

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEROTONİNİN PENİSİLİNLE UYARILAN
EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Mehmet TAŞKIRAN**

**Danışman
Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ**

Doktora Tezi

**Ağustos 2016
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEROTONİNİN PENİSİLİNLE UYARILAN
EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Mehmet TAŞKIRAN**

**Danışman
Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından FBD-12-4080 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Mehmet TAŞKIRAN

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Serotoninin Penisilinle Uyarılan Epileptiform Aktiviteye Etkisi” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Mehmet TAŞKIRAN

Danışman

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ danışmanlığında **Mehmet TAŞKIRAN** tarafından hazırlanan “**Serotoninin Penisilinle Uyarılan Epileptiform Aktiviteye Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji** Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

29 / 08 / 2016

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Üye : Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Üye : Prof. Dr. Abdurrahman AYVAZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Sedat PER

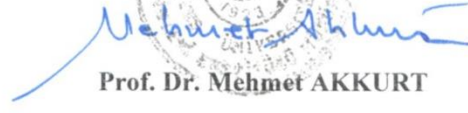
Üye : Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARSLAN

N. Ayyıldız
M. Yıldırım
A. Ayvaz
S. Per
G. Arslan

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 20.09.2016 tarih ve 2016./41.-15 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

20.09.2016


Prof. Dr. Mehmet AKKURT
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile rehberlik ederek yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ'a teşekkür ederim.

Çeşitli aşamalarda öneri ve görüşlerinden yararlandığım Prof. Dr. Erdal AĞAR, Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ, Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM ve Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARSLAN'a, laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarını gördüğüm Dr. Abdulkadir TAŞDEMİR'e teşekkür ederim.

Tez çalışmasının rapor dönemlerinde bir araya gelerek yapıcı önerileriyle destek olan Sayın Prof. Dr. Abdurrahman AYVAZ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat PER'e teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olan ve varlıklarından her zaman güç aldığım aileme ve eşim Sacide YILDIZ TAŞKIRAN'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını, FBD-12-4080 kodlu projeyle destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Mehmet TAŞKIRAN

Kayseri, Ağustos 2016

SEROTONİNİN PENİSİLİNLE UYARILAN EPİLEPTİFORM

AKTİVİTEYE ETKİSİ

Mehmet TAŞKIRAN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi, Ağustos 2016

Danışman: Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

ÖZET

Epilepsi; spontan, tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen, toplumda sık görülen nörolojik hastalıklardan birisidir. Serotonin (5-HT), periferik ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak işlev gören biyogenik monoamin moleküldür.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, serotonin ve reseptörlerinin çeşitli epilepsi modelleri üzerinde anti-konvülzan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, penisilinle uyarılan deneysel epilepsi modelinde, serotonin reseptör agonist ve antagonistlerinin nasıl bir etkiye sahip olduğunu gösteren her hangi bir veriye rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada, 5-HT₂ reseptör agonisti DOI, 5-HT₂ reseptör antagonisti Metiserjid ve serotonin öncülü 5-HTP'nin epileptiform aktivite üzerine etkisi araştırıldı. Bu amaçla, çalışmada 96 adet albino erkek Wistar sıçan kullanıldı. Epileptiform aktivite, 500 IU (i.c.) penisilin enjeksiyonu ile başlatıldı. Penisilin enjeksiyonundan 30 dk. sonra hayvanlara DOI (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg ve 4 mg/kg, i.p.), Metiserjid (1 µM, 10 µM, 20 µM, 50 µM ve 100 µM, i.c.v.) ve 5-HTP (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg ve 100 mg/kg, i.p.) dozları uygulandı. Oluşan epileptiform aktivite üzerinde 5-HT₂ reseptör agonisti DOI 1 mg/kg ve serotonin öncülü 5-HTP 50 mg/kg dozu antikonvülzan etki gösterirken, 5-HT₂ reseptör antagonisti metiserjid 50 µM dozunun ise prokonvülzan etkiye sahip olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak 5-HT₂ reseptör agonisti DOI ve antagonisti metiserjid ile serotonin öncülü 5-hidroksitriptofanın epileptiform aktiviteyi etkilemektedir ve elde edilen veriler farklı deneysel epilepsi modellerinde yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel epilepsi, serotonin, DOI, Metiserjid, 5-HTP, penisilin.

THE EFFECT OF SEROTONIN ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY

Mehmet TAŞKIRAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph. D. Thesis, August 2016

Supervisor: Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological diseases characterized by spontaneous, recurrent seizures in the community. Serotonin (5-HT) is a biogenic monoamine molecule which functions as a neurotransmitter in the central and peripheral nervous system.

Studies up to now showed that serotonin and serotonin receptors had an anticonvulsant effects on various epilepsy models. However, any data have not been observed about how serotonin receptor agonists and antagonists show effect on penicillin induced epilepsy.

In the present study, the effect of 5-HT₂ receptor agonist DOI, 5-HT₂ receptor antagonist methysergide and serotonin precursor 5-HTP on penicillin induced experimental epilepsy was investigated. For this purpose, 96 albino male Wistar rats were used in this study. Epileptiform activity was induced by injection of penicillin (500 IU i.c.). 30 minutes after injection of penicillin, DOI (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg and 4 mg/kg, i.p.), methysergide (1 µM, 10 µM, 20 µM, 50 µM and 100 µM, i.c.v.) ve 5-HTP (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg and 100 mg/kg, i.p.) were applied respectively. It was observed that while 5-HT₂ agonist DOI 1 mg/kg and serotonin precursor 5-HTP 50 mg/kg showed anti-convulsion effects, 5-HT₂ antagonist methysergide 50 µM showed proconvulsion effect on epileptiform activity.

Consequently, 5-HT₂ receptor agonist DOI, 5-HT₂ receptor antagonist methysergide and serotonin precursor 5-hydroxytryptophan affected the epileptiform activity and the obtained data are consistent with studies that were conducted in different experimental epilepsy models.

Keywords: Experimental epilepsy, serotonin, DOI, methysergide, 5-HTP, penicillin.

İÇİNDEKİLER

SEROTONİNİN PENİSİLİNLE UYARILAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK	iii
ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Epilepsi	4
1.2. Epidemiyolojisi	4
1.3. Etiyolojik Faktörler	4
1.3.1. Genetik	5
1.3.2. Beyin Tümörleri	5
1.3.3. Travma	5
1.3.4. İnme	5
1.3.5. Enfeksiyon	6
1.3.6. Alkol	6
1.4. Fizyopatolojisi	6
1.5. Nöbet	7

1.6. Epilepsi ve Nöbetin Sınıflandırılması	8
1.6.1. Epilepsinin Sınıflandırılması	8
1.6.2. Nöbetlerin Sınıflandırılması	8
1.7. DeneySEL Epilepsi Modelleri	9
1.8. Penisilinle Uyarılmış DeneySEL Epilepsi Modeli	9
1.9. Serotonin	10
1.10. Serotonin Biyosentezi	10
1.11. Serotonin Reseptörleri ve Sınıflandırılması	12
1.12. Serotonin (5-HT) Epilepside Rolü	15

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları	19
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri	19
2.2.1. Penisilin G	19
2.2.2. DOI	20
2.2.3. Metiserjid	20
2.2.4. 5-Hidroksitriptofan	21
2.3. Deney Grupları	21
2.4. Cerrahi İşlemler	22
2.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar	22
2.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	24
2.7. İstatistiksel Analiz	24

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Penisilin ile Oluşturulan Epileptiform Aktivite	26
3.2. 5-HT₂ Reseptör Agonisti DOI'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	27
3.3. 5-HT₂ Reseptör Antagonisti Metiserjidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	31

3.4. Serotonin Öncülü 5-HTP'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	35
---	-----------

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite	39
4.2. 5-HT₂ Reseptör Agonisti DOI'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	40
4.3. 5-HT₂ Reseptör Antagonisti Metiserjidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	42
4.4. Serotonin Öncülü 5-HTP'nin Epilepsi Üzerine Etkisi	46
KAYNAKÇA	49
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Deney grupları.	21
Tablo 3.1. DOI dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri. .	28
Tablo 3.2. Metiserjid dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri.	32
Tablo 3.3. 5-HTP dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri.	35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Serotonin nörotransmitterinin biyosentezi.	11
Şekil 1.2. Presinaptik ve postsinaptik sinir ucunda serotonin metabolizması.....	12
Şekil 2.2. DOI'nin moleküler yapısı.	20
Şekil 2.3. Metiserjid'in moleküler yapısı.	20
Şekil 2.4. 5-HTP'nin moleküler yapısı.	21
Şekil 2.6. Deney prosedürü.	23
Şekil 2.7. ECoG kayıtlarının alınması.	24
Şekil 3.1. Bazal aktivite ve penisiline ait ECoG aktiviteleri.....	27
Şekil 3.2. Farklı dozlarda DOI'nin enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları.	29
Şekil 3.3. Penisilin ve farklı dozdaki DOI gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.	30
Şekil 3.4. Penisilin ve DOI gruplarının genlik yüzde değişimleri.	31
Şekil 3.5. Farklı dozlarda Metiserjid'in enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları.....	33
Şekil 3.6. Penisilin ve Metiserjid gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.....	34
Şekil 3.7. Penisilin ve metiserjid gruplarının genlik yüzde değişimleri.	34
Şekil 3.8. Farklı dozlarda 5-HTP'nin enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları.....	36
Şekil 3.9. Penisilin ve 5-HTP gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.	37
Şekil 3.10. Penisilin ve 5-HTP gruplarının genlik yüzde değişimleri.	38

KISALTMALAR

GABA	: Gama – aminobütirik asit
CA	: Cornu ammonis
5-HT	: 5-Hidroksi-L-triptamin (Serotonin)
GEPR	: Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan
PTZ	: Pentilentetrazol
DOI	: (±)-1-(2,5-Dimetoksi-4-iyodofenil)-2-aminopropan hidroklorid
EPSP	: Eksitator post sinaptik potansiyel
IPSP	: İnhibitör post sinaptik potansiyel
EGG	: Elektroensefalografi
PDK	: Paroksizmal depolarizasyon kayması
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
NMDA	: N-metil-D-aspartat
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği
5-HTP	: 5-hidroksi-L-triptofan
TPH	: Triptofan hidroksilaz
MAO	: Monoamin oksidaz
5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetik asit
5-CT	: 5-karboksiamidotriptamin
SSRIs	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
8-OH-DPAT	: 8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin
GAERS	: Genetik olarak absans epilepsili sıçan
mCPP	: meta-klorofenilpiperazin
TFMPP	: 3-florometil-fenil piperazin
IU	: Uluslararası birim
İ. c.	: İntrakortikal enjeksiyon

İ. p.	: İntraperitoneal enjeksiyon
İ. c. v.	: İntrakortikovenriküler enjeksiyon
aCSF	: Yapay beyin omurilik sıvısı
ECoG	: Elektrokortikografi
İ. m.	: İntramuskuler enjeksiyon
İ. v.	: İntravenöz enjeksiyon
5,7-DHT	: 5,7-dihidroksitriptamin
MSO	: L-Metiyonin-S-sülfoksimin
ALAC	: α -laktoalbumin
SSWD	: Yavaş spike dalga ve dalga boşalmaları
WDS	: Islak köpek titreme davranışı
NOS	: Nitrik oksit sentaz
ECS	: Elektrokonzülzif şok modeli

GİRİŞ

Epilepsi; bilişsel, psikolojik, nörobiyolojik ve sosyal durumun sonuçları ile sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır [1]. Epileptik nöbet; kortikal nöronların kendini sınırlayıcı, anormal, hipersenkron deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan beynin geçici fizyolojik işlev bozukluğudur. Epileptik nöbetin kendine özgü belirtileri, korteksin tümü ya da bir kısmının tutulması, köken aldığı kortikal bölgenin işlevi, iktal deşarjın subkortikal ve beyin sapına yayılma şekline bağlıdır [2]. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Nöbet, hastanın hayatı boyunca tek nöbet olarak kalabileceği gibi, zaman içinde tekrarlayabilmektedir. Gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda epilepside kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve uyarılma şekillerinde bazı karakteristik değişiklikler saptanmıştır [3-5]. Epileptik nöbetler, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizlik nedeniyle nöronal ağ bağlantısında oluşan anormal hipersenkron elektriksel aktivitenin yansımasıdır. Nöbetler beyinde inhibitör sürece oranla eksitator süreçte artma sırasında meydana gelir [6]. Gamma-aminobütirik asit (GABA) kortikal yapıların ana inhibitör nörotransmitteridir. Birçok çalışmada GABA'nın epileptogenezdeki rolü gösterilmiştir [7,8].

Penisilinle uyarılmış deneysel epilepsi modeli, ilk kez Walker tarafından tanımlanmıştır [9]. Bu model, kimyasal etkenlerle indüklenen parsiyel epilepsi modelleri arasında en yaygın olarak kullanılan modeldir [10, 11]. Kimyasal etkenler, nöbetleri kolay ve hızlı bir şekilde artırmak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [12]. Penisilinin doğrudan CA_{1,2,3} bölgesi üzerine uygulanması, nöronlarda önemli hücre kaybına neden olan GABAerjik inhibitör sistemi engellediği bilinmektedir [8, 13].

Serotonin (5-HT), periferik sistemde olduğu kadar merkezi sinir sisteminde de çok değişik etkileri olan biyogenik monoamin bir moleküldür [14]. Bu nörotransmitterin çeşitli etkileri, beyin boyunca yer alan serotonerjik nöronların yoğunluğuna ve serotonin reseptörü alttürlerinin sayılarıyla ilişkilidir. Memeli merkezi sinir sisteminde, 5-HT₁ - 5-

HT₇ olmak üzere yedi reseptör ailesine ait toplam 14 serotonin reseptör alttürü bulunmaktadır [15].

G-proteini bağımlı 5-HT reseptörleri ve ligand kapılı iyon kanallarına sahip 5-HT₃ reseptörü, doğrudan veya dolaylı olarak nöronların depolarizasyonuna veya hiperpolarizasyonuna neden olan iyon akımını ve hücreler içindeki konsantrasyonu değiştirirler. Bu durum, epilepsi oluşumunda anormal nöronal boşalmaların ve nöronal uyarılabilirliğin serotoninle olan ilişkisini göstermektedir [16].

Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde 5-HT'nin fonksiyonu çeşitlidir ve epilepsi başta olmak üzere iştah, uyku, hafıza ve öğrenme, sıcaklık düzenlenmesi, ruh hali, davranış, kardiyovasküler fonksiyon, kas kasılması, endokrin düzenleme, nöronal ve glial hücrelerin ve sinaptik bağlantıların olgunlaşmasında önemli role sahiptir [15-17]. 5-HT ve epilepsinin baskılanması arasında bir bağlantının olabileceği fikri 1957 yılında Bonnycastle [18] tarafından ileri sürülmüştür. Serotonerjik nörotransmisyonu uyaran farmakolojik tedaviler, genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli (GEPR), maksimal elektroşok modeli, pentilentetrazol (PTZ) modeli, tutuşturma ve bikukulin enjeksiyonu gibi deneysel epilepsi modellerinde nöbetleri engellemiştir [19].

Çeşitli knockout fare modelleri de, 5-HT ve epilepsi arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. 5-HT_{2C} reseptörü olmayan mutant farelerde yapılan çalışmalar hayvanın odyojenik nöbetlere aşırı derecede duyarlı olduğunu göstermiştir [20-22].

5-HT_{2C} reseptöründen yoksun fareler, çoğunlukla ölümle sonuçlanan spontan nöbetlerle ilişkili epileptik fenotip göstermektedir [20]. Bu yüzden, 5-HT_{2C} reseptörleri, nöbet aktivitesinin eşik değerini değiştiren nöronal ağ uyarılabilirliğinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu reseptörlerden yoksun fareler, ön beyinde fokal uyarılabilirlikte artışa ve nöbet aktivitesinin daha kolay yayılmasına neden olmaktadır. Bu fareler aynı zamanda, tonik veya klonik tip jeneralize nöbetlerin oluşumunda daha düşük eşik değer göstermektedir.

Literatürde penisilinle uyarılan epilepsi modeli için serotonin 5-HT₂ reseptörünün agonisti DOI ve antagonisti metiserjid ile serotonin öncülü 5-hidroksitriptofanın deneysel epilepsideki etkisine dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca, uygulanan

kimyasalların uygulanan doza ve kullanılan deneysel modele göre farklılık göstermesinden penisillinle uyarılmış deneysel modelde nasıl bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle, sunulan bu tez çalışması ile 5-HT₂ reseptör agonisti DOI ve antagonisti metiserjid ile serotonin öncülü 5-hidroksitriptofanın penisilin modeli deneysel epilepsideki rollerinin bulunması amaçlandı.



1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Epilepsi

Epilepsi; epileptik nöbetler olarak adlandırılan, normal beyin işlevinin baskın olarak tekrarlayan ve tahmin edilemeyen şekilde kesintiye uğraması ile karakterize edilen bir beyin hastalığıdır [23]. Bu hastalık, toplumun %1-3'ünü etkileyen ve yaklaşık % 10'unun da yaşamının bazı dönemlerinde bir veya daha fazla nöbete yol açan, kronik özelliğe sahiptir [24].

1.2. Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı $\%_{000}$ 24-53 iken gelişmekte olan ülkelerde bu insidans daha yüksektir [25]. Epilepsi nörolojik hastalıklar arasında çocukluk ve ergenlik çağında, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra en sık rastlanan ikinci hastalık olarak belirtilmektedir [26]. Çok farklı sonuçlar olmasına karşın gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansı $\%_0$ 6 olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama $\%_0$ 18.5 olduğu bildirilmektedir [27]. Yapılan çalışmaların çoğunda epilepsi insidansında cinsiyete özgü farklılık saptanmamasına karşın; prevalansında, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bir durum rapor edilmektedir [25]. En sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir ve bunu jeneralize tonik-klonik nöbetler izlemektedir.

1.3. Etiyolojik Faktörler

Epilepsi; bir dereceye kadar önlenabilir ve kontrol edilebilir semptomları olan ve kliniksel, fiziksel, sosyal, toplumsal ve ekonomik etkileri dünyanın farklı bölgelerine göre değişiklik gösteren önemli bir nörolojik hastalıktır [28-30]. Epilepsi türlerinin oluşmasında pek çok etken rol oynamaktadır. Etiyolojisinde yer alan bazı etkenler aşağıda verilir.

1.3.1. Genetik

Çeşitli genler ve bunların mutasyonlarla ilişkileri tanımlanmış olmasına rağmen, bu bulgular, idiyopatik epilepsi ve diğer epilepsi türlerinin çok küçük bir kısmını temsil etmektedir [31]. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerin dizigot ikizlere göre beş kat daha fazla epilepsi riskine sahip olduğu görülmüştür [31, 32]. Epilepsi sendromlarında genetik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen, anormal gelişimlerin, nöronal ölümlerin, voltaj ve ligand bağımlı iyonik kanallardaki modifikasyonlarla nöronal uyarılabilirlikteki değişimlerin ve çevresel faktörlerin her bir sendromda etkili olabileceği düşünülmektedir [33]. Kalıtsal beyin hastalıklarında ve kalıtsal metabolik hastalıklarda da epilepsi sık görülmektedir [34].

1.3.2. Beyin Tümörleri

İyi veya kötü huylu beyin tümörleri epilepsinin temel nedenlerinden biridir ve yaklaşık epilepsi insidansının %30'unu işaret etmektedir [35]; diğer taraftan epilepsi hastalarının % 4'ü beyin tümörüne sahiptir [36]. Epilepsi riski tümör tipi, tümör derecesi veya konumu ve serebral hemisferlerin fonksiyon kaybının varlığı gibi pek çok faktöre bağlıdır [35,37]. Tümör; temporal kortekste sentral sulkusun çevresinde veya tamamlayıcı bölgelerde yer alırsa, epilepsinin ortaya çıkma riski daha yüksektir [38].

1.3.3. Travma

Beyin hasarı, epilepsinin oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biridir. Beyin travması popülasyonun % 6'sında epilepsi nedeni olarak tanımlanmıştır [39]. Genel olarak, tüm epilepsi vakalarının % 20'sinin beyin hasarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir [40]. Doğum öncesi veya sırasında, henüz immatür olan beyinde oluşabilecek anormallikler ya da epileptik nöbetlerin kendisinin yol açtığı yaygın veya yerel hasarlar daha sonraki yaşlarda ortaya çıkan epilepsinin temelini oluşturmaktadır [41].

1.3.4. İnme

İnme, epilepsi türleri için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum, yaşlı popülasyonda meydana gelen epilepsinin 1/3'ünü açıklayabilir ve muhtemelen ilerleyen yaşlarda epilepsi ve inme riski arasındaki ilişkiyi işaret edebilir [42, 43]. İnme esnasında, kan

akımının kesilmesiyle beraber beyin hücreleri ölmekte ya da zarar görmektedir. Yaklaşık olarak %10 inme hastasında epileptik nöbetler görülmektedir [44].

1.3.5. Enfeksiyon

Epileptik nöbetlerin oluşumunda bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi organizmalar etkin role sahiptir. Menenjit, sebebi bilinmeyen ateşli nöbetlerin en yaygın durumlarından biridir ve kalıcı nörolojik hasarlara sahip nöbetlere neden olmaktadır [45]. Fakat enfeksiyonun doğrudan sonucu olarak epilepsi riski yaklaşık % 10'dur [46]. Herpes simplex virüsü (HSV) en yaygın ajanlardan biridir ve bu yüzden herpes simplex encephalitis'in (HSE) epilepsi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [47].

1.3.6. Alkol

Kronik alkol kullanıcıları ile epilepsi riski arasında önemli ilişki bulunmuştur [48] ve varsayılan alkol ile ilişkili ilk nöbetlerin üç yıl içerisinde tekrarlayabileceği ifade edilmiştir [49].

