

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**5-HT₇ SEROTONİN RESEPTÖRÜNÜN PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN
EPİLEPTİFORM AKTİVİTEDEKİ ROLÜ VE T TİPİ KALSİYUM KANALI
İLE ETKİLEŞİMİ**

Doktora Tezi

Süleyman Emre KOCACAN

Danışman

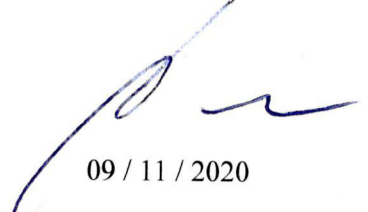
Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Bu çalışma TUBİTAK tarafından 119S194 numaralı projeye desteklenmiştir

SAMSUN
2020

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.


09 / 11 / 2020
Süleyman Emre KOCACAN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: 5-HT7 SEROTONİN RESEPTÖRÜNÜN PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEDEKİ ROLÜ VE T TİPİ KALSİYUM KANALI İLE ETKİLEŞİMİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 19.10.2020 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı: %10

Tek kaynak oranı: %3 çıkmıştır.

20 / 11 / 2020

Mustafa AYYILDIZ



ÖZET

5-HT₇ SEROTONİN RESEPTÖRÜNÜN PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTEDEKİ ROLÜ VE T TİPİ KALSİYUM KANALI İLE ETKİLEŞİMİ

Süleyman Emre KOCACAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,
Doktora, Kasım/2020

Danışman: Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Penisilin modeli deneysel epilepsi, en yaygın kullanılan akut nöbet modellerinden birisidir. 5-HT₇ reseptörü, en son keşfedilen serotonin (5-HT) reseptör üyesidir. T tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalları, epileptogenezden sorumlu tutulmuştur. Oksidatif stres, epilepsi de dahil olmak üzere birçok fizyolojik mekanizmayı etkilemektedir. Bu tezin amacı 5-HT₇ serotonin reseptörünün epileptiform aktivite üzerine olan etkisini ve bu etkide T tipi kalsiyum kanallarının ve reaktif oksijen türlerinin rolünü elektrofizyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırmaktır.

Sunulan tezde erkek albino Wistar sıçanlar (180-240 g) kullanıldı. Epileptik nöbetler intrakortikal penisilin-G enjeksiyonuyla oluşturuldu. Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra 5-HT₇ agonisti AS 19, antagonisti SB 269970 ve T tipi kalsiyum kanal inhibitörü NNC 55-0396'nın dozları elektrofizyolojik analizler için uygulandı. AS 19 ve SB 269970'in etkin ve etkisiz dozları belirlendi. AS 19 (0,625-0,3125 µg/sıçan, i.s.v.), SB 269970 (1,25-0,625 µg/ sıçan, i.s.v.) ve NNC 55-0396 (30-10 µg/ sıçan, i.s.v.) grupları ve etkileşim grupları oluşturuldu. ECoG kayıtlarında spike frekansı ve amplitüdü ölçüldü. Biyokimyasal analiz için sıçanların sağ ve sol hemisferi, serebellumu ve beyin sapı çıkarıldı; plazma örnekleri alındı; ELİSA metoduyla malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon düzeyleri ölçüldü.

AS 19 ve NNC 55-0396'nın etkin dozları epileptiform aktivitenin ortalama spike frekansını azaltırken SB 269970'in etkin dozu artırdı (p<0.05). Etkin doz AS 19 ve NNC 55-0396 birlikte verildiğinde daha güçlü bir antikonvulsif etki ortaya çıktı (p<0.05). SB 269970'in prokonvulsif etkisi AS 19 tarafından ortadan kaldırıldı (p<0.05). Etkin doz SB 269970 ve NNC 55-0396 birlikte verildiğinde tek başlarına verildiklerinde gösterdikleri etkileri göstermediler. AS 19 ve NNC55-0396, oksidatif stres parametrelerini azaltırken (p<0.05) SB 269970, değiştirmemiştir (p>0.05).

Sunulan çalışmanın elektrofizyolojik ve biyokimyasal verileri penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerinde 5-HT₇ reseptörlerinin ve ayrıca 5-HT₇ reseptörleri ile T tipi kalsiyum kanallarının etkileşiminin rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: 5-HT₇ reseptörü, Epilepsi, Oksidatif stres, Penisilin, T-tipi kalsiyum kanalı

ABSTRACT

THE ROLE OF SEROTONIN 5-HT₇ RECEPTOR ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY AND ITS INTERACTION WITH T-TYPE CALCIUM CHANNEL

Süleyman Emre KOCACAN

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Physiology

Ph.D., November / 2020

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Penicillin model experimental epilepsy is widely used as acute seizure model. The 5-HT₇ receptor is the most recently described 5-HT receptor member. T-type voltage-gated calcium channels have been implicated in epileptogenesis. Oxidative stress affects many physiological mechanisms, including epilepsy. The aim of this thesis is to investigate the effect of 5-HT₇ serotonin receptor on epileptiform activity and the role of T-type calcium channels and reactive oxygen species in this effect by electrophysiological and biochemical methods.

In this thesis, male albino Wistar rats (180-240 g) were used. Intracortical penicillin-G (500 IU) injection was used to induce epileptic seizures. 30 min after penicillin injection agonist of 5-HT₇, AS 19, and antagonist of 5-HT₇, SB269970, and T-type calcium channel antagonist, NNC 55-0396 were administered for electrophysiological analyses. Effective and ineffective doses of AS 19 and SB 269970 were determined. AS 19 (0,625-0,3125 µg/rat, i.c.v.), SB 269970 (1,25-0,625 µg/rat, i.c.v.) and NNC 55-0396 (30-10 µg/rat, i.c.v.) interaction groups were created. The ECOG recordings were analyzed for spike frequency and amplitude. Malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase and glutathione levels were measured by ELISA method in the right and left hemisphere, cerebellum, brainstem and plasma of the rats.

Effective doses of AS 19 and NNC 55-0396 decreased the mean spike frequency of epileptiform activity whereas effective dose of SB 269970 increased the mean spike frequency ($p < 0.05$). A stronger anticonvulsive effect resulted when AS 19 and NNC 55-0396 were administered together ($p < 0.05$). Proconvulsant action of SB 269970 was reversed by AS 19. When effective doses of SB 269970 and NNC 55-0396 were applied together, one neutralized the other's effect. AS 19 and NNC 55-0396 decreased oxidative stress parameters ($p < 0.05$) but not SB 269970 ($p > 0.05$).

The electrophysiological and biochemical data of the present study show that 5-HT₇ receptors and its interaction with T-type calcium channels play a role in penicillin induced epileptiform activity.

Key words: 5-HT₇ receptor, Epilepsy, Oxidative stress, Penicillin, T-type calcium channel

ÖNSÖZ

Epilepsi, yaygın olarak görülen sosyal, davranışsal ve ekonomik sonuçları olan kronik nörolojik bir hastalıktır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 2,4 milyon yeni epilepsi vakası ortaya çıkmaktadır. Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar, temelde semptomatik olup hastaların yaklaşık %30'unda epileptik nöbetleri baskılamada etkisiz kalmaktadır. Ayrıca, mevcut antikonvülsan ilaçların birçok yan etkisi de vardır. Bu durum epilepsiyle ilgili deneysel ve klinik çalışmaların güncelliğini arttırarak sürdürmesine neden olmaktadır. Epilepsinin patofizyolojik mekanizmasını çözümlmek ve yeni tedavi yaklaşımları oluşturmak için deneysel epilepsi modelleri oluşturulmuştur. Penisilin modeli deneysel epilepsi en yaygın kullanılan akut epilepsi modellerinden birisidir. Serotonin, vücudumuzda pek çok fonksiyonu olan önemli bir nörotransmitterdir. 5-HT₇ reseptörü en son keşfedilen serotonin reseptörüdür. 5-HT₇ reseptörünün epilepsi üzerine etkisi bazı araştırmacılar tarafından merak konusu olmuş ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. T-tipi kalsiyum kanalları, düşük voltajla aktive olan voltaj bağımlı kanallardır. Nöronal ateşlemenin, nöronal iletişimin ve nöronal uyarılabilirliğin önemli düzenleyicileridir. Bu nedenle epileptogenezden sorumlu tutulurlar. Oksidatif stres, fizyolojik mekanizmaları etkiler ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok patolojik durumda önemli rol oynar.

Bu tezde,

- 5-HT₇ serotonin reseptörü, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede konvulsif mi antikonvulsif mi?
 - T tipi kalsiyum kanalı ile 5-HT₇ serotonin reseptörü arasında epileptik aktiviteyi etkileyen bir ilişki var mıdır?
 - 5-HT₇ serotonin reseptörü ve T tipi kalsiyum kanalı etkileşimi sırasında reaktif oksijen türlerinde bir değişme var mıdır?
- sorularına elektrofizyolojik ve biyokimyasal metotlarla cevap aranmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, epileptik aktivite oksidatif stresi artırmaktadır. 5-HT₇ reseptörü aktivasyonu ve T-tipi kalsiyum kanalı blokajı, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede antikonvulsan; 5-HT₇ reseptörü blokajı ise prokonvulsan etki göstermiştir. Antikonvulsif etki gösteren kimyasallar, oksidatif stres parametrelerini de azaltmıştır. Ayrıca 5-HT₇ reseptörü aktivasyonu ile T-tipi kalsiyum kanalları inhibisyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Birbirlerinin aktivitesini potansiyelize ederek daha fazla bir antikonvulsan etki oluşturmuşlardır. Bu etki biyokimyasal parametrelere de yansımaktadır.

Tezimizde elde ettiğimiz bu veriler tedavi hedefli yeni bakış açılarının kazanılmasına katkı sunabilir.

TEŞEKKÜR

Fizyoloji anabilim dalında çalışmaya başladığım ilk günden itibaren ve tez çalışmam boyunca bilimsel tecrübesini ve yardımlarını esirgemeyen, sadece akademik hayatımda değil sosyal hayatımda da her konuda destek olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ' a sonsuz şükranlarımı sunarım. Engin tecrübelerinden ve bilgisinden her daim faydalandığım, fizyoloji anabilim dalında olmama vesile olan ve her zaman büyük desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Erdal AĞAR' a, lisansüstü eğitimim boyunca desteğini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Aydın HİM, Prof. Dr. Ayhan BOZKURT ve Doç. Dr. Gökhan ARSLAN' a, bölümümüzden emekli olan ancak her zaman bilimsel tecrübelerinden faydalandığım ve manevi olarak desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Cafer MARANGOZ ve Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI' ya, lisansüstü eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutlu olduğum çalışma arkadaşlarım Fırat AYÇIK, Fatma Banu AYÇIK, Özge DARAKÇI SALTIK, Elif DOĞAN, Sinem TOSUN, Emre Soner TİRYAKİ, İsa YEŞİLYURT, Elif IŞIKLAR, Hatice AYGÜN ve Çiğdem ÇİÇEKLİ' ye; bölümümüz sekreteri Ayşe KÖSE, personelimiz Özgür AKPINAR ve tüm O.M.Ü. fizyoloji ailesine teşekkür ederim.

Bu çalışmaya 119S194 numaralı projeye destek veren Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, eğitimim süresince yaşadığım tüm zorlukları aşmamda büyük destekleri olan annem Efsun KOCACAN, babam Mehmet Emin KOCACAN, kardeşlerim Arif Safa KOCACAN ve Merve KOCACAN' a, doktora eğitimim boyunca göstermiş olduğu özveriden ve desteğinden dolayı eşim Zeynep KOCACAN' a ve doğduğu ilk günden itibaren her şeyi güzelleştiren canımdan bir parça olan sevgili oğlum Mehmet Kağan KOCACAN' a gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	9
2.1. Epilepsi	9
2.1.1. Epileptik nöbetler	9
2.1.2. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması	10
2.1.2.1. Fokal başlangıçlı nöbetler	11
2.1.2.2. Jeneralize başlangıçlı nöbetler	13
2.1.2.3. Bilinmeyen nöbetler	14
2.1.2.4. Sınıflandırılmayan nöbetler	14
2.1.3. Epilepsi tedavisi	14
2.1.4. Deneysel epilepsi modelleri	16
2.1.4.1. Kimyasallarla oluşturulan deneysel epilepsi modelleri	16
2.1.4.1.1. Kainik asit status epileptikus modeli	16
2.1.4.1.2. Pilokarpin status epileptikus modeli	16
2.1.4.1.3. Kimyasallarla oluşturulan akut modeller	17
2.1.4.1.4. Yetişkin olmayan hayvanlarda status epileptikus oluşturan kimyasalların kullanıldığı modeller	17
2.1.4.1.5. Yetişkin olmayan hayvanlarda tekrarlayan nöbetler oluşturan kimyasalların kullanıldığı modeller	17
2.1.4.2. Elektriksel uyarıyla oluşturulan epilepsi modelleri	17
2.1.4.2.1. Elektroşokla oluşturulan nöbetler	17
2.1.4.2.2. Sonraki deşarj (Afterdischarge) ile oluşturulan nöbetler	17
2.1.4.2.3. Tutuşma modeli	18
2.1.4.3. Beyin hasarıyla oluşturulan modeller	18
2.1.4.3.1. Hipertermik nöbetler	18
2.1.4.3.2. Hipoksi modeli	18
2.1.4.3.3. Posttravmatik epilepsi	18
2.1.4.4. Genetik epilepsi modelleri	18
2.1.4.4.1. Audiojenik modeller	18
2.1.4.4.2. GAERS, WAG/Rij, absans epilepsi modelleri	18
2.1.5. Penisilin modeli deneysel epilepsi	19
2.2. EEG (Elektroensefalogram)	19
2.2.1. EEG'nin klinikte kullanımı	20
2.2.2. EEG dalgaları	20
2.2.2.1. Delta dalgası	20
2.2.2.2. Teta dalgası	20
2.2.2.3. Alfa dalgası	20
2.2.2.4. Beta dalgası	21
2.2.2.5. Gama dalgası	21
2.2.3. Epilepsi ile ilişkili EEG dalga biçimleri	21
2.2.3.1. Diken (spike) aktivitesi	21
2.2.3.2. Keskin dalga (sharp) aktivitesi	21
2.2.3.3. Çoklu diken aktivitesi (polyspike)	21
2.3 Serotonin (5-Hidroksitriptamin= 5-HT)	22
2.3.1. Serotonin biyosentezi	22
2.3.2. Serotonerjik reseptörler	23

2.3.3. Serotonin fonksiyonu	24
2.3.4. Serotonerjik reseptörlerin beyinde dağılımı ve fonksiyonu	25
2.3.5. Serotonin epilepsideki rolü	30
2.4. Kalsiyum ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları	34
2.4.1. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alt birimleri ve sınıflandırılması	34
2.4.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının sınıflandırılması	35
2.4.2.1. L-tipi kalsiyum kanalları	36
2.4.2.2. P, Q-tipi kalsiyum kanalları	38
2.4.2.3. N-tipi kalsiyum kanalları	38
2.4.2.4. R-tipi kalsiyum kanalları	39
2.4.2.5. T-tipi kalsiyum kanalları	39
2.4.3. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ve epilepsi	40
2.4.3.1. L-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi	40
2.4.3.2. P, Q-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi	41
2.4.3.3. R-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi	41
2.4.3.4. T-tipi Kalsiyum Kanalları ve Epilepsi	42
2.5. Oksidatif stres	43
2.5.1. Serbest radikaller	43
2.5.2. Antioksidan sistemler	44
2.5.2.1. Enzimatik antioksidanlar	45
2.5.2.1.1. Superoxide dismutase (SOD)	45
2.5.2.1.2. Katalaz (CAT)	45
2.5.2.1.3. Glutatyon peroksidaz (GPX)	45
2.5.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar	45
2.5.2.2.1. Glutatyon (GSH)	45
2.5.2.2.2. E vitamini	46
2.5.3. Oksidatif stres parametreleri	46
2.5.3.1. Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi	46
2.5.3.1.1. Malondialdehit (MDA) düzeyi	46
2.5.3.1.2. Aldehid miktarı	47
2.5.3.2. Protein hasarının belirlenmesi	47
2.5.3.3. DNA hasarının belirlenmesi	47
2.5.4. Oksidatif stresin epilepsiye etkisi	47
3. MATERYAL VE YÖNTEM	50
3.1. Deney hayvanları	50
3.2. Kimyasal maddeler ve uygulama şekilleri	50
3.2.1. Dimethyl Sulfoxide (DMSO)	50
3.2.2. Üretan	50
3.2.3. Penisilin G Potasyum	50
3.2.4. AS 19	51
3.2.5. NNC 55-0396	51
3.2.6. SB 269970	51
3.3. Cerrahi prosedür ve elektrokortikogram (ECoG) kayıtları	51
3.4. Deney grupları	54
3.4.1. Elektrofizyoloji (ECoG) grupları	54
3.4.2. Biyokimyasal analiz grupları	55
3.4.2.1. Doku örneklerinde protein miktarının belirlenmesi	57
3.4.2.2. Lipid peroksidasyonu düzeylerinin belirlenmesi (MDA düzeyleri)	57
3.4.2.3. Süperoksid dismutaz (SOD) düzeylerinin belirlenmesi	57
3.4.2.4. Glutatyon (GSH) düzeylerinin belirlenmesi	57
3.4.2.5. Katalaz (CAT) düzeylerinin belirlenmesi	57
3.5. İstatistiksel değerlendirme	58
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	59
4.1. Epileptiform aktivitenin oluşturulması	59
4.1.1. Elektrofizyolojik analiz	60

4.1.2. Biyokimyasal analiz	64
4.2. Doz çalışmaları	67
4.2.1. 5-HT ₇ reseptörünün penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi ..	67
4.2.1.1. 5-HT ₇ reseptörü agonisti AS 19'un penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	67
4.2.1.1.1. Elektrofizyolojik analiz	67
4.2.1.1.1.1. AS 19'un 0,3125 µg dozdaki etkisi	67
4.2.1.1.1.2. AS 19'un 0,625 µg dozdaki etkisi	67
4.2.1.1.1.3. AS 19'un 1,25 µg dozdaki etkisi	68
4.2.1.1.2. Biyokimyasal analiz	71
4.2.1.2. 5-HT ₇ reseptörü antagonisti SB 269970'in penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	72
4.2.1.2.1. Elektrofizyolojik analiz	72
4.2.1.2.1.1. SB 269970'in 0,625 µg dozdaki etkisi	72
4.2.1.2.1.2. SB 269970'in 1,25 µg dozdaki etkisi	72
4.2.1.2.1.3. SB 269970'in 2,5 µg dozdaki etkisi	73
4.2.1.2.2. Biyokimyasal analiz	76
4.2.2. T-tipi kalsiyum iyon kanalı selektif antagonisti NNC 55-0396'nın penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	80
4.2.2.1. Elektrofizyolojik analiz	80
4.2.2.2. Biyokimyasal analiz	85
4.3. Etkileşim çalışmaları	87
4.3.1. 5-HT ₇ reseptörü agonisti AS 19 ile 5-HT ₇ reseptörü antagonisti SB 269970 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi	87
4.3.1.1. Elektrofizyolojik analiz	87
4.3.1.2. Biyokimyasal analiz	92
4.3.2 5-HT ₇ reseptörü ile T-tipi kalsiyum kanalı ilişkisinin epileptiform aktiviteye etkisi	93
4.3.2.1. 5-HT ₇ reseptörleri agonisti AS 19 ile T-tipi kalsiyum iyon kanalı antagonisti NNC 55-0396 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi	93
4.3.2.1.1. AS 19 (Etkin doz) ve NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	93
4.3.2.1.1.1. Elektrofizyolojik analiz	93
4.3.2.1.1.2. Biyokimyasal analiz	98
4.3.2.1.2. AS 19 (Etkin doz) ve NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	99
4.3.2.1.3. AS 19 (Etkisiz doz) ve NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	103
4.3.2.2. 5-HT ₇ reseptörleri antagonisti SB 269970 ile T-tipi kalsiyum iyon kanalı antagonisti NNC 55-0396 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi	104
4.3.2.2.1. SB 269970 (Etkin doz) ve NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	104
4.3.2.2.1.1. Elektrofizyolojik analiz	104
4.3.2.2.1.2. Biyokimyasal analiz	108
4.3.2.2.2. SB 269970 (Etkin doz) ve NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	109
4.3.2.2.3. SB 269970 (Etkisiz doz) ve NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	113
4.3.2.3. SB 269970, NNC 55-0396 ve AS 19 etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	114
4.3.2.3.1. AS 19 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) ve NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi	114
4.3.2.3.1.1. Elektrofizyolojik analiz	114
4.3.2.3.1.2. Biyokimyasal analiz	118
4.3.2.3.2. AS 19 (Etkisiz doz), SB 269970 (Etkisiz doz) ve NNC 55-0396	

(Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi ..	119
4.3.2.3.2.1. Elektrofizyolojik analiz	119
4.3.2.3.2.2. Biyokimyasal analiz	123
5. SONUÇ	127
KAYNAKLAR	130
ETİK KURUL ONAYI	161
ÖZGEÇMİŞ	162



SİMGELER VE KISALTMALAR

- 3-NT:** 3-nitrotirosine
4-HNE: 4-hydroxynoneal
5-CT: 5-karboksamidotryptamin
5-HIAA: 5-hidroksiindolasetikasit
5-HT: 5-hidroksitriptamin
8-ISO: 8-izoprostan
8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
8-OH-DPAT: 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin
AC: Adenilat siklaz
ACO₂: Aonitase
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AED: Antiepileptik ilaçlar
AIMAH: Adrenokortikotropin-bağımsız makronoduler adrenal hiperplazi
A-KGDH: Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz
AMPA: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-propionik asit
ANOVA: Tek yönlü varyans analizi
AOPP: İleri protein oksidasyon ürünleri
APZ: Aripiprazole
BLM: Bleomycin
Ca⁺²: Kalsiyum
CAT: Katalaz
CGRP: Kalsitonin geniyle ilişkili peptid
COX: Siklooksijenaz
CSNB2: Konjenital sabit gece körlüğü tip 2
Cu/ZnSOD: Bakır-çinko süperoksit dismutaz
DBS: Derin beyin stimülasyonu
DMSO: Dimetil sülfoksit
DOI: 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine
DTNB: Disülfid 5-5'-ditiyobis-2 nitrobenzoik asit
ECOG: Elektrokortikogram
ECSOD: Hücre dışı süperoksit dismutaz
EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit
EEG: Elektroensefalogram
EFP: Efonidipin
EPSP: Eksitator postsinaptik potansiyel
FHM: Ailesel hemiplejik migren
GABA: Gama amino butirik asit
GAT: GABA taşıyıcısı
GPX: Glutasyon peroksidaz
GR: Glutasyon redüktaz
GSH: Glutasyon
GSSG: Okside glutasyon
GSSH: Glutasyon disülfid
GST: Glutasyon-S-transferaz
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HBK-14: 1- (2- (2- (2,6-dimetilfenoksi) etoksi) etil) -4- (2-metoksifenil) piperazin hidroklorür
HBK-15: 1- {2- [2- (2-kloro-6- metilfenoksi) etoksi] etil} -4- (2-metoksifenil) piperazin hidroklorür
HCIO: Hipoklorik asit
HNO: Nitroksil anyonu
HO-1: Hem oksijenaz
HO₂: Hidroperoksil

HVA: Yüksek voltajla aktive
ILAE: Uluslararası epilepsiyle savaş derneği
IPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis
IPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyel
IU: İnternal ünite
İ.k.: İntrakortikal
İ.m.: İnteramüsküler
İ.p.: İntraperitoneal
İ.s.v.: İntraserebroventriküler
İ.v.: İntravenöz
K⁺: Potasyum İyonu
KA: Kainik asit
LFS: Düşük frekanslı uyarılar
LOOH: Lipid hidroperoksit
LPO: Lipid peroksidasyon
LTKK: L-tipi kalsiyum kanalları
LTP: Uzun süreli potansiyasyon
LTS: Düşük eşikli spike dalgalar
LVA: Düşük voltajla aktive
MAO-A: Monoamin oksidaz-A
mCCP: Meta-chlorophenylpiperazine
m-CPBG: M-chlorophenylbiguanide
MDA: Malondialdehit
MES: Maksimal elektroşok nöbet modeli
MEST: Maksimal elektroşok nöbet eşiği
MnSOD: Manganez süperoksit dismutaz
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS: Merkezi sinir sistemi
mtDNA: Mitokondriyal DNA
N₂O₃: Dinitrojen trioksit
NAC: N-acetylcysteine
NMDA: N-metil-D Aspartat
NO: Nitrik oksit
NO⁺: Nitrosonyum katyonu
NO₂⁻: Nitrit
NO₂: Nitrojen dioksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
NOX: NADPH oksidaz
NQO-1: NADPH quinon oksidoreduktaz-1
O₂⁻: Süperoksit anyonu
OH: Hidroksil
ONOO: Peroksinitrit
PCPA: Para-chlorophenylalanine
PDS: Paroksizmal depolarizasyon kayması
Prxox: Peroksiredoksin oksitlenmesi
Prxred: Peroksiredoksin indirgenmesi
PTZ: Pentilentetrazol
R-B: Rohon-Beard
RFT: Radyofrekans termokoagülasyon
RNS: Reaktif nitrojen türleri
RO₂: Peroksil
ROS: Reaktif oksijen türleri
RSNOs: S-Nitrosotiyol
sADP: Yavaş depolarize edici potansiyeller
sAHP: Yavaş hiperpolarize edici potansiyeller

SCN: Suprakiazmatik nukleus
SEM: Standart hata
SF: Serum fizyolojik
SFN: Sulforaphane
SOD: Süperoksit dismutaz
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
SRS: Stereotaktik radyocerrahi
SSRI: Seçici serotonin gerialim inhibitörü
SV2A: Sinaptik vezikül proteini
SWD: Spike-and-wave discharge
SWS: Yavaş dalga uykusu
TBA: Tiyobarbitürik asit
TLE: Temporal lob epilepsi
TXN: Tioredoksin
TXNRD: Tioredoksin redüktaz
VKKK: Voltaj kapılı kalsiyum kanalı
VNS: Vagal sinir stimülasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nöbet tiplerinin ILAE 2017'ye göre sınıflandırılması	11
Şekil 2.2. EEG dalgaları	22
Şekil 2.3. Serotoninin moleküler yapısı	23
Şekil 2.4. Serotoninin sentezi ve yıkımı	24
Şekil 2.5. 5-HT ₇ reseptörünün hücre içi sinyal yolağı	25
Şekil 2.6. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının moleküler yapısı	36
Şekil 2.7. Reaktif türlerin hücresel kaynakları	44
Şekil 3.1. Sıçan kafatası üzerine yerleştirilmiş bipolar elektrot	52
Şekil 3.2. Sıçan kafatası üzerine yerleştirilmiş bipolar elektrot, Powerlab veri kazanım sistemi ve LabChart v7.3.8 yazılımı	53
Şekil 3.3. Deney esnasında 500 IU Penisilin G enjeksiyonundan 30 dakika sonra 0,625 µg AS 19 enjeksiyonu sırasında alınan kayıt örneği	53
Şekil 3.4. ELISA okuyucu, magellan yazılımı ve kit yıkayıcı	58
Şekil 4.1. DMSO ve SF'in epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	61
Şekil 4.2. DMSO ve SF'in epileptiform aktivitenin spike amplitüdüne etkisi	62
Şekil 4.3. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	63
Şekil 4.4. Penisilin verilmeden tek başına uygulanan SF, 0,625 µg AS 19 (Etkin doz), 1,25 µg SB 269970 (Etkin doz) ve 30 µg NNC 55-0396 (Etkin doz) gruplarından ve hiçbir maddenin uygulanmadığı gruptan kaydedilen bazal aktivite grubundan elde edilen ECoG kayıtlarından örnek traseler	64
Şekil 4.5. AS 19 doz gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	69
Şekil 4.6. AS 19 doz gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	70
Şekil 4.7. AS 19 doz gruplarına ve penisilin kontrol grubuna ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	71
Şekil 4.8. SB 269970 doz gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	74
Şekil 4.9. SB 269970 doz gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	75
Şekil 4.10. SB 269970 doz gruplarına ve penisilin kontrol grubuna ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	76
Şekil 4.11. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) grubunun penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	83
Şekil 4.12. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) grubunun penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	84
Şekil 4.13. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) ve penisilin kontrol gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	85
Şekil 4.14. SB 269970 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	90
Şekil 4.15. SB 269970 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	91
Şekil 4.16. Penisilin kontrol, SB 269970 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	92
Şekil 4.17. NNC 55-0396 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	96
Şekil 4.18. NNC 55-0396 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform	

aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	97
Şekil 4.19. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) ve AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	98
Şekil 4.20. AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	101
Şekil 4.21. AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	102
Şekil 4.22. Penisilin kontrol, AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	103
Şekil 4.23. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi	106
Şekil 4.24. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	107
Şekil 4.25. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) ve SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	108
Şekil 4.26. SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi ..	111
Şekil 4.27. SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	112
Şekil 4.28. Penisilin kontrol, SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	113
Şekil 4.29. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) ve AS 19 (Etkin doz) + SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi ..	116
Şekil 4.30. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) gruplarının ve AS 19 (Etkin doz) + SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptik aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi	117
Şekil 4.31. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) ve AS 19 (Etkin doz) + SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	118
Şekil 4.32. AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşim gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi ..	121
Şekil 4.33. AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşim gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi ..	122
Şekil 4.34. Penisilin kontrol, AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve AS 19 (Etkisiz doz) + SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler	123

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Antiepileptik ilaçlar (AED) ve moleküler hedefleri	16
Tablo 2.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının karakteristik özellikleri	37
Tablo 4.1. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	63
Tablo 4.2. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri ..	63
Tablo 4.3. SF ve Penisilin kontrol gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	66
Tablo 4.4. Penisilin G kontrol grubu ve AS 19 doz gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	68
Tablo 4.5. Penisilin G kontrol grubu ve AS 19 doz gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	68
Tablo 4.6. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (Etkin doz) (0,625 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	72
Tablo 4.7. Penisilin G kontrol grubu ve SB 269970 doz gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	73
Tablo 4.8. Penisilin G kontrol grubu ve SB 269970 doz gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	73
Tablo 4.9. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (Etkin doz) (1,25 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	77
Tablo 4.10. Penisilin G kontrol grubu ve NNC 55-0396 etkin doz (30 µg) grubuna ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	82
Tablo 4.11. Penisilin G kontrol grubu ve NNC 55-0396 etkin doz (30 µg) grubuna ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	82
Tablo 4.12. SF, Penisilin kontrol ve NNC (Etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	87
Tablo 4.13. SB 269970 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	89
Tablo 4.14. SB 269970 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	89
Tablo 4.15. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (Etkin doz) (1,25 µg) + AS 19 (Etkin doz) (0,625 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	93
Tablo 4.16. NNC 55-0396 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	95
Tablo 4.17. NNC 55-0396 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	95
Tablo 4.18. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (Etkin doz) (0,625 µg) + NNC 55-0396 (Etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	99

Tablo 4.19. AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	100
Tablo 4.20. AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	100
Tablo 4.21. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	105
Tablo 4.22. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	105
Tablo 4.23. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (Etkin doz) (1,25 µg) + NNC 55-0396 (Etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri	109
Tablo 4.24. SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri ..	110
Tablo 4.25. SB 269970 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	110
Tablo 4.26. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	115
Tablo 4.27. NNC 55-0396 (Etkin doz), SB 269970 (Etkin doz) + AS 19 (Etkin doz), AS 19 (Etkin doz) + SB 269970 (Etkin doz) + NNC 55-0396 (Etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	115
Tablo 4.28. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (Etkin doz) (0,625 µg) + SB 269970 (Etkin doz) (1,25 µg) + NNC 55-0396 (Etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	119
Tablo 4.29. AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), AS 19 (Etkisiz doz) + SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	120
Tablo 4.30. AS 19 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz), AS 19 (Etkisiz doz) + SB 269970 (Etkisiz doz) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri	120
Tablo 4.31. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (Etkisiz doz) (0,3125 µg) + SB 269970 (Etkisiz doz) (0,625 µg) + NNC 55-0396 (Etkisiz doz) (10 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri. SF grubu ile karşılaştırma	124

1. GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın hastalıklarından birisi olan epilepsi, geçici, spontan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir (Bell, vd., 2014). Dünya çapında 65 milyon insanı etkiler ve insanların yaşam kalitesini düşürür (Johnson, 2019). Yeni vakaların neredeyse %80'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (Zhu, vd., 2018).

Epileptik nöbetler bir grup nöronun eşzamanlı ve anormal biçimde deşarjlar yapmaya başlamasıyla ortaya çıkar (Scharfman, 2007). Anormal hücre deşarjının çok çeşitli nedenleri vardır. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmında nöbetin niçin ve nasıl başladığını izah etmek mümkün olamamaktadır (Fisher, 1989; Marangoz, 1997). Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedaviler epilepsi sonucu ortaya çıkan semptomları engellemeye yöneliktir. Ancak mevcut ilaçlar bireylerin yalnızca %66'sında etkilidir. Örneğin 2013 ve 2015 yıllarında ABD'de yapılan anketler, epilepsi tedavisi alanların yarısından fazlasının hala nöbet geçirdiğini göstermiştir (Thijs, vd., 2019). Epilepsiyi tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç veya tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır.

