz olduğu ancak nöbetin bilinen tüm özellikleri kullanılarak tanımlanması gerektiği durumlarda kullanılmaktadır (Fisher ve ark., 2017).

Fokal nöbetleri sınıflandırırken, başlangıçtan sonraki değerlendirme aşaması farkındalığın korunup korunmadığı veya bozulup bozulmadığıdır. Hasta başlangıçta farkında olsa bile nöbet sırasında yaşananlar hakkında bilgiye sahip değilse farkındalık bozulmuş olarak değerlendirilir. Bir hasta nöbet sırasında yanıt veremiyorsa (örneğin hareketsizlik nedeniyle) ancak daha sonra nöbet olaylarını hatırlıyorsa, bu farkındalığın korunduğu göstermektedir. Fokal bilinç eski terminolojideki "basit parsiyel nöbet" kavramına, fokal farkındalık bozukluğu nöbeti ise eski terminolojideki "kompleks parsiyel nöbet" kavramına karşılık gelmektedir (ILAE., 1981).

Tablo 2. Nöbet sınıflama önerisi (ILAE, 2017).



Bir nöbet tipinin veya epilepsi tipinin sınıflandırılmasında bir diğer önemli faktör de nöbetin semiyolojisidir. Nöbet semiyolojisi nöbetin nerde başladığını anlamaya yardımcı olmaktadır. Nöbetler hem motor hem de non-motor bulgularla birlikte ortaya çıkabilir. Örnek olarak, korku, epigastrik yükselme hissi, koku ve tat alma halüsinasyonları klasik olarak temporal lob nöbetleri ile ilişkilidir (So, 2006; Manford ve ark., 1996). Hiperkinetik davranışlar, çılgılık atma veya homurdanma gibi konuşma dışı sesler frontal lob nöbetlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır (So., 2006; Manford ve ark., 1996). Nöbet başlangıcı sırasında hem motor hem de non-motor semptomlar mevcutsa, motor semptomlar baskın olma eğilimindedir. Nöbetin başlangıcı tipik olarak lokalizasyon açısından daha faydalı olduğundan, nöbet en belirgin belirtiyeye göre değil en erken belirtiyeye göre sınıflandırılmalıdır (Fisher ve ark., 2017). Bir örnek olarak (ILAE tarafından verilmiştir), korku hissiyle başlayan ve düşmeyle sonuçlanan fokal klonik aktiviteye ilerleyen bir nöbet fokal emosyonel nöbet olarak sınıflandırılmalıdır (Fisher ve ark., 2017). Bir nöbetin seyri boyunca birden fazla klinik bulgu olabilir ve sınıflandırmaya dahil edilmemiş olsalar bile

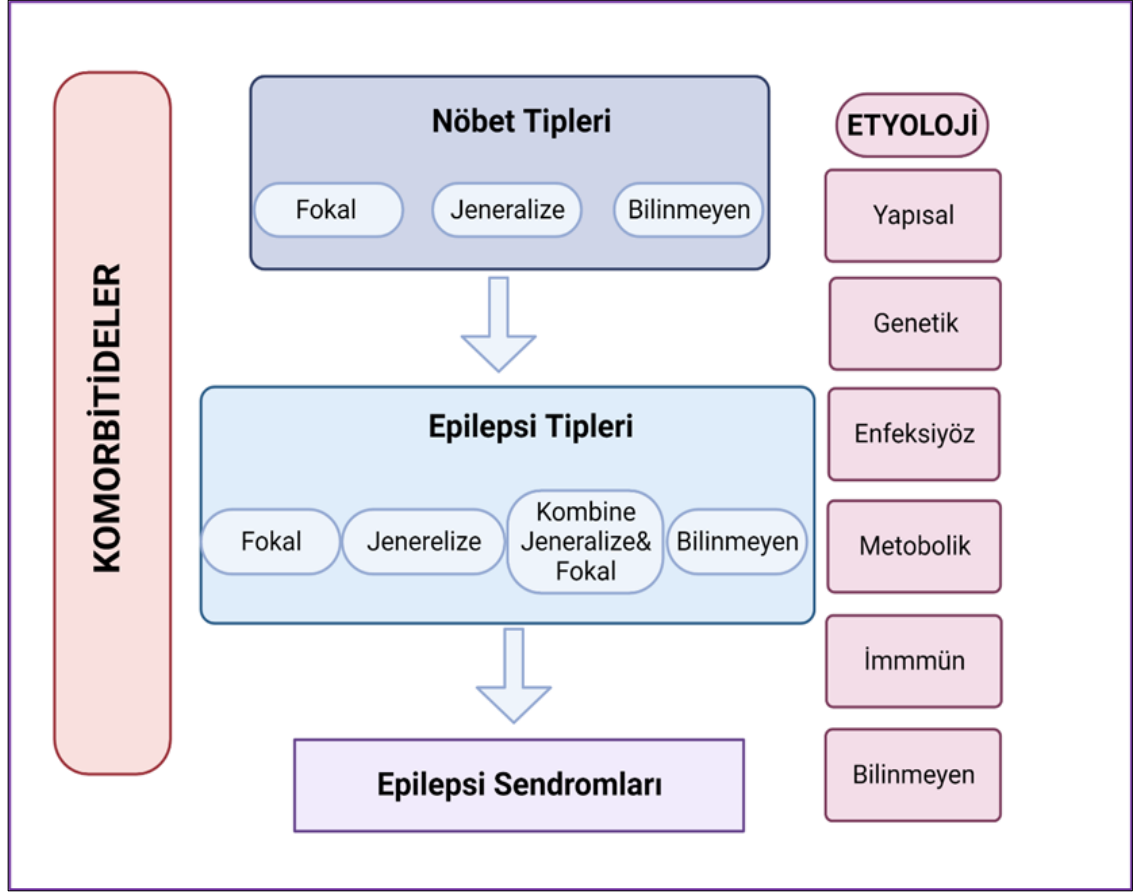
bunların ayrıntılı olarak belgelenmesi ve tanımlanması önemlidir (Fisher ve ark., 2017). Fokal motor nöbetler daha spesifik olarak tanımlanabilir. Motor başlangıçlı belirtiler arasında otomatizm, epileptik spazmlar, atonik, klonik, hiperkinetik, miyoklonik veya tonik nöbetler bulunmaktadır. Motor olmayan semptomları olan fokal nöbetler arasında otonom, davranış tutukluluğu, bilişsel, duygusal veya duyusal nöbetler yer alır. Fokal nöbetler, bilateral tonik-klonik nöbetin gelişip gelişmeme durumuna göre ayrıca sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmada, jeneralize ve fokal nöbetler arasında herhangi bir karışıklığı önlemek için sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet yerini alır. Bu nöbetler beynin bir bölgesinde başlar (tüm fokal nöbetlerde olduğu gibi) ve daha sonra beynin her iki tarafına da yayılır (Falco-Walter ve ark., 2018; Pack, 2019).

Jeneralize nöbetlerde her iki hemisferin tutulum görüldüğü için farkındalık bozukluğuna göre sınıflandırma gerekli görülmemiştir. Fokal nöbetlerde olduğu gibi motor veya nonmotor başlangıçlar olabilir. Yaygın bir nöbet, simetrik olma simetrik veya beynin tüm bölümlerinin eşit şekilde tutulum sağlama gibi özelliklere sahip olmak zorunda değildir. Genellikle çocukluk çağında başlayan tipik absans nöbetleri, erişkin yaşlarda da süreklilik gösterebilmektedir (Thomas ve ark., 1992). İdiyopatik konvülsif olmayan epilepsi türü olan absans epilepsi, bilinç kaybı, donma kalma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Absans nöbetleri günde yüzlerce kez görülebilir. Ek klinik özellikler arasında tekrarlayan hareketler (otomatizmler), göz kırpması, postüral tonda değişiklik veya miyoklonik aktivite yer almaktadır. Ayrıca absans nöbetleri birkaç farklı epilepsi sendromunda da görülmektedir (Holmes ve ark., 1987).

2017 ILAE yeniden sınıflandırması, epilepsi sendromları, komorbiditeler ve etiyolojiler dışında nöbet tiplerini farklı bir çerçevede değerlendirmiştir. Epilepsiler fokal, jeneralize, kombine fokal-jeneralize ve bilinmeyen epilepsi olarak 4 farklı gruba ayrılmıştır. Fokal veya jeneralize epilepsi, klinikte görülen fokal veya jeneralize nöbet nöbet tablosuyla ilişkilidir ve EEG'de görülen fokal veya jeneralize epileptiform aktivite klinik tabloyu desteklemelidir (Tablo 3) (Scheffer ve ark., 2017). Kombine jeneralize ve fokal epilepsi tanısı, hastalar hem jeneralize hem de fokal nöbetler gösterdiğinde ve EEG'de her iki tip deşarj görüldüğünde kullanılmalıdır (Scheffer ve ark., 2017). Epilepsi tipi tanısı koymak için yeterli bilginin olmadığı durumlarda bilinmiyor sınıflandırması kullanılmaktadır. Bunun

sebebi nöbet tipinin belirlenememesi veya EEG verilerinin mevcut olmaması ya da normal olmasından kaynaklanabilir (Scheffer ve ark., 2017).

Tablo 3. Epilepsi sınıflama önerisi (ILAE, 2017).



Bir epilepsi sendromunun teşhisi klinik nöbet tipi, EEG bulguları, görüntüleme bulguları ve diğer sendroma özgü özelliklerin bir kombinasyonuna dayanır. Bir epilepsi sendromunu değerlendirirken, bazı sendromlar yaşa bağlı olduğundan başlangıç yaşı önemli bir unsurdur (Pearl, 2018). Bir epilepsi sendromu tanısı, yönetim ve prognozu yönlendirmeye yardımcı olabilir; bazı sendromlar iyi huylu bir seyir gösterirken, diğerleri çok daha kötü bir prognoza sahip olabilir. Bazı sendromlar ise genetik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Ayrıca sendromların birden fazla olası etiyolojisi olabilir. Buna örnek olarak, tüberoskleroz, nöronal migrasyon bozuklukları, genetik mutasyonlar, MSS enfeksiyonları, hipoksik iskemik ensefalopati, inme gibi altta yatan birçok nedeni olabilen veya bilinmeyen infantil spazmlar verilebilir (Osborne ve ark., 2010).

2.1.4. TEDAVİ

Epilepsili çocuk ve yetişkin hastaların tedavi sürecinde, nöbetleri kontrol altına almak tedavi yan etkilerinden kaçınmak veya yaşam kalitesini korumak şeklinde üç ana hedef vardır (Schachter, 1995). Her hasta ilaç tedavisine farklı yanıt vermektedir. Optimal tedavi planı hastanın nöbet tipinin doğru teşhisi, nöbetlerin yoğunluğunun ve sıklığının belirlenmesi, ilaç yan etkilerinin farkındalığı ve hastalıkla ilgili psikososyal sorunların göz önüne alınması sonucu belirlenir (Schachter, 1995). Hastalar birden fazla tipte nöbet geçirebilirler ve nöbet insidansını artıran tetikleyici faktörlerin varlığı ilaç tedavisine yanıtı zorlaştırabilir. Dolayısıyla tedavi planı yapılırken tüm faktörler etraflıca değerlendirilmelidir (Perucca ve ark., 2008). Tek bir nöbetten sonra antiepileptik tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Tekrarlayan nöbetler açısından önemli risk grubunda olan hastalara antiepileptik ilaç tedavisine başlanılmalıdır. Tedavi genellikle iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbetten sonra başlar çünkü bu hastaların nöbet geçirme riskinin %50'nin çok üzerindedir (Perucca ve ark., 2008).

Yeni epilepsi tanısı konulan hastaların neredeyse yarısında ilk antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanmaktadır. İlaç tedavisinin amacı, en az yan etki ile mümkün olan en iyi nöbet kontrolünü sağlamaktır (Coppola ve ark., 2006). Her hasta için tek bir antiepileptik ilaç her zaman uygun olmayabilir. İlaçlar tek başına ya da kombinasyon halinde uygulanabilir. Nöbetleri tedavi etmek için antiepileptik ilaç seçimi aşağıdakiler dikkate alınarak seçilmelidir:

- Nöbet tipi veya tipleri için ilaç etkinliği
- İlacın olası yan etkileri
- Diğer ilaçlarla etkileşimler
- Komorbid tıbbi durumlar, özellikle karaciğer ve böbrek hastalığı
- Çocuk doğurma planları dahil yaş ve cinsiyet
- Yaşam tarzı ve hasta tercihleri
- Maliyet (Azar ve Abou-Khalil, 2008).

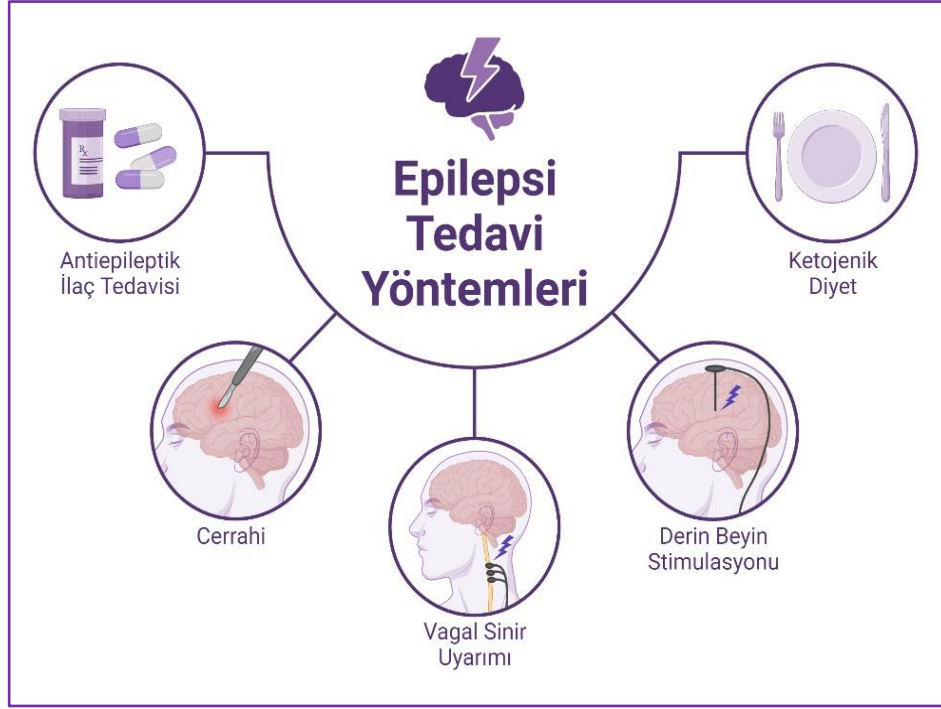
Son elli yıl içinde güncel yirmiden fazla antiepileptik ilaç (AEİ) geliştirilmiştir. Geliştirilen antiepileptik ilaçların kullanılabilir olması için gereken başlıca özellikler; emiliminin taşıyıcı olmadan gerçekleşmesi, plazma proteinlerine bağlanma oranının düşük olması, ilaç-ilaç, hormonlar ve eşdeğer endojen maddelerle anlamlı etkileşimin olmaması, yan etki profilinin olabilince düşük olması ve etkinliğinin belirli bir epileptik sendrom için kanıtlanmış olması şeklinde sıralanmaktadır (Eşkazan ve Onat, 2018). Antiepileptikler farklı mekanizmalar üzerinden nöbet kontrolüne sağlamaktadır. Temel etki mekanizmaları şu şekildedir (Tablo 4);

- a)** Hücre memebranında Na^+ kanallarının blokajı
- b)** Hücre membranında T-tipi Ca^{+2} kanallarının blokajı
- c)** GABA'nın etkisinin artırılması
 - GABA/benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının artırılması
 - GABA salıverilmesinin artırılması
 - GABA reuptake'nin inhibisyonu
 - GABA metabolizmasının (GABA transaminaz enzim) inhibisyonu
- d)** Glutamat reseptörlerinin (NMDA) blokajı (Kobayashi ve ark., 2020)

Tablo 4. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları.

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

Epilepsiyi kontrol altına almak için ilaç dışında ketojenik diyet, cerrahi yöntemler, vagal sinir uyarımı ve derin beyin stimülasyonu gibi farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır (Şekil 2) (Liu ve ark., 2017). Bunlardan ketojenik diyet daha çok ilaca dirençli hastalarda önerilmektedir. Enerji ihtiyacı karbonhidrat yerine yağlardan karşılanması nöbet kontrolünü sağlamada etkili olmuştur. Diyetle alınan karbonhidratların sınırlanması ile oluşan ketonların beyinde çeşitli etki mekanizmaları ile epileptik nöbetleri azalttığı düşünülmektedir (Çetin ve ark., 2013). Diğer seçenek olan cerrahi epilepsi tedavisinde ise ilaç tedavisine dirençli hastalarda, nöronlarda aşırı deşarja neden olan bölge çıkarılmaktadır. Cerrahi tedavideki amaç nöbetleri durdurmak veya en aza indirmektir (Düzkalır ve Özdoğan, 2014). Ayrıca dirençli epilepsi hastalarında rezektif cerrahi işlemine alternatif olabilecek yöntemlerden biri radyocerrahi işlemidir. Bu yöntem beynin manyetik rezonans ile belirlenen kısmına radyasyon tedavisi uygulanmasıdır (Peker ve Bayraklı, 2008). Epilepsinin tedavisinde günümüzde güvenli ve etkili olarak kullanılan nöromodülasyon yöntemleri arasında Vagal Sinir Stimülatörü (VNS), ve derin beyin stimülasyonu (DBS) yer almaktadır. Vagal sinir uyarım vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu aracılığıyla atakları önlenmeye yönelik tedavi yaklaşımıdır (Ramani, 2008). DBS ise implante edilen bir nörostimülatör beyinde spesifik hedeflere yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile elektrik akımının kullanıldığı bir nöromodülatör bir işlemdir (Jobst ve ark., 2010).



Şekil 2. Epilepsi tedavi yöntemleri.

2.1.5. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi sıklıkla serebral nöronların aşırı deşarjından kaynaklı, tekrarlama eğilimi gösteren nörolojik bir beyin hasarıdır (Purpula ve ark., 1972). Deneysel epilepsi modelleri anormal elektrografik deşarjları ve bu deşarjların oluşmasına zemin hazırlayan nöroanatomik, biyokimyasal ve genetik faktörleri açıklamayı hedeflemektedir (Bradford, 1995; Pun ve ark., 2012; Ryan ve ark., 2012; Jobe ve ark., 1991). Birçok hayvan modelinde elektrosefalografi ile doğrulanan elektrografik nöbetler aynı zamanda gözlemlenebilir ve derecelenebilir konvülsif davranışlarla da yakından ilişkilidir. Akut hasarlardan ya da genetik manipülasyonlardan sonra nerdeyse sinir sistemi olan her hayvanda epileptik nöbetler gözlemlenmektedir. İlk kez 1869 yılında John Hughlings Jackson spontan nöbet geçiren köpeklerde çalışmalar yaparak karşılaştırmalı fizyolojiye daha fazla ilgi duyulmasını sağlamıştır (Dickson, 1869). Bunun üzerine tavşanlar, kobaylar, kediler ve köpekler üzerine çalışan David Ferrier (1873), korteksin elektriksel olarak uyarılmasının insan epilepsisine benzer kronik nöbetler oluşturduğunu fark etmiştir. Elektrikle oluşturulan epilepsi modelleri kronik spontan tekrarlayıcı nöbetler yerine akut nöbetlerin açıklanmasında önem taşımaktadır.

1930’lu yıllarında ve daha sonrasında elektrikle indüklenen nöbetler, kedilerde antikonvülsan ilaçları test etmek için kullanılmıştır (Putnam ve Merritt, 1937). 1970’li yılların sonunda ise yaygınlaşan hücre içi ve hücre dışı kayıt teknikleri nöbete neden olan elektriksel bileşenleri yani paroksizmal depolarizasyon kaymasını açıklamak için kullanılmıştır (Purpura ve ark., 1972). İlerleyen süreçte bu çalışmaları tamamlayıcı nitelikte daha sonra indüklenmiş ve kronik nöbet protokolleri oluşturulmuştur. Bu protokoller sonrası maksimal elektroşok (MES) modeli ile jeneralize tonik-klonik nöbetler, akut PTZ modeli ile de tonik nöbetler taklit edilmiştir. Günümüzde hala bu modeller antiepileptik ilaçların etki ettiği iyon kanalları ve reseptör hedeflerini belirlemek için kullanılmaktadır (Löscher, 2011).

Epilepsi patofizyolojisini araştırmak için günümüzde elliden fazla nöbet modeli bulunmaktadır. En fazla kullanılan nöbet modelleri basit parsiyel, kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik, jeneralize absans ve status epileptikus olarak sınıflandırılabilir. Nöbet modeli oluşturmak için kimyasalın özelliklerine göre lokal veya sistemik ilaç uygulaması yapılmaktadır. Genel olarak lokal kimyasal uygulaması basit parsiyel akut ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluştururken, sistemik kimyasal uygulama ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlerin oluşmasına neden olmaktadır (Tablo 5) (Bambal, 2011).

Tablo 5. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan kimyasal ajanlar

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

2.1.5.1. Kindling (Tutuşma) Modeli

Kindling, elektriksel veya kimyasal subkonvulsif tekrarlı nöbet uyarılarının nöbet eşiğini sürekli azaltarak jeneralize nöbet oluşturma sürecidir (Goddard ve ark., 1969; Karler ve ark., 1989). 1969 yılında Graham Goddard öğrenmeyi bozmak için amigdalaya elektriksel uyarı verdiği süreçte tesadüfen tutuşmayı keşfetmiştir. Bu gözlemleri takiben farklı subkortikal beyin bölgelerine çeşitli akımlarda elektriksel uyarılar uygulamıştır. İki hafta içerisinde jeneralize tonik klonik nöbetlerin geliştiğini gözlemlemiştir. Bu çalışmalarda beyin bölgelerinden hipokampus ve entorhinal korteks 53 gün içinde, hipokampus ise 15 günde tamamen uyarılmıştır. Tutuşan hayvanlar herhangi bir uyarı olmaksızın birkaç ay sonra bile düşük nöbet eşikleri göstermişlerdir (Goddard ve ark., 1969). 1972 yılında kimyasal tutuşma için kullanılan pentilentetrazol (PTZ) Mason ve Cooper tarafından bulunmuştur. Sonraki süreçte sıçanlara her 48 saatte uygulanan 20 mg/kg PTZ miyoklonik jerklere ve sonunda jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olmuştur (Mason ve Cooper, 1972). Karler ve ark. (1989) farelerde PTZ (40, 45, 50, 80, 85, 90 mg/kg subkutan) dozunu artırarak bu yöntemi tekrar revize etmişlerdir. Mason ve Cooper. (1972) ise 24 ve 48 saat aralıklarında 15 kez 50 mg/kg PTZ uyguladıklarında farelerin %80'inde tutuşma

elde ettiler. PTZ ile tutuşturulmuş farelere iki hafta uyaransız dönemden sonra PTZ uygulandığında yine aynı şiddette jeneralize tonik klonik nöbetler görölmüştür.

Genel olarak tutuşma modeli nöbet yayılımını ve patolojisini anlamak ayrıca epilepsi tedavi stratejileri geliştirmek gibi önemli avantaj sunmaktadır (Dabrowska ve ark., 2019). PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde cerrahi işlem ya da elektrot takma işlemine ihtiyaç duyulmadığı için elektrikle oluşturulan epilepsi modeline göre daha kolay ve daha az zaman almaktadır. Aynı zamanda PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde diğer modellere göre tutuşma oranı çok yüksek ve ölüm oranı azdır (Bertram, 2007).

2.1.5.2. Pentilentetrazol (PTZ) Kindling Modeli

Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan akut nöbet ve kronik epilepsi modelleri, sıklıkla epilepsi patofizyolojisini araştırmak ve yeni ilaç tedavileri geliştirmek için kullanılmaktadır. Fakat PTZ'nin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Rocha ve ark.,1996). PTZ, GABA aracılı transmisyonu bloke ederek epileptojenik aktiviteyi stimüle etmektedir. Aynı zamanda yavaş sıklık nükleotitlerin yıkımında ve iyon hareketlerinde değişime neden olabileceği belirtilmiştir (McCrohan ve Gillette, 1988). MacDonald and Barker (1977) ilk kez nöron költürlerinde PTZ'nin akut etkisini göstermişlerdir. Ayrıca yapılan bu biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda, PTZ'nin farmakolojik etkileri, GABA_A reseptör kompleksinde benzodiazepin bağlanma bölgelesinin bloke edilmesiyle indüklendiği gösterilmiştir.

Tutuşma sürecinde benzodiazepin reseptör (BZ) yoğunluğundaki dinamikler farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada son PTZ enjeksiyonundan iki gün sonra sıçanların serebral korteksinde diazepamın bağlandığı benzodiazepin yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir. Ancak tutuşma protokolünden yedi gün sonra bu yoğunluk normal seviyeye dönmüştür (Cremer ve ark., 2009). Buna rağmen tutuşmadan altı gün sonra benzodiazepin reseptörleri kontrole göre nerdeyse yarı yarıya azalmıştır. Diğer yandan kronik tutuşma sürecinde ise ilk PTZ enjeksiyonundan sonra BZ reseptör yoğunluğu artmıştır. Benzer şekilde tutuşmadan sonra uygulanan akut PTZ enjeksiyonundan sonra BZ reseptör seviyesi yükselmiştir (Cremer ve ark., 2009).

GABA reseptörlerinin inhibitör etkisi klor kanallarının etkileyerek hücre içine klor akışı sağlamasıyla bağlantılıdır. PTZ ise klorür iyonofor kompleksinin seçici bir antagonisti olarak görev yapmaktadır. Tekrarlanan PTZ enjeksiyonları sonrası, GABA aracılı Cl^- girişinde azalma görülmüştür (Rocha ve ark., 1996). Ayrıca farklı bir çalışmada PTZ uygulamasının kortikal membran preparatlarında GABA reseptörleriyle bağlantılı klor kanallar fonksiyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak PTZ'nin kronik uygulanmasına bağlı oluşan tutuşma sürecinde $GABA_A$, BZ reseptörleri ve kortikal nöron membranlarında GABA ile uyarılmış klor akımları baskılanmıştır (Rocha ve ark., 1996).

Farklı beyin bölgelerinde ayrıca PTZ, glutamat reseptör alt tiplerinin yoğunluk ve hassasiyetinde değişikliğe neden olmuştur (Schünzel ve ark., 1992). Bu konuyla ilgili Ekonomou ve Angelatou (1999) yaptıkları çalışmada farelerde PTZ tutuşma modeli sonrası AMPA reseptörlerinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca N-metil-D aspartat'ın (NMDA) tutuşmadaki epileptogenez sürecinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Benzer şekilde farelerde yapılan otoradyografik çalışmalarda tutuşma sonrası dentat girus ve hipokampusun CA3 alanında kademeli ve uzun süreli, somatosensör kortekste ise kısa süreli NMDA artışı tespit edilmiştir (Cremer ve ark., 2009). Ancak PTZ uygulanan hayvanların hipokampal ve korteks bölgesinde kâinat reseptör yoğunluğu azalmıştır (Luthman ve Humpel, 1997). Ek olarak Schünzel ve ark. (1992) tutuşma sonrası beyindeki glutamat seviyesinin yükseldiğini rapor etmişlerdir. PTZ, GABA aracılı inhibisyonu azaltarak glutamaterjik sistemde değişikliklere neden olmuştur.

PTZ hem akut hem de kronik (kindling) hayvan epilepsi modelleri gelişimi için kullanılmaktadır. Tutuşma modelinde ilaç etkisini değerlendirmek için iki deneysel protokol vardır. Bunlardan ilkinde tutuşma sürecinde her bir stimulatörden önce ilaç uygulanır ve epileptogenez sürecine etkisi araştırılır (Saha ve Chakrabarti, 2014). Diğer yöntem ise tutuşmuş hayvanlara ilaç uygulaması yapılarak antikonvülsan etkinin değerlendirilmesi şeklindedir. Standart PTZ ile tutuşma modelinde elektrofizyoloji ve davranışsal parametreleri değerlendirmek için elektrot implante etmek gerekmektedir. Öte yandan davranış ve moleküler çalışmalar için elektrot yerleştirme işlemine ihtiyaç duyulmamaktadır (Saha ve Chakrabarti, 2014).

Tutuşma protokolünde, kemirgenlere intraperitoneal (i.p.) veya subkutan (s.c.) uygulanan 60 ila 100 mg/kg doz PTZ miyoklonik jerk, klonus ve tonik ekstansiyonlar oluşturmaktadır. Aynı zamanda, PTZ'nin eşik altı dozlarda (20 ila 40 mg/kg, i.p.) tekrar tekrar uygulanması ise kindling fenomenini meydana getirmektedir. Sıçanlarda kindling protokolü literatüre göre şu şekildedir (Dhir, 2012);

- Sub-konvülsif dozlarda düzenli PTZ uygulanması (30 mg / kg i.p., haftada 3 kez, 10 haftaya kadar), sıçanların %80'inde kimyasal tutuşmaya neden olmaktadır (Corda ve ark 1991).
- PTZ enjeksiyonu 35mg/kg dozda intraperitoneal şekilde 48 saatte bir uygulanır (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma). Ardışık 20 enjeksiyon uygulamasından sonra 9 gün süreyle enjeksiyonlara ara verilir. Daha sonra, hayvanları test etmek amacıyla 21. ve 25. PTZ uygulaması yapılır ve protokol tamamlanır (Fisher ve Kittner, 1998).
- Win-ptz kindling yöntemi olarak isimlendirilen yeni modelde 4 doz PTZ enjeksiyonu başlangıçta sıçanlara uygulanır. Bu süreci takiben 22 gün süresince enjeksiyon uygulaması yapılmaz. Daha sonra son 3 PTZ enjeksiyonu 29, 31 ve 33. günlerde yapılmaktadır. Bu 3 enjeksiyondan sonra tam bir kindling modeli oluşmaktadır (Davoudi ve ark., 2013).

Deneylerin hedeflerine göre, farklı araştırmacılar farklı nöbet sınıflandırma ölçekleri kullanmaktadır. Çalışmaların birçoğunda Racine'nin nöbet sınıflandırması ölçeğine göre PTZ tutuşma nöbeti değerlendirilmektedir (Lüttjohann ve ark., 2009). Nöbetin ilerleyici davranış değişikliklerini öncelikle 5 gruba ayırmış sonrasında yapılan çalışmalarla 6 gruba ayrılarak modifiye hale getirilmiştir.

- **Evre 1:** Hareketsizlik, göz kırpma, çiğneme hareketleri, fasiyal klonus
- **Evre 2:** Fasiyal klonusa kafa sallama hareketleri eklenmesi
- **Evre 3:** Miyoklonik Jerkler
- **Evre 4:** Düşme olmaksızın tonik-klonik nöbet
- **Evre 5:** Denge kaybı ve düşme ile birlikte tonik-klonik nöbet
- **Evre 6:** Vahşi sıçramalar ile birlikte tonik-klonik nöbet

2.1.6. ETİYOLOJİ

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) 2017 yılında, yaptığı sınıflama tanımının her basamağında etiyojinin de dikkate alınması gerektiğinin vurgulamıştır. Hastanın ilk epileptik nöbet geçirdiği andan itibaren, epilepsi etiyojisinin belirlenmesi önemlidir. Epilepsiye sadece bir etiyojiyle ilişkilendirmek her zaman mümkün değildir. Örneğin nöbetlerin hem yapısal hem genetik etiyojiyle ilişkili olduğu durumlarda, yapısal etiyoji epilepsi cerrahisi için önemli iken genetik etiyoji genetik danışmanlık veya yeni seçenekler için önemli olabilir (İçağasıoğlu, 2022).

Epilepsi, etiyojilerine göre genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen epilepsi şeklinde altı ana başlıkta toplanmıştır. Yapısal epilepsi, altta yatan yapısal bir beyin anormalliğine bağlı gelişen epilepsidir. Edinimsel yapısal anormalliklerin nedenleri arasında inme, hipoksik-iskemik ensefalopati, travma veya enfeksiyon yer alır (Ettinger, 1994). Genetik nedenli yapısal anormallikler tipik olarak nöronal migrasyondaki defekterle ilişkilidir. Fokal yapısal anormalliklere bağlı epilepsisi olan hastaların belirlenmesi, epilepsi cerrahisine yönlendirmesi için önemlidir (Sheffer ve ark., 2017). Genetik bilinen bir semptom olarak nöbetlerle birlikte patojenik bir genetik mutasyonun doğrudan neden olduğu epilepsi genetik epilepsi olarak adlandırılır. Dünya çapında epilepsinin en yaygın nedeni inflamasyondur. Bu sınıflandırma, akut enfeksiyonlu ortamda nöbet geçiren hastalar için değil, epilepsili hastalar için kullanılmaktadır. Aynı zamanda, uzun süre enfeksiyondan sonra epilepsi gelişen hastaları da içermektedir. Dünya çapında epilepsiye neden olan en yaygın enfeksiyonlardan bazıları tüberküloz, sıtma, nörosistiserkoz, HIV, serebral toksoplazmoz, subakut sklerozan panensefalit ve CMV gibi konjenital enfeksiyonlardır (Singhi, 2011). Metabolik epilepsi ise nöbetler doğrudan metabolik bir bozukluktan zemin almaktadır. Metabolik epilepsilerin çoğunun genetik bir alt yapısı bulunmaktadır ve bu bozukluklarla ilgili araştırmalar önem taşımaktadır. Bazı metabolik epilepsilere örnek olarak porfiri, üremiler, aminoasidopatiler ve piridoksine bağlı epilepsiler örnek verilebilir (Pearl, 2016). İmmün epilepsi kavramı göreceli olarak yenidir ve anti-Nmetil-D aspartat (anti-NMDA) ensefalitinin keşfiyle ortaya çıkmıştır. Genel olarak, MSS'de oto-immün aracılı inflamasyon varlığında bir immün epilepsi ortaya çıkabilir. Rasmussen

Ensefaliti bilinen eski immün epilepsidir (Spatola ve Dalmau, 2017). Son olarak nedeni belirlenmeyen epilepsiler önceden kriptojenik olarak adlandırılırken şuan bilinmeyen epilepsi olarak kullanılmaktadır (Bradley ve ark., 2008).

2.1.7. PATOFİZYOLOJİ

Fokal ve jeneralize nöbetler, beyinde gerçekleşen eksitasyonlar ve inhibisyonlar arasında dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Nöbet oluşumundan sorumlu olan temel mekanizma nöronal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronizasyondur. Sinaptik bir uyarı sonucunda nöron hücresinde artan membran potansiyeli sonucunda hipereksitabilite gerçekleşmektedir. Bu olayın çok fazla sayıda nöronda aynı zamanda gerçekleşmesine ise hipersenkronizasyon denir (Bhalla ve ark., 2011).

Epileptik nöbet esnasında voltaj kapılı olan iyon kanalları membran potansiyelinde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak aktifleşir. Eksitasyonla beraber postsinaptik uçtaki nöron membranında sodyum (Na^+) geçirgenliği artar. Hücrenin içindeki voltaj farkının yükselmesi sonucu ileti diğer nöronlara taşınır. Kalsiyum (Ca^{+2}) iyonunun geçirgenliğinin yükselmesiyle beraber eksitasyon oluşurken potasyum (K^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının geçirgenliğinin artması inhibisyonu oluşturur (Bhalla ve ark., 2011). Ligand kapılı olan iyon kanalları ise inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerin postsinaptik zar üstündeki reseptörüne bağlanmasıyla yoluyla aktifleşir. Gama aminobütirik asit (GABA) ve glisin inhibitör; aspartat, glutamat eksitator nörotransmitterlerdir. Ek olarak, glial hücrelerin de hücre dışındaki nörotransmitter ve eksitator iyon konsantrasyonlarındaki değişimlerin de epilepsi gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Bhalla ve ark., 2011).

2.1.7.1. İyon Transport Mekanizmaları

İyon kanallarının 2 ana tipi olan voltaj bağımlı ve ligand kapılı iyon kanalları inhibitör ve eksitator aktiviteden sorumludurlar. Na^+ ve Ca^{+2} kanallarını ihtiva eden voltaj bağımlı iyon kanalları hücre zarını aksiyon potansiyeli eşiğine doğru depolarize etme işlevi görürken voltaj bağımlı K^+ kanalları ise nöronal eksitasyonu azaltarak etki gösterirler. Voltaj bağımlı kanallarda membran potansiyelindeki değişimler kanalda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur ve bunun sonucunda porlardan iyonların seçici geçişi sağlanır (Reid., 2009). Ligand kapılı

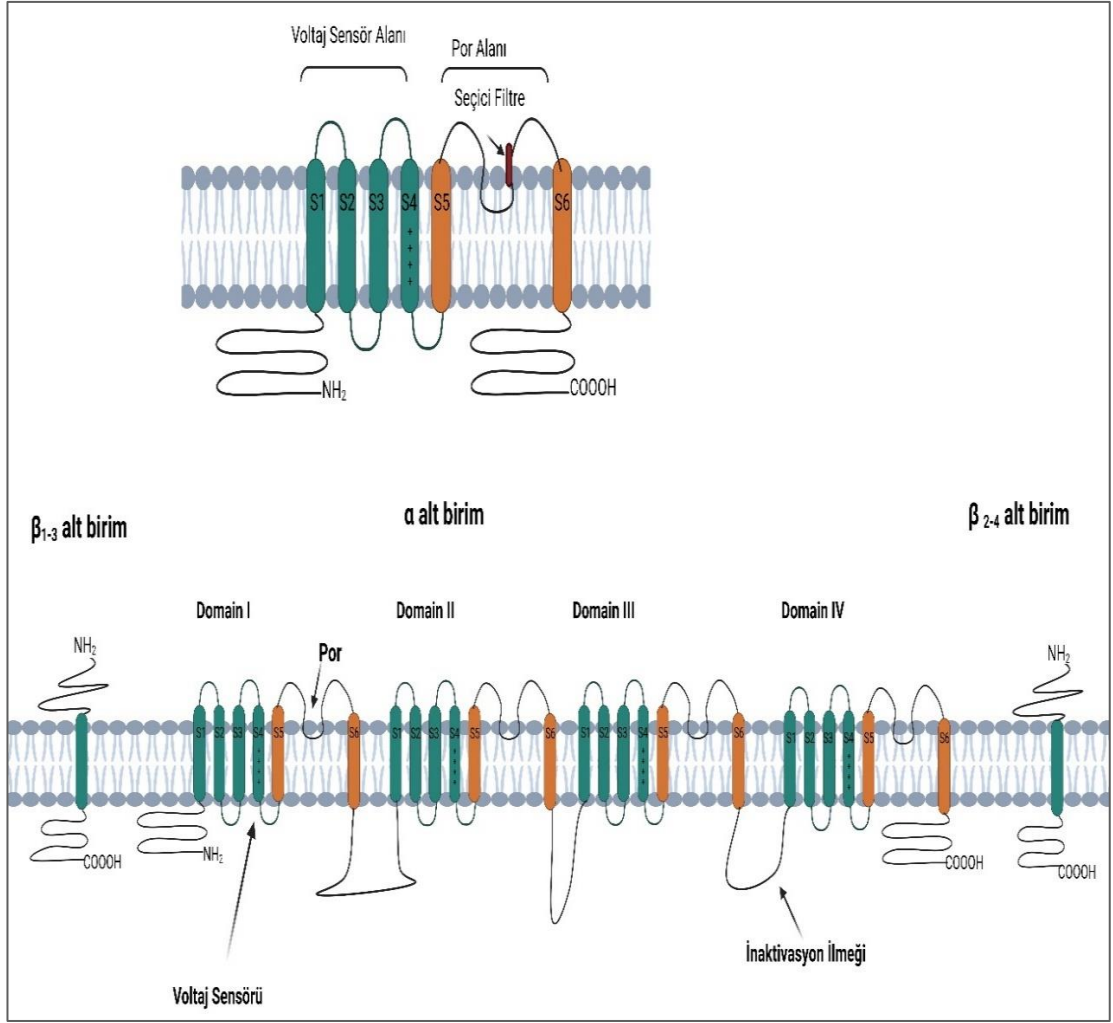
kanallarda, bir nörotransmitter (örneğin, glutamat, GABA), bir presinaptik terminalden (presinaptik Ca^{+2} akışından sonra) sinaptik aralığa salınır ve sonra postsinaptik membrandaki zara bağlı bir reseptöre seçici afinite ile bağlanır. Bu bağlanma iyon kanalında yapısal değişim meydana getirerek bir dizi olayı aktifleştirir. İyonların bu kanallar boyunca geçişi, depolarizasyona (katyonların içe akımı) veya hiperpolarizasyona (anyonların içe akımı veya dışa katyon) neden olur (Reid., 2009).

Normal ve epileptik uyarılda başlıca göre alan kanal ve reseptörler voltaj bağımlı Na^+ kanalı, voltaj bağımlı K^+ kanalı, Ca^{+2} bağımlı K^+ kanalı, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalı, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit (AMPA) reseptör, GABA_A reseptör, GABA_B reseptör, Na^+ - K^+ pompasıdır (Tablo 6) (Treiman, 2001; Stafstrom, 2007; Rogawski, 2013; Kaplan ve ark., 2016 ; Köhling ve ark., 2016; Zamponi ve ark., 2010).

Tablo 6. Normal ve epileptik aktivitede görev alan kanal ve reseptörler.