1.4. Fیزیopatolojisi

Gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda epilepside kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve uyarılma şekillerinde bazı karakteristik değişiklikler saptanmıştır [3-5]. Epileptik nöbetler, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizlik nedeniyle nöronal ağ bağlantısında oluşan anormal hipersenkron elektriksel aktivitenin yansımasıdır. Epileptogenez terimi ise normal nöronal bağlantıların aşırı uyarılabilir hale gelerek tekrarlayan spontan nöbetler oluşturmasını ifade etmektedir. Ritmik olarak oluşan eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (İPSP) birleşmesi ve senkronizasyonu Elektroensefalografiden (EEG) kaydedilen normal zemin ritminin temelini oluşturur [50]. Nöbet odağındaki her nöronun stereotipik ve senkronize elektriksel yanıtına paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) denir. PDK ani, büyük ve uzun süren depolarizasyondan oluşur. PDK'yi hiperpolarizasyon süreci takip eder. Bunlar sırasıyla nöronun membran özellikleri (voltaj bağımlı sodyum, potasyum, kalsiyum kanalları) ile eksitator (Glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronların sinaptik aktiviteleri tarafından oluşturulur [6]. Bunun dışında membranların iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasına yol açabileceği düşünülmektedir [3-5]. Normal

fizyolojik durumlarda, piramidal nöronların alt kümesi olan korteksin V. tabakası ve hipokampusun CA₃ bölgesi kısa depolarizasyona ani patlama yanıtı oluşturabilir. Epileptik beyinde PDK ilk olarak bu bölgelerde oluşmaya meyillidir [50]. Parsiyel bir nöbetin gelişiminde odağın çevresindeki inhibisyon aşılar ve hiperpolarizasyon tedricen azalarak anormal elektriksel aktivite odağın ötesine yayılır [6]. Eğer nöbet aktivitesi yeterince şiddetli ise, normal kortikal aktivitenin izlediği yollardan, başka beyin bölgelerine yayılır [51]. Nöbet ilerledikçe nöronlar repolarize olmaya başlar ve hiperpolarizasyon tekrar ortaya çıkar. Bu depolarizasyon, repolarizasyon döngüleri nöbetin klonik fazını oluşturur. Nöbetin bu evresini azalmış elektriksel aktivite izler. Bu dönemde konfüzyon, uyku hali, hemiparezi gibi (Todd paralizi) nörolojik kusurlar klinik tabloya eşlik eder [6]. GABA, kortikal yapıların ana inhibitör nörotransmitteridir. Birçok çalışmada GABA'nın epileptogenezdeki rolü gösterilmiştir [7]. İnsanlardan cerrahi olarak çıkarılan epileptik odağı içeren doku örneklerinde GABA seviyesi ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzim aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca hayvan epilepsi çalışmalarında beyin omurilik sıvısında GABA düzeyinin düştüğü, substantia nigra ve amigdalada GAD enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [50]. Glutamat ise ana eksitator nörotransmitterdir. Birçok epilepsi hayvan modelinde postsinaptik glutamaterjik reseptörlerin uyarılmasının hiperekstabilite oluşturduğu ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin güçlü antikonvulzan aktiviteye neden olduğu bildirilmiştir [52]. Absans epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada plazma glutamat düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [53]. T tipi kalsiyum kanalları ve GABA_B reseptörleri, insan absans nöbetlerine benzer aktivitenin oluşmasında önemli rol oynar [6]. Hayvan çalışmalarında GABA_B agonistlerinin talamik bölgeye enjeksiyonunun spike deşarjını arttırdığı ve GABA_B antagonistlerinin enjeksiyonunun bu deşarjları doza bağımlı azalttığı gösterilmiştir [54].

1.5. Nöbet

Epileptik nöbet; anormal, hipersenkron deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan beynin geçici fizyolojik işlev bozukluğudur. Epileptik nöbetin kendine özgü belirtileri, korteksin tümü veya bir kısmının tutulması, köken aldığı kortikal bölgenin işlevi, iktal deşarjın subkortikal ve beyin sapına yayılma şekline bağlıdır [2]. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol

edilemez [55]. Nöbet, hastanın hayatı boyunca tek nöbet olarak kalabileceği gibi, zaman içinde tekrarlayabilir. Nöbet karşılığı olarak iktus terimi kullanılır. Bu nedenle, nöbet sonrasına postiktal periyod, nöbetler arası zamana da interiktal periyod denir [56]. Nöbetler ve etkilerini birkaç döneme ayırarak incelemek mümkündür. Aura veya ilk hissedilen semptom nöbetin başladığını işaret eder. Bundan sonra nöbetin kendisi gelir ve bunu postiktal dönem takip eder. Nöbetler epilepsinin esas belirtisi olmasına rağmen her nöbet epilepsiyi düşündürmez [2]. Epileptik nöbetlerin fonksiyonel anatomisi nöbet tipiyle yakından ilişkilidir; bazı nöbetler için başlangıç evrelerinde kritik olan ve gerektiğinde cerrahi müdahalede hedef olarak seçilen tek bir nöbet odağının varlığından bahsedilebildiği gibi, birden fazla bölgenin de sorumlu olabildiği nöbet şekilleri bildirilmektedir [57]. Genel olarak bir nöbetin davranışsal dışa vuruş şekilleri etkilenen beyin dokusunun yerine ve genişliğine göre değişmektedir [58].

1.6. Epilepsi ve Nöbetin Sınıflandırılması

1.6.1. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsilerde klinik seyir, etiyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alınarak yalnızca nöbet semiyolojisi ve EEG ile yapılan nöbet sınıflandırması yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Bu nedenle 1981 yılından sonra araştırmacılar çalışmalarını epileptik sendromları sınıflandırma yönünde yoğunlaştırmışlardır. Bu şekilde yapılan ilk sınıflandırma 1985 yılında yayınlanmıştır [5]. 1989 yılında epileptik sendromların sınıflandırmasına son şekli verilmiş ve “Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması” adı altında yayınlanmıştır [59]. Bu sınıflandırmada klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları, etiyolojik faktörler, anatomik lokalizasyon ve yaş faktörleri dikkate alınmıştır. Bu kriterlere göre jeneralize epilepsilerin parsiyel epilepsilerden, etiyolojisi bilinen epilepsilerin (semptomatik, sekonder) etiyolojisi bilinmeyen (idiopatik) veya bulunamayan (kriptojenik) epilepsilerden ayırt edilmesi amaçlanmıştır [60-62].

1.6.2. Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epileptik nöbetler, prodromal dönem, aura, iktal ve postiktal dönem olmak üzere dört kısımdan oluşur. Nöbetlerde bu kısımların hepsi görülmeyebilir. Bunların varlığı veya yokluğu nöbet tiplerinin tanımlanmasında önemlidir. Nöbetin tipi, süresi, frekansı,

meydana geldiği zaman dilimi, uykuyla ilişkisi, auranın varlığı, postiktal dönemin varlığı ve başladığı yaş bir nöbetin karakterini belirler [63].

Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği'nin (ILAE) 1981'de yapmış olduğu epileptik nöbetlerin sınıflandırılması çalışması ile nöbetler; parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde üç kategoriye ayrılmıştır [63].

1.7. Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modelleri, epileptik nöbetlerin fizyopatolojisini değerlendirmek ve yeni etkili anti-epileptik ilaçları araştırmak için geliştirilmiştir [12]. Yapılacak olan çalışmanın amacı hangi epilepsi modelinin seçileceğini belirler. Yapılacak çalışmaların üç amacı vardır: 1) yeni ilaçlar geliştirmek, 2) mekanizmaları araştırmak ve 3) epilepside basit olaylar ve olayların gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemektir [12].

İdeal bir epilepsi modeli; insanlarda gözlenen nöbetlere benzer, kendiliğinden tekrarlı ve ilaç çalışmalarına kaynak olacak şekilde özelliklere sahip olmalıdır. Ancak, tek başına hiçbir model tüm bu özellikleri taşımamaktadır.

1.8. Penisilinle Uyarılmış Deneysel Epilepsi Modeli

Bu model ilk kez Walker [9] tarafından tanımlanmıştır. Kimyasal etkenlerle indüklenen parsiyel epilepsi modelleri arasında en yaygın olarak kullanılan modeldir [10, 11]. Kimyasal etkenler, nöbetleri kolay ve hızlı bir şekilde arttırmak için kullanılmaktadır [12]. Aynı zamanda kedilerde jeneralize penisilin modeli olarak da bilinmektedir [64]. Sıçanlarda penisilinin enjekte edilmesi fokal epilepsi modelini oluşturur [65]. Gazlı beze emdirilen penisilin, sıçan veya kedinin beyin korteksine yerleştirildiğinde, dakikalar içinde bölgesel olarak yerleştirilen elektrotlardan tekrarlayan interiktal spikelar elde edilmektedir. Bu elektriksel salınımlar, insan korteksinden kaydedilen interiktal spikelara benzemektedir. İnteriktal spikelar boyunca, odak noktasındaki nöronlar eş zamanlı olarak ateşlenme eğilimi göstermektedir. Penisilin, neokortekse enjekte edilirse, enjeksiyon yapılan kortikal alan, epileptik nöbetlerin kaynağı haline gelir [12].

Penisilinin doğrudan CA_{1,2,3} bölgeleri üzerine uygulanması, bu alandaki nöronların önemli kaybına neden olan GABAerjik inhibitör sistemini bloke ettiği bilinmektedir [8, 13]. Aynı zamanda kullanılan penisilin dozu ve hipokampus nöronlarının kaybı arasında

bir ilişkinin olduğu bilinmektedir [66]. Penisilin, nöbetin sistemik yayılmasını araştırmak için kullanılabilecek iyi bir modeldir [67]. Bu model, aynı zamanda epileptik olaylarda beyincikle ilişkili mekanizmaları açıklamak için kullanılmaktadır [68].

1.9. Serotonin

Serotonin, periferel sinir sisteminde olduğu kadar merkezi sinir sisteminde de çok değişik etkileri olan biyogenik monoamin moleküldür [14]. Uzun evrimsel tarihiyle serotonin, gelişim, kardiyovasküler sistem, sindirim ve endokrin fonksiyonu, duyu alımı ve saldırganlık, iştah, eşey, uyku, ruh hali, biliş ve hafıza gibi davranışları içeren pek çok önemli role sahiptir [69].

5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen serotonin 1948 yılında Maurice Rapport ve Irvine Page [70] tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Serotoninin izolasyonu plateletlerde bulunacağından şüphelenilen vazokonstriktör bir maddeyi tanımlamak için yapılan çalışmadan yaklaşık on yıl kadar sonra gerçekleşmiştir [71]. Latince serum ve Yunanca tonik kelimelerinden köken alarak serotonin olarak isimlendirilmiştir.

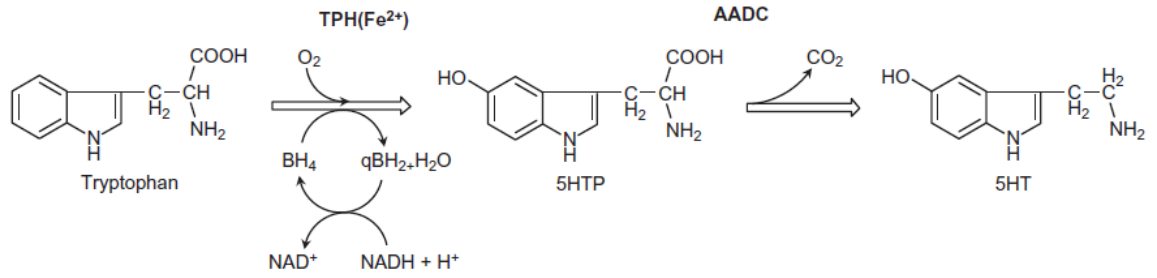
Platelet ve sindirim sistemindeki fonksiyonu araştırılmaya devam edilirken, Brodie ve Shore [72], serotoninin nörotransmitter olarak rol oynadığını önerdiler. Bu öneri, omurgalı beyninin özel bölgelerinde yer alan 5-HT reseptörlerinin konumunu belirlemek için yapılan çalışmalara dayanmaktadır [73]. Daha sonra, serotoninin temel olarak memeli beyninden izole edilen kısımlardaki nöronların uçlarında yer aldığı bulunmasıyla açıklığa kavuşmuştur [74]. Dahlstrom ve Fuxe [75], beyinde serotonin içeren özel bir çekirdeği haritalamıştır. Bu nöron kümeleri serotonerjik sistem olarak isimlendirilmiştir.

1.10. Serotonin Biyosentezi

Twarog ve Page [73], 1953 yılında serotoninin kimyasal yapısını bularak ve sentezlediler. Daha sonra, MSS'de nörotransmitter olarak serotoninin fonksiyonu öne sürüldü [76] ve epifiz bezinde tanımlanmasından sonra yoğun bir şekilde çalışılmaya başlandı [77]. Serotonin, iki enzim reaksiyonu ile L-triptofandan sentezlenir [78].

L-triptofan → 5-hidroksi-L-triptofan (5-HTP) (1)

5-hidroksi-L-triptofan → 5-hidroksitriptamin (5-HT) (2)



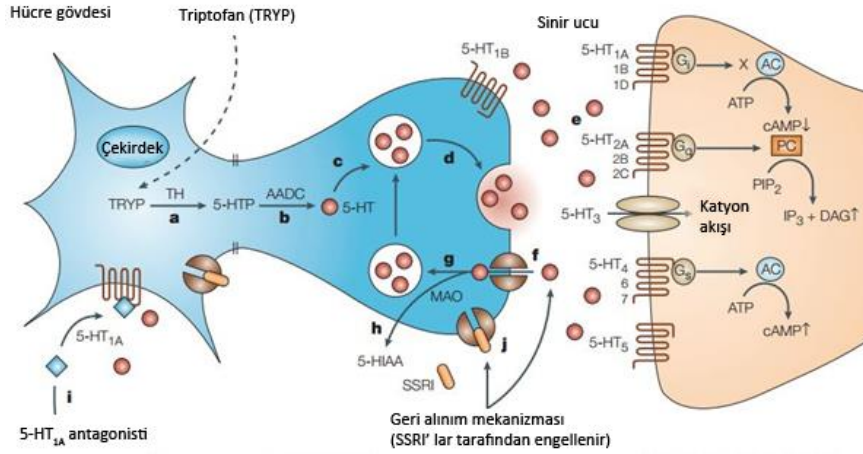
Şekil 1.1. Serotonin nörotransmitterinin biyosentezi.

Serotonin, nöronun perikaryonunda sentezlenir. Burada triptofan, 5-HT öncülü 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksillenir ve sonra 5-HT'ye dekarboksillenir [79]. Triptofan hidroksilaz (TPH), merkezi sinir sisteminin serotonin salgılayan hücreleri ve enterik nöral plexus, gastrointestinal mukozanın enterokromafin hücreleri, çeşitli bağ dokunun mast hücreleri ve epifiz bezinin pinealositleri gibi hücreler tarafından ifade edilir. Bu dokularda 5-HT yüksek konsantrasyonu, her zaman TPH'nın güçlü ifadesinin olduğunun bir göstergesi değildir. Plateletler, bunun en güzel örneğidir. Plateletler, vücutta en büyük 5-HT taşıyıcılarıdır fakat tümünde 5-HT sentezi oldukça zordur. Plateletler, serotonin kan dolaşımından alırlar. Kandaki çoğu 5-HT, gastrointestinal sistemin enterokromafin hücreleri tarafından salgılanır [78].

Serotonin, monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından 5-hidroksi-indol asetik aside oksidasyonu engellemek için, 5-HT sinaptik boşluğa salınana kadar nöronal veziküllerde saklanır.

Serotonin ya postsinaptik ya da presinaptik reseptörleri aktifler veya 5-HT taşıyıcıları tarafından nöronun içine alınır [79]. 5-HT metabolizmasının temel yolu, iki basamakta gerçekleşen ve monoamin oksidaz enzimiyle 5-hidroksi-indol asetik asit oluşumudur.

MAO metabolizmasına ek olarak, bir Na^+ bağımlı taşıyıcı alınımlı süreci bulunmaktadır ve 5-HT etkisinin sonunda meydana gelir. 5-HT taşıyıcıları serotonerjik akson uçlarının ve plateletlerin dış membranında yer almaktadır. Bu alınımlı sistemi, 5-HT sentezi için gerekli enzime sahip olmamalarından dolayı plateletlerin 5-HT elde etmesinin tek yoludur [80].



Şekil 1.2. Presinaptik ve postsinaptik sinir ucunda serotonin metabolizması [81].

1.11. Serotonin Reseptörleri ve Sınıflandırılması

Bu nörotransmitterin çeşitli etkileri, beyinde yer alan serotonerjik nöronların yoğunluğu ve serotonin reseptörü alttürlerinin sayılarıyla ilişkilidir. Memelilerin merkezi sinir sisteminde 5-HT₁-5-HT₇ olmak üzere yedi reseptör ailesine ait toplam 14 serotonin reseptörü alttürü bulunmaktadır [15]. 5-HT_{1B/D} reseptörleri çoğunlukla presinaptik, 5-HT_{1A} reseptörü hem presinaptik hem de postsinaptik olarak bulunur ve geriye kalan reseptör alttürleri daha çok postsinaptik olarak dağılım gösterir. Serotonerjik nörotransmisyonunda diğer önemli protein, 5-HT taşıyıcısıdır. Bu protein, 5-HT sinir uçlarının membranında bulunur ve sinir uçlarına salınan 5-HT'nin geri alınmasından sorumludur. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörleri ve 5-HT geri alım bölgeleri, antidepresan ilaç için en sık kullanılan hedeflerdir ve fizyolojik olarak iyi bilinmektedir [82]. Merkezi sinir sistemi ve periferik organlar üzerinde 5-HT'nin çeşitli etkileri, reseptörlerin birden çok türünün aktivasyonu boyunca gerçekleşir [83]. Ligand kapılı iyon kanalına sahip 5-HT₃ reseptörü dışında tüm 5-HT reseptörleri G-proteini bağımlı reseptörlerdir.

5-HT₁ reseptörü, en geniş reseptör alt grubunu oluşturur. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} olmak üzere beş tane alttürü tanımlanmıştır. 5-HT_{1C} reseptörleri, 5-HT₂ reseptörlerine benzerliği nedeniyle 5-HT_{2C} olarak yeniden adlandırılmıştır [84]. 5-HT_{1A} reseptörleri özellikle limbik yapılarda ve hipokampusta daha yoğun olarak bulunur [85]. 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu nöronal hiperpolarizasyona neden olur [86, 87]. 5-HT_{1B} reseptörü, bazal ganglia, striatum ve frontal kortekste yoğunlaşmıştır. Reseptör,

adenilat siklaz ile negatif olarak ilişkilidir [15]. Otoradyografik çalışmalar, 5-HT_{1B} reseptörünün özellikle bazal gangliyada olmak üzere pek çok beyin bölgesinde bulunduğunu göstermiştir [88, 89]. 5-HT_{1D} reseptörü, kaudat putamen, nukleus accumbens, hipokampus, korteks, dorsal rafe ve lokus coeruleus olmak üzere sıçan beyninin çeşitli kısımlarında yoğun olarak bulunmaktadır [15, 89]. 5-HT_{1D} reseptörünün de 5-HT_{1B} gibi dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [85]. 5-HT_{1E} reseptörü ilk olarak, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} reseptörlerinin bağlanmasını engellemek için 5-karboksiamidotriptamin (5-CT)'nin varlığında 5-HT bağlanma bölgeleri çalışmalarında tanımlanmıştır [90, 91]. 5-HT_{1F} reseptörü, %70'lik homoloji ile 5-HT_{1E} reseptörüyle yakından ilişkilidir. Bu reseptörün mRNA kodlaması sıçanda dorsal rafe, hipokampus ve kortekste yoğunlaşmıştır ve aynı zamanda farede striatum, talamus ve hipotalamusta yer almaktadır [15]. Reseptör, adenil siklaz ile negatif ilişkilidir.

5-HT₂ reseptörü, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} olmak üzere üç reseptör alttürünü içermektedir. 5-HT_{2C}, 5-HT₂ reseptör ailesinin yapısal benzerliği tanımlanmadan önce 5-HT_{1C} olarak biliniyordu. Üç reseptör alttürü de, %70-80 homoloji gösteren 458-471 aminoasit içeren tek protein molekülünden oluşmuştur. Bu reseptör alttürlerinin, Gq proteininin α altbirimiyle fosfoinositol hidroliz sinyal iletim sistemiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İnsan akciğer arteri endotelial hücrelerinde, 5-HT_{2C} reseptörü uyarımı fosfotidilinositol hidroliz mekanizmasıyla hücre içi kalsiyum akışına neden olmaktadır [92]. 5-HT_{2A} reseptörü, periferel dokularda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. 5-HT_{2A} reseptörlerinin farelerin korteksinde piramidal nöronlarında, presinaptik aksonlarda ve daha az miktarlarda GABAerjik internöronlarda yerleşim gösterdiği bildirilmiştir [85]. Reseptör otoradyografi çalışmaları, 5-HT_{2A} reseptörünün özellikle kortikal bölgeler, kaudat nukleus, nukleus accumbens, olfaktör tuberkül ve hipokampus olmak üzere pek çok önbeyin bölgesinde bulunduğunu göstermiştir [88, 93]. 5-HT_{2A}, hem kemirgenler hem de insan dokularında vasküler, üriner, gastrointestinal ve rahim düz kaslarının kasılması, platelet kümelenmesi ve kapiller geçirgenliğin artışı düzenler [15]. 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonunun bazı beyin bölgelerinde nöronal uyarılmaya neden olduğu da bilinmektedir [87]. 5-HT_{2B} reseptörü 2q36-2q37.1 kromozomunda bulunur ve sıçanın mide fundusunun kasılması ve sıçanda endotelium bağımlı ve kedide jugular venlere bağlı gevşemeyi nitrik oksit salınımıyla düzenler [94]. 5-HT_{2B} reseptörü mRNA'sı fare,

sıçan ve kobayın kolon ve ince bağırsağında bulunmuştur. Ağırlıklı olarak düz kas hücrelerinde bulunmaktadır [85]. Sıçan ve insanlarda, 5-HT_{2B} reseptörünün uyarılması fosfotidilinositolün hidrolizine neden olmaktadır [95, 96]. 5-HT_{2C} reseptörü, yoğun olarak koroid pleksusta ve az miktarda serebral korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigra da bulunmaktadır. 5-HT_{2C}, Xq24 kromozomunda yer almaktadır. 5-HT_{2C} reseptörünün aktivasyonu, koroid pleksusta fosfolipaz C aktivitesini artırmaktadır [97]. Bunun yanında reseptör aktivasyonunun sıçan priform korteksinde piramidal nöronları depolarize ettiği düşünülmektedir [98]. 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu, hipolokomosyon, hipofaji, kaygı, ereksiyon ve hipertermi gibi davranışsal yanıtları oluşturduğu da düşünülmektedir [99].

5-HT₃ reseptörlerinin, 5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olmak üzere iki alt birimi tanımlanmıştır. 5-HT₃ reseptörü hipokampusta, neokortekste, amigdalada, hipotalamusta ve beyin sapında; periferde ise enterik sinir sisteminde bulunur. 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarının aktivitesini baskıladığı, 5-HT₃ reseptör agonistlerinin ise somatodendritik dopamin salınımını uyardığı bildirilmiştir [100].

Reseptör bağlanma çalışmaları, 5-HT₄ reseptörünün striatum, bazal ganglia ve nukleus accumbens gibi dopamin fonksiyonuyla ilişkili sıçan beynine ait bölgelerde yoğun olduğunu göstermektedir. Bu reseptörler, GABAerjik veya kolinerjik ara nöronlarda ve/veya substantia nigranın GABAerjik uzantılarında bulunmaktadır [101]. Bu reseptör, fonksiyonel olarak G proteiniyle bağlantılıdır. 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonu nöronal uyarılabilirliği artırdığı ve repolarizasyonu yavaşlattığı elektrofizyolojik olarak tespit edilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [102].

5-HT₅ reseptörü, 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} olmak üzere sınıflandırılmıştır [103]. Serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellum başta olmak üzere merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Genetik çalışmalarda, 5-HT_{5A} reseptör genindeki polimorfizmin şizofrenide potansiyel rolü olabileceği ileri sürülmektedir [104].