Epilepsi tedavisinde daha etkili ilaçların bulunması için çok sayıda deneysel hayvan modeli geliştirilmiştir. Antibiyotiklerin epileptiform aktivite oluşturduklarını gösteren çok sayıda *in vivo* (Matsumoto ve Ajmonamarsan, 1964; Yıldırım, vd., 2010) ve *in vitro* (Manjarrez-Marmolejo ve Franco-Perez, 2016) çalışma vardır. Penisilin bir küf mantarı olan *penicillium notatum*'dan üretilir. 1928 yılında Alexander Fleming tarafından tesadüfen bulunmuş ve o yıllardan itibaren milyonlarca insanın hayatını kurtarmıştır. Penisilin nörötoksitesi ilk olarak 1945 yılında Walker ve Johnson tarafından bildirilmiştir. Walker ve Johnson çalışmasında, penisilin intravenöz (i.v.) uygulamasıyla miyoklonik seğirmeler gözlemlenmiştir (Walker ve Johnson, 1945).

Penisilin yapısal olarak bir gammaaminobütirik asit (GABA) reseptör antagonisti olup beyin korteksine uygulandığında, inhibisyon mekanizmalarını bloklayarak eksitasyon mekanizmalarının belirginleşmesine ve böylece akut fokal epilepsi benzeri epileptik aktivitenin oluşmasına neden olur. Epileptiform aktivite fokal olarak başlar sonra yayılarak jeneralize epilepsiye yol açar. Bu açıdan toplumda sıkça görülen grand-mal epilepsiye benzemektedir ve deneysel çalışmalarda

sıklıkla kullanılmaktadır. Penisilin modeli deneysel epilepsinin kullanılmasının çeşitli avantajları da vardır. Penisilin ucuz olması, değişik yollardan ((intrakortikal (i.k), intramüsküler (i.m.), intraperitoneal (i.p.) vs.)) kolaylıkla uygulanabilir olması, kolay çözünmesi, lokal verildiğinde önemli bir sitotoksik etki göstermemesi, nöbetlerin antikonvulsanlara dirençli olmaması bu avantajlardan bazılarıdır (Edmonds, vd., 1974).

Serotonin (5-HT ya da 5-hidroksitriptamin) Maurice Rapport ve arkadaşları (1948) tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Serotonin; duyu durum düzenlemesindeki rolüyle iyi biliniyorsa da iştah, ağrı, uyku, hafıza ve öğrenme, sıcaklık düzenlenmesi, kardiyovasküler fonksiyon, kas kasılması, endokrin düzenleme, nöronal ve glial hücreler ile bu hücrelerin sinaptik bağlantılarının oluşması ve olgunlaşması gibi çok sayıda fizyolojik işleve katılan bir nörotransmitterdir (Mohammad-Zadeh, vd., 2008). Ayrıca epilepsi başta olmak üzere çok sayıda nörodejeneratif hastalığın altında serotonin metabolizması bozuklukları yatmaktadır (Paterson, vd., 2006; Papadimas, vd., 2012).

Temel bir amino asit olan triptofandan oluşan serotonin, yapısal olarak monoamin grubuna girer. Bağırsakların enterokromaffin hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde raphe çekirdeğinde sentezlenir. 5-HT'nin fizyolojik etkilerine, yedi geniş aile şeklinde (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptör aileleri) gruplanmış serotonerjik reseptörler aracılık eder (David ve Gardier, 2016). Ligand kapılı bir iyon kanalı olan 5-HT₃ reseptörü dışında, diğerlerinin tümü G proteinine bağlı reseptörlerdir.

1993 yılında tanımlanan 5-HT₇ reseptörleri, 5-HT reseptör ailesinin en son keşfedilen üyesidir (Bard, vd., 1993; Lovenberg, vd., 1993; Ruat, vd., 1993). Farklı 5-HT₇ reseptör izoformları tanımlanmıştır (5-HT_{7A}, 5-HT_{7B}, 5-HT_{7D} reseptörleri insanlarda ve sıçanlarda; 5-HT_{7C} reseptörü ise yalnızca sıçanlarda bulunur). İzoformların aralarında karboksi terminal uzunluklarının farklı oluşu dışında, herhangi bir işlevsel farklılık gözlenmemiştir (Quintero-Villegas ve Valdés-Ferrer, 2019). 5-HT₇ reseptörleri, hücre içerisinde G_{as} ve G_{α12} protein yollarını kullanarak aktivite gösterir (Guseva, vd., 2014).

Genel olarak, 5-hidroksitriptofan ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı 5-HT seviyelerini yükselten ajanlar hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskılamaktadır (Loscher, 1984; Hamid ve Kanner, 2013). Beyin serotonin

konsantrasyonu azalmasının deneysel epilepsi modellerinde ve insanlarda nöbetlerin artışına neden olduğu gösterilmiştir (Wenger, vd., 1973; Da Fonseca, vd., 2015). Benzer şekilde, genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda beyinde serotonin konsantrasyonunda bir azalmanın olduğu bulunmuştur (Dailey, vd., 1989; Statnick, vd., 1996). Ancak, 5-HT geri alım inhibitörlerinin yüksek dozu toksisite oluşturur ve epileptiform aktivite üzerinde prokonvulsan bir etkiye neden olurlar (Kanner, 2016). Farelerde serotonin geri alım inhibitörü sitalopram, pentilenetetrazol (PTZ) ile indüklenmiş epilepside düşük dozda nöbet duyarlılığını azaltırken yüksek dozda artırmıştır (Payandemehr, vd. 2012). Bir başka serotonin geri alım inhibitörü tramadolün aşırı dozu çeşitli vaka sunumlarında nöbetlere neden olmuştur (Ryan ve Isbister, 2015).

5-HT'nin çeşitli seviyelerde farklı serotonin reseptörleriyle çok yönlü etkileşimleri epileptiform aktivitede farklı etkiler oluşturur. 5-HT_{1A} reseptörünün genetik olarak çıkarıldığı farelerde odyojenik epilepside nöbet eşiğinin düştüğü belirtilmiştir (Sarnyai, vd., 2000). Genetik olarak absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda, kısmi 5-HT_{1A} reseptör agonisti aripiprazole, diken dalga sayısını ve süresini azaltmıştır (Russo, vd., 2013). 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptörü aktivatörü 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT), genetik olarak absans epilepsili sıçanlarda diken dalga sayısını artırmıştır (Gerber, vd., 1998). 5-HT_{2A} reseptörü agonisti 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) nöbetler sonucu oluşan ölümleri önlemiş yine aynı çalışmada 5-HT_{2A} reseptörü antagonisti MDL 11939, DOI'nin etkisini bloklayarak nöbetler sonucu oluşan ölümleri artırmıştır (Buchanan, vd., 2014). 5-HT_{2C} reseptörü aktivatörü meta-chlorophenylpiperazine HCl (mCCP), sıçanlarda ve farelerde PTZ ile oluşturulan epilepside nöbet eşiğini artırmıştır (Upton, vd., 1998). 5-HT₃ reseptör inhibitörü zacopride, genetik olarak odyojenik epilepsili DBA/2j farelerde epilepsi latansını artırmıştır (Semenova ve Ticku, 1992). 5-HT₃ reseptörü agonisti olan SR 57227'nin sistemik enjeksiyonu, epilepsinin DBA/1 fare modelinde (SUDEP) uygulanmıştır. Sonuç olarak solunumun durmasını engellemiş ancak nöbetle ilişkili davranışlar üzerinde etkisiz bulunmuştur (Faingold, vd., 2016). SDZ 205-557 (5-HT₄ antagonisti), farelerde oluşturulan PTZ ile indüklenmiş nöbetlerde, kurkuminin antikonvulsif aktivitesini engellemiştir (Jahan, vd., 2018). Wada ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (1999), 5-HT₄ reseptör antagonisti olan SB 204070A, tutuşma oluşumunu etkilemezken, bilateral arka bacak

çekme süresini azaltmıştır. Tutuşmuş hayvanların hipokampal dentat girusunda, 5-HT_{1A} reseptörlerinin arttığı ancak 5-HT₄ reseptörlerinin değişmediği gösterilmiştir (Cagnotto, vd., 1998). Hirst ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2006), selektif 5-HT₆ reseptör antagonisti olan SB-399885, sıçanlarda maksimal elektroşok modeli (MES) epilepside nöbet eşiğini önemli ölçüde artırmıştır.

5-HT₇ reseptör aktivasyonu, beynin farklı bölgelerinde depolarizasyon, inhibisyon, glutamaterjik ve GABAerjik transmisyonunda artma ve azalmalara yol açmaktadır (Ciranna ve Catania, 2014). Literatürde 5-HT₇ reseptörünün epilepsi üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun prokonvulsan mı yoksa antikonvulsan mı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun prokonvulsan olduğunu savunan çalışmalara örnek verecek olursak; 5-HT₇ reseptörü selektif inhibitörü SB-258719, absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda nöbet sayısını ve spike dalga süresini önemli ölçüde azaltmıştır (Graf, vd., 2004). 8-OH-DPAT, WAG/Rij sıçanlarda doz bağımlı olarak spike dalga deşarjı (SWD) kümülatif süresini ve diken dalga deşarjlarının sayısını artırmıştır (Filakovszky, vd., 1999). Bu çalışmaların aksine 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun antikonvulsif etki gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. 5-HT₇ reseptörünün genetik olarak eksik olduğu (knockout) sıçanlarda, elektriklerle oluşturulan tonik nöbetlerde normal farelere oranla nöbet eşiğinin düşük olduğu; kokainle oluşturulan deneysel epilepside knockout farelerde nöbet sayısının arttığı; PTZ modeli deneysel epilepside knockout farelerde normal hayvanlara göre nöbet skorunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Witkin, vd., 2007). Pericic ve Strac'ın yapmış olduğu çalışmada, pikrotoksin ile oluşturulan epileptik aktivitede 5-HT₇ reseptörlerinin farmakolojik aktivasyonu antiepileptik etki göstermiştir (Pericic ve Strac, 2007). Yukarıda belirtildiği üzere 5-HT₇ ve diğer serotonin reseptörlerinin epileptiform aktiviteye etkisi birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar içermektedir. Tezimizin temel amaçlarından birisi farklı bir deneysel model olan penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine 5-HT₇ reseptörlerinin etkisini araştırarak prokonvulsif mi yoksa antikonvulsif mi olduğunu ortaya çıkarmaktır.

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, elektriksel olarak uyarılabilir hücrelerde, depolarizasyonla indüklenen kalsiyum girişinin temel kaynağıdır (Zamponi, vd., 2015). Bu kanallar yoluyla kalsiyum akışı, uyarılabilirlik, kalsiyum bağımlı gen transkripsiyonu, enzimlerin aktivasyonu ve presinaptik sinir terminallerinden

nörotransmitterlerin salınması dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçleri yönetir (Catterall, vd., 2013). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları omurgalıların sinir sisteminde, üç ana aileden oluşan on farklı tip kanalı ifade eder; (CaV1 (L-tipi): CaV1.1, CaV1.2, CaV1.3, CaV1.4; CaV2: CaV2.1 (P/Q-tipi), CaV2.2 (N-tipi), CaV2.3 (R-tipi); CaV3 (T-tipi): CaV3.1, CaV3.2, CaV3.3). Bu kanallardan CaV1 ve CaV2 kalsiyum kanalları, açılması için orta (R-tipi) ve yüksek seviyede membran depolarizasyonu gerektirdiği için yüksek voltajla aktive olan (high voltage activated: HVA) kalsiyum kanalları şeklinde; CaV3 kalsiyum kanalları ise daha küçük depolarizasyonlara yanıt olarak açılabilen düşük voltajla etkinleştirilen (low voltage activated: LVA) kalsiyum kanalları şeklinde isimlendirilir (Perez-Reyes, 2003). T-tipi kalsiyum kanalları ilk olarak 1990'larda klonlanmıştır. Santral ve periferik sinir sistemi, kalp, böbrek, düz kas, üreme organları, endokrin organlar olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunan T tipi kalsiyum kanalları, özellikle kardiyovasküler sistemde ve sinir sisteminde olmak üzere çok çeşitli fizyolojik fonksiyona sahiptir. T-tipi kalsiyum kanalları, nöronlarda ritmik patlama ateşlemeleri oluştururlar ve bu nedenle epilepsiden sorumlu tutulurlar (Cain ve Snutch, 2012).

Literatürde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının epileptiform aktiviteyle olan ilişkisi incelendiğinde farklı tip kalsiyum kanallarının farklı etkiler oluşturduğu görülür. Bir L-tipi kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azalttığı bildirilmiştir (De Falco, vd., 1992). Buna karşın başka bir vaka çalışmasında antikonvulsif etki görülmemiştir (Larkin, vd., 1991). Durmuş ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel çalışmada (2013), nifedipin, WAG/Rij sıçanlarda diken dalga deşarjlarının sayısını ve süresini artırırken, bir L-tipi kalsiyum kanal aktivatörü olan BAY K8644 her ikisini de azaltmıştır. Ayrıca aynı çalışmada nifedipin sonrası BAY K8644 verildiğinde kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. P/Q tipi kalsiyum kanal mutasyonları ile ilişkili ailesel hemiplejik migren tip 3'lü (FHM) hastalarda, nöbet oluşumu, olgu sunumlarında gösterilmiştir. Bunun nedeninin, CaV2.1 fonksiyon kaybından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Ducros, vd., 2001; Catterall, vd., 2008). Bir başka çalışmada farelerin VI katman piramidal nöronlarında CACNA1A (CaV2.1 kalsiyum kanalını kodlar) geni eksikliği, davranış tutukluğunun eşlik ettiği güçlü spike dalga deşarjlarıyla karakterize absans nöbetlere neden olmuştur (Bomben, vd., 2016). CaV2.3 knockout farelerde, γ -bütirolakton kaynaklı absans nöbete karşı duyarlılığın azaldığı ve ciddi

oranda burst deşarjların bastırıldığı bildirilmiştir (Zaman, vd., 2011). Yine benzer bir çalışmada CaV2.3 knockout farelerde kainik asitle oluşturulan nöbetlerde toplam nöbet skorlarının azaldığı belirlenmiştir (Dibué-Adjei, vd., 2017).

T tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Kwan, vd., 2015). CACNA1H (CaV3.2 kalsiyum kanalını kodlar) gen mutasyonları olan hastalarda farklı tipte nöbetler gelişmiştir. Ayrıca bu hastaların elektroensefalografik kayıtlarında fokal, multifokal veya jeneralize deşarjlar görülmüştür (Chourasia, vd., 2019). Pilokarpin kaynaklı status epileptikus modelinde, limbik yapılarda T-tipi kalsiyum kanal ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Becker, vd., 2008). CACNA1G (CaV3.1 kalsiyum kanalını kodlar) genini aşırı eksprese eden transgenik fareler, absans nöbetlerine daha yatkındır (Ernst, vd., 2009).

Literatürde 5-HT₇ ve T tipi kalsiyum kanallarının etkileşiminin epileptiform aktivite üzerine etkisini konu alan bir çalışma bulunmamıştır. Ancak epilepsi dışında bu etkileşimi konu alan birkaç çalışma vardır. Bir çalışmada 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ agonisti olan 5-CT, T tipi kalsiyum kanalı aktivitesiyle oluşan düşük eşikli spike dalgalar (LTS) ile uyarılan yavaş depolarize edici potansiyelleri (sADP) önemli ölçüde düşürmüştür (Kolaj, vd., 2014). Böbreküstü bezlerin zona glomeruloza hücrelerinde 5-HT₇ reseptörünün uyarılması T tipi kalsiyum kanallarını aktifleyerek hücre içerisine kalsiyum girişine neden olmaktadır (Lenglet, vd., 2002). Kurbağa yumurta hücrelerinde de 5-HT₇ reseptör aktivasyonu T tipi kalsiyum kanallarında aktivite artışına yol açmaktadır (Kim, vd., 2006). Ayrıca literatürde T tipi kalsiyum kanalları ile serotonin reseptörlerinin etkileşimini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptör antagonisti trazodonun, T tipi kalsiyum kanallarını blokladığı tespit edilmiştir (Kraus, vd., 2007). Başka bir çalışmada da 5-HT₂ serotonin reseptörlerinin, T-tipi kalsiyum kanal akımını inhibe ederek inferior olivar nöronları baskıladığı gösterilmiştir (Placantonakis, vd., 2000).

Literatürde T-tipi kalsiyum kanal inhibisyonu genel olarak antikonvulsif etki göstermektedir. Ayrıca T-tipi kalsiyum kanallarının birçok antiepileptik ilacın etkisini artırdığı gösterilmiştir (Kulak, vd., 2014). Bu nedenle de tezimizin temel amaçlarından bir diğeri de 5-HT₇ reseptörleriyle T-tipi kalsiyum kanallarının ilişkisini ve bu ilişkinin epileptik aktivite üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip kimyasal maddeler serbest radikaller olarak adlandırılırlar. Serbest radikaller bu elektronlarını, zincir reaksiyonlarına ve diğer moleküllere vererek oksidatif hasara neden olurlar (Hayyan, vd., 2016). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak 2 gruba ayrılırlar (Popa-Wagner, vd., 2013). Oksidatif stres, reaktif oksijen/nitrojen türlerinin oluşumu ile organizmanın bu okside edici moleküllere antioksidatif koruma sistemleri tarafından karşı koyma kapasitesi arasındaki denge eksikliği olarak tanımlanmıştır (Persson, vd., 2014). Yüksek metabolik ihtiyaçları nedeniyle vücuttaki en aktif aerobik organ olan beyin oksidatif strese karşı özellikle hassastır. (Geronzi, vd., 2018). Oksidatif stresle oluşan serbest radikal kaynaklı hasarın, nörodejeneratif hastalıklar (parkinson, alzheimer, epilepsi, huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz) başta olmak üzere amfizem, kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıklar, katarakt ve kanser gibi birçok kronik sağlık sorununun patogenezi ve patofizyolojisine katkıda bulunduğu doğrulanmıştır (Maulik, vd., 2013; López-Alarcón ve Denicola, 2013). Bununla birlikte nörodejeneratif hastalıkların da serbest radikal kaynağı olduğu bilinmektedir. Epileptogenez sırasında artan reaktif oksijen/nitrojen ürünlerinin oluşturduğu hasar, beyni kendiliğinden tekrarlayan nöbetlere yatkın hale getirir (Puttachary, vd., 2015). Bugüne kadar çalışmalar, hayvanlarda tekrarlayan nöbet aktivitesinin reaktif ürünlerin üretimine neden olup olmadığını veya oksidatif stresin nöbet kaynaklı beyin hasarına katkıda bulunup bulunmadığını açıklamaya odaklanmıştır (Shin, vd., 2011).

Status epileptikus sonrası elektron taşıma zinciri komplekslerinde işlev kaybı gösterilmiştir. (Gao, vd., 2007). Nöronda epileptik nöbet kaynaklı hasar, ROS üretimi artırır bu da daha sonra mitokondriyal Ca^{+2} kanallarının açılmasını, mitokondriden sitozole kalsiyum salınımını ve iyi bilinen programlanmış hücre ölümü mekanizmalarının başlatılmasını uyarır (Kovac, vd., 2017). Yoğun epileptiform aktivite sırasında nöronların depolarizasyon paterni, voltaj kapılı ve N-metil-D-aspartat (NMDA) bağımlı iyon kanallarından (Van den Pol, vd., 1996) masif kalsiyum akımına neden olmaktadır. Hücre içi kalsiyumun bu yükselmesi, status epileptikustan (Fujikawa vd, 2000) sonra görülen akut nöronal hücre ölümünü tetikleyebilen mitokondriyal süperoksit üretimine (Schuchmann, vd., 1999; Liang, vd., 2000) ve enerji yetmezliğine yol açan intramitokondriyal kalsiyum birikimi

(Duchen, 1992) ile mitokondriyal depolarizasyona neden olur. Erkek farelerde antioksidan kurkumin beyindeki serotonin düzeylerini artırarak antikonvulsif etki göstermiştir (Jahan, vd., 2018). Hiperoksi, lipid peroksidasyon ürünlerini (LPO) önemli oranda artırmaktadır ve sıçan beyin dokularındaki alfa-tokoferol içeriğini de önemli ölçüde azaltmaktadır (Kagan, vd., 1983). Hayvanlara sentetik ve doğal antioksidanlar (4-metil-2,6-ditretbutilfenol ve alfa-tokoferol) önceden verildiğinde LPO aktivasyonunun önlendiği ve hiperoksi ile indüklenen epileptiform nöbet sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (Kagan, vd., 1983). Aynı çalışmada ayrıca serotoninin, spesifik olarak sıçan beyin korteksinin nöronal membranlarına bağlanmasında azalma meydana geldiği ve bunun hiperoksinin yol açtığı LPO'ya bağlı olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde Ambrogini ve arkadaşları (2014), status epileptikus oluşturulmadan önce α -tokoferol oral takviyesinin, kainik aside bağlı epilepsili sıçanların hipokampusunda nöronal hücre ölümünü ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Mitokondriyal enzimlerden biri olan 3-hidroksiizobutil-CoA genindeki mutasyon, nöbetlerle birlikte seyreden ciddi bir nörodejeneratif hastalıkla sonuçlanmaktadır. Bu enzimin yokluğunda serbest radikallerin iyi bir kaynağı olan 3-metaakril-CoA birikir ve bu da nöbet oluşumunu tetiklemektedir (Ferdinandusse, vd., 2013).

Literatüre göre epilepsinin oksidatif stresi arttırdığı, oksidatif stresin epilepsiye yol açtığı ve ayrıca oksidatif stresin hücrelere serotonin bağlanmasında azalmaya neden olduğu görülmektedir. Bu nedenle tezimizin temel amaçlarından bir diğeri de 5-HT₇ reseptörleriyle T-tipi kalsiyum kanallarının ilişkisinde reaktif oksijen türlerinin rolünü biyokimyasal yöntemlerle araştırmaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Epilepsi

Merkezi sinir sisteminin en yaygın hastalıklarından birisi olan epilepsi, dünya popülasyonunun %0,4-1'inde görülmektedir (Beghi, vd., 2015). Normalde sinir hücreleri, belli bir frekansta ya da diğer hücrelerden aldığı uyarıların cebirsel toplamına göre spontan elektriksel deşarjlar oluşturur. Fakat bazı durumlarda bu düzen bozulur ve büyük bir nöron topluluğunun eşzamanlı ve anormal biçimde deşarj yapmaya başlamasıyla epileptik nöbetler ortaya çıkar.

Genetik faktörler, çevresel faktörler, beyinde enfeksiyon, felç, tümör ve yüksek ateş epilepsinin başlıca nedenleri arasında yer alır (Shin, vd., 2014). Epilepsi her yaşta insanı etkiler. Hastalar ve aileleri için sosyal, davranışsal ve ekonomik sonuçlar doğurur. Epilepsi hastalarının büyük çoğunluğu yeterli tedavi ile normal bir hayat yaşayabilmektedir. Bununla birlikte, bazı epilepsi hastalarının psikiyatrik bozukluklar ve zekâ geriliği gibi ciddi komorbiditeleri vardır (Guekht, 2017).

Epilepsi hastalığında uygulanan tedaviler çoğunlukla semptomatiktir. Son yıllarda, çok sayıda yeni antiepileptik ilacın kullanılmaya başlanması ve eski ilaçların formüllerinin geliştirilmesiyle epilepsinin tedavisinde dikkate değer bir ilerleme olmuştur. Ancak yine de epilepsi hastalarının üçte biri farmakolojik tedaviye dirençlidir (Erdal, vd., 2015).

Epilepsi tedavisinde daha etkili ilaçların geliştirilmesi çok iyi planlanmış epilepsi modellerine ve hayvan deneylerine bağlıdır.

2.1.1. Epileptik nöbetler

Epilepsi ve nöbet, benzer klinik durumları ifade etse de aslında farklı kavramlardır. Nöbet, sinir hücrelerinde geçici nörolojik fonksiyon bozukluğunu tanımlarken epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bozuklukları tanımlar (Scharfman, 2007). Klinikte, arasında 24 saatten fazla süre geçmiş en az iki provoke edilmemiş nöbet; provoke edilmemiş bir nöbet ve 10 yıl içinde nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması; herhangi bir epilepsi sendromu tanısının konulmuş olması durumunda epilepsi hastalığından söz edilebilir (Fisher, vd., 2014).

Çeşitli dış ve iç uyaran türleri nöbetleri tetikler. Tipik nöbet tetikleyicileri arasında uyku yoksunluğu, sistemik enfeksiyon, ateş, adet döngüsünün evreleri, alkol dahil belirli ilaçların ve maddelerin alınması veya kesilmesi, homeostatik dengesizlikler ve hiponatremi sayılabilir. Çeşitli duyuşsal uyaranlarda nöbetleri tetikleyebilir örneğın dokunma, sıcak su, özel görsel modeller, okuma, müzik vb (Lang, vd., 2018). Titreyen ışık klasik bir tetikleyicidir.

Epileptik nöbetler 4 aşamada meydana gelir:

- Prodromal aşama: Bu aşama epileptik nöbetlerden birkaç gün önce veya birkaç saat önce başlar. Nöbetlerle karıştırılmamalıdır. Prodromal semptomlar şunları içerir: baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, huysuzluk, depresyon veya artan aktivite.
- Aura: Bu aşama, nöbetten birkaç dakika veya saniye önce görülür. Aura duyguları aşırı korku, garip epigastrik hisler, rüya gibi deneyimler, hoş olmayan kokular algılama vb. gibi durumları içerir (Shneker ve Fountain, 2003).
- Nöbet (iktus aşaması): Hemen hemen birçoğunda nöbetler bilinç kaybıyla birlikte gelir.
- Postiktal aşama: Bu aşama, birkaç saat sürebilir. Derin uykuyu ve uyanmayı içerir. Baş ağrısı, yorgunluk, sinirlilik, kafa karışıklığı, kas ağrıları veya ataksi gibi semptomlar görülmektedir. Geçici birkaç saat süren felç oluşabilir.

2.1.2. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

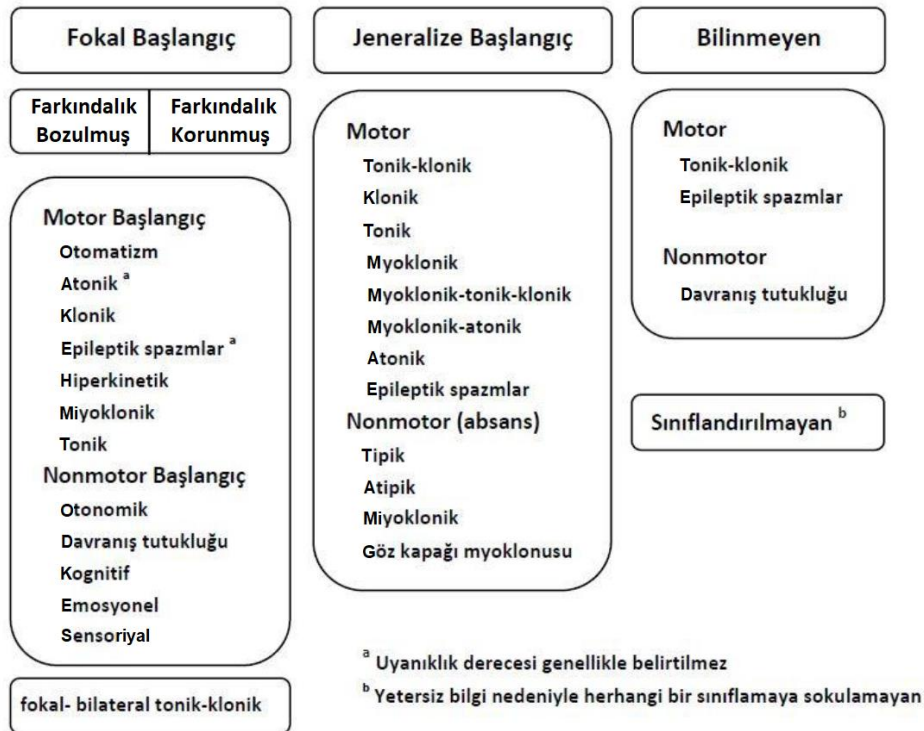
1969'da Gastaut tarafından yapılan ilk modern nöbet sınıflandırılmasından önce, nöbetler ve epilepsi türleri belirgin bir şekilde tanınmamaktaydı (Gastaut, 1969, 1970). Bu sınıflandırma yıllar içinde gelişmiş ve 2017 yılında Epilepsi ile Savaş Derneğinin (ILAE) yayınlamış olduğu sınıflandırma ile son halini almıştır.

ILAE'nin 2017 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre, nöbetler öncelikle nasıl başladığına göre gruplandırılmıştır. Buna göre epileptik nöbetler; jeneralize, fokal, bilinmeyen ve sınıflandırılmayan olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır (Fisher, vd., 2017) (Şekil 2.1).

Nöbet başlangıçlarının fokal veya jeneralize olduklarından en az %80 oranında emin olunmaması durumunda başlangıcı bilinmeyen olarak sınıflandırılması önerilmektedir.

2.1.2.1. Fokal başlangıçlı nöbetler

Fokal başlangıçlı nöbetler, tek bir hemisferde, sınırlı veya daha geniş bir bölgeden kaynaklanırlar. Fokal nöbetler, hastanın farkındalık düzeyine ve nöbetin ilk belirgin klinik belirtisinin özeliğine göre sınıflandırılır. Fokal nöbetlerin sınıflandırılması için öncelikle farkındalık seviyesinin belirlenmesi gereklidir. Farkındalık, bir şeyin olup bittiğine veya var olduğuna dair bilgi ve anlayış olarak tanımlanır. Bir kişi fokal nöbet geçirdiğinde, kişinin nöbet sırasında kim olduğunu ve çevresinde neler olup bittiğini bilip bilmediğine göre farkındalığı belirlenir. Farkındalık meydana gelen nöbetin farkına varmak anlamına gelmez. Nöbetler, eğer farkındalık bozulmuyorsa, farkındalığın korunduğu nöbetler; eğer nöbetin herhangi bir bölümünde farkındalık bozuluyorsa, farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler olarak sınıflandırılır. Eğer farkındalık düzeyi bilinmiyorsa veya tespit edilememişse, nöbet tipi sınıflandırılırken bu sınıflandırma seviyesi ihmal edilmelidir (Falco-Walter, vd., 2018).



Şekil 2.1. Nöbet tiplerinin ILAE 2017'ye göre sınıflandırılması (Fisher, vd., 2017)

Fokal başlangıçlı nöbetlerde ikinci aşama nöbet sırasında izlenen ana klinik belirti ve bulguların incelenmesini içerir ve iki ana grupta değerlendirilir. Birincisi motor semptomlar ve ikincisi motor olmayan (nonmotor) semptomlardır. Fokal başlangıçlı nöbetler motor semptomlara göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Fisher, vd., 2017; Pack, 2019; Bhasin ve Sharma, 2019):

- Otomatizmalar: Koordineli, amaçsız ve tekrarlayan motor aktivitelerdir. Örnekler arasında, dudak şapırdatma gibi oral otomatizmler ve okşama gibi tekrarlayan el hareketleri dahil manuel otomatizmalar yer alır.
- Atonik: Vücudun bir kısmında tonus kaybı ile karakterizedir.
- Tonik: Tüm kaslarda görülen sürekli kas kasılması ve kas katılığını ifade eder.
- Klonik: Düzenli aralıklarla görülen kasılma hareketleridir.
- Miyoklonik: Kasılmalarla birlikte görülür, ancak klonik nöbetlerin aksine, kasılma düzensizdir ve ritmik değildir.
- Epileptik spazm: Klinik olarak, küçük çocuklarda bel fleksiyonu, kolların fleksiyonu veya ekstansiyonu anlamına gelir. Bebeklerde veya yaşamın erken dönemlerinde epileptik spazmlar meydana gelirse, bunlar infantil spazmlar olarak adlandırılır.
- Hiperkinetik: Klinik olarak koşma ve pedal çevirme gibi çeşitli aşırı kas hareketi nöbetlerini içerir.

Fokal başlangıçlı nöbetler nonmotor semptomlara göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Fisher, vd., 2017; Pack, 2019; Bhasin ve Sharma, 2019).

- Otonom bulgular: Kalp atış hızı, kan basıncı, terleme, deri rengi, piloereksiyon veya gastrointestinal duyulardaki değişikliklerle kendini gösterir.
- Davranış tutukluğu: Nöbetin sadece kısa bir kısmı değil, tüm nöbet boyunca baskın özellik olması gereken hareketin durmasıyla karakterize edilir; klinik semptomlar arasında boş bakış, konuşma veya hareket etmeme yer alır.
- Kognitif: Motor olmayan bilişsel nöbetleri olan hastalar, dil işlevinde, düşüncede veya yüksek kortikal işlevlerde değişiklikler yaşayabilir; daha

spesifik örnekler arasında dejavu, jamaisvu (yabancılık hissi) veya halüsinasyonlar bulunur.

- Emosyonel: Duygusal nöbetler, korku, endişe veya zevk gibi açık duygusal değişikliklerle ortaya çıkar.
- Duyusal: Fokal duyusal nöbetler, tat, koku, işitme, görme, ağrı, uyuşma veya karıncalanma gibi duyusal fenomenlerdeki değişikliklere göre sınıflandırılır.