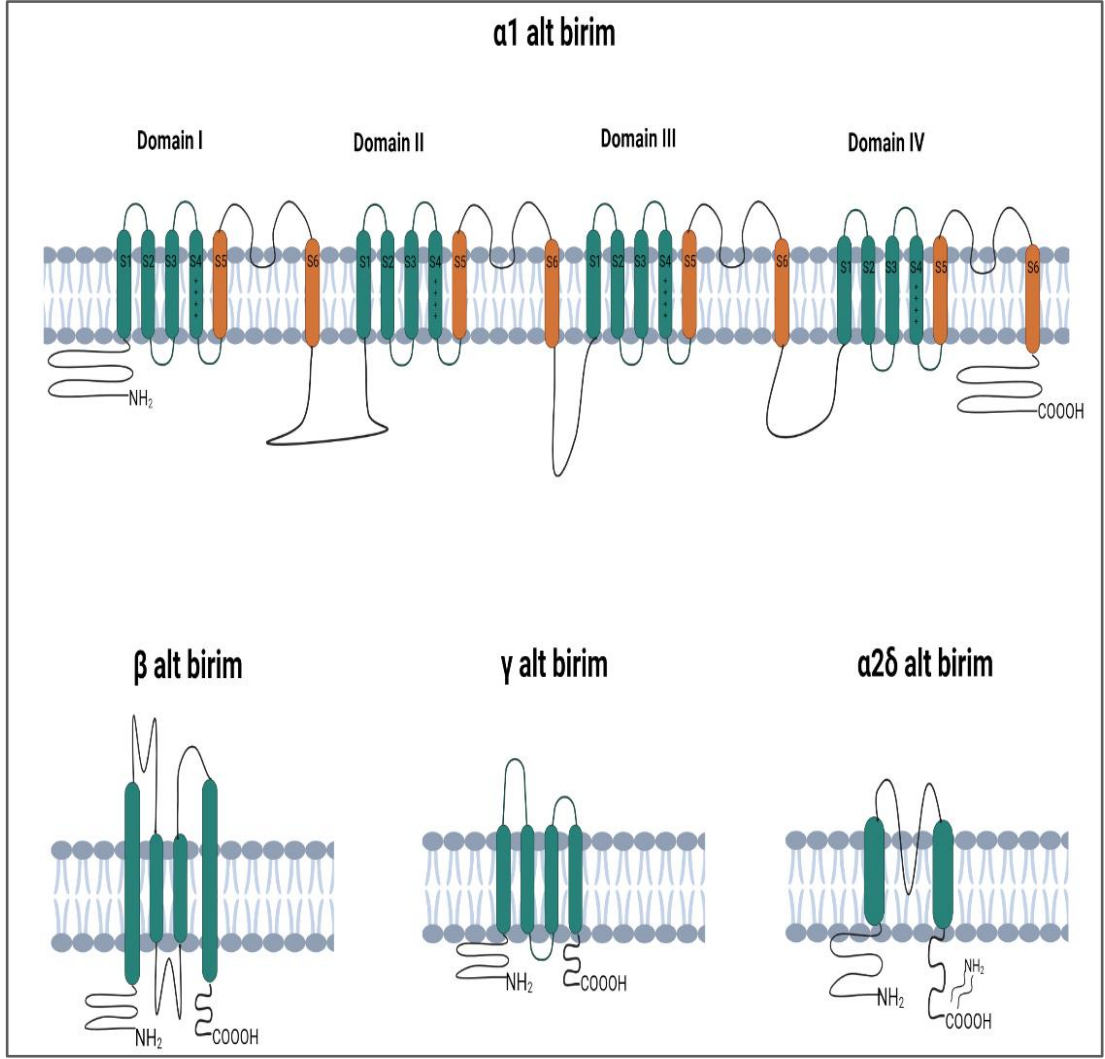
Kanal veya Reseptör	Normal nöronal fonksiyonlardaki rolü	Epilepsideki muhtemel rolü
Voltaj bağımlı Na ⁺ kanalı	Eşikaltı EPSP; aksiyon potansiyeli yükselişi	Tekrarlayan aksiyon potansiyel deşarjları
Voltaj bağımlı K ⁺ kanalı	Aksiyon potansiyeli aşağı hareketi	Anormal aksiyon potansiyeli repolarizasyonu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

Anti epileptik ilaçların birçoğu kısmen voltaj bağımlı Na⁺ kanalları üzerinden etki etmektedir. Her Na⁺ kanalı, üç polipeptit alt ünitesinin birleşiminden oluşur: bir ana α alt birimi ve α alt biriminin kinetik özelliklerini etkileyen iki daha küçük β alt birim. Aksiyon potansiyellerinin şekli, her bir nöronda bulunan α ve β alt birimlerin tipleri tarafından belirlenir (Şekil 3) (Catterall ve ark., 2005).



Şekil 3. Voltaj Kapılı Na⁺ kanal yapısı

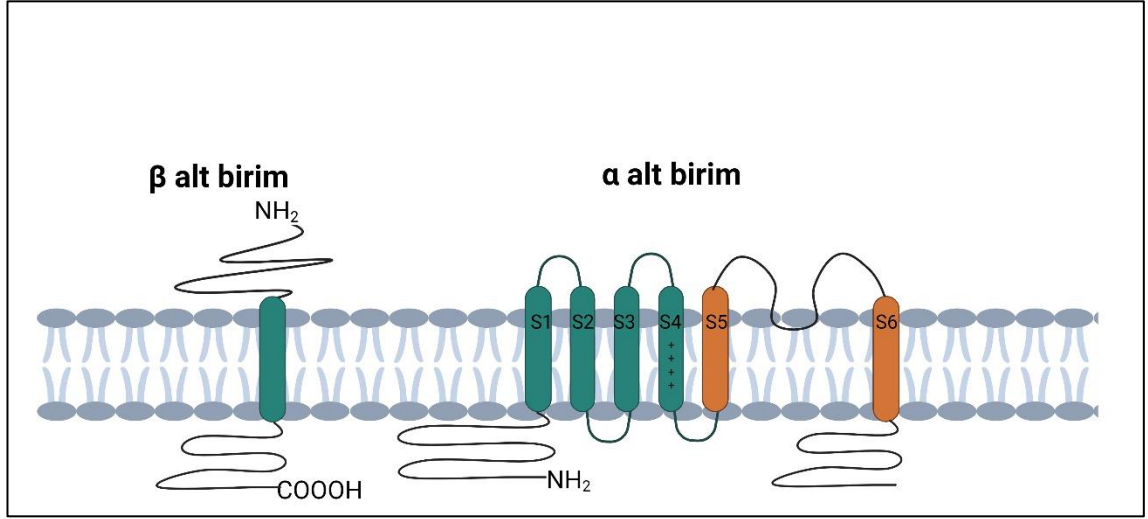
Nöronlarda ayrıca içe doğru iyon akışı gösteren voltaj bağımlı Ca²⁺ iletimi bulunmaktadır. Ca²⁺ akımları, hipokampal CA3 nöronlarındaki patlama deşarjlarına neden olur. Voltaja bağılı Ca²⁺ kanallarının aktivasyonu, aksiyon potansiyelinin depolarize fazına katılır ve nörotransmitter salınımını, gen ekspresyonunu ve nöronal uyarılmayı etkilerler. Temel olarak elektrofizyolojik özellikler, farmakolojik profil, moleküler yapı ve hücrel lokalizasyon ile ilgili olarak birkaç farklı Ca²⁺ kanal alt tipi bulunmaktadır (Rajakulendran ve Hanna, 2016). Voltaj bağımlı Ca²⁺ kanallarının moleküler yapısı Na⁺ benzemektedir. Voltaj bağımlı Ca²⁺ kanalları, esas olarak kanalı şekillendiren α-1 alt birimi ve normal aktivitede gerekli olmayan, ancak kanalın kinetik özelliklerini modüle eden bir veya daha fazla küçük alt birimi (α2, β, γ, δ) içeren hetero-oligomerik komplekslerdir (Şekil 4) (Rajakulendran ve Hanna, 2016).



Şekil 4. Voltaj Kapılı Ca^{+2} kanal yapısı.

Depolarize edici Na^+ ve Ca^{+2} akımları, primer olarak K^+ kanallarının aracılık ettiği bir dizi voltaj bağımlı hiperpolarize edici (inhibitör) akımla dengelenmektedir. K^+ kanalları, voltaj kapılı iyon kanallarının en geniş ve en çeşitli ailesini temsil eder ve nöronal uyarımı azaltmaktadır (Gutman ve Chandy, 2005). Voltaj bağımlı K^+ kanalı iyon selektif bir por oluşturmak için membrana gömülü dört α alt biriminden ve dört düzenleyici β alt birimden oluşmaktadır (Şekil 5) (Gutman ve Chandy, 2005). K^+ akımları, istirahat membran potansiyelinin ana belirleyicisi olan bir sızma iletimini, hiperpolarizasyonla aktive edilen bir içe doğrultucu iletimi (diğer iyonların akışını sağlayarak), aksiyon potansiyellerinin sonlandırılması ve nöron zarının potansiyelinin repolarizasyonu rol oynayan çok sayıda düzenleyici iletiminde görev almaktadır. K^+ kanalları ayrıca kolinerjik muskarinik agonistler tarafından aktive

edilmesi ile istirahat membran potansiyeli ve hücre uyarılma hızını etkilemektedir (Gutman ve Chandy, 2005).



Şekil 5. Voltaj kapılı K⁺ kanal yapısı.

2.1.7.2. Sinaptik Mekanizmalar

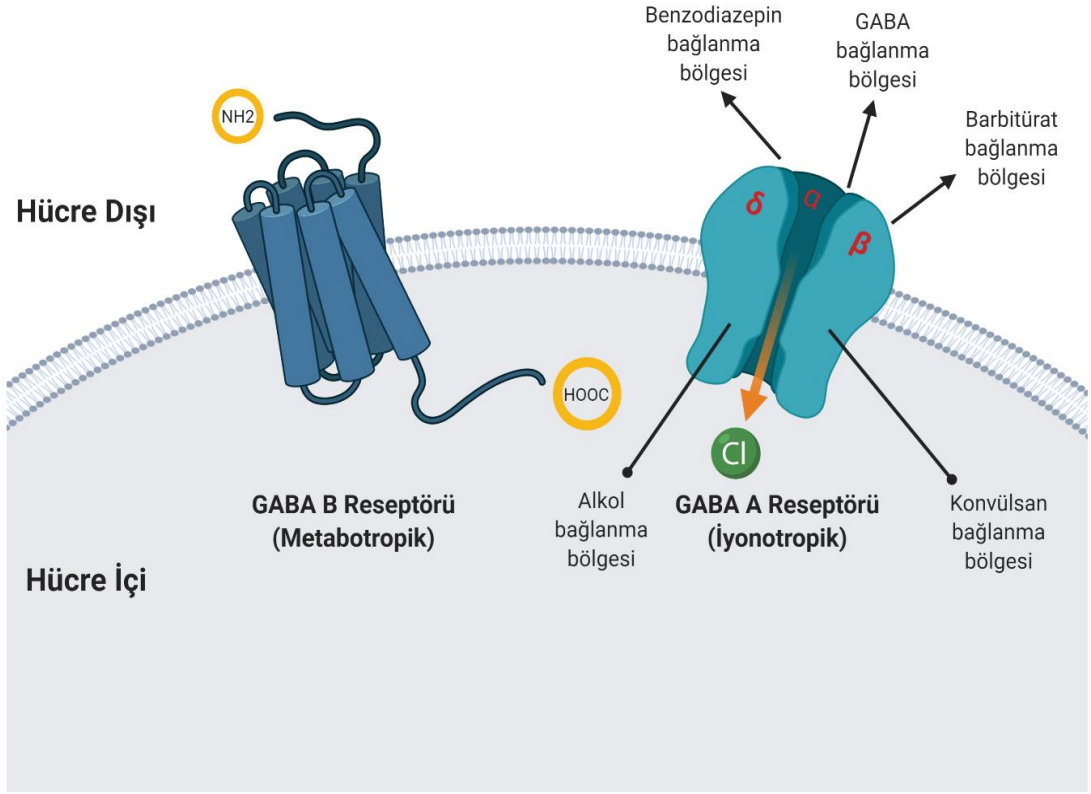
Sinaptik inhibisyona 2 temel döngü aracılık etmektedir. İlk olarak, geri besleme veya tekrarlayan inhibisyon, uyarıcı ana nöronların inhibitör internöronlarla sinaps yapması ve uyarması ile oluşur. İkincisi, ileri besleme inhibisyonu, aksonlar direkt olarak inhibitör internöronlarla sinaps yaptığında oluşur ve ana nöronlardaki akımı aşağı yönde etki eder (Sieghart, 2006).

GABA salgılayan nöronlar eksitator iletimin dengelenmesinde önemli rol oynarlar. Bu dengenin bozulması epilepsi, anksiyete, uykusuzluk, nöropatik ağrı, spastisite, şizofreni, otizm, depresyon ve ilaç bağımlılığı gibi çok çeşitli nörolojik bozukluklara neden olabilir (Foster ve Kemp, 2006; Wong ve ark., 2003; Rudolph ve Möhler, 2004; Maguire ve Mody, 2008; Mombereau ve ark., 2005; Akbarian ve Huang, 2006). Akson terminallerinden salınan GABA, neredeyse tüm kortikal nöronlarda bulunan 2 alt tip reseptör olan GABA_A ve GABA_B reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (Sieghart, 2006).

GABA_A reseptörleri benzodiazepinlerin, barbitüratların, anestetiklerin ve nörosteroidlerin etkilerine sahip geniş bir ligand kapılı klorür kanalı ailesine dahildir (Macdonald ve Olsen, 1994). GABA_A reseptörü, bir iyon kanalı oluşturmak için topografik tarzda düzenlenmiş çeşitli polipeptit alt birimlerinin kombinasyonlarından

oluşan heteropentamerik kompleks yapıdadır. Bu kanal klorür ve bikarbonat iyonlarına karşı seçici geçirgendir. Her biri bir veya daha fazla alt tipe sahip olmak üzere yedi tip alt birim (α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ) tanımlanmıştır (Sieghart, 2006). GABA_A reseptörü aktivasyonu, membranda hızlı inhibitör postsinaptik akımlara (IPSC'ler) neden olurken ve nöronal ateşlenme olasılığını azaltmaktadır. Her ne kadar çoğu GABA_A reseptörleri postsinaptik olarak eksprese edilse de presinaptik yerleşim de gösterebilir ki bunlar nörotransmitter salınımını inhibe ederler (Kullmann ve ark., 2005).

GABA_B reseptörleri ise voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive ederek ya da voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek yavaş inhibitör etkisi gösteren metabotropik G protein-bağlantılı reseptör ailesine dahildir (Wagner ve Dekin, 1993; Mintz ve Bean, 1993). Bunlar beyinde GABA_A reseptörlerine göre daha az miktardadır (Chu., 1990). GABA_A reseptörlerine ek olarak, metabotropik GABA_B reseptörleri postsinaptik membran ve presinaptik terminallerde yer alırlar (Bettler ve Tiao, 2006). GABA_B reseptörleri, Ca⁺² veya K⁺ akımını kontrol etmek için guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinleri üzerinden etki eder. GABA_A reseptörleri, hücre gövdesine yakın bölgede hızlı, yüksek iletken inhibitör postsinaptik potansiyeller üretmektedir. Bunun aksine postsinaptik membrandaki GABA_B reseptörleri, başlıca dendritlerde yavaş, uzun ömürlü, düşük iletimli inhibitör postsinaptik potansiyellere aracılığıyla önemli bir işlevsel olduğu düşünülen GABA_B reseptörlerinin akson terminalleri üzerindeki aktivasyonu, nörotransmitter salınımını durdurur (Şekil 6) (Simeone ve ark., 2006).



Şekil 6. GABA reseptörleri.

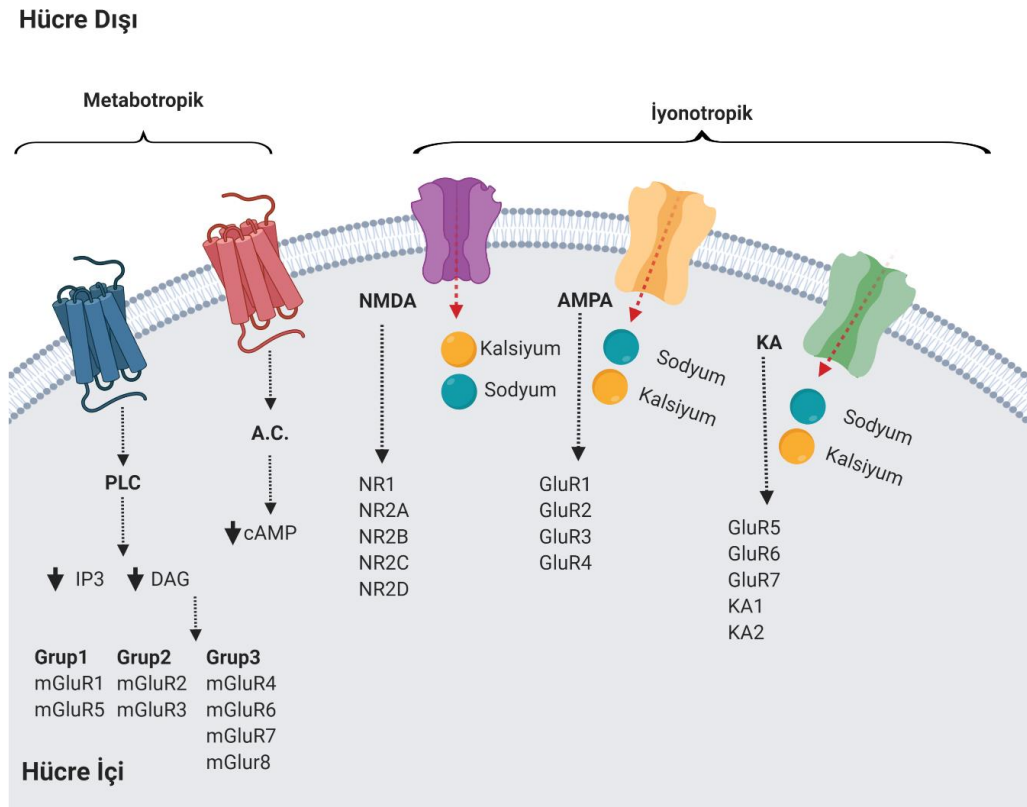
Üçüncü tip GABA reseptörü GABA_C ligand kapılı klorür kanalıdır ve retina ve beyin sapında yer alırlar (Bormann, 2000; Milligian ve ark., 2004). GABA_C iki α , iki β ve iki γ alt ünitesi bulunmaktadır. En fazla retinada eksprese edilmekle beraber superior kollikulus, serebellum, hipofiz ve omurilikte de bulunmaktadır (Cossart ve ark., 2005).

GABAerjik fonksiyonlardaki sentez, sinaptik salınım, reseptör bileşimi, değiş tokuş veya bağlanma ve metabolizmasındaki bozukluklar hipereksitasyon ve epilepsiye neden olmaktadır (Cossart ve ark., 2005). Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda GABA işlevinin yetersizliğinin ve GABA sentezinin baskılanmasının nöbetlere neden olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca GABA_A iletimin bozukluğu epilepsiye neden olmaktadır (Miller ve Aricescu, 2014). Yapılan çalışmalarda GABA_B reseptörlerinin ise jeneralize epilepsi ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (Borman., 2000). Bunların aksine GABA'ya benzer etkiye sahip ajanlar ise nöbetleri engellemektedir (Coşkun, 2011).

Eksitator bir amino asit olan glutamat, memeli merkezi sinir sisteminin başlıca eksitator nörotransmitteridir. Glutamat, trikarboksilik asit döngüsü ile glutaminden

sentezlenmekte ve presinaptik veziküllerde depolanmaktadır (Watkins ve Jane, 2006). Depolarize edici stimölasyonla presinaptik terminalden kalsiyumla tetiklenen vezikül içine taşınmaktadır ve geri-alımı ise glial ve nöronlardaki eksitator amino asit taşıyıcılar (EAAT'ler) ile gerçekleşmektedir (Katsel ve ark., 2011). Postsinaptik terminalde glutamat, eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP), eksitator sinyalleme, sinaptik plastisite gibi hücre içi olaylara iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Bu glutamat aracılı işlemler nöronal ağlarda eksitator-inhibitör denge, öğrenme ve hafıza, motor fonksiyonlar gibi normal beyin fonksiyonları için önem taşımaktadır (Dingledine ve ark., 1999).

Glutamat reseptörleri katyonları geçiren merkezi bir por etrafında alt birimlerin tetramerik şekilde düzenlenmesi ile oluşturulan glutamat kapılı iyon kanallarıdır. NMDA, AMPA ve kâinat reseptörleri olmak üzere 3 alt tipe bölünürler (Şekil 7) (Dingledine ve ark., 1999).



Şekil 7. NMDA reseptör yapısı ve aktivasyonu.

NMDA reseptörleri ayrıca magnezyum iyonları tarafından voltaja bağımlı inhibisyon gösterir. Membran depolarize edildiğinde ve NMDA reseptörünün

magnezyum inhibisyonun kalkması ile NMDA reseptörü aktive olur ve Ca^{+2} ve Na^{+} iyonları akışı gerçekleşir. Ca^{+2} girişi, daha sonra sinyal transdüksiyon kaskadlarını aktive eden ve transkripsiyonel düzenlemede değişikliklere yol açan çeşitli kinazların uyarılması gibi bir dizi ikinci mesajlaşma yolunun başlatılmasında esas rol oynar. NMDA reseptörünün aktivasyonu, nispeten yavaş ve uzun süreli eksitator postsinaptik potansiyellerin oluşumuna yol açar. Bu sinaptik olaylar, epileptiform patlama deşarjlarına katkıda bulunur ve NMDA reseptör blokajı, birçok epileptiform aktivite modelinde patlama aktivitesinin zayıflamasına neden olmaktadır (Kalia ve ark., 2008).

NMDA dışında iyonotropik reseptörler AMPA ve kainat reseptörleri olarak ikiye ayrılır. AMPA reseptörleri GluR1, GluR2, GluR3 ve/veya GluR4 alt ünitelerinin kombinasyonlarından, kainat reseptörleri ise GluR5, GluR6, GluR7, KA_1 ve/veya KA_2 alt ünitelerinden oluşmaktadır. AMPA reseptörleri, postsinaptik nöronlara glutamat salınması ile oluşan, hızlı yükselen ve kısa süreli eksitator postsinaptik potansiyellerin büyük kısmından sorumludur. AMPA reseptörleri tarafından üretilen depolarizasyon, NMDA reseptörlerinin etkili aktivasyon göstermeleri için gerekmektedir. Sonuç olarak, AMPA reseptörü antagonistleri eksitator sinaptik aktivitenin büyük bölümünü baskılamaktadır (Vincent ve ark., 2009). Ek olarak yapılan çalışmalarda kainat reseptörleri üzerinde etki gösteren kainik asitin nöbet aktivitesin devamlılığına neden olduğu bulunmuştur (Crepel ve Muller, 2015).

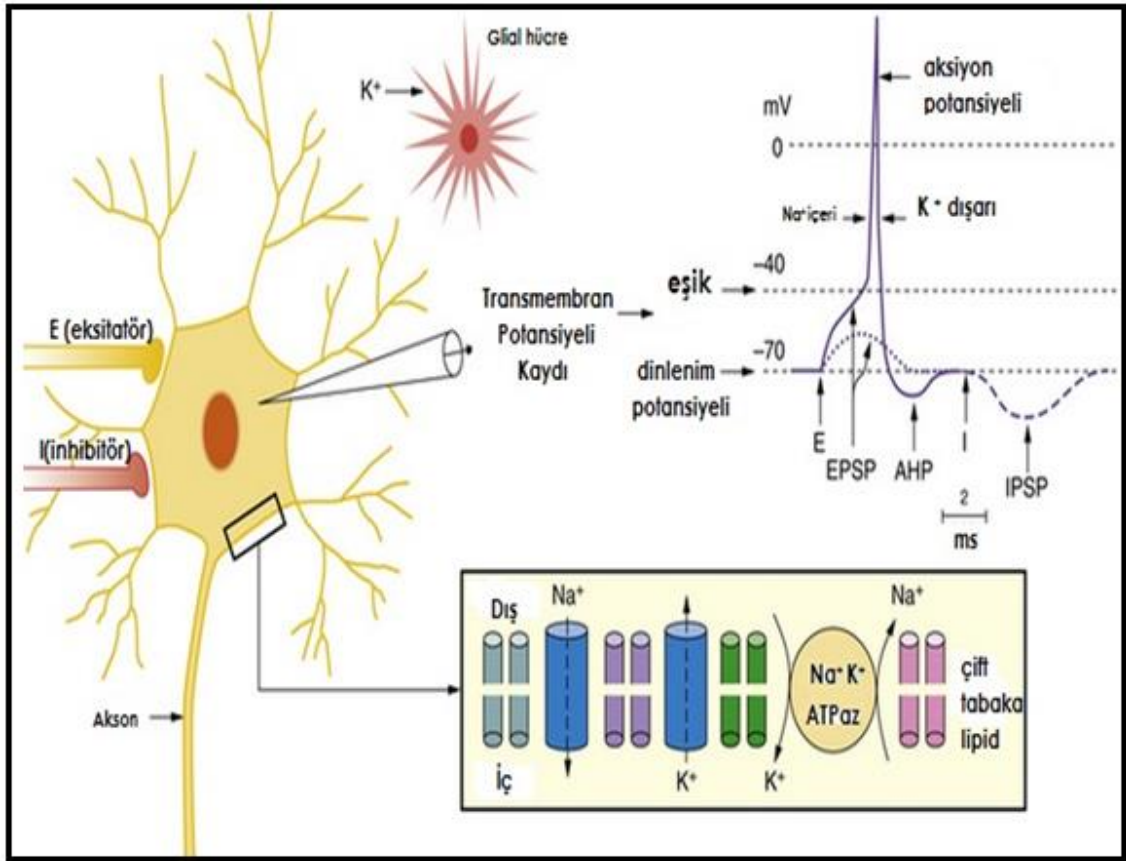
Metabotropik glutamat reseptörleri, fosfoinozitol hidrolizi ve adenilat siklaz ve fosfolipaz C ve D'nin aktivasyonu gibi çeşitli transdüksiyon yollarını aktive eden; büyük, heterojen bir G-protein bağlı reseptör ailesi içinde yer almaktadır. Metabotropik reseptörler, voltaj bağımlı K^{+} ve Ca^{+2} kanallarının, seçici olmayan katyon akımlarının ve ligand kapılı reseptörlerini (GABA ve glutamat) modüle ederler ve glutamat salımını düzenlerler (Anwyl, 2009). Farklı metabotropik glutamat reseptör alt tipleri, hücre içinde kendine özgü farklı görevleri bulunmaktadır. Her ne kadar merkezi sinir sistemi içinde her yerde olsalarda, metabotropik reseptörlerin alt tipleri farklı lokalizasyonlarda yer alabilirler. Metabotropik glutamat reseptörleri, çok çeşitli normal nörolojik süreçlere (örneğin,

uzun süreli potansiyalizasyon) ve hastalık durumlarında (epilepsi) kilit role sahiptir (Ure ve ark., 2006).

2.1.7.3. Paroksizmal Depolarizasyon Kayması (PDK)

Kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bozukluklara bağlı oluşan hipereksitasyon durumu paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak adlandırılır. Paroksizmal depolarizasyona bağlı olarak grup şeklinde ateşlenen nöronlar, etraflarındaki nöronları da aynı mekanizmayla ateşlenebilecek boyuta getirirler. PDK'nın ortaya çıkma nedenleri arasında eksitator ve inhibitör sistem arasındaki dengesizlik ve iyon kanal bozuklukları yer almaktadır. Epileptojenik odakta yer alan “pacemaker” hücreleri mekanizmaları bilinmemekle birlikte artmış eksitasyon ve anormal ateşlenme özelliğine sahiptirler (Baykan ve ark., 2004).

Eksitator sinapsta (glutamaterjik) postsinaptik alanda eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP), depolarizasyon sonucunda oluştururken, inhibitör postsinaptik potansiyeli (İPSP) hiperpolarizasyona bağlı oluşmaktadır. Ritmik meydana gelen EPSP ve İPSP'lerin birleşmesi ve senkronizasyonu EEG de kaydedilen normal zemin ritminin temelini oluşturmaktadır (Şekil 8) (Stafstrom ve Rho, 2012).

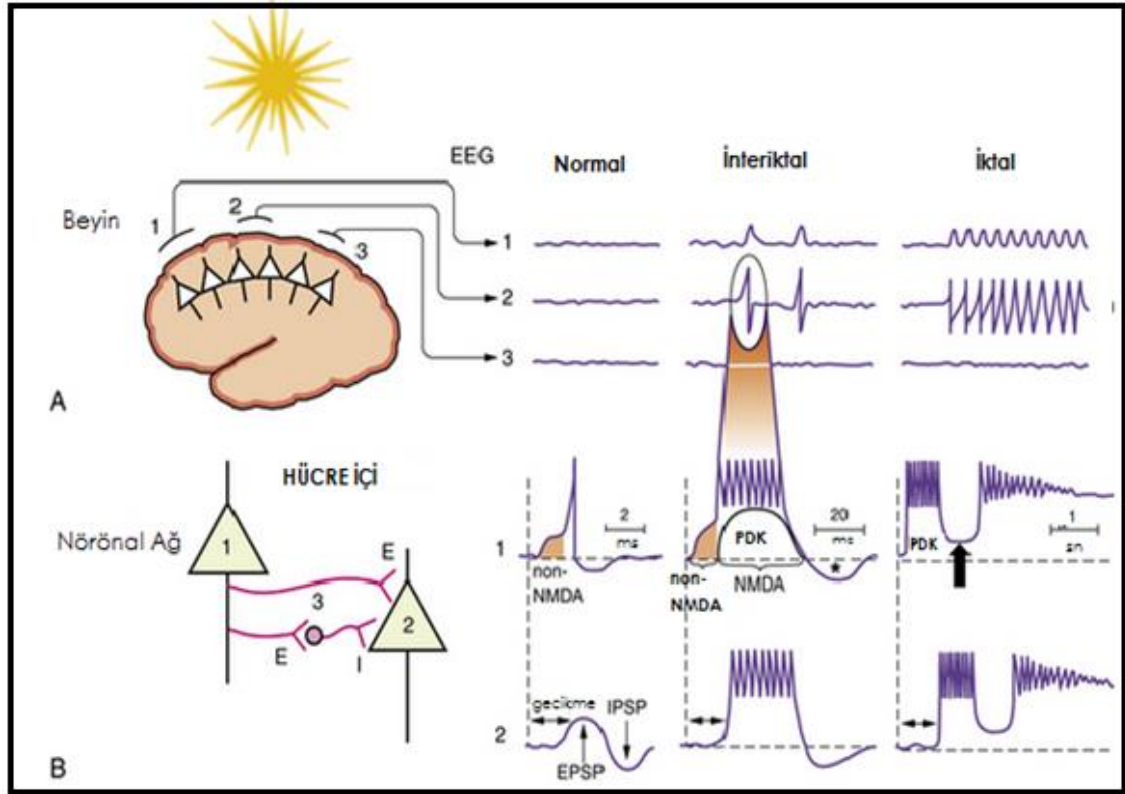


Şekil 8. Bir eksitator (e) ve bir inhibitör (i) girişi olan nöronda aksiyon potansiyeli E'nin aktivasyonu, aksiyon potansiyeli için eşik değere (-40 mV) ulaşabilen dereceli uyarıcı postsinaptik potansiyellere (EPSP) yol açar. Aksiyon potansiyelini; büyüklüğü ve süresi bir sonraki aksiyon potansiyelinin ne zaman ortaya çıkabileceğini belirleyen bir ard-hiperpolarizasyon (AHP) izler. I aktivasyonu, inhibitör bir postsinaptik potansiyele (IPSP) neden olur.

Uyarılması artmış ve anormal ateşlenmeye sahip nöronların miktarı çok fazla sayıya ulaştığında EEG'de ve klinikte nöbet aktivitesi görülmeye başlar. Nöbet nöronların karakteristiği hipersenkron ve tekrarlayıcı özelliktedir. EEG'de görülen diken dalga eksitasyon artışını, diken dalgayı takip eden yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir (Rogawski ve Löscher, 2004).

Epileptik odaktaki nöronlarda normal EPSP oluşumunu takiben PDK meydana gelir. PDK, EPSP'ye göre çok sayıda deşarj oluşturmakta ve çok geniş amplitüde sahiptir. PDK'nın oluşturduğu yüksek frekanslı ardışık uyarılar nöronlar arasında yayılarak epileptik nöbet veya diken (spike) dalga aktivitesinin oluşmasını sağlarlar. İlerleyen süreçte PDK hiperpolarizasyon süreci takip eder. PDK ve uzamış hiperpolarizasyondan sonra çok uzun süreli bir "ard depolarizasyon" meydana gelir.

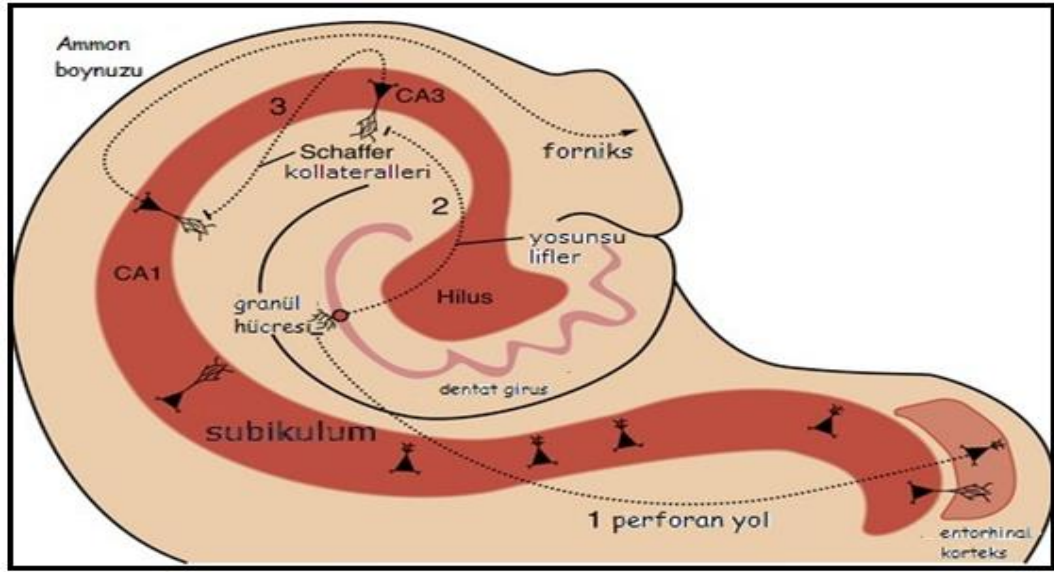
Ard depolarizasyon sürecinde tekrarlayan uyarı akışlarını ve yeni bir hiperpolarizasyon daha görülür (Şekil 9) (Jong ve Carl, 2006). Klinikte uzun süreli ard depolarizasyondan sonra ‘tonik’ faz, ard hiperpolarizasyondan sonra ise ‘klonik’ faz oluşmaktadır (Acharya, 2002).



Şekil 9. Uyarıcı nöron ve inhibitör internörondan oluşmuş nöron ağı gösterimi.

Nöbet oluşumuna en yatkın bölgeler hipokampus ve neokortekstir. Elektrofizyolojik çalışmalarda nöbet patofizyolojisini aydınlatmak için düzenli laminer organizasyonu ve trisinaptik eksitatör devrelere sahip hipokampus tercih edilmektedir (Lacaille ve ark., 1987). Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus (Ammon boynuzu, alt bölgeleri CA1, CA2 ve CA3 ile), subikulum ve entorhinal korteksten oluşmaktadır. Bu bölgeler, belirgin uyarıcı, büyük ölçüde tek yönlü, ileri beslemeli bağlantılar ile birbirine bağlıdır. İleri yansıyan trisinaptik devre, entorinal korteksin 2. tabakasındaki nöronlarla başlamakta perforan yol boyunca dentat girusta aksonları yansıtır ve granül hücrelerde ve internöron dendritlerinde sinaps yapmaktadır (Viltono ve Patrizi, 2008). Dentat girusun ana hücre tipi olan granül hücreleri, yosunsu lifler denilen aksonlarını, hilustaki ve Ammon

boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde sinaps yapmaları için gönderirler. Dentat hilus içindeki birkaç inhibitör internöron sınıfı devam eden uyarıcı nöronal aktiviteyi düzenler (Lawrence ve McBain, 2003). CA3 piramidal hücreler, diğer CA3 piramidal hücrelere, (bölgesel kollateral yollarla), Ammon boynuzu CA1 alanına (Schaffer kollateralleri ile) ve kontralateral hipokampusa projeksiyon yapar. CA1 piramidal hücreler aksonlarını subiküler kompleksin içerisine ulaştırır. Subiküler kompleksin nöronları entorhinal kortekse ve diğer kortikal ve subkortikal hedeflere projeksiyon yapmaktadır (Şekil 10) (Lawrence ve ark., 2004).

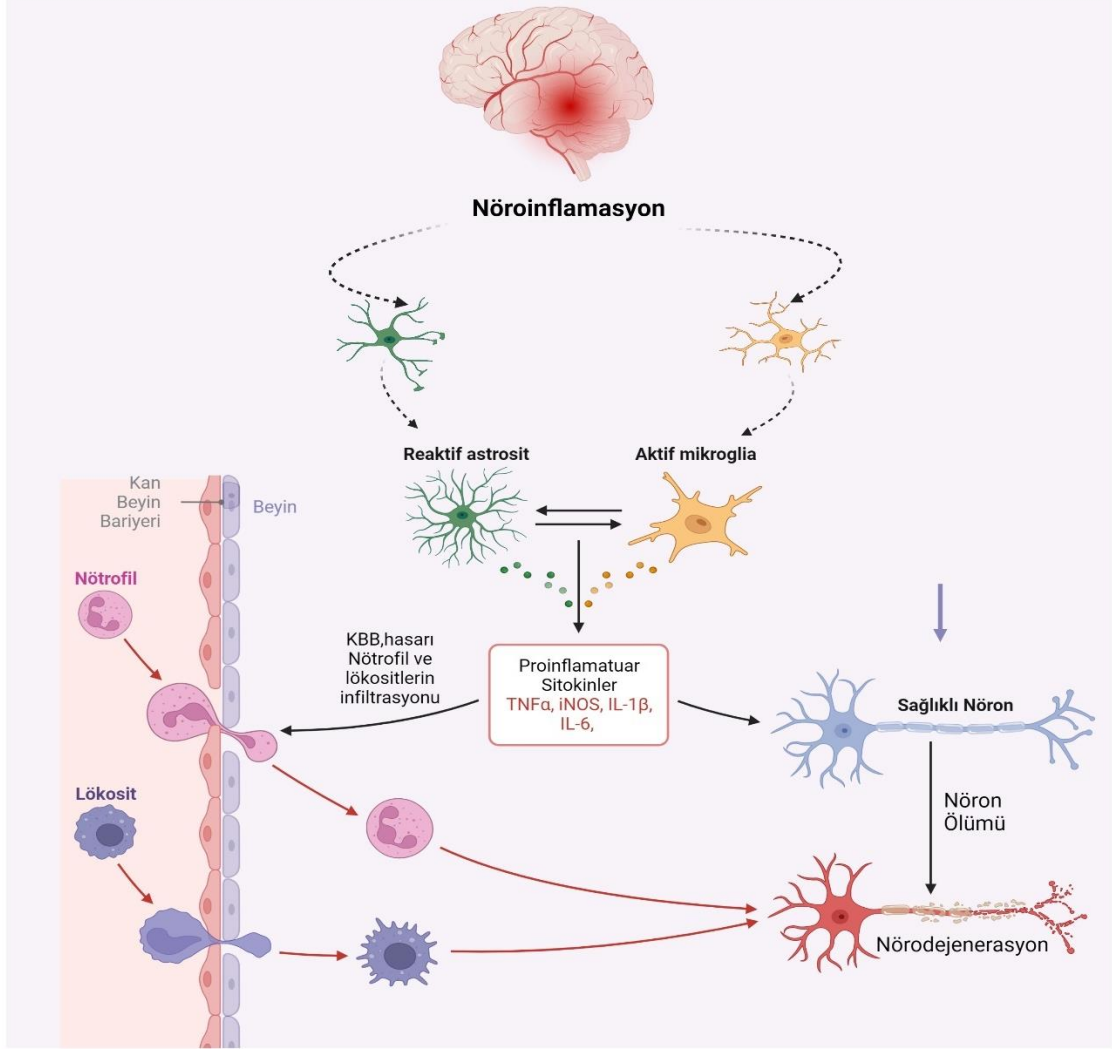


Şekil 10. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolları. 1. Dentat granül hücreleri, aksonlarını (yosunlu lifler), hilusta ve Ammon boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde sinaps yapmaya gönderir 2. CA3 piramidal hücreler, Schaffer kollateralleri ile Ammon boynuzunun CA1 alanına yansır 3. CA1 nöronları dışa doğru fornikse ve diğer beyin bölgelerine ve tekrardan geri subikulumu sinyali yansıtır.

2.1.7.4. Nöroinflamasyon

Klinik ve deneysel çalışmalar beyindeki inflamatuvar işleyişin nöbet ve epilepsi patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermiştir. Beyindeki inflamasyon yani nöroinflamasyon travmatik beyin hasarı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve nöbet sonrası yaygın olarak görülmektedir (Vezzani ve Viviani, 2015). Nöroinflamasyonun oluşumuna neden olan başlangıç hasarın nitelik ve şiddetiyle bağlı olarak mikroglia ve astrosit uyarılmakta mediyatör ve sitokinlerin salınımı gerçekleşmektedir (Şekil 11) (Ravizza ve ark., 2008). Sitokinler MSS’de nöronal ve glial hücrelerinden, ayrıca immün hücrelerden ve endotel hücrelerden salınmaktadır.

Böylece immün tehdit veya doku hasarı anında efektör-hedef hücre etkileşimine izin vermektedirler (Allan ve Rothwell, 2001). Merkezi sinir sisteminde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) en yaygın araştırılan inflamatuvar sitokinlerdir (Allan ve Rothwell, 2001; Bartfai ve ark., 2007).



Şekil 11. Nöroinflamasyon süreci.

Klinik ve deneysel kanıtlar, kronik epileptik beyinde inflamatuvar araçların biyosentezinin arttığını ve ilgili reseptörlerin yukarı regülasyonunu göstermektedir. Buda nöbet odaklarında bazı proinflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu olduğunu düşündürmektedir. Beyin inflamasyonunun epileptogeneze katkısını gösteren ilk veriler transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalardan ortaya çıkmıştır. Bu farelerde IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir

(Probert ve ark., 1997). Aynı zamanda farelerde hücre ölümü, nöbet eşiğinde azalma ve spontan nöbetler gibi nörolojik anormallikler görülmüştür. İmmünohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalardan elde edilen veriler enfeksiyon, travmatik yaralanma ve status epileptikus (hem ateşli hem de ateşsiz) gibi nedenlerle oluşan beyin hasarlarından sonra hasarlı beyin bölgelerinde inflamatuvar yolağının aktivasyonunu ortaya konmuştur (Bartfai ve ark., 2007).