5-HT₆ reseptörü, 5-HT₅ reseptörü gibi sıçan cDNA'sından elde edilmiştir ve G- proteini bağımlı bir reseptördür. Sıçan ve insan 5-HT₆ reseptörü striatum, amigdala, nukleus accumbens, hipokampus, korteks ve olfaktör tuberkülde yer almaktadır [105].

5-HT₇ reseptörü, sıçan, fare, kobay ve insan cDNA'sından elde edilmiştir. 5-HT₇ reseptörlerinin 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B}, 5-HT_{7C}, 5-HT_{7D} olmak üzere dört farklı izoformu mevcuttur [84]. 5-HT₇ reseptörleri özellikle öğrenme, hafıza, hipokampal aktivite, sirkadiyen ritm ve duygu-durum ile ilişkilidir. Şizofreni tanısı olan hastalarla yapılan çalışmalarda 5-HT₇ reseptörlerinin azaldığı ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında ise kortekste 5-HT₇ reseptörlerinin arttığı bulunmuştur [84].

1.12. Serotonin (5-HT) Epilepside Rolü

Merkezi sinir sistemi üzerinde 5-HT'nin fonksiyonu çeşitlidir ve epilepsi başta olmak üzere iştah, uyku, hafıza ve öğrenme, sıcaklık düzenlenmesi, ruh hali, davranış, kardiyovasküler fonksiyon, kas kasılması, endokrin düzenleme, nöronal ve glial hücrelerin ve sinaptik bağlantıların olgunlaşmasında önemli role sahiptir [15-17]. 5-HT ve epilepsinin baskılanması arasında bir bağlantının olabileceği fikri, 1957 yılında Bonnycastle [18] tarafından çeşitli antikonvülzan maddelerle yapmış olduğu çalışmada sıçan beyin dokularında 5-HT konsantrasyonunda meydana gelen artışın sonucu ileri sürülmüştür. Benzer şekilde, genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda (GEPR) yapılan başka bir çalışmada, beyinde serotonin konsantrasyonunda [106] ve [³H] serotonin alınımı için Vmax'ta [19] bir azalmanın olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, beyin serotonin konsantrasyonunun azalması, deneysel epilepsi modellerinde ve insanlarda nöbetlerin artışına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [107, 108]. Nöbet kontrolü için kompleks parsiyal epilepsili hastalardan alınan beyin dokularında, serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asidin (5-HIAA) seviyesi, normal dokularla karşılaştırıldığında temporal kortekste daha fazla bulunmuştur [109]. Benzer bir çalışmada ise, epilepsi hastalarından alınan beyin dokusunda serotonin sinirlerinin dallanmasının ve serotonin immunoreaktivitesinin arttığı bildirilmiştir [110]. Genel olarak, 5-hidroksitriptofan ve 5-HT geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı 5-HT seviyelerini yükselten ajanlar, hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskılamaktadır [111-113]. Aksine, beyinden 5-HT'nin uzaklaştırılması, odyojenik, kimyasal ve elektriksel uyarımlı nöbetlerin eşik değerini düşürdüğü belirtilmiştir [19, 114]. Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda [106, 115] ve DBA/2J farelerde odyojenik nöbetler [20, 21], kedilerde limbik ve talamik nöbetler [116], El farelerde duyu uyarımlı nöbetler [117], sıçanlarda bikukulinle uyarılmış nöbetler [112], fare ve sıçanlarda elektroşokla uyarılmış nöbetler [114, 118] ve WAG/Rij sıçanlarda [119-122] yapılan deneysel

epilepsi çalışmalarında 5-HT'nin belirgin bir rolü olduğu gözlenmiştir. Valproik asit, lamotrigin, karbamazepin, fenitoin ve zonisamid gibi anti-epileptik ilaçlar, antikonvülzan etkileri kapsamında 5-HT seviyesinin artmasını ve salınımını uyardığı bilinmektedir [123].

Serotonerjik nörotransmisyonu uyaran farmakolojik tedaviler, GEPR modeli, maksimal elektroşok modeli, PTZ modeli, tutuşturma ve bikukulin enjeksiyonu gibi çeşitli deneysel epilepsi modellerinde nöbetleri engellediği bilinmektedir [19]. Serotonerjik nörotransmisyon, deneysel olarak uyarılmış nöbetlerin büyük bir çoğunluğunu düzenlemektedir ve genetik olarak epilepsiye yatkın kemirgenlerde artan nöbet duyarlılığında rol oynamaktadır [117-120].

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), hem presinaptik hem de postsinaptik reseptör alttürlerinin geniş dağılımıyla serotonin transmisyonunu etkilediği bilinmektedir [124]. Fluoksetin, serotonin alımının seçici inhibitörüdür ve etkileri farklı deneysel epilepsi modellerinde fazlaca araştırılmıştır. Fluoksetin, sıçanlarda bikukulinin fokal uygulanması sonucu oluşan nöbetlere karşı koruma sağlar. Bu koruma hem sistemik hem de substantia nigraya [125] uygulanmasında gerçekleşmektedir. Wada *et al.* [116], fluoksetin gibi 5-HT geri alım inhibitörlerinin, sıçan ve kedilerde nöbetin süresini azalttığını ve nöbetin eşik değerini artırdığını belirtmiştir. Yine bir başka çalışmada, fluoksetinin uzun süreli olarak uygulanmasının sıçanlarda hipokampal nöbetlerde inhibitör etkiler oluşturduğunu göstermiştir [126]. Ayrıca, farelerde maksimal elektroşokla oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde, fluoksetinin, tonik nöbetlere karşı kullanılan fenitoin, karbamazepin ve ameltolidinin antikonvülzan etkilerini artırdığı ifade edilmiştir [127]. Pentilentetrazol ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde, fluoksetinin ön tedavi olarak uygulanması, farelerde, önemli derecede hayatta kalma oranını, süresini ve nöbet gecikmesini artırmıştır [128]. Benzer antikonvülzan etkiler, fluoksetin metabolitinin yerine norfluoksetinin uygulanmasıyla da gözlenmiştir [129].

Özellikle, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörlerinin nörokimyasal karakterleri ve beyindeki dağılımları nedeniyle epilepsiyle daha yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır [124]. 5-HT_{1A} reseptörleri, hipokampusun uç bölgelerinde postsinaptik reseptör ve rafe nukleuslarında somatodendritik presinaptik otoreseptörler olarak fonksiyon görür. Bunun yanında, 5-HT_{1A} reseptörleri, sinir

sistemine uzanan yapılara bağlı olarak, farklı fonksiyonel ve düzenleyici özelliklere sahiptir [16]. 5-HT_{1A} reseptörleri, hipokampusun piramidal ve granüler hücrelerinin yanı sıra korteksin piramidal hücrelerinde de yer almaktadır [130]. Rafe nükleuslarında 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonu, serotonerjik nöronların inhibisyonunu sağlar, 5-HT salınımını ve serotonin nörotransmisyonunu azaltır. Aksine, hipokampusta postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu 5-HT nörotransmisyonunu artırır [131]. 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu, potasyum iletkenliğinin artmasıyla ilişkili olarak membran hiperpolarizasyon yanıtını ortaya çıkarır ve bu durum *in vitro* nöbet modellerinin yanı sıra çeşitli *in vivo* deneysel epilepsi çalışmalarında antikonvülzan etkileri meydana getirmektedir [132]. Ancak, 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu sonucu meydana gelen antikonvülzan etkiler, bölgeden bölgeye ve modelden modele değişir. 5-HT' nin subikulum ve entorinal kortekste, NMDA reseptör uyarımlı eksitator postsinaptik potansiyelin azalmasıyla düşük Mg⁺² uyarımlı epileptiform aktiviteyi engellediği belirtilmiştir [133]. GEPR modeli ile yapılan bir çalışmanın sonuçları, epileptik olmayan kontrol sıçanlarıyla karşılaştırıldığında hipokampusta 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun azaldığı ortaya çıkarmıştır [19]. 5-HT_{1A} knock-out farelerin, kainik asit ile oluşturulan epileptiform aktivitede daha düşük nöbet eşik değeri ve daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu belirtilmiştir [134, 135]. Sıçanlarda kainik asit ile oluşturulmuş epilepsi modelinde, 5-HT_{1A} reseptör agonisti 8-OH-DPAT'ın hipokampus içine veya sistemik olarak uygulanmasının, nöbet aktivitesine karşı koruyucu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir [136].

5-HT_{2A} reseptörü aracılığıyla serebral kortekste etki gösteren serotoninin, spontan IPSP'lerde artışı tetiklediği bilinmektedir. Aynı şekilde, neokorteksin çeşitli tabaklarında yer alan piramidal hücrelerde de IPSP'leri artırmaktadır [137]. Venzi et al., tarafından GAERS sıçanlarda yapılan bir çalışmada, 5-HT_{2A} agonisti TCB-2'nin doza bağlı olarak absans nöbetlerin toplam sayısını azalttığı ve 5-HT_{2A} antagonisti MDL 11,939 tarafından ise bu etkinin engellendiği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada, 5-HT_{2C} agonisti lorcaserin ve CP-809,101 yine doza bağlı olarak absans nöbetleri baskılarken, 5-HT_{2C} antagonisti SB 242984 tarafından bu etki baskılanmıştır [138]. 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan meta-klorofenilpiperazinin (mCPP) sıçanda substantia nigra bölgesine uygulanması sonucu nöbet aktivitesinde bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir [139]. 5-HT_{2C} reseptörü olmayan mutant farelerde yapılan çalışmalar, odyojenik nöbetlere aşırı

derecede duyarlı olduğunu ortaya koymuştur [20-22]. Benzer şekilde, 5-HT_{2C} reseptörü knockout fareler, obezite ve ses uyarımlı nöbetler göstermektedir ve bunun aksine, 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu, kokain uyarımlı nöbetleri meydana getirmektedir [140]. Tecott ve ark. [20], 5-HT_{2C} reseptöründen yoksun farelerin, çoğunlukla ölümle sonuçlanan spontan nöbetlerle ilişkili epileptik fenotip gösterdiğini bulmuşlardır. Bu yüzden, 5-HT_{2C} reseptörleri, nöbet aktivitesinin eşik değerini değiştiren nöronal ağ uyarılabilirliğinde etkili olmaktadır. 5-HT_{2C} reseptörlerinden yoksun farelerin, ön beyin nöbet sistemi içinde fokal uyarılabilirlikte bir artışa neden olduğu ve nöbet aktivitesinin yayılmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu fareler aynı zamanda, tonik veya klonik tip jeneralize nöbetlerin oluşumunda daha düşük eşik değer göstermektedir [22]. Bir başka çalışmada ise, 5-HT_{2C} agonisti mCPP sıçanın substantia nigra bölgesine enjekte edildiğinde, nöbet aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum, substantia nigra içindeki 5-HT_{2C} reseptörlerinin nöbetin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir [139, 141]. Elde edilen bu verilerle, nöronal ağın uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde ve MSS boyunca nöbetin yayılmasında serotonin ve 5-HT_{2C} reseptörünün bir rolü olduğu ortaya çıkmaktadır.

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

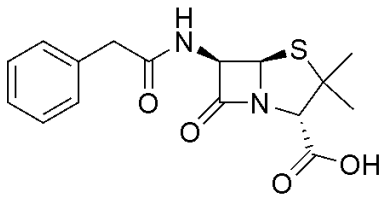
2.1. Deney Hayvanları

Cerrahi işlemler ve elektrofizyolojik kayıtların alınması Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi bünyesinde bulunan Hayvan Fizyolojisi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan 96 adet Wistar albino erkek sıçan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmış ve $22 \pm 4^{\circ}$ C'lik oda sıcaklığında, ortalama ağırlıkları 225–260 g arasında, 150–180 günlük olana kadar yetiştirilmiştir. Deney hayvanları Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden deney gününden önce alınarak laboratuvara getirilmiştir (Proje no: FBD-12-4080, Etik karar no: 12/73).

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri

2.2.1. Penisilin G

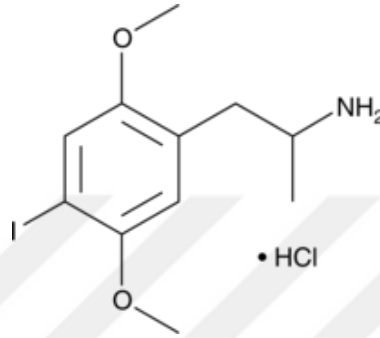
Bu çalışmada penisilin, epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 ünite (IU) doz ve 2,5 µl hacimde intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Stereotaksik sisteme yerleştirilmiş hayvanın sol beyin korteksine, bregmaya göre 3 mm lateral, 2 mm posteriyor ve 2 mm ventral koordinatlarda Hamilton mikroenjektörü kullanılarak (infüzyon hızı; 0,5 µl/dk) intrakortikal enjeksiyon yapıldı.



Şekil 2.1. Penisilin G'nin moleküler yapısı.

2.2.2. DOI

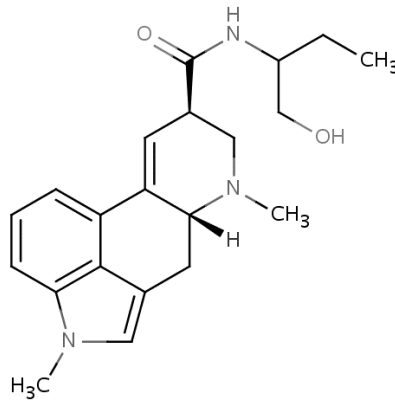
Moleküler ağırlığı 357,60 g/mol ve moleküler formülü $C_{11}H_{16}INO_2 \cdot HCl$ olan bir moleküldür. 5-HT₂ reseptörünün seçici agonisti olup kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilir (Şekil 2.2). Çalışmamızda, DOI farklı dozlarda (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg ve 4 mg/kg) penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan 30 dk sonra intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.



Şekil 2.2. DOI'nin moleküler yapısı.

2.2.3. Metiserjid

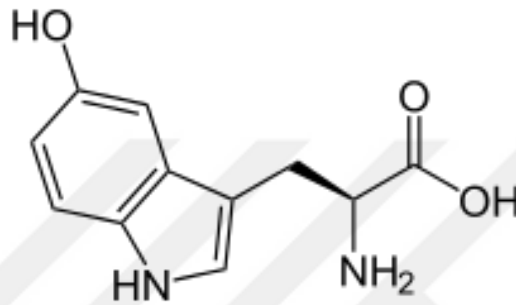
Moleküler ağırlığı 220,23 g/mol ve moleküler formülü $C_{11}H_{12}N_2O_3$ olan bir moleküldür (Şekil 2.3). 5-HT₂ antagonisti olan metiserjid farklı dozlarda (1 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 50 μ M ve 100 μ M), penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan 30 dk sonra intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak uygulandı.



Şekil 2.3. Metiserjid'in moleküler yapısı.

2.2.4. 5- Hidroksitriptofan

Moleküler ağırlığı 353.458 g/mol ve moleküler formülü $C_{21}H_{27}N_3O_2$ olan bir moleküldür (Şekil 2.4). Serotonin öncülü olan 5-HTP (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg) penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan 30 dk sonra intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.



Şekil 2.4. 5-HTP'nin moleküler yapısı.

2.3. Deney Grupları

Serotonin nörotransmitterinin 5-HT₂ reseptör agonisti ve antagonistinin epilepsi ile ilişkisini göstermek için aşağıdaki tabloda yer alan deney grupları oluşturuldu.

Tablo 2.1. Deney grupları.

Grup 1	Kontrol Grubu (n=6 hayvan)
Grup 2	Penisilin (Epilepsi 500 IU) grubu (n= 6)
Grup 3	aCSF (n= 6)
Grup 4	Penisilin + DOI 0,5 mg/kg (n= 6)
Grup 5	Penisilin + DOI 1 mg/kg (n= 6)
Grup 6	Penisilin + DOI 2 mg/kg (n= 6)
Grup 7	Penisilin + DOI 4 mg/kg (n= 6)
Grup 8	Penisilin + 5-Hidroksitriptofan 25 mg/kg (n= 6)

Grup 9	Penisilin + 5-Hidroksitriptofan 50 mg/kg (n= 6)
Grup 10	Penisilin + 5-Hidroksitriptofan 75 mg/kg (n= 6)
Grup 11	Penisilin + 5-Hidroksitriptofan 100 mg/kg (n= 6)
Grup 12	Penisilin + Metiserjid 1 μ M (n= 6)
Grup 13	Penisilin + Metiserjid 10 μ M (n= 6)
Grup 14	Penisilin + Metiserjid 20 μ M (n= 6)
Grup 15	Penisilin + Metiserjid 50 μ M (n= 6)
Grup 16	Penisilin + Metiserjid 100 μ M (n= 6)

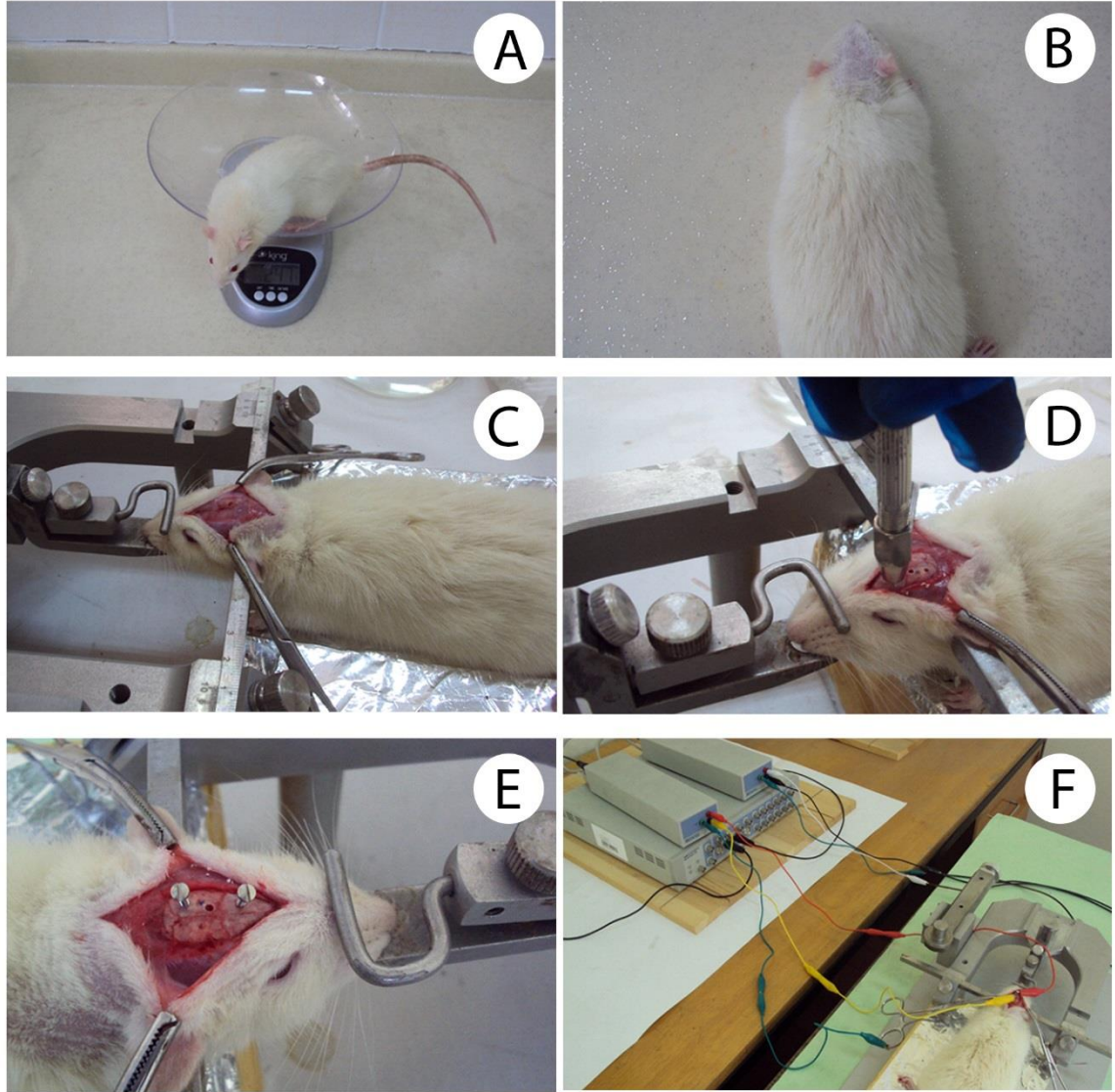
2.4. Cerrahi İşlemler

Deneyden 24 saat önce aç bırakılan sıçanların ağırlıkları belirlendi ve 1,25 gr/kg üreten (i.p.) verilerek anestezi altına alındı, kafatası derisindeki kıllar tıraş edildi (Şekil 2.6 A,B). Tıraşlanan sıçanlar daha sonra cerrahi işlemler için stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanların kafa derisi baş-kuyruk doğrultusunda, bir bistüri ile yaklaşık 3 cm uzunluğunda açıldı. Kafa derisi altındaki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldı, yumuşak dokuda oluşabilecek kanamalar gazlı bez ve kafatası kemiğinde oluşabilecek küçük kanamalar bonewax (kemik mumu) sürülerek önlendi. Kafatasının sol tarafında, pozitif elektrot ve negatif vida elektrot için bregmaya göre sırasıyla 3 mm lateral, 4 mm anterior ve 3 mm lateral, 4 mm posteriyor koordinatları kullanılarak delikler açıldı. İlaç uygulamalarında ise bregmaya göre penisilin için 3 mm lateral, 2 mm posteriyor ve 3,2 mm ventral, metiserjid için de 1,5 mm lateral, 1,1 mm posteriyor ve 4,2 mm ventral koordinatları kullanılarak enjeksiyon uygulama delikleri açıldı (Şekil 2.6 C-E).

2.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Cerrahi müdahale sonrası kafatasında pozitif ve negatif elektrotlar için açılan deliklere 1,2 mm x 2,5 mm x 2 mm ebatlarında elektrik akımına karşı geçirgen vidalar kullanılarak vidalama yapıldı. Topraklama için kafa derisine yerleştirilen klemp kullanıldı. Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Australia) arabiriminde yükseltilerek PowerLab 16/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt

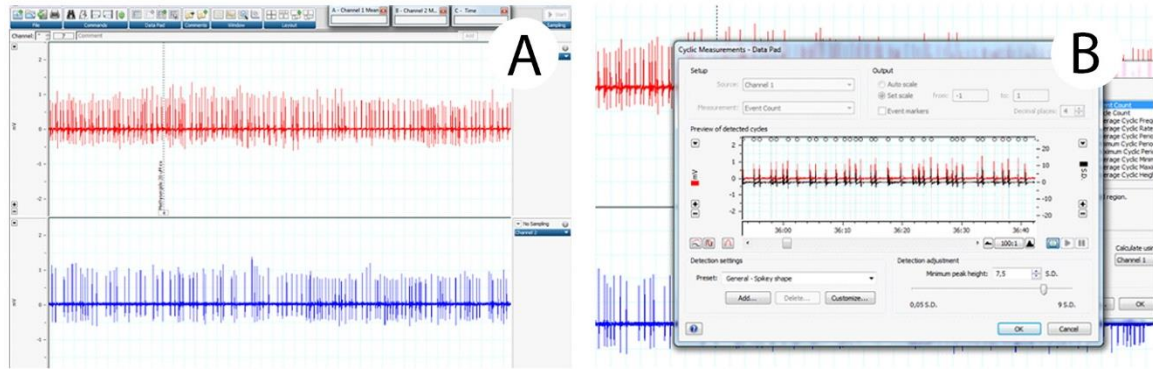
sistemine çevrimiçi olarak aktarıldı ve bilgisayara kaydedildi (Şekil 2.6). Beyin aktivitesi Lab Chart v7 (AD Instruments, Australia) yazılımı ile çevrimiçi olarak görüntülendi ve deney sonrası analiz için bilgisayara kaydedildi (Şekil 2.6 F).