Fokal nöbetler ayrıca iki taraflı bir nöbete dönüşmediğine göre sınıflandırılabilir (fokal bilateral tonik klonik). Bu nöbetler beynin bir bölgesinde başlar (tüm fokal nöbetlerde olduğu gibi) ve sonra beynin her iki tarafına yayılır. Bu yayılma tipik olarak EEG'de açıkça görülür (Fisher, vd., 2017; Pack, 2019; Bhasin ve Sharma, 2019).

2.1.2.2. Jeneralize başlangıçlı nöbetler

Fokal nöbetlere benzer şekilde, jeneralize nöbetler, motor veya motor olmayan belirtilere göre sınıflandırılır. Motor jeneralize nöbetler daha spesifik olarak tonik-klonik, klonik, tonik, miyoklonik, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik, atonik veya epileptik spazmları içerir (Fisher, vd., 2017; Pack, 2019; Bhasin ve Sharma, 2019).

- Jeneralize tonik-klonik nöbetler genellikle 1 ila 3 dakika sürer ve ani farkındalık veya bilinç kaybı ile birlikte. Başlangıç tonik aşamasında, tüm uzuvlar sertleşir. Klonik faz, tonik fazdan sonra meydana gelir ve uzuvların sürekli ritmik kasılması ile karakterize edilir.
- Jeneralize klonik nöbet, iki taraflı ve sürekli ritmik kasılma ile karakterizedir.
- Jeneralize tonik nöbetleri olan bir hastada tüm uzuvlarda sertleşme görülür.
- Jeneralize klonik nöbetlerin aksine, jeneralize miyoklonik nöbetler, uzuvların, yüzün, gözlerin veya göz kapaklarının iki taraflı eşzamanlı olmayan düzensiz kasılmasıyla ilişkilidir.
- Miyoklonik-tonik-klonik nöbetler, yeni bir nöbet tanımıdır ve her iki tarafta düzensiz kasılmayla başlar ve ardından bir tonik-klonik nöbet izler.

- Atonik nöbetler kısadır ve iki taraflı tonus kaybıyla karakterizedir. Nöbet meydana geldiğinde kişi ayakta duruyorsa düşecek ve sıklıkla yaralanmaya neden olacaktır.

Nonmotor jeneralize nöbetler absans nöbetleri içerir. Absans nöbetler; tipik, atipik, miyoklonik veya göz kapağı miyoklonisi şeklinde sınıflandırılır (Fisher, vd., 2017; Pack, 2019; Bhasin ve Sharma, 2019).

- Tipik absans nöbetleri, bazen göz kırpma, baş sallama veya diğer otomatizmlerle birlikte ani bir aktivite durması ve ardından hemen iyileşme ile kendini gösterir. EEG'de, nöbet sırasında her zaman jeneralize diken dalga aktivitesi ortaya çıkar.
- Atipik absans nöbetleri, tipik absans nöbetlerine benzer, ancak daha yavaş başlangıç ve uzun süreli iyileşme gibi başka özelliklere de sahiptir.
- Miyoklonik absans nöbeti, birkaç düzensiz kasılmayla başlar ve bunu bir absans nöbeti izler.
- Göz kapağı miyoklonisi, göz kapaklarının kasılması ve gözlerin yukarı doğru kaymasıyla tanımlanır. Işık ve gözlerin kapatılması bu jeneralize nöbetleri hızlandırabilir.

2.1.2.3. Bilinmeyen nöbetler

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler, motor (tonik-klonik, epileptik spazmlar) veya motor olmayan (davranış tutukluğu) belirtilerine göre sınıflandırılır.

2.1.2.4. Sınıflandırılmayan nöbetler

Bilgi yetersizse veya nöbet kategorize edilemiyorsa, nöbet sınıflandırılmamış olarak kabul edilir.

2.1.3. Epilepsi tedavisi

Antiepileptik ilaçlar (AED) tedavinin temelini oluşturur. "antiepileptik" terimi geleneksel terminolojiyi yansıtsa da "antiseizure" terimini kullanmak daha doğru olacaktır çünkü bu ilaçlar altta yatan hastalığı değil semptomları (nöbetleri) bastırır (Perucca, vd., 2018). AED tedavisinin amacı, nöbet kontrolünü en üst düzeye çıkararak ve ilaç toksisitesini en aza indirerek mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (Raspall-Chaure, vd., 2008; Perucca ve Tomson, 2011). Epilepsili

kişilerin yaklaşık üçte ikisi, AED'lerle nöbetsiz hale gelir. Yanıt, hastaya göre değişir.

Benzodiazepin, primidon, etosüksimid, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin ve valproat "geleneksel" veya "birinci basamak ilaçlar" olarak adlandırılır. Vigabatrin, topiramet, zonisamid vb. gibi diğer AED'ler "yeni" veya "ikinci basamak ilaçlar" olarak adlandırılır. Daha ucuz ve daha az yan etkiye sahip oldukları için ilk ilaç olarak geleneksel bir AED kullanılması tercih edilir. Tedavi, tek bir geleneksel antiepileptik ilacın düşük dozu ile başlatılmalıdır. Nöbet kontrolü sağlanana kadar doz kademeli olarak artırılmalıdır. Tüm hastalar için ideal olan tek bir AED yoktur. AED seçimi hastanın özelliklerine ve ilaçla ilişkili faktörlere göre yapılır. İlk tedavi etkisiz ise, ilk AED ile birlikte ikinci AED denenebilir. İkinci ilacın dozu, maksimum tolere edilen doza ulaşılan kadar yavaşça artırılır. İlk ilaç daha sonra kademeli olarak azaltılır. Tedavi etkisiz ise, kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Birden fazla nöbet önleyici ilaç tek başına veya çeşitli kombinasyonlarda kullanılmış olsa bile, epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetler tam olarak kontrol edilemez (Löscher, vd., 2020).

Antiepileptik ilaçların hedeflerini dört geniş gruba ayırabiliriz (Sills ve Rogawski, 2020) (Tablo 2.1):

- Sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları dahil olmak üzere voltaj kapılı iyon kanallarının modülasyonu
- GABA_A reseptörleri, GABA taşıyıcısı 1 (GAT1), GABA-sentezleyici enzim glutamik asit dekarboksilaz veya GABA-metabolize edici enzim GABA transaminaz üzerindeki etkiler yoluyla GABA aracılı inhibisyonun artırılması
- Sinaptik vezikül proteini (SV2A) ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının a2d alt birimi üzerindeki etkiler yoluyla sinaptik salımın doğrudan modülasyonu
- α -amino-3-hidroksi-5-metil izoksazol propiyonat (AMPA) reseptörleri dahil olmak üzere iyonotropik glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarmanın inhibisyonu.

Epilepside nanfarmakolojik tedavi yöntemleride mevcuttur (radyofrekans termokoagülasyon (RFT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rehberliğinde fokus ultrason cerrahi, lazer ablasyon, stereotaktik radyocerrahi (SRS), vagal sinir

stimülasyonu (VNS), derin beyin stimülasyonu (DBS) ve diyet terapi) (Mayuri, vd., 2019).

Tablo 2.1. Antiepileptik ilaçlar (AED) ve moleküler hedefleri (Sills ve Rogawski, 2020)

Moleküler Hedef	Bu hedeflere etki eden antiepileptik ilaçlar
Voltaj kapılı iyon kanalları	
Voltaj kapılı sodyum kanalları	phenytoin, fosphenytoin ^a , carbamazepine, oxcarbazepine ^b , eslicarbazepine acetate ^c , lamotrigine, lacosamide, cenobamate; possibly, rufinamide, topiramate, zonisamide
Voltaj kapılı kalsiyum kanalları	ethosuximide
Voltaj kapılı potasyum kanalları	retigabine (ezogabine)
GABA aracı inhibitör	
GABA _A reseptörleri	phenobarbital, primidone, benzodiazepines including diazepam, lorazepam, clonazepam, midazolam, clobazam; stiripentol; possibly, topiramate, felbamate, cenobamate, retigabine (ezogabine)
GAT-1 GABA taşıyıcı	tiagabine
GABA transaminaz	vigabatrin
Karbonik anhidraz	acetazolamide, topiramate, zonisamide; possibly lacosamide
Sinaptik salınım	
SV2A	levetiracetam, brivaracetam
Voltaj kapılı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ subünitesi	gabapentin, gabapentin enacarbil ^d , pregabalin
İyonotropik glutamat reseptörleri	
AMPA reseptörleri	perampanel
Hastalığa özgü	
mTORC1 sinyali	everolimus
Lizozom enzimlerinin değiştirilmesi	cerliponase alfa (recombinant tripeptidyl peptidase 1)
Karışık / Bilinmeyen	valproate, felbamate, cenobamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, adrenocorticotrophin, cannabidiol

a Fosfenitoin, fenitoinin bir ön ilacıdır.

b Okskarbazepin, büyük ölçüde lisarbazepin için, özellikle de S-likarbazepin için bir ilaç olarak kullanılır.

c Eslicarbazepin asetat, S-likarbazepin için bir ön ilaçtır.

d Gabapentin enacarbil, gabapentin için bir ön ilaçtır.

2.1.4. Deneysel epilepsi modelleri

Epilepsinin patafizyolojisi hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve epilepsi tedavisinde yeni tedavi metotları geliştirebilmek için çok sayıda deneysel epilepsi modeli geliştirilmiştir. Çünkü sağlıklı insan beyinde hücre içi kayıtlar almak, mikro kimyasal analizler ve anatomik tespit işlemlerini yapmak etik açıdan mümkün değildir. İnsan ile diğer memeliler arasında yapısal ve işlevsel farklılıklar olmasına rağmen ortak temel mekanizmaların varlığı bu modellerden yararlanılmasının temel nedenidir (Marangoz, 1997; Kandratavicius, vd., 2014).

Deneysel epilepsi modelleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

2.1.4.1. Kimyasallarla oluşturulan deneysel epilepsi modelleri

2.1.4.1.1. Kainik asit status epileptikus modeli: Kainik asitin, sistemik ya da intrahippokampal enjeksiyon ile verilmesiyle oluşturulur. Limbik status epileptikusa ve kronik epilepsiye neden olur. İnsanda temporal lob epilepsisine (TLE) benzerdir. Antiepileptik ilaçların değerlendirilmesinde ve epileptogenezisin mekanizmasını çözmek amacıyla kullanılır (Raedt, vd., 2009).

2.1.4.1.2. Pilokarpin status epileptikus modeli: Pilokarpinin, sistemik ya da intrahippokampal enjeksiyon ile verilmesiyle oluşturulur. Limbik status epileptikusa

ve kronik epilepsiye neden olur. İnsanda temporal lob epilepsisine benzerdir. Antiepileptik ilaçların değerlendirilmesinde, epileptogenezisin mekanizmasını çözmek amacıyla kullanılır (Faure, vd., 2014).

2.1.4.1.3. Kimyasallarla oluşturulan akut modeller (PTZ, striknin, N-metil-D, L-aspartat, tetanos toksini ve penisilin): Kimyasal ajanların, sistemik ya da intrahippokampal enjeksiyon ile verilmesiyle oluşturulur. Nonkonvulsif absans epilepsiye ve jeneralize tonik klonik epilepsiye neden olur. İnsanda akut ve tekrarlayan nöbetlere benzer. Antiepileptiklerin etkisinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılır (Ni, vd., 2009).

2.1.4.1.4. Yetişkin olmayan hayvanlarda status epileptikus oluşturan kimyasalların kullanıldığı modeller: Kainik asit ve pilokarpinin sistemik enjeksiyonuyla oluşturulur. Tonik klonik nöbetlere neden olur. İnsanda gelişim esnasında görülen uzun süreli nöbetlere benzer. Uzun dönem sonuçları incelemede ve epileptogenezin mekanizmasını çözmek amacıyla kullanılır (Kubová, vd., 2004)

2.1.4.1.5. Yetişkin olmayan hayvanlarda tekrarlayan nöbetler oluşturan kimyasalların kullanıldığı modeller: PTZ'nin sistemik enjeksiyonuyla ya da flurothyl solunmasıyla oluşturulur. Miyoklonik ve tonik klonik jeneralize nöbetlere neden olur. İnsanda gelişim esnasında görülen tekrarlayan kısa nöbetlere benzer. Antiepileptiklerin etkisini ve bilişsel zararlarını değerlendirmede kullanılır (Hernan, vd., 2013).

2.1.4.2. Elektriksel uyarıyla oluşturulan epilepsi modelleri

2.1.4.2.1. Elektroşokla oluşturulan nöbetler: Korneal ve auricular stimülasyonla oluşturulur. Jeneralize tonik klonik epilepsiye neden olur. İnsandaki tonik klonik nöbetlere benzer. Antiepileptiklerin etkisini araştırmak ve epileptiform aktiviteyle ilişkili moleküler, fizyolojik değişiklikleri tespit etmek için kullanılır (Calais, vd., 2013).

2.1.4.2.2. Sonraki deşarj (Afterdischarge) ile oluşturulan nöbetler: Fokal elektriksel uyarılarla oluşturulur. Kompleks parsiyel epilepsiye ve miyoklonik nöbetlere neden olur. İnsanda fokal başlayarak yayılan ve jeneralize epilepsiye dönüşen nöbetlere benzer. Bu tip nöbetlerin oluşturduğu elektrofizyolojik ve davranışsal değişiklikleri tespit etmek amacıyla kullanılır (Sloan, vd., 2011).

2.1.4.2.3. Tutuşma modeli: Tekrarlayan afterdischarge uyarılarıyla oluşur. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetlere neden olur. İnsanda kontrol edilemeyen nöbetlere benzer. İlaçlara dirençli epilepsilere tedavi metotları geliştirmek amacıyla kullanılır (Kotloski ve McNamara, 2010).

2.1.4.3. Beyin hasarıyla oluşturulan modeller

2.1.4.3.1. Hipertermik nöbetler: Yetişkin olmayan hayvanlarda sıcak hava akımıyla vücut ısısının yükseltilmesi sonucu oluşturulur. Fasiyal otomatizm ve miyoklonik jerklere neden olur. İnsandaki febril nöbetlere benzer. Epileptogenezisin mekanizmasını çzmek amacıyla kullanılır (Khan, vd., 2016).

2.1.4.3.2. Hipoksi modeli: Yetişkin olmayan hayvanlarda düşük konsantrasyonlu oksijen içeren havaya maruz bırakmayla oluşturulur. Kısa ve tekrarlayan tonik klonik nöbetlere neden olur. İnsanda neonatal hipoksik ensefalopatiye benzer. Antiepileptiklerin değerlendirilmesinde ve uzun dönem epileptogenezin mekanizmasını çözümlmek amacıyla kullanılır (Rakhade, vd., 2011).

2.1.4.3.3. Posttravmatik epilepsi: Rostral parasagittal sıvı enjeksiyonu sonucu hasar oluşturulur. Düşük frekanslı uzun dönem tonik klonik jeneralize epilepsiye neden olur. İnsandaki posttravmatik epilepsiye benzerdir. Beyin hasarı sonucu oluşan epileptogenezisin mekanizmasını araştırmak ve antiepileptik ilaçların değerlendirilmesinde kullanılır (Rodgers, vd., 2015).

2.1.4.4. Genetik epilepsi modelleri

2.1.4.4.1. Audiojenik modeller: Genetik olarak yatkın hayvanlara akustik stimulasyon uygulamasıyla oluşturulur. Vahşi koşu ve tonik klonik nöbetlere neden olur. İnsanda reflektif epilepsiler ve temporal lob epilepsilere benzer. Epileptogenezisin mekanizmasını araştırmak için kullanılır (Kinboshi, vd., 2019).

2.1.4.4.2. GAERS, WAG/Rij, absans epilepsi modelleri: Epileptik deşarjlar (SWD) doğal ve kendiliğinden oluşur. İnsanda jeneralize idiyopatik epilepsiye ve absans epilepsiye benzer. Antiepileptik ilaçların değerlendirilmesinde kullanılır (Alpdogan, vd., 2020).

2.1.5 Penisilin modeli deneysel epilepsi

Beta-laktam antibiyotiklerin, ensefalopati, davranış değişiklikleri, miyoklonus, nöbetler ve konvülsif olmayan epileptikus gibi çok çeşitli nörotoksik belirtilere neden olduğu bilinmektedir (Chow, vd., 2005). Antibiyotik ilaçların epileptojenik etkileri ilk olarak 1943 yılında Jasper ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Jasper, vd., 1943). Jasper ve arkadaşları, maymunların serebral korteksine uygulanan sülfonamidlerin, EEG kayıtlarında epileptiform değişikliklere neden olduğunu gösterdiler. İki yıl sonra Johnson ve Walker (1945), bir çocuğa intraventriküler penisilin enjeksiyonunu takiben konvülsiyonlar bildirdi.

Beta-laktam antibiyotiklerin epileptojenik ve antimikrobiyal özellikleri moleküler yapısına bağlıdır. Beta-laktam halkası, epileptogenezin temel nedenidir; beta-laktam halkası enzimatik olarak parçalanırsa bu özellikler ortadan kalkar (Raposo, vd., 2016). Bir beta-laktam olan penisilin, GABA (GABA_A reseptörü blokajı) aktivitesinin antagonizması yoluyla korteksin uyarılabilirliğinde genel bir artışa neden olur (Fujimoto, vd., 1995). En iyi bilinen kimyasal nöbet indükleyicilerinden biri olan penisilin, hayvan modellerinde epilepsi modeli oluşturmada sıklıkla kullanılır. Penisiline oluşturulan epilepsi modelinde, penisilini uygulamanın birkaç yolu vardır. İndüklemek istenilen modele bağlı olarak, intraperitoneal, intramüsküler, intravenöz veya intrakortikal olarak uygulanabilir (Rubio, vd., 2010). Kan-beyin bariyeri normalde çoğu antibiyotik ajan için zayıf bir geçirgenliğe sahiptir bu nedenle sistemik olarak verilen penisilin epileptik deşarjlara neden olması için ya aşırı miktarda uygulanması gerekir ya da kan beyin bariyeri geçirgenliğini değişmesine neden olan hastalıkların bulunması gerekir (Smith, vd., 1967; Kramer, vd., 1969; Wong, vd., 1991).

Penisilin serebral kortekse uygulanmasıyla oluşturulan epilepsi modelinde, epileptiform aktivite önce fokal olarak başlar ve bu şekliyle insan korteksinde kaydedilen fokal interiktal spike aktivitesine benzer (Fisher, 1989). Ama sonra yayılır ve jeneralize epilepsiye neden olur. Bu bakımdan da insandaki grandmal epilepsiye benzer (Sagratella, vd., 1985).

2.2. EEG (Elektroensefalogram)

Beynin spontan ve sürekli bir aktivite gösterdiği ilk defa Caton'un 1875 tarihinde tavşanlar üzerinde yaptığı deneyler sonucunda keşfedilmiştir (Caton, 1875).

Berger 1929-1938 yılları arasında hassas galvanometreler kullanarak ilk kez insanda (kendi oğlunda) saçlı deriden beyinin spontan aktivitesini yazdırmış ve bu aktivitelerin dalgalar şeklinde olduğunu hatta bu dalgaların gözün açılıp kapanmasıyla değiştiğini göstermiştir. Berger bu dalgaları elektroensefalogram (EEG) olarak adlandırmıştır (Berger, 1929).

EEG, kortikal nöronlardaki çok sayıda inhibitör ve eksitatör sinaptik potansiyellerin cebirsel toplamı olan spontan elektriksel aktivitenin saçlı deriden kaydedilmesidir. Eğer bu kayıt makro elektrotlarla korteksinin yüzeyinden alınıyorsa elektrokortikografi (ECoG) olarak isimlendirilir.

2.2.1. EEG'nin klinikte kullanımı

EEG, uykunun çeşitli safhalarını birbirinden ayırmada, epilepsi gibi nörolojik ve nöropsikolojik hastalıkları teşhis etmede kullanılır. Ancak tek başına EEG bulgusu epilepsinin tanısı için yeterli değildir. EEG kayıtlarının, değerlendirilmesi görsel ve subjektiftir. Bu sebeple değerlendiren kişinin tecrübesi ve bilgisi önem taşır.

2.2.2. EEG dalgaları

Sağlıklı bir insanda saçlı deriden kaydedilen elektriksel aktivitenin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20 -200 mikrovolt kadardır. EEG dalgalarının frekansı ve genliği oldukça karmaşık bir yapı gösterir ve çeşitli durumlarda değişebilir. Bununla birlikte EEG dalgaları frekanslarına göre 5 büyük gruba ayrılmaktadır (Plummer, vd., 2019) (Şekil 2.2).

2.2.2.1. Delta dalgası: Delta dalgaları, 0,5-4 Hz ve 20-200 μ V aralığındaki dalgalardır. Uykunun 3. ve 4. evrelerinde görülür. Uyanık yetişkin bir insanda görülmesi beyin hasarını işaret eder. 1 yaşa kadar olan bebeklerde baskın ritimdir (Lanquart, vd., 2018).

2.2.2.2. Teta dalgası: Teta dalgası, frekansı 4-8 Hz, yüksekliği 20-100 μ V aralığındaki dalgalardır. Normal erişkinlerde uykunun 1. ve 2. evresinde görülür. Çocuklarda görülmesi normalken, erişkinde uyanırken duygusal stres durumları haricinde görülmez (Ehlers, vd., 2018).

2.2.2.3. Alfa dalgası: Alfa dalgası, frekansı 8-13 Hz, yüksekliği 20-60 μ V aralığındaki dalgalardır. Berger ritmi de denir. Normal bir insanda, sessiz ve sakin bir

odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahatte iken kaydedilir. Uyanık kişi dikkatini başka bir faaliyete yöneltirse (zihinsel aritmetik, stres, gözlerini açma gibi) alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı beta dalgaları görülür. Bu olaya alfa blokajı denir. Uykuda alfa dalgaları kaybolur. Uyku sırasında gözlenen uyku içcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk düşen dalgalar olup, amplitüdüleri alfa dalgalarına oranla daha yüksektir (Berger, 1929).

2.2.2.4. Beta dalgası: Beta dalgası 13-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 μ V genliğe sahip düzensiz dalgalardır. Zihin aktivitesini temsil ederler. Uyarılar ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur (Frauscher ve Gotman, 2019).

2.2.2.5. Gama dalgası: 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. Genlikleri 2 μ V'tan küçüktür. Üst düzey zihinsel aktiviteyi gösterir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuusal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur (Colgin, 2016).

EEG'de duyu-motor korteksten, özellikle santral sulkusun üzerinden yazdırılan mu ritmi, daha çok uykunun ikinci safhasında işleme korteksinden yazdırılan kapa ritmi gibi dalgaların yanında lamda ve verteks ritmi gibi aktiviteler de görülebilir. (Schomer ve Lopes, 2017).

2.2.3. Epilepsi ile ilişkili EEG dalga biçimleri

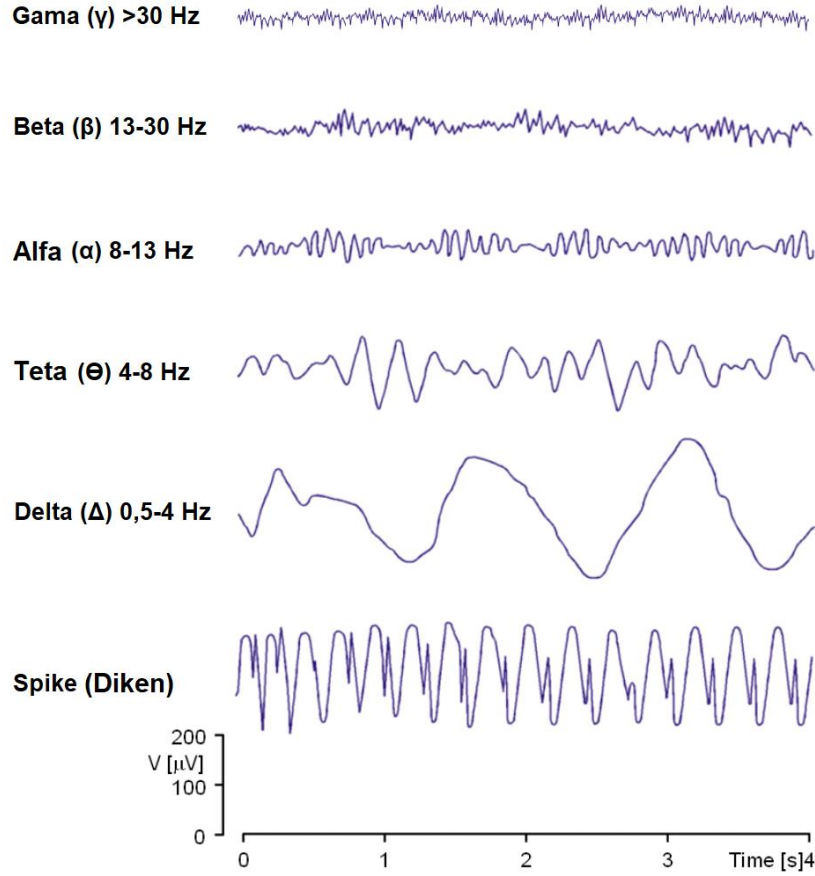
Bir epilepsi hastasından epileptik nöbet sırasında kaydedilen EEG paterni ile, sağlıklı bir kişiden kaydedilen EEG paterni farklıdır (Acharya, vd., 2013). EEG için tipik genlik değerleri 20-100 μ V arasında kabul edilir. Daha büyük değerler, epilepsi veya beyinde diğer bozukluklarda ortaya çıkar (Şekil 2.2).

2.2.3.1. Diken (spike) aktivitesi: 20-70 milisaniye süreli (14-50 Hz frekanslı) aktivitedir. Genellikle arkasından yavaş dalga aktivitesi görülür (Şekil 2.2).

2.2.3.2. Keskin dalga (sharp) aktivitesi: 70-200 milisaniye süreli (5-14 Hz frekanslı) aktivitedir. Genellikle arkasından yavaş dalga aktivitesi görülür (Göksan, 1998).

2.2.3.3. Çoklu diken aktivitesi (polyspike): İki veya daha fazla diken aktivitesinden oluşur ve takiben yavaş dalga aktivitesi görülür (Ji, vd., 2011).

Bu aktivitelerin oluşturduğu deşarjların lokal (fokal) veya jeneralize olmasına ve morfolojik özelliklerine göre farklı epilepsi tiplerinin tanısı ve sınıflandırması mümkün olmaktadır.



Şekil 2.2. EEG dalgaları (Malmivuo ve Plonsey, 1995)

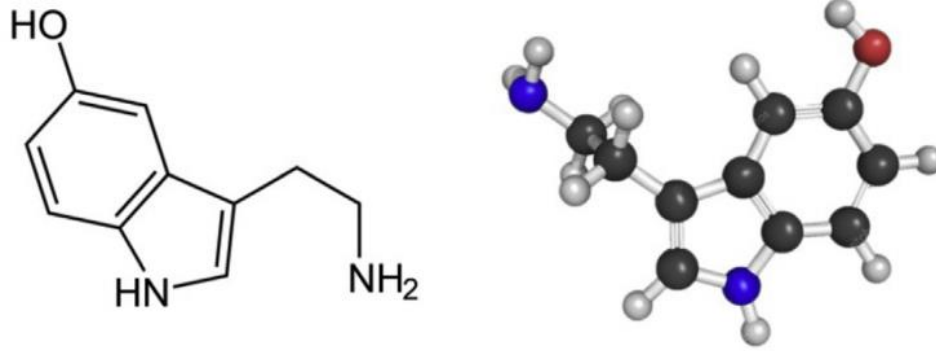
2.3 Serotonin (5-Hidroksitriptamin= 5-HT)

İlk defa kimyasal olarak 1948 de tanımlanan serotonin, indoller denen ve aromatik bileşiklerden meydana gelen bir grubun üyesidir (Rapport, vd., 1948) (Şekil 2.3). Daha sonra yapılan histokimyasal çalışmalarla beyin dokusunda geniş dağılım gösterdiği tespit edilmiştir (Carlsson, vd., 1962). Serotonin salgılayan hücreler (serotonerjik nöronlar) beyin sapındaki rafe nukleusunda bulunur. Bu hücrelerden başlayan aksonlar, bütün merkezi sinir sistemine yayılır (Michelsen, vd., 2007).

2.3.1. Serotonin biyosentezi

Serotonin, L-triptofandan, triptofan-5-hidroksilaz enziminin etkisiyle sentezlenir (Şekil 2.4). Sadece beyinde ve bağırsaktaki enterokromaffin hücrelerde

bulunan bu enzim, serotonin sentezindeki hız sınırlayıcı basamaktır. Serotonerjik nöronlardan salgılanan serotoninin büyük çoğunluğu aktif geri alma mekanizması tarafından alınır ve monoamin oksidaz (MAO) A tarafından inaktive edilir (Godar, vd., 2016). Serotonin yıkımının son ürünü 5-hidroksiindolasetikasittir (5-HİAA). Bu madde serotoninin idrarla atılan başlıca metabolitidir ve vücuttaki serotonin sentezinin göstergesi olarak kullanılır.



Şekil 2.3. Serotoninin moleküler yapısı

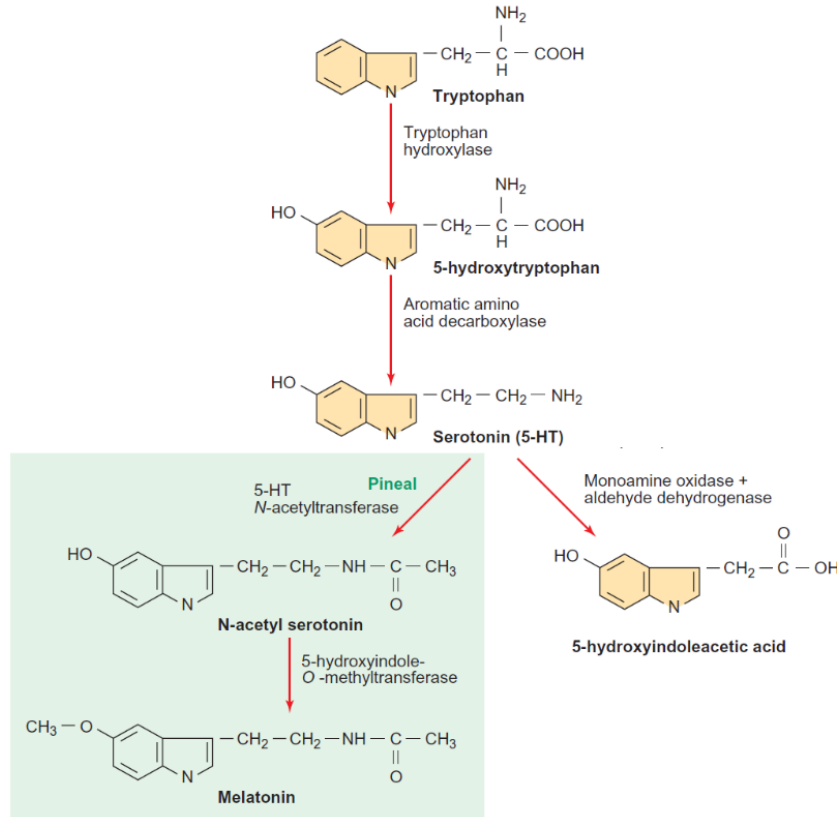
2.3.2. Serotonerjik reseptörler

Serotonin reseptörleri 7 ana gruba ayrılabilir. Bunlar, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇'dir. Bu grupların alt grupları da vardır. 5-HT₁: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} (Jeong, vd., 2012); 5-HT₂: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} (Pithadia ve Jain, 2009); 5-HT₃: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} ve 5-HT_{3E} (van HoofEngbers, vd., 2013); 5-HT₄: 5-HT_{4A}, 5-HT_{4B}, 5-HT_{4C}, 5-HT_{4D}, 5-HT_{4E}, 5-HT_{4F}, 5-HT_{4G}, 5-HT_{4i}, 5-HT_{4N} ve 5-HT_{4HB} (D'Souza ve Craig, 2010); 5-HT₅: 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} (Nelson, 2004); 5-HT₆; 5-HT₇ (Ratta 5-HT_{7(A)}, (B), (C), (D)); İnsanda 5-HT_{7(A)}, (B), (D)) (Heidmann, vd., 1997) (Brunton, vd., 2018). 5-HT_{1B/D} reseptörleri çoğunlukla presinaptiktir, 5-HT_{1A} reseptörü hem presinaptik hem de postsinaptik olarak bulunur ve geriye kalan reseptör alt türleri daha çok postsinaptiktir. 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-HT₁: G_{ai} proteinine bağlanarak, 5-HT₂: G_{aq} proteinine bağlanarak, 5-HT₄, 5-HT_{5A} ve 5-HT₆ reseptörleri G_{as} proteinine bağlanarak hücre içi işlevlerini gerçekleştirir. 5-HT₃ reseptörleri ligand kapılı iyon kanallarıdır. 5-HT_{5B}'nin hücre içi

yolağı belirsizdir. 5-HT₇ reseptörleri ise G_{αs} ve G_{α₁₂} protein yollarını kullanarak etkisini gösterir (Kvachnina, vd., 2005) (Şekil 2.5).