Önemli bir inflamatuvar sitokin olan TNF- α , TNF süper ligand ailesi arasında yer almaktadır. Sistemik inflamasyon sırasında bağışıklık hücrelerinin uyarılması, farklılaşması, büyümesi ve MSS'ye ekstrasvazasyonuna katılmaktadır (Sonar ve Lal, 2015). TNF- α , glutamaterjik reseptörleri artırmanın yanı sıra GABA aracılı endositozu da tetiklemektedir. Böylece inhibisyonu azaltmakta uyarılabilirlikte belirgin değişikliklere yol açmaktadır (Stellwagen ve ark., 2005). Balosso ve ark (2005) yaptıkları çalışmada farelerde kainik asitle oluşturdukları epilepsi modelinde TNF- α 'nın antikonvülsif etkisini göstermişlerdir. Buna karşın Shandra ve ark. (2002) ise amigdala tutuşma modelinde intraperitoneal (i.p.) TNF- α uygulaması uzamış epileptiform deşarjlara neden olmuştur. Klinikte yapılan bir çalışmada ise epilepsi tanısı alan 100 hastadan alınan serum numunelerinde sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ) seviyelerinde post-iktal dönemde artış rapor edilmiştir (Sinha ve ark., 2008). Benzer şekilde febril konvülsiyon geçiren çocukların serum örneklerinde ise TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyelerinde yine artma gözlemlenmiştir. Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak antiinflamatuvar tedavinin, epileptogenezin sınırlandırılması ya da önlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceği ön görülmüştür (Choi ve ark., 2011).

Epilepside inflamasyonun ilişkisi, sitokin IL-1 β , interlökin-1 reseptör tip 1 (IL-1R1) ve endojen inhibitörü IL-1 $_{RA}$ üzerine yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (Vezzani ve ark., 2011). Elektriksel ve kimyasal olarak indüklenen nöbetlerden sonra kemirgen beyninde her üçünün de ekspresyonunda artış bulunmuştur (Vezzani ve ark., 2008). Ayrıca, glial hücrelerdeki IL-1 β ekspresyonu status epileptikus takiben 60 güne kadar artmış olarak kalmıştır (De Simoni ve ark., 2000). Epilepsi ile ilişkili kortikal malformasyonlarda IL-1 β ve inhibitörünün aşırı ekspresyonu gözlenmiştir (Ravizza ve ark., 2008). IL-1 β , MSS'ye doğrudan uygulandığında bikukulin ve kainik asit (KA) tarafından indüklenen nöbetleri şiddetlendirmiş (Vezzani ve ark.,

1999) ve febril konvülsiyon nöbet eşiğini düşürmüştür (Dube ve ark., 2005; Heida ve Pittman, 2005). Az sayıda çalışmada ise IL-1 β 'nın antikonvülsan etkilerini rapor edilmiştir. Farelerde PTZ ile oluşturulan nöbetler de IL-1 β nöbet eşiğini artırmıştır (Li ve ark., 2011). Buna ek olarak intraventriküler IL-1 β enjeksiyonu uygulanan amigdala kindling model sıçanlarda IL-1 β 'nın antikonvülsan etki göstermiştir (Sayyah ve ark., 2005). Proinflamatuvar sitokinlerin febril nöbet patogenezindeki rolünü araştırmak için yapılan bir araştırmada plazma TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde artış bulunmuş, yaklaşık üç ay sonra IL-1 β seviyelerinin kontrol grubuyla aynı seviyelere geldiğini tespit edilmiştir (Tütüncüoğlu ve ark., 2001). Farklı bir çalışmada ise febril nöbet sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) IL-1 β seviyeleri yüksek bulunurken serum seviyelerinde farklılık görülmemiştir (Haspolat ve ark., 2002).

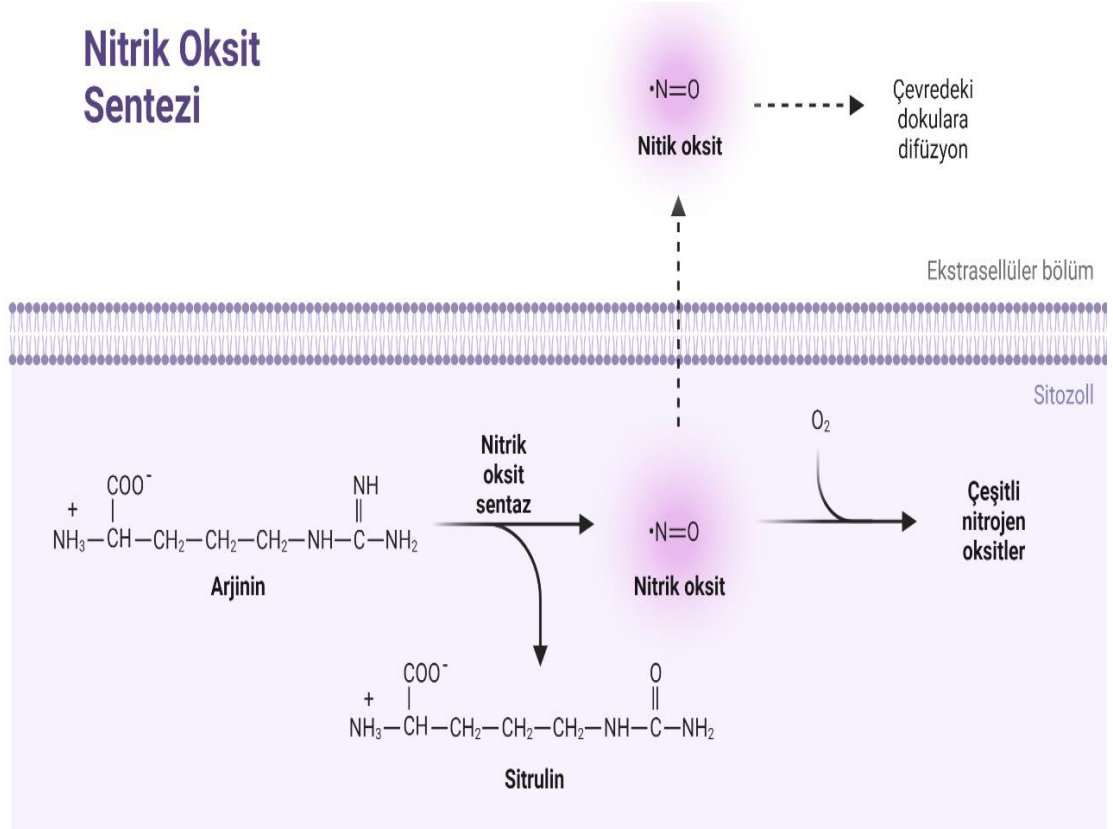
İnflamatuvar sitokin olan IL-6 genellikle MSS'de düşük miktarlarda eksprese edilmektedir. Merkezi sinir sisteminde IL-6 ekspresyonunun ana kaynağı astrositler ve glialardır. Patolojik durumlarda mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonu IL-6 seviyesinde önemli bir artışa neden olmaktadır. Ayrıca nöronlarda merkezi sinir sistemi hastalıkları, yaralanma veya aşırı nöronal aktivite sonucu IL-6 üretebilirler (Gruol, 2015). IL-1 β , TNF- α , interferon-gama (IFN- γ) ve interlekin-17 (IL-17) gibi diğer sitokinlerin yukarı regülasyonu da IL-6 seviyesinin artmasına neden olmaktadır (Erta ve ark., 2012). Kanıtlar, IL-6 aşırı ekspresyonunun hipokampusta LTP ve nörojenezi azaltırken gliozisi artırdığını göstermektedir. Bu olaylar epileptogenez sürecini kolaylaştırmaktadır (Erta ve ark., 2012; Levin ve Godukhin, 2017). Farklı bir çalışmada ise, IL-6'nın nakavt edilmesi nöbet duyarlılığını artırmıştır. Bununla birlikte transgenik farelerde IL-6'nın aşırı ekspresyonu spontan tonik-klonik nöbetlere neden olmuştur (Campbell ve ark., 1993). Hayvan deneylerinden yola çıkarak IL-6 normal sinir sistemi gelişimi için gerekli olmasına rağmen yüksek konsantrasyonlarda nörotoksik ve prokonvülsan etki göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalarda ise febril nöbet ve jeneralize tonik-klonik nöbet sonrası 24 saat içinde plazma ve BOS'da IL-6 seviyelerinin artış tespit edilmiştir (Lehtimäki ve ark., 2007; Peltola ve ark., 2000). Bu tür kanıtlar ayrıca IL-6'nın epileptogenez üzerindeki etkilerini de desteklemektedir. Ancak, bu sitokinin hastalık tedavisinde

dikkate alınması için daha fazla çalışmaya ihtiyacı duyulmaktadır (Rana ve Musto, 2018).

2.7.1.5. Nitrik Oksit

NO ilk kez 1979 yılında, periferik vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olan bir sinyal molekülü olarak tanımlanmıştır. Nörotransmitter olarak kabul edilen NO yağda kolay çözünen düşük molekül ağırlığı ve lipofilik yapısı sayesinde membranlardan kolaylıkla geçebilen, 3-5 sn kadar kısa ömre sahip pek çok reaksiyonu etkileyen zayıf bir oksidan veya indirgeyici bir bileşiktir (Gensert ve Ratan, 2006). Oksijensiz ortamda karalı iken suda çözünebilmektedir. NO düşük yoğunlukta, O₂ varlığında dahi karalıdır (Lowenstein ve ark., 1994). NO taşıdığı ortaklanmamış elektron aracılığıyla radikal bir molekül olma özelliği kazanır. Diğer radikallerden farklı olarak NO düşük konsantrasyonlarda dahi önemli fizyolojik görevlere sahiptir. Gereğinden fazla salgılandığında ise hücrelerde nörotoksiteye neden olmaktadır (Lowenstein ve ark., 1994).

Bir aminoasit olan L-Arjinin 'in terminal guanidin grubunun nitrik oksit sentaz (NOS) enzimiyle katalizlenmesi sonucu NO oluşmaktadır (Şekil 12) (Marin ve Rodríguez-Martínez, 1997; Deutch ve Roth, 1999). Bu tepkimede moleküler oksijene ve kofaktör olarak yükseltgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ihtiyaç vardır (Morris ve Biliar, 1994). NO'nun biyolojik etkileri guanilat siklaz enzimi tarafından yürütülür. NO, guanilat siklazın hem grubuna bağlanarak siklik guanozin monofosfatın (cGMP) indüklemekte, bu da cGMP'ye bağımlı protein kinazların aktif hale getirmektedir (Alderton ve ark., 2001).



Şekil 12. Nitrik oksit sentez basamakları.

Geleneksel olarak, merkezi sinir sisteminde (MSS) üç NOS izoformu tanımlanmıştır: NOS1 veya nöronal NOS (nNOS), NOS2 veya indüklenebilir NOS (iNOS) ve NOS3 veya endotelial NOS (eNOS) (Alderton ve arl., 2001). Bu üç izoform aktivite modelleri bakımından farklılık göstermektedir: (i) nNOS sinaptik dikenlere, astrositlere ve beyindeki kan damarlarını çevreleyen gevşek bağ dokusuna lokalize olur; (ii) iNOS kalsiyumdan (Ca²⁺) bağımsız bir izoform olup astrositler ve mikrogiallar tarafından yapısal olarak ifade edilmez, ancak glial hücreler bu izoformu inflamatuvar uyaranlara yanıt gibi patolojik durumlarda sıklıkla ifade eder (Saha ve Pahan, 2006); ve (iii) eNOS hem serebral vasküler endotel hücrelerinde hem de motor nöronlarda bulunur (Estévez ve ark., 1998). iNOS'un aktivitesi hücre inflamatuvar yanıtı sırasında indüklenirken, nNOS ve eNOS aktiviteleri hücre içi Ca²⁺ seviyelerine ve CNS ekspresyonlarına bağlıdır (Gensert ve Ratan, 2006).

Nitrik oksit sistemini etkileyen ilaçlar yardımıyla nitrik oksitin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Nitrovazodilatörlerin çoğu NO'ı

serbestleterek etki gösterir. NO vericiler içerisinde en çok kullanılanlar şunlardır: Sodyum nitroprussid (SNP), S-nitrozo-N-penisilamin (SNAP), gliserin nitrat (nitrogliserin), hidroksilamin, izosorbit dinitrat, 3-morfoline-sidnonimin (SIN-1), ve S-nitro glutasyon (SNOG). NOS'ı inhibe eden çok sayıda madde bilinmektedir (East ve ark., 1991). Bunlar; 7-Nitroindazol (7-NI), N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), Difenileniyodoniyum (DPI), NG-nitro-L-arjinin (NARG), NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve aminoguanidin (AG)'dir (Schuman ve Madison, 1994).

Merkezi sinir sisteminde uyarıcı ve inhibe edici sistemler arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge bozulup eksitator sistemler baskın duruma gelmesi epileptik nöbetlerin oluşmasına neden olmaktadır (Marangoz, 1996). Özellikle 1991 yılından itibaren nitrik oksit ile epilepsi arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı epilepsi modellerinde birçok çalışma yapılmıştır (Penix ve ark., 1994; Tutka ve ark., 1996). Çalışmalardan elde edilen verilerin bir kısmında nitrik oksitin prokonvülsan (Becker ve ark., 1995; Osonoe ve ark., 1994) etkisi vurgulanırken bir kısmında ise antikonvülsan etkisi üzerinde durulmuştur (Rondouin ve ark., 1993). Mollace ve ark. (1991) sıçanların lateral ventriküllerine NMDA enjeksiyonundan önce L-Arjinin uyguladıklarında elektrokortikografi (ECoG)'de yüksek voltajlı senkronize deşarjları tespit etmişlerdir. Bu çalışmada L-Arjinin, NMDA'nın epileptiform aktivitesini artırmıştır. L-Arjininle ile NOS inhibitörü olan N-nitro-L-arjinin birlikte verildiğinde ise epileptik aktivite engellenmiştir. L-Arjininin NO üretimini artırarak prokonvülsan etki göstermiş olabileceği öne sürülmüştür. Kortekse mikroenjeksiyon yoluyla NMDA veya kainik asit verilerek uygulanan epileptiform aktiviteyi L-Arjinin artırmış ancak D-arjinin herhangi bir etki göstermemiştir. L-Arjininle birlikte L-NAME uygulandığında ise L-Arjininin prokonvülsan etkisini baskılamıştır. Bir NO vericisi olan SNP (5-20 nmol) aynı alana uygulanması durumunda ise epilepsi yeniden indüklenmiştir (De Sarro ve ark., 1993). Sıçanlarda NOS inhibitörü olan L-NNA (50 mg/kg, i.p.) kainik asitin subkonvülsif dozundan önce uygulandığında nöbet aktivitesi indüklenmiştir (Penix ve ark., 1994). Nitroerjik sistemin antikonvülsif olduğunu gösteren çalışmalardan birinde farelerde lateral ventriküle NMDA verilmesi epilepsi aktiviteyi artırırken NMDA ile birlikte L-Arjinin veya cGMP uygulanması NMDA'nın epileptik özelliğini engellemiştir (Buisson ve ark., 1993). Kainik asit modeli ile oluşturulan epileptik aktiviteyi NO baskılamıştır. Ayrıca NOS

inhibitörleri L-Name ve L-NMMA (3-30 mg/kg) kainik asitin nöbet eşiği dozunu azaltmıştır (Przewlocka ve ark., 1994). Quinolinik asit (QA) ile oluşturulan epilepsi modelinde NO antikonvülsan etki göstermiştir. Nitrik oksit seviyesinin azalması ise QA' in etkisinin artmasına neden olmuştur (Haberny ve ark., 1992).

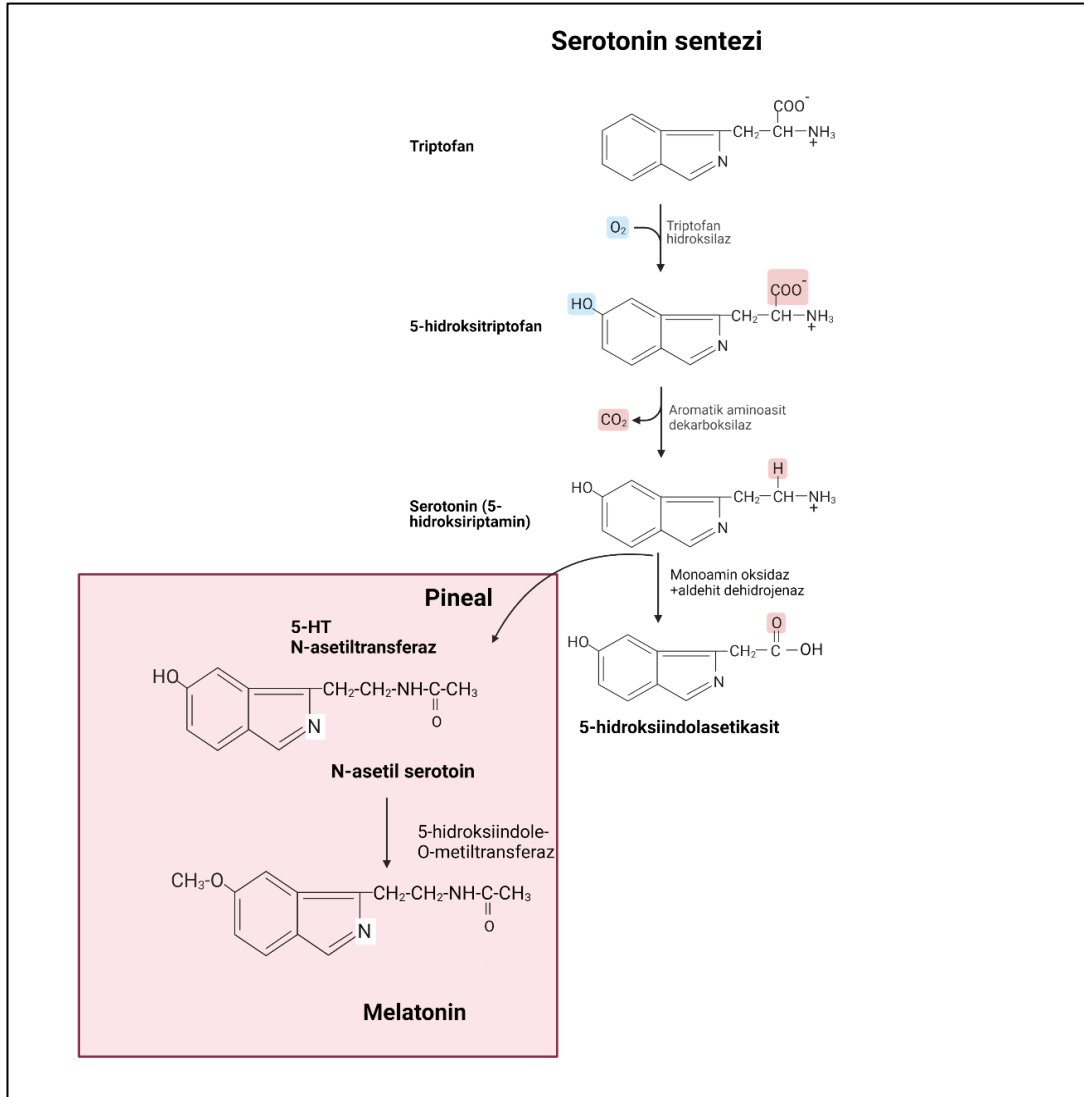
2.2. SEROTONİN VE EPİLEPSİ

2.2.1. Serotonin

Merkezi sinir sisteminde çok etkin bir monoamin olan serotoninin, birçok fizyolojik (vücut ısısı, uyku, kusma, cinsellik, iştah), davranışsal (saldırganlık, ruh hali) ve kognitif (öğrenme, hafıza) fonksiyonda görevi olduğu ortaya konmuştur (Mozadeh ve ark., 2008). İlk kez 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin 1948 yılında Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole edilmiştir (Raport ve ark., 1948). Sonraki yıllarda plateletler ve sindirim sistemi üzerine yapılan araştırmalar devam ederken Brodie ve Shore (1957) serotoninin nörotransmitter olarak görev alabileceğini öngörmüşlerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda temel olarak memeli beyininden izole edilen nöron uçlarında serotoninin yer varlığı tespit edilmiştir (Michaelson ve Whittaker, 1963). Dahlstroem ve Fuxe (1964) ise beyinde serotonin içeren özel çekirdeklerin haritasını yapmış ve bu nöron kümelerini serotonerjik sistem olarak isimlendirmiştir.

Serotonin beyinde temel aminoasit olan triptofandan sentezlenmektedir. Triptofan ise dışardan besinlerle vücuda alınmaktadır (Şekil 13) (Kema ve ark., 2000). Kanda proteinlere bağlı ya da serbest formda bulunmaktadır. Alınan triptofanın yaklaşık %10-20 plazmada serbest formda geri kalan ise serum albümine bağlı formdadır (Richard ve ark., 2009). Beyne geçen triptofan ilk aşamada triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile hidroksillenerek 5-hidroksitriptofana dönüşmektedir (Muller ve Jacobs, 2009). Daha sonra ise 5-hidroksitriptofandan, aminoasit dekarboksilaz enzimiyle serotonin oluşmaktadır (Hamon ve ark., 1984). Sentezlenen serotonin vezikül monoamin taşıyıcılarda (VMAT) biriktirilmekte ve gerektiğinde hücre dışına salınımı gerçekleşmektedir (Hamon ve ark., 1984). Ortama salınan serotonin, hücre yüzeylerindeki reseptörler yardımıyla hücrede sinyal iletimini başlatmaktadır. Görevi biten serotonin, serotonin taşıyıcıları (SERT) yardımıyla

hücre içine tekrar alınmakta ve monoaminoksidaz enzimi aracılığıyla 5-hidroksi-indol-asetik aside (5-HIAA) dönüşerek metabolize edilmektedir (Godar ve ark., 2016).



Şekil 13. Serotonin sentezi ve katabolizması.

İnsan vücudunda yaklaşık 10 mg kadar serotonin bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücreleri vücut için gerekli serotoninin büyük kısmı (yaklaşık % 95) yer almaktadır. Geri kalan serotonin ise merkezi sinir sisteminde serotonerjik nöronlarda yerleşmiştir (Godar ve ark., 2016).

2.2.2. Serotonin Reseptörleri

Serotonin reseptörleri 5-HT_{R1} den 5-HT_{R7} ye kadar olmak üzere yedi farklı gruba ayrılmış yapı görev ve lokasyonlarına göre grupların alt tipleri tanımlanmıştır. Bu bilgilere dayanarak en geniş nörotransmitter reseptör ailelerindendir. Serotonerjik reseptörler, merkezi sinir sisteminde presinaptik ve postsinaptik nöronlarda ve farklı periferik hücre ve organlara dağılmış durumdadırlar (Tablo 7) (Kema ve ark., 2000; Scott, 2012).

Tablo 7. Merkezi sinir sisteminde serotonin reseptörleri ve etki mekanizmaları.

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

(5-HT _{3A})	amigdala, nükleus akumbens,	
(5-HT _{3B})	nükleus traktus solitarius, trigeminal sinir, dorsal vagal sinirin motor çekirdekleri	
5-HT ₄	hipokampus, striatum, olfaktör tüberkül, substansia nigra	Adenil siklaz aktivasyonu
5-HT _{5A}	-	Adenil siklaz inhibisyonu
5-HT ₆	striatum, nükleus akumbens, olfaktör tüberkül korteks, amigdala, hipotalamus, hipokampus	Adenil siklaz aktivasyonu
5-HT ₇	hipotalamus, amigdala, hipokampus	Adenil siklaz aktivasyonu
MAP :mitojen aktive protein		

Serotonin reseptörlerinin çoğu, G protein bağımlı reseptörlerdir. İstisna olarak 5-HT₃ reseptörü ligand kapılı iyon kanalı reseptörüdür. Serotonerjik reseptörler, hücre içi bir ikinci haberci (cAMP, IP₃, DAG) kaskadını aktive etmekte ve uyarıcı veya inhibe edici bir yanıt üretmektedir (Hoyer ve ark., 2002).

5-HT₁ reseptörleri (1A, 1B, 1D, 1E ve 1F) hipokampus, bazal ganglionlar ve rafe nükleusunda yer almaktadır. Etkisini Gi protein reseptörü aracılığıyla, adenilat siklazı inhibe ederek göstermektedirler. 5-HT₂ reseptörleri ise (2A, 2B ve 2C), Gq protein reseptörüne bağlanarak fosfolipaz C yolağını aktifleştirmekte ve korteks, hipokampus, bazal ganglionlar ve medulla spinaliste yoğun miktarda bulunmaktadır (Barnes ve Sharp, 1999). 5-HT₃ reseptörü, ligand kapılı iyon kanallarına aracılığıyla etkisini göstermektedir (Hoyer ve ark., 2002). Ek olarak 5-HT₃ reseptörleri hem periferik hem de merkezi nöronlarda, beyin sapı, korteks, omurilikte substantia gelatinosa, entorinal korteks ile hipokampus ve amigdala gibi limbik bölgelerde bulunmaktadır (Barnes ve Sharp, 1999). 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri, Gs proteinlerine bağlanır ve adenilat siklaz aktivasyonunu sağlar. 5-HT₄ reseptörü alt tipleri temel olarak hipokampus ve bazal gangliyonlarda, 5-HT₆ reseptörleri, hipokampus, amigdala, striatum ve kortekste, 5-HT₇ reseptörleri ise amigdala, hipokampus ve hipotalamustan eksprese edilmektedir. Ayrıca, 5-HT₅ (5A ve 5B) reseptörünün alt tipleri ise hipotalamus, hipokampus, serebellum ve kortekste

lokalizedir ve Gi proteinlerine bağı, adenilat siklazı inhibe ederek etkisini göstermektedir (Ozdemir, 2017).

5-HT₇ Reseptörleri

5-HT₇ reseptörleri, 1993 yılında farklı bağımsız laboratuvarlar tarafından klonlanmıştır (Monsma ve ark., 1993; Ruat ve ark., 1993) ve ilk başlarda görevleri tam olarak anlaşılamamıştır. Son on yıl içinde yapılan çalışmalar 5-HT₇ reseptörlerinin vücut sıcaklığı, uyku/uyanıklık döngüsü, nosisepsiyon, öğrenme ve hafızanın kontrolünde fonksiyonları ortaya çıkmıştır. Ayrıca 5-HT₇ reseptörleri; duygudurumu bozuklukları, epilepsi ve ağrı ile ilgilidir. Tedavi yaklaşımlarımda göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Ciranna ve Catania, 2014).

5-HT₇ reseptörleri, farelerin ve sıçanların talamus, hipotalamus ve hipokampusunda yüksek oranda eksprese edilmektedir. Ayrıca serebral korteks, amigdala, striatum, beyincik ve omurilikte önemli miktarlarda bulunmaktadır (Doly ve ark., 2005). Benzer şekilde, kemirgenlerle benzer şekilde insan beyinde 5-HT₇ reseptör mRNA'sı en fazla talamus, hipotalamus, amigdala ve hipokampus olmakla beraber birçok MSS bölgesinde bulunmaktadır (Hagan ve ark., 2000). Yapılan otoradyografi çalışmalarında, kemirgenlerden farklı olarak insan beyinde kaudat çekirdeği, putamen ve substantia nigra'da yüksek seviyelerde 5-HT₇ reseptör bağlanma bölgelerinin olduğu tespit edilmiştir (Martín-Cora ve Pazos, 2004).

Kemirgen beyinde 5-HT₇ reseptörlerinin immünoreaktivitesi, doğumda bazı bölgelerde yüksek iken; doğum sonrası gelişim aşamasında giderek azalmıştır (Kobe ve ark., 2012). Ayrıca beyindeki ekspresyon seviyelerinin yaşa bağı olarak azaldığı bildirilmesine rağmen; 5-HT₇ reseptörleri yetişkinlerde de önemli görevleri vardır. Yapılan çalışmalarda yetişkin hayvanların beyinde 5-HT₇ reseptörleri tespit edilmiştir (Muneoka ve Takigawa, 2003). İnsan beyinde 5-HT₇ reseptörlerinin varlığı, yetişkin denekler üzerinde yapılan ölüm sonrası çalışmalarla doğrulanmıştır (Martín-Cora ve Pazos, 2004). 5-HT₇ reseptör agonistlerinin sistemik olarak uygulanması yetişkin hayvanlarda vücut ısını (Naumenko ve ark., 2011) ve sirkadiyen ritimleri (Romano ve ark., 2014) etkilemiş ve genç erişkinlerde öğrenmeyi iyileştirmiştir (Freret ve ark., 2014). Bütün bu veriler, 5-HT₇ reseptör aracılı etkilerin

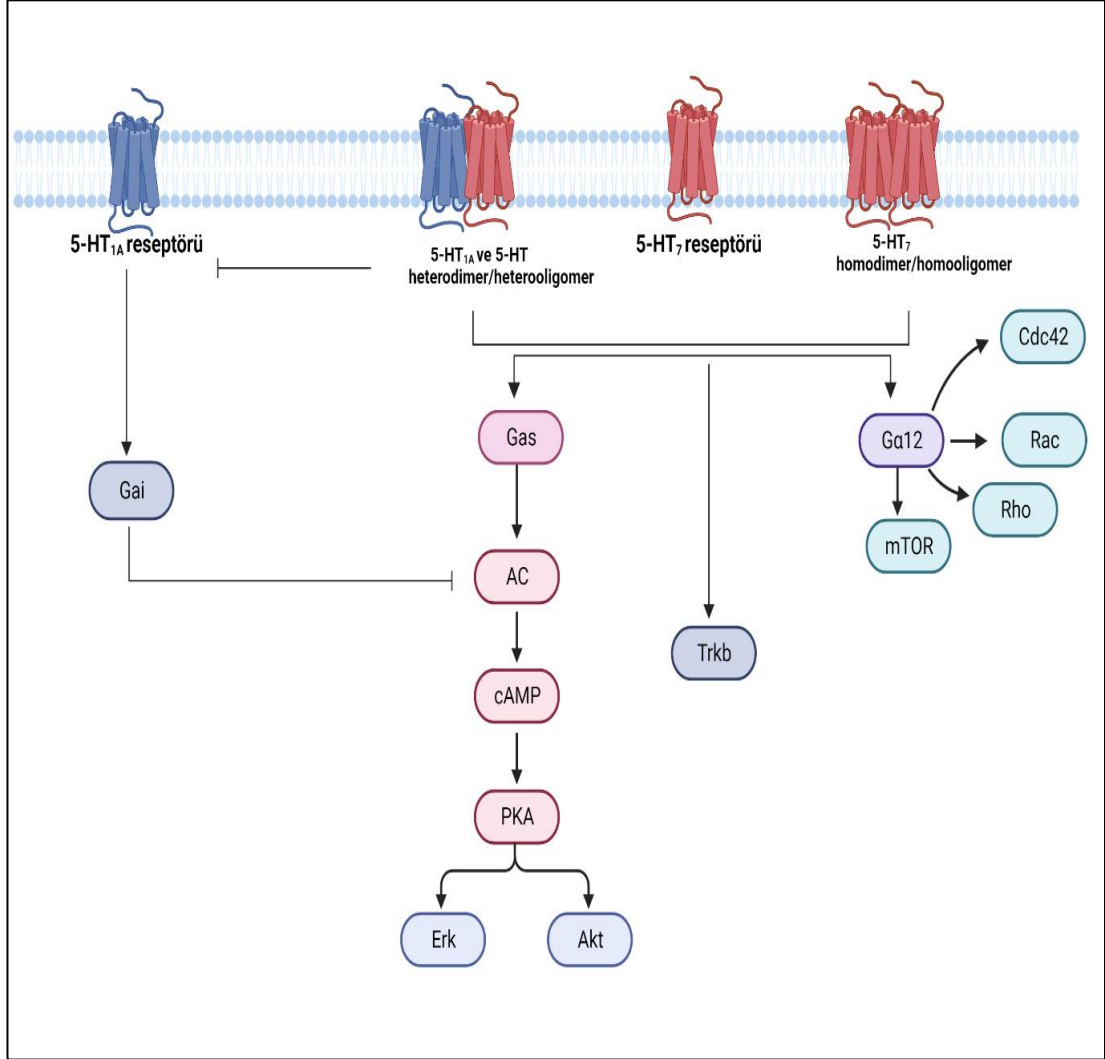
erişkin yaşta hala devam ettiğini ve çeşitli fizyolojik fonksiyonlar üzerinde önemli bir kontrol sağladığını göstermektedir.

5-HT₇ reseptörleri, yedi transmembran alan/domain ile G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz üzerinden etki gösterirler (Bard ve ark., 1993). Tüm 5-HT reseptör alt tipleri arasında 5-HT₇ reseptörleri, doğal agonist serotonine karşı (düşük nanomolar aralıkta) en yüksek afinitiyi gösterirler (Ruat ve ark., 1993). 5-HT₇ reseptör agonisti olarak tanımlanan ilk bileşik, 5-HT₇ reseptörlerine karşı yüksek afiniteli ancak orta derecede seçici kısmen agonist olan AS 19 bileşiğidir (Brenchat ve ark., 2009). Ayrıca 5-HT₇ reseptörlerinin seçici ve yüksek afiniteli antagonistleri de vardır ve şimdiye kadar bunlar arasında SB 269970 bileşiği en güvenilir olarak kabul edilmektedir (Guscott ve ark., 2003; Hedlund ve ark., 2003).

5-HT₇ reseptörleri diğer G proteinine bağlı reseptörler gibi hücre zarında homodimer ve homooligomer oluştururlar ve benzer biyolojik işlevler gösterirler. (Smith ve ark., 2011; Guseva ve ark., 2014). Ek olarak, 5-HT₇ reseptörleri ve 5-HT_{1A} reseptörleri ile heterodimerler ve heterooligomerler oluşturur ve bu oligomer yapı 5-HT₇ R sinyali veya aktivitesi üzerinde etki göstermezken 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivitesinin azalmasına neden olabilir (Renner ve ark., 2005; Prasad ve ark., 2019). Bununla birlikte 5-HT_{1A} R'nin aktivasyonu Gai hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) olarak da bilinen siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) seviyelerinin azalmasına neden olur dolayısıyla 5-HT₇ reseptör sinyal yolağının etkilerini engeller (Zhou ve ark. 2019).

5-HT₇ reseptör aktivasyonu iki olası sinyal kaskadı üzerinden göstermektedir. Reseptör ilk klonlandığında tanımlanan *kanonik yol* (Lovernberg ve ark., 1993), Gas üzerinden etki göstermektedir (Şekil 14). Bu yolun aktivasyonu, diğer GPCR'lerde olduğu gibi, farklı adenil siklazların (AC) fosforilasyonu ile sonuçlanır (Baker ve ark., 1998). Bu da cAMP üretimine, protein kinaz A'nın aktivasyonuna ve son olarak ERK 1 ve ERK 2, Akt ve tropomiyozin ilişkili kinaz B (Trkb) gibi farklı proteinlerin fosforilasyonuna neden olmaktadır (Johnson-Farley ve ark., 2005; Samarajeewa., 2014). 5-HT₇ reseptörünün *kanonik olmayan* sinyal yolu, Ga12 üzerinden etki eder (Guseva ve ark., 2014). Bu, nöronlarda dendrit filizlenmesini, filopodia oluşumunu ve sinaptogenezi teşvik eden küçük GTPazların Rho ailesinin bir parçası olan Rho,

Rac ve hücre bölünmesi kontrol proteini 42'nin (Cdc42) aktivasyonuna neden olmaktadır (Kobe ve ark., 2012; Marin ve Dityatev, 2017).



Şekil 14. 5-HT₇ reseptör sinyal yolağı

2.2.3. Serotoninin Epilepsideki Rolü

Serotonin ve epilepsinin baskılanması arasında bir ilişkinin olabileceği fikri ilk olarak 1957 yılında Bonnycastle ve ark. (1957) tarafından ortaya konmuştur. Yaptıkları çalışmalarda fenitoin gibi birçok antikonvülsanın beyinde 5-HT seviyesini yükselttiğini rapor ettiler. Ayrıca deneysel ve klinik yapılan bazı çalışmalarda beyin serotonin seviyesindeki azalmaya bağlı olarak nöbet gelişebileceği belirtilmiştir (Lazarova ve ark., 1983). Farklı bir çalışmada ise kompleks parsiyel epilepsili hastaların beyin örneklerinde, serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-

HIAA) seviyesinin temporal kortekste sağlıklı dokulara göre daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (Pintor ve ark., 1990). Benzer şekilde, epilepsi hastalarından alınan beyin numunelerinde serotonin sinirlerinin dallanmasında ve serotonin immünoreaktivitesinde artış görülmüştür (Trottiers ve ark., 1996). Genel olarak hücre dışı 5-HT seviyelerini yükselten ajanlar 5-hidroksitriptofan ve 5-HT geri alım blokerleri gibi hem fokal (limbik) hem de jeneralize nöbetleri engellemektedir (Löscher, 1984; Prendiville ve Gale, 1993; Yan ve ark., 1994). Tersine, beyinde 5-HT düzeyinin azalması odyojenik, kimyasal ve elektriksel nedenli konvülsiyonların eşik değerini düşürmektedir (Browning ve ark., 1978; Statnick ve ark., 1996). Ayrıca serotonerjik nörotransmisyonu uyaran farmakolojik tedavilerinde, Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan (GEPR) modeli, maksimal elektroşok modeli, PTZ modeli, tutuşturma ve bikukulin enjeksiyonu gibi çeşitli deneysel epilepsi modellerinde nöbetleri baskıladığı bilinmektedir (Statnick ve ark., 1996).

Serotonerjik nörotransmisyon, deneysel nöbet modellerinde ve genetik olarak epilepsiye yatkın kemirgenlerde nöbet aktivitesinde görev almaktadır (Gerber ve ark., 1998; Filakovszky ve ark., 1999). Ayrıca farklı deneysel epilepsi modellerinde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin nöbet aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir. Bikukulin ile oluşturulan nöbetlerde seçici serotonin geri alım inhibitörü fluoksetin koruyucu etki göstermiş ve nöbet eşik değerini artırmıştır (Pasini ve ark., 1996). Farklı bir çalışmada ise sıçan ve kedilere uygulanan 5-HT geri alım inhibitörleri, nöbet aktivitesi üzerine koruyucu etki göstermiştir (Wada ve ark., 1993). Ayrıca, maksimal elektroşokla nöbet oluşturulan farelerde, fluoksetin tonik nöbetlere karşı antikonvülsan etki gösteren fenitoin, karbamazepin ve ameltolidinin antiepileptik aktivitesini artırmıştır (Leander, 1992). Farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde, fluoksetinin uygulanması antikonvülsan etki göstermiş ve hayatta kalma oranını, süresini ve nöbete girme süresini artırmıştır (Magyar ve ark., 2003). Kainik asitle oluşturulan nöbet modelinde selektif serotonin sentez inhibitörü olan p klorofenilalanin ile serotonin seviyesi azalmış nöbet şiddetini ve ölüm oranı artmıştır (Maia ve ark., 2017). Bu sonuçların aksine serotonin geri alım inhibitörlerinin prokonvulsif etkilerini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Başka bir seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olan tramadolün aşırı dozu çeşitli vaka sunumlarında nöbetlere neden olmuştur (Ryan ve Isbister, 2015). Seçici bir serotonin

ve nörepinefrin geri alım inhibitörü olan duloxetine, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede nöbet aktivitesini artırmıştır (Esen ve Aygun, 2019). Bir diğer çalışmada ise AY-9944 ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde selektif ve geri dönüşsüz bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan para kloro fenilalanin, antikonvülsif etki göstermiştir (Bercovici ve ark., 2006).

Literatürde yapılan çalışmalar özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörlerinin nörokimyasal yapıları ve beyinde dağılımları nedeniyle epilepsi patofizyolojisinde önemli rollere sahip olabileceği ortaya konmuştur.

5-HT_{1A} reseptörleri in vivo ve in vitro nöbet modellerinde antikonvülsan etkiye sahiptir. Salgado ve Alkadhi (1995) bikukulline uyarılmış nöbetlerde 5-HT_{1A} agonisti, 8-OH-DPAT epileptiform atakları inhibe etmiştir. Bu çalışmada 8-OH-DPAT doğrudan uyarılmış aksiyon potansiyel ataklarını inhibe ederek ve CA1 nöronlarında membran hiperpolarizasyonuna ve membran giriş direncinde düşmeye neden olduğunu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise 5-HT_{1A} içermeyen mutant farelerde, kainik asit kaynaklı nöbetlerden sonra ölüm oranı artmıştır (Parsons ve ark., 2001). Gariboldi ve ark. (1996) ise spesifik bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT'ın intrahipokampal veya sistemik olarak sıçanlara uygulamasından sonra hipokampusta kainik asit tarafından indüklenen nöbet aktivitesinin baskılandığı görülmüştür. Ek olarak hipertemi ile oluşturulan nöbetlerde 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptör agonisti olan GR-46611, nöbet eşliğini ve nöbetlerin şiddetini düşürmüştür (Hatini ve Commons, 2020). Sahin ve ark. (2019) ise PTZ ile oluşturdukları kindling modelinde 5HT₁ agonisti olan 8-OH-DPAT İMJ başlama süresini artırıp epileptik spike sayısı azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada 5-HT₁ antagonisti WAY-100135 ise İMJ başlama süresini azaltmıştır.

Serebral kortekste 5-HT_{2A} reseptörü aktivasyonu, spontan IPSP'lerde artışa neden olmaktadır (Sheldon ve Aghajanian, 1990). Penislin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde 5-HT_{2A/2B/2C} reseptör agonisti olan DOI (2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine) epileptiform aktiviteyi azaltmıştır (Taskiran ve ark., 2019). Venzi ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, 5-HT_{2A} agonisti TCB-2'nin doza bağlı olarak GAERS sıçanlarda absans nöbetlerin toplam sayısını azaltmış ve 5-HT_{2A} antagonisti MDL 11,939 ise bu etkiyi engellenmiştir. Ayrıca 5-HT_{2C} reseptörü

olmayan mutant farelerde odyojenik nöbetlere aşırı duyarlılık tespit edilmiştir (Tecott ve ark., 1995). Farklı bir çalışmada ise, 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu, kokain uyarımlı nöbetlerin oluşmasına neden olmuştur (O'Dell ve ark., 2000).

Daha çok entorinal korteks, hipokampusun CA1 bölgesi, amigdala, substantia nigra ve beyin sapında dağılım gösteren 5-HT₃ reseptörü genel olarak inhibitör özellik göstermektedir Gholipour ve ark. (2010) PTZ indüklenmiş klonik nöbetlerde 5-HT₃ agonisti olan SR57227'nin nöbet eşiğini artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada 5-HT₃ reseptör agonisti olan SR 57227, farelerde PTZ ile indüklenmiş nöbetlerde nöbet latansını uzatmış ayrıca nöbet skorunu ve nöbet sonrası ölümü azaltmıştır. Bu çalışmaların aksine farklı bir çalışmada 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron, maksimal elektroşok ile indüklenen nöbetlerde fenitoinin etkinliğini artırmış antikonvülsan etki göstermiştir (Balakrishnan ve ark., 2000).