Şekil 2.6. Deney prosedürü. A ve B) Deney hayvanlarının cerrahi müdahale öncesi tartılması ve baş kısmının traşlanması. C) Kafatası derisinin bistüri yardımıyla orta hat boyunca açılması. D) Elektrot ve enjeksiyon için el matkabı yardımıyla kafatası kemiğinde belirlenen koordinatlarda deliklerin açılması. E ve F) Elektrotların vidalanması ve BioAmp arabirimine bağlantıların kurulması.

2.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Deneylerde kullanılan sıçanların kontrol kaydı olarak bazal aktivite ve penisilin kayıtları alındı. Penisilin (500 IU, 2.5 µl, i.c.) enjeksiyonundan sonra 3-7 dk içinde ECoG'da bilateral spikeler ve spike kompleksleri ile karakterize olan epileptiform aktivite oluştu. Oluşan spikelerin genliği ve frekansı 20-30 dk içinde kararlı bir düzeye ulaştı ve bu aktivite 3-4 saat kadar devam etti. Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra gruplarda uygulanacak kimyasal maddeler enjekte edildi. İkinci kimyasalın enjeksiyonundan sonra en az 3 saat olmak üzere elektrofizyolojik kayıtlar alındı. Penisilin enjeksiyonu ile oluşan epileptiform aktivitenin kararlı duruma gelmesi 20-30 dk içinde gerçekleştiğinden spike frekansı ve genlik değerleri incelenirken, penisilin enjeksiyonunun 20. ve 30. dakikaları arasındaki 10 dakikalık dönemden elde edilen değerlerin ortalaması 0. dk değeri olarak kaydedildi, devamında 10'ar dk'lık aralıklarla, dilimlerin spike frekansı ve genliklerinin ortalamaları alındı. İstatistikler, alınan dilimlerin yüzde değişim değerleri kullanılarak yapılmış ve grafiklerdeki zaman göstergeleri de buna göre ayarlandı (Şekil 2.7 A,B).



Şekil 2.7. ECoG kayıtlarının alınması. A) ECoG kayıtların, bilgisayar ortamında çevrimiçi görüntülenmesi. B) Elde edilen ECoG aktivitesi analizlerinin yapılması.

2.7. İstatistiksel Analiz

Kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlar Chart v7 (ADInstruments, Avustralya) ile birer dakikalık bölümlere ayrıldı (Şekil 2.7 ve 8). Her bir dakika başına düşen ortalama spike sayısı ve genlik, bu yazılım ile hesaplanmış ve kayıtların tamamı Microsoft Excel aracılığı ile rakamsal verilere dönüştürüldü (Şekil 2.7). Elde edilen bu veriler, SPSS

v22.0 yazılımı ile gruplar arası ölçümler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulanarak istatistiksel bakımdan değerlendirildi. Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Testlerden elde edilen sonuçlara göre p değeri 0.05'in altında olan değişimler anlamlı kabul edildi.



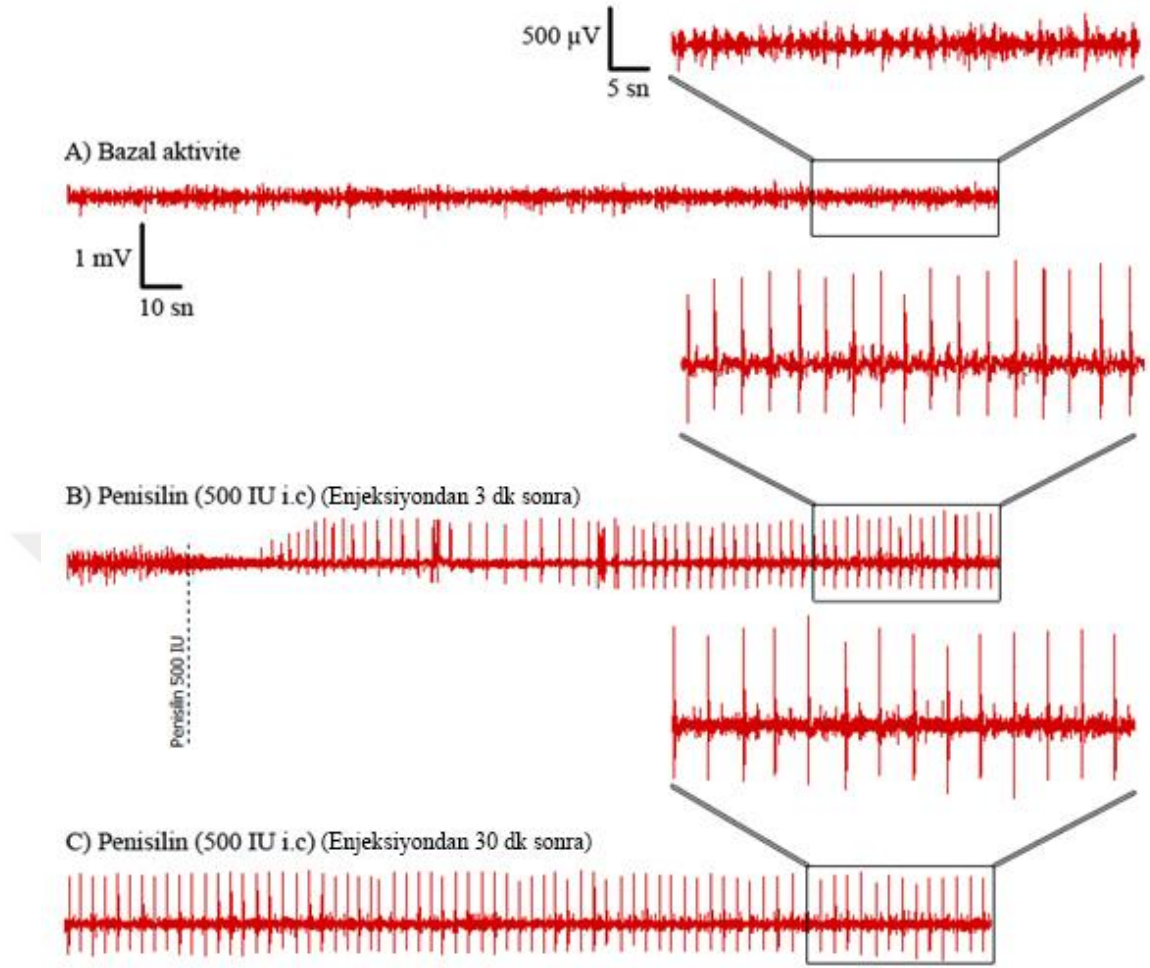
3. BÖLÜM

BULGULAR

Penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitede, 5-HT₂ reseptör agonisti DOI, 5-HT₂ reseptör antagonisti Metiserjid ve serotonin öncülü 5-HTP'nin penisilinle uyarılmış deneysel epilepsi modelinde etkisini incelemek amacıyla ECoG kayıtları alındı. Elde edilen kayıtlar LabChart programında sayısal verilere dönüştürüldü ve Excel çalışma sayfalarına aktarıldı. Bundan sonra Excel'de bütün grupların normal spike frekansı, % spike frekansı, normal genlik ve % genlik tabloları oluşturuldu.

3.1. Penisilin ile Oluşturulan Epileptiform Aktivite

Epileptiform aktivite için 500 IU penisilin (i.c.) korteks içine enjekte edildi. Enjeksiyondan 2–4 dakika sonra epileptiform aktivite başladı. Spike frekansı ve genlik, enjeksiyondan yaklaşık 30 dakika sonra kararlı bir düzeye ulaşmış ve kayıtlar en az 3 saat alındı. Epileptiform aktivitenin kararlı düzeyde ortalama spike frekansı 37.87 ± 1.90 spike/dk, genlik ise 0.924 ± 0.141 mV/dk olarak belirlendi (Şekil 3.1. A-C). Deney boyunca penisilin kontrol grubunda spike değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Genlik değerlerinde ise deney sonuna doğru bir azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 3.1. Bazal aktivite ve penisiline ait ECoG aktiviteleri. A) Kortekse herhangi bir madde enjekte edilmeden önceki bazal ECoG aktivite. B) Kortekse 500 IU penisilin enjeksiyonu ile başlatılan epileptiform aktivitenin ECoG kaydı. C) Epileptiform aktivitenin 30. dakikadan sonra kararlı seviyeye ulaşması.

3.2. 5-HT₂ Reseptör Agonisti DOI'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

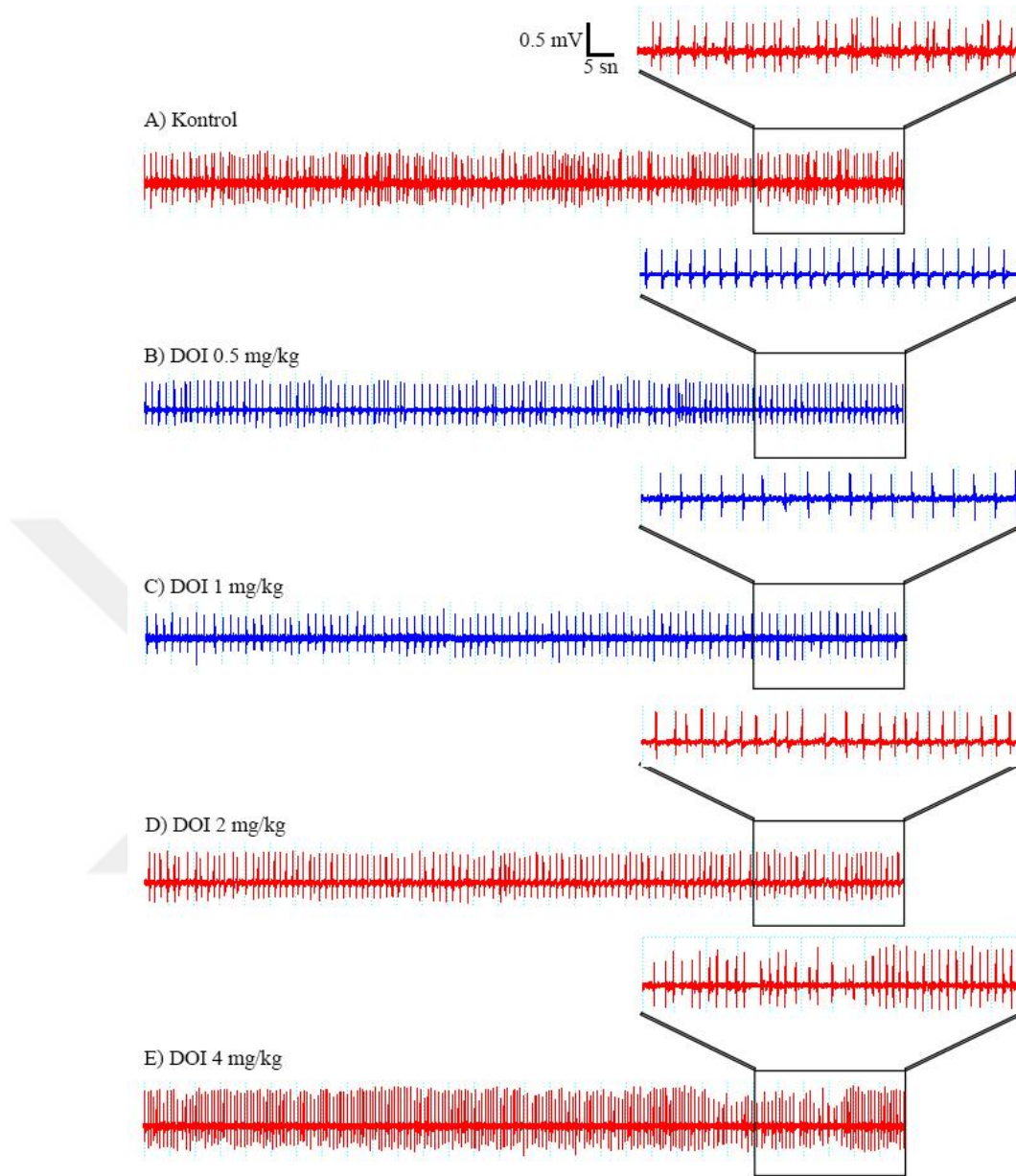
Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra DOI dozları intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. 120. dakikada DOI dozlarına ait traseler Şekil 3.2'de verilmiştir. Deney sonunda elde edilen spike akitivitesine ve genliğe ait gerçek değerler Tablo 3.1'de verilmiştir. Spike ve genlik değerlerinden elde edilen 180 dakikalık % değişim grafiği ise Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. DOI dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri.

	Doz (mg/kg)		Zaman (dk.)			
		30	60	90	120	
Spike değerleri	Kontrol	39.68 ± 0.85	38.65 ± 1.62	36.6 ± 2.22	38.01 ± 1.99	
	0.5	36.31 ± 3.17	34.06 ± 2.78	31.98 ± 1.49	30.95 ± 1.85	
	1	37.2 ± 1.30	31.16 ± 1.82	23.65 ± 2.95	22.86 ± 3.37	
	2	36.43 ± 2.43	33.48 ± 3.85	31.11 ± 2.49	29.13 ± 3.25	
	4	38.33 ± 2.83	38.13 ± 3.85	36.71 ± 3.85	35.98 ± 2.60	
Genlik değerleri	Kontrol	1.009 ± 0.158	0.961 ± 0.187	0.927 ± 0.175	0.880 ± 0.123	
	0.5	0.948 ± 0.136	0.882 ± 0.142	0.876 ± 0.093	0.859 ± 0.093	
	1	1.056 ± 0.119	0.917 ± 0.061	0.833 ± 0.059	0.784 ± 0.076	
	2	1.079 ± 0.065	1.029 ± 0.089	0.939 ± 0.116	0.849 ± 0.095	
	4	1.039 ± 0.036	0.92 ± 0.036	0.914 ± 0.046	0.855 ± 0.041	

DOI'nin 0.5 mg/kg olarak kullanıldığı grupta, elde edilen 180 dakikalık kayıt boyunca, kontrol grubuna göre spike frekansında % 36'lık bir azalma olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.3). DOI'nin 1 mg/kg olarak kullanıldığı grupta, spike yüzde değişimleri incelendiğinde, 60. dakikadan itibaren spike aktivitesinin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yaklaşık % 51 oranında azalttığı tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 3.3). DOI'nin 2 mg/kg olarak kullanıldığı grupta kontrol grubuna göre spike aktivitesini 120. dakikadan itibaren anlamlı şekilde % 46 oranında azalttığı tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 3.3). DOI'nin 4 mg/kg olarak uygulandığı grupta ise spike aktivitesinin, uygulanan diğer DOI gruplarına göre deney süresi boyunca daha az düşürdüğü ve kontrol grubuna göre anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Şekil 3.3).

DOI'nin 0.5 mg/kg olarak kullanıldığı grupta, % genlik aktivitesinde deney sonuna kadar % 24'lük azalma olmasına karşın, bu azalma kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.4). DOI'nin 1 mg/kg olarak kullanıldığı gruba ait % genlik değişimleri incelendiğinde, % 31'lik bir azalmanın olduğu, diğer gruplar içerisinde genliği en fazla düşüren doz olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Ancak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.4). DOI'nin 2 mg/kg olarak uygulandığı grupta, % genlik değişiminde % 29'lük bir azalma ortaya çıkmıştır. Bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.4).

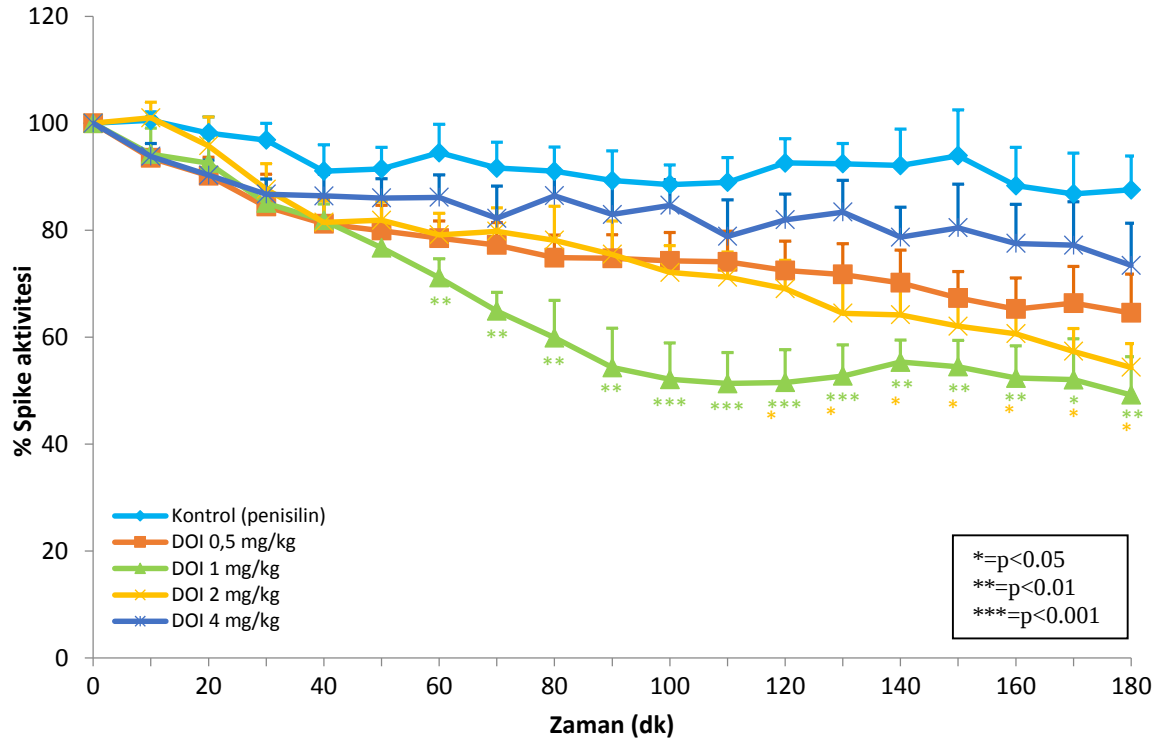


Şekil 3.2. Farklı dozlarda DOI'nin enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları. A) Kontrol B) DOI 0,5 mg/kg C) DOI 1 mg/kg D) DOI 2 mg/kg E) DOI 4 mg/kg.

DOI'nin 4 mg/kg olarak uygulandığı grupta ise, deney süresi boyunca % genlik değişiminin, kontrol grubuyla hemen hemen aynı düzeyde olduğu ve % 20'lik bir azalma sağlandığı tespit edilmiştir. Ancak, bu azalma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.4).

Üç saat boyunca elde edilen spike ve genlik aktivitesine ait değerler incelendiğinde (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4), DOI gruplarından 1 mg/kg olarak uygulanan dozun hem spike

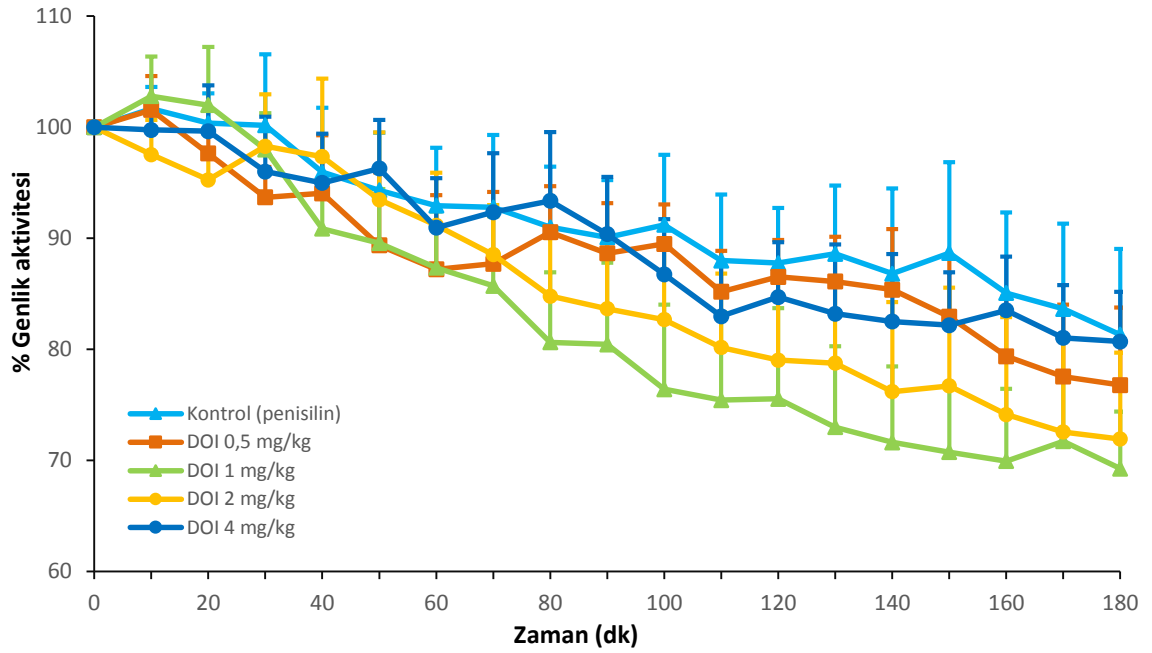
hem de genlik aktivitesinde en fazla azalmayı sağlaması nedeniyle etkin doz olarak belirlendi.



Şekil 3.3. Penisilin ve farklı dozdaki DOI gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.

Şekil 3.3’de görüleceği üzere, penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, DOI 1 mg/kg grubunda 60. dk’dan itibaren ve DOI 2 mg/kg grubunda ise 120. dk’dan itibaren spike aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$).

Şekil 3.4’te görüleceği üzere, penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, DOI gruplarının genlik yüzde değişimlerinde bir azalma olmasına karşın, bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).



Şekil 3.4. Penisilin ve DOI gruplarının genlik yüzde değişimleri.

3.3. 5-HT₂ Reseptör Antagonisti Metiserjidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra metiserjid dozları intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak uygulandı. 120. dakikada metiserjid dozlarına ait traseler Şekil 3.5’de verildi. Deney sonunda elde edilen spike aktivitesine ve genliğe ait gerçek değerler Tablo 3.2’de verilmiştir. Spike ve genlik değerlerinden elde edilen 180 dakikalık % değişim grafiği ise Şekil 3.6 ve Şekil 3.7’de gösterilmiştir.