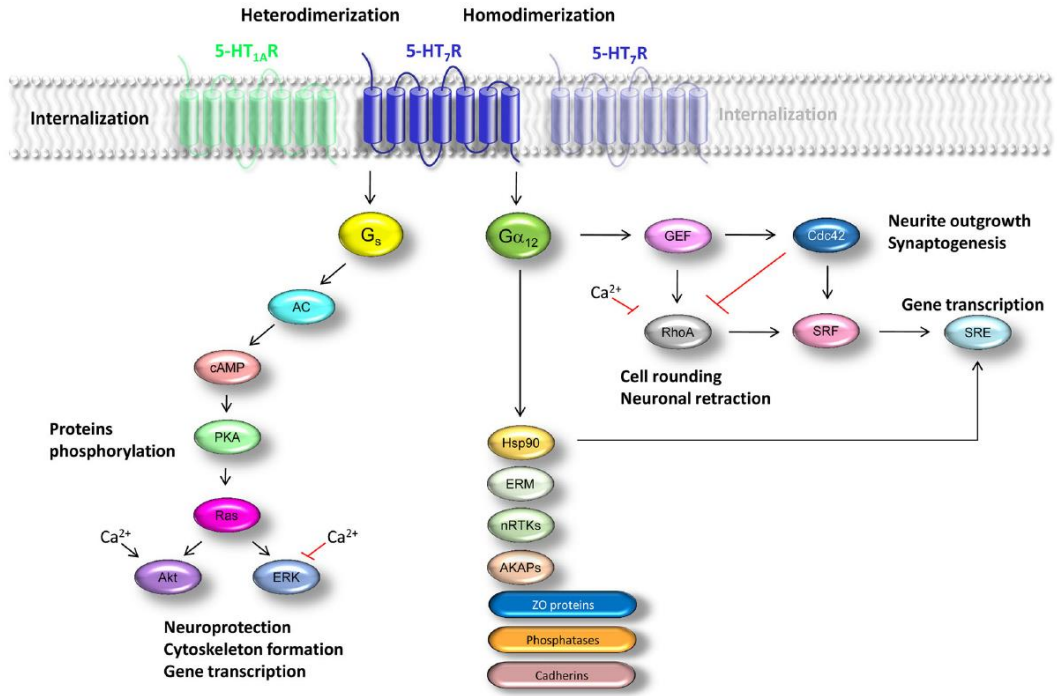
5-HT₇ reseptörleri 5-HT reseptör ailesinin en yeni üyesidir. 5-HT₇ izoformları benzer farmakolojik profile sahiptir. Diğer 5-HT reseptörleri içinde, 5-HT₇ reseptörlerine yapısal olarak en yakın olanı 5-HT_{1A} reseptörleridir (Witkin, vd., 2007).



Şekil 2.4. Serotoninin sentezi ve yıkımı (Brady, vd., 2012)

2.3.3. Serotoninin fonksiyonu

Serotonin; beyin gelişimi, embriyogenez, nörogenez, morfogenez, sinaptogenez, apoptoz, iştah, uyku, öğrenme ve hafızada, sıcaklık düzenlenmesi, ruh hali, davranış, kardiyovasküler fonksiyon, kas kasılması ve endokrin düzenleme vb. gibi birçok vücut fonksiyonunda önemli role sahip bir nörotransmitterdir. Ayrıca epilepsi başta olmak üzere alzheimer hastalığı, depresyon, migren gibi pek çok patolojik koşulun altında serotonin metabolizması bozuklukları ve serotonin reseptörlerinin özellikleri yatmaktadır (Watts, vd., 2012; Khozhai ve Otellin, 2013; McCorvy ve Roth, 2015; Villalón ve VanDenBrink, 2017; Brummelte, vd., 2017; Holck, vd., 2019).



GIRK—G-protein coupled inward rectifier potassium channel; AC—adenylyl cyclase; cAMP—cyclic adenosine monophosphate; PKA—protein kinase A; ERK—extracellular signal-regulated kinases;

Akt—protein kinase B; Hsp90—heat shock protein 90; ERM—proteins of the ezrin-radixin-moesin family; GEF—guanine-nucleotide exchange factor (represented by the leukemia-associated RhoGEF LARG and p115Rho); nRTKs—non-receptor tyrosine kinases; AKAPs—A-kinase anchoring proteins; ZO—zona occludens proteins; SRF—serum response factor; SRE—serum response element.

Şekil 2.5. 5-HT₇ reseptörünün hücre içi sinyal yolağı (Guseva, vd., 2014)

2.3.4. Serotonerjik reseptörlerin beyinde dağılımı ve fonksiyonu

5-HT_{1A} reseptörleri, limbik alanda özellikle hipokampusta, lateral septumda, kortikal alanlarda (özellikle singulat ve entorhinal korteks) ve mezensefalik raphe çekirdeklerinde (hem dorsal hem de median raphe çekirdekleri) yoğun miktarda bulunur. Buna karşılık, bazal gangliyonlar ve serebellumdaki 5-HT_{1A} reseptör seviyeleri azdır (Kia, vd.,1996). 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu nöronal deşarjların inhibisyonuna neden olur. Ayrıca adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretiminin ve yeme davranışının düzenlenmesinde rol oynar (Wang, vd., 2009). 5-HT_{1A} antagonistleri (buspiron, gepiron), anksiyete ve depresyonun tedavisi için kullanılır (Klemehagen, vd., 2006). 5-HT_{1A} reseptörü antagonisti pindolol, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkinliğini artırır (Artigas, vd., 2006). Belirli beyin bölgelerinde azalmış 5-HT_{1A} reseptörü yoğunluğu, alkol varlığı ile ilişkilidir (Storvik, vd., 2009). Serotonin, 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1B} reseptörleri aracılığıyla ejakülasyon gecikmesini artırır ve orgazmı geciktirir, fakat 5-HT_{1A} reseptörü aracılığıyla boşalma gecikmesini azaltır (De Jong, vd., 2006).

Serotonin eksikliği olan fareler soğuk bir ortama yerleştirildiğinde hipotalamik 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptörlerinin aracılık ettiği, artan hızlı bir hipotermik tepki (hiperkapnik ventilasyon yanıtı ve termoregülatör devresi) gösterir (Hodges, vd., 2008).

5-HT_{1B} reseptörleri, beyinde yaygın olarak bulunur. Özellikle sıçan bazal gangliyonlarında, substantia nigra, globus pallidus, ventral pallidum ve endopedunkular çekirdeğin yanı sıra striatumda yoğun miktardadır (Pazos ve Palacios, 1985). 5-HT_{1B} reseptörlerinin aktivasyonu presinaptik inhibisyonu artırır. Buldukları bölgelere göre nörotransmitter salınımlarını inhibe ederler (Jin, vd., 1992). Serotonin, her damar duvarında ve etrafındaki düz kas dokusunda eksprese edilen belirli reseptörlere bağlı olarak farklı vasküler tepkilere (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon) neden olur. 5-HT_{1B} reseptörlerinin aktivasyonu, pulmoner kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olurken; serebral kan damarlarında, vazodilatasyona neden olur (Kaumann ve Levy, 2006; Hamel, 2007).

5-HT_{1D} reseptörleri, insan beyinde, bazal gangliyonlarda (globus pallidus ve substantia nigra) orta beyinde ve omurilikte yaygın olarak bulunmaktadır (Varnas, vd., 2001). 5-HT_{1D} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Algül, vd., 2010). Merkezi sinir sisteminde, 5-HT_{1D} reseptörleri hareket ve anksiyete düzenlenmesine katılır. Ayrıca beyinde vasküler vazokonstriksiyona neden olurlar (Hamblin ve Metcalf, 1991).

5-HT_{1E} reseptörleri, insan ve maymun beyinde, kortikal alanlarda (entorhinal korteks dahil), kaudat ve putamende yoğun olarak amigdala ve hipotalamusta daha düşük seviyelerde bulunur (Bruinvels, vd., 1994). 5-HT_{1E} reseptörleri bellek düzenlenmesine katılır (Shimron-Abarbanell, 1995).

5-HT_{1F} reseptörleri, kortikal ve hipokampal alanlarda en yüksek düzeyde bulunur ancak 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} bağlanma bölgelerinin aksine, substantia nigra'da zar zor tespit edilebilir. Talamus ve hipotalamusta, %70'lik homoloji ile 5-HT_{1E} reseptörüyle yakından ilişkilidir (Waeber ve Moskowitz, 1995). Uterus ve koroner arterlerde 5-HT_{1F} reseptörlerinin saptanması, vasküler kasılmada olası bir rolü olduğunu gösterir (Nilsson, vd., 1999).

Kortikal alanlar, kaudat çekirdek, koku alma tüberkülü ve hipokampusta yüksek seviyelerde 5-HT_{2A} bağlama sahaları bulunmuştur (López-Giménez, vd.,

2001). 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonunun bazı beyin bölgelerinde nöronal uyarılmaya neden olduğu ayrıca trombosit agregasyonu ve artmış kılcak geçirgenlikle ilişkili olduğu bilinmektedir (Cook, vd., 1994). 5-HT_{2A} reseptörleri düz kasların kasılma cevabına da aracılık eder (Minosyan, vd., 2007). Ayrıca 5-HT_{2A} reseptörünün aktivasyonu; ACTH, korikosteron, oksitosin, renin ve prolaktin salgılanmasının uyarılmasına yol açar (Feng, vd., 2001; Bortolozzi, vd., 2005). 5-HT_{2A} reseptörünün inhibisyonu davranışı etkiler. 5-HT_{2A} antagonistleri (risperidon, ritanserine, olanzepin vb.) şizofreninin tedavisi için kullanılır (Kim, vd., 2009).

5-HT_{2B} reseptörü, özellikle serebellum, lateral septum, dorsal hipotalamus ve medial amigdala da yoğun bulunur (Duxon, vd., 1997). 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} periferde de yaygın olarak bulunur. 5-HT_{2B} reseptörünün aktivasyonu, mide fundusunun düz kasının kasılması sağlar. 5-HT_{2B} reseptörleri, izole edilmiş sıçan damarlarında endotel bağımlı gevşemeye ve insan bağırsağında uzunlamasına kas kasılmasına da aracılık eder (Borman, vd., 2002). Ayrıca ağrı düzenlenmesine katılır. 5-HT_{2B} reseptörü, yetişkin kardiyak kapak fonksiyonunu düzenler ayrıca kardiyak gelişimde de önemli rol oynar (Nebigil ve Maroteaux, 2003).

5-HT_{2C} reseptörü, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} reseptörlerinin aksine merkezi sinir sisteminde sınırlıdır. Otoradyografik çalışmalar bu reseptörün sıçan beyinde, koroid pleksus, korteks, nükleus accumbens, hipokampus, amigdala, kaudat nükleus ve substantia nigra'da bulunduğunu göstermiştir (Mengod, vd., 1990). 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonunun sıçan piriform korteksinde piramidal nöronları depolarize ettiği, hipolokomasyon, hipofaji, kaygı, ereksiyon ve hipertermi gibi davranışsal yanıtları oluşturduğu düşünülmektedir (Sheldon ve Aghajanian, 1991; Koek, vd., 1992; Lam, vd., 2008). Bir 5-HT_{2C} antagonisti olan agomelatin, etkili bir antidepresan işlevi görür, böylece beyin belirli bölgelerinde dopamin ve norepinefrin düzeylerinde bir artışa neden olur (Goodwin, vd., 2009). 5-HT_{2C} reseptörü ayrıca ağrı düzenlemesine katılır (Kalkman, 1994). 5-HT_{2C} reseptörleri idrara çıkmayı önlerken 5-HT_{1A} reseptörleri idrara çıkmayı teşvik eder (Ramage, vd., 2006).

5-HT₃ reseptörü, beyin sapındaki dorsal vagal kompleks içinde yoğun miktarda bulunur (Pratt, vd., 1990). Bu bölge, vagus sinirinin nükleus traktus solitariusunu, alan postrema ve dorsal motor çekirdeği içerir. Ayrıca, hipokampus, nükleus kaudatus ve putamende de yoğun miktarda bulunur (Abi-Dargham, vd., 1993). Bunların dışında neokortekste, amigdalada, hipotalamusta, periferde ise enterik sinir

sisteminde bulunur. Serotoninin 5-HT₃ reseptörüne bağlanması, nöronlarda uyarıcı bir yanıtı yol açar. 5-HT₃ reseptörleri, nörotransmitter salınımını düzenler. Ondansetron gibi 5-HT₃ antagonistleri antiemetik olarak kullanılır (Minami, vd., 2003). Ayrıca 5-HT₃ antagonistlerinin alkol, nikotin, kokain ve amfetamin gibi ilaçların kötüye kullanılmasıyla oluşan davranışsal sonuçlarını baskılayabildiğine dair kanıtlar vardır (Thompson ve Lummis, 2007). 5-HT₃ agonistlerinin anksiyolitik bir profile sahip oldukları tespit edilmiştir (Rodd, vd., 2007).

5-HT₄ reseptörü, özellikle nigrostriatal ve mezolimbik sistemlerde, bazal gangliyonlarda, hipokampusta, neokortekste ve yüzeyel tabakalarda yüksek seviyelerde bulunurken derin kortikal tabakalarda ise düşük seviyelerde bulunur (Waeber, vd., 1994). 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonu nöronal uyarılabilirliği artırdığı ve repolarizasyonu yavaşlattığı yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Roychowdhury, vd., 1994). Merkezi sinir sistemindeki 5-HT₄ reseptörleri, diğer nörotransmitterlerin (asetilkolin, dopamin, serotonin ve GABA) salınımını modüle eder ve sinaptik iletimi artırır (Ciranna, 2006). Ayrıca 5-HT₄ reseptörleri öğrenme ve hafızayı düzenler. Alzheimer hastalarında 5-HT₄ reseptörleri miktarı önemli ölçüde azdır (Reynold, vd., 1995). Serotonin, 5-HT₄ reseptörü yoluyla beyin sapı Boetzing kompleksindeki ritim üreten solunum nöronlarının aktivitesini kontrol eder (Berger, vd., 2009). Opioid analjezik ilaçlar, bu hücrelerin mu opioid reseptörlerini baskılayarak solunum depresyonuna neden olurken, 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonu solunumu uyarır (Eilers ve Schumacher, 2004). 5-HT₄ reseptörünün aktivasyonu ileumda asetilkolinin salınmasına, domuzlarda yemek borusu ve kolonun kasılmalarına neden olur. Ek olarak, gastrointestinal motilitenin modülasyonuna ve bağırsak mukozasının sekretuar yanıtına katılır (Hansen, vd., 2008). 5-HT₄ agonistlerinin, izole edilmiş insan kalbine infüzyonu kasılma gücünün artmasına yol açar (Mialet, vd., 2000).

5-HT₅ reseptörü, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Özellikle kortekste, hipokampusta, koku alma merkezinde, medial habenulada, amigdala (en fazla merkezi, bazolateral ve lateral çekirdeklerde) ve hipotalamusta bulunur. Ayrıca, suprakiazmatik çekirdek (SCN), bazal gangliyonlar, diyagonal bant çekirdekleri, ventral pallidum, entorinal ve singulat korteksde de tanımlanmıştır (Doly, vd., 2004). 5-HT₅ reseptörlerinin farmakolojik işlevi hala tam olarak bilinmemektedir (Pytliak, vd., 2011). Lokalizasyonlarına dayanarak, motor kontrol, beslenme, anksiyete,

depresyon, öğrenme, bellek konsolidasyonu ve beyin gelişiminde fonksiyonu olabileceği tahmin edilmektedir (Thomas, 2006). Genetik çalışmalarda, 5-HT_{5A} reseptör genindeki polimorfizmin, şizofrenide potansiyel etken olabileceği ileri sürülmektedir (Birkett, vd., 2000).

5-HT₆ reseptörü, striatumda (kaudat çekirdeği) yüksek seviyelerde; olfaktor tüberkül, nükleus akumbens ve hipokampusta nispeten yüksek seviyelerde; serebral korteks, talamus, hipotalamus ve substantia nigra'da orta seviyelerde; globus pallidus, serebellum ve diğer mezensefalik bölgelerde ise düşük seviyelerde bulunur (Ruat, vd., 1993). 5-HT₆ reseptörlerinin ekspresyonunun önlenmesi, kolinerjik fonksiyonun artmasıyla oluşan bir davranış sendromuna neden olmuştur (Bourson, vd., 1995). 5-HT₆ reseptörleri, GABAerjik ve kolinerjik sistemleri modüle eder bu nedenle seçici 5-HT₆ antagonistleri, uyku, anksiyete ve hafıza sorunlarının tedavisinde faydalı olabilir (Tricklebank ve Daly, 2019). Bir çalışmada seçici 5-HT₆ antagonistleri, laboratuvar hayvanlarının uzamsal hafızasını geliştirmiştir (Johnson, vd., 2008). Başka bir çalışmada ise seçici 5-HT₆ reseptör antagonisti Ro4368554, uyku gecikmesini ve uyanıklığı azaltmıştır (Morairty, vd., 2008).

5-HT₇ reseptörü, ön talamusta ve hipokampusta (dentat girus) yüksek seviyelerde bulunurken; hipotalamusta SCN, diğer hipokampal bölgeler (CA1, CA2), beyincikte purkinje hücrelerinde, bazı amigdala ve beyin sapı çekirdeklerinde, ön singulat ve diğer serebral kortikal bölgelerde (piramidal hücrelerde ve GABAerjik nöronlarda), orta seviyelerde bulunur (Varnas, vd., 2004). 5-HT₇ reseptörleri özellikle öğrenme, hafıza, hipokampal aktivite, sirkadiyen ritim 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 (Dean, vd., 2006). 5-HT₇ reseptörleri damarlarda bolca eksprese edilir ve aktivasyonu deney hayvanlarının sürekli vazodilatasyonundan sorumludur (Terrón, vd., 2007). 5-HT₇ reseptörünün antagonistleri SSRI'ların etkilerini taklit eder buna bağlı olarak depresyon ve uyku bozukluklarının tedavisinde 5-HT₇ reseptör antagonistlerinin uygulanabileceği bildirilmiştir (Mnie-Filali, vd., 2007).

5-HT, kardiyovasküler sistemde bradikardi veya taşikardi, hipotansiyon veya hipertansiyon, vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon içeren karmaşık yanıtlar ortaya çıkarır. Bu yanıtlar, 5-HT'nin çeşitli seviyelerde farklı reseptörlerle çok yönlü

etkileşimlerini içerir (Villalón ve Centurión, 2007; Watts, vd., 2012). İlginçtir ki, 5-HT₆ reseptörü kardiyovasküler regülasyona dahil değildir (ne merkezi ne de çevresel olarak) (Ramage ve Villalón, 2008).

2.3.5. Serotoninin epilepsideki rolü

Antidepresanların epileptik deşarjları baskıladığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur (Lagae, vd., 2018; Ögün, vd., 2019). Bu çalışmaların aksini belirten çalışmalarda vardır (Coupland, vd., 2011; Hill, vd., 2015). Antidepresanların antikonvulsif etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bazı bilim insanları serotonerjik nörotransmisyonun bu etkiyi oluşturabileceğini savunmaktadır (Singh ve Goel, 2017). Ancak serotonin reseptör alt tiplerinin, epilepsideki rolü hakkındaki verilerde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Bir SSRI ve antidepresan olan fluoksetin, maksimum elektroşok modeli deneysel epilepside antikonvulsif etki göstermiştir (Borowicz, vd., 2006). Yine başka bir çalışmada fluoksetin, farelerde PTZ ile indüklenen deneysel epilepside nöbet latansını artırmıştır (Kecskemeti, vd., 2005). Bir başka SSRI ve antidepresan olan Sitalopram, deney hayvanlarında, pilokarpinle indüklenmiş fokal motor nöbetlerin oluşumunu ve yayılımını azaltmıştır (Clinckers, vd., 2004). Bir selektif serotonin sentez inhibitörü olan p klorofenilalanin ile serotonin seviyesi azalmış sıçanlarda kainik asitle oluşturulan nöbetlerin şiddeti ve ölüm oranı artmıştır (Maia, vd., 2017). Bu sonuçların aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Başka bir SSRI olan tramadolün aşırı dozu çeşitli vaka sunumlarında nöbetlere neden olmuştur (Ryan ve Isbister, 2015). Seçici bir serotonin ve nörepinefrin geri alım inhibitörü olan duloxetine, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede prokonvulsif etki göstermiştir (Esen ve Aygun, 2019). Bir diğer çalışmada selektif ve geri dönüşsüz bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan para kloro fenilalanin (PCPA), AY-9944 ile oluşturulan deneysel epilepside antikonvulsif etki göstermiştir (Bercovici, vd., 2006).

Bir 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT, pikrotoksin ile indüklenmiş epilepside tonik arka bacak çekmelerini ve nöbet ölümlerini azaltmıştır (Pericic, vd., 2005). Bikukulinle uyarılmış nöbetlerde, 8-OH-DPAT uygulandığında nöbetlerin bürst aktivitesi azalmıştır (Salgado ve Alkadhi, 1995). 5-HT_{1A} içermeyen mutant farelerde, kainik asit kaynaklı nöbetlerden sonra ölüm oranı artmıştır (Parsons, vd., 2001). Bir selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti olan NAD-29, tutuşmuş hayvanlarda (kindled) düşük frekanslı uyarıların (LFS) oluşturduğu antikonvulsif

etkiyi azaltmıştır (Gharib, vd., 2018). Bu çalışmaların aksine bir 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptör antagonisti olan pindolol, sıçanlarda elektriksel uyarılarla oluşturulan fokal hipokampal nöbetlerde fluoksetinin inhibitör etkisini artırmıştır (Wada, vd., 1999).

Bir 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptör agonisti olan GR-46611, hipertermi ile indüklenen nöbetlerde, nöbet eşliğini ve nöbetlerin şiddetini düşürmüştür (Hatini ve Commons, 2020).

Serotonin reseptörlerinin epileptiform aktiviteye etkisi ile ilgili karmaşık sonuçlar gösteren çok sayıda literatür bulunmaktadır. Sırasıyla selektif 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptör agonistleri; GR 46611, TCB-2 ve lorcaserin, scn1 gen mutasyonlu dravet sendromlu zebra balıklarında antikonvulsif etki göstermiştir (Sourbron, vd., 2016). Güçlü bir serotonin geri alım inhibitörü, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptör antagonisti olan LY393558, nöbetlerle indüklenen solunum durmasını baskılamıştır (Chen, vd., 2019). 5-HT_{1D} reseptör agonisti olan SKF 99101H'nin sistemik enjeksiyonu 5-HTP (100 mg/kg) ile oluşturulan miyoklonik jerklerin frekans ve amplitüdünde artışa neden olmuştur. Aynı çalışmada 5-HT_{1D} reseptör antagonisti olan GR 127935 ve 5-HT_{1A} reseptör antagonisti olan WAY 100635, 5-HTP ile oluşturulan miyoklonik jerkleri baskılamış; 8-OH-DPAT ise 5-HTP ile oluşturulan miyoklonik jerklerin amplitüdünde artışa neden olmuştur (Hagan, vd., 1995).

5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan DOI (2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine) ve 5-HTP, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede antikonvulsif etki göstermiştir (Taskiran, vd., 2019). 5-HT_{2C} agonisti olan m-chlorophenyl-piperazine (m-CPP), absans epilepsili sıçanlarda SWD kümülatif süresini ve SWD sayısını doza bağlı olarak azaltarak antikonvulsif etki göstermiş, 5-HT_{2C} antagonisti olan SB-242084 ise yalnız başına etki göstermemiş ancak m-CPP'nin etkisini bloklamıştır (Jakus, vd., 2003). 5-HT_{2A} agonisti olan TCB-2, genetik olarak absans epilepsili hayvanlarda (GEARS) doza bağımlı olarak absans nöbetlerin toplam süresini azaltmış, bu etki seçici bir 5-HT_{2A} antagonisti olan MDL11,939 tarafından bloke edilmiştir. Hem MDL11,939 hem de başka bir seçici 5-HT_{2A} antagonisti M100,907, tek başına enjekte edildiğinde absans nöbetlerin uzunluğunu arttırmıştır. 5-HT_{2C} agonistleri lorcaserin ve CP 809,101 doza bağlı olarak absans nöbetleri bastırılmış, bu etki seçici bir 5-HT_{2C} antagonisti olan SB 242984 tarafından bloke edilmiştir (Venzi, vd., 2016). Bu çalışmaların aksine seçici

olmayan 5-HT_{2C} agonistleri mCPP ve Ro 60-0175 ile seçici 5-HT_{2C} agonistleri lorcaserin ve CP-809101, yetişkin sıçanlarda ve farelerde yapılan çeşitli akut nöbet testlerinde (MES, 6 Hz elektriksel uyarıyla oluşturulan nöbet modeli ve PTZ ile indüklenen kimyasal nöbet modeli) çalışılmış ancak bu maddelerin herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir (Silenieks, vd., 2019). Bir başka çalışmada, 5-HT_{2C} reseptörlerinden yoksun farelerde nöbet eşiğinde azalma görülmüştür (Tecott, vd., 1995).

5-HT₃ agonisti olan SR57227, farelerde PTZ ile indüklenmiş klonik nöbetlerde, nöbet eşiğini arttırmıştır (Gholipour, vd., 2010). Yine başka bir 5-HT₃ agonisti olan m-CPBG, farelerde PTZ ile indüklenmiş klonik nöbetlerde morfinin ve sitalopramın antkonvulsif etkisini artırmıştır (Bahremand, vd., 2011). Bir diğer çalışmada ise 5-HT₃ reseptör agonisti olan SR 57227, farelerde PTZ ile indüklenmiş nöbetlerde nöbet latansını uzatmış ayrıca nöbet skorunu ve nöbet sonucu ölümü azaltmıştır. Aynı çalışmada SR 57227'nin bu etkisi, 5-HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetron ile bloklanmıştır (Li, vd., 2014). 5-HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetron insanlarda epileptik nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (Mason ve Munnur, 2007; Singh, vd., 2009). Bu çalışmaların aksine ondansetron, maksimal elektroşok ile indüklenen nöbetlerde fenitoinin inhibe edici etkisini artırmıştır (Balakrishnan, vd. 2000).

NAD-299 (5-HT_{1A} antagonisti), RS-102221 (5-HT_{2C} antagonisti), SDZ205-557 hydrochloride (5-HT₄ antagonisti), ve SB 26997 (5-HT₇ antagonisti) farelerde oluşturulan PTZ ile indüklenmiş nöbetlerde, circuminin antikonvulsif aktivitesini bloklamıştır (Jahan, vd., 2018). 5-HT₄ reseptörü genetiksel olarak olmayan farelerde PTZ ile indüklenen epileptiform aktivitede, konvulsif tepkiler artmıştır (Compan, vd., 2004). Bu sonuçların aksine 5-HT₄ antagonisti olan SB 204070A, amigdala tutuşmuş hayvanlarda tutuşmayı etkilemezken, bilateral arka bacak çekme süresini azaltmıştır (Wada, vd., 1999).

5-HT₆ reseptör antagonisti SB-271046, ratlarda pilokarpınle indüklenmiş tekrarlayan nöbetlerde nöbet frekansını ve nöbetlerin neden olduğu bilişsel bozuklukları azaltmıştır (Liu, vd., 2019). Yine benzer bir çalışmada 5-HT₆ reseptör antagonisti SB-399885, sıçanlarda pilokarpınle indüklenmiş nöbetlerde nöbet latansını artırmış ayrıca nöbet skorunu düşürmüştür (Wang, vd., 2015). Pilokarpın kaynaklı epileptik sıçan modelinde 5-HT₆ reseptör antagonisti SB271046,

hipokampal piramidal nöronların uyarılabilirliğini azaltmış ve bozulmuş uzun süreli potansiyasyonu (LTP) geliştirmiştir (Zhu, vd., 2020).

D2 dopamin, 5-HT_{1A} ve 5-HT₇ reseptörü kısmi agonisti; 5-HT_{2A} ve 5-HT₆ reseptörü antagonisti aripiprazole (APZ), doza bağlı olarak 2 yüksek dozda (1 ve 3 mg/kg) SWD sayısını ve süresini azaltmıştır (Russo, vd., 2013). 5-HT_{1A}, 5-HT₇ ve 5-HT₃ antagonisti olan 1- (2- (2- (2,6-dimetilfenoksi) etoksi) etil) -4- (2-metoksifenil) piperazin hidroklorür (HBK-14) ve 1- {2- [2- (2-kloro-6- metilfenoksi) etoksi] etil} -4- (2-metoksifenil) piperazin hidroklorür (HBK-15), farelerde PTZ ile indüklenen nöbet modelinde, maksimum elektroşok modelinde ve 6 Hz kornea stimülasyon testlerinde çalışılmıştır. Test edilen tüm dozlarda (20-40 mg / kg) HBK-14, farelerin PTZ'ye bağlı ilk miyoklonik seğirmeye duyarlılığını önemli ölçüde azaltmıştır. HBK-14 (40 mg / kg) i.v. PTZ ile oluşturulan epilepside önemli ölçüde nöbet eşliğini yükseltmiş ayrıca 30 and 40 mg/kg dozlarda PTZ ile indüklenmiş ölüm oranını düşürmüştür. HBK-15 yüksek doz (40 mg / kg) PTZ ile indüklenmiş ölüm oranını düşürmüştür (Pytko, vd., 2017). 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada 5-HT₇ ve 5-HT_{1A} reseptörlerine ilgisi olan yeni bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşikler farelerde, MES, subkutan pentilenetrazol (scPTZ) ve psikomotor nöbet (6-Hz) testlerinde antikonvulsan etki göstermiştir (Obniska, vd., 2012).

5-HT₇ reseptörü inhibisyonu odyonejenik epilepsiye karşı koruyucu etki göstermiştir (Bourson, vd., 1997). Graf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2004), genetiksel olarak absans epilepsili ratlarda (WAG/Rij) 5-HT₇ reseptör inhibisyonu, SWD aktivitesini azaltmıştır. 8-OH-DPAT, WAG/Rij sıçanlarda SWD yoğunluğunu, sayısını ve kümülatif süresini artırmıştır (Gerber, vd., 1998; Filakovszky, vd., 1999). Bu bulguların aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur. 5-HT₇ reseptör knockout farelerde, konvulsan ajanlarla (PTZ, NMDA ve kokain) ve konvulsif transkorneal uyarılarla (tonik, klonik ve limbik) deneysel epilepsi modelleri oluşturulmuş; elektroşokla oluşturulan tonik nöbetlerde knockout farelerde normal farelere oranla nöbet eşliğinin azaldığı; kokainle oluşturulan deneysel epilepside knockout farelerde daha fazla miktarda nöbet olduğu; PTZ modeli deneysel epilepside knockout farelerde normal hayvanlara göre nöbet skorunun yüksek olduğu tespit edilmiştir (Witkin, vd., 2007). Sourbron ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2016), 5-HT₇ reseptör aktivasyonu, dravet sendromunda antikonvulsif etki göstermiştir. 5-HT₇

reseptör inhibisyonu farelerde maksimal elektroşok nöbet eşliğinde (MEST) ve intravenöz PTZ testlerinde etki göstermemiştir (Pouzet, 2002).

2.4. Kalsiyum ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları

Kalsiyumun (Ca^{+2}) fizyolojik etkisini gösteren ilk çalışma, Sydney Ringer tarafından yapılmış ve kalsiyumun kalp kası kasılması için gerekli olduğunu tespit edilmiştir (Ringer, 1883). Daha sonra 1950'lerde Katz, Ginsborg ve Paul Fatt, kalsiyumun kabukluların kas liflerinde aksiyon potansiyelleri benzeri spike aktiviteleri oluşturduğunu buldu (Fatt ve Katz, 1953; Fatt ve Ginsborg, 1958). Kalsiyumun nörotransmitter salınımı için gerekli olduğu tespit edildiğinde (Katz ve Miledi, 1967), zarlardan kalsiyum iyonu girişinin sinirlerde ve kasta birçok önemli işlem için anahtar olduğu belirlendi. Farklı dokularda kalsiyum akımlarının birden fazla kanal ile gerçekleştiğini gösteren ilk çalışma Hagiwara grubundan geldi (Hagiwara, vd., 1975). Daha sonra memeli merkezi sinir sistemi nöronlarında düşük eşikli kalsiyum spike aktiviteleri (Llinas ve Yarom, 1981) ve periferik dorsal kök gangliyon nöronlarında (Carbone ve Lux, 1984; Fedulova, vd., 1985) belirgin düşük voltajla aktive edilmiş akımlar tespit edildi. (Nilius, vd., 1985). Sonraki çalışmalarla farklı kalsiyum kanal çeşitleri tanımlanmıştır. L, T ve N kanalları (Nowycky, vd., 1985; Fox, vd., 1987); P kanalı (Llinas, vd., 1989); Q ve R kanalları (Pearson, vd., 1995; Randall and Tsien, 1995).

Kalsiyum iyonları, hücre sinyalizasyonunun kritik araçlarıdır (Zamponi, 2016). Hücre içi kalsiyum seviyesindeki değişikliklerin, nörotransmitter/hormon salınımı, gen transkripsiyonu, hücre bölünmesi, hücre motilite, metabolizma, nöronal iletim, hücre sinyalizasyonu, duyma, ağrı, protein döngüsü, gelişim, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve kas kasılması gibi süreçlerde işlevsel açıdan önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir (Wheeler, vd., 1994; Iftinca ve Zamponi, 2009; Wheeler, vd., 2012; Patel, vd., 2013; Simms ve Zamponi, 2014; Pirone, vd., 2014).