5-HT₄ reseptörünün hem antikonvülsan hem de prokonvülsan aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 5-HT₄ reseptörü genetik olarak silinen farelerde PTZ ile oluşturulan epieptiform aktivitede, nöbet parametrelerini artırmıştır (Compan ve ark., 2004). Bu sonuçların aksine 5-HT₄ antagonisti olan SB 204070A, amigdala tutuşmuş hayvanlarda, bilateral arka bacak çekme süresini azaltmıştır (Wada ve ark., 1999).

5-HT₆ reseptör antagonisti SB 271046, sıçanlarda pilokarpinle indüklenmiş tekrarlayan nöbetlerde nöbet frekansını ve nöbetlerin neden olduğu bilişsel bozuklukları azaltmıştır (Liu ve ark., 2019). Yine benzer bir çalışmada 5-HT₆ reseptör antagonisti SB-399885, sıçanlarda pilokarpinle indüklenmiş nöbetlerde nöbet latansını artırmış ayrıca nöbet skorunu düşürmüştür (Wang ve ark., 2015). Pilokarpin kaynaklı epileptik sıçan modelinde 5-HT₆ reseptör antagonisti SB 271046, hipokampal piramidal nöronların uyarılabilirliğini azaltmış ve bozulmuş uzun süreli potansiyasyonu (LTP) geliştirmiştir (Zhu ve ark., 2020).

Liteatürde 5-HT₇ reseptörlerinin epileptiform aktiviteye üzerine etkisi gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Seçici 5-HT₇ reseptör antagonisti SB 258719, genetiksel olarak absans epilepsili sıçanlarda (WAG/Rij) epileptiform aktiviteyi azaltmaya yardımcı olmuştur (Graf ve ark., 2004). Aynı zamanda 5-HT₇ reseptör inhibisyonu odyojenik epilepside antikonvülsan etki göstermiştir (Bourson ve ark.,

1997). Buna karşılık, 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun diğer deneysel epilepsi modellerinde antikonvülsan etki gösterdiği öne sürülmüştür. 5-HT₇ reseptörü agonisti 5-CT'nin sistemik uygulaması, farelerde pikrotoksin kaynaklı nöbetleri azaltmıştır (Pericic ve Svob Strac, 2007). Elektroşokla oluşturulan tonik nöbetlerde 5-HT₇ reseptör knockout farelerde normal farelere oranla nöbet eşiğinin azaldığı; kokainle oluşturulan deneysel epilepside ise knockout farelerde daha fazla miktarda nöbet olduğu; PTZ modeli deneysel epilepside knockout farelerde normal hayvanlara göre nöbet skorunun yüksek olduğu tespit edilmiştir (Witkin ve ark., 2007). Son olarak, temporal lob epilepsisinin pilokarpin ile indüklenen sıçan modelinde, AS 19 epileptik aktiviteyi artırırken, 5-HT₇ antagonisti SB 269970 nöbet aktivitesini azaltmıştır. İlginç bir şekilde, 5-HT₇ reseptör ekspresyonu epilepsi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Yang ve ark., 2012). Bununla birlikte, pilokarpin ile indüklenen bir epilepsi modelinde, 5-HT₇ reseptör yoğunluğu hipokampusta, özellikle dentat girusta azalmıştır (Núñez-Ochoa ve ark., 2021) Bu nedenle, epilepsi üzerindeki 5-HT₇ reseptörü farklı epilepsi modellerinde farklı etkilere neden olmaktadır. Epileptik odakların cerrahi eksizyon yapılan hastalardan elde edilen örneklerde 5-HT₇ reseptör doku ekspresyonunun değerlendirilmesi bu tartışmanın açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 27.04.2020 tarih ve 317 sayılı yazısı ile izin alındı. Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan erişkin erkek 80 adet Wistar Albino sıçan (yaklaşık 230-250 g ağırlığında) kullanıldı. Wistar Albino türü sıçanlar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edildi. Sıçanlar $22\pm1^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, sesten yalıtılmış odada ve % 55 ± 6 oranda nemli ortamda tutuldu ve uygun oranda beslenmeleri sağlandı. Deney uygulaması 09.00-15.00 saatleri arasında gerçekleşti ve deney ortamının ışık ile ses düzeyi sürekli kontrol altında tutuldu.

3.2. Deney Grupları

Pentilentetrazol (PTZ) kindling modeli ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda 5-HT₇ reseptör agonisti AS 19'un etki mekanizmalarını araştırmak için kontrol grubu dışındaki sıçanlara tutuşma protokolü uygulandı. Tutuşma sırasında 6 hayvan öldü 4 hayvan ise tutuşmadı. Bu hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 70 hayvan ile devam edildi. Her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde gruplar belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Deney Grupları

Gruplar Hayvan Sayısı (n)		
1	Kontrol	7
2	PTZ	7
3	AS 19 (5-HT ₇ agonist)	7
4	SB 269970 (5-HT ₇ antagonist)	7
5	7-NI (nNOS inhibitörü)	7
6	YC-1 (sGC aktivatörü)	7
7	AS 19+7-NI	7
8	SB 269970+7-NI	7
9	AS 19+YC-1	7
10	SB 269970+YC-1	7
Toplam		70

Deney gruplarına uygulanan ilaç dozları ve deney basamakları aşağıda belirtilmiştir;

I. Kontrol grubu: Bu gruptaki sıçanlara 1 ml/kg hacimde % 1 lik dimetil sülfoksit (DMSO) enjekte edildikten 30 dakika (dk.) sonra 1 mg/kg hacimde serum fizyolojik enjekte edildi. 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kayıtları alındı.

II. Pentilentetrazol (PTZ) grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara ilaçların çözücüsü 1 ml/kg hacimde DMSO enjekte edildikten 30 dk. sonra 35 mg/kg PTZ (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA) serum fizyolojikte çözülerek enjekte edildi. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kayıtları alındı.

III. AS 19 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, 5-HT₇ agonisti AS 19 (Tocris Bioscience, Bristol, İngiltere) 5 mg/kg dozunda DMSO'da çözölerek, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde s.c. olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg) i.p. olarak uygulandı. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kayıtları alındı.

IV. SB 269970 grubu: Bu gruptaki yer alan tutuşmuş sıçanlara, 5-HT₇ antagonisti SB 269970 (Abcam, Cambridge, İngiltere) 3 mg/kg dozunda DMSO'da çözölerek, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg) i.p. olarak uygulandı. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

V. 7-NI grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, nNOS inhibitörü 7-NI (TCI, Tokyo, Japonya) 50 mg/kg dozunda DMSO'da çözölerek, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

VI. YC-1 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, sGC aktivatörü YC-1 (Abcam, Cambridge, İngiltere) 10 µmol/ kg dozunda DMSO'da çözölerek, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

VII. 7-NI+AS 19 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, 7-NI ve AS 19 birlikte uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verildi. PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

VIII. 7-NI+SB 269970 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, SB 269970 ve 7-NI birlikte uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verildi. PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

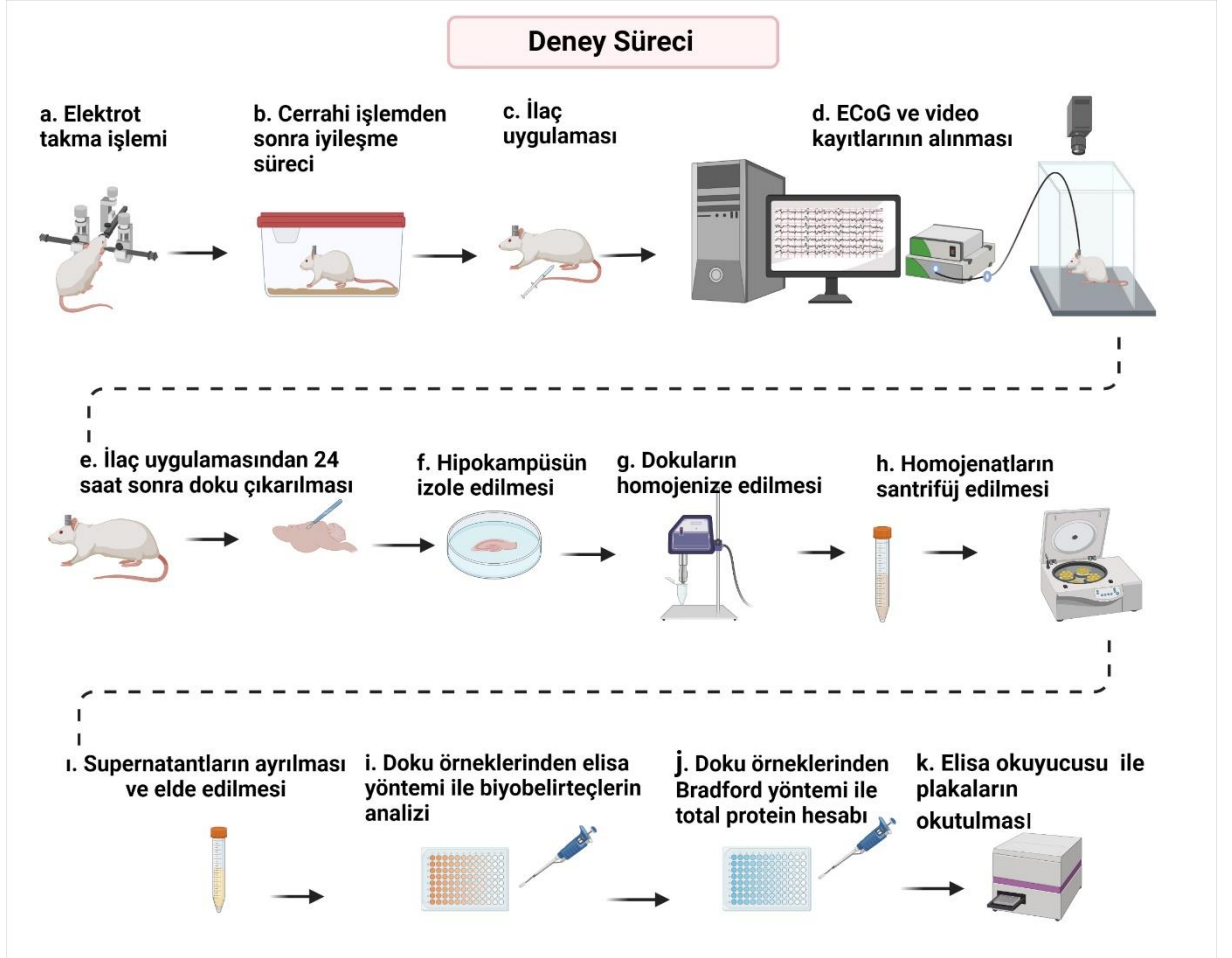
IX. AS 19+YC-1 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, AS 19 ve YC-1 birlikte uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg

dozda) i.p. olarak verildi. PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dk. boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

X. SB 269970+YC-1 grubu: Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, SB 269970 ve YC-1 birlikte uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verildi. PTZ enjeksiyonu sonrasında ardından 30 dk boyunca ECoG ve senkronize video kaydı alındı.

3.3. Deney Süreci

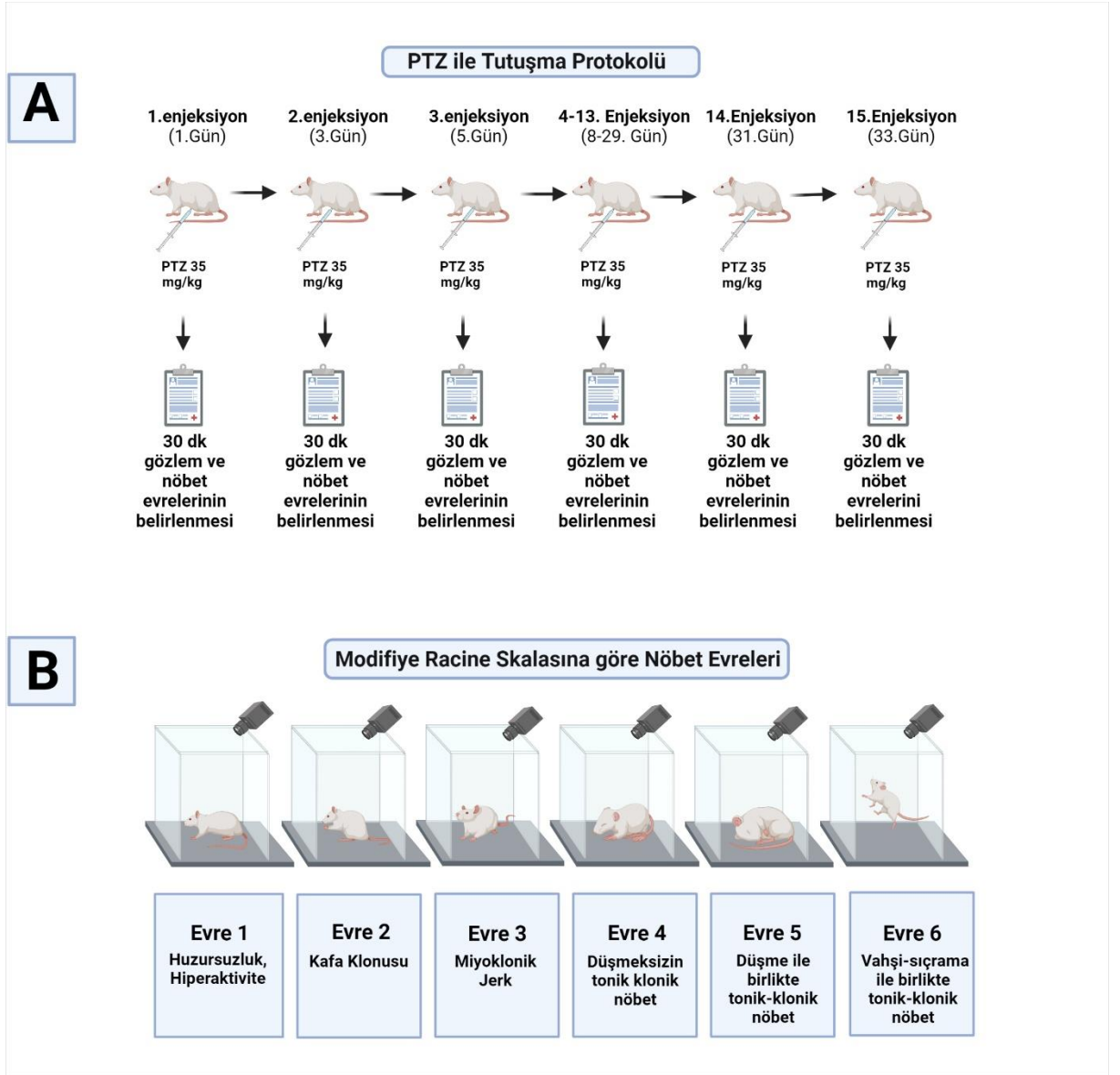
Hayvanlarda epilepsi modeli oluşturmak için kontrol grubu dışındaki tüm sıçanlara 33 gün boyunca subakut dozda 15 kez PTZ (35 mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldı. Hayvanların davranışları 30 dk. boyunca gözlemlenerek Modifiye Racine skalasına göre nöbet evreleri belirlendi ve kayıt altına alındı (Lüttjohann ve ark., 2009). Bu evrelemeye göre, toplamda 3 kez evre 5 ve üzeri nöbet geçiren sıçanlar tutuşmuş olarak kabul edildi. Tutuşmuş olarak kabul edilen hayvanlara elektrofizyolojik kayıt almak için sterotaksik cerrahi yöntemiyle elektrotlar yerleştirildi. Bir haftalık iyileşme sürecinden sonra, hayvanlara yukarıda belirtilen dozlarda ilaç uygulamaları yapıldı. İlaç uygulamalarından 30 dk sonra nöbet indüklemek için 35 mg/kg dozda PTZ enjeksiyonu yapıldı. Hayvanlar kablo yardımıyla cihaza bağlanarak elektrokortikogram (ECoG) kayıtları ve eş zamanlı davranışsal değerlendirme için video kayıtları alındı. İlaç uygulamasından 24 saat sonra hayvanlar dekapitasyon ile sakrifiye yapıldı. Beyin dokuları soğuk zemin üzerinde hemen çıkarılıp hipokampus izole edildi. Dokular homojenize edildi. Daha sonra homojenatlar santrifüj edildi. Süpernatantlar toplandı. Her bir örnekteki NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test (ELISA) kiti ile üreticinin talimatlarına göre ölçüldü (Şekil 15).



Şekil 15. Deney Süreci.

3.4. PTZ ile Tutuşma (Kindling) Modeli Epilepsi Oluşturma Protokolü

Kindling modeli epilepsi oluşturmak için hayvanlara, Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri olmak üzere toplam 15 enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyondan önce hayvanlar tartıldı. Ağırlıklarına göre 35 mg/kg dozda 1 ml/kg hacimde PTZ enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası hayvanlar üstü açık şeffaf pleksiglas (50x40x40 cm boyutlarında) kafeslere konuldu. Her PTZ enjeksiyonundan sonra hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek modifiye Racine skalasına göre nöbet evreleri belirlendi. Toplamda 3 kez evre 5 ve üzeri nöbet geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edildi (Şekil 16).



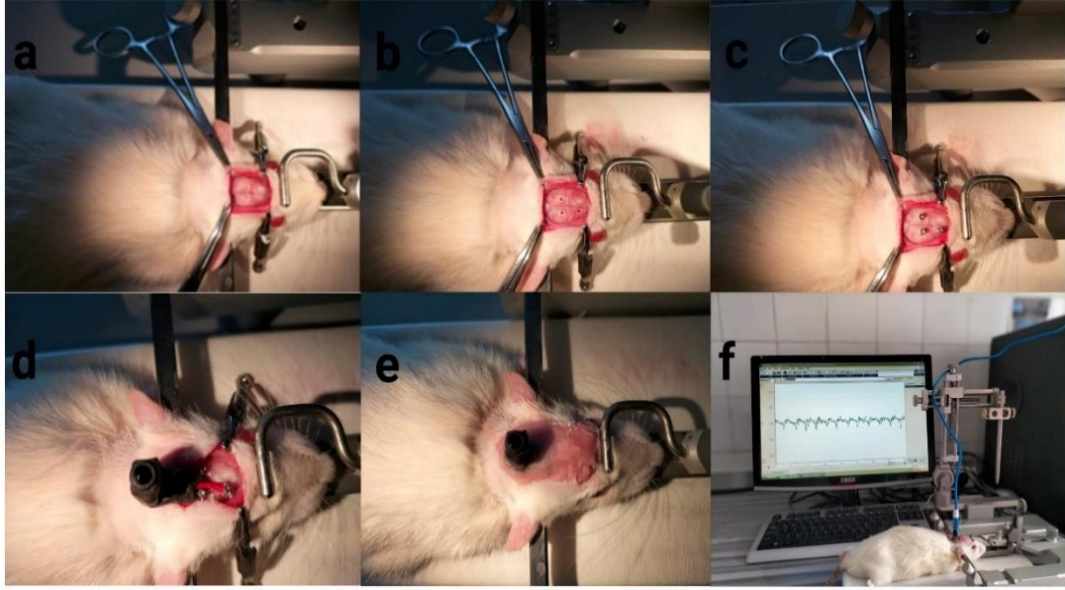
Şekil 16. (A) PTZ ile tutuşma protokolü, **(B)** Modifiye Racine Skalasına göre nöbet evreleri.

3.5. Sterotaksik Uygulama

Stereotaksik uygulama öncesi hayvanlara ketamin (90 mg/kg, i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildi. Anestezi sonrası öncelikle hayvanın kafatası derisindeki kıllar tıraş edildi. Sıçan stereotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirildi. Hayvanın kafa derisi batikonla merkezden periferik doğru temizlendi. Hayvanın kafa derisinde 10 numara bistüri ile yaklaşık 3

cm insizyon alanı oluşturuldu. Kafa derisi altındaki tendon ve fasyalar dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı ve kemik dokuya ulaşıldı. Yumuşak dokuda oluşan küçük kanamalar gazlı bez yardımıyla önlendi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra bregma belirlendi. Koordinat düzlemi için başlangıç referans noktası bregma kabul edildi. Elektrot kablolarının yerleştirileceği vidaların yerleri Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlasına göre hesaplandı. Bu hesaplamalar için bregma referans alındı ve "0" noktası olarak belirlendi. Pozitif elektrot için bregmanın 4 mm anterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline, negatif elektrot için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline ve son olarak toprak elektrodu için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sol lateraline bir el drilli (çapı 1 mm) aracılığı ile 3 ayrı delik açıldı. Bu açılan deliklere, elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi. Yerleştirilen vidalara elektrot kabloları bağlanarak açık durumda bulunan program ve cihaz yardımıyla elektrodun çalışma durumu kontrol edildi. Elektrotlar iki kat dental akrilik kullanılarak kafatasına sabitlendi (Şekil 17).

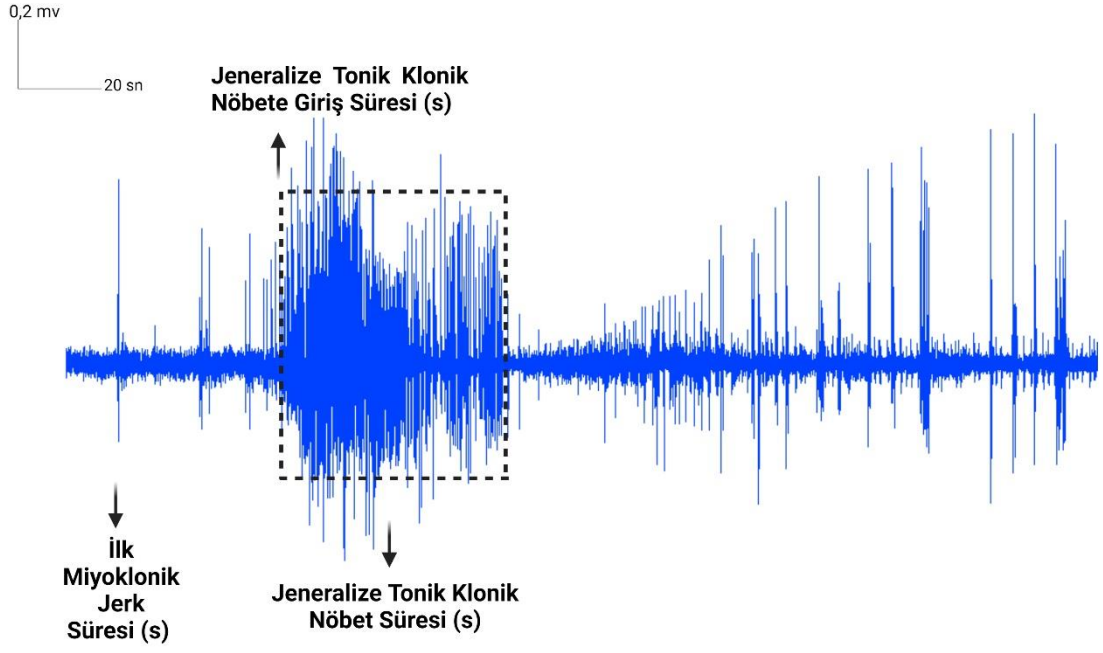
Hayvanlar bu cerrahi işlem后会 sonra 1 haftalık iyileşme sürecine bırakıldı. Kafatası bölgesinde oluşabilecek enfeksiyonları önlemek için 3 gün boyunca günde 2 kez 50 mg/kg sultamisilin (i.p. olarak) uygulandı. Elektrotlardan alınan elektriksel aktivite, öncelikle amlifikatör (BioAmp, AD Instruments, Avustralya) ara biriminde yükseltildi ve PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) EEG kayıt sistemine bağlandı.



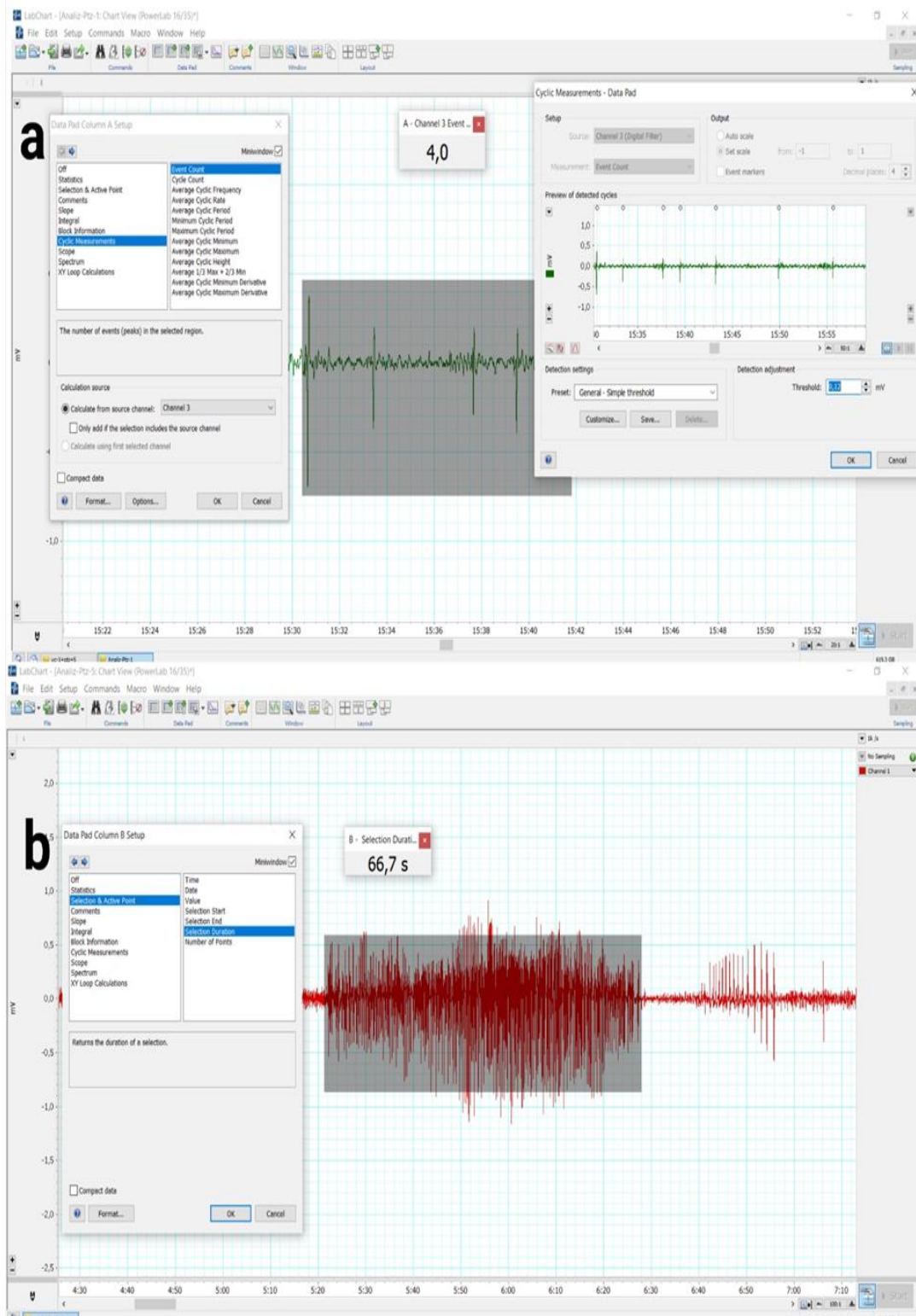
Şekil 17. Sterotaksik uygulama. a) Bregmanın tespiti, b) Drill ucuyla vidalar için delik açılması, c) Vidaların yerleştirilmesi, d) Elektrotun takılması, e) Dental akrilikle vidaların ve elektrotun sabitlenmesi, f) ECoG kaydının test edilmesi.

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Deney grubundaki tüm hayvanların 30 dakika boyunca eş zamanlı ECoG ve video kayıtları alındı. Bu kayıtlar eş zamanlı incelenerek hayvanların ilk miyoklonik jerk (İMİJ) süresi, spike sayısı, jeneralize tonik-klonik nöbete (JTKN) giriş süresi ve JTKN süresi Power LabChart v7.0.3 (ADInstruments, Avustralya) programı yardımıyla hesaplandı (Şekil 18). Öncelikli olarak ortam kaynaklı gürültü sinyallerini elimine etmek için Labchart programıyla ECoG kayıtları 1-34 Hz arasında filtrelendi Power LabChart v7.0.3 yazılımı ve bu yazılımın ölçüm özellikleri kullanılarak her bir sıçanın bazal ECoG aktivite eşik değeri bulundu. ECoG da nöbet aktivitesi ile beraber, normal eşik aktiviteden ayrılan, diken frekansında progresyon gösteren ve zemin aktivitesinden 3 kat büyük amplitüde sahip ritmik dalga aktiviteleri epileptik spike olarak tanımlandı. Bu değer programla tanımlanmasından sonra İMİJ süresi video kayıtlarında hayvandaki jerkin gözlenmesi ile eş zamanlı olarak ECoG da görülen ilk epileptik spike aktivitesi olarak saniye cinsinden belirlendi. Spike sayısı 30 dakika boyunca ECoG kaydındaki görülen epileptik spike aktivitesi olarak tanımlandı. Yine aynı programın zaman kısmı kullanılarak JTKN giriş zamanı ve JTKN süresi videoda başlayan tonik klonik nöbetlere eş zamanlı diken dalga deşarj kompleksi olarak belirlendi saniye (s) cinsinden hesaplandı (Şekil 19).



Şekil 18. ECoG kayıtlarında değerlendirilen parametreler.



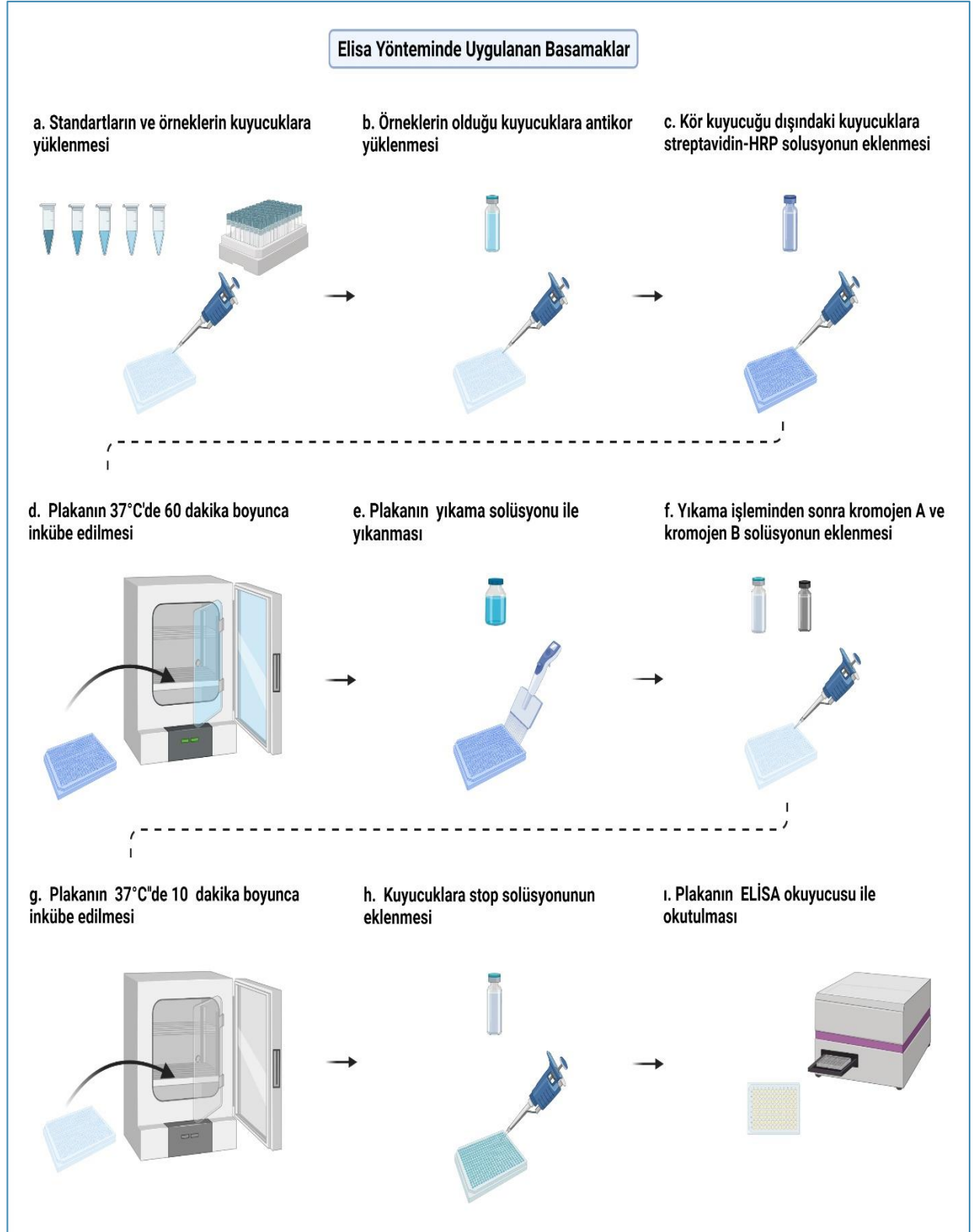
Şekil 19. PowerLab Chart v7.0.3 yazılımı aracılığıyla spike sayısının (a) ve nöbet sürelerinin hesaplanması (b).

3.7. Biyokimyasal Analiz

Deney grubundaki hayvanlar ECoG ve video kayıtları alındıktan 24 saat sonra dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Soğuk zemin üzerinde beyin dokuları çıkarıldı ve hızlı bir şekilde hipokampus izole edildi. Çıkarılan hipokampus dokuları ependorflara alındı. Daha sonra beyin dokuları tartılarak ependorflara 1:9 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS, pH: 7,4) eklendi. Buz üzerinde manüel bıçaklı homojenizatör yardımıyla dokular homojenize edildi. Homojenatlar daha sonra süpernatant elde etmek için 4 °C'de 5000 x g'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatantlar 500 ml olacak şekilde ependorflara bölünerek ELISA uygulaması yapılana kadar (kısa süreli) -80 derecede korundu.

3.7.1. NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 Seviyesi Ölçümü

Hipokampus dokusundan elde edilen süpernatantlarda NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri sıçan ELISA ticari kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) kullanılarak ölçüldü. Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazır hale getirildi. Her bir kuyucuğa numune ve ELISA reaktifleri eklendi. Bu işlemten sonra 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Plaka 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra A ve B substrat çözeltileri eklendi. 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Son olarak durdurma çözeltilisini eklendi ve renk değişimi gözlemlendi. Numunelerin absorbansı, 450 nm'de bir ELISA mikro plaka okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kullanılarak okutuldu. Standartların absorbanslarına göre doğrusal bir grafik oluşturuldu. Bu grafikte elde edilen denklem yardımıyla örneklerin değerleri hesaplandı (Şekil 20).



Şekil 20. ELISA yönteminde uygulanan basamaklar.

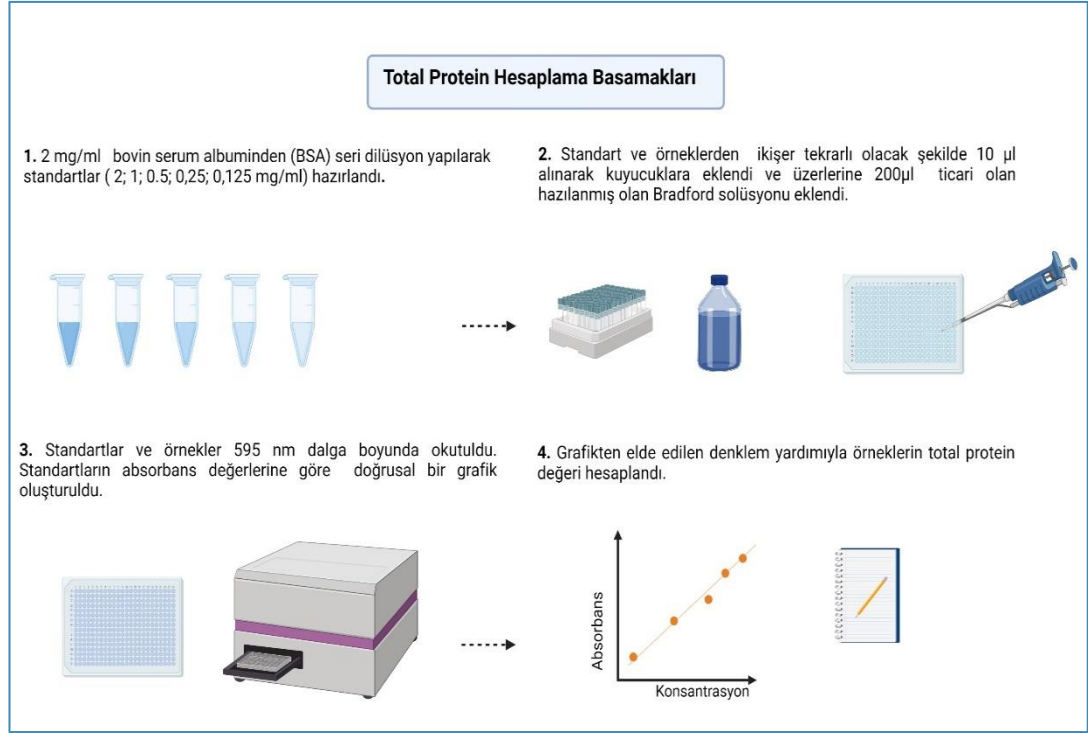
ELISA kit uygulama prosedürü aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

Tablo 9. ELISA yönteminin uygulama basamakları

ELISA Yöntemiyle NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 Düzeylerinin Ölçümü
1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler talimat verildiği şekilde hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Analiz oda sıcaklığında yapıldı.
2. Kitin içerisinde yer alan standart stok solüsyonu, standart dilüsyon solüsyonu ile her seferinde 1:2 oranında seri şekilde seyreltildi ve standartlar oluşturuldu.
3. Kitin içinde yer alan 96'lık plaka içerisinde yer alan ilk kuyucuk kör olarak kullanıldı. İkinci kuyucuktan başlayarak standartlar eklendi.
4. Standart kuyucuklarına 50 μ l standart eklendi.
5. Örnek kuyucuklarına 40 μ l numune eklendi ve daha sonra bu kuyucuklara 10 μ l antikor eklendi. Daha sonra örnek ve standart kuyucuklara 50 μ l streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plaka bir sealer ile kapatıldı. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
6. Sealer kaplaması çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı Her yıkama için kuyular 350 μ l yıkama tamponda 30 saniye ile 1 dakika arasında bekletildi. Plaka kağıt havluyla kurutuldu.
7. Her bir kuyucuğa 50 μ l substrat çözeltisi A eklendi ve ardından her bir kuyucuğa 50 μ l substrat çözeltisi B eklendi. Yeni bir sealer ile kapatılarak plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
8. Her bir kuyucuğa 50 μ l durdurma solüsyonu (stop solution) eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
9. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir ELISA okuyucu kullanarak her bir kuyucuğun absorbans değeri belirlendi

3.7.2.Total Protein Ölçümü

Hipokampus dokularından elde edilen sonuçların optimize edilmesi amacıyla örneklerde total protein tayini yapıldı. Bu amaçla Bradford ölçüm kiti (ABP Biosciences, Beltsville, ABD) kullanıldı (Şekil 7) (Ernst ve ark., 2010).



Şekil 21. Total protein ölçüm basamakları.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Deneyler sonucunda elde edilen, nöbet evreleri, ilk miyoklonik jerk süresi, spike sayısı, JTKN giriş zamanı, JTKN süresi ve hipokampus dokusunda ölçülen NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri analiz edilerek sayısal değerlere dönüştürüldü. Daha sonra istatistik analiz için SPSS istatistik programı (SPSS 22.0 for windows) kullanıldı. Veriler Kolmogorov Smirnov testiyle normal dağılıma uygunluk göstermesinden dolayı gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edilmesi amacıyla Tukey testi (post-hoc test) uygulandı. Gruplara ait veriler ortalama $\pm$ standart hata (ort. $\pm$ SH) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde tanımlandı.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, kontrol grubu dışındaki tüm gruplardaki (PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, AS19+7-NI, SB 269970+7-NI, AS 19+YC-1, SB 269970+YC-1) sıçanlara PTZ ile kindling modeli epilepsi oluşturuldu. Hayvanların ilaç enjeksiyonu sonrasında 30 dakika süreyle video ve ECoG kayıtları alındı. Kayıtlar eş zamanlı incelenerek hayvanların Modifiye Racine Skalasına göre nöbet evresi, spike sayısı, ilk miyoklonik jerk (İMJ) ve jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) giriş süresi, jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) süresi hesaplandı. İşlem sonrası sıçanların beyin dokusundan izole edilen hipokampus örneklerinden NO, cGMP, nNOS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyesi ölçümleri ELISA kit ile gerçekleştirildi.

4.1. Epileptik Nöbet Bulguları

4.1.1. Modifiye Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri

Nöbet evreleri, deney gruplarına PTZ uygulandıktan sonra hayvanların davranışları 30 dk gözlenerek Modifiye Racine Skalası'na göre belirlendi. Modifiye Racine Skalasına göre belirlenen nöbet evrelerinin ort $\pm$ S.H değerleri PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $4,57 \pm 0,20$; $5,57 \pm 0,20$; $4,00 \pm 0,00$; $4,42 \pm 0,42$; $5,14 \pm 0,26$ iken AS 19+7-NI grubunda $4,85 \pm 0,26$; SB 269970+7-NI grubunda $3,14 \pm 0,14$; AS 19+YC-1 grubunda $5,85 \pm 0,14$; SB 269970+YC-1 grubunda $4,57 \pm 0,20$ olarak bulundu. Nöbet evreleri ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{8,54} = 12,43$; $p < 0,001$) (Tablo 10).

Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre AS 19+YC-1 grubu ortalama değerleri PTZ grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdi ($p = 0,007$). Öte yandan, nöbet evresi SB 269970+7-NI grubunda PTZ grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p = 0,002$) (Tablo 10).