Deney boyunca metiserjidin 1 μ M olarak kullanıldığı grupta, spike aktivitesinin, kontrol grubu ile hemen hemen aynı düzeyde olduğu ve epileptiform aktiviteyi devam ettirdiği tespit edildi. Ancak, spike aktivitesinde meydana gelen % 8’lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Şekil 3.6). Metiserjidin 10 μ M olarak kullanıldığı grupta ise, ECoG kaydında spike aktivitesini % 11 kadar artırarak deney sonuna kadar nöbet aktivitesini devam ettirdi. Metiserjid 10 μ M dozu, aktivitede bir artışa neden olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Şekil 3.6). Metiserjidin 20 μ M olarak kullanıldığı grupta veriler incelendiğinde, bu dozun 30. dakikadan itibaren % spike aktivitesini yaklaşık % 27 artırarak, istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 3.6).

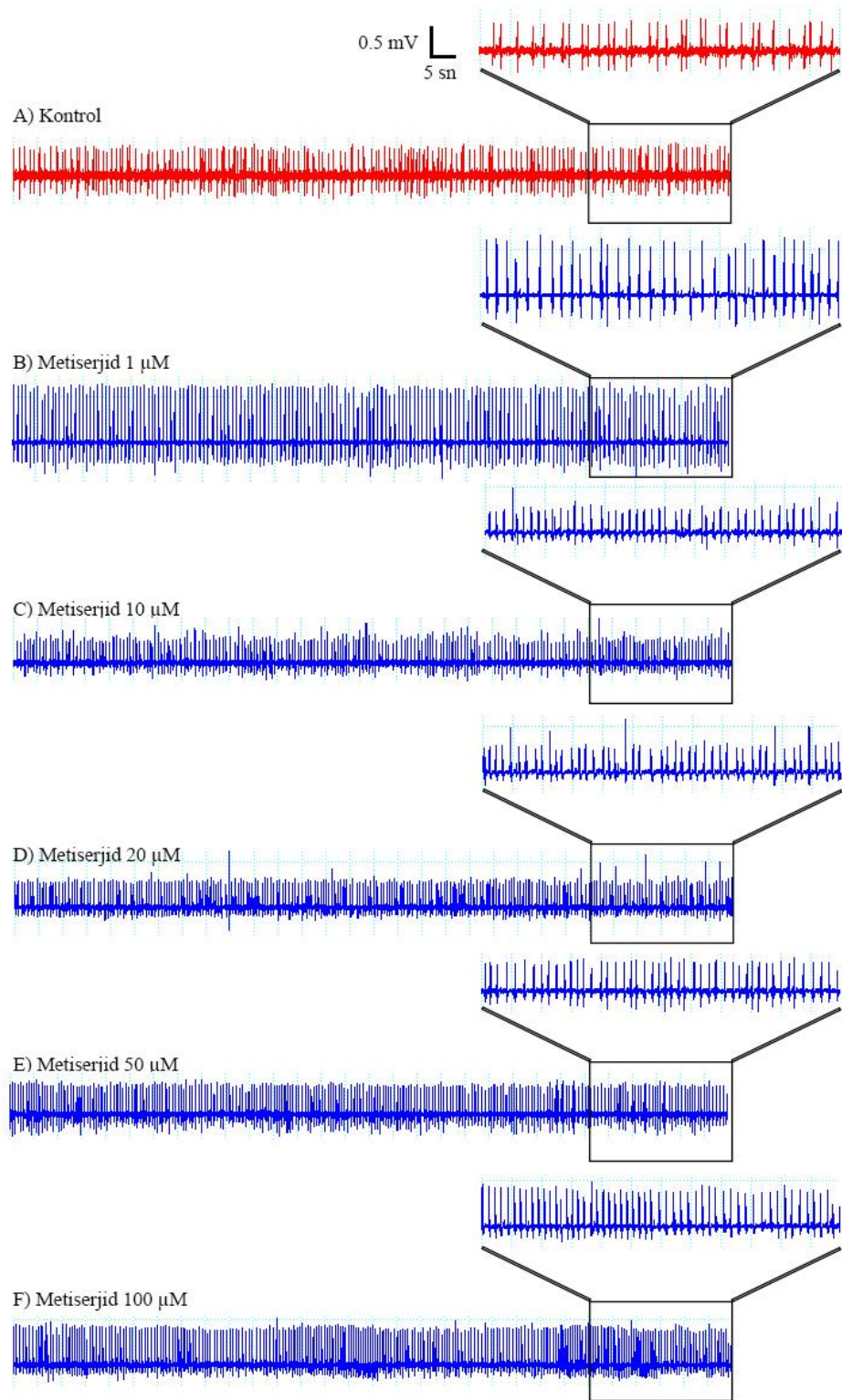
Tablo 3.2. Metiserjid dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri.

	Doz(mg/kg)	Zaman (dk.)			
		30	60	90	120
Spike değerleri	Kontrol	39.68 ± 0.85	38.65 ± 1.62	36.6 ± 2.22	38.01 ± 1.99
	1	39.41 ± 3.68	39.33 ± 4.22	40.21 ± 3.47	38.41 ± 3.83
	10	47.91 ± 3.06	48.40 ± 3.48	47.65 ± 2.41	47.06 ± 3.53
	20	47.85 ± 2.22	50.31 ± 1.97	51.35 ± 2.52	51.50 ± 2.61
	50	50.31 ± 1.97	56.65 ± 2.22	56.86 ± 3.53	50.3 ± 3.23
	100	47.8 ± 3.73	53.9 ± 4.62	56.98 ± 2.51	57.5 ± 3.65
Genlik değerleri	Kontrol	1.009 ± 0.158	0.961 ± 0.187	0.927 ± 0.175	0.880 ± 0.123
	1	1.035 ± 0.065	0.999 ± 0.071	0.979 ± 0.073	0.951 ± 0.087
	10	1.054 ± 0.032	0.966 ± 0.044	0.962 ± 0.060	0.963 ± 0.075
	20	0.91 ± 0.04	0.898 ± 0.044	0.836 ± 0.044	0.85 ± 0.068
	50	1.077 ± 0.091	1.053 ± 0.097	1.007 ± 0.126	1.019 ± 0.134
	100	1.089 ± 0.032	1.074 ± 0.038	1.073 ± 0.047	1.048 ± 0.08

Metiserjidin 50 µM olarak kullanıldığı grupta da benzer şekilde, 30. dakikadan itibaren spike aktivitesinde % 34'lük bir artışa neden olarak epileptiform aktiviteyi devam ettirdi. Deney süresi boyunca meydana gelen bu artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 3.6). Metiserjidin 100 µM olarak kullanıldığı grupta, deney süresi boyunca metiserjid 50 µM grubuna benzer şekilde aktivite sergileyerek % 32'lik bir artışa neden olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak, meydana gelen bu artışın kontrol grubuna göre 30. dakikadan itibaren anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 3.6).

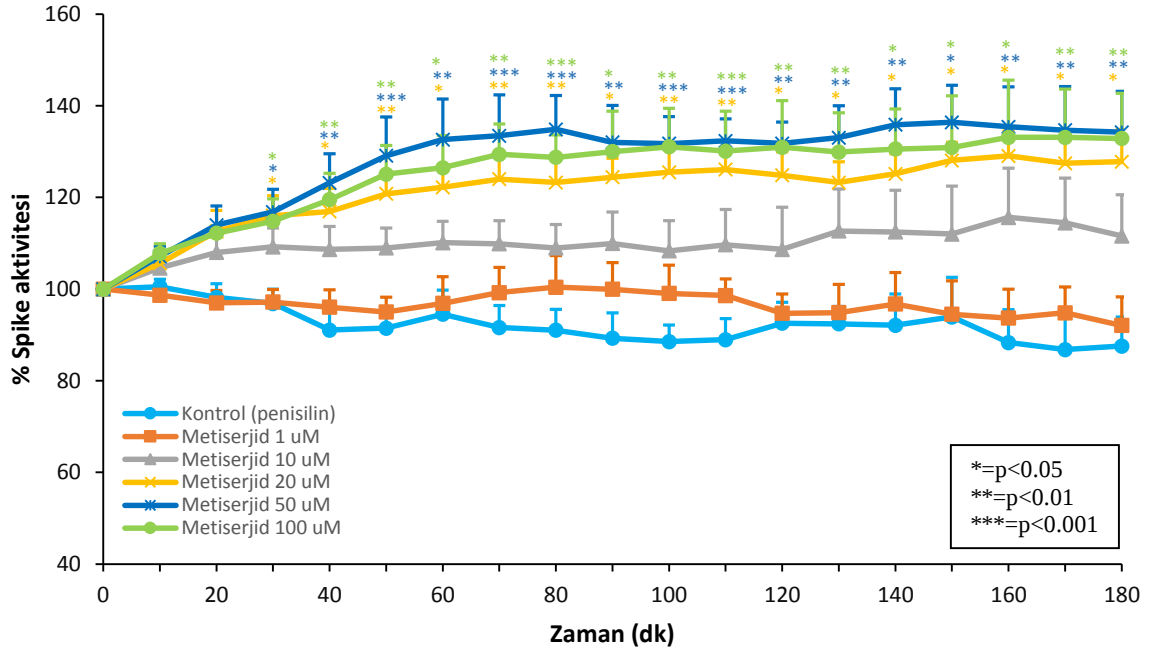
Metiserjid gruplarına ait % genlik aktivitesine ait veriler incelendiğinde, deney sonuna kadar % 17-20 arasında bir azalmanın meydana geldiği tespit edildi. Meydana gelen azalma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Şekil 3.7).

180 dakika boyunca elde edilen spike ve genlik aktivitesine ait değerler incelendiğinde (Şekil 3.6 ve Şekil 3.7), metiserjid gruplarından 50 µM dozu hem spike aktivitesinde daha fazla artışa hem de genlik aktivitesinde daha az düşüşe neden olmasından dolayı etkin doz olarak belirlendi.



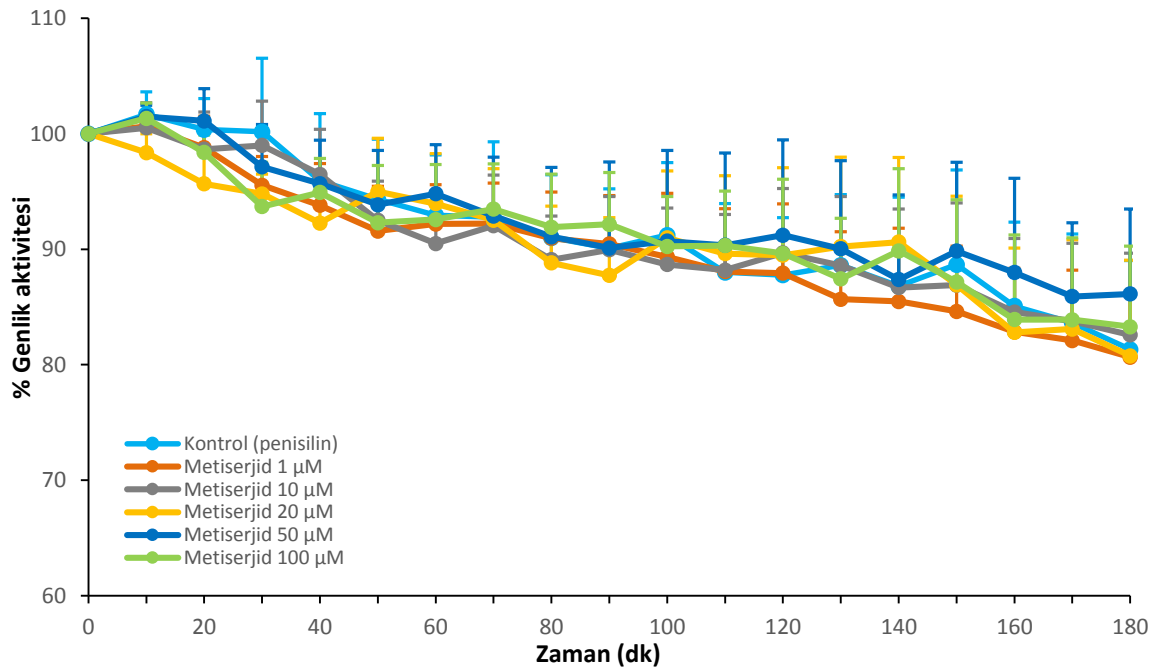
Şekil 3.5. Farklı dozlarda Metiserjid'in enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları.

A) Kontrol B) Metiserjid 1 μM C) Metiserjid 10 μM D) Metiserjid 20 μM E) Metiserjid 50 μM F) Metiserjid 100 μM .



Şekil 3.6. Penisilin ve Metiserjid gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.

Şekil 3.6'da görüleceği üzere penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, metiserjid 20, 50 ve 100 µM gruplarında 30. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$).



Şekil 3.7. Penisilin ve metiserjid gruplarının genlik yüzde değişimleri.

Şekil 3.7’de görüleceği üzere penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, metiserjid gruplarının genlik yüzde değişimlerinde bir azalma olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

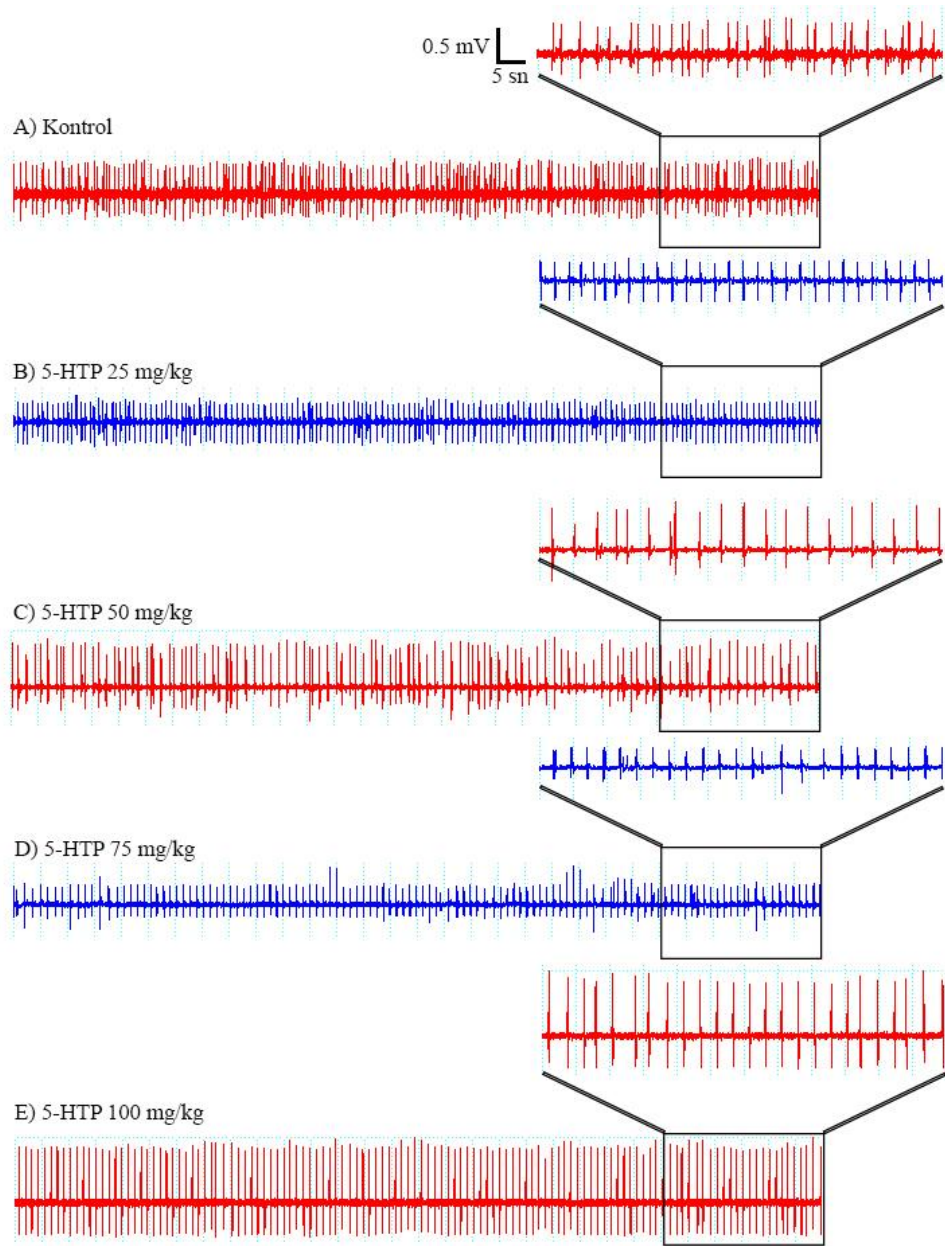
3.4. Serotonin Öncülü 5-HTP’nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra 5-HTP dozları intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. 120. dakikada 5-HTP dozlarına ait traseler Şekil 3.8’de verilmiştir. Deney sonunda elde edilen spike aktivitesine ve genliğe ait gerçek değerler Tablo 3.3’de verilmiştir. Spike ve genlik değerlerinden elde edilen 180 dakikalık % değişim grafiği ise Şekil 3.9 ve Şekil 3.10’da gösterilmiştir.

Tablo 3.3. 5-HTP dozlarının 30, 60, 90 ve 120. dakikalara ait spike ve genlik değerleri.

		Doz(mg/kg)	Zaman (dk.)			
			30	60	90	120
Spike değerleri	Kontrol		39.68 ± 0.85	38.65 ± 1.62	36.6 ± 2.22	38.01 ± 1.99
	25		38.30 ± 2.99	34.73 ± 2.69	31.90 ± 2.91	30.08 ± 3.10
	50		33.31 ± 2.92	27.28 ± 3.81	23.05 ± 2.55	20.20 ± 3.21
	75		36.96 ± 0.84	32.51 ± 2.30	28.40 ± 2.64	24.43 ± 3.28
	100		39.51 ± 3.72	35.08 ± 3.53	27.70 ± 2.18	26.01 ± 2.20
Genlik değerleri	Kontrol		1.009 ± 0.158	0.961 ± 0.187	0.927 ± 0.175	0.880 ± 0.123
	25		0.951 ± 0.091	0.909 ± 0.10	0.882 ± 0.102	0.82 ± 0.088
	50		1.041 ± 0.02	0.919 ± 0.042	0.882 ± 0.044	0.831 ± 0.018
	75		0.888 ± 0.075	0.854 ± 0.082	0.824 ± 0.077	0.783 ± 0.079
	100		1.004 ± 0.086	0.944 ± 0.05	0.914 ± 0.03	0.828 ± 0.051

5-HTP’nin 25 mg/kg olarak kullanıldığı grupta, % spike aktivitesi incelendiğinde kontrol grubuna göre % 28 azaltmasına rağmen, anlamlı bir düzeyde fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3.9). 5-HTP’nin 50 mg/kg olarak kullanıldığı grupta ise, alınan 180 dakikalık kayıt boyunca kontrol grubuna göre yüzde spike aktivitesini 50. dakikadan itibaren yaklaşık % 55 anlamlı bir düzeyde azalttı ($p<0.05$) (Şekil 3.9). 5-HTP’nin 75 mg/kg olarak kullanıldığı grupta, % spike aktivitesinin 70. dakikadan itibaren anlamlı bir düzeyde yaklaşık % 47 azalttığı tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 3.9). 5-HTP’nin 100 mg/kg olarak kullanıldığı grupta ise, 5-HTP 75 mg/kg grubuna benzer şekilde % spike aktivitesinin 70. dakikadan itibaren deney sonuna kadar anlamlı şekilde % 44 kadar azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 3.9).

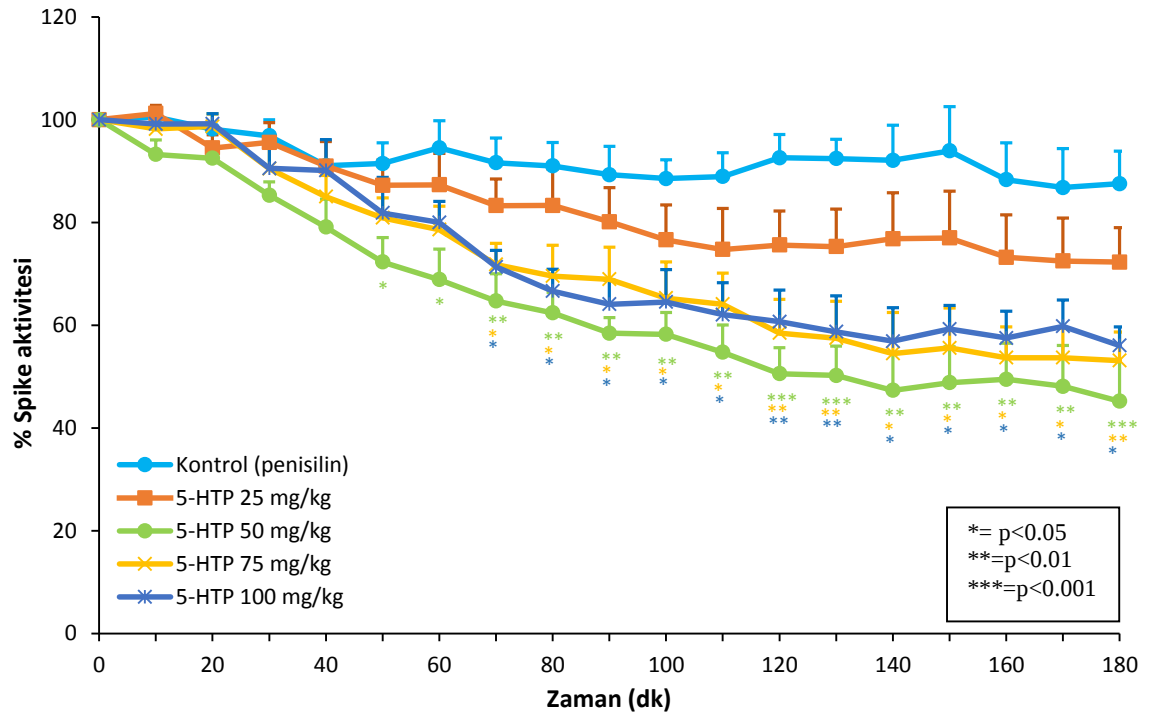


Şekil 3.8. Farklı dozlarda 5-HTP'nin enjeksiyonundan 120 dk sonrası ECoG kayıtları. A) Kontrol B) 5-HTP 25 mg/kg C) 5-HTP 50 mg/kg D) 5-HTP 75 mg/kg E) 5-HTP 100 mg/kg.

5-HTP dozlarına ait % genlik aktivitesine bakıldığında ise, 50 mg/kg dozunun deney sonuna kadar epileptiform aktivitede genliği yaklaşık % 44 azalttı. Ancak 50 mg/kg ve diğer gruplarda meydana gelen azalmalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Şekil 3.10).