2.4.1. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alt birimleri ve sınıflandırılması

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları (VKKK) çoklu genler tarafından kodlanan; $\alpha 1$, β , γ ve $\alpha 2\delta$ alt birimlerden oluşan protein kompleksleridir (Catterall, 2000). 212-273 kDa ağırlığındaki $\alpha 1$ alt ünitesi; geçiş poru, voltaj sensörü ve kapı aparatını içeren en büyük alt ünitedir. $\alpha 1$ alt ünitesi, ikincil haberciler, ilaçlar ve toksinler tarafından

kanalın etkilendiği yer olup, her biri α - heliks yapısında altı transmembran segmente sahip (S1-S6) yaklaşık 2000 aminoasitten oluşan 4 homolog alandan oluşur (I-IV). S4 segmentleri, pozitif yüklü aminoasit rezidüleri içerir ve voltaj sensörü olarak görev yapmaktadır. Voltaj sensörler; kanalın membran depolarizasyonuna cevap verir ayrıca bilinen tüm kalsiyum kanal blokerleri için bağlayıcı alan oluştururlar. S5 ve S6 transmembran segmentleri ise kanal porunu oluşturur (Şekil 2.6). On çeşit $\alpha 1$ alt birimi tanımlanmıştır. $\alpha 1$ alt birimleri farmakolojik karakterlerine ve yapısal benzerliklerine göre 3 alt sınıfa (Cav1 (L-tipi), Cav2 (N, P/Q, R-tipi) ve Cav3 (T-tipi)) ayrılmaktadır (Nanou ve Catterall, 2018) (Şekil 2.6, Tablo 2.2). $\alpha 1$ alt birimi kanal özelliklerinin temel belirleyicisidir ve kendi başına fonksiyonel bir kanal özeliği taşıdığı için, diğer alt birimlere yardımcı alt birimler denir. $\alpha 1$ alt biriminin yardımcı alt birimlerle çeşitli kombinasyonlarla birleşmesinden, yüksek sayıda kanal çeşitliliği oluşmaktadır (Emre, 2018) (Şekil 2.6).

İntraselüler β alt birimi, 52-78 kDa ağırlığında hidrofilik bir proteindir. $\alpha 1$ alt birimlerinin farmakolojik özelliklerinin ve kapı açma görevinin modülatörleri olarak görev yaparlar. Memelilerde $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ ve $\beta 4$ olmak üzere dört farklı β alt biriminin varlığı saptanmıştır. Genel olarak, β alt birimleri yalnızca bir organ veya dokuda bulunmaz vücutta yaygın bir dağılıma sahiptir (Dolphin, 2003) (Şekil 2.6).

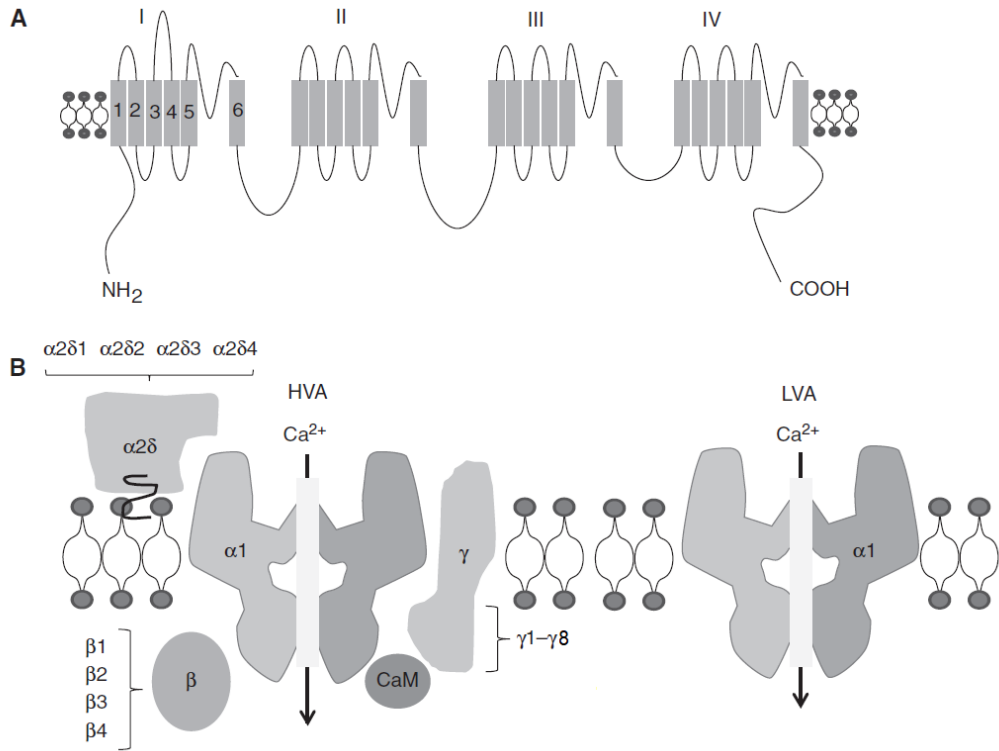
Extrasselüler $\alpha 2$ ve plazma membranını geçen δ alt birimlerinin disülfid bağı ile birleşmesi sonucu meydana gelen $\alpha 2\delta$ alt birimi, tek gen tarafından kodlanır ve 140-170 kD ağırlığa sahiptir. $\alpha 2 \delta-1$ ve $\alpha 2 \delta-2$ 'nin geniş doku dağılımı bulunurken, $\alpha 2 \delta-3$ sadece beyin dokusuna spesifiktir (Klugbauer, 1999) (Şekil 2.6).

Dört transmembran alana sahip γ alt birimi 25-38 kDa molekül ağırlığa sahip olup Ca^{+2} kanallarının tamamlayıcı bir parçasıdır. Sekiz γ alt tipi bilinmektedir. $\gamma 1$ alt tipinin iskelet kası voltaj kapılı kalsiyum kanalı kompleksleriyle ilişkili olduğu bilinmekte, diğer γ alt tipleri ise kalp ve beyinde tarif edilmektedir (Bosse, vd., 1990; Catterall, vd., 2005) (Şekil 2.6).

2.4.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının sınıflandırılması

İlk olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, uyarılabilmeleri için istiharat halindeki hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre düşük voltajla aktive edilen (LVA); yüksek ve orta seviyede voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları (HVA) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı (Carbone ve Lux, 1984).

Daha sonra VKK kanalları, kanal iletkenliğine, voltaj ve zaman bağımlılığına, iyon özelliklerine, iletimlerine, hüresel dağılımına, ilaç ve toksinlere duyarlılığına, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri gibi tüm kriterler göz önüne alınarak elektrofizik ve farmakolojik olarak farklı adlarla sınıflandırıldılar. Bu sınıflamaya göre; düşük voltajla aktive edilen kanallar T-tipi (transient, tiny) kanallarını içerir. Yüksek ve orta seviyede voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları L-tipi (long-lasting, large), N-tipi (nöral, non-L), P-tipi (purkinje)/Q-tipi ve R-tipi (resistant, residual) kanallarını kapsamaktadır (Lacinova, 2005) (Tablo 2.2).



Şekil 2.6. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının moleküler yapısı. A) $\alpha 1$ alt biriminin membran topolojisi. $\alpha 1$ alt birimi, her biri altı transmembran segmenti (S1 S6) içeren dört alandan (I-IV) oluşur. B) HVA ve LVA kalsiyum kanalları komplekslerinin şeması (Rajakulendran ve Hanna, 2016)

2.4.2.1. L-tipi kalsiyum kanalları

İlk kez sinir hücrelerinde ve daha sonra kalp miyosit hücrelerinde saptanmıştır (Nowycky, vd., 1985). Depolarizasyon sırasında uzun süreli içe doğru akımlar oluşturması nedeniyle L-tipi (long-lasting, large) olarak adlandırılırlar. 4 tipi (CaV1.1, CaV1.2, CaV1.3, CaV1.4) mevcuttur. CaV1.1 esas olarak iskelet kasında bulunur ve iskelet kası kasılması için gereklidir (Tablo 2.2). CaV1.4 esas olarak retina da bulunur ve normal görme fonksiyonu için gereklidir. CaV1.1 ve CaV1.4

beyinde önemli seviyelerde bulunmaz (Sinnegger-Brauns, vd., 2009). Retinada, CaV1.4, dış ve iç pleksiform tabakanın sinapslarında ve ayrıca fotoreseptör hücre gövdelerinde lokalize edilmiştir (Mercer ve Thoreson, 2011).

Tablo 2.2. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının karakteristik özellikleri (Dolphin, 2018)

Voltaj aktivasyonu	Fonksiyonel adlandırma	Alfa 1 kanal altbirimi	CaV adlandırma	Temel Fonksiyon
Yüksek	L	a ₁ S	1.1	İskelet kası kasılması, Gen transkripsiyonu
Yüksek	L	a ₁ C	1.2	Kalp kası ve düz kas kasılması, Hormon salınımı, Sinir hücre gövdelerinde ve dentritlerinde kalsiyum akımı, Gen transkripsiyonu, Enzim regülasyonu
Orta	L	a ₁ D	1.3	Duyuma, Sinoatriyal düğüm fonksiyonu, Hormon salınımı, Sinir hücre gövdelerinde ve dentritlerinde kalsiyum akımı
Orta	L	a ₁ F	1.4	Retinal nörotransmisyon
Yüksek	PQ	a ₁ A	2.1	Merkezi sinir sistemi ve motor sinirlerde sinaptik transmisyon, Nörotransmitter salınımı
Yüksek	N	a ₁ B	2.2	Periferik ve merkezi sinir sisteminde sinaptik transmisyon
Orta	R	a ₁ E	2.3	Bazı nöronlarda ve sinapslarda bulunur, Nörotransmitter salınımı
Düşük	T	a ₁ G	3.1	Nöronal uyarım, Pacemaker aktivite, Tekrarlayan ateşlemeler oluşturur
Düşük	T	a ₁ H	3.2	
Düşük	T	a ₁ I	3.3	

Konjenital sabit gece körlüğü tip 2 (CSNB2) olan hastaların çoğunluğunda CaV1.4 mutasyonları tanımlanmıştır. (Bech-Hansen, vd., 1998). Aksine, elektriksel olarak uyarılabilir hücrelerin çoğunda CaV1.2 ve/veya CaV1.3 eksprese edilir ve her iki izoform da nöronlarda olduğu gibi (Dragicevic, vd., 2014) sinoatriyal düğüm ve atriyal kardiyomiyositlerde yoğun bulunur (Striessnig, vd., 2014). CaV1.3 ve CaV1.2 ağırlıklı olarak nöron hücre gövdesinde ve dendritlerde postsinaptik olarak bulunurlar ve buldukları bölgelerde nöronal uyarılmayı şekillendirirler (Ma, vd., 2013). Ayrıca nöronal plastisiteyi destekleyerek, öğrenme ve bellek, uyuşturucu bağımlılığı ve nöronal gelişim biçimlerine katılırlar (Striessnig, vd., 2014). CaV1.2 ve CaV1.3 eksikliği kaygı ve depresyon benzeri davranışları etkiler. Fare ön beyindeki azalmış CaV1.2 aktivitesi anksiyete benzeri davranışları arttırmıştır (Lee, vd., 2012). L-tipi kalsiyum kanalları (LTKK) birçok endokrin hücrede bulunur, ancak en iyi pankreatik adacık hücrelerinde, adrenal kromaffin hücrelerinde ve adrenal kortekste aldosteron üreten hücrelerde karakterize edilir. Yüksek dozda kalsiyum kanal blokerleri insülin sekresyonunu azaltır ve hiperglisemiye neden olarak LTKK'ların insanlarda insülin sekresyonu için önemli rolünü destekler (Levine, vd., 2007). CaV1.3 kanalları işitmede de önemli bir rol oynar ve CaV1.3 eksikliği hem farelerde (Platzer, vd., 2000) hem de insanlarda (Baig, vd., 2011) sağlığa yol açar. Tüm L tipi kanal izoformları lenfositlerde de tespit edilmiştir, ancak bu hücrelerdeki fonksiyonel rolleri bilinmemektedir.

2.4.2.2. P, Q-tipi kalsiyum kanalları

Güçlü depolarizasyonla aktive olan P/Q-tipi kalsiyum kanalları sinir sistemi, hipofiz, iskelet kası ve serebellar purkinje hücrelerinde tanımlandığı halde mide ve böbrek gibi dokularda saptanamamıştır. P/Q-tipi kalsiyum kanalları, transmitter salınımından sorumludurlar ve ω -agotoksin IVA ile baskılanırlar (Miller, 1987) (Tablo 2.2). CaV2.1 kanalları nörotansmisyonunda düzenleyicidir. CaV2.1 kanalları, sintaksin 1A ve SNAP 25 ile etkileşime giren bir sinaptik protein etkileşimi (synprint) bölgesi içerirler (Sheng, vd., 1996). Çeşitli ataksi tipleri olan ve ailesel hemiplejik migrenli (FHM) hastalarda CaV2.1 kanallarında mutasyonlar tanımlanmıştır (Jodive, vd., 1997; Tottene, vd., 2009). CaV2.1 knockout fareler, felç değildir, ataksi nöbetleri gösterir ve doğumdan yaklaşık 4 hafta sonra ölürlar (Jun, vd., 1999). CaV2.1 kanalları normal koşullar altında nöromusküler sinaptik iletimi kontrol etse de muhtemelen CaV2.2 ve CaV2.3 kanallarından gelen telafi nedeniyle bu fareler felç değildir (Urbano, vd., 2003).

2.4.2.3. N-tipi kalsiyum kanalları

N-tipi kanallar (nöral/non-L) güçlü depolarizasyonla aktive olup, yavaş inaktive olurlar. Presinaptik sinir uçlarında bulunurlar, depolarizasyonla kalsiyum girişine ve nörotransmitter salınımına neden olurlar (Spafford, vd., 2003) (Tablo 2.2). N tipi kalsiyum kanalları da P/Q kalsiyum kanalları gibi, sintaksin 1A ve SNAP25 ile etkileşime giren bir sinaptik protein etkileşimi (synprint) bölgesi içerir (Sheng, vd., 1996). ω -konotoksin GVIA, MVIIA, ω -grammotoksin SIVA ve peptidilaminlerle bloklanırlar (Miller, 1987). Merkezi sinir sisteminde, L-tipi kalsiyum kanallarından 10 kat fazla bulunurlar. Özellikle korteks, hipokampus, dorsal boynuz terminalleri, striatum gibi sinapslardan zengin bölgelerde ve nöromusküler sinapsın presinaptik membranında bulunurlar (Williams, vd., 1992). CaV2.2 knockout farelerde, inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde ağrı hipersensitivitesi ve anksiyete azalmıştır, ayrıca hipertansiyon gelişmiş ve barorefleks kaybı oluşmuştur (Saegusa, vd., 2001; Mori, vd., 2002). CaV2.2 kanallarının, ω -conotoxin GVIA ile seçici olarak bloke edilmesi, termal ağrıda azalmaya neden olmuş, ancak mekanik ağrıda değişiklik oluşmamıştır (Pitake, vd., 2019). CaV2.2 kanal delesyonunun ağrı üzerindeki etkileri, CaV2.2 kanallarının spinal dorsal boynuzdaki afferent terminallerden nörotransmitter salınımı için kritik olduğu ve bu bulguların geçerliliği ile uyumludur (Bourinet, vd., 2014).

2.4.2.4. R-tipi kalsiyum kanalları

Dendritlerde ve presinaptik sinir uçlarında bulunmaktadır. Transmitter salınımını uyarırlar ve hipokampal nöronların ateşlemesine ve depolarize edici ard potansiyelin oluşumuna katkı sağlarlar (Metz, vd., 2005) (Tablo 2.2). *Hysteroocrates gigas* tarantulasının venomlarından elde edilmiş SNX-482 peptidi, spesifik antagonistidir. (Newcomb, vd., 1998). R-tipi tip voltaj kapılı kalsiyum kanalları orta derecede uyarılma eşiği ve hızlı inaktivasyon özelliği gösterirler. CaV2.3 knockout farelerde, ağrı hassasiyetinde azalma tespit edilmiştir (Saegusa, vd., 2002). Benzer şekilde CaV2.3 kanal inhibitörü olan SNX-482 uygulanmış ratlarda, nosiseptif iletim azalmıştır. Yine CaV2.3 knockout farelerde, insülin salınımında azalma bildirilmiştir (Jing, vd., 2005). CaV2.3 kanalları ayrıca uyku regülasyonunda da görev alır. CaV2.3 eksikliği olan farelerde uyanıklık süresinin azaldığı ve yavaş dalga uykusu (SWS) süresinin arttığı gösterilmiştir (Siwek, vd., 2014).

2.4.2.5. T-tipi kalsiyum kanalları

İlk kez kobayların inferior olivar nükleusunda düşük voltajla uyarılan kalsiyum kanalları olarak tanımlanmıştır (Llinas ve Yarom, 1981). LVA kalsiyum kanalları tipik HVA kanalları ile karşılaştırıldığında küçük (tiny) ve geçici (transient) kalsiyum iletkenlikleri sebebiyle ‘T-tipi’ olarak bilinirler. CaV3.1, CaV3.2 ve CaV3.3 kanalları olmak üzere 3 tipi vardır. T-tipi kanallarının alt tipleri farklı biyofizik özellikler içerir; aktivasyon/inaktivasyon kinetikleri (en hızlı CaV3.1> CaV3.2>> CaV3.3 en yavaş), deaktivasyon kinetiği (en hızlı CaV3.3> CaV3.1> CaV3.2 en yavaş) ve inaktivasyondan iyileşme oranı (en hızlı CaV3.1> CaV3.3> CaV3.2 en yavaş) (Chemin, vd., 2002). T-tipi kalsiyum kanalları, santral ve periferik sinir sisteminde, daha çok hipokampus, talamus, serebral korteks, dorsal kök gangliyonlarında ve serbest sinir uçlarında bulunurlar. Ayrıca kalp, böbrek, düz kas, üreme organları, endokrin organlar olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla epilepsi, ağrı, kanser, uykusuzluk, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda terapötik bir hedef olarak gösterilmişlerdir (Powell, vd., 2014). T-tipi kanallar nöronal ateşlemenin, nöronal iletişimin ve nöronal uyarılabilirliğin önemli düzenleyicileridir (Dreyfu, vd., 2010). T tipi kanalllar, nöronal ateşleme düzeyini kontrol eden potasyum kanalı aktivitesini de kontrol eder (Engbers, vd., 2012; Turner ve Zamponi, 2014). CaV3.1, CaV3.2 ve CaV3.3 kanalları dokularda tekrarlayan uyarılar oluşturmada (ateşleme) önemlidirler

(Tablo 2.2). Kalbin sino-atriyal düğümünde, pacemaker aktivitesini oluşturarak kalp ritmini düzenlerler (Zamponi, vd., 2015). T-tipi kalsiyum kanalı aktivitesi, renin-angiotensin sisteminin işlevi için de önemlidir (Hansen, 2015). CaV3.2 T tipi kalsiyum kanallarının, serebral arterlerin gevşemesi için kritik derecede önemli olduğu tespit edilmiştir. Aksine, CaV3.3, CaV1.2 kalsiyum kanalları insan serebral arterlerindeki düz kas hücresi kasılmasına katkıda bulunur (Harraz, vd., 2014; 2015). T-tipi kalsiyum kanalı aktivitesi gen transkripsiyonunun artışı ile ilişkilendirilmiştir (Lin, vd., 2014). Ayrıca T-tipi kalsiyum kanalları, talamusun geciktirici nöronlarında, uyku içciklerini aktive eden ve uykuyu kontrol eden ritmik aksiyon potansiyellerinin patlaması içinde çok önemlidirler (Lee, vd., 2004). CaV3.1 nakavt farelerde talamik nöron ateşlemesindeki değişikliklere bağlı olarak artan viseral ağrı hissi saptanmıştır (Kim, vd., 2003). Bu farelerde ayrıca bradikardi oluşmaktadır (Mangoni ve ark. 2006). Aksine CaV3.2 kanallarının farmakolojik olarak inhibe edilmesi analjeziye aracılık eder (François, vd., 2014). Ayrıca CaV3.2 kanalları olmayan farelerde, artan kaygı ve bozulmuş hafıza gözlemlenmiştir (Gangarossa, vd., 2014). T tipi kalsiyum kanalları, omurilik arka boynuzundaki presinaptik afferent sinir terminallerinden nörotransmitter salınımını uyarmaktadır (García-Caballero, vd., 2014). CaV3 kanalları mutasyonları otizmle bağlantılı bulunmuştur (Lu, vd., 2012). T-tipi kalsiyum kanalı aktivitesi, ratların kromaffin hücrelerinden, uyarılmış katekolamin salgılanması ile ilişkilendirilmiştir (Carabelli, vd., 2007). Ayrıca aldosteron sentezinin ve salgılanmasının düzenlenmesinde de önemlidirler (Welsby, vd., 2003). T tipi kalsiyum kanallarının belirli kanserlerin büyümesine de katılabileceğine dair kanıtlar vardır (Ohkubo ve Yamazaki, 2012; Dziegielewska, vd., 2014). Bunların yanı sıra CaV3.1 nakavt fareler, yüksek yağlı diyetle indüklenen kilo alımına direnç gösterir (Uebele ve ark., 2009).

2.4.3. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ve epilepsi

Genel olarak kalsiyum kanallarının blokajı epileptik deşarjları bastırır. Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri bazı anti-epileptik ilaçların etkilerini artırır (Kulak, vd., 2004).

2.4.3.1. L-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi

L-tipi kalsiyum kanalının ekspresyonunu kodlayan CACNA1D gen mutasyonu olan bir hastada atriyal septal defekt ve epileptiform aktivite gözlemlenmiştir. Bu hastada, 2 yaşında kompleks fokal epilepsi, 6 yaşında ise sekonder jeneralize

nöbetler oluşmuştur (Pinggera, vd., 2017). Genetik epilepsili WAG/Rij, genetik epilepsiye yatkın (GEPR) sıçanların ve nöbet eğilimli gerbillerin nöronlarında yüksek seviyelerde CaV1.3 (ancak CaV1.2 değil) rapor edilmiştir (Park, vd., 2003; N'Gouemo, vd., 2010; Kanyshkova, vd., 2014). L-tipi kalsiyum kanallarının katkı sağladığı özel bir epileptiform deşarj olayı da paroksizmal depolarizasyon kayması (PDS) olarak adlandırılır (Rubi, vd., 2013). En geniş anlamıyla PDS, nöronal membranlarda anormal depolarizasyon ile üretilen bir deşarj paternini temsil eder (Jefferys, 1990). Başka bir çalışma, Cav1.3 kanallarının PDS'leri oluşturduğu, bununda epileptogenezde rol aldığını savunmaktadır (Stiglbauer, vd., 2017). Bir L-tipi kalsiyum kanal blokleri olan nimodipin, PTZ ile indüklenmiş epileptiform aktivitede antikonvulsif etki göstermiştir (Gaisor, vd., 1996).

2.4.3.2. P, Q-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi

P/Q tipi kanalların nöbet bozukluklarında olası rolü, CaV2.1 kanal knockout farelerde kolayca görülebilir. Bu fareler ciddi ataksi gösterir ve doğumdan yaklaşık dört hafta sonra ölürlür. Ayrıca, bu hayvanlar absans nöbetler sergilerler ki bu durum P/Q tipi kanalların hayvanı normal fizyolojik koşullarda nöbet aktivitesi oluşumundan koruyabileceğini gösterir (Jun, vd., 1999). Yine benzer çalışmalarda, CaV2.1 knockout farelerin, serebellar ataksi ve 5-7 Hz SWD'leri olan absans nöbetlere sahip oldukları gösterilmiştir (Noebels ve Sidman, 1979; Fletcher, vd., 1996). Ayrıca bu sonuca ek kanıtlar P/Q tipi kanal mutasyonu olan birkaç fare modelinde de gösterilmiştir (Fletcher, vd., 1996; Doyle, vd., 1997). CaV2.1 kanalında mutasyonu olan 11 yaşındaki bir kızın nöbet, baş ağrısı ve ataksi gibi bir dizi semptomu olduğu tespit edilmiştir (Guerin, vd., 2008). Benzer şekilde CaV2.1 kanalında mutasyonu olan 11 yaşında erkek çocukta primer jeneralize epilepsi, epizodik ve progresif ataksi ve hafif öğrenme güçlükleri tanımlanmıştır (Jouveneau, vd., 2001). Ayrıca, ailesel hemiplejik migren tip-1 ve CaV2.1 kanalında mutasyonları olan hastaların bir kısmında hem jeneralize hem de kompleks parsiyel nöbetler görülmüştür (Chan, vd., 2008; Zangaladze, vd., 2010).

2.4.3.3. R-tipi kalsiyum kanalları ve epilepsi

R tipi kalsiyum kanalları, tipik HVA kanallarından daha düşük bir aktivasyon eşiğine sahip olduklarından, geçici akım dalgalanmaları yapabilir ve tekrarlayan ateşlemeler oluşturabilir (Metz, vd., 2005). Buna uygun olarak, kindling modeli deneysel epilepside epileptogenezin ilk aşamalarında CaV1.3, CaV2.1 ve CaV2.3

kanallarının mRNA'sı, dentat girus ve hipokampal CA1 bölümünde artmış, aksine CaV2.2 N-tipi kanalların mRNA'sı azalmıştır. Bununla birlikte, kindling modeli tam olarak geliştikten sonra, sadece CaV2.2 alt tipinin ekspresyonunda önemli bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Hendriksen, vd., 1997). CaV2.3 knockout farelerin GABA reseptör antagonisti olan PTZ'nin sistemik uygulanmasıyla oluşturulan jeneralize konvulsif nöbetlere direnç gösterdiği bildirilmiş ayrıca bu farelerde ölüm oranının azaldığı tespit edilmiştir. Yine bu hayvanlarda, potasyum kanal blokeri olan 4-aminopiridinün uygulanmasıyla oluşturulan nöbetlerde herhangi bir değişiklik oluşmamıştır (Weiergraber, vd., 2006). Diğer bir çalışmada CaV2.3 knockout farelerin limbik nöbetlere ve kainik asidin sistemik uygulamasıyla indüklenen sekonder jeneralize nöbetlere de dirençli olduğunu ortaya konulmuştur (Weiergraber, vd., 2007). Aksine CaV2.3 kanalı genetik olarak olmayan farelerde γ -hidroksibutiro laktonun sistemik uygulamasıyla indüklenen absans nöbetlere karşı duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir (Weiergraber, vd., 2008).

2.4.3.4. T-tipi Kalsiyum Kanalları ve Epilepsi

T tipi kalsiyum kanalları hem genetik hem de sonradan oluşan epilepsi hastalıklarının patolojisinden sorumlu tutulmuştur (Cain, vd., 2018). Klinikte T tipi kanalları bloklayarak nöbetleri baskılamayı hedefleyen çeşitli antiepileptik ilaçlar mevcuttur (Goren ve Onat, 2007; Broicher, vd., 2007; Hughes, 2009). Metoksiasetil ester yan zincirinin başka ester gruplarıyla değiştirilmesi sonucu üç mibefradil analogu (NNC 55-0395, NNC 55-0396, NNC 55-0397) sentezlenmiştir. NNC 55-0395 ve NNC 55-0397'nin HVA kanalları da bloke ettiği fakat NNC 55-0396'nın sadece T tip Ca^{+2} akımını blokladığı, HVA kanallarını bloklamadığı görülmüştür bu yüzden NNC 55-0396 selektif T tipi Ca kanal blokeri olarak belirlenmiştir (Huang, vd., 2004). NNC 55-0396'nın penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede antikonvulsan etki gösterdiği önceki çalışmamızda gösterilmiştir (Arslan, vd., 2019). Güçlü bir T tipi kalsiyum kanal blokeri olan Z944, kindling model deneysel epilepside antikonvulsif etki göstermezken kindling gelişimini geciktirmiştir (Casillas-Espinosa, vd., 2015). Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (2003), 118 adet çocukluk dönemi absans epilepsili hastada CaV3.2 T-tipi kanal geninde (CACNA1H) mutasyon tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada WAG/Rij (Rijswijk'ten wistar albino glaxo sıçanları) absans epilepsi modelinde, talamik nöronlarda CaV3.1 ve CaV3.3 kanal akımlarının artışı gözlemlenmiş ayrıca aynı

hücre tiplerinde burst ateşlemesi oluşturmak için gerekli potansiyelin azaldığı tespit edilmiştir. Yine bu modelde CaV3.1 kanallarının farmakolojik blokajı, nöbet aktivitesinde azalmaya neden olmuştur (Rimoli, vd., 2009). Sharop ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada (2016), WAG/Rij ratlarda Cav3.1 kanal ekspresyon seviyesinin, kontrol hayvanlarına kıyasla %35 daha düşük olduğunu, Cav3.2 ve Cav3.3 kanal ekspresyonunun ise değişmediğini tespit etmişlerdir.

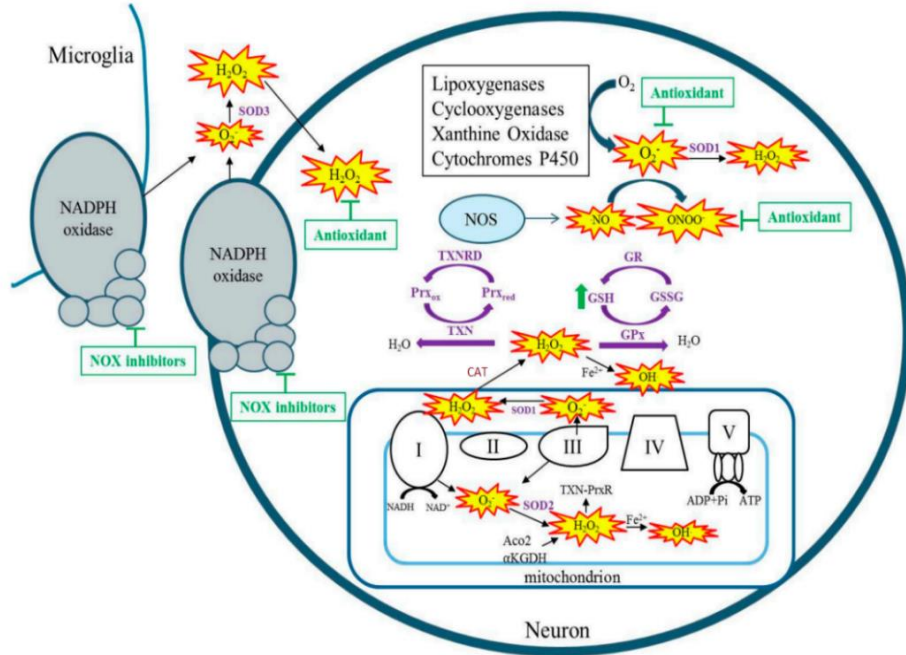
2.5. Oksidatif stres

Oksidatif stres ilk olarak Sies tarafından “antioksidan dengede bozulma ve potansiyel hasara yol açan bir rahatsızlık” olarak tanımlandı (Sies, 1991). Oksidatif stres, artmış bir serbest radikal oluşumunun yanı sıra, koruyucu antioksidan savunma sisteminin azalmış aktivitesini de içerir (Poljsak, vd., 2013).

2.5.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronu olan ve bu elektronlarını zincir reaksiyonlarına sunarak oksidatif hasara neden olan kimyasal maddelerdir (Hayyan, vd., 2016). Serbest radikaller, ROS ve RNS olarak sınıflandırılabilir. Bu reaktif türlerin büyük kısmı, normal metabolizma sırasında üretilir (Oliveira, vd., 2014) (Şekil 2.7).

ROS, oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşur. En çok bilinenleri, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (RO_2^{\cdot}), hidroperoksil (HO_2^{\cdot}), lipid hidroperoksit (LOOH), hipoklorik asit (HClO) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2) (Hepel, vd., 2015). RNS, nitrik oksitten (NO) oluşur ve en çok bilinenleri, nitrik oksit (NO^{\cdot}), nitrit (NO_2^-), nitrojen dioksit (NO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3), nitroksil anyonu (HNO), nitrosonyum katyonu (NO^+), S-Nitrosotiyol (RSNOs) ve peroksinitrittir ($ONOO^-$) (Koskenkorva-Frank, vd., 2013) (Şekil 2.7). Mitokondri reaktif oksijen türlerin oluşumu için ana kaynak olarak kabul edilir (Şekil 2.7). Reaktif azot türleri ise nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aracılığıyla üretilir (Ghasemi ve Fatemi, 2014; Nita ve Grzybowski, 2016). Serbest radikal kaynaklı hasarın, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, alzheimer, huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz), amfizem, kardiyovasküler ve enflamatuvar hastalıklar, katarakt ve kanser gibi kronik sağlık problemlerinin patogeneze ve patofizyolojisine katkıda bulunduğu doğrulanmıştır (Halliwell, vd., 1992; Nahar, vd., 2017).