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

Gruplar	Nöbet Evresi
PTZ	4,57 $\pm$ 0,20
AS 19	5,57 $\pm$ 0,20
SB 269970	4,00 $\pm$ 0,00
7-NI	4,42 $\pm$ 0,42
YC-1	5,14 $\pm$ 0,26
AS 19+7-NI	4,85 $\pm$ 0,26
SB 269970+7-NI	3,14 $\pm$ 0,14 *
AS 19+YC-1	5,85 $\pm$ 0,14 *
SB 269970+YC-1	4,57 $\pm$ 0,20

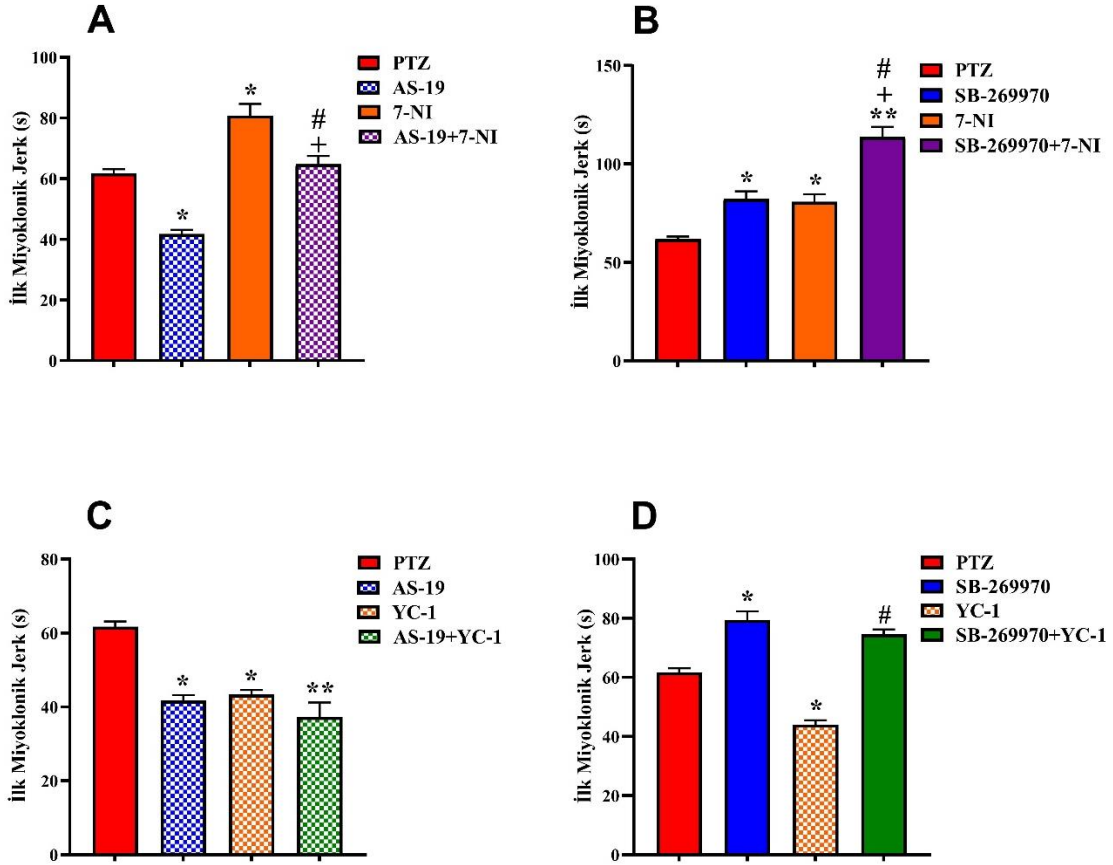
Grupların nöbet evreleri ortalama ($\pm$ SH) değerleri. * $p<0,01$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında

4.1.2. Grupların İlk Miyoklonik Jerk (İMİ) Süreleri

Çalışmamızda İMİ süreleri $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile 61,71 $\pm$ 1,39; 41,17 $\pm$ 1,44; 82,14 $\pm$ 3,96; 80,71 $\pm$ 3,90; 43,42 $\pm$ 1,15 iken AS 19+7-NI grubunda 64,71 $\pm$ 2,74; SB 269970+7-NI grubunda 113,57 $\pm$ 5,22; AS 19+YC-1 grubunda 37,28 $\pm$ 3,90; SB 269970+YC-1 grubunda 74,57 $\pm$ 1,62 s olarak belirlendi. İMİ süresi ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F_{8,54} = 60,134$; $p<0,001$).

Post-hoc test sonucuna göre AS 19, İMİ süresini PTZ grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p=0,01$). SB 269970 ise PTZ ile karşılaştırıldığında İMİ süresini artırdı ($p=0,01$). Benzer şekilde 7-NI grubunun, İMİ zamanını PTZ grubuna göre artış gösterdi ($p=0,002$). Bununla birlikte YC-1, İMİ süresini PTZ ile kıyaslandığında düşürdü ($p=0,004$) (Şekil 22).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup AS 19 grubuna göre İMJ süresini artırdı ($p<0,001$). Kombine grup 7NI grubuna göre ise İMJ süresini azalttı ($p=0,018$) (Şekil 22A).



Şekil 22. Deney gruplarında ilk miyoklonik jerk süresi ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p<0,01$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,05$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p<0,01$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p<0,01$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında. **D)** * $p<0,01$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; # $p<0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında.

SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre İMJ süresini anlamlı olarak yükseltti ($p<0,001$). Buna ek olarak kombine grup SB 269970 ve 7-NI ile karşılaştırıldığında İMJ süresini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 22B).

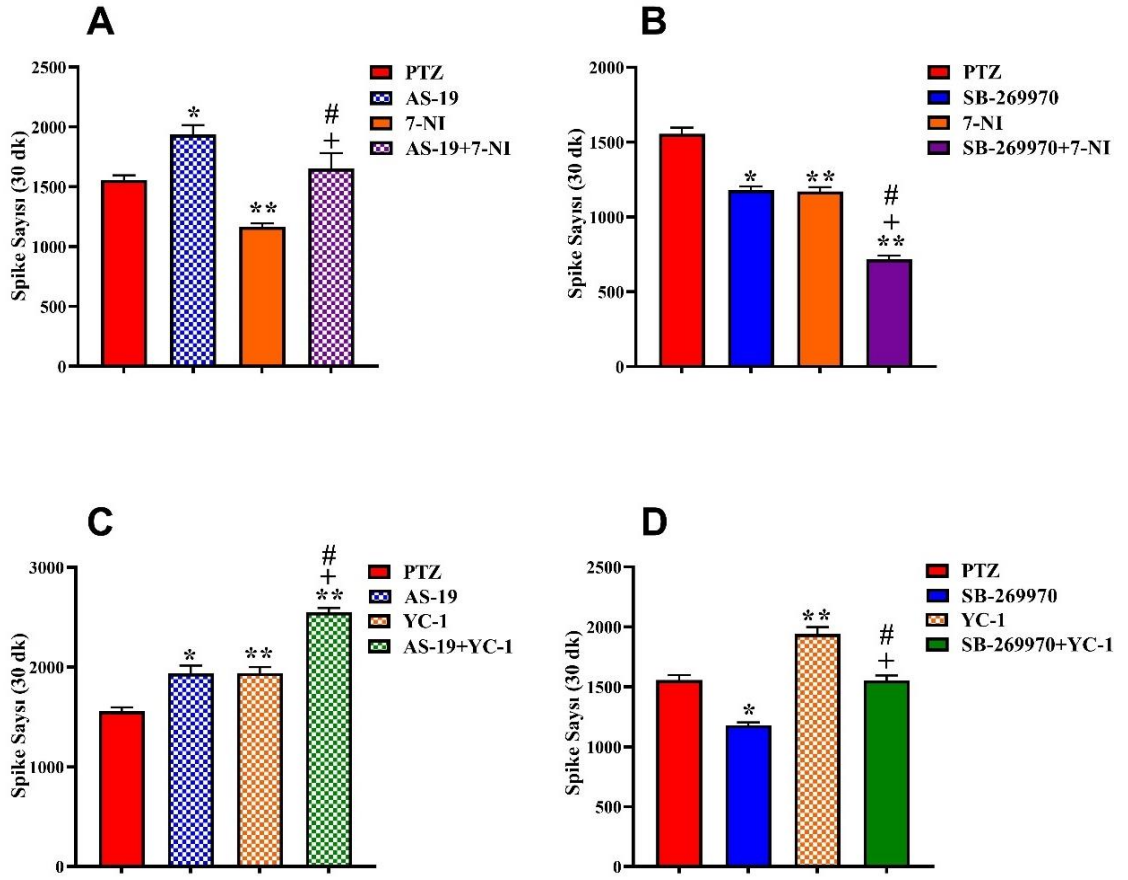
AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı grup PTZ grubuna göre İMJ süresini anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$) (Şekil 22C). Ayrıca SB 269970 ile YC-1'in birlikte verildiği kombine grup YC-1 gruba göre İMJ süresini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 22D).

4.1.3. Grupların Spike Sayısı

Grupların 30 dakika boyunca ölçülen spike sayısı ort $\pm$ S.H değerleri PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $1559,00\pm48,12$; $2021,50\pm106,99$; $1179,85\pm23,39$; $1165,42\pm28,94$; $1928,00\pm67,35$ iken AS 19+7-NI grubunda $1654,28\pm127,34$; SB 269970+7-NI grubunda $718,57\pm24,42$ iken AS 19+YC-1 grubunda $2556,83\pm49,39$; SB 269970+YC-1 grubunda ise $1552,71\pm41,36$ olarak belirlendi. Spike sayıları ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F_{8,54}=77,63$; $p<0,001$).

Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre AS 19 spike sayısını PTZ grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p=0,01$). SB 269970 grubunun spike sayısı PTZ grubuna göre azaldı ($p=0,002$). Ayrıca 7-NI ile PTZ kıyaslandığında spike sayısında azalma görüldü ($p=0,001$). Öte yandan YC-1 ise PTZ grubuna göre spike sayısını artırdı ($p=0,001$) (Şekil 23).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte verildiği kombine grup AS 19 grubuna göre toplam spike sayısını azalttı ($p=0,04$). Diğer taraftan, spike sayısı kombine grupta 7-NI grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 23A).



Şekil 23. Deney gruplarında spike sayıları ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,01$ ve ** $p < 0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,01$ ve ** $p < 0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,01$ ve ** $p < 0,001$ ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,01$ ve ** $p < 0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,01$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında.

SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte verildiği kombine grubun spike sayısı PTZ ile kıyaslandığında anlamlı olarak azaldı ($p < 0,001$). Benzer şekilde kombine grubun spike sayısı sırasıyla SB 269970 ve 7-NI grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p < 0,001$) (Şekil 23B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, PTZ grubuna göre spike sayısını artırdı ($p < 0,001$). Buna ek olarak, kombine grup sırasıyla AS 19 ve

YC-1 grupları ile karşılaştırıldığında spike sayısını artırdığı belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 23C).

SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı grup, SB 269970 grubu ile kıyaslandığında spike sayısını artırdı ($p=0,001$). Diğer taraftan kombine grup YC-1 grubuna göre spike sayısını azalttı ($p=0,002$) (Şekil 23D).

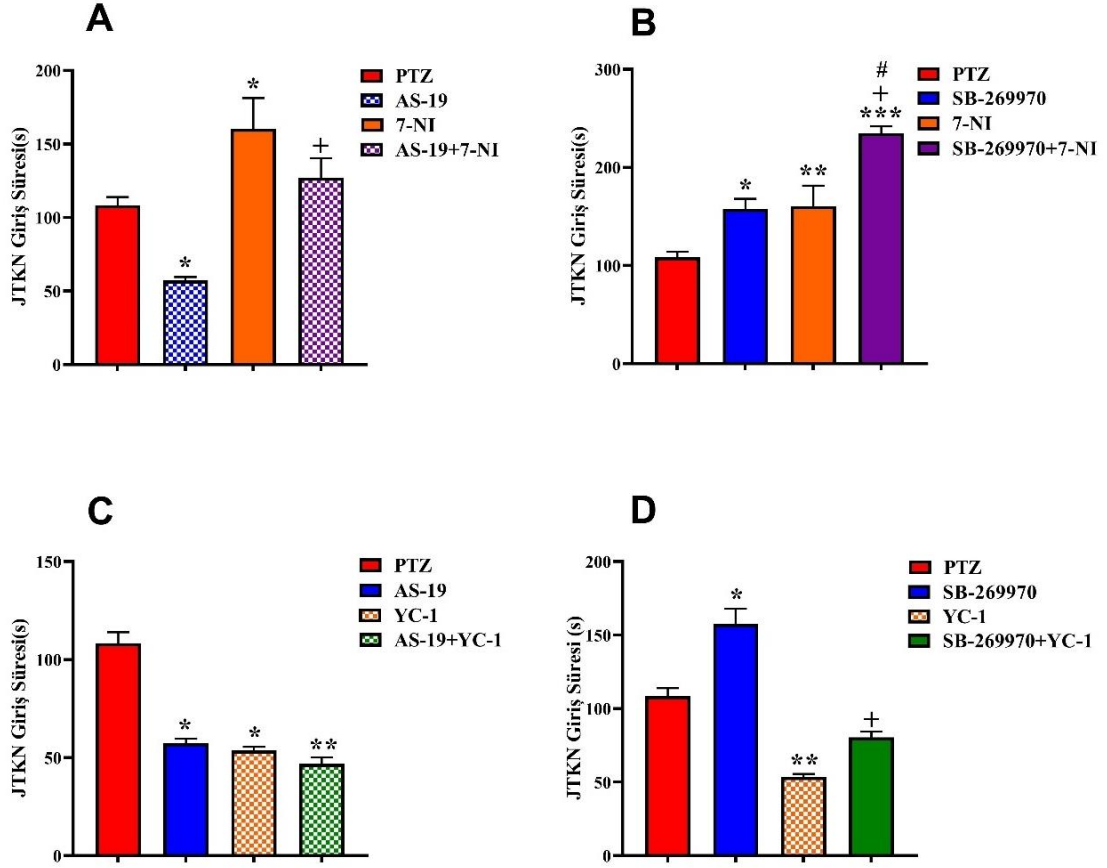
4.1.4. Grupların Jeneralize Tonik Klonik Nöbete (JTKN) Giriş Süreleri

Çalışmamızda grupların jeneralize tonik klonik nöbete giriş süreleri $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $108,42 \pm 5,57$; $57,28 \pm 2,28$; $157,57 \pm 10,32$; $160,28 \pm 20,96$; $53,57 \pm 1,97$ sn iken AS 19+7-NI grubunda $127,14 \pm 13,18$; SB 269970+7-NI grubunda $234,71 \pm 7,00$; AS 19+YC-1 grubunda $46,85 \pm 3,21$; SB 269970+YC-1 grubunda $80,42 \pm 4,05$ s olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{8,54}=42,136$, $p<0,001$).

Post-hoc test sonucuna göre AS 19 JTKN giriş süresini PTZ grubuna göre azalttı ($p=0,01$). SB 269970 ise JTKN giriş süresini PTZ grubuna göre artırdı ($p=0,018$). Benzer şekilde 7-NI, PTZ grubu ile kıyaslandığında JTKN giriş süresini anlamlı olarak artırdı ($p=0,01$). YC-1 ise PTZ grubuna göre JTKN giriş süresini azalttı ($p=0,005$) (Şekil 24).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte verildiği grup AS 19 grubuna göre JTKN giriş süresini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 24A). Diğer taraftan SB 269970 ile 7-NI birlikte verildiğinde PTZ'ye göre JTKN giriş süresini anlamlı şekilde artırdığı tespit edildi ($p<0,001$). Buna ek olarak kombine grup SB 269970 ve 7-NI gruplarıyla karşılaştırıldığında JTKN giriş süresini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 24B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, PTZ ile karşılaştırıldığında JTKN giriş süresini anlamlı olarak azalttı ($p=0,001$) (Şekil 24C). Diğer taraftan SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulanması JTKN giriş süresini SB 269970 grubuna göre artırdı ($p<0,001$) (Şekil 24D).



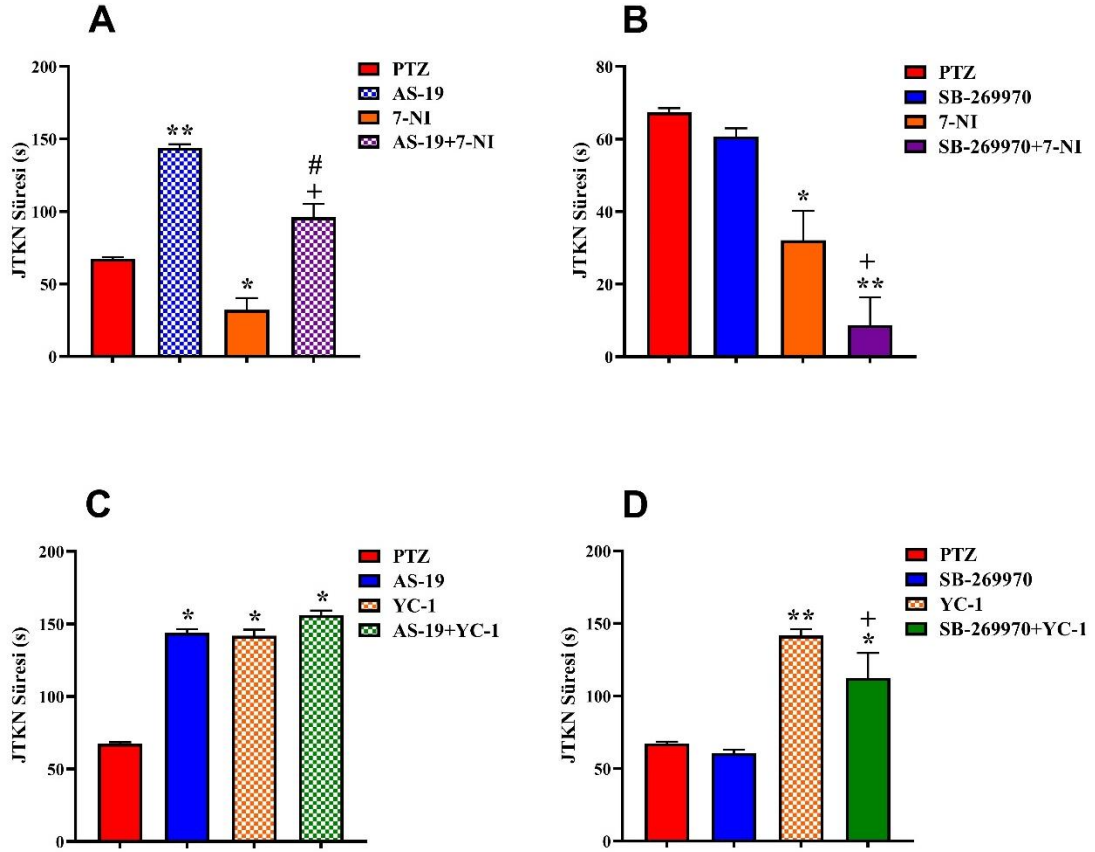
Şekil 24. Deney gruplarının JTKN giriş süreleri ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,01$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; $^+p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve ,*** $p < 0,01$ ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; $^+p < 0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında; $^#p < 0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,05$ ve ** $p < 0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; $^+p < 0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında.

4.1.5. Grupların Jeneralize Tonik Klonik Nöbet (JTKN) Süresi

Grupların jeneralize tonik klonik nöbet süresi ort $\pm$ S.H değerleri PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $67,42 \pm 1,13$; $144,00 \pm 2,44$; $60,71 \pm 2,26$; $32,14 \pm 8,11$; $141,85 \pm 4,18$ sn iken AS 19+7-NI grubunda $96,00 \pm 9,19$; SB 269970+7-NI grubunda $7,28 \pm 6,2$; AS 19+YC-1 grubunda $156,14 \pm 3,08$; SB 269970+YC-1 grubunda $112,57 \pm 17,09$ s olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{8,54} = 43,31$; $p < 0,001$).

Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre AS 19 ve YC-1, JTKN süresini PTZ grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). Diğer yandan 7-NI grubu PTZ ile kıyaslandığında JTKN süresini azalttı ($p=0,039$) (Şekil 25).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulanması AS 19'a göre JTKN süresini azalttı ($p=0,001$). Diğer taraftan kombine grup 7-NI grubuna göre JTKN süresini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 25A).



Şekil 25. Deney gruplarının JTKN süreleri ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında. **D)** * $p<0,01$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,001$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında.

SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte verildiği kombine grup PTZ'ye göre JTKN giriş süresini anlamlı olarak azalttı ($p<0,001$). Ek olarak kombine grup SB 269970 ile karşılaştırıldığında JTKN süresinin azaldığı tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 25B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, PTZ ile karşılaştırıldığında JTKN süresini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$) (Şekil 25C). Diğer taraftan SB 269970 ile YC-1'in JTKN süresini PTZ grubuna göre artırdı ($p=0,004$). Ek olarak kombine grubun JTKN süresi SB 269970 grubuna göre artış gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 25D).

4.2. Nitrik Oksit Yolağı (NO-cGMP-nNOS Seviyeleri)

4.2.1. Hipokampus Nitrik Oksit Seviyesi

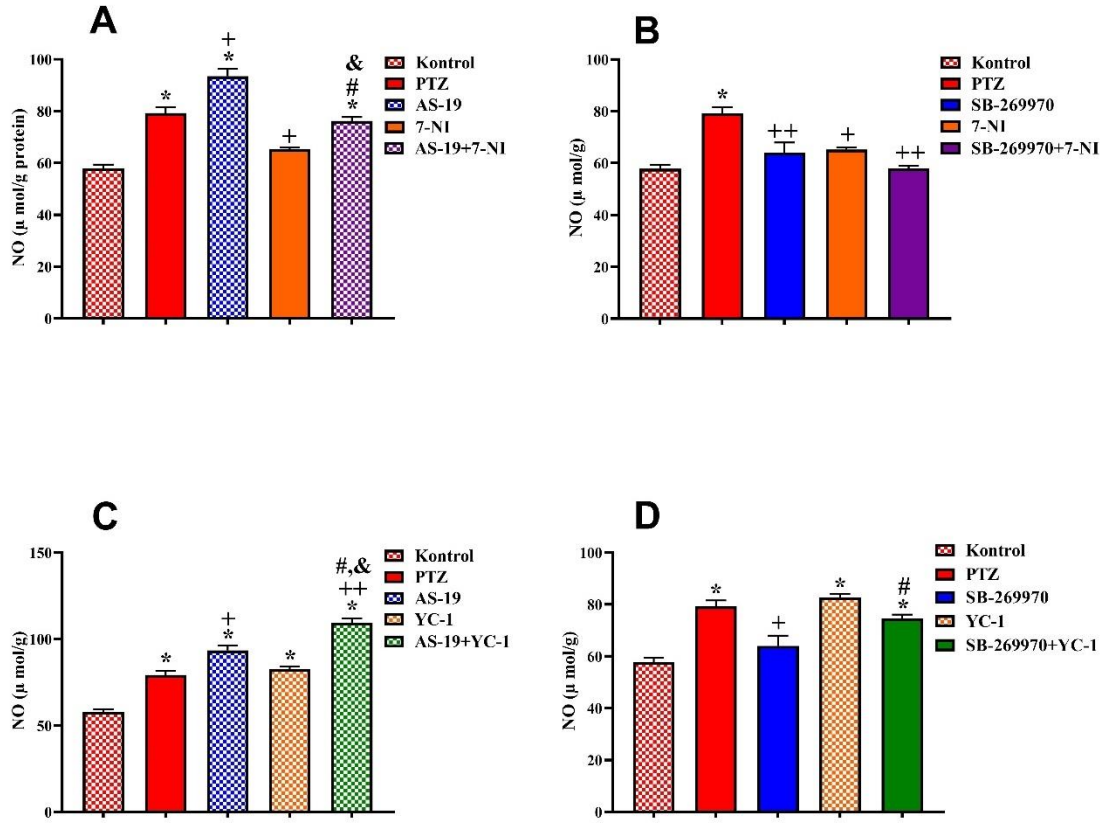
Hipokampus dokusunda belirlene NO seviyelerinin ort $\pm$ S.H değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $57,83\pm1,55$; $79,26\pm2,30$; $93,52\pm2,80$; $64,01,26\pm3,93$; $65,28\pm0,80$; $82,71\pm1,32$ $\mu\text{mol/g}$. belirlendi. Kombine ilaç uygulaması yapılan AS 19+7-NI grubunda $76,29 \pm 1,42$; SB 269970+7-NI grubunda $57,92\pm1,02$ AS 19+YC-1 grubunda $109,42\pm2,46$ SB 269970+YC-1 grubunda $74,59\pm1,49$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{9,60} = 60,620$; $p<0,001$)

Post-hoc test sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre NO seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). Ayrıca AS 19 grubu PTZ grubuna göre NO seviyesini artırdı ($p=0,002$). SB 269970 ise NO seviyesini PTZ grubuna göre azalttı ($p=0,001$). Ek olarak 7NI grubu PTZ grubuyla karşılaştırıldığında NO seviyesinde azalma tespit edildi ($p=0,002$) (Şekil 26).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrole kıyasla NO seviyesini artırdı ($p<0,001$). Diğer taraftan kombine grup AS 19 grubuna göre NO seviyesini düşürdü ($p<0,001$). Ayrıca kombine grup 7NI grubuna göre NO seviyesini artırdı ($p=0,035$) (Şekil 26A). SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre NO seviyesini azalttı ($p<0,001$) (Şekil 26B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ grubuna göre NO seviyesini artırdı ($p<0,001$). Kombine grup ile sırasıyla AS 19 ve YC-1 grupları karşılaştırıldığında NO seviyeleri anlamlı olarak artış gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 26C).

SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup kontrole göre NO seviyesini artırdı ($p<0,001$). Ayrıca kombine grup SB 269970 grubuna göre NO seviyesini yükseltti ($p=0,049$) (Şekil 26D).



Şekil 26. Deney gruplarının NO seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; $^+p<0,01$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında $^{\#}p<0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; $^{\&}p<0,05$, 7-NI ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; $^+p<0,01$ ve $^{++}p<0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; $^+p<0,01$ ve $^{++}p<0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; $^{\#}p<0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; $^{\&}p<0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; $^+p<0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; $^{\#}p<0,05$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında.

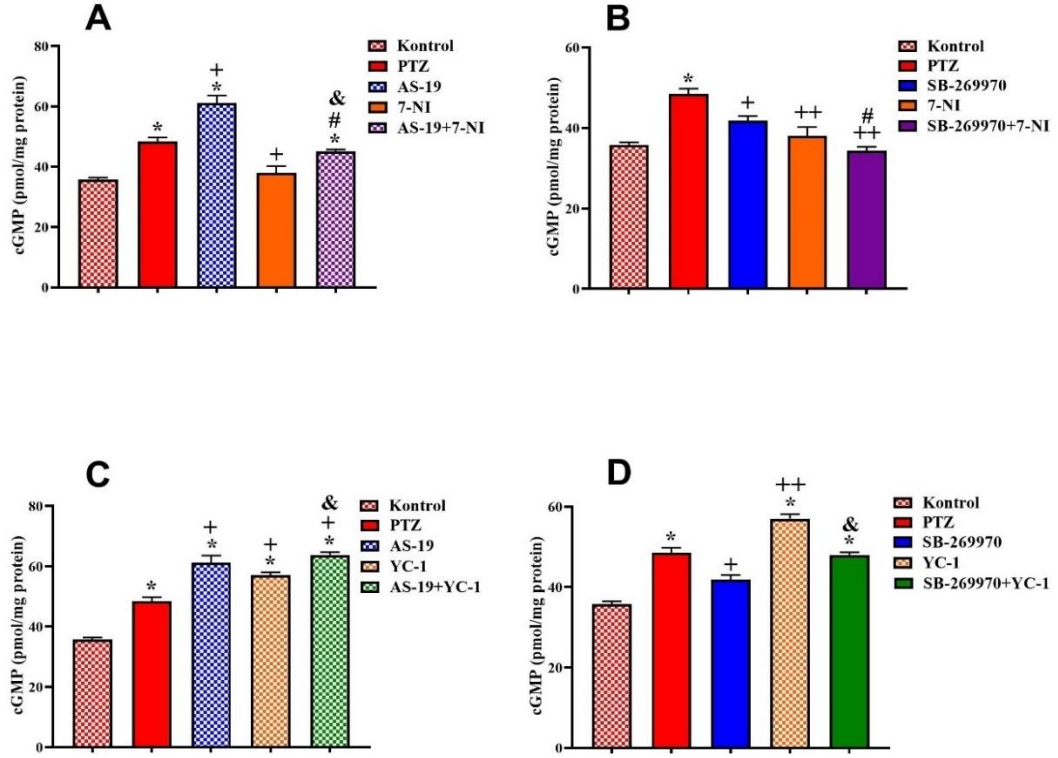
4.2.2. Hipokampus cGMP Seviyesi

Hipokampus dokusunda belirlenen cGMP seviyelerinin $ort\pm S.H$ değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1 gruplarında sırası ile $35,78\pm0,66$; $48,46\pm1,31$; $61,15\pm2,44$; $41,8\pm1,12$; $38,03\pm2,17$; $57,00\pm1,11$ iken AS 19+7-NI

grubunda $45,14 \pm 0,63$; SB 269970+7-NI grubunda $34,28 \pm 1,02$; AS 19+YC-1 grubunda $63,85 \pm 0,85$; SB 269970+YC-1 grubunda $48,00 \pm 0,65$ pmol/mg protein olarak belirlendi. cGMP seviyeleri deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F_{9,60} = 60,75$; $p < 0,001$).

Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre cGMP seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p < 0,001$). AS 19 grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında ise cGMP seviyesinin arttığı tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 27A). Öte yandan SB 269970, cGMP seviyesini PTZ grubuna göre azalttı ($p = 0,029$). 7-NI grubu ise PTZ'ye göre cGMP seviyesini düşürdü ($p < 0,001$). Bununla birlikte YC-1 ile PTZ grubu kıyaslandığında cGMP seviyesinde artış görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 27).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrole göre cGMP seviyesini artırdı ($p = 0,001$). Ayrıca kombine grup AS 19 grubuna göre cGMP seviyesini azalttı ($p < 0,001$). Diğer taraftan kombine grup 7-NI grubu ile kıyaslandığında cGMP seviyesinde artış gösterdi ($p = 0,01$) (Şekil 27A).



Şekil 27. Deney gruplarının cGMP seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,01$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,01$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,05$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında.

SB 269970 ile 7-NI'nin birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre cGMP seviyesini azalttı ($p < 0,001$). Öte yandan kombine grup ile SB 269970 karşılaştırıldığında cGMP seviyesinde azalma tespit edildi ($p = 0,007$) (Şekil 27B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ gruplarına göre cGMP seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p < 0,001$). Buna ek olarak kombine grup YC-1 grubuna göre cGMP seviyesini yükseltti ($p = 0,020$) (Şekil 27C).

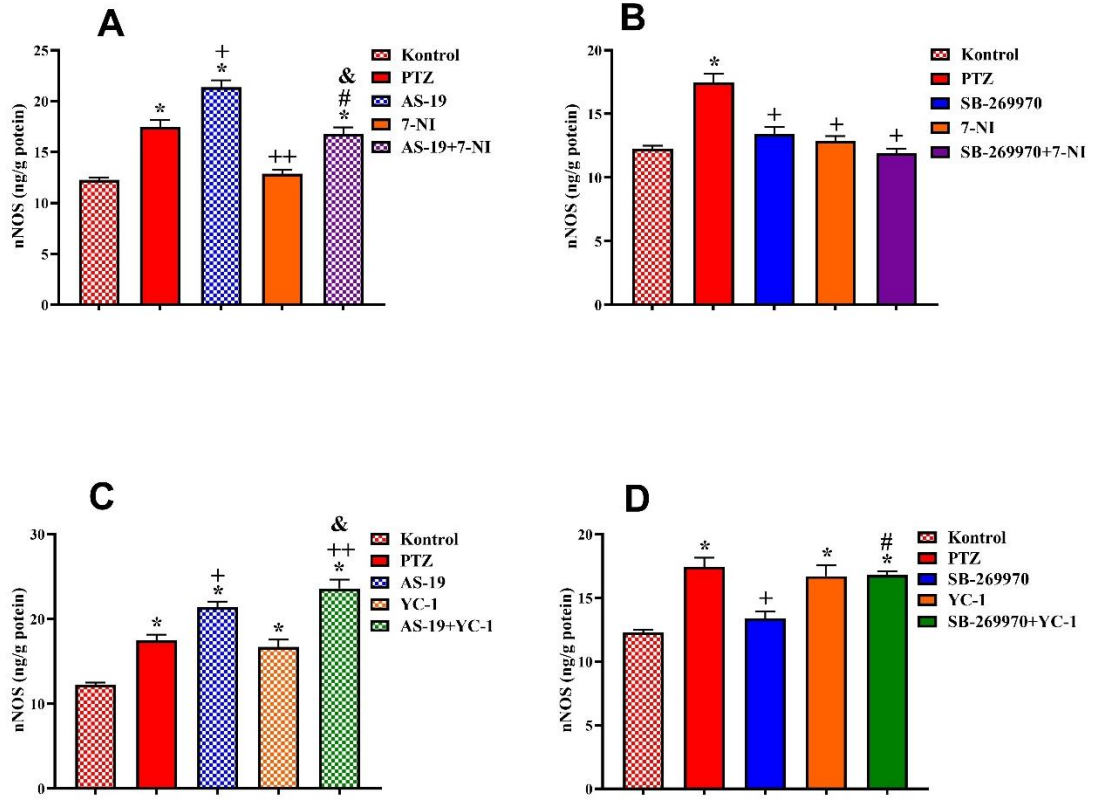
SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı grup kontrole göre cGMP seviyesini artırdı ($p < 0,001$). Diğer taraftan kombine grup YC-1 grubuna göre ise cGMP seviyesini azalttı ($p = 0,001$) (Şekil 27D).

4.2.3. Hipokampus nNOS Seviyesi

Hipokampus dokusunda belirlenen nNOS seviyelerinin ort $\pm$ S.H değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $12,27\pm0,22$; $17,45\pm0,69$; $21,35\pm0,68$; $13,40\pm0,55$; $12,87\pm0,37$; $16,71\pm0,85$ iken AS 19+7-NI grubunda $16,75\pm0,65$; SB 269970+7-NI grubunda $11,90\pm0,37$; AS 19+YC-1 grubunda $23,60\pm1,04$; SB 269970+YC-1 grubunda $16,79\pm0,29$ ng/g protein olarak tespit edildi. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{9,60} = 47,58$; $p<0,001$).

Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre nNOS seviyesi anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). AS 19 grubu PTZ grubuna göre nNOS seviyesini artırdı ($p=0,002$). Diğer yandan sırasıyla SB 269970 ve 7-NI grupları PTZ grubu ile kıyaslandığında nNOS seviyesini azalttı ($p=0,001$, $p<0,001$) (Şekil 28).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrol grubuna göre nNOS seviyesini artırdı ($p<0,001$). Ayrıca kombine grup nNOS seviyesini AS 19 grubuna göre azalttı ($p<0,001$). Bununla birlikte kombine grup 7-NI'ya göre nNOS seviyesini artırdı ($p=0,002$) (Şekil 28A). Diğer taraftan SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre nNOS seviyesini anlamlı olarak düşürdü ($p<0,001$) (Şekil 28B).



Şekil 28. Deney gruplarının nNOS seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,01$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,01$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,01$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,01$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, SB 269970 ile karşılaştırıldığında.

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ gruplarına göre nNOS seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p < 0,001$). Ek olarak kombine grup YC-1 grubuna göre nNOS seviyesini yükseltti ($p < 0,001$) (Şekil 28C).

SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup kontrol grubuna göre nNOS seviyesini artırdı ($p < 0,001$). Ayrıca kombine grup SB 269970 grubuna göre nNOS seviyesini artırdığı tespit edildi ($p = 0,001$) (Şekil 28D).

4.3. İnflamatuvar Belirteçler (TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri)

4.3.1. Hipokampus TNF- α , Seviyesi

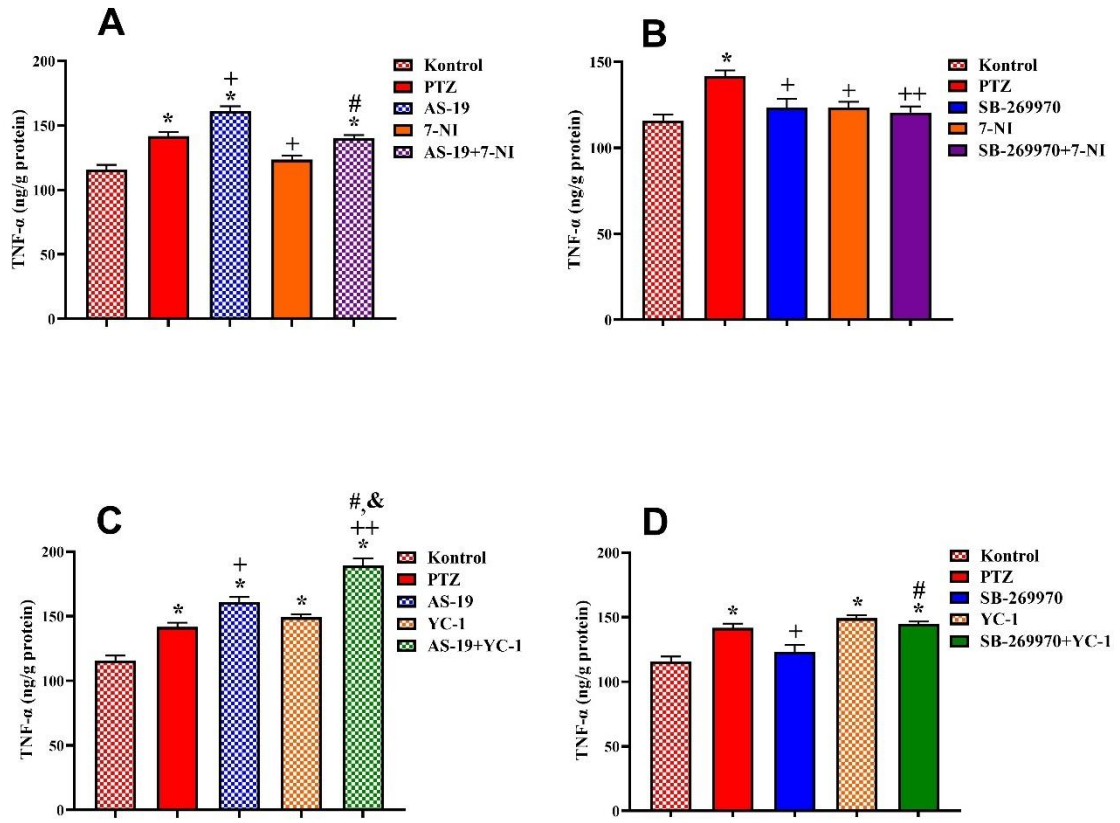
Hipokampus dokusunda belirlenen TNF- α seviyelerinin ort $\pm$ S.H değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1 gruplarında sırası ile 115,78 $\pm$ 3,66; 141,66 $\pm$ 3,36; 161,14 $\pm$ 3,80 123,41 $\pm$ 5,02; 123,44 $\pm$ 3,31; 149,14 $\pm$ 2,31 iken AS 19+7-NI grubunda 140,02 $\pm$ 2,49; SB 269970+7-NI grubunda 120,58 $\pm$ 3,51; AS 19+YC-1 grubunda 189,13 $\pm$ 5,80; SB 269970+YC-1 grubunda 144,78 $\pm$ 1,80 ng/g protein olarak belirlendi TNF- α seviyeleri deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F_{9,60}=36,470$; $p<0,001$).

Post-hoc test sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre TNF- α seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). AS 19 grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında ise TNF- α seviyesinin arttığı tespit edildi ($p=0,014$). Öte yandan SB 269970 TNF- α seviyesini PTZ grubuna göre azalttı ($p=0,028$). Ek olarak 7-NI grubu PTZ'ye göre TNF- α seviyesini düşürdü ($p=0,029$) (Şekil 29).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrole göre TNF- α seviyesini artırdı ($p=0,001$). Ayrıca kombine grup AS 19 grubuna göre ise TNF- α seviyesini azalttı ($p=0,005$) (Şekil 29A). Öte yandan SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup ise PTZ grubuna göre TNF- α seviyesini düşürdü ($p=0,006$) (Şekil 29B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ gruplarına göre TNF- α seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). Buna ek olarak kombine grup ile sırasıyla AS 19 ve YC-1 ile karşılaştırıldığında TNF- α seviyesinde artış tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 29C).

SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı grup kontrole göre TNF- α seviyesini artırdı ($p<0,001$). Ayrıca kombinasyon grubu SB 269970'e göre TNF- α düzeyini artırdı ($p=0,005$) (Şekil 29D).



Şekil 29. Deney gruplarının TNF-α seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,001$ ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,01$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,01$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,01$, SB 269970 grubu ile karşılaştırıldığında.

4.3.2. Hipokampus IL-1 β Seviyesi

Hipokampus dokusunda belirlenen IL-1 β seviyelerinin ort $\pm$ S.H değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile 863,68 $\pm$ 20,20; 1087,51 $\pm$ 41,08; 1342,38 $\pm$ 11,00; 907,60 $\pm$ 20,99; 886,01 $\pm$ 16,07; 1064,28 $\pm$ 45,36 iken AS 19+7-NI grubunda 1071,25 $\pm$ 27,77; SB 269970+7-NI grubunda 865,01 $\pm$ 19,67; AS 19+YC-1 grubunda 1371,42 $\pm$ 18,44; SB 269970+YC-1 grubunda 917,94 $\pm$ 19,94 pg/mg protein olarak tespit edildi. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{9,60}=52,19$; $p < 0,001$).