180 dakika boyunca elde edilen spike ve genlik aktivitesine ait değerler incelendiğinde (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10), 5-HTP gruplarından 50 mg/kg dozu hem spike aktivitesinde

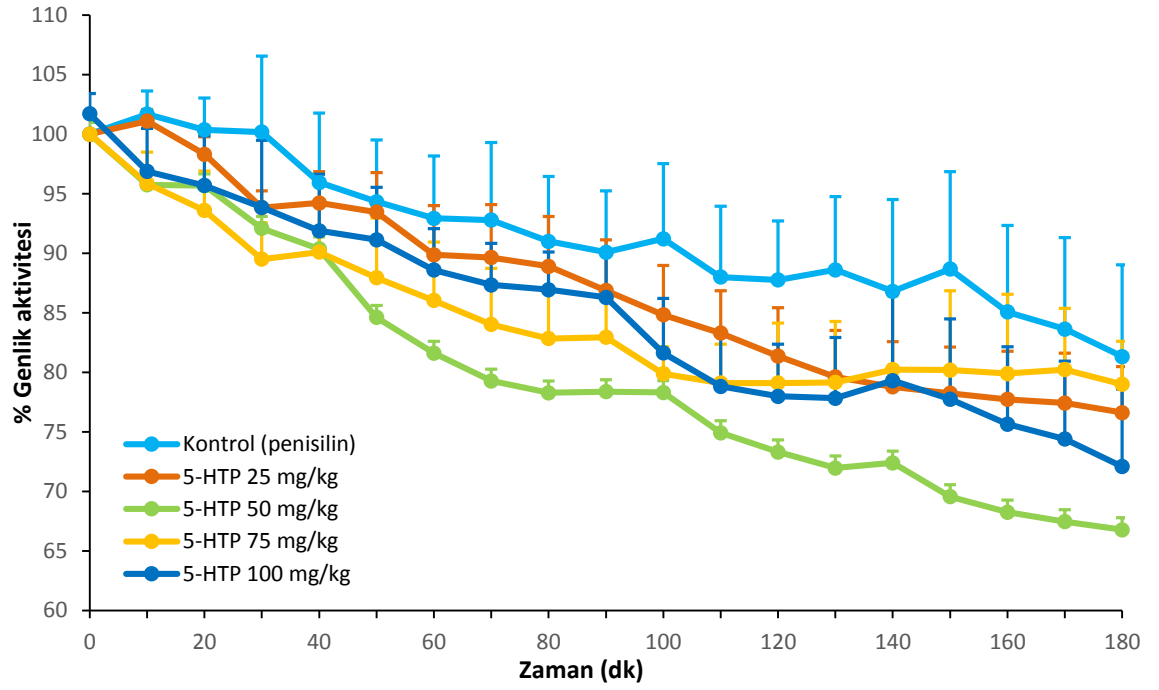
hem de genlik aktivitesinde daha fazla azalmaya neden olmasından dolayı etkin doz olarak belirlendi.



Şekil 3.9. Penisilin ve 5-HTP gruplarının spike frekansının yüzde değişimleri.

Şekil 3.9’da görüleceği üzere penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, 5-HTP 50 mg/kg grubunda 50. dk’ dan ve 5-HTP 75 ve 5-HTP 100 mg/kg gruplarında ise 70. dk’dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$).

Şekil 3.10’da görüleceği üzere penisilin grubu ile karşılaştırıldığında, 5-HTP gruplarının genlik yüzde değişimlerinde bir azalma olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.



Şekil 3.10. Penisilin ve 5-HTP gruplarının genlik yüzde değişimleri.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, merkezi sinir sisteminde monoamin bir nörotransmitter olan serotoninin, deneysel epilepsi modeli oluşturulan sıçanlarda antikonvülzan aktivitesi incelendi. Deney hayvanlarında penisilin (500 IU, i.c.) ile epileptiform aktivite oluşturulduktan 30 dk sonra 5-HT₂ reseptör agonisti DOI (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, i.p.), 5-HT₂ reseptör antagonisti metiserjid (1 µM, 10 µM, 20 µM, 50 µM, 100 µM, i.c.v.) ve serotonin öncülü 5-hidroksitriptofanın (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, i.p) dozları uygulanarak, serotoninin epileptiform aktivite üzerindeki etkisi araştırıldı.

4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite

Sunulan çalışmada, deney hayvanlarında epileptik aktiviteyi başlatmak için 500 IU ve 2,5 µl (i.c.) penisilin uygulanmış ve penisilin enjeksiyonundan sonra 2-4 dakika içinde epileptik spikeler ve spike-dalga kompleksleri görülmeye başlandı. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 3 saatten uzun sürdü. Penisilin enjeksiyonundan epilepsi oluşumuna kadar geçen sürede deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Yine penisilin enjeksiyonundan sonraki 30 dk içinde deney grupları arasında kaydedilen epileptik aktivitenin spike frekansı veya genlik açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Sunulan çalışmada penisilin intrakortikal enjeksiyonu ile oluşturulan epileptiform aktivitenin özellikleri literatürden elde edilen bilgilerle uyumludur [142].

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli, epilepsinin temelinde yatan mekanizmaları ortaya çıkartmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Penisilin, elde edilmek istenen nöbet modeline göre intraperitoneal (i.p.), intramusküler (i.m.), intravenöz (i.v.) veya intrakortikal (i.c.) olarak uygulanabilir. Penisilin, yapısal olarak

GABA antagonisti bikukuline benzemesinden dolayı, beyinde bulunan en önemli inhibitör sistemlerden GABA sistemini bloklamakta ve eksitasyon-inhibisyon arasındaki dengeyi bozarak epileptik nöbet oluşumuna yol açmaktadır [143].

Sullivan ve Osorio [142], penisilin G uygulanan ratlarda epileptik aktivite oluşturmuşlardır. Benzer şekilde başka bir çalışmada, korteks yüzeyine uygulanan lokal penisilinin, 4-5 dakika sonra ECoG'da epileptiform potansiyeller oluşturduğu ifade edilmiştir [143]. Penisilinin kediye 300.000 - 600.000 IU/kg (i.m.) verilmesi jeneralize, senkron, bilateral spike deşarjları meydana getirmektedir [7]. Gallitto *et al.* [144], 1.000.000 IU penisilini i.v. olarak sistemik dolaşıma enjekte etmişler ve penisilinin kortekste ve talamusta multifokal interiktal spike deşarjlarına neden olduğunu saptamışlardır.

Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli, insanda gözlenen nöbetlere kısmen benzemektedir [145]. Beyin korteksine direkt olarak uygulanan penisilinin epileptik nöbet oluşturmada; inhibitör postsinaptik potansiyeli bloke ederek meydana gelmektedir. Penisilin *in vitro* olarak hipokampus dilimlerinde IPSP'leri önler; asetilkolinin uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırır [146]. Kortekste belli bir odağa verilen penisilin, başlangıçta bir fokal nöbet modeli oluşturur. Odakta başlayan epileptiform aktivite zamanla tüm beyne yayılınca klonik nöbetler olduğu belirtilmiştir [26].

4.2. 5-HT₂ Reseptör Agonisti DOI'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada, penisilin (500 IU ve 2,5 µ, i.c.) enjeksiyonundan 30 dk sonra 0,5, 1, 2, ve 4 mg/kg (i.p.) dozlarında uygulanan DOI'nin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkileri araştırılmıştır. DOI'nin, kullanılan deneysel epilepsi modeline, bağlandığı reseptör alttürüne ve kullanılan dozlara bağlı olarak birbirine zıt sonuçları bulunmaktadır.

Ohno *et al.* [147], Groogy sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada, 0,3 ve 1 mg/kg dozlarında uygulanan serotonin agonisti 8-OH-DPAT ve DOI'nin özellikle 1 mg/kg dozunda absans benzeri davranışlarla ilişkili spike ve dalga boşalmalarını (SWD) serotonerjik sisteme ait 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörleri üzerinden doza bağlı olarak absans nöbet aktivitesini engellediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda kullanılan, DOI 1 ve 2 mg/kg dozlarında antiepileptik etkinin ortaya çıktığı gözlemlendi. Elde edilen veriler ışığında, DOI 1 mg/kg grubunun epileptiform aktivitede % spike aktivitesini yaklaşık 60. dakikadan itibaren anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. DOI 2 mg/kg grubu ise, % spike aktivitesine bağlı olarak antikonvülzan etkisini 120. dakikadan itibaren gösterdiği tespit edildi. DOI 0,5 mg/kg grubu, kontrol grubuna göre % spike aktivitesini azaltsa da anlamlılık gözlenmedi. DOI 4 mg/kg grubu ise deney sonuna kadar epileptiform aktiviteyi devam ettirdiği gözlemlendi. DOI 4 mg/kg grubunda antikonvülzan etkinin kaybolması Bercovici *et al.*'nın [148] çalışmalarında belirttikleri gibi, DOI'nin doza bağlı olarak yanıt oluşturmaya başladığı açıklanabilir. Halberstadt *et al.* [149] lokomotor aktivite üzerine yaptıkları çalışmada, DOI'nin farelerde doza bağlı yanıt oluşturduğunu ve ters U-şekilli doz-yanıt fonksiyonuna sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Düşük dozlarda uygulanan DOI, lokomotor aktiviteyi artırırken, yüksek dozda uygulanan DOI ise lokomotor aktiviteyi azaltmaktadır. Yine aynı çalışma, 5-HT_{2A} reseptörü aktivasyonu sonucu lokomotor aktivitede artışa neden olurken, 5-HT_{2C} reseptörü aktivasyonu sonucu ise lokomotor aktivitede bir baskılanmanın olduğunu ortaya koymuştur [149].

Bunun aksine, 5-HT_{2C} reseptörü mutant farelerde yapılan bir çalışma sonucu, 5-HT_{2A/2C} reseptör agonisti olan DOI'nin nöbetleri basılayıcı etkisini 5-HT_{2A} reseptörü üzerinden gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur [150]. Farklı sonuçlara sahip bu iki çalışmada durum, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin beyindeki dağılımlarından kaynaklı olmasıyla açıklanabilir. Bu veriler ışığında, çalışmamızdan elde edilen verilere göre, DOI' nin 1 ve 2 mg/kg dozlarında 5-HT_{2C} reseptörü üzerinden etki ederek epileptiform aktiviteyi baskıladığı kanısındayız.

Bercovici *et al.* [148], çalışmalarında kullanmış oldukları 3 farklı DOI dozundan (0.5, 1 ve 2 mg/kg), özellikle 1 ve 2 mg/kg dozlarının, yavaş spike ve dalga boşalmaları (SSWD) üzerinde doza bağlı olarak önemli düzeyde koruma sağladığını belirtmişlerdir. Elde edilen veriler, bu çalışmanın verileri ile benzer olup, her iki çalışmada da DOI 1 ve 2 mg/kg dozları antiepileptik etki göstermektedir. Ancak, Bercovici *et al.* [148], bu iki dozun etkilerini birbirine yakın bulurken, çalışmamızda DOI 1 mg/kg dozu daha etkin rol oynayarak % spike aktivitesini yaklaşık %50 azaltmıştır. Jakala *et al.* [151], sıçanlarda DOI' nin iki farklı dozunun (1 ve 2 mg/kg) neokortikal alanda yüksek voltajlı iğsi aktiviteleri azalttığını belirtmişlerdir. Aşağı inen talamokortikal yolak tarafından

ifade edilen eksitatör 5-HT_{2A} reseptörünün DOI tarafından aktivasyonu sonucu kortikal piramidal nöronların aktivitesinde bir artış olmaktadır [152]. DOI' nin sistemik veya lokal uygulanması sonucu glutamat salınımında da artış olmaktadır [153]. Hem korteksin aktive olması hem de artan glutamat seviyeleri absans nöbetlerin azaltılmasına katkı sağlamaktadır [154].

Diğer taraftan, genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlar (GEPR-9) ile Sprague Dawley sıçanlarda yapılan çalışmada, sinaptik aktivite sonucu post-sinaptik dendritlerde meydana gelen Arc proteininin ekspresyonunu incelemek üzere DOI ve 5-HTP'nin kainik asit sonrası meydana gelen ıslak köpek titreme davranışına (WDS) etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, DOI'nin WDS sayısında bir artışa ve WDS latensinde bir azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir [155]. Benzer şekilde, Pericic *et al.* [156], yapmış olduğu çalışmada, pikrotoksin ile oluşturulan modelde DOI'nin konvülsiyonları etkilemediği belirtilmiştir. Wada *et al.* [157] ise, sıçanlarda amigdala tutuşma modelinin oluşumunda DOI'nin katkısı olduğunu vurgulamışlardır.

Juarez *et al.* [158], yapmış oldukları farklı bir çalışmada, DOI'nin genetik olarak agresif farelerde (TLX knockout fare) agresifliği baskılamada aracılık ettiğini göstermişlerdir.

Daha önceki pek çok çalışmadan [159, 160], serebral kortekste glutamaterjik sinaptik transmisyon ve glutamat salınımının 5-HT_{2A} reseptörleri tarafından artırdığı bilinmesine rağmen, 5-HT_{2A} reseptörlerinin serebellar yosunsu liflerden glutamat salınımının [161] yanısıra kortekste sinaptik plastitisteyi baskıladığı belirtilmiştir [162]. 5-HT_{2A} reseptörünün DOI tarafından aktivasyonu, sinaptosomal uyarılabilirlik ve voltaj bağımlı Ca⁺² akışının baskılanması yoluyla 4-aminopirimidin uyarımlı glutamat salınımını engellemektedir [163]. Çalışmamızda kullanılan DOI 1 ve 2 mg/kg dozlarının da antikonvülzan etkiyi glutamat salınımını azaltarak ve Ca⁺² akışını baskılayarak gerçekleştirdiği kanısındayız.

4.3. 5-HT₂ Reseptör Antagonisti Metiserjidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada; penisilin (500 IU ve 2,5 µl, i.c) enjeksiyonundan 30 dk sonra serotonin 5-HT₂ antagonisti metiserjidin 1, 10, 20, 50 ve 100 µM (i.c.v) dozları uygulanarak penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkileri araştırıldı. Literatürde, baş ağrısı ve migren gibi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılan

metiserjidin ve serotonin reseptör antagonistlerinin epilepsi üzerindeki etkisi çelişkili sonuçları içermektedir.

Yarı sentetik alkaloid olan metiserjidin epileptiform aktivitede etkisi üzerine yapılan çalışmalar literatürde kısıtlı olup, yapılan çalışmalarda da etkilerinin farklı olduğu bilinmektedir [164, 165]. Özellikle, genetik olarak epilepsiye yatkın kemirgenler (GEPR) üzerinde yapılan çalışmalardan, bölgesel olarak beyin serotonin eksikliğinin nöbet duyarlılığını artırdığı bilinmektedir [166]. Fujimoto *et al.* [165], sıçanlarda 40 µg (i.c.v.) dozda uygulanan metiserjidin tramadol ile oluşturulmuş nöbetlerin eşik değerini azalttığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde, serotoninin bağlanmasını antagonize eden ajanların, prokonvülzan olarak eğilim gösterdiği daha önceki çalışmalarda ifade edilmiştir [114, 166, 167].

5-HT₂ reseptör antagonisti olan kiproheptadin ile şimdiye kadar yapılan çalışmalar, nöbet eşiği üzerine farklı etkiler ortaya koymuştur. Singh ve Goel [168], çalışmalarında kiproheptadinin, 3 farklı deneysel epilepsi modelinde nöbet eşik değerini ve klinikte kullanılan anti-epileptik ilaçların etkinliğini azalttığı göstermiştir. Yine, Mirski *et al.* [164], metiserjid ile yaptıkları çalışmada, düşük doz olarak uyguladıkları 1 ve 10 µM metiserjidin beklenmedik şekilde koruyucu etkisinin olduğunu, ancak yüksek doz olarak belirlenen 100 µM metiserjidin ise prokonvülzan etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Gholipour *et al.* [169], farelerde PTZ ile uyarılmış deneysel epilepsi modelinde, serotonin reseptörü 5-HT₃'ün antagonisti olan granisetronun, prokonvülzan etkiye sahip olduğu göstermişlerdir. Ancak, 5-HT₃ reseptörünün aktivasyonun, GABA salınımına bağlı olarak antikonvülzan veya nitrik oksit sentaz (NOS) salınımına bağlı olarak prokonvülzan etki olmak üzere iki zıt durumun olabileceğini ifade etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada [170] ise 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635' in pilokarpın ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde sitalopramın koruyucu etkisini ortadan kaldırdığı sonucunu bulmuşlardır. Elektrokonzülzif şok (ECS) ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, metiserjid ve metergolin tek başlarına uygulandığında nöbet eşik değerini değiştirmediği görülmüştür, ancak birlikte uygulandığında α₂-adrenoreseptör agonisti olan yohimbinin nöbet üzerindeki antikonvülzan etkisini antagonize ettiği anlaşılmıştır [171]. Bir başka çalışmada [172], 5-HT_{2A/2C} antagonisti ketanserin ve daha seçici olarak bağlanan 5-HT_{2A} antagonisti ritanserin, farelerde maksimal elektroşok nöbetlerin (MES) eşik değerini azalttığı bulunmuştur.

Kennett *et al.* [173] ise, sıçanlarda maksimal elektroşok epilepsi modelinde 5-HT_{2C} seçici antagonisti SB 242084'ün hiçbir prokonvülzan etkiye sahip olmadığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, mutant fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 5-HT_{2C} antagonisti SB 242084'nin nöbete olan duyarlılık üzerine bir etkisinin olmadığı ve bu farelerde spontan nöbetlerin meydana gelmediği belirtilmiştir [174]. Başka bir çalışmada [175] ise, 5-HT₂ antagonisti ritanserinin yüz bölgesine ait motonöronlarda 5-HT'nin eksitator etkisini baskıladığı gösterilmiştir. Ritanserinin 20 mg/kg dozunun uygulandığı bir çalışmada ise [176], kainik asit ile uyarılmış epilepsi üzerinde bir etkiye sahip olmadığı ortaya konulmuştur. 5-HT_{2A/2C} antagonisti olan ketanserinin 1 mg/kg dozu da, farelerde pikrotoksin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde nöbet eşik değerini etkilemediği ifade edilmiştir [156].

Yapılan bir başka çalışmada ise, 5 mg/kg dozda uygulanan metiserjidin tolukain ile uyarılmış konvülziyonları güçlü şekilde baskıladığı ifade edilmiştir [177]. Watanebe *et al.* [178] yapmış oldukları çalışmada, 3 farklı dozda uygulanan seçici 5-HT_{2A} reseptör antagonisti MDL100907'nin, nöbet eşik değerinde, sekonder deşarj sonrası süre ve deşarj sonrası gecikme süresi üzerine her hangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak MDL100907'nin 1 mg/kg dozunun primer deşarj sonrası süreyi önemli düzeyde azalttığı ifade edilmiştir.

5-HT₂ antagonistleri ve metiserjidin kullanıldığı kısıtlı sayıda yapılan çalışmalar incelendiğinde, epilepsi üzerinde doza bağlı ve metabolik yola bağlı olarak hem prokonvülzan hem de antikonvülzan sonuçların bulunduğu gözlenmiştir.

Sunulan çalışmada ise, metiserjidin 1 ve 10 µM dozları en az prokonvülzan etkiyi göstermesine ve kontrol grubuna göre anlamlılık ifade etmemesine rağmen, deney süresi boyunca penisilin tarafından oluşturulan epileptiform aktiviteyi sürdürdüğü gözlenmiştir. Metiserjid 20, 50 ve 100 µM dozları ise, 30. dakikadan itibaren deney sonuna kadar anlamlı bir düzeyde epileptiform aktiviteyi artırarak prokonvülzan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen verilere göre, metiserjid 50 µM dozunun, 100 µM dozuna göre daha etkin prokonvülzan rol oynadığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, serotonin 5-HT₂ antagonistlerinin prokonvülzan özellikte olduğunu gösteren ve nöbet eşik değerini düşürdüğünü belirten diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir [166-168].

Ancak, Mirski *et al.* [164], metiserjidin doza-bağı agonistik özelliğe ve düşük dozlarda koruyucu etkiye sahip olduğunu, aksine yüksek dozlarda ise antagonistik etkiye sahip olduğunu gösteren sonuçlarla uyumlu olmadığı belirlenmiştir. Nitekim, elde ettiğimiz bulgulara göre, metiserjidin düşük dozlarda dahi koruyucu etkiye sahip olmadığı ve epileptiform aktiviteyi devam ettirdiği gözlenmiştir.

Gholipour *et al.* [169], 5-HT₃ reseptör antagonisti olan granisetronun farklı reseptörler üzerinden etki göstermesine bağlı olarak zıt etkilere sahip olabileceğini göstermişlerdir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar da, serotonin antagonistlerinin bu şekilde farklı yollar kullanarak prokonvülzan veya antikonvülzan etki gösterebileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda kullanılan 5-HT₂ antagonisti metiserjidin, Mirski *et al.* [164] bulmuş olduğu sonuçlarla uyumluluk göstermemesinin nedeni olarak, farklı yolların tercih edilmesine bağlı olarak birbirine zıt etkilerin olduğu kanısındayız. Her ne kadar, çalışmamızda doza bağlı bir agonistlik olmasa da, metiserjidin tüm dozlarının NOS yolağı üzerinden etki göstererek, prokonvülzan özellik gösterdiği düşüncesi ağırlıktadır.

Çalışmamızda kullanılan metiserjid dozlarının (20, 50 ve 100 µM) spike aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı bir düzeyde artırmasına rağmen, genlik üzerindeki etkisi anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ancak, DOI ve 5-HTP gruplarına ait veriler incelendiğinde, deney sonuna doğru % 65-70 aralığına düşen % genlik aktivitesi, 5-HT₂ reseptör antagonisti metiserjid gruplarında deney sonunda % 80 seviyelerinde kalmıştır. Bu durum, metiserjidin doza bağlı agonistlik göstermeksizin prokonvülzan etkiye sahip olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak; sıçanlara penisilinin 500 IU dozda i.c. uygulanması, bilateral spike ve spike -dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktiviteyi ortaya çıkardı. Aktivite yaklaşık 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 4-5 saat kadar bu aktivite devam etti.

Serotonin 5-HT₂ reseptör agonisti olan DOI'nin uygulanan doza bağlı olarak farklı aktivite gösterdi. DOI 0,5 ve DOI 4 mg/kg dozu epileptiform aktiviteyi deney süresi boyunca devam ettirirken, DOI 1 ve DOI 2 mg/kg dozları bu aktiviteyi azalttı.

5-HT₂ reseptör antagonisti metiserjidin uygulanan tüm dozları prokonvülzan etki gösterdi. Metiserjid 1 µM dozu, deney sonuna kadar kontrol grubuna benzer şekilde

epileptiform aktiviteyi devam ettirdi. Uygulanan diğer metiserjid dozları ise, epileptiform aktiviteyi yaklaşık 1,5 kat kadar arttırdı.

Serotonin öncülü 5-HTP'nin 25 mg/kg dozu dışında uygulanan diğer dozları (50, 75 ve 100 mg/kg) epileptiform aktiviteyi anlamlı düzeyde azalttı. 5-HTP'nin 50 mg/kg dozu hem spike hem de genlik aktivitesi birlikte değerlendirildiğinde anti-epileptik aktivite bakımından en etkili doz olduğu belirlendi.