Şekil 2.7. Reaktif türlerin hücrel kaynakları (RS). RS'ler sarı yıldız patlamaları şeklinde gösterilmiştir. Antioksidan sistemler ve RS'nin detoksifikasyonları sırasıyla mor ve mor oklarla gösterilmiştir. Nöbetle indüklenen RSS'in detoksifikasyonuna yönelik terapötik stratejiler, yeşil oklarla gösterilmiştir. GSH artışı veya antioksidanlar ya da NOX inhibitörleri tarafından oluşturulan inhibisyonu T-bar şeklinde gösterilmiştir. NOS: nitrik oksit sentaz; GSH: indirgenmiş glutatyon; GR: Glutatyon redüktaz; GSSG: okside glutatyon; NOX: NADPH oksidaz; GPX: Glutatyon peroksidaz; SOD: süperoksit dismutaz; TXN: tioredoksin; TXNRD: tioredoksin redüktaz; CAT: Katalaz; Prxox: peroksiredoksin oksitlenmesi; Prxred: peroksiredoksin indirgenmesi; ACO₂: aconitase; A-KGDH: alfa-ketoglutarat dehidrojenaz (Pearson-Smith ve Patel, 2017)

2.5.2. Antioksidan sistemler

Vücudumuzda oksidatif stresle, DNA mutasyonlarıyla, malign dönüşümlerle ve diğer hücre hasarı parametreleriyle mücadele, antioksidan sistemler tarafından gerçekleştirilir (Droge, 2002). Antioksidan savunma sistemleri, ilk olarak Cheeseman ve Slater (1993) tarafından tanımlanmış ve antioksidan sistemlerin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önlediği ve oluşan radikalleri bloke ettiği bildirilmiştir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar antioksidanların, kanser ve diğer dejeneratif hastalıkların insidansını azaltma yeteneğini de kanıtlamıştır (Godic, vd., 2014).

Biyolojik antioksidanlar (hem endojen hem de ekzojen) iki ana grupta sınıflandırılır: enzimatik antioksidanlar (örneğin, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz (GPX)) ve enzimatik olmayan antioksidanlar (örneğin, oksidatif enzim inhibitörleri (örn., siklooksijenaz veya lipooksijenaz), glutatyon, antioksidan enzim kofaktörleri (Selenyum, koenzim Q10), ROS/RNS temizleyicileri (C vitamini,

E vitamini) ve geçiş metali Őelatörleri (örn. Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)) (Huang, vd., 2005) (Şekil 2.7).

2.5.2.1. Enzimatik antioksidanlar

2.5.2.1.1. Superoxide dismutase (SOD)

Süperoksit dismutaz, esas olarak mitokondriyal matris içinde elektron taşıma zinciri yoluyla oksijen metabolizmasının yan ürünleri olarak üretilen süperoksit anyon radikallerinin yok edilmesi görevini üstlenir (Miao ve Clair, 2009). Vücutta serbest radikallere karşı ilk antioksidan savunma hattını oluşturur. Memelilerde üç ayrı SOD izoformu tanımlanmıştır: bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu / ZnSOD; sod1 geni tarafından kodlanır), manganez süperoksit dismutaz (MnSOD; sod2 geni tarafından kodlanır) ve hücre dışı süperoksit dismutaz (ECSOD; sod3 geni tarafından kodlanır). Bu SOD formları benzer fonksiyonlar gösterir, ancak protein yapılarının özellikleri, kromozom lokalizasyonu, metal kofaktör gereksinimleri ve gen dağılımı birbirinden belirgin şekilde farklıdır (Gandhi ve Abramov, 2012) (Şekil 2.7).

2.5.2.1.2. Katalaz (CAT)

Hidrojen peroksitin (ancak diğer peroksitlerin değil) suya dönüştürülmesinden sorumlu olan dört hem birimi içeren bir enzimdir (Dröge, 2002). Peroksizomlarda lokalizedir. Ayrıca sitoplazma ve mitokondride de bulunabilir. Düşük hidrojen peroksit üretimi seviyelerinde minör rolü vardır, ancak daha yüksek hidrojen peroksit üretimi seviyelerinde daha önemli hale gelir (Şekil 2.7).

2.5.2.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPX)

Glutasyon peroksidaz, bir elektron vericisi ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GS-SG + 2H_2O$) olan indirgenmiş glutasyonu GSH'ı kullanarak H_2O_2 veya organik hidroperoksitlerin suya veya karşılık gelen alkollere indirgenmesini katalizleyen çoklu izozim ailesinin genel adıdır (Şekil 2.7). Dört selenyum atomu içeren tetramerik bir sitozolik enzimdir (Margis, vd., 2008).

2.5.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

2.5.2.2.1. Glutasyon (GSH)

Merkezi sinir sistemindeki ana antioksidan olan glutasyon, reaktif tiyol grubu ve γ -glutamin bağı ile karakterize; glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan bir tripeptittir (Dringen ve Hirrlinger, 2003). GSH, suda çözünen bir molekül

olup okside ve redükte olmak üzere iki formda bulunmaktadır. İndirgenmiş glutatyon (GSH) redükte formu, glutatyondisülfid (GSSH) oksitlenmiş formudur. GSH/GSSH oranı hücrenin antioksidatif kapasitesini belirler. GSH, güçlü bir serbest radikal, bir başka deyişle reaktif oksijen türleri temizleyicisidir (Şekil 2.7). Çeşitli metabolitler ve ksenobiyotiklerle reaksiyona girerek konjugatlar oluşturur. Pek çok enzim için kofaktör olup çeşitli metabolik yollarda görevlidir. E vitamini ve C vitamininin rejenerasyonunda görev alır. Oksitlenmiş glutatyon konsantrasyonunda artış, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir (Wu ve Batist, 2013).

2.5.2.2.2. E vitamini

E vitamini terimi, bitkiler tarafından üretilen ve benzer yapılara sahip olan 8 farklı vitamin formunu kapsamaktadır. Bunlar trimetil (α), dimetil (β veya γ) ve monometil (δ) tokoferol ve her birine karşılık gelen tokotrienollerdir. Tokoferoller yüksek bitkiler gibi fotosentez yapan organizmalarda yoğun olarak sentezlenirler. E vitamininin, en fazla alfa tokoferol formu bulunmaktadır (Traber ve Arai, 1999). Lipitte çözünen bir molekül olmasına rağmen, merkezi sinir sistemindeki antioksidan fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Peroksidin etkisini nötralize eder ve membranlarda lipit peroksidasyonunu önler.

2.5.3. Oksidatif stres parametreleri

Oksidatif stres genelde; malondialdehit (MDA), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), protein oksidasyon ürünleri aldehitler, keto bileşikler ve karboniller; SOD, GPX, CAT, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) gibi enzim yapıda antioksidanlar; alfa-tokoferol, askorbik asit, total glutatyon (tGSH), ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümü ile belirlenir (Özcan, vd., 2015).

2.5.3.1. Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi

2.5.3.1.1. Malondialdehit (MDA) düzeyi

Malondialdehit, doku lipit peroksidasyonundan kaynaklanan ve oksidatif stresin yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçi olan üç karbonlu düşük moleküler ağırlıklı bir aldehit ve kendiliğinden parçalanan peroksid ürünüdür (Dix ve Aikens, 1993; Pilz, vd., 2000). Oksidatif stres ile ilişkili patolojilerde ve serbest radikal hasarın dahil olduğu durumlarda iyi bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Bu nedenle araştırma laboratuvarlarında en yaygın olarak kullanılan oksidatif stres parametresidir. Genotoksik, karsinojenik, mutajenik ve sitotoksik etkilere sahip bir

bileşik olan MDA, hücre membranının bozulmasına neden olur, bu sayede iyon geçişini ve enzimatik fonksiyonları bloke eder. Hücre zarlarından kolayca geçebilecek bir yapıda olduğundan hücre içindeki protein sentezini, enzimatik olayları ve DNA yapısını olumsuz yönde etkiler (Sreejal ve Jaya, 2010).

2.5.3.1.2. Aldehid miktarı

MDA yanında asetaldehid, bütanal, propanal, hegzanal, heptanal ve 4-hidroksi-2,3-trans nonenal gibi aldehidler de insan plazmasında bulunmaktadır (Eken, 2016).

2.5.3.2. Protein hasarının belirlenmesi

Protein oksidasyon ürünleri genellikle aldehitler, keto bileşikler ve karbonillerdir. Protein oksidasyonu genelde 2,4-dinitrofenil hidrazin ile protein karbonillerin spektrometrik olarak ölçümü ile belirlenmektedir (Eken, 2016).

2.5.3.3. DNA hasarının belirlenmesi

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), en yaygın olarak ölçülen DNA oksidasyonu ürünü olup oksidatif DNA hasarının belirteci olarak kabul edilir (Eken, 2016).

2.5.4. Oksidatif stresin epilepsiye etkisi

Yüksek metabolik ihtiyaçları nedeniyle vücuttaki en aktif aerobik organ olan beyin, toplam oksijen tüketiminin %20'sinden sorumlu olup yüksek metabolik hıza sahiptir (Feitosa, vd., 2018). Ayrıca, beyin sınırlı hücre rejenerasyon kabiliyetine, düşük enzimatik (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz) ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerine (glutatyon ve vitaminler) sahiptir. Bu nedenlerden dolayı beyin dokusu oksidatif strese karşı savunmasız kalmaktadır (Smith, vd., 2013).

Oksidatif stres ve epilepsi arasındaki korelasyonun ilk deneysel kanıtları, 1989'da bir grup bilim insanının, bikukulinle (yarışmalı GABA antagonisti) tedavi edilen deney hayvanlarında artan bir SOD aktivitesi gösterdiğinde ortaya çıktı (Armstead, vd., 1989). O zamandan beri oksidatif stresin epileptik olaylara neden olduğu veya oksidatif stresin epileptik nöbetlerin sonucu olup olmadığı hala bilinmemektedir (Shin, vd., 2011). Jeneralize tonik-klonik epilepsinin modeli olan genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanlar (GEPR-9s) ile yapılan çalışmada, hipokampal gelişime oksidatif stresin eşlik ettiğini ve GPX enzimatif aktivitesinin

normal sıçanlarda GEPR-9s'lere göre daha belirgin olduğunu buldular (Shin, vd., 2008). Kainik asit (KA) uygulamasını takiben meydana gelen süperoksit üretimindeki artış ve buna bağlı oksidatif DNA hasarı, KA kaynaklı mitokondriyal ve oksidatif hasarın göstergeleridir (Liang ve Patel, 2006). İntravenöz GSH uygulaması, hipokampusta KA kaynaklı nöron kaybını ve daha sonra oluşan ödem gelişimini engellemiştir. Bir diğer antioksidan olan melatonin, hücre içi GSH'ta bir artış oluşturarak, KA reseptör aktivasyonu tarafından üretilen ROS'un nörotoksik etkilerini önlemiştir (Floreani, vd., 1997). Başka bir çalışmada melatonin, antioksidan enzimler için gen ekspresyonunu uyarmıştır. Melatonin ek olarak, hidroksil, süperoksit, peroksinitrit anyonu, tekli oksijen, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve hipokloröz asidi nötralize etmiştir (Gupta, vd., 2003). Reddy ve arkadaşları (2018) bir antioksidan olan *Musa sapientum* (muz) bitki özütünün, farelerin hem akut hem de kronik PTZ kaynaklı nöbet modellerinde, antikonvulsan etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada iki antioksidan ilaç N-asetilsistein (NAC) ve sülforafan (SFN) kombinasyonu, Sprague-Dawley sıçanlarda elektrikle oluşturulan status epileptikus modelinde, mitokondriyal disfonksiyonun giderilmesi ve epileptogenez sırasında oksidatif stresin azaltılması bakımından etkili bulunmuştur. Ayrıca kombine ilaç uygulaması, epilepsinin başlamasını geciktirmiş ve nöbet ilerlemesini engellemiştir (Pauletti, vd., 2019). Oksidatif stres, farklı hayvan modellerinde epileptogenez sırasında gelişen hücre kaybında ve bilişsel işlev bozukluklarında rol oynamıştır (Wang, vd., 2014; Pearson, vd., 2015). Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada E vitamini takviyesi sıçanlarda penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine antikonvulsif etki göstermiştir (Ayyildiz, vd., 2006). NADPH oksidaz (NOX) enzimi, potansiyel bir ROS kaynağıdır. Epileptik nöbetlerin başlangıcında, NOX2 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir (Brennan, vd., 2009). Nöbetler sırasında artmış mitokondriyal disfonksiyon ve NOX ile ksantin oksidaz aktiviteleri, aşırı ROS oluşumuna yol açarak nöropatolojiye katkıda bulunur (Kaan, vd., 2005; Rowley ve Patel, 2013; Kovac, vd., 2014; Ryan, vd., 2014). Ayrıca, çeşitli deneysel modellerde, NOX enzim aktivitesinin engellenmesinin nöbet insidansını azalttığı gösterilmiştir (Kim, vd., 2013). Nöbet sonrası mitokondriyal H₂O₂ üretimi, lipit peroksidasyonu (artmış MDA ve tiyobarbitürik asit (TBA)) ve mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı artışı gösterilmiştir (Dal-Pizzol, vd., 2000; Waldbaum ve Patel, 2010). Akarsu ve meslektaşları (2007), insan eritrositlerinde arginaz ve katalaz aktivitesini; beyin

omurilik sıvısı ve plazmada MDA ve NO konsantrasyonunu incelediler sonuç olarak hem ateşli hem de ateşli olmayan konvülsiyonlarda oksidatif stresin uyarıldığını gösterdiler. TLE'li hastalarda, SOD, CAT ve lipit peroksidasyon belirteçlerinde artmış aktivite olduğu aksine GPX aktivitesinin ise azaldığı bulunmuştur (Yis, vd., 2009). Öte yandan epilepsi vakalarında, SOD, CAT, GPX ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde değişiklik oluşmadığını savunan çalışmalar da vardır (Verrotti, vd., 2002; Gunes, vd., 2009).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2017/55 sayılı onayıyla, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (OMÜ-DEHAM) temin edilen ağırlıkları 180-240 gr arasında değişen 212 adet erişkin erkek Wistar Albino suşu sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar bu merkezde, yem ve su kısıtlaması olmaksızın, doğal aydınlık-karanlık döngüsünde 12-16 haftalık oluncaya kadar yetiştirildi. Hayvanlar, deneysel çalışmalardan yaklaşık bir hafta önce araştırma merkezinden alınıp anabilim dalımızdaki DEHAM'a bağlı üniteye aynı şartlar sağlanarak kontrol altında tutuldular. Power analizine göre her bir elektrofizyolojik deney grubundaki sıçan sayısı 6 olarak, her bir biyokimyasal deney grubundaki sıçan sayısı 5 olarak belirlenmiştir.

3.2. Kimyasal maddeler ve uygulanış şekilleri

3.2.1. Dimethyl sulfoxide (DMSO)

Moleküler formülü: $(CH_3)_2SO$

Moleküler ağırlığı: 78,13 g/mol

Uygulanma şekli: Çözücü olarak kullanıldı.

3.2.2. Üretan

Moleküler formülü: $NH_2COOC_2H_5$

Moleküler ağırlığı: 89,09 g/mol

Uygulanma şekli: Üretan serum fizyolojikte (SF) 0,25 gr/ml olacak şekilde çözüldü. Anestezi sağlamak amacıyla sıçanlara 1,25 gr/kg olacak şekilde i.p. olarak uygulandı.

3.2.3. Penisilin G Potasyum

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

Moleküler ağırlığı: 372,48 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin SF’te 200 (international unit) IU/μl olacak şekilde çözüldü ve epileptiform aktivite oluşturmak için i.k. olarak 2,5 μl de 500 IU uygulandı.

3.2.4. AS 19

Moleküler formülü: C₁₈H₂₅N₃

Moleküler ağırlığı: 283,41 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin G enjeksiyonundan 30 dakika sonra seçici bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan AS 19, 0,3125; 0,625; 1,25 μg/sıçan dozlarında 1 μl hacimde i.s.v. olarak verildi. Çözücü olarak DMSO kullanıldı.

3.2.5. NNC 55-0396

Moleküler formülü: C₃₀H₄₀Cl₂FN₃O₂.xHCl

Moleküler ağırlığı: 564,56 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin G uygulanmasından 30 dk sonra; seçici bir T tipi kalsiyum kanal blokeri olan NNC 55-0396, 10 μg/sıçan (etkisiz doz) ve 30 μg/sıçan (etkin doz) dozlarında 1 μl hacimde i.s.v. olarak verildi. Çözücü olarak SF kullanıldı.

3.2.6. SB 269970

Moleküler formülü: C₁₈H₂₈N₂O₃S.HCl

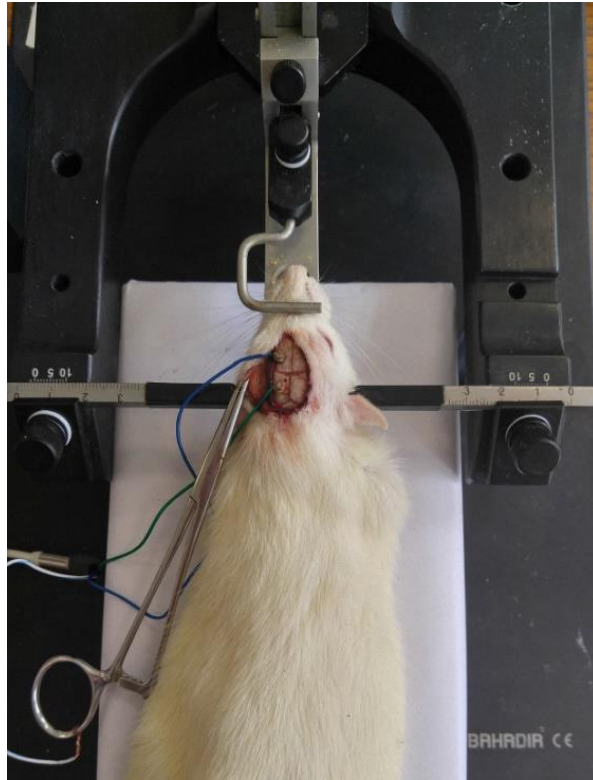
Moleküler ağırlığı: 388,95 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin G uygulanmasından 30 dk sonra; seçici 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB 269970, 0,625; 1,25; 2,5 μg/sıçan dozlarında 1 μl hacimde i.s.v. olarak verildi. Çözücü olarak DMSO kullanıldı.

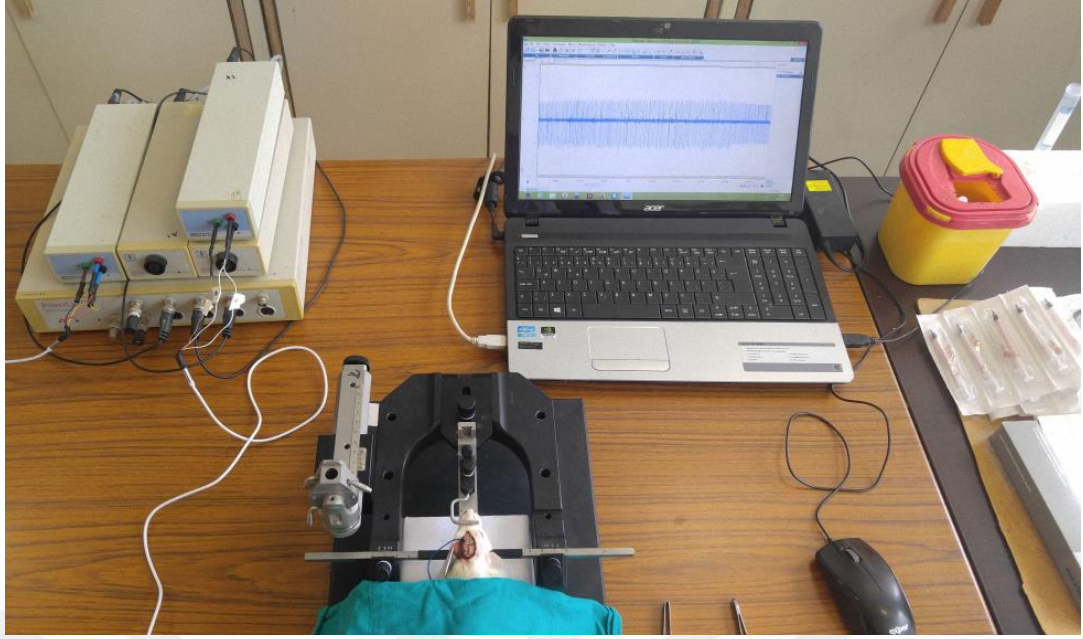
3.3. Cerrahi prosedür ve ECoG kayıtları

Deneyden önce sıçanlar 1 gün süreyle aç bırakıldılar. Deney günü hayvanlar, 1.25 gr/kg i.p. üretan uygulamasıyla anesteziye alındı. Kafa tüyleri tıraş edilen hayvanlar stereotaksik cihaza (Şekil 3.1) sabitlendi. Kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda 3 cm uzunluğunda bir insüzyonla açıldı. Sağ ve sol hemisfer üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra operasyon mikroskobu kullanılarak bregma (referans noktası) tespit edildi. Stereotaksik cihaz kullanılarak negatif ve pozitif elektrot yerleri (bregmadan 3 mm lateral, 4 mm rostral doğrultuda 1 delik (pozitif elektrot); Bregmadan 3 mm lateral, 4 mm kaudal doğrultuda 1 delik (negatif

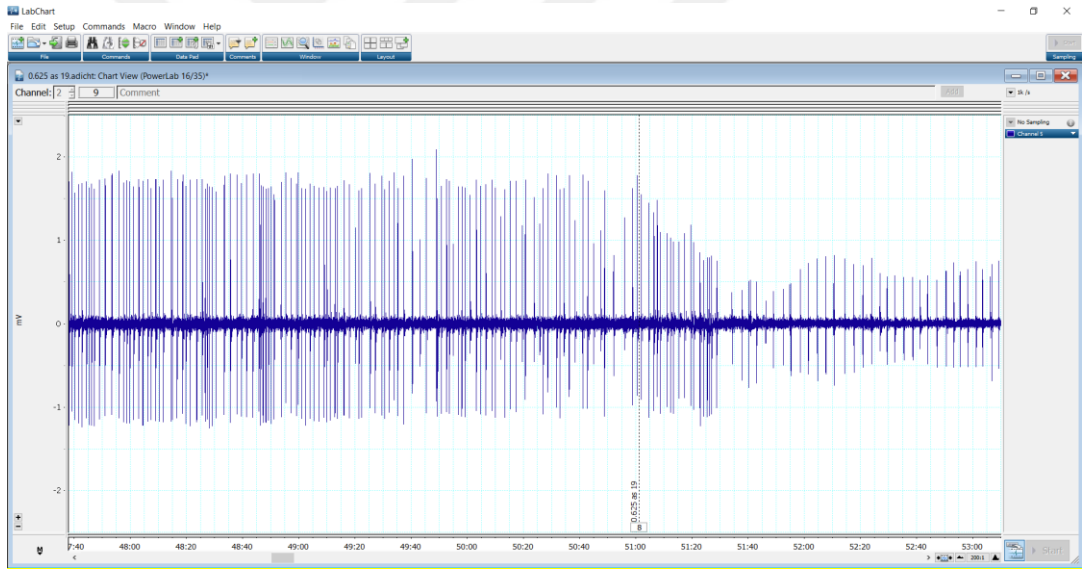
elektrot)); intraserebroventriküler (bregmanın 2 mm sol lateral, 1,2 mm kaudali) ve intrakortikal (bregmanın 1 mm sol lateral, 1 mm kaudali) enjeksiyon yerleri kemik üzerinde işaretlendi. Stereotaksik koordinatlar, Paxinos ve Watson'un sıçan beyin atlasından elde edildi (Paxinos ve Watson, 2007). İşaretlenen kemik 1 mm çapında ucu olan bir el drili ile duramatere ulaşınca kadar operasyon mikroskobu eşliğinde delindi. Negatif ve pozitif elektrot yerleri için hazırlanan deliklere 2 adet paslanmaz çelikten iletken vida yerleştirildi. Daha sonra bu vidalara iletken kablolar sarıldı. Bu kablolar ve ekartasyon için kullanılan mosquitoya yerleştirilen toprak bağlantı kablosu özel yapım bir dişi jak çıkışına bağlandı. Dişi jak çıkışına ise bir erkek jak girişi takılarak direk olarak Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı. Korteks yüzeyinden gelen ECoG kayıtları, Powerlab veri kazanım sisteminin bilgisayar bağlantısı aracılığıyla LabChart 7 programı kullanılarak online olarak kaydedildi (Şekil 3.2, 3.3). Deneyler sonucunda kaydedilen epileptiform aktivite offline olarak spike frekansı ve amplitüdü açısından analiz edildi. ECoG kayıtları, LabChart v7.3.8 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı kullanılarak birer dakikalık bölümlere ayrıldı. Dakika başına düşen spike (diken) sayısı ve ortalama amplitüdüleri (peak to peak) bu yazılımın özellikleri kullanılarak otomatik olarak hesaplatıldı. Kullanılan tüm deney hayvanlarından elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı ayrı yapıldı.



Şekil 3.1. Sıçan kafatası üzerine yerleştirilmiş bipolar elektrot



Şekil 3.2. Sıçan kafatası üzerine yerleştirilmiş bipolar elektrot, Powerlab veri kazanım sistemi ve LabChart v7.3.8 yazılımı



Şekil 3.3. Deney esnasında 500 IU Penisilin G enjeksiyonundan 30 dakika sonra 0,625 μ g AS 19 enjeksiyonu sırasında alınan kayıt örneği

5 dakikalık bazal aktivite kaydından sonra i.k. penisilin G enjeksiyonu ile epileptiform aktivite oluşturuldu. İ.k. penisilin enjeksiyonu kemik yüzeyinden 2,5 mm vertikal yönde, hamilton mikroenjektör ile 2,5 mikrolitre (μ l) hacimde gerçekleştirildi. Epileptiform aktivitenin ortalama olarak 2 dakika içinde başladığı gözlemlendi. 500 IU Penisilin G enjeksiyonundan 30 dk. sonra çalışılan deney grubuna göre AS 19, SB 269970 ve NNC 55-0396 i.s.v. olarak enjekte edildi. İ.s.v. enjeksiyon kemik yüzeyinden 4,2 mm vertikal yönde, Hamilton mikroenjektör ile 1

μl hacimde gerçekleştirildi. Enjeksiyon işleminden 2 dakika sonra enjektör çıkarıldı. ECoG kayıtları penisilin enjeksiyonundan itibaren 180 dakika boyunca alındı. Penisilin enjeksiyonunun sonrasında uygulanan maddelerden ilki penisilinden 30 dk. sonra, takip eden enjeksiyonlar da 5'er dk. arayla yapıldı. Deney süresince hayvanların vücut sıcaklığı $36-37.5^{\circ}\text{C}$ olacak biçimde feedback kontrollü ısıtıcı ile sabit tutuldu.

3.4. Deney grupları

3.4.1. Elektrofizyoloji (ECoG) grupları

1. Kontrol grubu (SF (2.5 μl) (i.k.))
2. Penisilin (500 IU, i.k.) grubu
3. Penisilin (500 IU, i.k.) grubu + DMSO (1 μl) (i.s.v.)
4. Penisilin (500 IU, i.k.) grubu + SF (1 μl) (i.k.)
5. Penisilin (500 IU i.k.) + AS 19 (0,3125 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
6. Penisilin (500 IU i.k.) + AS 19 (0,625 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
7. Penisilin (500 IU i.k.) + AS 19 (1,25 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
8. Penisilin (500 IU i.k.) + AS 19 (2,5 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
9. Penisilin (500 IU i.k.) + AS 19 (5 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu

Grupların elektrofizyolojik kayıtları offline olarak analiz edildi AS 19'un etkin dozu (0,625 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.), etkisiz dozu (0,3125 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) olarak tespit edildi.

10. Sadece etkin doz AS 19 (0,625 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
11. Penisilin (500 IU i.k.) + SB 269970 (0,3125 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
12. Penisilin (500 IU i.k.) + SB 269970 (0,625 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
13. Penisilin (500 IU i.k.) + SB 269970 (1,25 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
14. Penisilin (500 IU i.k.) + SB 269970 (2,5 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu
15. Penisilin (500 IU i.k.) + SB 269970 (5 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) grubu

Grupların elektrofizyolojik kayıtları offline olarak analiz edildi SB 269970'in etkin dozu (1,25 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.), etkisiz dozu (0,625 $\mu\text{g/sıçan}$, i.s.v.) olarak tespit edildi.

16. Sadece etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) grubu

17. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

18. Sadece etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

Doz çalışmaları tamamlandıktan sonra etkileşim çalışmalarına geçildi

19. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) grubu

20. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

21. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz (10 µg/ sıçan, i.k.) NNC 55-0396 grubu

22. Penisilin (500 IU i.k.) + etkisiz doz AS 19 (0,3125 µg/sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz (10 µg/ sıçan, i.k.) NNC 55-0396 grubu

23. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

24. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz (10 µg/ sıçan, i.k.) NNC 55-0396 grubu

25. Penisilin (500 IU i.k.) + etkisiz doz SB 269970 (0,625 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz (10 µg/ sıçan, i.k.) NNC 55-0396 grubu

26. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

27. Penisilin (500 IU i.k.) + etkisiz doz AS 19 (0,3125 µg/sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz SB 269970 (0,625 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz NNC 55-0396 (10 µg/ sıçan, i.k.) grubu

3.4.2. Biyokimyasal analiz grupları

Yukarıdaki elektrofizyoloji deney gruplarında epileptiform aktivitenin frekans ve amplitüd analizi yapıldıktan sonra; aşağıda yer alan biyokimyasal deney grupları tekrar oluşturuldu ve bu gruplarda etki görülen zaman aralıklarının kesişim süresinde (70. dakika) deney sonlandırıldı. Anestezi altındaki hayvanların kafası kesilerek sürekli oksijenlenen yapay beyin solüsyonu ((aCSF), içeriği (mM): NaCl, 124; KCl,

5; KH₂PO₄, 1.2; CaCl₂, 2.4; MgSO₄, 1.3; NaHCO₃, 26; glukoz, 10; HEPES, 10; pH 7.4 95% O₂ ve 5% CO₂ tabii tutularak) içerisinde beyinleri çıkarıldı. Beyinler çıkarıldıktan sonra beyincik, beyin sapı ve beyin yarımküreleri ayrıldı. Ayrıca, hayvanın kafası kesilmeden önce hayvandan intrakardiyak ponksiyonla 5 ml kan alındı. Kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Böylece her bir hayvandan biyokimyasal analiz için 5 ayrı numune oluşturuldu. Plazma hariç, çıkarılan numuneler önce sıvı azot tankına daldırıldı ve hızlı bir biçimde donmaları sağlandı. Numuneler doku parçalayıcı ile homojenize edildi ve fosfat tampon solüsyonu (PBS, 10 mM, pH 7.2) içerisine konuldu. Doku örnekleri +4 °C' de 220V da 1 dk boyunca sonikasyona tabii tutulduktan sonra -80 derece derin dondurucuda saklandı. Analiz gününde oda ısısında eritilen homojenatlar +4 °C' de 15000g de 5 dak santrifüj edildi ve süpernatantlar biyokimyasal analizler için kullanıldı. Biyokimyasal analiz için oluşturulan gruplar;

28. Kontrol Grubu (SF (2.5 µl) (i.k.))

29. Penisilin (500 IU, i.k.) grubu

30. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) grubu

31. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) grubu

32. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) grubu

33. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

34. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

35. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

36. Penisilin (500 IU i.k.) + etkin doz AS 19 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkin doz SB 269970 (1,25 µg/ sıçan, i.s.v.) + etkin doz NNC 55-0396 (30 µg/ sıçan, i.k.) grubu

37. Penisilin (500 IU i.k.) + etkisiz doz AS 19 (0,3125 µg/sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz SB 269970 (0,625 µg/sıçan, i.s.v.) + etkisiz doz NNC 55-0396 (10 µg/ sıçan, i.k.) grubu

3.4.2.1. Doku örneklerinde protein miktarının belirlenmesi

Doku homojenatlarındaki her bir numunenin protein miktarı Lowry ve arkadaşlarının oluşturmuş olduğu metot (1951) ile tespit edildi ve biyokimyasal değerler mg. protein başına olacak şekilde verildi. Lowry metodunun prensibine göre alkali şartlar altında peptid nitrojenleri bakır iyonlarını indirger (Cu^{+1}). Sonrasında ortama Folin-Ciocalteu'nun fenol reaktifi eklenmesiyle fosfotungstik ve fosfomolibdik asitler indirgenir sonuç olarak molibdenyum mavisi ve tungsten mavisi renkleri meydana gelir. UV spektrofotometrede çözeltilerin 650 nm'deki absorbans değerleri okunarak protein miktarları saptanır.

3.4.2.2. Lipid peroksidasyonu düzeylerinin belirlenmesi (MDA düzeyleri)

Doku ve serum örneklerinde MDA düzeyleri ticari kit (Sun-Red Bio Company, Cat. No.201-11-0157, Shanghai, China) ile çalışıldı. Deneyin prensibi N-methyl-2-phenylindole ile total MDA'nın reaksiyonu sonucu oluşan ürünün 450 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmesi esasına dayanmaktadır.

3.4.2.3. Süperoksit dismutaz düzeylerinin belirlenmesi

SOD düzeyleri, süper oksit radikalının nitro blue tetrazoliumu indirgeyip formazon oluşturarak mavi-mor renge dönüşmesi prensibine göre ölçülür. Bu renklerin absorbansı 450 nm'de ölçüldü. SOD enzim düzeyleri ticari kit (Sun-Red Bio Company, Cat. No.201-11-0169, Shanghai, China) kullanılarak çalışıldı.