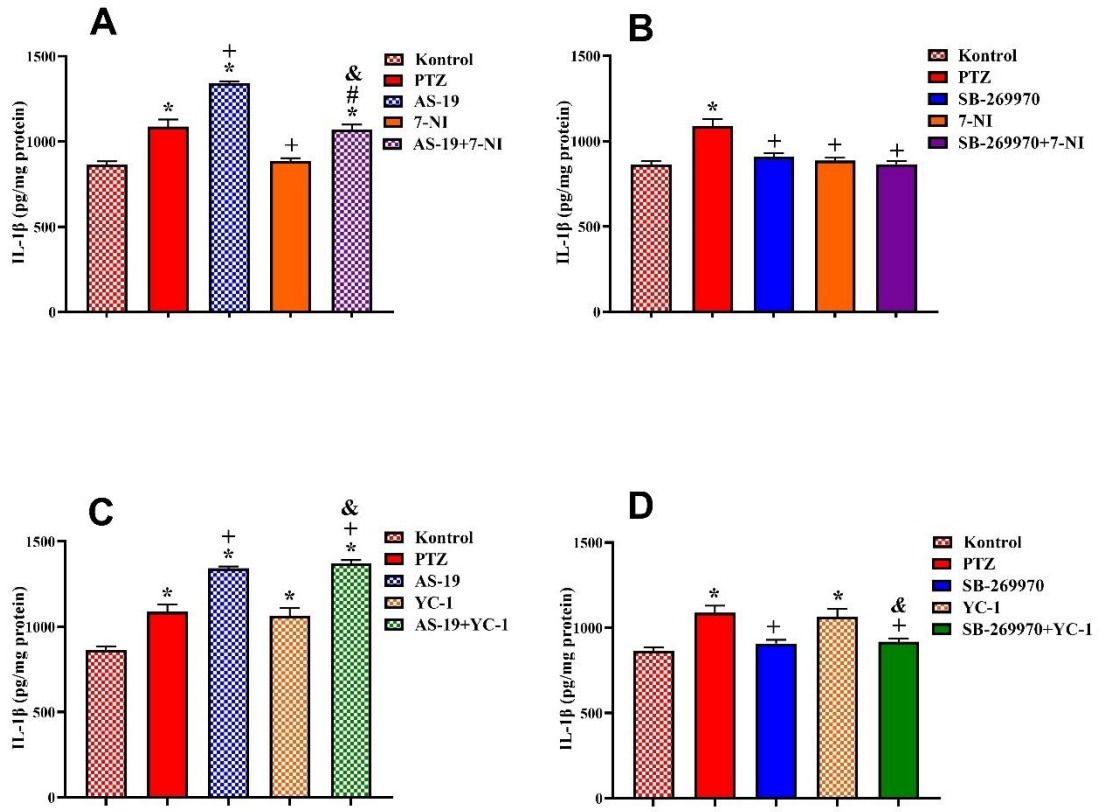
Post-hoc test ikili karşılaştırma sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre IL-1 β seviyesi anlamlı olarak yükseltti ($p<0,001$) (Şekil 30).

AS 19 grubu PTZ grubuna kıyasla IL-1 β seviyesini artırdı ($p<0,001$). Diğer yandan SB 269970 ve 7-NI grupları PTZ grubuna göre IL-1 β seviyesini azalttı ($p<0,001$) (Şekil 30).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrol grubuna göre IL-1 β seviyesini artırdı ($p<0,001$). Ek olarak kombine grup IL-1 β seviyesini AS 19 grubuna göre azalttı ($p<0,001$). Bununla birlikte kombine grup 7-NI'ya göre IL-1 β seviyesini artırdı ($p<0,001$) (Şekil 30A). SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre IL-1 β seviyesini anlamlı olarak düşürdü ($p<0,001$) (Şekil 30B).

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ gruplarına göre IL-1 β seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). Aynı zamanda kombine grup YC-1 grubuna göre IL-1 β seviyesi yükseltti ($p<0,001$) (Şekil 30C).

SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup PTZ grubuna göre IL-1 β seviyesini azalttı ($p=0,001$). Benzer şekilde kombine grubunun YC-1 grubuna göre IL-1 β seviyesini azalttığı belirlendi ($p=0,007$) (Şekil 30D).



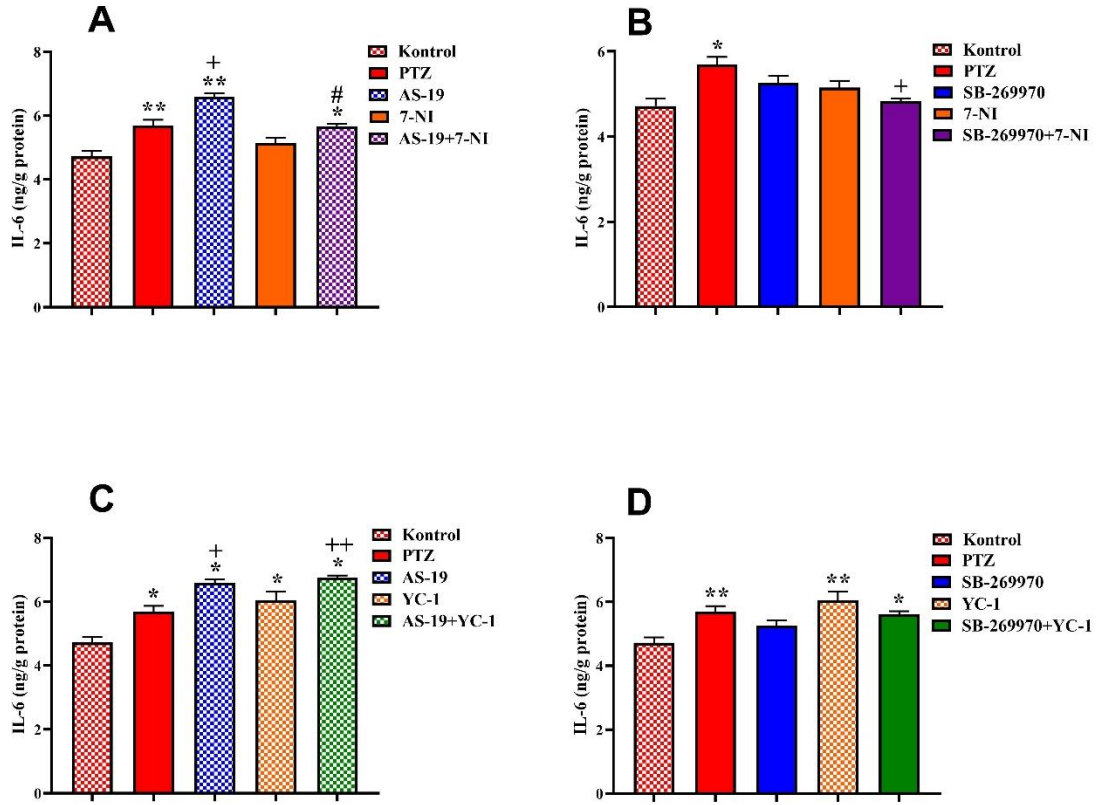
Şekil 30. Deney gruplarının IL-1β seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri. **A)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p < 0,001$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,001$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p < 0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0,01$, YC-1 grubu ile karşılaştırıldığında.

4.3.3. Hipokampus IL-6 Seviyesi

Hipokampus dokusunda belirlenen IL-6 seviyelerinin ort $\pm$ S.H değerleri kontrol, PTZ, AS 19, SB 269970, 7-NI, YC-1, gruplarında sırası ile $4,72 \pm 0,17$; $5,69 \pm 0,18$; $6,59 \pm 0,11$; $5,26 \pm 0,17$; $5,15 \pm 0,16$; $6,05 \pm 0,27$ iken AS 19+7-NI grubunda $5,67 \pm 0,07$; SB 269970+7-NI grubunda $4,83 \pm 0,07$, AS 19+YC-1 grubunda $6,75 \pm 0,07$ SB 269970+YC-1 grubunda $5,61 \pm 0,10$ ng/g protein olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{9,60}=19,83$; $p < 0,001$).

Post-hoc test sonucuna göre PTZ, AS 19 ve YC-1 grubu kontrol grubuna göre IL-6 seviyesini anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$). AS 19 grubu ile PTZ karşılaştırıldığında IL-6 seviyesinin arttığı tespit edildi ($p=0,04$) (Şekil 31).

AS 19 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı kombine grup kontrole kıyasla IL-6 seviyesini artırdı ($p=0,002$). Öte yandan kombine grubu AS 19 grubuna göre IL-6 seviyesini düşürdü ($p=0,003$) (Şekil 31A). SB 269970 ile 7-NI'nın birlikte uygulandığı PTZ grubuna göre IL-6 seviyesini azalttı ($p=0,007$) (Şekil 31B).



Şekil 31. Deney gruplarının IL-6 seviyelerinin ortalama ($\pm$ SH) değerleri **A)** * $p<0,01$, ** $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,05$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,01$, AS 19 grubu ile karşılaştırıldığında. **B)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,01$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **C)** * $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; + $p<0,05$ ve ++ $p<0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında. **D)** * $p<0,01$ ve ** $p<0,001$, ilaç grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında.

AS 19 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup, kontrol ve PTZ grubuna göre IL-6 seviyesini artırdığı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 31C). SB 269970 ile YC-1'in birlikte uygulandığı kombine grup kontrole göre IL-6 seviyesini artırdı ($p=0,004$) (Şekil 31D).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında 5-HT₇ reseptör agonisti AS 19'un PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerine etkisi ve etki mekanizması araştırıldı. Çalışmada epileptik sıçanlarda AS 19 nöbet şiddetinin artmasını neden oldu. Ayrıca AS 19 uygulaması sonrası hipokampus dokusunda NO, cGMP, nNOS ve pro-inflamatuar sitokin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) seviyelerinde yükselme görüldü. AS 19 ve 7-NI birlikte uygulandığında ise AS 19'un prokonvülsan etkisi baskılandı. AS 19 ile YC-1'in kombine verilmesi nöbet şiddetini artırdı fakat bu artış AS 19 grubuna göre anlamlı bulunmadı.

5-HT₇ reseptörleri, nöronal ateşlemeyi doğrudan etkileyen sinaptik olmayan membran iyon akımlarını düzenleyerek nöronun içsel uyarılabilirliğini kontrol etmektedir. 5-HT₇ reseptör agonistleri, aralarında sıçan talamusu anterodorsal çekirdeği (Chapin ve Andrade, 2001), sıçan globus pallidus (Chen ve ark., 2008), fare hipokampal CA1 bölgesi (Bickmeyer ve ark., 2002) ve fare trigeminal nükleus kaudalis (Yang ve ark., 2014) dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde yavaş depolarize edici etkiler göstermiş ve nöronal ateşlemeyi artırmıştır. Benzer olarak, 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu, sıçan CA1 (Tokarski ve ark., 2003), CA3 ve prefrontal korteks piramidal nöronlarının (Gill ve ark., 2002), striyatal kolinerjik ara nöronların (Bonsi ve ark., 2007; Zhang, 2003; Béïque ve ark., 2004) ve nükleus accumbens nöronlarının (Ishihara ve ark., 2013) ateşleme hızını artırmaktadır.

Beynin farklı bölgelerinde GABAerjik inhibitör ara nöronların aktivitesi 5-HT₇ reseptörleri tarafından farklı şekilde düzenlenmektedir. 5-HT₇ reseptör aktivasyonu rafe çekirdeklerinde GABAerjik iletimi azaltmaktadır. Rafe çekirdeklerinde GABAerjik ara nöronlar, serotonerjik nöronların aktivitesi üzerinde negatif bir kontrol sağlayarak efferent liflerden 5-HT salınımını inhibe ederler ve rafe çekirdeklerine 5-HT₇ reseptör antagonisti uygulandığında hedef yapılar üzerindeki 5-HT akışı azalır (Glass ve ark., 2003; Roberts ve ark., 2004). Böylelikle rafe çekirdeklerinde 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonu, rafe serotonerjik nöronlarında GABA aracılı inhibisyonu azaltır ve sonuç olarak hedef yapılarda 5-HT salınımını artırır. Diğer taraftan hipokampusta 5-HT₇ reseptör aktivasyonu GABAerjik ara

nöronların aktivitesini uyarmaktadır. 5-HT₇ reseptör agonistinin uygulanması, sıçan CA1 piramidal nöronlarından kaydedilen GABA aracılı spontan inhibitör post-sinaptik akımların (sIPSC'ler) sıklığını arttırmaktadır bu da ara nöronlardaki GABA salınımının arttığını göstermektedir (Tokarski ve ark., 2011). Ayrıca, 5-HT₇ reseptör aktivasyonu, sıçan globus pallidusunda da GABAerjik iletimi artırmaktadır (Chen ve ark., 2008). Özetle hipokampus ve globus pallidustaki 5-HT₇ reseptör aktivasyonu, GABAerjik iletimi artırırken suprakiazmatik çekirdek (SCN) ve dorsal rafe çekirdeğinde GABA salınımını azaltmaktadır.

Literatürde 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun glutamaterjik terminallerden glutamat salınımını uyarabildiği gösteren çalışmalar yer almaktadır. 5-HT₇ reseptörlerinin aktivasyonun sıçan frontal korteksindeki glutamat aracılı sinaptik iletimi artırırken (Béïque ve ark., 2004) 5-HT₇ reseptör antagonisti SB 269970 ise bu iletimi azaltmıştır (Tokarski ve ark., 2012). Hipokampustaki 5-HT₇ reseptörleri, postsinaptik düzeyde etki gösteren glutamat aracılı bu iletimi modüle etmektedir. Farklı bir çalışmada ise sıçan hipokampal kesitlerinden alınan uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP'ler) kayıtlarda, serotoninin, kısmen 5-HT₇ reseptörlerinin aracılığıyla, postsinaptik düzeyde CA1 bölgesine gelen girdiyi engellediğini gösterilmiştir (Otmakhova ve ark., 2005).

5-HT₇ reseptör aktivasyonunun epilepsi üzerine etkisini gösteren farklı sonuçlar literatürde yer almaktadır. Birçok çalışma, 5-HT₇ reseptörlerin prokonvülsan rolünü desteklemektedir (Gerber ve ark., 1998; Graf ve ark., 2004; Filakovszky ve ark., 2001; Bourson ve ark., 1997; Gill ve ark., 2002; Yang ve ark., 2012; Ishibashi ve ark., 2010). Bununla birlikte, bazı çalışmalar bunun tersini bildirmektedir (Mirski ve ark., 2009; Pericic ve Svob Strac., 2007; Witkin ve ark., 2007). Bourson ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada 5-HT₇ reseptörlerinin bloke edilmesinin DBA/2J farelerde odyojenik (sesten kaynaklanan) nöbetlere karşı koruma sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca genetik olarak absans epilepsili olan WAG/Rij sıçanlarında seçici 5-HT₇ antagonisti SB 258719 (10 mg/kg i.p.) uygulaması diken dalga deşarj süresini ve sayısını azaltmıştır. Bu çalışmada SB 258719 talamokortikal nöronlarda aksiyon potansiyellerinin ritmik patlamalarını baskılayarak nöbet şiddetinin azalmasına neden olabileceği düşünülmüştür (Gerber ve ark., 1998). Sıçanlarda pilokarpin ile indüklenen temporal lob epilepsi (TLE)

modelinde 5-HT₇ agonisti AS 19 (10 mg/ kg s.c.) nöbetleri artırırken 5-HT₇ antagonisti, SB 269970 (10 mg/kg) nöbet aktivitesini azaltmıştır. Aynı zamanda epilepsili insan ve sıçan beyin dokularında 5-HT₇ reseptör ekspresyonunun kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür (Yang ve ark., 2012). Farklı bir çalışmada ise Sahin ve ark. (2022) PTZ ile kindling oluşturdıkları epileptik sıçanlara SB 269970 (1 mg/kg i.p.) uygulamasının epileptik spike sayısı ve yüzde epileptik spike süresini azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca non-spesifik 5-HT₇ antagonist benzeri etkilere sahip lurasidon, risperidon, olanzapin ve klopazinin, triptamin ile indüklenen ön pençe klonik nöbetlerini inhibe etmiştir (Isıhibashi ve ark., 2010).

5-HT₇ aktivasyonunun nöbet koruyucu etkisini gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır. 5-HT₇ nakavt farelerde yapılan bir çalışmada, bu farelerin elektroşok ve NMDA ile indüklenen tonik nöbetlere ve PTZ, kokain kaynaklı konvülsiyonlara karşı daha hassas oldukları görülmüştür (Witkin ve ark., 2007). 5-HT₇ agonisti 5-CT'nin, sıçanların anterior talamusunda PTZ infüzyonu ile indüklenen nöbetler için İMJ başlama süresini arttırdığı gösterilmiştir (Mirski ve ark., 2009). Ayrıca, pikrotoksinle nöbet oluşturulan sıçanlarda 5-HT₇ agonisti, 5-CT'nin antikonvülsan özellik gösterirken SB 269970 bu etkiyi baskılamıştır (Pericic ve ark., 2007). Farklı bir çalışmada ise farelerde MES ve PTZ epilepsi modellerinde seçici 5-HT₇ antagonisti SB-258741'in nöbet aktivitesi üzerine etki göstermemiştir (Pouzet, 2002). Bu nedenle epilepsi üzerindeki 5-HT₇ reseptör aracılı etkiler, muhtemelen kullanılan modellerdeki farklılıklardan dolayı değişkenlik göstermektedir. 5-HT₇ reseptör ligandlarının sistemik olarak uygulanması, beyin serotonin sisteminde karmaşık bir modülasyon sağlamaktadır. Hedef hücrelerdeki 5-HT₇ reseptörleri üzerinde doğrudan etki göstermesinin yanı sıra, farklı mekanizmalar üzerine de etkisi vardır. 5-HT₇ reseptör ligandlarının sistemik olarak uygulanması, beyin serotonin sisteminde karmaşık bir modülasyon sağlar çünkü hedef hücrelerdeki 5-HT₇ reseptörleri üzerinde doğrudan etki göstermenin yanı sıra, GABAerjik ara nöronların aktivitesini de modüle etmektedirler. Farklı beyin alanlarındaki GABAerjik aranöronların 5-HT₇ reseptör aracılı modülasyonunun farklılık göstermesi çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda prokonvülsan etki gösteren 5-HT₇ agonisti AS 19, ilk miyoklonik jerk ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresini azaltmış epileptik spike sayısı ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini

artırmıştır. Diğer taraftan 5-HT₇ antagonisti SB 269970 ise epileptik spike sayısı azaltmış, ilk miyoklonik jerk ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresini artırmıştır. Bu sonuçlar SB 269970 gibi klinik olarak güvenli olduğu kanıtlanmış spesifik 5-HT₇ antagonistlerinin epilepsi tedavisinde terapötik bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Merkezi sinir sisteminde önemli görevleri olan NO, üç farklı NOS sentaz enzimi aracılığıyla L-Arjinin aminoasitinden sentezlenir. Üç tip nitrik oksit sentazdan biri olan nNOS, yaygın olarak nöronlarda eksprese olmaktadır (Zhou ve Zhu, 2009). nNOS yapısal olarak katlanmadan sorumlu olan protein (PSD-95) tarafından NMDA reseptörüne bağlanmaktadır (Christopherson ve ark.,1999). Normal fizyolojik şartlarda, glutamat postsinaptik bölgedeki NMDA reseptörüne bağlanmakta, hücre içine kalsiyum girişi artırmaktadır. Nöron içinde artan kalsiyum nNOS enzimini aktive etmektedir. NOS ile üretilen NO, postsinaptik nöronlarda guanilaz siklazı aktive ederek cGMP oluşturmaktadır (Garthwaite,1991; Uzbay ve Oglesby, 2001).

Literatürde nitrik oksitin epilepsi patofizyolojisindeki rolünü aydınlatmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı NO'nın antikonvülsan bir kısmı ise prokonvülsan aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Seçici nNOS inhibitörü 7-NI uygulandığı doza ve seçilen epilepsi modeline göre farklı etkiler göstermektedir. nNOS'ın epileptik nöbette etkisinin araştırıldığı bir çalışmada PTZ ile oluşturan tutuşma modelinde nöbet sonrası artan nNOS ve NO düzeylerini 7-NI'nın düşürdüğünü belirlenmiştir (Zhu ve ark., 2017). Benzer şekilde PTZ ile oluşturulan akut nöbet modelinde de benzer şekilde 7-NI nöbet latansını uzatmış, nöbet evresini ve nöbet frekansını düşürmüştür. Bu çalışmada 7-NI nöbet sonrası artan NO seviyesini düşürerek antikonvülsan etki göstermiştir (Han ve ark., 2000). Bunların aksine PTZ ile epilepsi oluşturulan farelerde D-penisilaminin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, uygulanan 7-NI (30 mg/kg, i.p.) penisilaminin antikonvülsan etkisini tersine çevirmiştir (Rahimi ve ark., 2014). Yasuda ve ark. (2001) kainik asitle oluşturulan epilepsi modelinde uygulan 7-NI nöbet sonrası artan hipokampal nitrik oksit son ürün seviyelerini azaltmış, epileptik deşarja başlama süresini artırarak antikonvülsan etki göstermiştir. Buna karşın, farklı bir çalışmada ise 7-NI kainik asitle indüklenen nöbetlerin şiddetini artırmış, nöbete başlama süresini azaltıp

prokonvülsan etki gösterdiği tespit edilmiştir. In vivo oluşturulan epilepsi modelinde hipokampal alana penisilin uygulanması hipokampusun CA1 bölgesindeki nöronlardan NO salınımını arttırmış ve 7-NI penisilinin bu etkisini kısmen tersine çevirmiştir. Bu çalışmaya göre NO'nun konvulsiyonu artırıcı etkisinin NOS inhibitörleriyle engellenebileceği ileri sürülmüştür (Lu ve ark., 1998). Yaptığımız tez çalışmasında PTZ ile oluşturduğumuz tutuşma modelinde nNOS inhibitörü 7-NI, ilk miyoklonik jerk ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresini artırmış, spike sayısını ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini ise düşürmüştür. Ek olarak nöbet sonrası hipokampusta artan NO, nNOS ve cGMP seviyelerini düşürerek antikonvülsan etkisi göstermiştir.

Epilepsi patofizyolojisinde önemli bir yeri olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) vücudun ve beynin bulunan ikinci habercilerinden biridir (Hofmann, 2020). Haberci molekül olan NO sitoplazmik guanilaz siklazı aktive ederek hücrelerde cGMP derişimini artırır. cGMP ise çeşitli enzimler aracılığıyla hücre içi kalsiyum derişiminin düzenlenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda cGMP'nin, protein kinaz, fosfodiesterazlar ve iyon kanalları üzerine de etkileri vardır (Francis ve ark., 2010).

cGMP nöbet aktivitesinin oluşumunda büyük önem taşımaktadır. Kimyasal ajanlarla indüklenen epileptik aktiviteye korteks cGMP seviyesindeki artış eşlik etmiştir. Ayrıca epilepside hipokampusta cGMP seviyesi belirgin şekilde yükselirken korteks ve striatunda bu artış daha azdır. Sodyum nitropruside ile oluşturulan epilepsi modelinde ise guanilaz siklaz aktivatörü ODQ nöbetler üzerine etki göstermemiştir (Hada ve ark., 2000). Benzer şekilde PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde soluble guanilat siklaz (sGC) inhibitörü metilen mavisi nöbet üzerine tek başına etki göstermezken lityumun antikonvülsan etkisini artırmıştır (Bahremand ve ark., 2010). Farklı bir çalışmada ise PTZ ile oluşturulan akut epilepsi modelinde metilen mavisi nöbet başlangıcını geciktirmiş ve antikonvülsan etki göstermiştir. Aynı çalışmada sGC aktivatörü A-350619 ise kontrol grubuna göre nöbet aktivitesinde artışa neden olmuştur (Nandhakumar ve ark., 2011). Maksimal elektroşok modeliyle oluşturulan epilepsi modelinde ise A-350619 tek başına etki göstermezken fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüyle birlikte prokonvülsan etki göstermiştir (Nandhakumar ve ark., 2011).

NO-sGC-cGMP yolağını nitrik oksitten bağımsız etkileyen en güvenli ajanlardan biri 3-(5'-hidroksi-metil-2'fural)-1-benzil indazoldür (YC-1). YC-1 nitrik oksitten bağımsız olarak guanilat siklaz aktivatörü olarak görev yapmaktadır. Bellamy ve Garthwaite (2002) serebellar hücrelerde YC-1 uygulamasının cGMP seviyesini artırdığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın diğer aşamasında ise NOS inhibitörüyle birlikte YC-1 uygulamasının GMP seviyesinde azalmaya neden olduğu fakat GMP artışının devam ettiği bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak NO varlığında YC-1 sinerjistik olarak NO'nun heme afinitesini arttırarak sGC'in katalitik enzim aktivitesin daha fazla artmasına neden olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca YC-1, sGC aktivasyonu ile birlikte, siklik GMP'yi hidrolize eden fosfodiesterazları da inhibe etmektedir (Bellamy ve Garthwaite, 2002). Literatürde YC-1'in epilepsi üzerine etkisini gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır. PTZ ile oluşturduğumuz deneysel epilepsi modelinde guanilaz siklaz aktivatörü YC-1, spike sayısını ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini artırmıştır. Diğer taraftan ilk miyoklonik jerk ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresinin düşürmüştür. YC-1 nöbet sonrası hipokampusta artan GMP seviyesini PTZ grubuna göre artırmıştır. YC-1 aktivitesine bağlı GMP seviyesindeki bu birikimli artış protein kinaz G aktivasyonu ve GABA-A reseptör fosforilasyonuna bağlı olarak GABA inhibisyonunun azalmasına neden olmuş olabilir (Wang ve Robinson, 1997). Glutamerjik sistemde GMP bifazik etki göstermektedir. Artan GMP seviyesi glutamat salınımını baskımlarken, GMP düzeyindeki aşırı artış glutamat salınımını indüklemektedir (Prast ve Philippu, 2001). YC-1'e bağlı artan GMP seviyesinde aşırı artış glutamat üzerinden nöbet aktivitesini artırmış olabilir.

Birçok çalışma nitreerjik sistem ile serotonerjik sistem arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Serotonin reseptörünün endotel hücrelerinde, karın ve kolonda etkilerini NO üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca kan damarlarında nitrik oksit ve serotonin vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonda nöromediyatör olarak görev almaktadır (Kadowaki ve ark., 1999). Merkezi sinir sisteminde özellikle, nNOS ve 5-HT, dorsal rafe çekirdeğinin (DRN) farklı bölgelerindeki nöronlarda birlikte eksprese edilmektedir (Tagliaferro ve ark., 2001; Okere ve Waterhouse, 2006, Léger ve ark., 1998; Simpson ve ark., 2003). Bu da DRN'nin biyolojik işlevinde nNOS ve 5-HT arasındaki etkileşimini göstermektedir. Ayrıca, DRN'de 5-HT veya SERT ile birlikte

işaretlenmiş çok sayıda nNOS immünoreaktif hücre bulunmaktadır (Chanrion ve ark., 2007; Lu ve ark., 2010). Chanrion ve ark. (2007) SERT aracılı 5-HT alımının hipokampal hücrelerde nNOS aktivitesini artırdığını rapor etmişlerdir. İn vivo yapılan bir çalışmada ise serotonerjik antidepresanlar sıçan ventral hipokampusunda NOS aktivitesini düşürmüştür (Wegener ve ark., 2003). Ayrıca serotonin geri alım inhibitörlerinin hipokampuse enjeksiyonu nNOS aktivitesini azaltmıştır (Millan, 2006).

Merkezi sinir sisteminde özellikle depresyon ve anksiyete deneysel modelleri ile serotonerjik sinyalizasyonda NOS inhibitörlerinin rolü araştırılmıştır. Farelere nNOS inhibitörü 7-NI uygulanması zorunlu yüzme testinde sırasıyla imipramin ve fluoksetinin davranışsal etkilerini iyileştirmiştir (Harkin ve ark., 2004). Benzer olarak, farklı bir çalışmada ise venlafaksin (8 mg/kg, i.p.) antidepresan benzeri etkisini, 30 dakika önce uygulanan L-Arjinin (750 mg/kg, i.p.) önlemiştir, bu da venlafaksin zorunlu yüzme testinde gösterdiği antidepresan benzeri etkide L-Arjinin-NO-cGMP yolu ile bir etkileşim içerisinde olduğunu göstermektedir (Dhir ve Kulkarni, 2007). Ayrıca zorunlu yüzme testine mağruz bırakılan sıçanlara uygulanan nNOS inhibitörü 1-(2-triflorometilfenil)-imidazol (TRIM), trisiklik antidepresan imipramine ve seçici serotonin geri alım inhibitörü sitalopram ve fluoksetinin davranışsal etkisini artırmıştır (Ulak ve ark., 2008). L-Arjinin ile ön muamele imipramin, venlafaksin, bupropionun antidepresan benzeri etkisini ortadan kaldırmıştır (Krass ve ark., 2011). Triptofan hidroksilaz inhibitorü olan para-klorfenilalanin ise 7-NI ve L-Name'in antidepresan benzer davranışsal etkilerini baskılamıştır. Öte yandan, L-Name gibi bazı NOS inhibitörleri antidepresan etkiye sahiptir ve SSRI'ların etkisini artırmaktadır (Heydari ve Davoudi, 2017).

Farklı deneysel modellerde yapılan çalışmalar serotonin reseptör alt tiplerinin nitrik oksit yolağı üzerinde etkilerini göstermektedir. Zhang ve ark. (2010) yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmada 5-HT_{1A} agonisti 8-OH-DPAT ve serotonin geri alım inhibitörü, nNOS ekspresyonunu aşağı yönlü ve NO'de azalmaya yol açtığını bu etkiyi 5-HT_{1A} reseptörü antagonistlerinin bloke ettiğini belirtmişlerdir. Bu bulgular, NO'in 5-HT'in etki mekanizmasında bir sinyal molekülü olabileceğini düşündürmektedir. Ulak ve ark. (2008) ise zorlu yüzme testi uyguladıkları farelerde 5-HT₂ antagonistlerinin antidepresan etki gösteren nNOS inhibitörünün etkisini

önlediğini göstermiştir. Ayrıca NO sentaz inhibitörü L-Name, 5-HT_{1A} reseptörü agonisti 8-OH-DPAT tarafından indüklenen hiperfajiyi inhibe etmiştir. Bu çalışmada 5-HT_{1A} otoreseptörünün aktivasyonu ile ortaya çıkan hiperfajinin NO ile ilişkili olduğunu ortaya konmuştur (Yamada ve ark., 1996). 5-HT₂ reseptör aktivasyonunun glioma hücrelerinde sitokin stimülasyonu ile artan iNOS seviyesini azaltmış, 5-HT₂ antagonisti ise LPS ile indüklenen iNOS düzeyini artırmıştır (Miller ve Gonzalez, 1998).

Epilepsi modellerinde yapılan çalışmalarda serotonin ile nitrejik sistem arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde 5-HT₁ agonisti sumatriptanın nöroprotektif etkisinin araştırıldığı çalışmada sumatriptan hipokampus nitrit seviyesini ve NOS seviyesini düşürerek antikonvülsan etki oluşturmuştur. nNOS inhibitörleri ile oluşan kombinasyon çalışmalarında ise tek başına etki göstermeyen 7-NI ve L-Name, sumatriptanın antikonvülsan etkisini artırmıştır. Bunun aksine L-Arjinin ise sumatriptanın antikonvülsan özelliğini baskılamış ve hipokampal nitrik oksit seviyesini artırmıştır (Mumtaz ve ark., 2022). Yapılan farklı bir çalışmada ise sumatriptanın etkin dozu prefrontal kortekste PTZ ile indüklenen nöbet sonrası artan nitrit seviyesinin, nNOS ve sGC alt ünitelerinin α_1 , α_2 ve β_1 gen ekspresyonunu düşürmüştür (Mumtaz ve ark., 2020). Heydari ve Davoudi (2017) PTZ ile oluşturdukları nöbet modelinde serotonin geri alım inhibitörü sertralin ve 5-HT₁ agonisti 8-OH-DAT'ın klonik nöbet eşiğini artırdığını göstermiştir. Serotonin-nitrejik sistem bağlantısını gösteren bu çalışmada 8-OH-DAT nitrik oksit seviyesini düşürürken sertralin herhangi bir etki göstermemiştir. NOS inhibitörü L-Name ve 8-OH-DAT birlikte uygulandığında ise L-Name gruba göre nöbet eşiğinde azalma görülmüştür. Ayrıca 8-OH-DAT ile L-Name birlikte uygulandığında nitrik oksit seviyesi tek ilaç uygulamalarına göre anlamlı olarak azalmıştır. Diğer yandan sertralin ve L-Name birlikte uygulandığında ise L-Name grubuna göre nöbet eşiğinde değişiklik görülmemiştir. Sertralin tek başına nitrik oksit üzerine etki göstermezken. L-Name ile birlikte nitrik oksit seviyesinde düşüşe neden olmuştur. PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde 5-HT₃ agonisti SR57227 etkisiz dozu ile minimal etki gösteren L-Name birlikte uygulandığında nöbet eşiğinin arttığı gösterilmiştir. Diğer

tarafından 5-HT₃ antagonisti granisetronun ve L-Arjinin subefektif dozlarının birlikte uygulanması ise nöbet eşikini azaltmıştır (Gholipour ve ark., 2010).

5-HT₇ reseptörünün nitrik oksit üzerine etkisine bakıldığında serotoninin doğrudan 5-HT₇ üzerinden kobay ileumu, insan kolonu ve köpek midesinde düz kaslarda gevşemeye neden olduğu görülmüştür (Carter ve ark., 1995; Prins ve 1999; Janssen ve ark., 2002). Ayrıca enterokromaffin hücrelerinde 5-HT tarafından indüklenen Dogiel tip 2 nöronlarında yer alan 5-HT₇ kas nitrejik sistemi üzerinden gevşemeye neden olmuştur. Ayrıca inen serotonerjik nöronlardan salgılanan serotonin nNOS/VIP nöronlarında yer alan 5-HT₇ reseptörü düz kas kasılması üzerine etki etmiştir (Tonnini ve ark., 2005). Farklı bir çalışmada ise izole sıçan kalbinde serotonin koroner akımını artırırken 5-HT antagonisti SB 269970 kan akımı azaltmıştır (Chien ve Su, 2015). Farklı bir çalışmada ise indometasinle oluşturulan gastrik ülser modelinde serotonin agonisti LP-44, eNOS mRNA ekspresyonunu etkisini artırırken iNOS MRA ekspresyonunu indometazin grubuna göre azaltmıştır (Calık ve ark., 2020).

Serotonin-7 reseptörünün periferik sistemde nitrik oksitle bağlantısını gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Diğer yandan 5-HT₇ reseptörün agonist ve antagonistlerinin beyinde nNOS üzerine etkisini gösteren çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada serotonin agonisti AS 19 hipokampusta nöbet sonrası artan NO, cGMP ve nNOS seviyelerini PTZ grubuna göre artırırken SB 269970 ise PTZ grubuna göre NO, cGMP ve nNOS seviyelerini düşürmüştür. AS 19'un prokonvülsan etkisinde NO-sGC aktivasyonunun etkisini araştırdığımız bu çalışmada AS 19 ve 7-NI birlikte uygulandığında AS 19 grubuna göre ilk miyoklonik jerk süresini ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini artırmıştır. Ayrıca kombinasyon ilaç uygulaması spike sayısı ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini AS 19 ile kıyaslandığında azaltmıştır. Ayrıca AS 19 ve 7-NI uygulaması NO, cGMP ve nNOS seviyesini AS 19 grubuna göre düşürmüştür. Bu verilerden yola çıkarak antikonvülsan etkisi bilinen 7-NI, nitrik oksit yolağı üzerinden etki ederek AS 19'un prokonvülsan etkisini baskılamış olduğu söylenebilir. Tek başına nöbet evreleri üzerine etki göstermeyen AS 19 ve YC-1, birlikte uygulandığında nöbet evresini artırmıştır. AS 19 ile YC-1'in kombine uygulanması ilk miyoklonik jerk, jeneraize tonik klonik nöbete giriş süresini azaltmış ve jeneralize tonik klonik nöbet sürelerini

artırmıştır fakat aradaki bu fark AS 19 grubuna göre anlamlı değildir. Ek olarak AS 19 ve YC-1'in ilaç uygulaması AS 19 grubuna göre spike sayısını yükseltmiştir. Ayrıca AS 19 ve YC-1 birlikte verildiğinde NO, cGMP ve nNOS seviyesini PTZ grubuna göre artırmıştır. Ancak, sadece NO seviyesindeki artış AS 19 grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Antikonvülsan etki gösteren SB 269970 ve 7-NI birlikte uygulandığında SB 269970 grubuna göre ilk miyoklonik jerk süresini ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresini artırmış spike sayısını ve jeneralize tonik klonik nöbet süresini azaltmıştır. Diğer taraftan bu iki ajanın kombinasyonu NO, cGMP, nNOS seviyesini PTZ grubuna göre düşürmüştür. SB 269970 grubuyla kıyaslandığında ise GMP seviyesinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları SB 269970'in antikonvülsan etkisini 7-NI'nın artırdığı göstermektedir. Her iki ajanda NO miktarını azaltarak aynı yolak üzerinden antikonvülsan etki göstermiş olabilir. Öte yandan SB 269970 ve YC-1 birlikte uygulandığında prokonvülsan olan YC-1, SB 269970'in antikonvülsan etkisini baskılamıştır. Kombine ilaç uygulaması SB 269970 grubuna göre spike sayısını, jeneralize tonik klonik nöbet süresini artırmış ve jeneralize tonik klonik nöbete giriş süresini azaltmıştır. Ek olarak, SB 269970 ile YC-1 birlikte verildiğinde NO ve nNOS seviyesini SB 269970 ile kıyaslandığında anlamlı olarak artırmıştır.

Merkezi sinir sisteminde beyinde oluşan herhangi bir hasar inflamatuvar yolağı aktifleştirerek sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (Ravizza ve ark., 2008). Kronik bir inflamasyon yolağının aktivasyonu ise nöronal hasara ve nöbetlerin oluşuma zemin hazırlamaktadır (Tröscher ve ark., 2021). Aynı zamanda nöronların aşırı uyarılmasına bağlı olarak nöroinflamasyonun oluşabileceğini gösteren farklı çalışmalar da yer almaktadır (Akin ve ark., 2011). Literatürde hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda uzun süreli epileptik nöbetlerin beyinde akut immün yanıtı başlattığı ve tekrarlayan nöbetlerin ise kronik inflamasyona neden olduğu belirtilmiştir (Dey ve ark., 2016). Deneysel çalışmalarda epileptogenez sırasında immün mediyatörlerin belirgin rolü olduğu gösterilmiştir. Sinha ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada nöbet aktivitesinden sonra beyinde sitokin üretiminde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre epilepsi hastalarının serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Farklı bir klinik bir çalışmada ise, ateşe bağlı nöbetlerde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α

seviyelerinin serebrospinal sıvıda arttığı gösterilmiştir (Scorza ve ark., 2018). İlaça dirençli fokal başlangıçlı epilepsili hastalardan cerrahi rezeke edimiş epileptik odaklarda immünohistolojik ve biyokimyasal çalışmalar birçok inflamatuvar yolağın aktivasyonunu göstermiştir (Aronica ve ark., 2007; Ravizza ve ark., 2008; Gassen ve ark., 2008).

Klinik çalışmalarının yanı sıra deney hayvanlarında farklı epilepsi modelleri üzerine inflamasyonun etkisi araştırılmıştır. Kainik asit ile oluşturulan epilepsi modelinde hipokampal bölgede IL-1 β , IL-6 ve TNF- α pozitif hücrelerin sayısında artış görülmüştür (Chen ve ark., 2017; Wang ve ark., 2018). Sıçanlarda amigdalanın uyarılması ile oluşturulan nöbetlerden sonra amigdala, hipokampusta, paryetal, prefrontal ve piriform kortekste TNF- α mRNA seviyesinde artış görülmüştür (Goodlevsky ve ark., 2002). Ek olarak, limbik epilepsi modeli oluşturulan farelerin hipokampal dokuların TNF- α protein seviyelerinde ve reseptör düzeylerinde artış saptanmıştır (Patel ve ark., 2017). İdiyopatik nedenli nöbetlere sahip köpeklerin beyin omurilik sıvısında IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış görülmüştür (Kostic ve ark., 2019). Farklı bir çalışmada ise nöbet geçiren köpeklerin kan örneklerinde IL-1 β seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca pilokarpın uygulanan sıçanların hipokampusunda IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde artış saptanmıştır (Ali ve ark., 2018). Literatürde akut ve kronik PTZ modelinin inflamasyon üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda akut PTZ uygulaması sonrası total beyin dokusunda TNF- α seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Golechha ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise farelerde PTZ ile oluşturulan nöbet sonrası beyin korteksinde TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2017). PTZ ile oluşturulan akut nöbet sonrası farelerde korteks ve hipokampus dokularında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artış görülmüştür (Temp ve ark., 2017). Oztas ve arkadaşları sıçanlarda 65 mg/kg dozda PTZ ile oluşturdıkları akut nöbet sonrasında serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Fakat bunların aksine farklı bir çalışmada akut doz PTZ uygulaması sonrası TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (Dede ve ark., 2017). Ek olarak PTZ ile tutuşma sonrası hipokampusta TNF- α ve IL-6 mRNA ekspresyonlarında yükselme bulunmuştur (Ahmadian ve ark., 2019). Ancak sıçanlarda PTZ ile oluşturulan kindling modelinde tutuşma sonrası hipokampusta TNF- α düzeylerinin değişmediği

fakat IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Sing ve ark., 2019). Bu çalışmanın aksine olarak farelerde yapılan on altı tekrarlı 35 mg/kg dozunda PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinde TNF- α düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (Muke ve ark., 2018). Taşkiran ve ark. 2020 yaptıkları çalışmada PTZ ile oluşturdukları kronik epilepsi modelinde beyinde IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde serumda ise TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara benzer şekilde, bizim çalışmamızda PTZ ile oluşturduğumuz tutuşma modelinde PTZ grubu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir.

Son yirmi yıl içinde yapılan çalışmalarda 5-HT₇ reseptörü ve inflamasyon arasındaki bağlantı açıklanmaya çalışılmıştır. 5-HT₇ aktivasyonu farklı hücre tiplerinde ve hastalık modellerinde proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etki göstermektedir. 5-HT₇ reseptör aktivasyonu dendrit hücrelerinde IL-1 β ve IL-8 seviyesinin artırırken IL-12 ve TNF- α seviyesini azaltmıştır (Idzko ve ark., 2004). Monositlere uygulanan serotonin (5-HT_{1/6/7} agonisti) TNF- α and IL-6 seviyesinin artmasına neden olmuştur (Soga ve ark., 2007). 5-HT₇ antagonisti SB 269970 ise dekstran sodyum sülfat ile indüklenen makrofaj hücrelerinde serotoninin antiinflamatuvar etkisini engellemiş ve TNF- α ve IL-12 seviyesini artırmıştır (de las Casas ve ark., 2013). Ayrıca insan ve fare makrofajlarında serotonin agonisti AS 19 antiinflamatuvar etki göstermiş TNF- α ve IL-12 düzeyini düşürmüştür (Dominquez ve ark., 2017). Glial hücrelerde ise 5-HT₇ agonisti 5-CT inflamasyonu indüklemiş ve IL-6 seviyesini artırmıştır (Mahé ve ark., 2005). LPS ile indüklenen sepsis modelinde ise 5-HT₇ reseptörü agonisti LP-44, TNF- α seviyesini azaltarak doku hasarını iyileştirmiştir (Ayaz ve ark., 2017). Öte yandan bleomisin ile oluşturulan deneysel pulmoner fibrözis modelinde 5-HT₇ antagonisti TNF- α ve IL-6 seviyesini azaltmıştır (Tawfik ve Makary, 2017). Alzheimer hayvan modelinde uygulanan 5-HT₇ agonisti LP-211, hipokampusta β -amiloidin nörotoksik etkisini inhibe etmiştir (Quintero-Villegas ve ark., 2018). Bizde yaptığımız çalışmada, deneysel epilepsi modelinde prokonvülsan etki gösteren AS 19, hipokampusta TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini artırırken antikonvülsan SB 269970 TNF- α ve IL-1 β düzeylerini azaltmıştır. AS 19, glial hücrelerde inflamasyonu indükleyerek proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak AS 19'un nitrik oksit yolağı üzerinden etki göstermesi inflamasyonu indüklemiş olabilir.