Genlik değişimi açısından değerlendirildiğinde çalışmada oluşturulan deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

4.4. Serotonin Öncülü 5-HTP'nin Epilepsi Üzerine Etkisi

Monoaminlerin epilepsideki etkileri üzerine yapılan çalışmalar yıllar öncesine dayanmaktadır [179]. Daha sonraki çalışmalar; monoaminlerin, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesi üzerine etki göstererek epileptik aktivitede rol oynadığını ortaya koymuştur [180, 181]. Monoamin yapılı olan serotoninin epilepsi üzerindeki etkisi ise beyin serotonin konsantrasyonunun, hem farmakolojik olarak hem de rafe nukleuslarında meydana getirilen lezyonlarla değiştirilmesi sonucu ortaya çıkarılmıştır [18]. Serotonini veya serotonerjik sinir sonlanmalarının yapısını bozan 5,7-dihidroksitriptaminin (5,7-DHT) uygulanması sonucu çeşitli deneysel epilepsi modellerinde konvülfif yanıtların meydana geldiği belirtilmiştir [182]. Benzer şekilde, parakloroamfetamin ile 5-HT'nin ortadan kaldırılması sonucu, limbik status epileptikusun şiddetinde artışın olduğu yapılan bir çalışma ile ortaya konulmuştur [183]. Welsh *et al.* [184], myoklonik epilepsi modelinin, beyinde 5-HT'nin eksikliği sonucu ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Puzerey *et al.* [185], serotonin eksikliği olan transjenik *Pet-1* farelerde yapmış oldukları çalışmada, önbeyinde serotonin seviyesinin %80 daha az olduğunu ve bunun sonucu olarak 5-HT₃ reseptörleri boyunca spontan sinaptik uyarılda bir artışın yanısıra kortikal piramidal hücrelerde, intrinsik uyarılda önemli değişiklikler tespit etmişlerdir. Bu değişimin yanında EPSP'lerin genliklerinde de bir artışın olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, L-metiyonin-S-sülfoksimin (MSO) ile uyarılmış deneysel epilepsi modelinde, farelerin beyinde hem serotonin hem de serotonin öncülü 5-hidroksitriptofan seviyesinde bir azalmanın olduğu gösterilmiştir [186]. Yapılan klinik bir çalışmada ise, epilepsi hastalığı olan 130 çocukta yapılan analizler sonucu, plazma triptofan seviyesinin sağlıklı bireylere göre önemli

düzeyde az olduğu tespit edilmiştir [187]. Cavalheiro *et al.* [188] tarafından yapılan bir çalışmada status epileptikus takiben 1 saat içinde hipokampal 5-HT seviyesinde bir artış olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Genel olarak, 5-HTP ve 5-HT geri alım inhibitörü gibi hücre dışı 5-HT seviyelerini artıran ajanların, hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskıladığı bilinmektedir [111]. Serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin, sıçanlara sistemik veya lokal olarak uygulandığında, bikukulinle uyarılmış nöbetlere karşı koruma sağlamaktadır [112, 125]. Horvath *et al.* [189] yapmış oldukları klinik çalışmada, farklı vakalarda oral olarak 5-HTP (1.5 mg/kg/günlük) uygulanmasının nöbetler üzerinde orta seviyede bir gelişme sağladığı gösterilmiştir. Schutte *et al.* [190] ise, genetik olarak febril konvülsiyonlu ve Dravet sendromlu sineklerde yapmış oldukları çalışmada, üç gün boyunca 5-HTP' nin diyetlerine eklenmesi sonucu sıcaklık ile uyarılmış nöbetleri baskıladığı gözlenmiştir. Fujimoto *et al.* [165] yapmış oldukları çalışmada, benserazide + 5-HTP ile tedavi edilen Sprague-Dawley sıçanlarda, tramadol ile uyarılan nöbetlerin oluşması için daha fazla miktarda tramadolün uygulanması gerektiği bulunmuştur. Çalışmada sham grubunda yaklaşık 40 mg/kg, PCPA grubunda (triptofan hidroksilaz inhibitörü) ise yaklaşık 20 mg/kg tramadol nöbeti tetiklemek için yeterli iken, benserazide (30 mg/kg) + 5-HTP (30 mg/kg) grubunda uygulanması gereken tramadol dozu yaklaşık 60 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Triptofan bakımından zengin olan α -laktoalbumin (ALAC) diyeti uygulanan sıçanlarda, beyinde 5-HT salınımının arttığı daha önceki çalışmalardan bilinmektedir [191]. Russo *et al.* [192], pilokarpin ve PTZ ile uyarılmış farklı deneysel epilepsi modellerinde, ALAC'ın yüksek dozunun (500 mg/kg) PTZ ile uyarılmış modelde koruyucu etkiye sahip olmadığı, bunun aksine pilokarpin ile uyarılmış modelde antikonvülsan etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında, 5-HTP'nin 25, 50, 75 ve 100 mg/kg dozları, penisilin enjeksiyonundan yaklaşık 30 dk. sonra uygulandı. 5-HTP 25 mg/kg dozu, % spike aktivitesini kontrol grubuna göre düşürmesine rağmen, bu değişim anlamlı seviyede çıkmadı. 5-HTP 50 mg/kg dozu ise, 50. dakikadan itibaren % spike aktivitesini anlamlı seviyede % 45'e kadar düşürmüştür. 5-HTP 75 ve 100 mg/kg dozları ise % spike aktivitesini 70. dakikadan itibaren anlamlı seviyede düşürmüştür. % genlik verileri incelendiğinde, 5-HTP gruplarında anlamlı bir seviyede değişim gözlenmemiştir. Ancak, 5-HTP 50 mg/kg dozu incelendiğinde, % genlik aktivitesi % 66 seviyesine

kadar azalarak, diğer dozlara göre daha etkin rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında, anlamlı düzeyde olmamasına rağmen 5-HTP 25 mg/kg dozu dahil tüm 5-HTP dozlarının koruyucu etkiye sahip olduğu ve serotoninin epileptogenezin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Çalışmamızda beyin serotonin konsantrasyonu belirlenmesi üzerine bir yöntem uygulanmamasına rağmen, antikonvülzan etkiyi daha önce yapılan diğer çalışmalar esas alınarak, beyin serotonin konsantrasyonunu artırması yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada uygulanan 5-HTP dozlarından elde edilen sonuçlar ve nöbet üzerindeki olumlu etkiler, özellikle 5-HTP ile tedavi edilen veya diyetlerine 5-HTP ilave edilerek yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle uyumluluk göstermektedir [117, 189]. Bu durum, beyin serotonin konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunan 5-HTP' nin epilepside ve nöbetlerin baskılanmasında veya nöbetlerin iyileştirilmesinde ki önemini ortaya koymaktadır. Bunun yanında, farklı deneysel epilepsi modellerinde olduğu gibi penisilinle uyarılmış deneysel epilepsi modelinde de, 5-HTP' nin koruyucu etki göstererek serotoninin epilepsi ve nöbetlerdeki önemini vurgulamaktadır [125, 192].

Öneriler;

Serotoninin epilepsi üzerindeki koruyucu etkisi bilinmesine rağmen, literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, kullanılan deneysel modele, agonist ve antagonistlere, uygulanma şekline ve dozuna bağlı olarak serotoninin epilepsi üzerinde zıt etkilere de sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle, 5-HTP, DOI ve metiserjidin epilepsi hastalığının tedavisinde güvenle kullanılması bakımından biyokimyasal, histolojik ve moleküler çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Seino, M., 2006. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. **Epilepsy Research**, **70**, Suppl (0): 27-33.
2. Rowland, L.P., Merritt, H.H., 2005. Merritt's Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1271 pp.
3. Arzimanoglou, A., 2004. General Aspect. 1-396. *In: Aicardi' s Epilepsy in Children* (A. Arzimanoglou, R. Guerrini & J. Aicardi). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
4. Henriksen, O., Wallace, S.J., 2004. Definitions and Classification of epileptic seizures and epilepsies. 1-470. *In: Epilepsy in Children* (S. J. Wallace & K. Farrell). Arnold, London.
5. Baykan, B., Gürses, C., Gökyiğit, A., 2004. Epilepsi. 279-308. *In: Nöroloji Ders Kitabı* (A. E. Öge). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
6. Neşe, S.Ö., 2004. Epilepsi Fizyopatolojisi. **Türkiye Klinikleri Nöroloji**, **2** (2): 97-101.
7. Fisher, R.S., Prince, D.A., 1977. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, **42** (5): 625-639.
8. Avoli, M., 1995. Feline generalized penicillin epilepsy. **Italian Journal of Neurological Sciences**, **16** (1-2): 79-82.
9. Walter, A.E., Johnson, H.C., 1945. Convulsive factor in commercial penicillin. **Archives of Surgery**, **50**: 69-73.
10. Bloomer, H., Barton, L.J., Maddock, R.K.J., 1967. Penicillin-induced encephalopathy in uremic patients. **JAMA**, **200** (2): 121-123.
11. Fossieck, B.J.P., R.H., 1974. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin: a review. **The Journal of Clinical Pharmacology**, **14** (10): 504-512.
12. Akdogan, I., Yonguc, N.G., 2011. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. 269-282. *In: Underlying Mechanisms of Epilepsy* (F. S. Kaneez). InTech, Croatia.
13. Dingledine, R., Gjerstad, L., 1980. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. **The Journal of Physiology**, **305**: 297-313.

14. Mohammad-Zadeh, L.F., Moses, L., Gwaltney-Brant, S.M., 2008. Serotonin: a review. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, **31** (3): 187-199.
15. Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J. ve diğerleri., 1994. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). **Pharmacological Reviews**, **46** (2): 157-203.
16. Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, **38** (8): 1083-1152.
17. Azmitia, E.C., Whitaker-Azmitia, E.C., 1999. Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target. 1-39. *In: Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS* (H. G. Baumgarten & M. Göthert). Springer, New York.
18. Bonnycastle, D.D., Giarman, N.J., Paasonen, M.K., 1957. Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, **12** (2): 228-231.
19. Statnick, M.A., Maring-Smith, M.L., Clough, R.W., Wang, C., Dailey, J.W., Jobe, P.C. ve diğerleri., 1996. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. **Life Sciences**, **59** (21): 1763-1771.
20. Tecott, L.H., Sun, L.M., Akana, S.F., Strack, A.M., Lowenstein, D.H., Dallman, M.F. ve diğerleri., 1995. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. **Nature**, **374** (6522): 542-546.
21. Brennan, T.J., Seeley, W.W., Kilgard, M., Schreiner, C.E., Tecott, L.H., 1997. Sound-induced seizures in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. **Nature Genetics**, **16** (4): 387-390.
22. Applegate, C.D., Tecott, L.H., 1998. Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT_{2C} receptors: a behavioral analysis. **Experimental Neurology**, **154** (2): 522-530.
23. Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. ve diğerleri., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, **46** (4): 470-472.
24. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Rocca, W.A., 1996. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. **Mayo Clinic Proceedings**, **71** (6): 576-586.
25. Engel, J., Pedley, T.A., 2008. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 45-54 pp.

26. Engel, J.J., 2001. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, **42**: 796-803.
27. Yeni, S.N., 2008. Epilepsi insidansı prevalansı ve risk faktörleri. 65-71. *In: Epilepsi* (S. N. Yeni, İ. Bora & C. Gürses). Nobel Tıp kitapevleri, İstanbul.
28. Preux, P.-M., Druet-Cabanac, M., 2005. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. **Lancet Neurology**, **4** (1): 21-31.
29. Mac, T.L., Tran, D.S., Quet, F., Odermatt, P., Preux, P.M., Tan, C.T., 2007. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. **Lancet Neurology**, **6** (6): 533-543.
30. Burneo, J.G., Tellez-Zenteno, J., Wiebe, S., 2005. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. **Epilepsy Research**, **66** (1-3): 63-74.
31. Johnson, M.R., Sander, J.W.A.S., 2001. The clinical impact of epilepsy genetics. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, **70** (4): 428-430.
32. Lopes-Cendes, I., 2008. The genetics of epilepsies. **Jornal de Pediatria**, **84** (4 Suppl): S33-39.
33. Gourfinkel-An, I., 2009. Aspetti genetici delle epilessie. **EMC - Neurologia**, **9** (3): 1-14.
34. Gardineer, N., 1996. Epilepsy Journal of the Turkish Epilepsy Society. **Genetics of Epilepsy**, **2** (3): 23-31.
35. Liigant, A., Haldre, S., Oun, A., Linnamagi, U., Saar, A., Asser, T. ve diğerleri., 2001. Seizure disorders in patients with brain tumors. **European Neurology**, **45** (1): 46-51.
36. van Breemen, M.S., Wilms, E.B., Vecht, C.J., 2007. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. **Lancet Neurology**, **6** (5): 421-430.
37. Mangano, F.T., Schneider, S.J., 2002. Brain Tumors and Epilepsy. 175-194. *In: Managing epilepsy and co-existing disorders* (A. B. Ettinger & O. Devinsky). Butterworth-Heinemann, Boston, MA, USA.
38. Sperling, M.R., Ko, J., 2006. Seizures and brain tumors. **Seminars in Oncology**, **33** (3): 333-341.

39. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T., 1993. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. **Epilepsia**, **34** (3): 453-458.
40. Lowenstein, D.H., 2009. Epilepsy after head injury: an overview. **Epilepsia**, **50 Suppl 2**: 4-9.
41. Oun, A., Haldre, S., Magi, M., 2003. Incidence of adult epilepsy in Estonia. **Acta Neurologica Scandinavica**, **108** (4): 245-251.
42. Cleary, P., Shorvon, S., Tallis, R., 2004. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. **Lancet**, **363** (9416): 1184-1186.
43. Ryvlin, P., Montavont, A., Nighoghossian, N., 2006. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. **Neurology**, **67** (12 Suppl 4): S3-9.
44. Fisher, R., Saul, M., 2010. Overview of epilepsy. Stanford Neurology, Comprehensive Epilepsy Center, 56 pp.
45. Pomeroy, S.L., Holmes, S.J., Dodge, P.R., Feigin, R.D., 1990. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. **The New England Journal of Medicine**, **323** (24): 1651-1657.
46. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Beghi, E., Nicolosi, A., Kurland, L.T., 1988. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. **Neurology**, **38** (9): 1407-1410.
47. Karatas, H., Gurer, G., Pinar, A., Soylemezoglu, F., Tezel, G.G., Hascelik, G. ve diğ erleri., 2008. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. **Journal of The Neurological Sciences**, **264** (1-2): 151-156.
48. Samokhvalov, A.V., Irving, H., Mohapatra, S., Rehm, J., 2010. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, **51** (7): 1177-1184.
49. Bartolomei, F., 2006. Epilepsy and alcohol. **Epileptic Disorders**, **8** (S1): 72-78.
50. Badawy, R.A., Harvey, A.S., Macdonell, R.A., 2009. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. **Journal of Clinical Neuroscience**, **16** (3): 355-365.
51. Tüfekçi, A., 2010. Ratlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Pregabalinin Beyin Korteksinde Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi,Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 60.

52. Holmes, K.H., Bilkey, D.K., Lavery, R., Goddard, G.V., 1990. The N-methyl-D-aspartate antagonists aminophosphonovalerate and carboxypiperazinephosphonate retard the development and expression of kindled seizures. **Brain Research**, **506** (2): 227-235.
53. D'Amore, V., Santolini, I., Celli, R., Lionetto, L., De Fusco, A., Simmaco, M. ve diğeri., 2014. Head-to head comparison of mGlu1 and mGlu5 receptor activation in chronic treatment of absence epilepsy in WAG/Rij rats. **Neuropharmacology**, **85**: 91-103.
54. Liu, Z., Vergnes, M., Depaulis, A., Marescaux, C., 1992. Involvement of intrathalamic GABAB neurotransmission in the control of absence seizures in the rat. **Neuroscience**, **48** (1): 87-93.
55. Shneker, B.F., Fountain, N.B., 2003. Epilepsy. **Disease-a-Month**, **49** (7): 426-478.
56. Okan, M., 2004. Status epileptikus. **Güncel Pediatri Dergisi**, **2**: 116-119.
57. Bambal, G., Çakıl, D., Ekici, F., 2011. Deneysel epilepsi modelleri. **Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi**, **2** (1): 118-123.
58. Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., 2013. Principles of Neural Science, Fifth Edition. McGraw-Hill Education, United States of America, 1760 pp.
59. Panayiotopoulos, C.P., 2011. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. **Epilepsia**, **52** (12): 2155-2160.
60. Kellinghaus, C., Loddenkemper, T., Najm, I.M., Wyllie, E., Lineweaver, T., Nair, D.R. ve diğeri., 2004. Specific epileptic syndromes are rare even in tertiary epilepsy centers: a patient-oriented approach to epilepsy classification. **Epilepsia**, **45** (3): 268-275.
61. Parra, J., Augustijn, P.B., Geerts, Y., van Emde Boas, W., 2001. Classification of epileptic seizures: a comparison of two systems. **Epilepsia**, **42** (4): 476-482.
62. Erten, E., 2005. Edirne İli Merkez İlköğretim Okulu Çocuklarında Epilepsi Prevelansı ve Epidemiyolojik Özellikleri. Trakya Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne, 85.
63. Dekker, P.A., 2002. Epilepsy: A Manual for Medical and Clinical Officers in Africa. World Health Organization, France, 124 pp.
64. Gloor, P., Quesney, L.F., Zumstein, H., 1977. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II.

Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, **43** (1): 79-94.

65. Ribak, C.E., Bradburne, R.M., Harris, A.B., 1982. A preferential loss of GABAergic, symmetric synapses in epileptic foci: a quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. **The Journal of Neuroscience**, **2** (12): 1725-1735.
66. Akdogan, I., Adiguzel, E., Yilmaz, I., Ozdemir, M.B., Sahiner, M., Tufan, A.C., 2008. Penicillin-induced epilepsy model in rats: dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. **Brain Research Bulletin**, **77** (4): 172-177.
67. Chen, R.C., Huang, Y.H., How, S.W., 1986. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. **Experimental Neurology**, **92** (3): 533-540.
68. Hutton, J.T., Frost, J.D., Jr., Foster, J., 1972. The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy. **Epilepsia**, **13** (3): 401-408.
69. Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C., 2002. Neuropsychopharmacology - The fifth generation of progress. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2010 pp.
70. Rapport, M.M., Green, A.A., Page, I.H., 1948b. Crystalline serotonin. **Science**, **108** (2804): 329-330.
71. Janeway, T.C., Richardson, H.B., Park, E.A., 1918. Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. **Archives of Internal Medicine**, **XXI** (5): 565-603.
72. Brodie, B.B., 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.
73. Twarog, B.M., Page, I.H., 1953. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. **The American Journal of Physiology**, **175** (1): 157-161.
74. Michaelson, I.A., Whittaker, V.P., 1963. The subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in guinea pig brain. **Biochemical Pharmacology**, **12** (2): 203-211.
75. Dahlstroem, A., 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.

76. Bogdanski, D.F., Weissbach, H., Udenfriend, S., 1957. The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamine oxidase in brain. **Journal of Neurochemistry**, **1** (3): 272-278.
77. Cardinali, D.P., Hyypä, M.T., Wurtman, R.J., 1973. Fate of Intracisternally Injected Melatonin in the Rat Brain. **Neuroendocrinology**, **12** (1): 30-40.
78. Muller, C.P., Jacobs, B., 2009. Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin. Elsevier Science, United States of America, 836 pp.
79. Hamon, M., Bourgoin, S., Mestikawy, S., Goetz, C., 1984. Central Serotonin Receptors. 107-143. *In*: Handbook of Neurochemistry (A. Lajtha). Springer US, New York.
80. Francesco, C., 2013. Serotonin, how to find it. **Xjenza**, **1** (2): 14-22.
81. Wong, D.T., Perry, K.W., Bymaster, F.P., 2005. The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). **Nature Reviews Drug Discovery**, **4** (9): 764-774.
82. Artigas, F., 2013. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. **Pharmacology & Therapeutics**, **137** (1): 119-131.
83. Hoyer, D., Martin, G., 1997. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. **Neuropharmacology**, **36** (4-5): 419-428.
84. Dean, B., Pavey, G., Thomas, D., Scarr, E., 2006. Cortical serotonin 7, 1D and 1F receptors: effects of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. **Schizophrenia Research**, **88** (1-3): 265-274.
85. Algül, A., Alpay, M.A., Semiz, Ü.B., Çetin, M., 2010. Reseptörler. 66-71. *In*: Temel Psikofarmakoloji (N. Yüksel). Türkiye Psikiyatri Derneği, Ankara.
86. Nicoll, R.A., Malenka, R.C., Kauer, J.A., 1990. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. **Physiological Reviews**, **70** (2): 513-565.
87. Aghajanian, G.K., 1995. Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. 1451-1459. *In*: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (F. R. Bloom & D. J. Kupfer). Raven Press, New York.
88. Pazos, A., Palacios, J.M., 1985. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. **Brain Research**, **346** (2): 205-230.

89. Bruinvels, A.T., Palacios, J.M., Hoyer, D., 1993. Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT_{1D} compared to 5-HT_{1B} binding sites in rat brain. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **347** (6): 569-582.
90. Waeber, C., Schoeffter, P., Palacios, J.M., Hoyer, D., 1988. Molecular pharmacology of 5-HT_{1D} recognition sites: radioligand binding studies in human, pig and calf brain membranes. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **337** (6): 595-601.
91. Leonhardt, S., Herrick-Davis, K., Titeler, M., 1989. Detection of a novel serotonin receptor subtype (5-HT_{1E}) in human brain: interaction with a GTP-binding protein. **Journal of Neurochemistry**, **53** (2): 465-471.
92. Hagan, J.J., Hatcher, J.P., Slade, P.D., 1995. The role of 5-HT_{1D} and 5-HT_{1A} receptors in mediating 5-hydroxytryptophan induced myoclonic jerks in guinea pigs. **European Journal of Pharmacology**, **294** (2-3): 743-751.
93. Lopez-Gimenez, J.F., Mengod, G., Palacios, J.M., Vilaro, M.T., 1997. Selective visualization of rat brain 5-HT_{2A} receptors by autoradiography with [3H]MDL 100,907. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **356** (4): 446-454.
94. Choi, D.S., Maroteaux, L., 1996. Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. **FEBS Letters**, **391** (1-2): 45-51.
95. Kursar, J.D., Nelson, D.L., Wainscott, D.B., Baez, M., 1994. Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor. **Molecular Pharmacology**, **46** (2): 227-234.
96. Schmuck, K., Ullmer, C., Engels, P., Lubbert, H., 1994. Cloning and functional characterization of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor. **FEBS Letters**, **342** (1): 85-90.
97. Sanders-Bush, E., Burris, K.D., Knoth, K., 1988. Lysergic acid diethylamide and 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine are partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **246** (3): 924-928.
98. Sheldon, P.W., Aghajanian, G.K., 1991. Excitatory responses to serotonin (5-HT) in neurons of the rat piriform cortex: evidence for mediation by 5-HT_{1C} receptors in pyramidal cells and 5-HT₂ receptors in interneurons. **Synapse**, **9** (3): 208-218.
99. Koek, W., Jackson, A., Colpaert, F.C., 1992. Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT₂/5-HT_{1C} receptors. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, **16** (1): 95-105.