3.4.2.4. Glutasyon düzeylerinin belirlenmesi

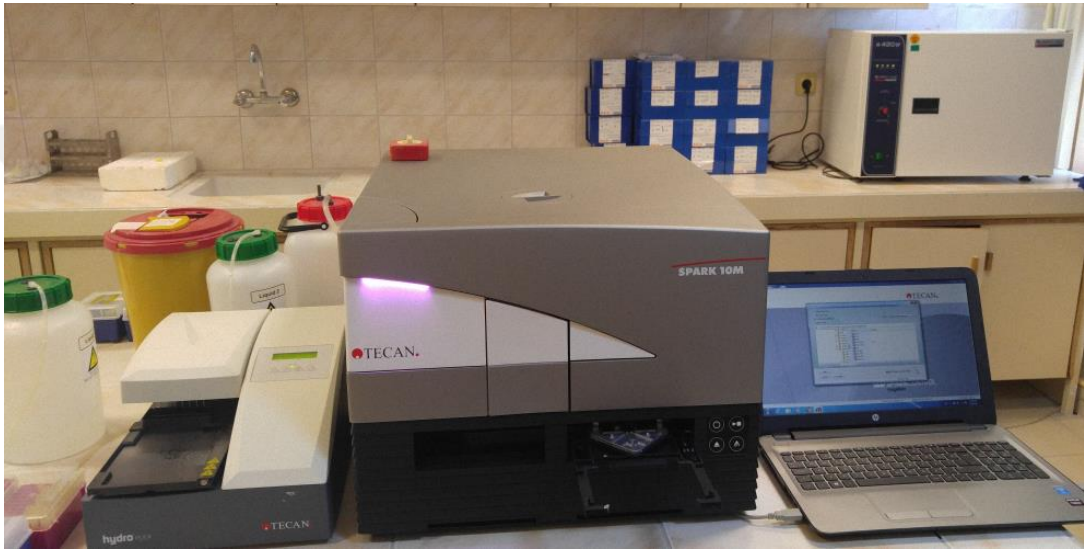
Glutasyon düzeylerinin belirlenmesi, proteinler perklorik asit ile çöktürüldükten sonra kromojenik disülfid 5-5'-ditiyobis-2 nitrobenzoik asit (DTNB, Ellman's reagent) ile SH gruplarının arasındaki değişim oranının 450 nm spektrofotometrede ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Glutasyon düzeyleri ticari kit (Sun-Red Bio Company, Cat. No.201-11-7122, Shanghai, China) kullanılarak çalışıldı.

3.4.2.5. Katalaz düzeylerinin belirlenmesi

Katalaz düzeylerinin belirlenmesi metodunun prensibi, optimal konsantrasyonda enzimin hidrojen peroksit ile metanol reaksiyonuna dayanmaktadır. Oluşan formaldehitin kromojen olan 4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol (Purpald) ile oluşturduğu rengin absorbansı 450 nm spektrofotometrede okunur.

CAT düzeyleri ticari kit (Sun-Red Bio Company, Cat. No.201-11-5106, Shanghai, China) kullanılarak çalışıldı.

ELISA okuma (Tecan Spark 10M, Tecan Group Ltd., Switzerland) (Şekil 3.4) işleminden sonra elde edilen spektrofotometrik veriler, microsoft excele aktarıldı. Standartlar kullanılarak formüller oluşturuldu. Spektrofotometrik veriler bu formüllere göre analiz edildi ve Lowry metodunda bulunan protein miktarına göre mg. protein cinsinden son veriler elde edildi. Her grup için elde edilen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Şekil 3.4. ELISA okuyucu, magellan yazılımı ve kit yıkayıcı

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtların tümü rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra, veriler IBM SPSS Statistics Version 21 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen verilerin normal dağılıma uyduğu belirlendikten sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesi amacıyla doz grupları için etkin dozun hesaplanmasında; SF ve DMSO'nun epileptiform aktiviteye etkisinin değerlendirilmesinde Post-Hoc Dunnett testi; etkileşim grupları için Post-Hoc Tukey testi uygulandı. Deney gruplarına ait değerler, grafik ve metin içerisinde ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmelerden elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in altında olan farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi. P değeri 0,01 in altında olan farklılıklar çok anlamlı olarak, p değeri 0,001' in altında olan farklılıklar ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tezde, seçici bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan AS 19 ve seçici bir 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB 269970'in penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi ve bu etkide seçici bir T tipi kalsiyum kanal blokeri olan NNC 55-0396'in rolü araştırıldı.

4.1. Epileptiform aktivitenin oluşturulması

Penisilin, yapısal olarak bir GABA_A reseptör antagonistidir. Beyin korteksine uygulandığında GABA inhibisyonunu ortadan kaldırır ve beynin esas eksitatör nörotransmitteri olan glutamatın uyarıcı etkisini baskın hale getirerek akut fokal epilepsi benzeri epileptik aktivitenin gelişmesine neden olur (Walden, vd., 1992; Marangoz, vd., 1994).

Penisilin modeli deneysel epilepsi, en sık kullanılan deneysel epilepsi modellerinden birisidir. Edmonds ve arkadaşlarına göre (1974) bu modelin avantajları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Penisilin, omurgalılar içinde balıktan insana kadar geniş bir yelpazede fokal nöbetlere neden olur.
- Nöbet tetikleme hızlıdır ve kolayca kaydedilir. Aktivite, uygulamadan sonraki ilk 15 dakika içinde başlar ve takip eden birkaç saat boyunca devam eder.
- Penisilin lokal uygulamasından sonra patomorfolojik değişiklikler nadiren bulunur.
- Nöbetin klinik belirtisinin odak noktası ve yoğunluğundan yayılan aktivite hızı, doğrudan uygulanan penisilin dozuna bağlıdır.
- Penisilin neden olduğu nöbetler antikonvülsanlara dirençli değildir.
- Uyarılmış epileptiform aktivite, penisilin uygulamasından 24 saat sonra tamamen kaybolur.

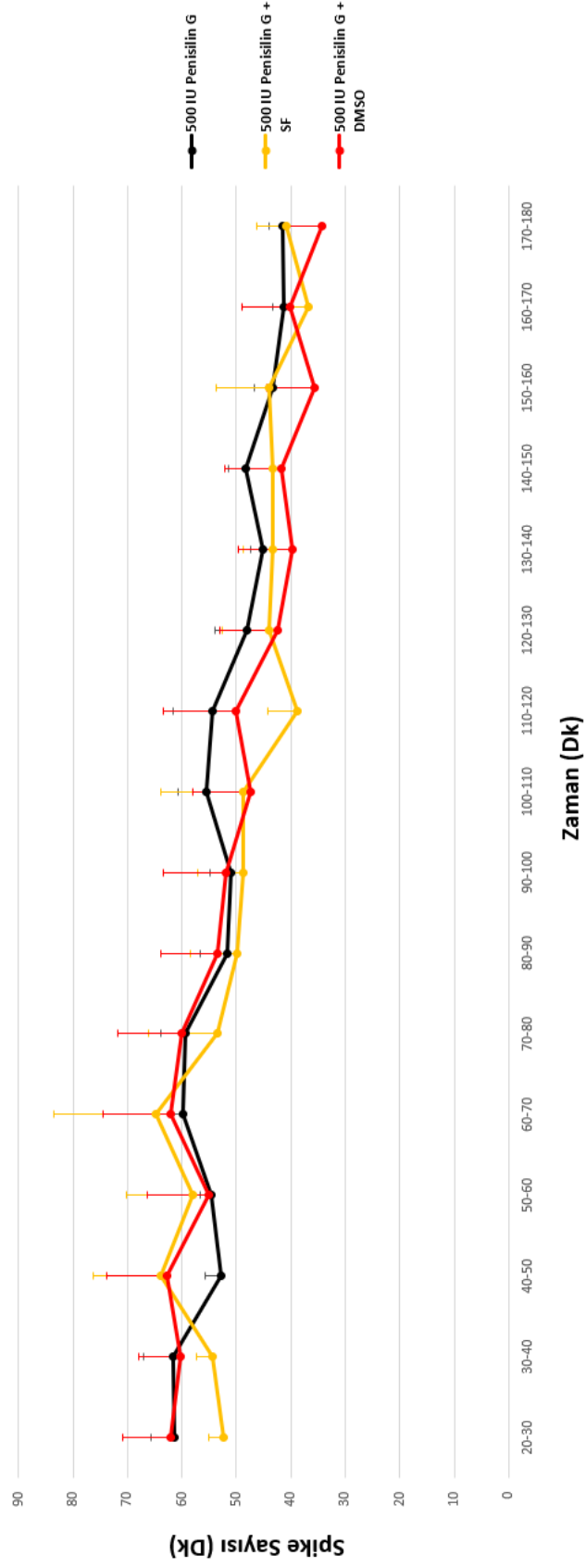
Penisilin G (500 IU, i.k.) verildikten sonra oluşan epileptiform aktivite, penisilin enjeksiyonunu takiben 2 dakika içerisinde ve ECoG kayıtlarında dikensi dalgalar şeklinde ortaya çıkmaktadır (Şekil 3.3, 4.3).

4.1.1. Elektrofizyolojik analiz

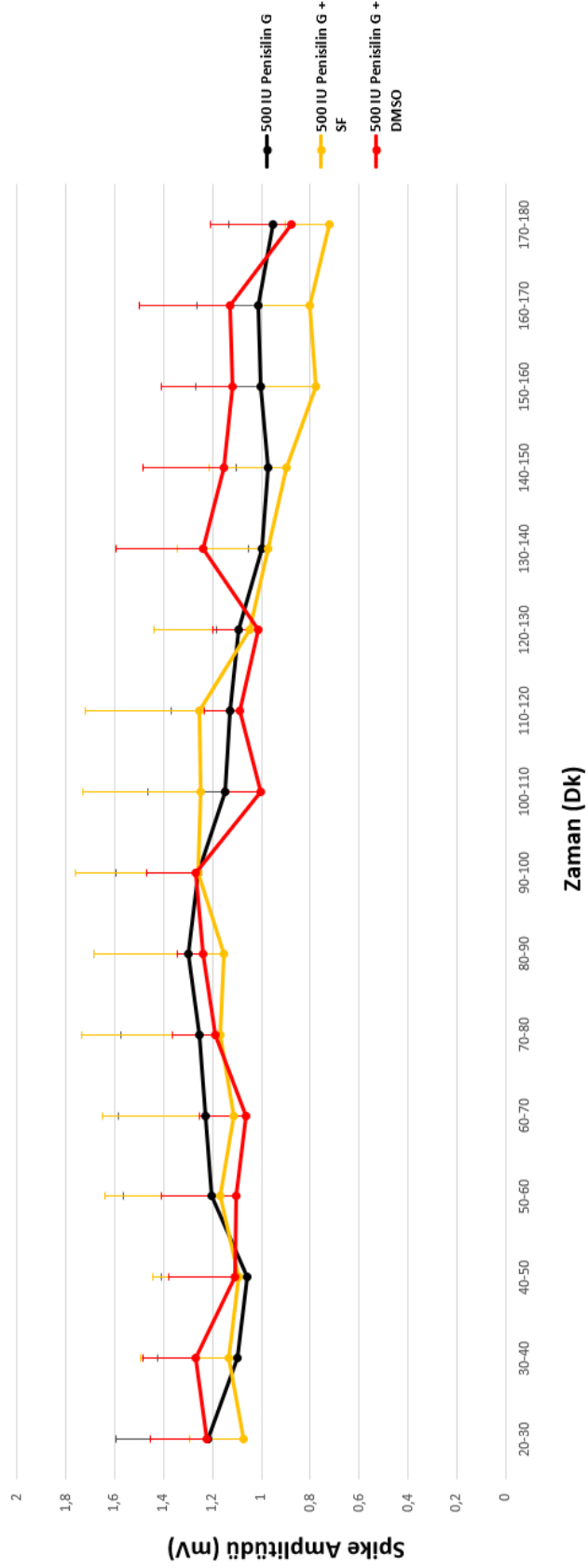
ECoG kayıtlarının toplam süresi, penisilin enjeksiyonundan itibaren 180 dakika olarak belirlendi. Bunun ilk 30 dakikası penisilin oluşturduğu epileptik aktivitenin kararlı düzeye ulaşması için gereken süre, diğer 150 dk. lık kısım ise deneyde kullanılan maddelerin değerlendirildiği süredir. Deney grupları arasında penisilin enjeksiyonundan sonraki 30 dakika içinde kaydedilen epileptik aktivitenin spike sayısı veya amplitüdü açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Yalnız penisilin G grubu için sadece penisilin G (500 IU, i.k.) verildi. Penisilin G + SF grubu için penisilin G (500 IU, i.k.) verildikten 30 dk sonra 2,5 µl SF i.k. olarak verildi. Penisilin G + DMSO grubu için penisilin G (500 IU, i.k.) verildikten 30 dk sonra 1 µl DMSO i.s.v. olarak verildi. Kontrol grupları (yalnız penisilin G, penisilin G + SF, penisilin G + DMSO) birbirleri arasında karşılaştırıldığında epileptiform aktivitenin spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.1-4.3) (Tablo 4.1, 4.2). Bu veriler literatürle paraleldir. Arslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (2014), penisilin modeli deneysel epilepside, penisilinden sonra verilen SF ve DMSO'nun epileptiform aktivitede etkisiz olduğunu gösterdiler. Doğan ve arkadaşları (2020) benzer şekilde WAG/Rij sıçanlarda, SF uygulamasının epileptik deşarjları etkilemediğini gösterdiler. Diğer bir çalışmada ratlarda pilokarpinle indüklenmiş status epileptikus modelinde DMSO'nun etkisiz olduğu gösterildi (Lin, vd., 2017).

Penisilin verilmeden tek başına uygulanan SF, 0,625 µg AS 19 (etkin doz), 1,25 µg SB 269970 (etkin doz), 30 µg NNC 55-0396 (etkin doz) gruplarından elde edilen kayıtlarda temel bazal aktivite gözlenmektedir (Şekil 4.4). Dikensi aktivite (spike) oluşmadığı için bu gruplarda amplitüd ya da frekanstan söz edilemez. Dolayısıyla epileptik aktivite oluşturulan deney gruplarıyla karşılaştırma yapılamamıştır.



Şekil 4.1. DMSO ve SF'in epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları \pm standard hata değerlerinin (SEM) grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 4.2. DMSO ve SF'in epileptiform aktivitenin spike amplitüdüne etkisi. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike amplitüd değerlerinin 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

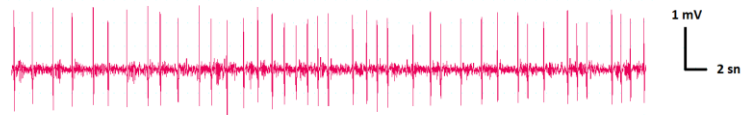
Tablo 4.1. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman \downarrow → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	500 IU Penisilin G + SF (Ort \pm SEM)	500 IU Penisilin G + DMSO (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	52,4 \pm 2,7	62,1 \pm 8,8
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	54,3 \pm 2,9	60,3 \pm 7,7
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	63,9 \pm 12,4	62,8 \pm 11,1
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	57,9 \pm 12,3	55 \pm 11,3
60-70 dk	59,7 \pm 2	64,7 \pm 18,7	62,2 \pm 12,3
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	53,4 \pm 12,6	60,1 \pm 11,7
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	49,9 \pm 8,5	53,5 \pm 10,3
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	48,6 \pm 8,4	51,8 \pm 11,7
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	48,7 \pm 15,2	47,4 \pm 10,7
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	38,8 \pm 5,4	50,1 \pm 13,3
120-130 dk	48 \pm 5,9	43,9 \pm 8,7	42,5 \pm 10,4
130-140 dk	45 \pm 2,3	43,2 \pm 5,6	39,8 \pm 10
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	43,4 \pm 4,6	41,7 \pm 10,6
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	44 \pm 9,8	35,7 \pm 8,6
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	36,7 \pm 3,4	40,1 \pm 9
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	40,8 \pm 5,4	34,3 \pm 6,9

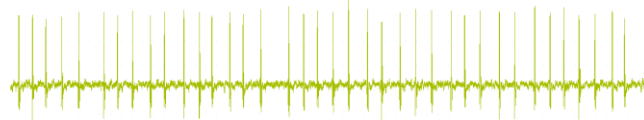
Tablo 4.2. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman \downarrow → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	500 IU Penisilin G + SF (Ort \pm SEM)	500 IU Penisilin G + DMSO (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,07 \pm 0,22	1,22 \pm 0,23
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,13 \pm 0,36	1,27 \pm 0,22
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,09 \pm 0,35	1,11 \pm 0,27
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,17 \pm 0,47	1,1 \pm 0,31
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,11 \pm 0,54	1,06 \pm 0,19
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,17 \pm 0,57	1,19 \pm 0,18
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,15 \pm 0,53	1,24 \pm 0,11
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,26 \pm 0,5	1,27 \pm 0,2
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	1,25 \pm 0,49	1,01 \pm 0,15
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1,26 \pm 0,46	1,09 \pm 0,15
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	1,05 \pm 0,39	1,01 \pm 0,19
130-140 dk	1 \pm 0,05	0,97 \pm 0,37	1,24 \pm 0,35
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	0,9 \pm 0,32	1,16 \pm 0,33
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,78 \pm 0,24	1,12 \pm 0,29
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	0,8 \pm 0,2	1,13 \pm 0,37
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	0,72 \pm 0,18	0,88 \pm 0,33

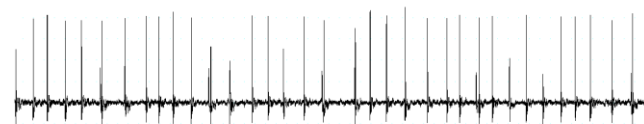
A) 500 IU Penisilin G + DMSO



B) 500 IU Penisilin G + SF

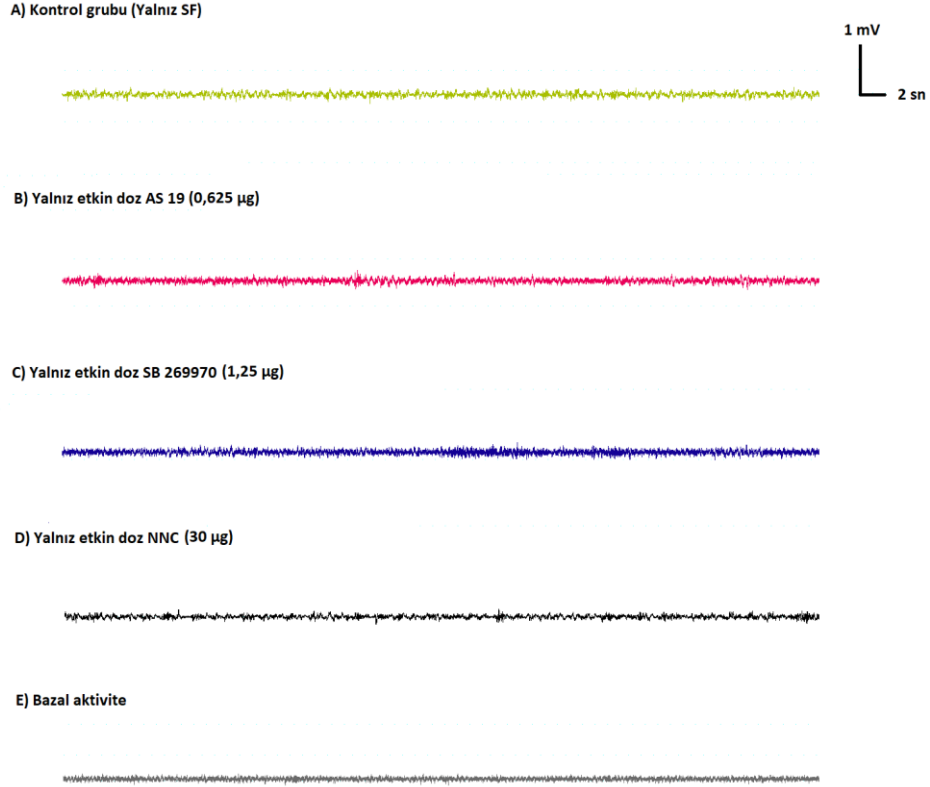


C) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.3. Penisilin G kontrol grubu, Penisilin G + SF grubu ve Penisilin G + DMSO gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrası temsil etmektedir.



Şekil 4.4. Penisilin verilmeden tek başına uygulanan SF, 0,625 µg AS 19 (etkin doz), 1,25 µg SB 269970 (etkin doz) ve 30 µg NNC 55-0396 (etkin doz) gruplarından ve hiçbir maddenin uygulanmadığı gruptan kaydedilen bazal aktivite grubundan elde edilen ECoG kayıtlarından örnek traseler

4.1.2. Biyokimyasal analiz

Oksidatif stres ve epilepsi arasındaki korelasyonun ilk deneysel kanıtları, 1989'da bir grup bilim insanının, hayvanlarda bikukulin uygulamasıyla artan SOD aktivitesi gösterdiğinde ortaya çıktı (Armstead, vd., 1989). O zamandan beri çalışmalar, hayvanlarda tekrarlayan nöbet aktivitesinin, artmış ROS üretimine neden olup olmadığını veya oksidatif hasarın, nöbet kaynaklı beyin hasarına katkıda bulunup bulunmadığını açıklamaya odaklanmıştır. (Méndez-Armenta, vd., 2014).

Deneysel epilepsi modelleriyle yapılan çalışmalar, epilepsi oluşumunda oksidatif stresin rolü olduğunu ortaya koymuştur (Ayyildiz, vd., 2007; Ferdinandusse, vd., 2013; Wang, vd., 2014; Kovac, vd., 2017). Diğer çalışmalarda ise epileptik nöbetlere neden olan nöronlarda, aşırı ve tekrarlayan deşarjları sonucu serbest radikal konsantrasyonunda artış meydana geldiği tespit edilmiştir (Rowley ve Patel, 2013; Méndez-Armenta, vd., 2014; Kovac, vd., 2014; Ryan, vd., 2014).

Çalışmamızda penisilinle oluşturulan epileptik aktivite, beyincik, beyin sapı ve sağ-sol hemisferde, MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artmasına neden oldu (Tablo 4.3) ($p < 0.05$). Bu artış beyincik, sağ ve sol hemisferde çok anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.01$); serumda MDA seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$). Bu verilerden şunu söyleyebiliriz ki beynin sol tarafında oluşturulan epileptik aktivite, beyin sapını, sağ hemsiferi ve serebellumu (sağ hemsiferi ve serebellumu, sol hemisferle benzer oranda) etkilemektedir. Bu veriler literatürde var olan bilgilerle uyumludur. PTZ ile oluşturulmuş tutuşmuş hayvanlarda yapılan bir çalışmada beyinde MDA seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (Reddy, vd., 2018). Başka bir çalışmada ise ilaçlara dirençli kompleks parsiyel epilepsili hastalarda sağlıklı insana oranla; MDA seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (Pedre, vd., 2018). Bruce ve Baudry (1995), kainik asit uygulamasından sonra yetişkin sıçanlarda erken dönemde MDA aktivitesinin arttığını geç dönemde ise azaldığını, yetişkin olmayan sıçanlarda ise MDA seviyesinin değişmediğini tespit etti.

Bu çalışmada penisilinle oluşturulan epileptik aktivite, ayrıca antioksidan enzimlerden olan CAT ve SOD değerlerini sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde azalttı ($p < 0,01$) (Tablo 4.3). Penisilin grubu SF grubuyla karşılaştırıldığında; beyincik, beyin sapı ve serumda CAT ve SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik oluşmadı ($p > 0,05$); bir diğer antioksidan enzim olan GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum ve sağ-sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.3). Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun serumda; CAT, SOD ve GSH miktarlarının ise serebellum, beyin sapı ve serumda değişmemesi, epileptiform aktivitenin beyinde olduğu ve yayılma mekanizmalarına bağlı bir durum olduğu sonucuna varılabilir.

Bölümümüzde daha önce yaptığımız bir çalışmada sıçanlarda penisilinle oluşturulan epilepside penisilin uygulanmayan sıçanlara oranla beyin, beyin sapı ve serebellumda MDA seviyeleri artmıştır. Ayrıca beyinde oksidatif stres parametrelerinden olan protein oksidasyonu (AOPP) miktarı artarken; antioksidanlardan olan GR, GPX ve CAT düzeyleri azalmış; GSH ve SOD değerleri değişmemiştir. Ek olarak beyin sapı ve serebellumda AOPP, GR, GPX, CAT, SOD ve GSH miktarları değişmemiştir (Arslan, vd., 2019).

Tablo 4.3. SF ve Penisilin kontrol gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama \pm SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 \pm 0,23	16,53 \pm 0,93	77,26 \pm 7,30	11,15 \pm 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 \pm 0,77 **	9,34 \pm 1,20 **	61,30 \pm 8,50	6,29 \pm 0,45 **
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 \pm 0,24	15,21 \pm 1,07	69,61 \pm 5,62	9,79 \pm 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 \pm 0,51 **	7,91 \pm 0,89 **	62,68 \pm 5,95	5,29 \pm 0,33 **
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 \pm 0,35	17,84 \pm 0,62	95,79 \pm 5,72	10,53 \pm 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 \pm 0,56 **	15,52 \pm 1,47	81,44 \pm 6,58	8,15 \pm 1,06
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 \pm 0,79	21,62 \pm 3,61	99,68 \pm 12,26	11,90 \pm 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 \pm 1,10 *	18,37 \pm 2,71	79,73 \pm 4,84	8,28 \pm 0,92
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 \pm 0,12	4,68 \pm 0,56	21,77 \pm 3,76	1,57 \pm 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 \pm 0,25	6,29 \pm 0,74	33,48 \pm 3,24	2,17 \pm 0,27

Literatürde epileptik hayvanlarda GSH, SOD ve CAT gibi oksidatif stres belirteçleri için elde edilen veriler birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar içermektedir. Temporal lob epilepsili hastalarda, SOD, CAT, lipid peroksidasyon belirteçlerinde artmış aktivite olduğu aksine GPX aktivitelerinin azaldığı bulunmuştur (Yis, vd., 2009). Öte yandan, çeşitli tiplerde nöbet aktivitesi gösteren çocuklarda ve bu çocuklar antiepileptik ilaçlarla 1 yıl tedavi edildikten sonra serum SOD ve GPX enzim miktarlarında bir farklılık görülmemiştir (Verrotti, vd., 2002). Penisilin modeli deneysel epilepside, epilepsili gerbillerde serum CAT ve GPX seviyesi azalırken, SOD seviyesi değişmemiştir (Cetinkaya, vd., 2018). Gunes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2009), çocuklarda febril nöbetlerden sonra serum glutatyon peroksidaz seviyesi artarken süperoksit dismutaz enzim seviyesi azalmıştır. Başka bir çalışmada kainik asitle indüklenmiş epilepside yetişkin sıçanlarda priform kortekste, dentat gyrusta, hipokampusun CA1 ve CA3 bölgesinde; SOD, GPX aktivitesinin arttığı yetişkin olmayan sıçanlarda ise herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (Bruce ve Baudry, 1995). PTZ ile oluşturulmuş tutuşmuş hayvanlarda beyinde GSH seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir (Reddy, vd., 2018). Pedre ve arkadaşlarının çalışmasında (2018), ilaçlara dirençli kompleks parsiyel epilepsili hastalarda, sağlıklı insana oranla; MDA seviyelerinin arttığı; oksidatif stres parametreleri olan 3-nitrotirosine (3-NT) ve 4-hydroxynoneal (4-HNE) seviyelerinin arttığı, NO ve ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) azaldığını;

antioksidanlardan SOD miktarının arttığını, vitamin C ve ürik asitin seviyelerinin azaldığını; glutatyon ve ileri düzey protein oksidasyonu ürünleri seviyelerinin ise değişmediği belirlenmiştir. Elektrikle oluşturulan status epileptikus modelinde zamana bağlı olarak GSH'ın azaldığı ve yine zamana bağlı olarak okside GSSG'in arttığı tespit edilmiştir (Pauletti, vd., 2019).

4.2. Doz çalışmaları

4.2.1. 5-HT₇ reseptörünün penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

4.2.1.1. 5-HT₇ reseptörü agonisti AS 19'un penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra seçici bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan AS 19 (0,3125; 0,625 ve 1,25 µg/sıçan, 1 µl intraserebroventriküler (i.s.v.)) 3 ayrı doz grubu şeklinde uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi.

4.2.1.1.1. Elektrofizyolojik analiz

4.2.1.1.1.1. AS 19'un 0,3125 µg dozdaki etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra AS 19, 0,3125 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. AS 19 (0,3125 µg) grubu ile penisilin kontrol grubu karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.5-4.7) (Tablo 4.4, 4.5).

4.2.1.1.1.2. AS 19'un 0,625 µg dozdaki etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra AS 19, 0,625 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. 0,625 µg AS 19 grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını 60 dk'dan itibaren deney sonuna kadar istatistiksel olarak çok anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0.01$). Bu azalma 90.-100. ve 140.-150. dakikalar arasında ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$) (Şekil 4.5, 4.7) (Tablo 4.4). 0,625 µg AS 19 grubu, spike amplitüd değerleri bakımından penisilin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.6, 4.7) (Tablo 4.5). Bu sonuçlara göre 0,625 µg'lık AS 19 dozu, etkin doz olarak kabul edildi.

4.2.1.1.1.3. AS 19'un 1,25 µg dozdaki etkisi

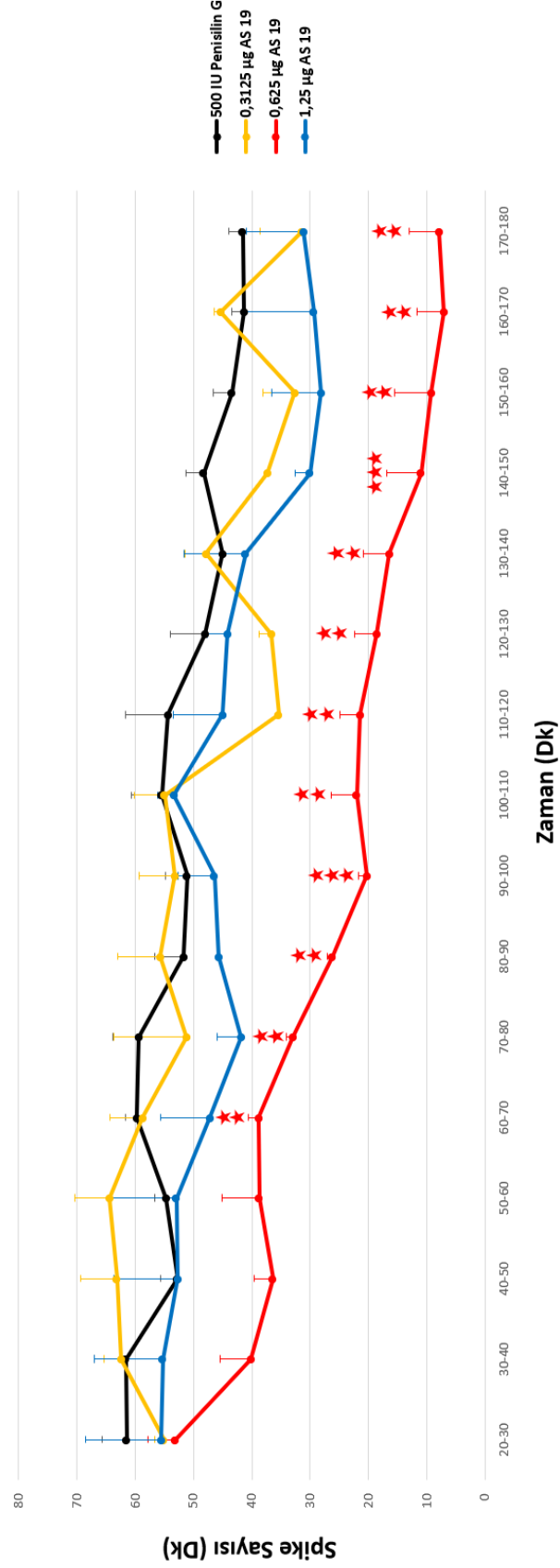
Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra AS 19, 1,25 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. AS 19 (1,25 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.5-4.7) (Tablo 4.4, 4.5).