Bağıışıklık yanıt mekanizmasının bir parçası olan iNOS astrositlerde ve mikrogliyalarda eksprese olmaktadır (Sheng ve ark., 2011). Daha az oranda nöronlarda ve kan-beyin bariyerinin (BBB) endotel hücrelerinde bulunmaktadır (Heneka ve Feinstein, 2001). Çeşitli transkripsiyon faktörleri iNOS geninin trans-aktivasyonunda rol oynar, bunların arasında nukler kappa faktor B (NF- κ B) en önemlisidir (Davis ve ark., 2005; Kanarek ve ark., 2010). İnflamasyon, sitokin artışı gibi çeşitli patojen uyarılar NF- κ B'yi aktive eder ve bu da iNOS ekspresyonunu indükleyerek NO/cGMP/cGK yolunu aktifleştirir. İnflamasyona bağılı astrositlerde artan iNOS ekspresyonu NO üretimini artırarak astrositik NO-sGC aktive eder ve cGMP üretimine yol açar. Hücre kültürü ve akut beyin dilimlerinde iNOS ekspresyonuna bağılı cGMP'de bir artış gösterilmiştir (Teunissen ve ark., 2001; Ding ve ark., 2004). Üretilen cGMP daha sonra cGK'yı aktive eder ve böylece ilgili efektör yollar uyarılmış olur.

İnflamasyonun başlamasıyla birlikte ortaya çıkan astroglial reaktivitesinin önemli bir özelliğı glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonundaki yükselmedir. NO/cGMP/sGC sinyal yolağıının indüklenmesi GFAP seviyesinde artışa yol açmaktadır (Rapôso ve ark., 2014; Brahmachari ve ark., 2006; Borán ve García, 2007; Pifarre ve ark., 2010). Bunların aksine, NO-GC uyarıcılarının GFAP ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Correia ve ark., 2021). NO ile aktive olan NO-GC aktivasyonu mikrogliyalarda tespit edilmemiştir. NO'den bağımsız uyarılan cGMP sinyalinin mikrogliyalarda pro veya antiinflamatuvar etkisi tam bilinmemektedir. Travmatik beyin hasarı durumunda, uygulanan PDE inhibitörü, yaralanma bölgesi etrafındaki amoeboid mikrogliya sayısında bir azalmaya yol açmıştır (Pifarre ve ark., 2010). Benzer şekilde farklı bir çalışma cGMP'nin LPS uyarımına karşı inflamatuvar yanıtı azaltabileceğı gösterilmiştir (Correia ve ark., 2021; Moriyama ve ark., 2006). Öte yandan, cGMP birikimi üzerine proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun arttığına dair raporlar da bulunmaktadır (Rapôso ve ark., 2014; Choi ve ark., 2002; Roy ve ark., 2006). Farklı bir çalışmada ise inflamasyon durumunda mikrogliyaların cGMP sinyal yolağıından etkilenmediğı gösterilmiştir (Kalla ve ark., 2003). Nitrik oksit normal koşullarda antiinflamatuvar etki gösterirken patolojik durumlarda aşırı artışına bağılı olarak proinflamatuvar aktivite sergilemektedir. Nitrik oksit nöroinflamasyonda

glutamat birikimine yol açmakta ve mikrogliyal aktivasyonu indüklemektedir. Aktif hale gelmiş mikrogliyalardan salınan nitrik oksit presinaptik bölgede glutamat alımını engellemekte ve NMDA reseptör aktivasyonunu indükleyerek nöronal ölümü kolaylaştırmaktadır (Rao ve ark., 2007; Kim ve ark., 2009). Yaptığımız çalışmada PTZ ile indüklenen nöbet sonrası artan TNF- α ve IL-1 β seviyesini, nNOS inhibitörü 7-NI muhtemelen NO-cGMP yolağını baskılayarak azaltmıştır. Pronkonvülsan sGC aktivatörü YC-1 ise kontrol grubuna göre TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini artırırken PTZ grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmalar göz önüne alındığında YC-1 mikrogliada inflamasyon yolağı üzerinden etki göstermemiş olabilir. Kombinasyon ilaç uygulamalarında ise 7-NI grubu AS 19 ile birlikte verildiğinde AS 19'a göre TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini düşürmüştür. Bununla birlikte SB 269970 ve 7-NI birlikte uygulandığında TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerinde azalma görülmüştür fakat bu azalma SB 269970 grubuna göre anlamlı değildir. İnflamasyonu artıran AS 19 ile YC-1 birlikte uygulandığında ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini PTZ grubuna göre artırmıştır. Fakat AS 19 grubuna göre sadece TNF- α , seviyesinde anlamlı artış görülmüştür. SB 269970 ve YC-1 kombine uygulaması ise PTZ grubuna IL-1 β seviyesinin azaltırken TNF- α , IL-6 seviyesi üzerine etki göstermemiştir. Ek olarak kombinasyon ilaç uygulaması TNF- α seviyesini SB 269970 grubuna göre artırmıştır.

6. SONUÇ

Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde 5-HT₇ reseptör agonistinin etki mekanizmaları ile ilgili aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 5-HT₇ agonisti AS 19, hipokampuste NO, cGMP ve nNOS seviyelerini artırarak prokonvülsif etki göstermiştir. 5-HT₇ antagonisti SB 269970 ise hipokampuste NO, cGMP ve nNOS düzeylerinin düşürmüş ve epileptik nöbet parametreleri iyileştirerek antikonvülsif aktiviteye neden olmuştur.
- nNOS inhibitörü 7-NI, hipokampuste artan NO, nNOS ve cGMP seviyelerini düşürerek antikonvülsan aktivite gösterirken, guanilat siklaz aktivatörü YC-1 hipokampuste GMP seviyesini artırmış ve prokonvülsan etkiye neden olmuştur.
- AS 19'un prokonvülsan etkisinde NO-sGC yolağının rolünü araştırdığımız çalışmamızda, 7-NI uygulanması NO-cGMP ve NOS seviyelerini azaltmıştır. Bu verilerden yola çıkarak antikonvülsan etkisi bilinen 7-NI, nitrik oksit yolağı üzerinden etki ederek AS 19'un prokonvülsan etkisini baskılamıştır. Ayrıca AS 19 ve YC-1 birlikte uygulandığında NO, cGMP ve nNOS seviyesini PTZ grubuna göre artırmıştır.
- SB 269970 ve 7-NI, birlikte uygulandığında SB 269970'in antikonvülsif etkisi artmıştır. Ek olarak kombine ilaç uygulaması SB 269970 ile kıyaslandığında ise cGMP seviyesinde anlamlı azalma görülmüştür. Öte yandan SB 269970 ve YC-1 birlikte uygulandığında ise prokonvülsan olan YC-1, SB 269970'in antikonvülsan etkisini baskılamıştır. Diğer taraftan bu iki ajan birlikte uygulandığında NO ve nNOS seviyesi SB 269970 ile kıyaslandığında anlamlı olarak artırmıştır.
- Yaptığımız çalışmada prokonvülsan etki gösteren AS 19, hipokampuste TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini artırırken antikonvülsan SB 269970, hipokampuste proinflamatuvar sitokin olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerini azaltmıştır.

- PTZ ile indüklenen nöbet sonrası artan TNF- α ve IL-1 β seviyesini, nNOS inhibitörü 7-NI muhtemelen NO-cGMP yolağını baskılayarak azaltmıştır. Pronkonvülsan sGC aktivatörü YC-1 ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerine etki göstermemiştir. Kombinasyon ilaç uygulamalarında ise 7-NI grubu AS 19 ile birlikte verildiğinde AS 19'a göre TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini düşürmüştür. İnflamasyonu artıran iki ajan AS 19 ve YC-1 birlikte uygulandığında ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyesini PTZ grubuna göre artırmıştır. Fakat AS 19 grubuna göre sadece TNF- α , seviyesinde anlamlı artış görülmüştür. SB 269970 ve YC-1 kombine uygulaması ise PTZ grubuna göre IL-1 β seviyesini azaltmıştır. Ek olarak kombinasyon ilaç uygulaması TNF- α seviyesini SB 269970 grubuna göre artırmıştır.

Sonuç olarak, 5-HT₇ reseptör agonisti AS 19 epilepsi patogenezinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, AS 19'un prokonvülsan etkisini NO-cGMP yolağı üzerinden gerçekleştirdiğini göstermektedir. 5-HT₇ reseptör etki mekanizmalarını aydınlatmak ve tedaviye yönelik kullanılabilir olduğunu söyleyebilmek için daha ileri moleküler çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- Acharya, J. N. (2002). Recent advances in epileptogenesis. *Current Science*, Vol. 82, No. 6, 679-88.
- Ahmadian, S. R., Ghasemi-Kasman, M., Pouramir, M., and Sadeghi, F. (2019). Arbutin attenuates cognitive impairment and inflammatory response in pentylenetetrazol-induced kindling model of epilepsy. *Neuropharmacology*, 146, 117–127.
- Akbarian, S., and Huang, H. S. (2006). Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. *Brain research reviews*, 52(2), 293–304.
- Akin, D., Ravizza, T., Maroso, M., Carcak, N., Eryigit, T., Vanzulli, I., Aker, R. G., Vezzani, A., and Onat, F. Y. (2011). IL-1 β is induced in reactive astrocytes in the somatosensory cortex of rats with genetic absence epilepsy at the onset of spike-and-wave discharges, and contributes to their occurrence. *Neurobiology of disease*, 44(3), 259–269.
- Aktekin, B. (2018). Epilepsi, Fokal Motor Nöbetler. Yeni S, Bora İ GC, (Ed.) Epilepsi. Nobel tıp, İstanbul, 261–6.
- Alderton, W. K., Cooper, C. E., and Knowles, R. G. (2001). Nitric oxide synthases: structure,function and inhibition. *Biochem J*, 357, 593- 615.
- Ali, A. E., Mahdy, H. M., Elsherbiny, D. M., and Azab, S. S. (2018). Rifampicin ameliorates lithium-pilocarpine-induced seizures, consequent hippocampal damage and memory deficit in rats: Impact on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Biochemical pharmacology*, 156, 431–443.
- Allan, S. M., and Rothwell, N. J. (2001). Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(10), 734–744.
- Alyu, F., and Dikmen, M. (2017). Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr*, 29(1),1–16.
- Del-Bel, E. A., Oliveira, P. R., Oliveira, J. A., Mishra, P. K., Jobe, P. C., and Garcia-Cairasco, N. (1997). Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 30(8), 971–979.
- Anwyl, R. (2009). Metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation. *Neuropharmacology*, 56(4), 735-40.

Aretaeus, (1856). On epilepsy, Chapter V, on the causes and symptoms of acute diseases, Book I. In: Adams F (ed) The extant work of Aretaeus the Cappadocian. The Sydenham society, London, pp 244–246.

Aronica, E., and Crino, P. B. (2011). Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia*, 52 Suppl 3, 26–32.

Aronica, E., Boer, K., van Vliet, E. A., Redeker, S., Baayen, J. C., Spliet, ...J. A. (2007). Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, 26(3), 497–511.

Ayaz, G., Halici, Z., Albayrak, A., Karakus, E., and Cadirci, E. (2017). Evaluation of 5-HT₇ Receptor Trafficking on In Vivo and In Vitro Model of Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammatory Cell Injury in Rats and LPS-Treated A549 Cells. *Biochemical genetics*, 55(1), 34–47.

Aydın, A., Ergor, A., Ergor, G., and Dirik, E. (2002). The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*, 11(6), 392–6.

Azar, N. J., and Abou-Khalil, B. W. (2008). Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. *Seminars in neurology*, 28(3), 305–316.

Bahreman, A., Nasrabad, S. E., Ziai, P., Rahimian, R., Hedayat, T., Payandemehr, B., and Dehpour, A. R. (2010). Involvement of nitric oxide-cGMP pathway in the anticonvulsant effects of lithium chloride on PTZ-induced seizure in mice. *Epilepsy research*, 89(2-3), 295–302.

Baker, L. P., Nielsen, M. D., Impey, S., Metcalf, M. A., Poser, S. W., Chan, G., ...Storm, D. R. (1998). Stimulation of type 1 and type 8 Ca²⁺/calmodulin-sensitive adenylyl cyclases by the Gs-coupled 5-hydroxytryptamine subtype 5-HT_{7A} receptor. *The Journal of biological chemistry*, 273(28), 17469–17476.

Balakrishnan, S., Bhargava, V. K., and Pandhi, P. (2000). Anticonvulsant profile of ondansetron in rats. *Epilepsy & behavior : E&B*, 1(1), 22–26.

Balosso, S., Ravizza, T., Perego, C., Peschon, J., Campbell, I. L., De Simoni, M. G., and Vezzani, A. (2005). Tumor necrosis factor- α inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Annals of neurology*, 57(6), 804–812.

Bambal, G. (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2 (1), 118–123.

Bard, J. A., Zgombick, J., Adham, N., Vaysse, P., Branchek, T. A., and Weinshank, R. L. (1993). Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase. *The Journal of biological chemistry*, 268(31), 23422–23426.

Barnes, N. M., and Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8),1083-1152.

Bartfai, T., Sanchez-Alavez, M., Andell-Jonsson, S., Schultzberg, M., Vezzani, A., Danielsson, E., and Conti, B. (2007). Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113, 173–177.

Baykan, B., Gürses, C., ve Gökyiğit, A. (2004). *Nöroloji*. Ed: Öge EA, *Epilepsi*, 2.Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 279-308.

Baykan, B., ve Altındağ, E. (2015). *Nöroloji Ders Kitabı: Elektroensefalografi*.

Becker, A., Grecksch, G., and Schröder, H. (1995). N-nitro-L-Arjininemethyl ester interferes with pentylenetetrazole- induced kindling and has no effect on changes in glutamate binding. *Brain Res*, 688, 230–232.

Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., ... Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671-675.

Béïque, J. C., Chapin-Penick, E. M., Mladenovic, L., and Andrade, R. (2004). Serotonergic facilitation of synaptic activity in the developing rat prefrontal cortex. *The Journal of physiology*, 556(Pt 3), 739–754.

Bellamy, T. C., and Garthwaite, J. (2002). Pharmacology of the nitric oxide receptor, soluble guanylyl cyclase, in cerebellar cells. *British journal of pharmacology*, 136(1), 95–103.

Bercovici, E., Cortez, M. A., Wang, X., and Snead, O. C., 3rd (2006). Serotonin depletion attenuates AY-9944-mediated atypical absence seizures. *Epilepsia*, 47(2), 240–246.

Berg, A. T., and Millichap, J. J. (2013). The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(3 Epilepsy), 571–597.

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685.

Bernard, C., Cossart, R., Hirsch, J. C., Esclapez, M., Ben-Ari, Y. (2000). What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy?. *Epilepsia*, 41,90–95.

Bertram, E. (2007). The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*, 48, 65–74.

Bettler, B., and Tiao, J. Y. (2006). Molecular diversity, trafficking and subcellular localization of GABAB receptors. *Pharmacol Ther.*, 110(3), 533-43.

Bhalla, D., Godet, B., Druet-Cabanac, M., and Preux, P. M. (2011). Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(6), 861–876.

Bickmeyer, U., Heine, M., Manzke, T., and Richter, D. W. (2002). Differential modulation of I(h) by 5-HT receptors in mouse CA1 hippocampal neurons. *Eur. J. Neurosci*, 16, 209–218.

Bonnycastle, D. D., Giarman, N. J., and Paasonen, M. K. (1957). Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 12(2), 228–231.

Bonsi, P., Cuomo, D., Ding, J., Sciamanna, G., Ulrich, S., Tscherter, A., ... Pisani, A. (2007). Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT 2C, 5-HT6, and 5-HT7 serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1840–1854.

Borán, M. S., and García, A. (2007). The cyclic GMP-protein kinase G pathway regulates cytoskeleton dynamics and motility in astrocytes. *Journal of neurochemistry*, 102(1), 216–230.

Bormann, J. (2000). The 'ABC' of GABA receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 21(1), 16–19.

Bourson, A., Kapps, V., Zwingelstein, C., Rudler, A., Boess, F. G., and Sleight, A. J. (1997). Correlation between 5-HT7 receptor affinity and protection against sound-induced seizures in DBA/2 J mice. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol*, 356(6), 820–826.

Bradford, H. F. (1995). Glutamate, GABA and epilepsy. *Progress in neurobiology*, 47(6), 477–511.

Bradley, W. G., Daroff, R. B., Fenichel, G. M., and Jankovic, J. (2008). *Neurology in Clinical Practice*, Beşinci Baskı, S,1909-1946.

Brahmachari, S., Fung, Y. K., and Pahan, K. (2006). Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(18), 4930–4939.

Brenchat, A., Romero, L., García, M., Pujol, M., Burgueño, J., Torrens, A., Hamon, M.,...Vela, J. M. (2009). 5-HT7 receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain*, 141(3), 239–247.

Brock, A. J. (1929). Greek medicine, being extracts illustrative of medical. London: JM Dent & Sons.

Brodie, B. B., and Shore, P. A. (1957). A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 631–642.

Browning, R. A., Hoffmann, W. E., and Simonton, R. L. (1978). Changes in seizure susceptibility after intracerebral treatment with 5,7-dihydroxytryptamine: role of serotonergic neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 305, 437–456.

Buisson, A., Lakhmeche, N., Verrecchie, C., Plotkine, M., and Bonlu, R. G. (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *NeuroReport*, 4, 444–446.

Calik, I., Yayla, M., Cinar, I., Cadirci, E., Albayrak, A., Sirin, B., ... Halici, Z. (2020). LP44 exerts anti-ulcer effects via 5-hydroxytryptamine receptor 7 activation on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Inflammopharmacol*, 28, 893–902.

Campbell, I. L., Abraham, C. R., Masliah, E., Kemper, P., Inglis, J. D., Oldstone, M. B., and Mucke, L. (1993). Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(21), 10061–10065.

Carter, D., Champney, M., Hwang, B., and Eglen, R. M. (1995). Characterization of a postjunctional 5-HT receptor mediating relaxation of guinea-pig isolated ileum. *European journal of pharmacology*, 280(3), 243–250.

Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S.G. (2005). International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev*, 57(4), 397-409.

Chanrion, B., Mannoury la Cour, C., Bertaso, F., Lerner-Natoli, M., Freissmuth, M., Millan, M. J., ... Marin, P. (2007). Physical interaction between the serotonin transporter and neuronal nitric oxide synthase underlies reciprocal modulation of their activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(19), 8119–8124.

Chapin, E. M., and Andrade, R. (2001). A 5-HT₇ receptor-mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. II. Involvement of the hyperpolarization-activated current I(h). *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 297, 403–409.

Chen, L., Liu, X., Wang, H., and Qu, M. (2017). Gastrodin Attenuates Pentylentetrazole-Induced Seizures by Modulating the Mitogen-Activated Protein Kinase-Associated Inflammatory Responses in Mice. *Neuroscience bulletin*, 33(3), 264–272.

Chen, L., Yung, K. K., Chan, Y. S., and Yung, W. H. (2008). 5-HT excites globus pallidus neurons by multiple receptor mechanisms. *Neuroscience*, 151(2), 439–451.

Chen, Y. C., Zhu, G. Y., Wang, X., Shi, L., Du, T. T., Liu, D. F., ... Zhang, J. G. (2017). Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats. *Neurological research*, 39(12), 1103–1113.

Chien, C. C., and Su, M. J. (2015). 5-hydroxytryptamine has an endothelium-derived hyperpolarizing factor-like effect on coronary flow in isolated rat hearts. *Journal of biomedical science*, 22(1), 42.

Choi, J., Min, H. J., and Shin, J. S. (2011). Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *Journal of neuroinflammation*, 8, 135.

Choi, S. H., Choi, D. H., Song, K. S., Shin, K. H., and Chun, B. G. (2002). Zaprinast, an inhibitor of cGMP-selective phosphodiesterases, enhances the secretion of TNF- α and IL-1 β and the expression of iNOS and MHC class II molecules in rat microglial cells. *Journal of neuroscience research*, 67(3), 411–421.

Christopherson, K. S., Hillier, B. J., Lim, W. A., and Bredt, D. S. (1999). PSD-95 assembles a ternary complex with the N-methyl-D-aspartic acid receptor and a bivalent neuronal NO synthase PDZ domain. *The Journal of biological chemistry*, 274(39), 27467–27473.

Chu, D. C., Albin, R. L., Young, A. B., and Penney, J. B. (1990). Distribution and kinetics of GABAB binding sites in rat central nervous system: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, 34(2), 341–357.

Ciranna, L., and Catania, M. V. (2014). 5-HT₇ receptors as modulators of neuronal excitability, synaptic transmission and plasticity: physiological role and possible implications in autism spectrum disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 250.

Cockerell, O. C., and Shorvon, S. D. (1996). *Epilepsy Current. Concepts*, Current Medical Literature Ltd, London, pp. 1-13.

Compan, V., Zhou, M., Grailhe, R., Gazzara, R. A., Martin, R., Gingrich, J., ... Hen, R. (2004). Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(2), 412–419.

Coppola, G., Epifanio, G., and Auricchio, G. (2006). Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev*, 28(6), 358–65.

Corda, M. G., Orlandi, M., and Lecca, D. (1991). Pentylenetetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*, 40(2), 329–33.

- Correia, S. S., Liu, G., Jacobson, S., Bernier, S. G., Tobin, J. V., Schwartzkopf, ... Jones, J. E. (2021). The CNS-penetrant soluble guanylate cyclase stimulator CYR119 attenuates markers of inflammation in the central nervous system. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 213.
- Cossart, R., Bernard, C., and Ben-Ari, Y. (2005). Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. *Trends Neurosci*, 28(2), 108-15.
- Coşkun, A. (2011). Beynimizde çakan şimşekler, *Epilepsi. Bilim ve Teknik*, 522, 76-80.
- Cremer, C. M., Palomero-Gallagher, N., Bidmon, H. J., Schleicher, A., Speckmann, E. J., and Zilles, K. (2009). Pentylentetrazole-induced seizures affect binding site densities for GABA, glutamate and adenosine receptors in the rat brain. *Neuroscience*, 163(1), 490–499.
- Crepel, V., and Muller, C. (2015). Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Pharmacology*, 20, 83-88.
- Cule, J. (1973). The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. *Medical History*, 17(2), 214–215.
- Çetin, B., Köksal, G., Çelik, F., ve Topçu, M. (2013). Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(1), 27–34.
- Dabrowska, N., Joshi, S., Williamson, J., Lewczuk, E., Lu, Y., Oberoi, S., ... Kapur, J. (2019). Parallel pathways of seizure generalization. *Brain : a journal of neurology*, 142(8), 2336–2351.
- Dahlstroem, A., and Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, Suppl 232, 1-55.
- Davis, R. L., Sanchez, A. C., Lindley, D. J., Williams, S. C., and Syapin, P. J. (2005). Effects of mechanistically distinct NF-kappaB inhibitors on glial inducible nitric-oxide synthase expression. *Nitric oxide:biology and chemistry*, 12(4), 200–209.
- Davoudi, M., Shojaei, A., Palizvan, M.R., Javan, M., and Mirnajafi-Zadeh, J. (2013). Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylentetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy Res*, 106(1-2), 54-63.
- de las Casas-Engel, M., Domínguez-Soto, A., Sierra-Filardi, E., Bragado, R., Nieto, C., Puig-Kroger, ... Corbí, A. L. (2013). Serotonin skews human macrophage

polarization through HTR2B and HTR7. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 190(5), 2301–2310.

De Sarro, G., Di Paola, E.D., De Sarro, A., and Vidal, M. J. (1993). L-Arjinine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Euro J Pharmacol*, 230(2), 151–8.

De Simoni, M. G., Perego, C., Ravizza, T., Moneta, D., Conti, M., Marchesi, F., De Luigi, A., Garattini, S., and Vezzani, A. (2000). Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *The European journal of neuroscience*, 12(7), 2623–2633.

Dede, F., Karadenizli, S., Özsoy, Ö. D., Eraldemir, F. C., Şahin, D., and Ateş, N. (2017). The Effects of Adenosinergic Modulation on Cytokine Levels in a Pentylentetrazole-Induced Generalized Tonic-Clonic Seizure Model. *Neuroimmunomodulation*, 24(1), 54–59.

Deutch, A. Y., and Roth, R. H. (1999). Neurotransmitters. In: Zigmond ve ark. (Editörler). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press, 193–237.

Dey, A., Kang, X., Qiu, J., Du, Y., and Jiang, J. (2016). Anti-Inflammatory Small Molecules To Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside. *Trends in pharmacological sciences*, 37(6), 463–484.

Dhir, A. (2012). Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Current protocols in neuroscience*, Chapter 9, Unit9.37

Dhir, A., and Kulkarni, S. K. (2007). Involvement of L-Arjinine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of venlafaxine in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 31(4), 921–925.

Dickson, J. T. (1869) Matter and force considered in relation to mental and cerebral phenomena. *Journal of Mental Science*, 16, 217– 239

Ding, J. D., Burette, A., Nedvetsky, P. I., Schmidt, H. H., and Weinberg, R. J. (2004). Distribution of soluble guanylyl cyclase in the rat brain. *The Journal of comparative neurology*, 472(4), 437–448.

Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., and Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews*, 51(1), 7–61.

Doly, S., Fischer, J., Brisorgueil, M. J., Vergé, D., and Conrath, M. (2005). Pre- and postsynaptic localization of the 5-HT₇ receptor in rat dorsal spinal cord: immunocytochemical evidence. *The Journal of comparative neurology*, 490(3), 256–269.

- Domínguez-Soto, Á., Usategui, A., Casas-Engel, M. L., Simón-Fuentes, M., Nieto, C., Cuevas, V. D., ... Corbí, Á. L. (2017). Serotonin drives the acquisition of a profibrotic and anti-inflammatory gene profile through the 5-HT7R-PKA signaling axis. *Scientific reports*, 7(1), 14761.
- Dube, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T., and Baram, T. Z. (2005). Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of neurology*, 57(1), 152–155.
- Düzkalır, A. H., ve Özdoğan, S. (2014). Epilepsi cerrahisi. *Journal of Contemporary Medicine*, 4(3), 185-192.
- East, S. J., Batchelor, Am., and Garthwaite, J. (1991). Selective blockade of N-methyl-D-aspartate receptor function by the nitric oxide donor, nitroprusside. *Eur J Pharmacol*, 209, 119- 121.
- Ekonomou, A., and Angelatou, F. (1999). Upregulation of NMDA receptors in hippocampus and cortex in the pentylenetetrazol-induced "kindling" model of epilepsy. *Neurochem Res*, 24, 1515–1522.
- Engel, J. Jr., and International League Against Epilepsy (ILAE) (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803.
- Engelborghs, S., D'Hooge, R., and De Deyn, P.P. (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg*, 100(4); 201-213.
- Erta, M., Quintana, A., and Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International journal of biological sciences*, 8(9), 1254–1266.
- Esen, M., and Aygun, H. (2019). The effect of duloxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurol Res*, 41(4), 298-305
- Estévez, A. G., Spear, N., Manuel, S. M., Barbeito, L., Radi, R., and Beckman, J. S. (1998). Role of endogenous nitric oxide and peroxynitrite formation in the survival and death of motor neurons in culture. *Progress in brain research*, 118, 269–280.
- Eşkazan, E., and Onat, F. (2018). Antiepileptik İlaçlar. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*, 671-699.
- Ettinger, A. B. (1994). Structural causes of epilepsy. Tumors, cysts, stroke, and vascular malformations. *Neurologic clinics*, 12(1), 41–56.
- Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., and Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*, 139, 73–79.
- Ferrier, D. (1873). Experimental Researches in Cerebral Physiology and Pathology. *Journal of anatomy and physiology*, 8(Pt 1), 152–155.

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J.,... Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303.

Filakovszky, J., Gerber, K. and Bagdy, G. (1999). A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-d-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model, *Neuroscience Letters*, 261(1–2), 89-92.

Filakovszky, J., Kantor, S., Halasz, P., and Bagdy, G. (2001). 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem Int*, 38(7), 551–556.

Fischer, W., and Kittner, H. (1998). Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J Neural Transm*, 105(10-12), 1129-42.

Fisher, R. S., and Bonner, A. M. (2018). The revised definition and classification of epilepsy for neurodiagnostic technologists. *The Neurodiagnostic Journal*, 58(1), 1-10.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J.,...Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.

Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Peltola, J., Roulet, E., ...Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 522–530.

Foster, A. C., and Kemp, J. A. (2006). Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. *Current opinion in pharmacology*, 6(1), 7–17.

Francis, S. H., Busch, J. L., Corbin, J. D., and Sibley, D. (2010). cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacological reviews*, 62(3), 525–563.

Freret, T., Paizanis, E., Beaudet, G., Gusmao-Montaigne, A., Nee, G., ... Boulouard, M. (2014). Modulation of 5-HT₇ receptor: effect on object recognition performances in mice. *Psychopharmacology*, 231(2), 393–400.

Gariboldi, M., Tutka, P., Samanin, R., and Vezzani, A. (1996). Stimulation of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. *British journal of pharmacology*, 119(5), 813–818.

Garthwaite, J. (1991). Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends in neurosciences*, 14(2), 60–67.

Gastaut, H. (1970). Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 11(1), 102–113.

Gensert, J. M., and Ratan, R. R. (2006). The metabolic coupling of Arginine metabolism to nitric oxide generation by astrocytes. *Antioxidan Redox Signal*, 8(5-6), 919- 928. 116.

Gerber, K., Filakovszky, J., Halasz, P., and Bagdy, G. (1998). The 5-HT_{1A} agonist 8-OHDPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res*, 807(1–2), 243–245.

Gholipour, T., Ghasemi, M., Riazi, K., Ghaffarpour, M., and Dehpour, A. R. (2010). Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: modulation by nitric oxide. *Seizure*, 19(1), 17–22.

Gill, C. H., Soffin, E. M., Hagan, J. J., and Davies, C. H. (2002). 5-HT₇ receptors modulate synchronized network activity in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 42, 82–92.

Glass, J. D., Grossman, G. H., Farnbauch, L., and DiNardo, L. (2003). Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci*, 23, 7451–7460.

Godar, S. C., Fite, P. J., McFarlin, K. M., and Bortolato, M. (2016). The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 69, 90–100.

Goddard, G. V., McIntyre, D. C., and Leech, C. K. (1969) A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25, 295–330.

Godlevsky, L. S., Shandra, A. A., Oleinik, A. A., Vastyanov, R. S., Kostyushov, V. V., and Timchishin, O. L. (2002). TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. *Polish journal of pharmacology*, 54(6), 655–660.

Golechha, M., Sarangal, V., Bhatia, J., Chaudhry, U., Saluja, D., and Arya, D. S. (2014). Naringin ameliorates pentylentetrazol-induced seizures and associated oxidative stress, inflammation, and cognitive impairment in rats: possible mechanisms of neuroprotection. *Epilepsy & behavior*, 41, 98–102.

Graf, M., Jakus, R., Kantor, S., Levay, G., and Bagdy, G. (2004). Selective 5-HT_{1A} and 5 HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett*, 359(1–2), 45–48.

Gruol, D. L. (2015). IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*, 96(Pt A), 42–54.

- Gualda, L. B., Martins, G. G., Müller, B., Guimarães, F. S., and Oliveira, R. M. (2011). 5-HT_{1A} autoreceptor modulation of locomotor activity induced by nitric oxide in the rat dorsal raphe nucleus. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 44(4), 332–336.
- Guscott, M. R., Egan, E., Cook, G. P., Stanton, J. A., Beer, M. S., Rosahl, T. W., ..., P. H. (2003). The hypothermic effect of 5-CT in mice is mediated through the 5-HT₇ receptor. *Neuropharmacology*, 44(8), 1031–1037.
- Guseva, D., Wirth, A., and Ponimaskin, E. (2014). Cellular mechanisms of the 5-HT₇ receptor-mediated signaling. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 306.
- Gutman, G. A., and Chandy, K. G. (2005). International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev*, 57(4), 473–508.
- Haberny, K. A., Pou, S., Eccles, C. U. (1992). Potentiation of quinolinic acid-induced hippocampal lesions by inhibition of NO synthesis. *NeurosciLett*, 146(2), 187– 90.
- Hada, J., Kaku, T., Jiang, M. H., Morimoto, K., Hayashi, Y., and Nagai, K. (2000). Sodium nitroprusside-induced seizure and taurine release from rat hippocampus. *Amino acids*, 19(3-4), 547–559.
- Hagan, J. J., Price, G. W., Jeffrey, P., Deeks, N. J., Stean, T., Piper, D., ... Thomas, D. R. (2000). Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT₇ receptor antagonist. *British journal of pharmacology*, 130(3), 539–548.
- Hamon, M., Bourgoignie, S., El Mestikawy, S. and Goetz, C. (1984) In "Handbook of Neurochemistry", Ed. by A. Lajtha, Plenum Publ., New York, Vol. 6, 107-143.
- Han, D., Yamada, K., Senzaki, K., Xiong, H., Nawa, H., and Nabeshima, T. (2000). Involvement of nitric oxide in pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Journal of neurochemistry*, 74(2), 792–798.
- Harkin, A., Connor, T. J., Burns, M. P., and Kelly, J. P. (2004). Nitric oxide synthase inhibitors augment the effects of serotonin re-uptake inhibitors in the forced swimming test. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14(4), 274–281.
- Harkin, A., Connor, T. J., Walsh, M., St John, N., and Kelly, J. P. (2003). Serotonergic mediation of the antidepressant-like effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Neuropharmacology*, 44(5), 616–623.
- Harvey, B. H., Retief, R., Korff, A., and Wegener, G. (2006). Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT_{2A/C}-receptors. *Metabolic brain disease*, 21(2-3), 211–220.

Haspolat, S., Mihçi, E., Coşkun, M., Gümüslü, S., Ozben, T., and Yeğin, O. (2002). Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *Journal of child neurology*, 17(10), 749–751.

Hatini, P. G., and Commons, K. G. (2020). A 5-HT_{1D} -receptor agonist protects Dravet syndrome mice from seizure and early death. *The European journal of neuroscience*, 52(10), 4370–4374.

Hedlund, P. B., Danielson, P. E., Thomas, E. A., Slanina, K., Carson, M. J., and Sutcliffe, J. G. (2003). No hypothermic response to serotonin in 5-HT₇ receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(3), 1375–1380.

Heida, J. G., and Pittman, Q. J. (2005). Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia*, 46(12), 1906–1913.

Heneka, M. T., and Feinstein, D. L. (2001). Expression and function of inducible nitric oxide synthase in neurons. *Journal of neuroimmunology*, 114(1-2), 8–18.

Heydari, A., and Davoudi, S. (2017). The effect of sertraline and 8-OH-DPAT on the PTZ induced seizure threshold: Role of the nitrergic system. *Seizure*, 45, 119–124.

Hippocrate. (1849a). De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris: Baillière, 364.

Hofmann, F. (2020). The cGMP system: components and function. *Biological chemistry*, 401(4), 447–469.

Holmes, G. L., McKeever, M., and Adamson, M. (1987). Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Annals of neurology*, 21(3), 268–273.

Hoyer, D., Hannon, J. P., and Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 533-554.

Idzko, M., Panther, E., Stratz, C., Müller, T., Bayer, H., Zissel, G., ... Ferrari, D. (2004). The serotonergic receptors of human dendritic cells: identification and coupling to cytokine release. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 172(10), 6011–6019.

Ishibashi, T., Horisawa, T., Tokuda, K., Ishiyama, T., Ogasa, M., Tagashira, R., ... Nakamura, M. (2010). Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 334(1), 171–181.

Ishihara, K., Takahashi, N., Komoto, N., Yoshikawa, C., Fukumoto, S., Ide, S., ... Ozawa, K. (2013). Serotonergic modulation of neuronal activity in the nucleus

accumbens following repeated methamphetamine administration in rats. *Journal of pharmacological sciences*, 123(2), 140–146.

İçağasıoğlu, D. F. (2022). *Epilepsinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri*. Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi-3. Cilt, 2091.

Janssen, P., Prins, N. H., Meulemans, A. L., and Lefebvre, R. A. (2002). Pharmacological characterization of the 5-HT receptors mediating contraction and relaxation of canine isolated proximal stomach smooth muscle. *British journal of pharmacology*, 136(2), 321–329.

Jekabsone, A., Neher, J. J., Borutaite, V., and Brown, G. C. (2007). Nitric oxide from neuronal nitric oxide synthase sensitizes neurons to hypoxia-induced death via competitive inhibition of cytochrome oxidase. *J. Neurochem*, 103, 346–356.

Jobe, P. C., Mishra, P. K., Ludvig, N., and Dailey, J. W. (1991). Scope and contribution of genetic models to an understanding of the epilepsies. *Critical reviews in neurobiology*, 6(3), 183–220.

Jobst, B. C., Darcey, T. M., Thadani, V. M., and Roberts, D. W. (2010). Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 51 Suppl 3, 88–92.

Johnson-Farley, N. N., Kertesz, S. B., Dubyak, G. R., and Cowen, D. S. (2005). Enhanced activation of Akt and extracellular-regulated kinase pathways by simultaneous occupancy of Gq-coupled 5-HT_{2A} receptors and Gs-coupled 5-HT_{7A} receptors in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*, 92(1), 72–82.

Jong, M. Rho., and Carl, E. (2006). *Stafstrom Neurophysiology of Epilepsy*. In: *Pediatric Neurology Principles and Practice*, 4th Ed., Philadelphia: Moby Elsevier Company, 991-1007

Kadowaki, M., Kuramoto, H., and Kuwahara, A. (1999). Morphological relationship between serotonergic neurons and nitrergic neurons for electrolytes secretion in the submucous plexus of the guinea pig distal colon. *Brain research*, 831(1-2), 288–291.

Kalia, L. V, Kalia, S. K., and Salter, M.W. (2008). NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol*, 7(8), 742-55.

Kalla, R., Bohatschek, M., Kloss, C. U., Krol, J., Von Maltzan, X., and Raivich, G. (2003). Loss of microglial ramification in microglia-astrocyte cocultures: involvement of adenylate cyclase, calcium, phosphatase, and Gi-protein systems. *Glia*, 41(1), 50–63.

Kanarek, N., London, N., Schueler-Furman, O., and Ben-Neriah, Y. (2010). Ubiquitination and degradation of the inhibitors of NF-kappaB. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(2), a000166.

Kaplan, D. I., Isom, L. L., and Petrou, S. (2016). Role of Sodium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(6), a022814.

Karler, R., Murphy, V., Calder, L. D., and Turkanis, S. A. (1989). Pentylentetrazol kindling in mice. *Neuropharmacology*, 28(8), 775–780.

Katsel, P., Byne, W., Roussos, P., Tan, W., Siever, L., and Haroutunian, V. (2011). Astrocyte and glutamate markers in the superficial, deep, and white matter layers of the anterior cingulate gyrus in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1171–1177.

Kema, I. P., de Vries, E. G., and Muskiet, F. A. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications*, 747(1-2), 33–48.

Kim, H. W., Chang, Y. C., Chen, M., Rapoport, S. I., and Rao, J. S. (2009). Chronic NMDA administration to rats increases brain pro-apoptotic factors while decreasing anti-Apoptotic factors and causes cell death. *BMC neuroscience*, 10, 123.

Kobayashi, K., Endoh, F., Ohmori, I., and Akiyama, T. (2020). Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain & development*, 42(1), 2–5.

Kobe, F., Guseva, D., Jensen, T. P., Wirth, A., Renner, U., Hess, D., ...Ponimaskin, E. (2012). 5-HT7R/G12 signaling regulates neuronal morphology and function in an age-dependent manner. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(9), 2915–2930.

Kostic, D., Carlson, R., Henke, D., Rohn, K., and Tipold, A. (2019). Evaluation of IL-1 β levels in epilepsy and traumatic brain injury in dogs. *BMC neuroscience*, 20(1), 29.

Köhling, R., and Wolfart, J. (2016). Potassium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(5), a022871.

Krass, M., Wegener, G., Vasar, E., and Volke, V. (2011). The antidepressant action of imipramine and venlafaxine involves suppression of nitric oxide synthesis. *Behavioural brain research*, 218(1), 57–63.

Kullmann, D. M., Ruiz, A., Rusakov, D. M., Scott, R., Semyanov, A., and Walker, M. C. (2005). Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: where and why?. *Progress in biophysics and molecular biology*, 87(1), 33–46.

Labat, R. (1951). *Traité Akkadien de Diagnostics et Pronostics médicaux*. Paris

Lacaille, J. C., Mueller, A. L., Kunkel, D. D., and Schwartzkroin, P. A. (1987). Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J Neurosci*, 7(7), 1979.

Ladino, L. D., Rizvi, S., and Téllez-Zenteno, J. F. (2016). Epilepsy through the ages: An artistic point of view. *Epilepsy and Behavior*, 57, 255–264.

Lawrence, J. J., Grinspan, Z. M., and McBain, C. J. (2004) . Quantal transmission at mossy fibre targets in the CA3 region of the rat hippocampus. *J Physiol*, 554(1), 175-93

Lawrence, J. J., and McBain, C. J. (2003). Interneuron diversity series: containing the detonation--feedforward inhibition in the CA3 hippocampus. *Trends Neurosci*, 26(11), 631-40.

Lazarova, M., Bendotti, C., and Samanin, R. (1983). Studies on the role of serotonin in different regions of the rat central nervous system on pentylenetetrazol-induced seizures and the effect of di-n-propylacetate. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 322(2), 147–152.

Leander, J. D. (1992). Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine, and ameltolide (LY201116). *Epilepsia*, 33(3), 573–576.