100. Mikics, E., Vas, J., Aliczki, M., Halasz, J., Haller, J., 2009. Interactions between the anxiogenic effects of CB1 gene disruption and 5-HT3 neurotransmission. **Behavioural Pharmacology**, **20** (3): 265-272.
101. Patel, S., Roberts, J., Moorman, J., Reavill, C., 1995. Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in rat brain. **Neuroscience**, **69** (4): 1159-1167.
102. Roychowdhury, S., Haas, H., Anderson, E.G., 1994. 5-HT1A and 5-HT4 receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells. **Neuropharmacology**, **33** (3-4): 551-557.
103. Grailhe, R., Amlaiky, A.N., Ghavami, A., Ramboz, S., Yocca, F., Mahle, C. ve diğ erleri., 1994. Human and mouse 5-HT5A and 5-HT5B receptors: Cloning and functional expression. **Society for Neuroscience**, **20** (1-2): 1160.
104. Birkett, J.T., Arranz, M.J., Munro, J., Osbourn, S., Kerwin, R.W., Collier, D.A., 2000. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. **Neuroreport**, **11** (9): 2017-2020.
105. Kohen, R., Metcalf, M.A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J.E. ve diğ erleri., 1996. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT6 serotonin receptor. **Journal of Neurochemistry**, **66** (1): 47-56.
106. Dailey, J.W., Reigel, C.E., Mishra, P.K., Jobe, P.C., 1989. Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat. **Epilepsy Research**, **3** (1): 3-17.
107. Wenger, G.R., Stitzel, R.E., Craig, C.R., 1973. The role of biogenic amines in the reserpine-induced alteration of minimal electroshock seizure thresholds in the mouse. **Neuropharmacology**, **12** (7): 693-703.
108. Lazarova, M., Bendotti, C., Samanin, R., 1983. Studies on the role of serotonin in different regions of the rat central nervous system of pentylentetrazol-induced seizures and the effect of di-n-propylacetate. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **322** (2): 147-152.
109. Pintor, M., Mefford, I.N., Hutter, I., Pocotte, S.L., Wyler, A.R., Nadi, N.S., 1990. Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine hydroxylase activity in the human epileptic temporal cortex. **Synapse**, **5** (2): 152-156.
110. Trottier, S., Evrard, B., Vignal, J.P., Scarabin, J.M., 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.
111. Loscher, 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.

112. Prendiville, S., Gale, K., 1993. Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. **Epilepsia**, **34** (2): 381-384.
113. Yan, Q.S., Jobe, P.C., Cheong, J.H., Ko, K.H., 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.
114. Browning, R.A., Hoffmann, W.E., 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.
115. Jobe, P.C., Picchioni, A.L., Chin, L., 1973. Role of brain 5-hydroxytryptamine in audiogenic seizure in the rat. **Life Sciences**, **13** (1): 1-13.
116. Wada, Y., Nakamura, M., Hasegawa, H., Yamaguchi, N., 1993. Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. **Neuroscience Letters**, **159** (1-2): 179-182.
117. Hiramatsu, M., Ogawa, K., Kabuto, H., Mori, A., 1987. Reduced uptake and release of 5-hydroxytryptamine and taurine in the cerebral cortex of epileptic El mice. **Epilepsy Research**, **1** (1): 40-45.
118. Buterbaugh, G.G., 1978. Effect of drugs modifying central serotonergic function on the response of extensor and nonextensor rats to maximal electroshock. **Life Sciences**, **23** (24): 2393-2404.
119. Gerber, K., Filakovszky, J., Halasz, P., Bagdy, G., 1998. The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. **Brain Research**, **807** (1-2): 243-245.
120. Filakovszky, J., Gerber, K., 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.
121. Jakus, R., Graf, M., Juhasz, G., Gerber, K., Levay, G., Halasz, P. ve diğeri., 2003. 5-HT_{2C} receptors inhibit and 5-HT_{1A} receptors activate the generation of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. **Experimental Neurology**, **184** (2): 964-972.
122. Graf, M., Jakus, R., Kantor, S., Levay, G., Bagdy, G., 2004. Selective 5-HT_{1A} and 5-HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. **Neuroscience Letters**, **359** (1-2): 45-48.

123. Ahmad, S., Fowler, L.J., Whitton, P.S., 2005. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. **Epilepsy Research**, **63** (2-3): 141-149.
124. Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., Jakus, R., 2007. Serotonin and epilepsy. **Journal of Neurochemistry**, **100** (4): 857-873.
125. Pasini, A., Tortorella, A., Gale, K., 1992. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. **Brain Research**, **593** (2): 287-290.
126. Wada, Y., Shiraishi, J., Nakamura, M., Hasegawa, H., 1995. Prolonged but not acute fluoxetine administration produces its inhibitory effect on hippocampal seizures in rats. **Psychopharmacology**, **118** (3): 305-309.
127. 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.
128. Magyar, J., Rusznak, Z., Harasztosi, C., Kortvely, A., Pacher, P., Banyasz, T. ve diğeri., 2003. Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. **International Journal of Molecular Medicine**, **11** (4): 535-542.
129. Kecskemeti, V., Rusznak, Z., Riba, P., Pal, B., Wagner, R., Harasztosi, C. ve diğeri., 2005. Norfluoxetine and fluoxetine have similar anticonvulsant and Ca²⁺ channel blocking potencies. **Brain Research Bulletin**, **67** (1-2): 126-132.
130. Francis, P.T., Pangalos, M.N., Pearson, R.C., Middlemiss, D.N., Stratmann, G.C., Bowen, D.M., 1992. 5-Hydroxytryptamine_{1A} but not 5-hydroxytryptamine₂ receptors are enriched on neocortical pyramidal neurones destroyed by intrastratial volkensin. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **261** (3): 1273-1281.
131. Clarke, W.P., Yocca, F.D., Maayani, S., 1996. Lack of 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **277** (3): 1259-1266.
132. Beck, S.G., Choi, K.C., 1991. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA3 hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. **Neuroscience Letters**, **133** (1): 93-96.
133. Behr, J., Heinemann, U., 1996. Effects of serotonin on different patterns of low Mg(2+)-induced epileptiform activity in the subiculum of rats studied in vitro. **Brain Research**, **737** (1-2): 331-334.
134. Sarnyai, Z., Sibille, E.L., Pavlides, C., Fenster, R.J., McEwen, B.S., Toth, M., 2000. Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the

- hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **97** (26): 14731-14736.
135. Parsons, L.H., Kerr, T.M., 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.
 136. Gariboldi, M., Tutka, P., Samanin, R., Vezzani, A., 1996. Stimulation of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. **British Journal of Pharmacology**, **119** (5): 813-818.
 137. Sheldon, P.W., 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.
 138. Venzi, M., David, F., Bellet, J., Cavaccini, A., Bombardi, C., Crunelli, V. ve diğ erleri., 2016. Role for serotonin 2A (5-HT2A) and 2C (5-HT2C) receptors in experimental absence seizures. **Neuropharmacology**, **108**: 292-304.
 139. Hutson, P.H., Barton, C.L., Jay, M., Blurton, P., Burkamp, F., Clarkson, R. ve diğ erleri., 2000. Activation of mesolimbic dopamine function by phencyclidine is enhanced by 5-HT(2C/2B) receptor antagonists: neurochemical and behavioural studies. **Neuropharmacology**, **39** (12): 2318-2328.
 140. O'Dell, L.E., Kreifeldt, M.J., George, F.R., Ritz, M.C., 2000. The role of serotonin (2) receptors in mediating cocaine-induced convulsions. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, **65** (4): 677-681.
 141. Gobert, A., Rivet, J.M., Lejeune, F., Newman-Tancredi, A., Adhumeau-Auclair, A., Nicolas, J.P. ve diğ erleri., 2000. Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. **Synapse**, **36** (3): 205-221.
 142. Sullivan, H.C., Osorio, I., 1991. Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. **Epilepsia**, **32** (5): 591-596.
 143. Walden, J., Straub, H., Speckmann, E.J., 1992. Epileptogenesis: contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. **Acta Neurologica Scandinavica**, **140**: 41-46.
 144. Gallitto, G., Musolino, R., Bonanzinga, M., De Domenico, P., Distefano, G., Serra, S. ve diğ erleri., 1986. Interictal EEG pattern in rabbit penicillin epilepsy. **Italian Journal of Neurological Sciences**, **7** (4): 413-420.

145. Pertwee, R.G., 1988. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. **Pharmacology & Therapeutics**, **36** (2-3): 189-261.
146. Feeney, D.M., 1978. Marijuana and epilepsy: paradoxical anticonvulsant and convulsant effects. **Advances in the Biosciences**, **22-23**: 643-657.
147. Ohno, Y., Sofue, N., Imaoku, T., Morishita, E., Kumafuji, K., Sasa, M. ve diğerleri., 2010. Serotonergic modulation of absence-like seizures in groggy rats: a novel rat model of absence epilepsy. **Journal of Pharmacological Sciences**, **114** (1): 99-105.
148. Bercovici, E., Cortez, M.A., Snead, O.C., 3rd. 2007. 5-HT₂ modulation of AY-9944 induced atypical absence seizures. **Neuroscience Letters**, **418** (1): 13-17.
149. Halberstadt, A.L., van der Heijden, I., Ruderman, M.A., Risbrough, V.B., Gingrich, J.A., Geyer, M.A. ve diğerleri., 2009. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors exert opposing effects on locomotor activity in mice. **Neuropsychopharmacology**, **34** (8): 1958-1967.
150. Rueter, L.E., Tecott, L.H., Blier, P., 2000. In vivo electrophysiological examination of 5-HT₂ responses in 5-HT_{2C} receptor mutant mice. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **361** (5): 484-491.
151. Jäkälä, P., Sirviö, J., Koivisto, E., Björklund, M., Kaukua, J., Riekkinen Jr, P., 1995. Modulation of rat neocortical high-voltage spindle activity by 5-HT₁₅-HT₂ receptor subtype specific drugs. **European Journal of Pharmacology**, **282** (1-3): 39-55.
152. Scruggs, J.L., Patel, S., Bubser, M., Deutch, A.Y., 2000. DOI-Induced activation of the cortex: dependence on 5-HT_{2A} heteroreceptors on thalamocortical glutamatergic neurons. **The Journal of Neuroscience**, **20** (23): 8846-8852.
153. Scruggs, J.L., Schmidt, D., Deutch, A.Y., 2003. The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. **Neuroscience Letters**, **346** (3): 137-140.
154. Snead, O.C., 3rd. 1995. Basic mechanisms of generalized absence seizures. **Annals of Neurology**, **37** (2): 146-157.
155. Shin, E.J., Jeong, J.H., Chung, Y.H., Kim, T.W., Shin, C.Y., Kim, W.K. ve diğerleri., 2009. Decrease in the kainate-induced wet dog shake behavior in genetically epilepsy-prone rats: possible involvement of an impaired synaptic transmission to the 5-HT_{2A} receptor. **Journal of Pharmacological Sciences**, **110** (3): 401-404.

156. Pericic, D., Lazic, J., Jazvinscak Jembrek, M., Svob Strac, D., 2005. Stimulation of 5-HT 1A receptors increases the seizure threshold for picrotoxin in mice. **European Journal of Pharmacology**, **527** (1-3): 105-110.
157. Wada, Y., Shiraishi, J., Nakamura, M., Koshino, Y., 1997. Role of serotonin receptor subtypes in the development of amygdaloid kindling in rats. **Brain Research**, **747** (2): 338-342.
158. Juárez, P., Valdovinos, M.G., May, M.E., Lloyd, B.P., Couppis, M.H., Kennedy, C.H., 2013. Serotonin2A/C receptors mediate the aggressive phenotype of TLX gene knockout mice. **Behavioural Brain Research**, **256**: 354-361.
159. Aghajanian, G.K., Marek, G.J., 1997. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. **Neuropharmacology**, **36** (4-5): 589-599.
160. Marek, G.J., Wright, R.A., Schoepp, D.D., Monn, J.A., Aghajanian, G.K., 2000. Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine(2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **292** (1): 76-87.
161. Edagawa, Y., Saito, H., Abe, K., 2000. The serotonin 5-HT₂ receptor-phospholipase C system inhibits the induction of long-term potentiation in the rat visual cortex. **The European Journal of Neuroscience**, **12** (4): 1391-1396.
162. Marcoli, M., Rosu, C., Bonfanti, A., Raiteri, M., Maura, G., 2001. Inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine(2A) receptors regulate evoked glutamate release from rat cerebellar mossy fibers. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **299** (3): 1106-1111.
163. Wang, S.J., Wang, K.Y., Wang, W.C., Sihra, T.S., 2006. Unexpected inhibitory regulation of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by presynaptic 5-hydroxytryptamine-2A receptors. **Journal of Neuroscience Research**, **84** (7): 1528-1542.
164. Mirski, M.A., Ziai, W.C., Chiang, J., Hinich, M., Sherman, D., 2009. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. **Seizure**, **18** (1): 64-70.
165. Fujimoto, Y., Funao, T., Suehiro, K., Takahashi, R., Mori, T., Nishikawa, K., 2015. Brain serotonin content regulates the manifestation of tramadol-induced seizures in ratsdisparity between tramadol-induced seizure and serotonin syndrome. **Anesthesiology**, **122** (1): 178-189.

166. Dailey, J.W., Mishra, P.K., Ko, K.H., Penny, J.E., Jobe, P.C., 1992. Serotonergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naïve genetically epilepsy-prone rats. **Life Sciences**, **50** (4): 319-326.
167. Yan, Q.S., Jobe, P.C., Dailey, J.W., 1994. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. **European Journal of Pharmacology**, **252** (1): 105-112.
168. Singh, D., Goel, R.K., 2010. Proconvulsant potential of cyproheptadine in experimental animal models. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, **24** (4): 451-455.
169. Gholipour, T., Ghasemi, M., Riazi, K., Ghaffarpour, M., Dehpour, A.R., 2010. Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: Modulation by nitric oxide. **Seizure**, **19** (1): 17-22.
170. Lambe, E.K., Aghajanian, G.K., 2006. Hallucinogen-induced UP states in the brain slice of rat prefrontal cortex: role of glutamate spillover and NR2B-NMDA receptors. **Neuropsychopharmacology**, **31** (8): 1682-1689.
171. Ludvig, N., Gyorgy, L., Vizi, E.S., 1986. Evidence that serotonin receptors are involved in the anticonvulsant effect of yohimbine in mice. **Psychopharmacology**, **88** (1): 82-85.
172. Przegalinski, E., Baran, L., Siwanowicz, J., 1994. Role of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] piperazine-induced increase in threshold for maximal electroconvulsions in mice. **Epilepsia**, **35** (4): 889-894.
173. Kennett, G.A., Wood, M.D., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holland, V. ve diğərleri., 1997. SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT_{2C} receptor antagonist. **Neuropharmacology**, **36** (4-5): 609-620.
174. Séjourné, J., Llana, D., Kuti, O.J., Page, D.T., 2015. Social Behavioral Deficits Coincide with the Onset of Seizure Susceptibility in Mice Lacking Serotonin Receptor 2c. **PLoS ONE**, **10** (8): e0136494.
175. Rasmussen, K., Aghajanian, G.K., 1990. Serotonin excitation of facial motoneurons: receptor subtype characterization. **Synapse**, **5** (4): 324-332.
176. Velisek, L., Bohacenkova, L., Capkova, M., Mares, P., 1994. Clonidine, but not ritanserin, suppresses kainic acid-induced automatisms in developing rats. **Physiology & Behavior**, **55** (5): 879-884.
177. Satoh, T., Sawaki, K., Kawaguchi, M., 1996. Pharmacological analysis of local anaesthetic tolycaine-induced convulsions by modification of monoamines in rat brain. **Pharmacology & Toxicology**, **79** (6): 305-311.

178. Watanabe, K., Ashby, C.R., Jr., Katsumori, H., Minabe, Y., 2000. The effect of the acute administration of various selective 5-HT receptor antagonists on focal hippocampal seizures in freely-moving rats. **European Journal of Pharmacology**, **398** (2): 239-246.
179. Chen, G., Ensor, C.R., Bohner, B., 1954. A facilitation action of reserpine on the central nervous system. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, **86** (3): 507-510.
180. Segal, M., 1975. Physiological and pharmacological evidence for a serotonergic projection to the hippocampus. **Brain Research**, **94** (1): 115-131.
181. Watanabe, K., Minabe, Y., Ashby, C.R., Jr., Katsumori, H., 1998. Effect of acute administration of various 5-HT receptor agonists on focal hippocampal seizures in freely moving rats. **European Journal of Pharmacology**, **350** (2-3): 181-188.
182. McIntyre, D.C., Edson, N., Chao, G., Knowles, V., 1982. Differential effect of acute vs chronic desmethylinipramine on the rate of amygdala kindling in rats. **Experimental Neurology**, **78** (1): 158-166.
183. Mazarati, A.M., Baldwin, R.A., Shinmei, S., Sankar, R., 2005. In vivo interaction between serotonin and galanin receptors types 1 and 2 in the dorsal raphe: implication for limbic seizures. **Journal of Neurochemistry**, **95** (5): 1495-1503.
184. Welsh, J.P., Placantonakis, D.G., Warsetsky, S.I., Marquez, R.G., Bernstein, L., Aicher, S.A., 2002. The serotonin hypothesis of myoclonus from the perspective of neuronal rhythmicity. **Advances in Neurology**, **89**: 307-329.
185. Puzerey, P.A., Kodama, N.X., Galan, R.F., 2016. Abnormal cell-intrinsic and network excitability in the neocortex of serotonin-deficient Pet-1 knockout mice. **Journal of Neurophysiology**, **115** (2): 813-825.
186. Picard, M., Cloix, J.F., Hevor, T.K., 2011. Serotonergic neurotransmission plays a major role in the action of the glycogenic convulsant methionine sulfoximine. **Neuroscience Research**, **70** (3): 313-320.
187. Ko, F.J., Chiang, C.H., Liu, W.J., Chiang, W., 1993. Alteration of amino acid in plasma and cerebrospinal fluid of children with seizure disorders. **Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi**, **9** (3): 131-142.
188. Cavalheiro, E.A., Fernandes, M.J., Turski, L., Naffah-Mazzacoratti, M.G., 1994. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. **Epilepsia**, **35** (1): 1-11.
189. Horvath, G.A., Demos, M., Shyr, C., Matthews, A., Zhang, L., Race, S. ve diğ erleri., 2016. Secondary neurotransmitter deficiencies in epilepsy caused by

voltage-gated sodium channelopathies: A potential treatment target? **Molecular Genetics and Metabolism**, **117** (1): 42-48.

190. Schutte, R.J., Schutte, S.S., Algara, J., Barragan, E.V., Gilligan, J., Staber, C. ve diğeri., 2014. Knock-in model of Dravet syndrome reveals a constitutive and conditional reduction in sodium current. **Journal of Neurophysiology**, **112** (4): 903-912.
191. Markus, C.R., Olivier, B., Panhuysen, G.E., Van Der Gugten, J., Alles, M.S., Tuiten, A. ve diğeri., 2000. The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. **The American Journal of Clinical Nutrition**, **71** (6): 1536-1544.
192. Russo, E., Scicchitano, F., Citraro, R., Aiello, R., Camastra, C., Mainardi, P. ve diğeri., 2012. Protective activity of α -lactalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. **Neuroscience**, **226**: 282-288.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Mehmet TAŞKIRAN

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti (T.C.)

Doğum Tarihi ve Yeri: 15 Aralık 1985, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 352 207 66 66-33064

Fax: +90 352 437 49 31

e- posta: mtaskiran@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 38039 Talas / KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ERÜ Fen Bilimler Enstitüsü	2010
Lisans	ERÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2008
Lise	Antalya Anadolu Lisesi, Antalya	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011-	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	Uzman

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

A. Yayınlar (SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler ve diğer dergilerde yayınlanan makaleler)

1. Ayyıldız, N., Toluk, A., Taşkıran, M., 2010. Two New Species of Oppiid Mites (Acari: Oribatida) From Turkey. **Acarologia**, **50 (1)**: 13–20.

B. Yayınlar (Hakemli konferans /sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar)

1. Ayyıldız, N., Toluk, A., Taşdemir A., Taşkiran, M., Arık, B., 2016. Some Oribatid Mites (Acari) from the Harşit Valley (Turkey), Symposium on EuroAsian Biodiversity (Seab), 23-27 May 2016, Antalya, Turkey, p. 497.
2. Taşkiran, M., Taşdemir, A., Ayyıldız, M., Ağar E., Ayyıldız, N., 2015. Effect of 5-HT_{2A} Receptor Agonist DOI on Epileptiform Activity. Acta Physiologica, 215 Supplement S704: p.96.
3. Taşkiran, M., Taşdemir, A., Ayyıldız, M., Ağar E., Ayyıldız, N., 2014. 5-HT₂ Reseptör Antagonisti Metiserjid' in Penisilinle Uyarılan Epileptiform Aktiviteye Etkisi, 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2-6 Eylül 2014, Kayseri, Bildiriler Kitabı, s. 175.
4. Taşdemir, A., Per, S., Taşkiran, M., Ayyıldız N., 2013. Nörofizyolojide Deneysel Epilepsi ve Penisilin, I. Ulusal Zooloji Kongresi, 28-31 Ağustos 2013, Nevşehir, Bildiriler Kitabı, s. 108.
5. Taşkiran, M., Toluk, A., Ayyıldız, N., 2012. Ali Dağı' nda Bir Eğim Boyunca *Passalozetes africanus* Grandjean, 1932 (Acari: Oribatida, Passalozetidae)'in Düşey Dağılımı, 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir, Bildiriler Kitabı, s. 912.
6. Ayyıldız, N., Toluk, A., Taşkiran, M., Taşdemir, A., 2011. Two New Records of the Genera *Cepheus* C.L. Koch, 1835 and *Caleremaeus* Berlese, 1910 (Acari: Oribatida) from Turkey, with Notes on Their Distribution and Ecology. Türk Entomoloji Bülteni 1 (3): 145-150.
7. Ayyıldız, N., Toluk, A., Taşkiran, M., Taşdemir A., 2010. Artvin İlinden Türkiye Faunası için Yeni Oribatid Akarlar (Acari, Oribatida), 20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010 Denizli, Bildiriler Kitabı, s.823.
8. Taşkiran, M., Toluk, A., Ayyıldız, N., 2010. Ali Dağı' nda Bir Eğim Boyunca *Tectocepheus velatus* Michael, 1880 (Acari: Oribatida, Tectocepheidae)'in Düşey Dağılımı, EKO 2010 Ekoloji Kongresi, 5 Mayıs-8 Mayıs 2010, Aksaray, Bildiriler Kitabı, s. 182.

C. Görev Aldığı Ulusal Ve Uluslar Arası Kongreler ve/veya Bilimsel Toplantılar

1. Bölge Rehberi, TÜBİTAK, Ortaöğretim Öğrencileri Arası Araştırma Projeleri Yarışması, Kayseri, 2008–2009.

D. Katıldığı Kurs ve Sertifika Programı

1. “TUBİTAK Ekual ve TAYLOR & FRANCIS GROUP 2012 Eğitim Semineri”, 2012.
2. “Deney Hayvanları Kullanım Sertifika Programı Kursu”, Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), 2010.