Léger, L., Charnay, Y., Burlet, S., Gay, N., Schaad, N., Bouras, C., and Cespuglio, R. (1998). Comparative distribution of nitric oxide synthase- and serotonin-containing neurons in the raphe nuclei of four mammalian species. *Histochemistry and cell biology*, 110(5), 517–525.

Lehtimäki, K. A., Keränen, T., Palmio, J., Mäkinen, R., Hurme, M., Honkaniemi, J., and Peltola, J. (2007). Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 116(4), 226–230.

Levin, S. G., and Godukhin, O. V. (2017). Modulating Effect of Cytokines on Mechanisms of Synaptic Plasticity in the Brain. *Biochemistry. Biokhimiia*, 82(3), 264–274.

Li, G., Bauer, S., Nowak, M., Norwood, B., Tackenberg, B., Rosenow, F., Knake, S.,...Hamer, H. M. (2011). Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 20(3), 249–256.

Liu, C., Wen, Y., Huang, H., Lin, W., Huang, M., Lin, R., and Ma, Y. (2019). Over-expression of 5-HT6 Receptor and Activated Jab-1/p-c-Jun Play Important Roles in Pilocarpine-Induced Seizures and Learning-Memory Impairment. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 67(3), 388–399.

Liu, G., Slater, N., and Perkins, A. (2017). Epilepsy: Treatment Options. *American family physician*, 96(2), 87–96.

Lovenberg, T. W., Baron, B. M., de Lecea, L., Miller, J. D., Prosser, R. A., Rea, ...Siegel, B. W. (1993). A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-

HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron*, 11(3), 449–458.

Lowenstein, C. J., Dinerman, J. L., and Snyder, S. H. (1994). Nitric oxide. A physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 120, 227–37.

Löscher W. (1984). Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs. A review. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 6(9), 531–547.

Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359–368.

Lu, W., Chen, G., and Cheng, J. S. (1998). *Sheng li xue bao* : [Acta physiologica Sinica], 50(5), 507–513.

Lu, Y., Simpson, K. L., Weaver, K. J., and Lin, R. C. (2010). Coexpression of serotonin and nitric oxide in the raphe complex: cortical versus subcortical circuit. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, 293(11), 1954–1965.

Luthman, J., and Humpel, C. (1997). Pentylentetrazol kindling decreases N-methyl-D-aspartate and kainate but increases gamma-aminobutyric acid-A receptor binding in discrete rat brain areas. *Neuroscience letters*, 239(1), 9–12.

Lüttjohann, A., Fabene, P. F., and van Luijckelaar, G. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & behavior*, 98(5), 579–586.

Macdonald, R. L., and Barker, J. L. (1977). Pentylentetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature*, 267(5613), 720–721.

Macdonald, R. L., and Olsen, R. W. (1994). GABAA receptor channels. *Annual review of neuroscience*, 17, 569–602.

Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K., and Diamantis, A. (2010). Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior*, 17(1), 103–108.

Maguire, J., and Mody, I. (2008). GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Neuron*, 59(2), 207–213.

Magyar, J., Rusznák, Z., Harasztosi, C., Körtvély, A., Pacher, P., Bányász, T.,... Kecskeméti, V. (2003). Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *International journal of molecular medicine*, 11(4), 535–542.

Mahé, C., Loetscher, E., Dev, K. K., Bobirnac, I., Otten, U., and Schoeffer, P. (2005). Serotonin 5-HT₇ receptors coupled to induction of interleukin-6 in human microglial MC-3 cells. *Neuropharmacology*, 49(1), 40–47.

Maia, G. H., Brazete, C. S., Soares, J. I., Luz, L. L., and Lukoyanov, N. V. (2017). Serotonin depletion increases seizure susceptibility and worsens neuropathological outcomes in kainate model of epilepsy. *Brain research bulletin*, 134, 109–120.

Manford, M., Fish, D. R., and Shorvon, S. D. (1996). An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain : a journal of neurology*, 119 (Pt 1), 17–40.

Marangoz, C. (1996). Nitrik Oksit ve Deneyisel Epilepsi. *O.M.Ü Tıp Dergisi*, 13(3), 165- 183.

Marin, J., and Rodríguez-Martínez, M. A. (1997). Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions, *Pharmacol Ther*, 75(2), 111- 34.

Marin, P., and Dityatev, A. (2017). 5-HT₇ receptor shapes spinogenesis in cortical and striatal neurons: An Editorial Highlight for 'Serotonin 5-HT₇ receptor increases the density of dendritic spines and facilitates synaptogenesis in forebrain neurons'. *Journal of neurochemistry*, 141(5), 644–646.

Martín-Cora, F. J., and Pazos, A. (2004). Autoradiographic distribution of 5-HT₇ receptors in the human brain using [3H]mesulergine: comparison to other mammalian species. *British journal of pharmacology*, 141(1), 92–104.

Mason, C. R., and Cooper, R. M. (1972) A permanent change in convulsive threshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylenetetrazol. *Epilepsia*, 13, 663–67.

McCrohan, C. R., and Gillette, R. (1988). Enhancement of cyclic AMP-dependent sodium current by the convulsant drug pentylenetetrazol. *Brain research*, 452(1-2), 21–27.

Michaelson, I. A., and Whittaker, V. P. (1963). The subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in guinea pig brain. *Biochemical Pharmacology*, 12 (2), 203-211.

Millan, M. J. (2006). Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & therapeutics*, 110(2), 135–370.

Miller, K. J., and Gonzalez, H. A. (1998). Serotonin 5-HT_{2A} receptor activation inhibits cytokine-stimulated inducible nitric oxide synthase in C6 glioma cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 861, 169–173.

Miller, P. S., and Aricescu, A. R. (2014). Crystal structure of a human GABA_A receptor. *Nature*, 512(7514), 270-5.

Milligan, C. J., Buckley, N. J., Garret, M., Deuchars, J., and Deuchars, S. A. (2004). Evidence for inhibition mediated by coassembly of GABAA and GABAC receptor subunits in native central neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(33), 7241–7250.

Mintz, I. M., and Bean, B. P. (1993). GABAB receptor inhibition of P-type Ca²⁺ channels in central neurons. *Neuron*, 10(5), 889–898.

Mirski, M. A., Ziai, W. C., Chiang, J., Hinich, M., and Sherman, D. (2009). Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure*, 18(1), 64–70.

Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., and Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(3), 187–199.

Mollace, V., Bagetta, G., and Nistico, G. (1991). Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*, 2(5), 269–72.

Mombereau, C., Kaupmann, K., Gassmann, M., Bettler, B., van der Putten, H., and Cryan, J. F. (2005). Altered anxiety and depression-related behaviour in mice lacking GABAB(2) receptor subunits. *Neuroreport*, 16(3), 307–310.

Monsma, F. J., Jr, Shen, Y., Ward, R. P., Hamblin, M. W., and Sibley, D. R. (1993). Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic. *Mol. Pharmacol*, 43, 320–327.

Monti, J. M., Leopoldo, M., and Jantos, H. (2014). Systemic administration and local microinjection into the central nervous system of the 5-HT(7) receptor agonist LP-211 modify the sleep-wake cycle in the rat. *Behavioural brain research*, 259, 321–329.

Moriyama, N., Taniguchi, M., Miyano, K., Miyoshi, M., and Watanabe, T. (2006). ANP inhibits LPS-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing NF-kappaB and AP-1 activations. *Biochemical and biophysical research communications*, 350(2), 322–328.

Morris, S. M., and Billiar, T. R. (1994). New Insights into the Regulation of Inducible Nitric-Oxide Synthesis. *Am J Physiol*, 266(6), 829–839.

Muke, S., Kaikini, A., Peshattiwar, V., Bagle, S., Dighe, V., and Sathaye, S. (2018). Neuroprotective Effect of Coumarin Nasal Formulation: Kindling Model Assessment of Epilepsy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 992.

Muller, C. P., and Jacobs, B. (2009). *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Elsevier Science, United States of America, 836 pp.

Mumtaz, F., Rashki, A., Imran Khan, M., Shadboorestan, A., Abdollahi, A., Ghazi-Khansari, M., ... Dehpour, A. R. (2022). Neuroprotective effect of sumatriptan in pentylenetetrazole-induced seizure is mediated through N-methyl-D-aspartate/nitric oxide and cAMP response element-binding protein signaling pathway. *Fundamental & clinical pharmacology*, 36(2), 250–261.

Mumtaz, F., Shafaroodi, H., Nezamoleslami, S., Zubair, M., Sheibani, M., Nikoui, V., ... Dehpour, A. R. (2020). Involvement of nNOS, and $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, and $\beta 2$ Subunits of Soluble Guanylyl Cyclase Genes Expression in Anticonvulsant Effect of Sumatriptan on Pentylenetetrazole-Induced Seizure in Mice. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 19(4), 181–192.

Muneoka, K. T., and Takigawa, M. (2003). 5-Hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) receptor immunoreactivity-positive 'stigmoid body'-like structure in developing rat brains. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 21(3), 133–143.

Nandhakumar, J., Ernest, V., and Tyagi, M. G. (2011) Evaluation of Seizure Activity After Phospho-diesterase Inhibition (BRL 50481) with Guanylate Cyclase Activation (A-350619) and Inhibition (Methylene blue) in Animal Models of Epilepsy. *J Neurol Neurophysiol* 2,110.

Naumenko, V. S., Popova, N. K., Lacivita, E., Leopoldo, M., and Ponimaskin, E. G. (2014). Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders. *CNS neuroscience & therapeutics*, 20(7), 582–590.

Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., and Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5), 883–890.

Noachtar, S., and Peters, A. S. (2009). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav*, 15(1), 2–9.

Núñez-Ochoa, M. A., Chiprés-Tinajero, G. A., and Medina-Ceja, L. (2021). Evaluation of the hippocampal immunoreactivity of the serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT₂ and 5-HT₇ receptors in a pilocarpine temporal lobe epilepsy rat model with fast ripples. *Neuroreport*, 32(4), 306–311.

O'Dell, L. E., Kreifeldt, M. J., George, F. R., and Ritz, M. C. (2000). The role of serotonin₂ receptors in mediating cocaine-induced convulsions. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 65(4), 677–681.

Okere, C. O., and Waterhouse, B. D. (2006). Activity-dependent heterogeneous populations of nitric oxide synthase neurons in the rat dorsal raphe nucleus. *Brain Res*. 1086, 117–132.

Osborne, J. P., Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, ...O'Callaghan, F. J. (2010). The underlying etiology of infantile spasms (West

syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, 51(10), 2168–2174.

Osonoe, K., Mori, N., Suzuki, K., and Osonoe, M. (1994). Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Brain Res*, 663, 338–340.

Otmakhova, N. A., Lewey, J., Asrican, B., and Lisman, J. E. (2005). Inhibition of perforant path input to the CA1 region by serotonin and noradrenaline. *J. Neurophysiol*, 94, 1413 – 1422.

Ozdemir, E. (2017). The pathophysiological role of serotonin receptor systems in opioid analgesia and tolerance. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6(2), 217-228.

Oztas, B., Sahin, D., Kir, H., Eraldemir, F. C., Musul, M., Kuskay, S., and Ates, N. (2017). The effect of leptin, ghrelin, and neuropeptide-Y on serum Tnf- α , Il-1 β , Il-6, Fgf-2, galanin levels and oxidative stress in an experimental generalized convulsive seizure model. *Neuropeptides*, 61, 31–37.

Pack, A. M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(2), 306–321.

Parsons, L. H., Kerr, T. M., and Tecott, L. H. (2001). 5-HT(1A) receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission. *Journal of neurochemistry*, 77(2), 607–617.

Parsons, L. M. (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *Epilepsy*, 36, 11.

Pasini, A., Tortorella, A., and Gale, K. (1996). The anticonvulsant action of fluoxetine in substantia nigra is dependent upon endogenous serotonin. *Brain research*, 724(1), 84–88.

Patel, D. C., Wallis, G., Dahle, E. J., McElroy, P. B., Thomson, K. E., Tesi, R. ... Wilcox, K. S. (2017). Hippocampal TNF α Signaling Contributes to Seizure Generation in an Infection-Induced Mouse Model of Limbic Epilepsy. *eNeuro*, 4(2), 0105-17.2017.

Payandemehr, B., Bahremand, A., Rahimian, R., Ziai, P., Amouzegar, A., Sharifzadeh, M., and Dehpour, A. R. (2012). 5-HT(3) receptor mediates the dose-dependent effects of citalopram on pentylenetetrazole-induced clonic seizure in mice: involvement of nitric oxide. *Epilepsy research*, 101(3), 217–227.

Pearl, P. L. (2016). Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. *Seminars in pediatric neurology*, 23(2), 158–166.

Pearl, P. L. (2018). Epilepsy Syndromes in Childhood. Continuum (Minneapolis, Minn.), 24(1, Child Neurology), 186–209.

Peker, S., ve Bayraklı, F. (2008). Epilepsi tedavisinde radyocerrahi uygulaması. Epilepsi, 14(3), 198-206.

Peltola, J., Palmio, J., Korhonen, L., Suhonen, J., Miettinen, A., Hurme, M.,... Keränen, T. (2000). Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. Epilepsy research, 41(3), 205–211.

Penix, L. P., Davis, W., and Subramaniam, S. (1994). Inhibition of NO synthase increases the severity of kainic acid induced seizures in rodents. Epilepsy Res, 18, 177–184.

Pericic, D., and Svob Strac, D. (2007). The role of 5-HT(7) receptors in the control of seizures. Brain research, 1141, 48–55.

Perucca, P., Scheffer, I. E., and Kiley, M. (2018). The management of epilepsy in children and adults. The Medical journal of Australia, 208(5), 226–233.

Pifarré, P., Prado, J., Giralt, M., Molinero, A., Hidalgo, J., and Garcia, A. (2010). Cyclic GMP phosphodiesterase inhibition alters the glial inflammatory response, reduces oxidative stress and cell death and increases angiogenesis following focal brain injury. Journal of neurochemistry, 112(3), 807–817.

Pintor, M., Mefford, I. N., Hutter, I., Pocotte, S. L., Wyler, A. R., and Nadi, N. S. (1990). Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine hydroxylase activity in the human epileptic temporal cortex. Synapse (New York, N.Y.), 5(2), 152–156.

Pouzet, B. (2002). SB-258741: a 5-HT7 receptor antagonist of potential clinical interest. CNS drug reviews, 8(1), 90–100.

Prasad, S., Ponimaskin, E., and Zeug, A. (2019). Serotonin receptor oligomerization regulates cAMP-based signaling. Journal of cell science, 132(16), jcs230334.

Prast, H., and Philippu, A. (2001). Nitric oxide as modulator of neuronal function. Progress in neurobiology, 64(1), 51–68.

Prediville, S., and Gale, K. (1993). Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. Epilepsia, 34(2), 381–384.

Prins, N. H., Briejer, M. R., Van Bergen, P. J., Akkermans, L. M., and Schuurkes, J. A. (1999). Evidence for 5-HT7 receptors mediating relaxation of human colonic circular smooth muscle. British journal of pharmacology, 128(4), 849–852.

Probert, L., Akassoglou, K., Kassiotis, G., Pasparakis, M., Alexopoulou, L., and Kollias, G. (1997). TNF-alpha transgenic and knockout models of CNS inflammation and degeneration. *Journal of neuroimmunology*, 72(2), 137–141.

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). *Epilepsia*, 30, 389-99.

Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). *Epilepsia*, 22(4), 489–501.

Przewlocka, B., Lason, W., Machelska, H., and Przewlocki, R. (1994). The effects of cocaine-induced seizures on the proenkephalin mRNA level in the mouse hippocampus: a possible involvement of the nitric oxide pathway. *Neurosci Lett*, 168(1-2), 81- 84.

Pun, R. Y., Rolle, I. J., Lasarge, C. L., Hosford, B. E., Rosen, J. M., Uhl, J. D., ...Danzer, S. C. (2012). Excessive activation of mTOR in postnatally generated granule cells is sufficient to cause epilepsy. *Neuron*, 75(6), 1022–1034.

Purpura, D. P., Penry, J. K., Tower, D., Woodbury, D. M., and Walter, R. (1972). *Experimental Models of Epilepsy—A Manual for the Laboratory Worker*. New York: Raven Press.

Putnam, T. J., and Merritt, H. H. (1937). Experimental Determination of the Anticonvulsant Properties of Some Phenyl Derivatives. *Science (New York, N.Y.)*, 85(2213), 525–526.

Quintero-Villegas, A., Álvarez-Manzo, HS., Bernal-Mondragón, C., Guevara-Guzmán, R., and Valenzuela-Almada, MOA. (2018). *SciFed journal of Alzheimer's and dementia*, 1, 1–10.

Rahimi, N., Sadeghzadeh, M., Javadi-Paydar, M., Heidary, M. R., Jazaeri, F., and Dehpour, A. R. (2014). Effects of D-penicillamine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: involvement of nitric oxide/NMDA pathways. *Epilepsy & behavior : E&B*, 39, 42–47.

Rajakulendran, S., and Hanna, M. G. (2016). The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(1), a022723.

Ramani, R. (2008). Vagus nerve stimulation therapy for seizures. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 20(1), 29–35.

Rana, A., and Musto, A. E., (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 15(1):144.

- Rao, J. S., Ertley, R. N., Rapoport, S. I., Bazinet, R. P., and Lee, H. J. (2007). Chronic NMDA administration to rats up-regulates frontal cortex cytosolic phospholipase A2 and its transcription factor, activator protein-2. *Journal of neurochemistry*, 102(6), 1918–1927.
- Rapôso, C., Luna, R. L., Nunes, A. K., Thomé, R., and Peixoto, C. A. (2014). Role of iNOS-NO-cGMP signaling in modulation of inflammatory and myelination processes. *Brain research bulletin*, 104, 60–73.
- Rapport, M. M., Green, A. A., and Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *The Journal of biological chemistry*, 176(3), 1243–1251.
- Ravizza, T., Gagliardi, B., Noé, F., Boer, K., Aronica, E., and Vezzani, A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, 29(1), 142–160.
- Reid, C. A., Berkovic, S. F., and Petrou, S. (2009). Mechanisms of human inherited epilepsies. *Progress in Neurobiology*, 87(1), 41–57.
- Renner, U., Zeug, A., Woehler, A., Niebert, M., Dityatev, A., Dityateva, G., ...Ponimaskin, E. G. (2012). Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking. *Journal of cell science*, 125(Pt 10), 2486–2499.
- Reynolds, E. H. (2001). Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. *Lancet*, 358(9281), 575–577.
- Richard, D. M., Dawes, M. A., Mathias, C. W., Acheson, A., Hill-Kapturczak, N., and Dougherty, D. M. (2009). L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International journal of tryptophan research : IJTR*, 2, 45–60.
- Roberts, C., Thomas, D. R., Bate, S .T., and Kew, J. N. (2004b). GABAergic modulation of 5-HT7 receptor-mediated effects on 5-HT efflux in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology* 46, 935–941.
- Rocha, L., Ackermann, R. F., and Engel, J., Jr (1996). Chronic and single administration of pentylentetrazol modifies benzodiazepine receptor-binding: an autoradiographic study. *Epilepsy research*, 24(2), 65–72.
- Rogawski, M. A. (2013). AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, (197), 9–18.
- Rogawski, M.A., and Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.*, 5(7):553-64.

Romano, E., Ruocco, L. A., Nativio, P., Lacivita, E., Ajmone-Cat, M. A., Boatto, G., ...Adriani, W. (2014). Modulatory effects following subchronic stimulation of brain 5-HT7-R system in mice and rats. *Reviews in the neurosciences*, 25(3), 383–400.

Rondouin, G., Bockaert, I., and Lerner-Natoli, M. (1993). L-Nitroarginine, an inhibitor of NO synthase, dramatically worsens limbic epilepsy in rats. *NeuroReport*, 4: 1187–1190.

Roy, A., Fung, Y. K., Liu, X., and Pahan, K. (2006). Up-regulation of microglial CD11b expression by nitric oxide. *The Journal of biological chemistry*, 281(21), 14971–14980.

Ruat, M., Traiffort, E., Leurs, R., Tardivel-Lacombe, J., Diaz, J., Arrang, J. M., and Schwartz, J. C. (1993). Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(18), 8547–8551.

Rudolph, U., and Möhler, H. (2004). Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 44, 475–498.

Ryan, K., Backos, D. S., Reigan, P., and Patel, M. (2012). Post-translational oxidative modification and inactivation of mitochondrial complex I in epileptogenesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(33), 11250–11258.

Ryan, N. M., and Isbister, G. K. (2015). Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(6), 545–550.

Saha, L., and Chakrabarti, A. (2014). Understanding the anti-kindling role and its mechanism of Resveratrol in Pentylenetetrazole induced-kindling in a rat model. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 120, 57–64.

Saha, R. N., and Pahan, K. (2006). Regulation of inducible nitric oxide synthase gene in glial cells. *Antioxidants & redox signaling*, 8(5-6), 929–947.

Sahin, B., Özdemir, E., Taskiran, A. Ş. , Gümüş, E. and Ergül, M. (2019). Investigation of anti-epileptic mechanisms of 5HT1A receptor with pentylenetetrazole induced epilepsy model in rats . *Cumhuriyet Medical Journal* , 41 (3) , 490-499.

Salgado, D., and Alkadhi, K. A. (1995). Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain research*, 669(2), 176–182.

Samarajeewa, A., Goldemann, L., Vasefi, M. S., Ahmed, N., Gondora, N., Khanderia, C.,... Beazely, M. A. (2014). 5-HT7 receptor activation promotes an

increase in TrkB receptor expression and phosphorylation. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 391.

Sayyah, M., Beheshti, S., Shokrgozar, M. A., Eslami-far, A., Deljoo, Z., Khabiri, A. R., and Haeri Rohani, A. (2005). Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats. *Experimental neurology*, 191(1), 145–153.

Schachter, S. C. (1995). Update in the treatment of epilepsy. *Comprehensive therapy*, 21(9), 473–479.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.

Schuman, E. M., and Madison, D. V. (1994). Nitric oxide and synaptic function. *Ann Rev Neurosci*, 17: 153- 183.

Schünzel, G., Wolf, G., Pomrenke, U., Pomrenke, C., and Schmidt, W. (1992). Pentylentetrazol kindling and factors of glutamate transmitter metabolism in rat hippocampus. *Neuroscience*, 49(2), 365–371.

Scorza, C. A., Marques, M. J. G., Gomes da Silva, S., Naffah-Mazzacoratti, M. D. G., Scorza, F. A., and Cavalheiro, E. A. (2018). Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent *Proechimys*, an animal model resistant to epileptogenesis. *Neuroscience letters*, 668, 169–173.

Scott, T. (2012). *Basic Neurochemistry Principles of molecular cellular and medical neurobiology*, eight edition, Elsevier Inc, 300-301.

Serdaroğlu, A., Ozkan, S., and Aydin, K. (2004). Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*, 19(4):271-4.

Shandra, A. A., Godlevsky, L. S., Vastyanov, R. S., and Oleinik, A. A., Konovalenko, V. L., Rapoport, E. N., and Korobka, N. N. (2002). The role of TNF-alpha in amygdala kindled rats. *Neuroscience research*, 42(2), 147–153.

Sheldon, P. W., and Aghajanian, G. K. (1990). Serotonin (5-HT) induces IPSPs in pyramidal layer cells of rat piriform cortex: evidence for the involvement of a 5-HT₂-activated interneuron. *Brain research*, 506(1), 62–69.

Sheng, W., Zong, Y., Mohammad, A., Ajit, D., Cui, J., Han, D., ... Sun, G. Y. (2011). Pro-inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce changes in cell morphology, and upregulation of ERK1/2, iNOS and sPLA₂-IIA expression in astrocytes and microglia. *Journal of neuroinflammation*, 8, 121.

Sieghart, W. (2006). Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. *Adv Pharmacol*, 54, 231-63.

Simeone, T. A., Wilcox, K. S., and White, H. S. (2006). Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*, 50(7), 845-57.

Simpson, K. L., Waterhouse, B. D., and Lin, R. C. (2003). Differential expression of nitric oxide in serotonergic projection neurons: neurochemical identification of dorsal raphe inputs to rodent trigeminal somatosensory targets. *The Journal of comparative neurology*, 466(4), 495–512.

Singh, A. and Trevick, S. (2016). The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurologic Clinics*, 34, 837-847.

Singh, N., Saha, L., Kumari, P., Singh, J., Bhatia, A., Banerjee, D., and Chakrabarti, A. (2019). Effect of dimethyl fumarate on neuroinflammation and apoptosis in pentylenetetrazol kindling model in rats. *Brain research bulletin*, 144, 233–245.

Singhi, P. (2011). Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental medicine and child neurology*, 53(7), 600–609.

Sinha, S., Patil, S. A., Jayalekshmy, V., and Satishchandra, P. (2008). Do cytokines have any role in epilepsy?. *Epilepsy research*, 82(2-3), 171–176.

Smith, C., Toohey, N., Knight, J. A., Klein, M. T., and Teitler, M. (2011). Risperidone-induced inactivation and clozapine-induced reactivation of rat cortical astrocyte 5-hydroxytryptamine₇ receptors: evidence for in situ G protein-coupled receptor homodimer protomer cross-talk. *Molecular pharmacology*, 79(2), 318–325.

So, E. L. (2006). Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(4), 353–357.

Soga, F., Katoh, N., Inoue, T., and Kishimoto, S. (2007). Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis. *The Journal of investigative dermatology*, 127(8), 1947–1955.

Sonar, S., and Lal, G. (2015). Role of Tumor Necrosis Factor Superfamily in Neuroinflammation and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 6, 364.

Spatola, M., and Dalmau, J. (2017). Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current opinion in neurology*, 30(3), 345–353.

Stafstrom, C. E., and Carmant, L. (2015). Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(6), a022426.

Stafstrom, C. E. (2007). Persistent sodium current and its role in epilepsy, *Epilepsy Curr.*, 7(1):15-22.

Stafstrom, C. E., and Rho, J. M. (2012). Neurophysiology of seizures and epilepsy. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, eds, *Swaiman's Pediatric Neurology*. 5th ed. Minneapolis, MN: Elsevier Saunders; 711-27.

Statnick, M. A., Maring-Smith, M. L., and Clough, R. W. (1996). Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci*, 59(21),1763-71.

Stellwagen, D., Beattie, E. C., Seo, J. Y., and Malenka, R. C. (2005). Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(12), 3219–3228.

Sahin, B., Ozdemir, E., Gumus, E., Ergul, M., and Taskiran, A. S. (2022). The 5-HT7 receptor antagonist SB-269970 alleviates seizure activity and downregulates hippocampal c-Fos expression in pentylenetetrazole-induced kindled rats. *Neurological research*, 44(9), 786–796.

Tagliaferro, P., Ramos, A. J., López-Costa, J. J., López, E. M., Saavedra, J. P., and Brusco, A. (2001). Increased nitric oxide synthase activity in a model of serotonin depletion. *Brain research bulletin*, 54(2), 199–205.

Taskiran, A. S., Ozdemir, E., Gumus, E., and Ergul, M. (2020). The effects of salmon calcitonin on epileptic seizures, epileptogenesis, and postseizure hippocampal neuronal damage in pentylenetetrazole-induced epilepsy model in rats. *Epilepsy & behavior : E&B*, 113, 107501.

Taskiran, M., Tasdemir, A., Ayyildiz, N., Ayyildiz, M., and Agar, E. (2019). The effect of serotonin on penicillin-induced epileptiform activity. *The International journal of neuroscience*, 129(7), 687–697.

Tawfik, M. K., and Makary, S. (2017). 5-HT7 receptor antagonism (SB-269970) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via downregulating oxidative burden and inflammatory cascades and ameliorating collagen deposition: Comparison to tergeride. *European journal of pharmacology*, 814, 114–123.

Uzbay, Tayfun., and Oglesby, I., M. W. (2001). Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 25(1), 43–52.

Tecott, L. H., Sun, L. M., Akana, S. F., Strack, A. M., Lowenstein, D. H., Dallman, M. F., and Julius, D. (1995). Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*, 374(6522), 542–546.

Temp, F. R., Marafija, J. R., Milanesi, L. H., Duarte, T., Rambo, L. M., Pillat, M. M., and Mello, C. F. (2017). Cyclooxygenase-2 inhibitors differentially attenuate pentylenetetrazol-induced seizures and increase of pro-and anti-inflammatory

cytokine levels in the cerebral cortex and hippocampus of mice. *European journal of pharmacology*, 810, 15–25.

Teunissen, C., Steinbusch, H., Markerink-van Ittersum, M., Koesling, D., and de Vente, J. (2001). Presence of soluble and particulate guanylyl cyclase in the same hippocampal astrocytes. *Brain research*, 891(1-2), 206–212.

Theodore, H. W., and Porter, R. J. (2001). *Epilepsi* (3.baskı). (Ekmekçi H, Çalıyurt O, Çev.). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi.

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., and Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet* (London, England), 393(10172), 689–701.

Thomas, P., Beamanoir, A., Genton, P., Dolisi, C., and Chatel, M. (1992). “De novo” absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*, 42: 104- 110.

Tokarski, K., Kusek, M., and Hess, G. (2012). Repeated blockade of 5-HT7 receptors depresses glutamatergic transmission in the rat frontal cortex. *J. Physiol, Pharmacol.* 63, 173–177.

Tokarski, K., Zahorodna, A., Bobula, B., and Hess, G. (2003). 5-HT7 receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Res*, 993, 230–234.

Tokarski, K., Kusek, M., and Hess, G. (2011). 5-HT7 receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area. *J. Physiol.Pharmacol*, 62, 535–540.

Tonini, M., Vicini, R., Cervio, E., De Ponti, F., De Giorgio, R., Barbara, G., Stanghellini, V., Dellabianca, A., and Sternini, C. (2005). 5-HT7 receptors modulate peristalsis and accommodation in the guinea pig ileum. *Gastroenterology*, 129(5), 1557–1566.

Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8–12.

Trescher, William H., Ronald, and P. Lescher. (2000). *The Epilepsies. Neurology in clinical practice.* Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden (Ed.), Butterworth- Heinemann, Boston, 1745-1780.

Trottier, S., Evrard, B., Vignal, J. P., Scarabin, J. M., and Chauvel, P. (1996). The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 25 (2), 79-106.

Tröscher, A. R., Gruber, J., Wagner, J. N., Böhm, V., Wahl, A. S., and von Oertzen, T. J. (2021). Inflammation Mediated Epileptogenesis as Possible Mechanism Underlying Ischemic Post-stroke Epilepsy. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 781174.

- Tutka, P., Klonowski, P., Dzieciuch, J., Kleinrok, Z., and Czuczwar, S. J. (1996). N-Nitro-Larginine differentially affects glutamate or kainate-induced seizures. *Neuro-Report*, 7: 1605–1608.
- Tütüncüoğlu, S., Kütükçüler, N., Kepe, L., Coker, C., Berdeli, A., and Tekgül, H. (2001). Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 43(3), 235–239.
- Ulak, G., Mutlu, O., and Akar, F. Y., Komsuoğlu, F. I., Tanyeri, P., and Erden, B. F. (2008). Neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole augment the effects of antidepressants acting via serotonergic system in the forced swimming test in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 90(4), 563–568.
- Ure, J., Baudry, M., and Perassolo, M. (2006). Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. *J Neurol Sci*, 247(1):1-9.
- van Gassen, K. L., de Wit, M., Koerkamp, M. J., Rensen, M. G., van Rijen, P. C., Holstege, ... de Graan, P. N. (2008). Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(6), 1055–1065.
- Venzi, M., David, F., Bellet, J., Cavaccini, A., Bombardi, C., Crunelli, V., and Di Giovanni, G. (2016). Role for serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 2C (5-HT_{2C}) receptors in experimental absence seizures. *Neuropharmacology*, 108, 292–304.
- Vezzani, A., and Viviani, B. (2015). Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 96 (Pt A), 70–82.
- Vezzani, A., Aronica, E., Mazarati, A., and Pittman, Q. J. (2013). Epilepsy and brain inflammation. *Experimental neurology*, 244, 11–21.
- Vezzani, A., Balosso, S., and Ravizza, T. (2008). The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*, 22:797–803.
- Vezzani, A., Conti, M., De Luigi, A., Ravizza, T., Moneta, D., Marchesi, F., and De Simoni, M. G. (1999). Interleukin-1 β immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(12), 5054–5065.
- Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., and Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews. Neurology*, 7(1), 31–40.
- Viltono, L., and Patrizi, A. (2008). Synaptogenesis in the cerebellar cortex: differential regulation of gephyrin and GABA_A receptors at somatic and dendritic synapses of Purkinje cells. *J Comp Neurol*, 508(4):579-91.

Vincent, P., and Mulle, C. (2009). Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience*, 158(1):309-23.

Wada, Y., Hirao, N., Shiraishi, J., Nakamura, M. and Koshino, Y. (1999). “Action of the selective 5-HT₄ receptor antagonist SB 204070A in the rat kindling model of epilepsy”, *Neuroscience Research Communications*, 25(1), 43-49.

Wada, Y., Nakamura, M., Hasegawa, H., and Yamaguchi, N. (1993). Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neuroscience letters*, 159(1-2), 179–182.

Wagner, P. G., and Dekin, M. S. (1993). GABA_B receptors are coupled to a barium-insensitive outward rectifying potassium conductance in premotor respiratory neurons. *Journal of neurophysiology*, 69(1), 286–289.

Wang, L., Lv, Y., Deng, W., Peng, X., Xiao, Z., Xi, Z., Chen, G., and Wang, X. (2015). 5-HT₆ Receptor Recruitment of mTOR Modulates Seizure Activity in Epilepsy. *Molecular neurobiology*, 51(3), 1292–1299.

Wang, X., and Robinson, P. J. (1997). Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 68(2), 443–456.

Wang, Z. H., Mong, M. C., Yang, Y. C., and Yin, M. C. (2018). Asiatic acid and maslinic acid attenuated kainic acid-induced seizure through decreasing hippocampal inflammatory and oxidative stress. *Epilepsy research*, 139, 28–34.

Watkins, J. C., and Jane, D. E. (2006). The glutamate story. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S100–S108.

Wegener, G., Volke, V., Harvey, B. H., and Rosenberg, R. (2003). Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain research*, 959(1), 128–134.

White, H. S., Smith, M. D., and Wilcox, K. S. (2007). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *International review of neurobiology*, 81, 85–110.

Witkin, J. M., Baez, M., Yu, J., Barton, M. E., and Shannon, H. E. (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.*, 75(1):39-45.

Wolf, P. (2000). Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *Journal of the history of the neurosciences*, 9(3), 286–293.

Wong, C. G., Bottiglieri, T., and Snead, O. C., 3rd (2003). GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Annals of neurology*, 54 Suppl 6, S3–S12.

- Yamada, J., Sugimoto, Y., Yoshikawa, T., and Horisaka, K. (1996). Effects of a nitric oxide synthase inhibitor on 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT-induced hyperphagia in rats. *European journal of pharmacology*, 316(1), 23–26.
- Yan, Q. S., Jobe, P. C., Cheong, J. H., Ko, K. H., and Dailey, J. W. (1994). Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 350(2), 149–152.
- Yang, E. J., Han, S. K., and Park, S. J. (2014). Functional expression of 5-HT₇ receptor on the substantia gelatinosa neurons of the trigeminal subnucleus caudalis in mice. *Brain Res.* 1543, 73–82.
- Yang, Z., Liu, X., Yin, Y., Sun, S., and Deng, X. (2012). Involvement of 5-HT₇ receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *European journal of pharmacology*, 685(1-3), 52–58.
- Yasuda, H., Fujii, M., Fujisawa, H., Ito, H., and Suzuki, M. (2001). Changes in nitric oxide synthesis and epileptic activity in the contralateral hippocampus of rats following intrahippocampal kainate injection. *Epilepsia*, 42(1), 13–20.
- Yeni, N., ve Gürses, C. (2015). *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. Galenos Yayınevi, İstanbul
- Zamponi, G. W., Lory, P., and Perez-Reyes, E. (2010). Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflügers Archiv: European journal of physiology*, 460(2), 395–403.
- Zhang, J., Huang, X. Y., Ye, M. L., Luo, C. X., Wu, H. Y., Hu, Y., ... Zhu, D. Y. (2010). Neuronal nitric oxide synthase alteration accounts for the role of 5-HT_{1A} receptor in modulating anxiety-related behaviors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(7), 2433–2441.
- Zhang, Z. W. (2003). Serotonin induces tonic firing in layer V pyramidal neurons of rat prefrontal cortex during postnatal development. *J. Neurosci*, 23, 3373–3384.
- Zhou, L., and Zhu, D. Y. (2009). Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 20(4), 223–230.
- Zhou, Q. G., Hu, Y., Hua, Y., Hu, M., Luo, C. X., Han, X., ... D. Y. (2007). Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *Journal of neurochemistry*, 103(5), 1843–1854.
- Zhou, X., Zhang, R., Zhang, S., Wu, J., and Sun, X. (2019). Activation of 5-HT_{1A} Receptors Promotes Retinal Ganglion Cell Function by Inhibiting the cAMP-PKA Pathway to Modulate Presynaptic GABA Release in Chronic Glaucoma. *The Journal*

of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 39(8), 1484–1504.

Zhu, C., Lin, R., Liu, C., Huang, M., Lin, F., Zhang, G., ... Huang, H. (2020). The Antagonism of 5-HT₆ Receptor Attenuates Current-Induced Spikes and Improves Long-Term Potentiation via the Regulation of M-Currents in a Pilocarpine-Induced Epilepsy Model. *Frontiers in pharmacology*, 11, 475.

Zhu, X., Dong, J., Han, B., Huang, R., Zhang, A., Xia, Z., ... Yao, H. (2017). Neuronal Nitric Oxide Synthase Contributes to PTZ Kindling Epilepsy-Induced Hippocampal Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Damage. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 377.

Zhu, X., Dong, J., Shen, K., Bai, Y., Zhang, Y., ... Yao, H. (2015). NMDA receptor NR2 B subunits contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrogliosis and oxidative stress. *Brain Res Bull*, 114:70-78.

EKLER

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

20.05.2020

Sayı : 65202830-050.04.04-404
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın Prof.Dr.Ercan ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi
Fizyoloji A.D.

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 20.05.2020 tarihinde Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof.Dr.Ercan ÖZDEMİR'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Şevki TAŞKIRAN Arş.Gör.Dr.Handan GÜNEŞ'in 27.04.2020 tarih ve 317 sayılı "Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin-7 Reseptör Agonisti AS-19'un Epilepsiye Etkileri." isimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent SARAC
Üye

Prof.Dr.Ihsan HUBBEZOĞLU
Üye

Prof.Dr.Zübeyda Akın POLAT
Üye

Dr.Öğr.Üyesi.Ahmet Duran ATAŞ
Üye

Dr.Öğr.Üyesi. Cengiz GÜNEY
Üye

Dr.Öğr.Üyesi.Erhan YÜKSEL
Üye

Dr.Öğr.Üyesi.Hakan İSİDAN
Üye

Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekili

(Katılmadı)
Hilmi GÜL
Sivil Üye

Özcan KARATAŞ
Sivil Üye

Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Handan GÜNEŞ
Yabancı Dil	İngilizce, Almanca
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
E-posta Adresi	handangunes@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lisans	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2012
Yüksek Lisans	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, 2017
Doktora	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortak Fizyoloji, 2023
Ünvanı	Arş.Gör.

Yer aldığı Projeler

1. Serotonin reseptörleri 5-HT₃ ve 5-HT₇'nin sıçanlarda morfin analjezisi ve toleransına etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: Özsoy Şeyma, Yürütücü: Özdemir Ercan, Araştırmacı: Güneş Handan, Araştırmacı: Taşkiran Ahmet Şevki, 01/08/2017- 09/08/2019.
2. Sıçanlarda Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 2 (TRPM2) Katyon Kanalının Morfin Toleransı Üzerine Etkisi ve Olası Etki Mekanizmasının Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: Arzuhan Çetindağ Çiltaş, Araştırmacı: Handan Güneş, Araştırmacı: Ayşegül Öztürk, Araştırmacı: Onur Avcı 29/01/2021- 22/03/2023.
3. Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin-7 Reseptör Agonisti AS-19'un Epilepsiye Etkileri, Yükseköğretim

Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: Ercan Özdemir, Araştırmacı: Handan Güneş, Araştırmacı: Ahmet Sevki Taşkiran, 16/12/2020-21/06/2023.

Yayınlar

1. Şahin Bilal, Güneş Handan (2022). Pentilentetrazol ile Olusturulan Akut Nöbet Modelinde Diazepamın Nitrik Oksit Sentaz ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Üzerine Etkisinin Arastırılması. Türk Doğa ve Fen Dergisi, 11(2), 52-57.
2. Çetindağ Çiltas Arzuhan, Özdemir Ercan, Gümüş Erkan, Taşkiran Ahmet Şevki, Güneş Handan, Arslan Gökhan (2022). The Anticonvulsant Effects of Alpha-2 Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine on Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Rats. Neurochemical research, 47(2), 305.
3. Şahin Bilal, Güneş Handan, Öztürk Aysegül (2022). Investigation of the mechanisms involved in anticancer effect of glucosamine sulfate on SH-SY5Y cell line. Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy, 123(5), 366-371.
4. Taskiran Ahmet Şevki, Ergül Mustafa, Güneş Handan, Öztürk Aysegül, Şahin Bilal, Özdemir Ercan (2021). The Effects of Proton Pump Inhibitors (Pantoprazole) on Pentylenetetrazole-Induced Epileptic Seizures in Rats and Neurotoxicity in the SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cell Line. Cellular and Molecular Neurobiology, 41.
5. Kılınç Erkan, Güneş Handan (2019). Modulatory effects of neuropeptides on pentylenetetrazol induced epileptic seizures and neuroinflammation in rats. Revista da Associacao Medica Brasileira, 65(9), 1188-1192.
6. Güneş Handan, Özdemir Ercan, Arslan Gökhan (2019). Coenzyme Q10 increases absence seizures in WAG/Rij rats: The role of the nitric oxide pathway. Epilepsy Research, 154, 69-73.
7. Taskiran Ahmet Şevki, Gümüş Erkan, Güneş Handan, Çetindağ Arzuhan, Özdemir Ercan, Arslan Gökhan (2018). The Protective Effects of Vitamin B12 on Pentylenetetrazole- Induced Seizures in Rats. Anatomy Physiol Biochem Int J, 4(1).

Kitap Bölümü

Sağlık & Bilim 2022: Medikal Araştırmalar-III, Bölüm adı:(In Vitro Nörotoksite Modelleri) (2022), Yulak Fatih, Güneş Handan, Efe Akademi, Editör: Onur Karaman, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 170, ISBN:978-625-8217-74-2.