Tablo 4.4. Penisilin G kontrol grubu ve AS 19 doz gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

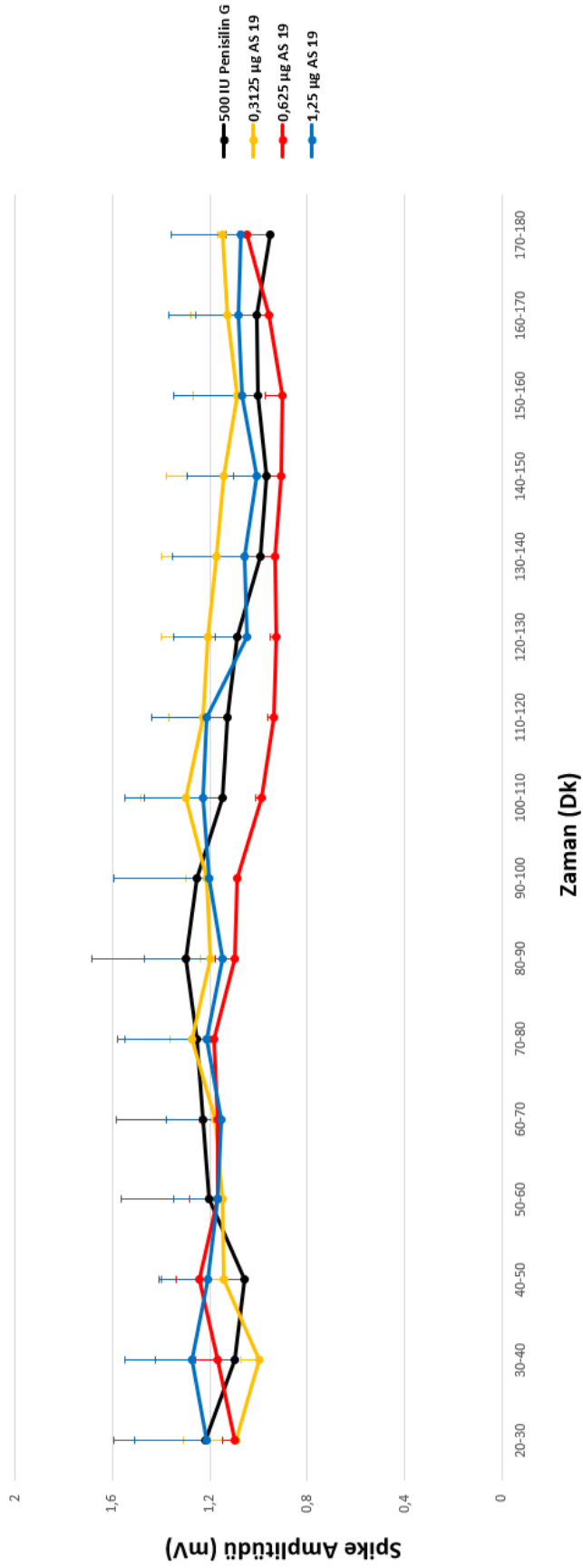
Zaman ∇ \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,3125 µg AS 19 (Ort \pm SEM)	0,625 µg AS 19 (Ort \pm SEM)	1,25 µg AS 19 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	55,2 \pm 1,5	53,1 \pm 4,8	55,6 \pm 13
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	62,4 \pm 2,9	40,2 \pm 5,3	55,3 \pm 11,9
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	63,1 \pm 6,3	36,4 \pm 3,1	52,7 \pm 10,9
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	64,4 \pm 6	38,7 \pm 6,3	52,9 \pm 11,2
60-70 dk	59,7 \pm 2	58,7 \pm 5,6	38,8 \pm 1,9	47,2 \pm 8,4
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	51,2 \pm 12,5	33 \pm 1,1	41,8 \pm 4,1
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	55,7 \pm 7,3	26,2 \pm 0,9	45,7 \pm 0,4
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	53,2 \pm 6,1	20,3 \pm 1,4	46,4 \pm 6,2
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	55 \pm 5,2	22,1 \pm 4,4	53,4 \pm 2,8
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	35,4 \pm 0,1	21,4 \pm 3,5	45 \pm 8,5
120-130 dk	48 \pm 5,9	36,7 \pm 2,1	18,6 \pm 3,8	44,2 \pm 3,5
130-140 dk	45 \pm 2,3	47,9 \pm 3,7	16,4 \pm 4,5	41,1 \pm 10,7
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	37,4 \pm 0,1	11 \pm 5,9	23,6 \pm 6,1
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	32,7 \pm 5,5	9,2 \pm 6,3	28,2 \pm 8,5
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	45,3 \pm 1,2	7,1 \pm 4,6	29,4 \pm 12,1
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	31,4 \pm 7,3	7,9 \pm 5,1	31,1 \pm 9,8

Tablo 4.5. Penisilin G kontrol grubu ve AS 19 doz gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

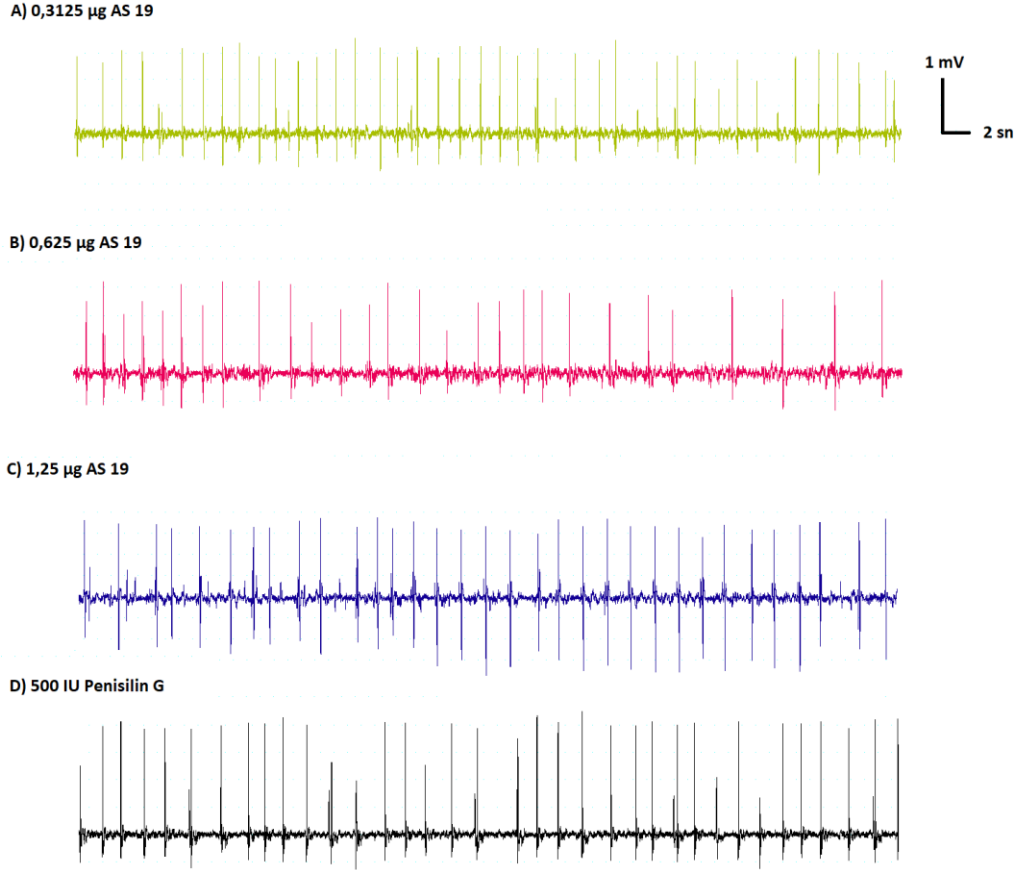
Zaman ∇ \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,3125 µg AS 19 (Ort \pm SEM)	0,625 µg AS 19 (Ort \pm SEM)	1,25 µg AS 19 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,1 \pm 0,22	1,1 \pm 0,05	1,22 \pm 0,29
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1 \pm 0,07	1,17 \pm 0,09	1,27 \pm 0,28
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,14 \pm 0,08	1,25 \pm 0,09	1,21 \pm 0,19
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,15 \pm 0,06	1,17 \pm 0,11	1,17 \pm 0,18
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,18 \pm 0,06	1,17 \pm 0,01	1,16 \pm 0,22
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,28 \pm 0,09	1,18 \pm 0,02	1,21 \pm 0,33
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,2 \pm 0,04	1,1 \pm 0,08	1,15 \pm 0,32
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,21 \pm 0,09	1,09 \pm 0,002	1,2 \pm 0,39
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	1,3 \pm 0,18	0,99 \pm 0,02	1,23 \pm 0,32
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1,23 \pm 0,14	0,93 \pm 0,03	1,21 \pm 0,22
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	1,21 \pm 0,19	0,93 \pm 0,03	1,05 \pm 0,3
130-140 dk	1 \pm 0,05	1,18 \pm 0,23	0,93 \pm 0,06	1,06 \pm 0,29
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	1,14 \pm 0,24	0,91 \pm 0,07	1,01 \pm 0,28
150-160 dk	1 \pm 0,26	1,09 \pm 0,18	0,9 \pm 0,07	1,07 \pm 0,28
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	1,13 \pm 0,15	0,95 \pm 0,06	1,09 \pm 0,28
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	1,15 \pm 0,02	1,05 \pm 0,03	1,08 \pm 0,29



Şekil 4.5. AS 19 doz gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. (★ = $p < 0.05$, ★★ = $p < 0.01$, ★★★ = $p < 0.001$)



Şekil 4.6. AS 19 doz gruplarının penisilitle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri



Şekil 4.7. AS 19 doz gruplarına ve penisilin kontrol grubuna ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.2.1.1.2. Biyokimyasal analiz

AS 19'un etkin doz grubu (0,625 µg) penisilin kontrol grubuyla kıyaslandığında beyincik ve sağ ve sol hemisferde, MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p < 0.05$) ve bu azalış beyincikte çok anlamlıydı ($p < 0.01$); beyin sapı ve serumda, MDA seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$); CAT, SOD ve GSH değerleri karşılaştırıldığında beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (etkin doz) (0,625 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* P<0,05, ** P<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05, ++ p<0,01)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
AS 19 (0,625 µg)	3,44 ± 0,35 +	12,95 ± 1,46	72,78 ± 11,06	7,73 ± 0,54
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
AS 19 (0,625 µg)	3,23 ± 0,24 +	12,58 ± 1,38	66,57 ± 3,84	7,92 ± 0,85
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
AS 19 (0,625 µg)	3,35 ± 0,58 ++	18,30 ± 2,36	93,72 ± 3,26	9,79 ± 0,43
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
AS 19 (0,625 µg)	7,40 ± 0,46	21,89 ± 2,71	77,87 ± 5,32	12,08 ± 0,74
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
AS 19 (0,625 µg)	2,14 ± 0,16	6,24 ± 0,58	21,39 ± 2,56	1,88 ± 0,25

4.2.1.2. 5-HT₇ reseptörü antagonisti SB 269970'in penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra seçici bir 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB 269970 (0,625; 1,25 ve 2,5 µg/sıçan, 1 µl intraserebroventriküler (i.s.v.)) 3 ayrı doz grubu şeklinde uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi.

4.2.1.2.1. Elektrofizyolojik analiz

4.2.1.2.1.1. SB 269970'in 0,625 µg dozdaki etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra SB 269970, 0,625 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. SB 269970 (0,625 µg) grubu ile penisilin kontrol grubu karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı (p>0.05) (Şekil 4.8-4.10) (Tablo 4.7, 4.8).

4.2.1.2.1.2. SB 269970'in 1,25 µg dozdaki etkisi

Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra SB 269970, 1,25 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. 1,25 µg SB 269970 grubu, penisilin kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını 40.-70. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdı ($p<0.05$). Bu artış 40.-60. dakikalar arasında çok anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.01$) (Şekil 4.8, 4.10) (Tablo 4.7). 1,25 µg SB 269970 grubu, penisilin kontrol grubu ile spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Şekil 4.9, 4.10) (Tablo 4.8). Bu sonuçlara göre 1,25 µg SB 269970 dozu, etkin doz olarak kabul edildi.

4.2.1.2.1.3. SB 269970'in 2,5 µg dozdaki etkisi

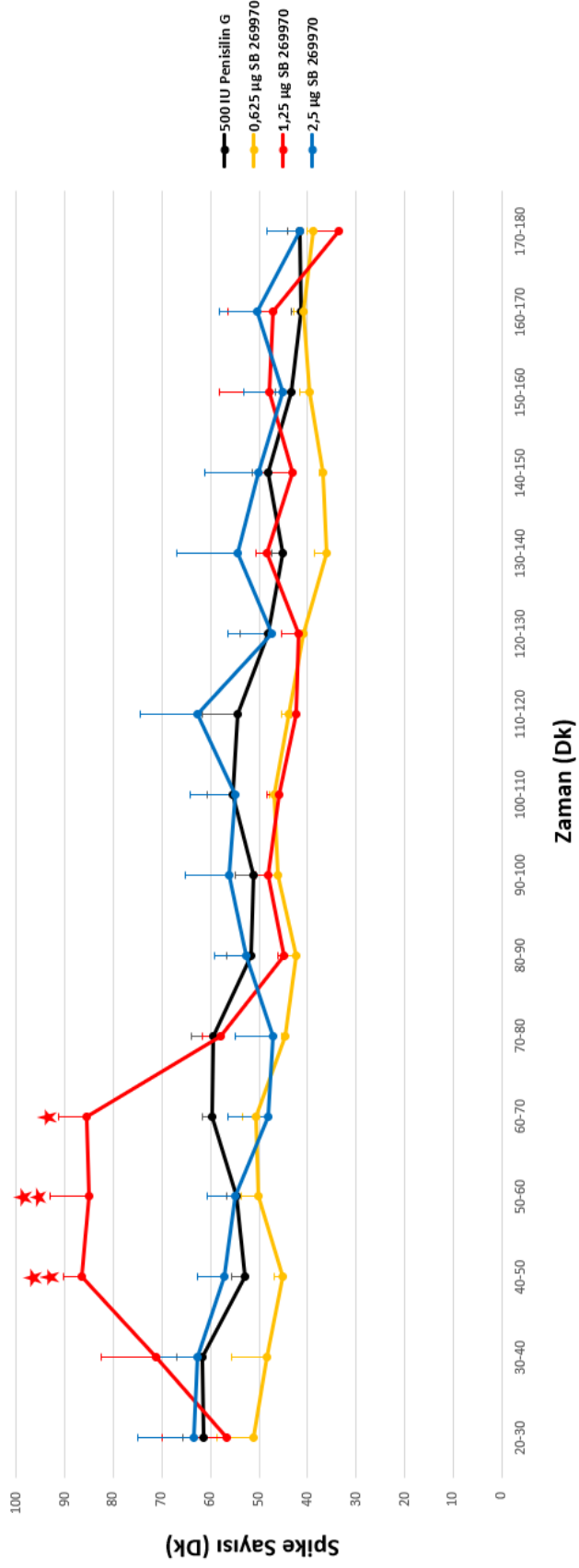
Penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra SB 269970, 2,5 µg/sıçan dozda i.s.v. olarak uygulandı. SB 269970 (2,5 µg) grubu ile penisilin kontrol grubu karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.8-4.10) (Tablo 4.7, 4.8).

Tablo 4.7. Penisilin G kontrol grubu ve SB 269970 doz gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

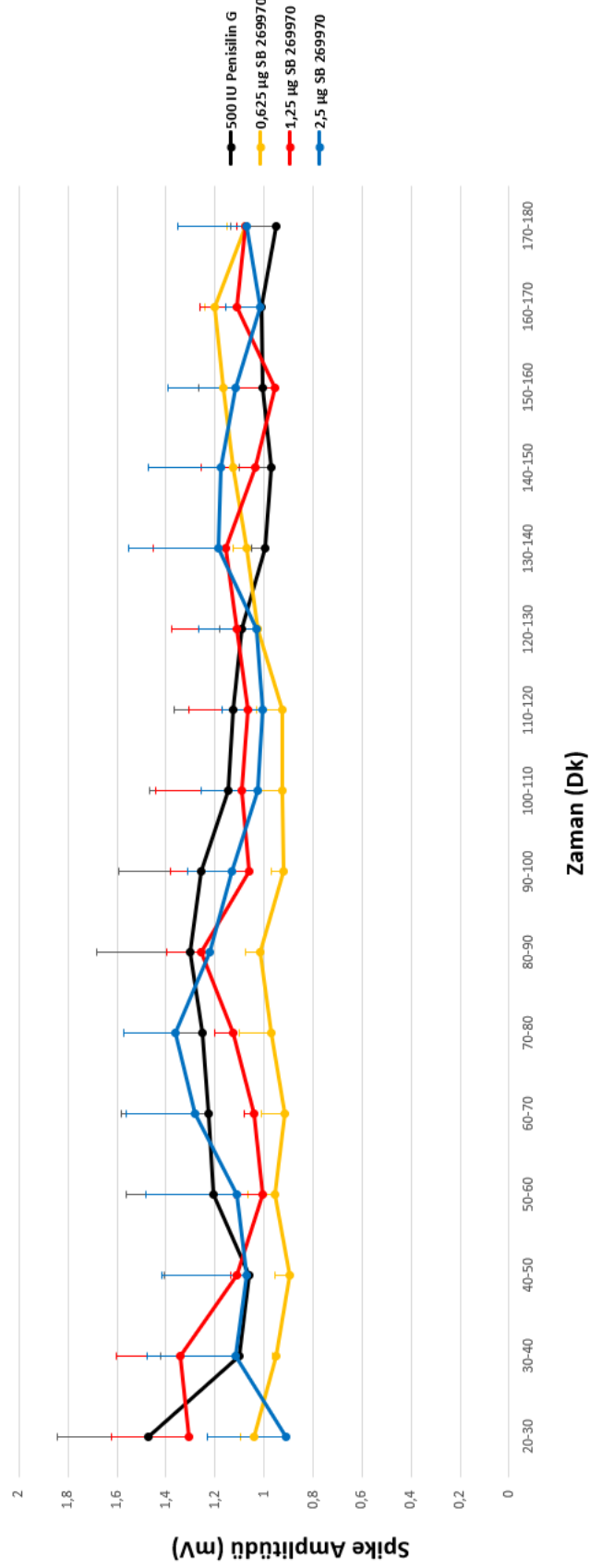
Zaman → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	0,625 µg SB 269970 (Ort ± SEM)	1,25 µg SB 269970 (Ort ± SEM)	2,5 µg SB 269970 (Ort ± SEM)
20-30 dk	61,5 ± 4,2	51,3 ± 7,5	56,7 ± 13,3	63,4 ± 11,6
30-40 dk	61,6 ± 5,5	48,5 ± 7,3	71,2 ± 11,2	62,6 ± 8,8
40-50 dk	52,8 ± 2,9	45,1 ± 1,8	86,4 ± 3,9	57,1 ± 5,7
50-60 dk	54,7 ± 1,9	50,1 ± 3,7	84,9 ± 8,1	55 ± 5,8
60-70 dk	59,7 ± 2	50,6 ± 2,7	85,6 ± 5,8	48,2 ± 8,3
70-80 dk	59,4 ± 4,5	44,6 ± 0,8	57,8 ± 4	47 ± 8
80-90 dk	51,7 ± 4,9	42,4 ± 2,5	44,8 ± 1,2	52,6 ± 6,5
90-100 dk	51,1 ± 3,8	46,2 ± 5,1	48 ± 2,7	56,1 ± 9,2
100-110 dk	55,4 ± 5,2	46,9 ± 1,1	45,9 ± 2,5	55 ± 9,3
110-120 dk	54,4 ± 7,3	43,8 ± 1,6	42,2 ± 1,2	62,7 ± 11,7
120-130 dk	48 ± 5,9	40,9 ± 1,4	41,9 ± 3,5	47,3 ± 9,2
130-140 dk	45 ± 2,3	36,2 ± 2,3	48,5 ± 2,3	54,5 ± 12,4
140-150 dk	48,2 ± 3,1	37 ± 0,8	43,1 ± 7,1	50,1 ± 11
150-160 dk	43,4 ± 3,2	39,5 ± 2	47,9 ± 10,3	45,1 ± 8,1
170-180 dk	41,3 ± 2,1	41 ± 2	47,2 ± 9,2	50,4 ± 7,8
170-180 dk	41,6 ± 2,5	38,9 ± 1,2	33,5 ± 5,2	41,6 ± 6,8

Tablo 4.8. Penisilin G kontrol grubu ve SB 269970 doz gruplarına ait spike amplitüdlерinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

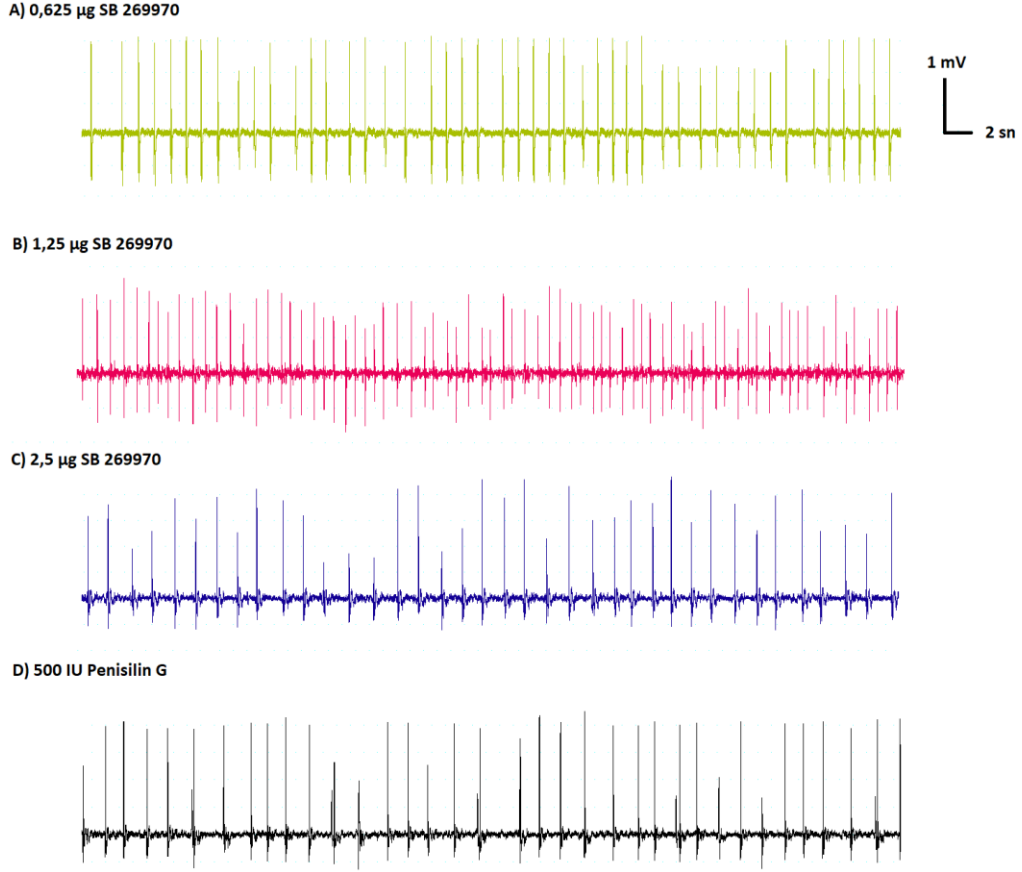
Zaman → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	0,625 µg SB 269970 (Ort ± SEM)	1,25 µg SB 269970 (Ort ± SEM)	2,5 µg SB 269970 (Ort ± SEM)
20-30 dk	1,22 ± 0,37	1,04 ± 0,05	1,31 ± 0,31	0,91 ± 0,32
30-40 dk	1,1 ± 0,32	0,95 ± 0,02	1,34 ± 0,26	1,12 ± 0,36
40-50 dk	1,06 ± 0,35	0,9 ± 0,06	1,11 ± 0,03	1,07 ± 0,34
50-60 dk	1,2 ± 0,36	0,96 ± 0,11	1,01 ± 0,11	1,11 ± 0,37
60-70 dk	1,23 ± 0,36	0,91 ± 0,1	1,04 ± 0,04	1,28 ± 0,28
70-80 dk	1,25 ± 0,32	0,97 ± 0,13	1,13 ± 0,08	1,36 ± 0,21
80-90 dk	1,3 ± 0,38	1,02 ± 0,06	1,26 ± 0,14	1,22 ± 0,04
90-100 dk	1,26 ± 0,34	0,92 ± 0,05	1,06 ± 0,32	1,13 ± 0,18
100-110 dk	1,15 ± 0,32	0,92 ± 0,1	1,09 ± 0,35	1,02 ± 0,23
110-120 dk	1,13 ± 0,24	0,92 ± 0,11	1,06 ± 0,24	1 ± 0,17
120-130 dk	1,09 ± 0,09	1,03 ± 0,07	1,11 ± 0,27	1,03 ± 0,24
130-140 dk	1 ± 0,05	1,07 ± 0,05	1,15 ± 0,3	1,19 ± 0,36
140-150 dk	0,97 ± 0,13	1,12 ± 0,01	1,03 ± 0,22	1,18 ± 0,29
150-160 dk	1 ± 0,26	1,17 ± 0,004	0,96 ± 0,21	1,12 ± 0,27
170-180 dk	1,01 ± 0,25	1,2 ± 0,04	1,11 ± 0,15	1,01 ± 0,14
170-180 dk	0,95 ± 0,18	1,08 ± 0,07	1,08 ± 0,03	1,07 ± 0,28



Şekil 4.8. SB 269970 doz gruplarının penisilininle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. (★ = $p < 0.05$, ★★ = $p < 0.01$)



Şekil 4.9. SB 269970 doz gruplarının penisiline oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri



Şekil 4.10. SB 269970 doz gruplarına ve penisilin kontrol grubuna ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.2.1.2.2. Biyokimyasal analiz

SB 269970'in etkin doz grubu (1,25 µg) penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA, CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Bu çalışmada, AS 19 antikonvulsan, SB 269970 ise prokonvulsan etki göstermiştir. SB 269970'in epileptik deşarjlar üzerine etki süresinin AS 19'un etki süresine göre sınırlı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni SB 269970'in yarılanma ömrünün kısa oluşu olabilir (Hagan, vd., 2000). Elde ettiğimiz sonuçlara göre 5-HT₇ reseptörünün epileptiform aktivite üzerine inhibe edici etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 4.9. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (etkin doz) (1,25 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 *
SB-269970 (1,25 µg)	6,40 ± 0,74	8,77 ± 1,15	54,23 ± 5,48	6,45 ± 0,80

SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 *	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,11 ± 0,40 *
SB-269970 (1,25 µg)	6,11 ± 0,79	8,72 ± 0,98	75,85 ± 8,19	4,96 ± 0,70

BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,46 ± 0,64 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
SB-269970 (1,25 µg)	6,75 ± 0,47	14,57 ± 1,74	77,48 ± 7,56	8,18 ± 1,12

BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
SB-269970 (1,25 µg)	11,46 ± 1,33	17,67 ± 3,20	67,40 ± 5,15	7,42 ± 0,80

SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
SB-269970 (1,25 µg)	2,48 ± 0,19	7,59 ± 1,18	41,97 ± 4,23	3,39 ± 0,34

Literatür incelendiğinde 5-HT₇ reseptörünün, epilepsiyle olan ilişkisini konu alan sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda 5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun antikonvulsan mı yoksa prokonvulsan mı olduğu net olarak anlaşılamamaktadır. Literatürdeki bu farklı sonuçlar şu nedenlere bağlı olabilir (Matthys, vd., 2011; Ciranna ve Catania, 2014; Panczyk, vd., 2015):

- 5-HT₇ reseptörleri agonistleri ve antagonistlerinin kısmen diğer serotonin reseptörlerine etkisi
- 5-HT₇ agonistlerin ve antagonistlerin normal etki yolları dışında farklı yollar üzerinden epileptiform aktiviteyi etkilemesi
- Farklı deneysel epilepsi modellerinin kullanılması
- Uygulanan biyoaktif maddelerin konsantrasyonu
- Epileptik maddelerin beyne uygulama bölgesinin farklı olması

5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun epileptiform aktivite üzerine prokonvulsan etki gösterdiğini savunan çalışmalara örnek olarak; 5-HT₇ reseptörünün epilepsiyle

ilişkinini konu alan ilk çalışmada farelerde 5-HT₇ reseptörü antagonistleri odyonejenik epilepsiye karşı koruyucu etki göstermiştir (Bourson, vd., 1997). Yang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2012), AS19, sıçanlarda pilokarpınle indüklenmiş temporal lob epilepsi modelinde, nöbet spike sayısını artırmıştır. Yine aynı çalışmada SB269970 nöbet spike sayısını azaltmıştır. Graf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2004), WAG/Rij sıçanlarda (genetiksel olarak absans epilepsili) selektif bir 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB-258719, SWD'lerin sayısını, kümülatif sürelerini ve paroksizma süre ortalamalarını azaltmıştır.

5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun epileptiform aktivite üzerine antikonvulsan etki gösterdiğini savunan çalışmalara örnek olarak; Witkin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2007), 5-HT₇ reseptör knockout fareler kullanılmıştır. Deneysel epilepsi modeli oluştururken 3 adet konvulsan ajan (PTZ, NMDA ve kokain) ve 3 adet konvulsif transkorneal sitümulasyon (tonik, klonik ve limbik nöbetler) uygulanmıştır. Elektroşokla oluşturulan klonik ve limbik nöbetlerde anlamlı farklılık oluşmazken tonik nöbetlerde knockout farelerde, normal farelere oranla nöbet eşiği düşük olarak bulunmuştur. NMDA modeli epilepside, knockout fareler ile normal fareler arasında farklılık bulunamamıştır. Kokainle oluşturulan deneysel epilepside knockout farelerde daha fazla miktarda nöbet oluşmuş ve nöbet sonucu ölümler görülmüştür. PTZ modeli deneysel epilepside knockout farelerde normal hayvanlara göre nöbet skoru yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca ED50 değeri knockout farelerde daha düşük olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada selektif bir 5-HT₇ agonisti olan AS 19, dravet sendromlu mutant zebra balıklarında epileptik beyin aktivitesini düşürerek antikonvulsif etki göstermiştir (Sourbron, vd., 2016). Pericic ve Strac (2007) güçlü bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan 5-CT'nin, koşu ve zıplama klonusuna (RB klonus), tonik arka bacak uzatmasına (THE) ve ölüme neden olan pikrotoksin ile oluşturulan nöbet eşiğini arttırdığını tespit etmiştir. Buna karşın selektif bir 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB 269970 etki oluşturmamış ancak 5-CT'nin antikonvulsif etkisini bloklamıştır (Pericic ve Strac, 2007). Bir diğer çalışmada 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₇ karışık antagonisti methysergide epileptiform aktivitenin spike frekansını arttırmıştır (Taskiran, vd., 2019).

5-HT₇ reseptörü aktivasyonunun epileptiform aktivite üzerine etki etmediğini savunan çalışmalar da vardır. AS 19, epilepsinin DBA/1 fare modelinde (SUDEP) (ses uyarımı ile uyarılır ve nöbetlere bağlı solunum durması (S-IRA) ile sonuçlanır)

(5-60 mg/kg) doz aralığında uygulanmış ancak nöbetle ilişkili davranışlar üzerinde etkisiz bulunmuştur. Yalnız en yüksek AS 19 dozu (60 mg/kg) toksik ve prokonvulsan etki gösterir çünkü akustik uyarılarla tetiklenmeden spontan nöbetler oluşturur (Faingold, vd., 2014). Bir diğer çalışmada 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB-258741'in farelerde maksimal elektroşok nöbet eşliğinde ve intravenöz PTZ testlerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Pouzet, 2002).

Elde ettiğimiz biyokimyasal bulgulara göre epileptik deşarjlar MDA seviyesini artırmaktadır. AS 19 epileptiform aktiviteyi azaltıcı bir etki göstermektedir. Bu nedenle MDA seviyelerinin azalması olası bir sonuçtur. Bu bulgu literatürle paraleldir. Ancak CAT, SOD ve GSH değerleri değişmemiştir ve bu veri literatür bilgisiyle çelişmektedir. Ancak literatürdeki veriler beyin dokusundan elde edilmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, AS 19'un beyinde başka yollar üzerinden oksidatif stresi baskılayabileceğini göstermektedir.

SB 269970'in etkin doz grubu (1,25 µg) penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA, CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde herhangi bir değişiklik görülmemiştir (p>0,05). Bu sonuca, SB 269970'in prokonvulsan etkisinin kısa süreli olması neden olmuş olabilir.

Cadirci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2017), AS 19, septik akciğer dokularında antioksidan enzim aktivitesini artırmıştır. Hem GSH hem de SOD seviyeleri, AS 19 uygulanan, CLP uygulamasıyla sepsis oluşturulmuş sıçan akciğerlerinde, AS 19 uygulanmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca septik sıçanlara AS 19 uygulaması, doku lipid peroksidasyonunun bir son ürünü olan 8-izoprostan (8-ISO) seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Bu sonuçlara karşın yine aynı çalışmada SB 269970, antioksidan seviyeleri ve 8-izoprostan seviyesi üzerine etki oluşturmamıştır. Bu bulgular AS 19'un akciğer dokusunda oksidatif stresi azalttığını düşündürmektedir. Bir başka deneysel çalışmada CCL4 ile farelerde oluşturulan karaciğer hasarında, CCL4 uygulanmayan farelere göre MDA değerlerinin arttığı; SOD ve GSH seviyeleri azaldığı tespit edilmiştir. CCL4 uygulanmış farelere spesifik bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan LP 44 verilmesiyle MDA değerlerinin anlamlı oranda azaldığı; SOD ve GSH değerlerinin ise anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada CCL4 uygulanan farelere SB 269970 verilmesiyle MDA, SOD ve GSH değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Polat, vd., 2017). Albayrak ve

arkadaşları (2013) sıçanlarda karragenanla indüklenen ödemde COX-1 ve COX-2 mRNA seviyelerinin arttığını ayrıca AS 19'un bu artışı baskıladığını buldular. Ayrıca bu çalışmada, AS 19, karragenan kaynaklı ödemde azalmış olan antioksidan enzim aktivitesini önemli ölçüde artırmıştır. Karragenan uygulanan hayvanlarda, AS 19 verilmeyenlere oranla hem GSH seviyeleri hem de SOD aktivitesi anlamlı derecede yükselmiştir. Ek olarak karragenan enjekte edilen sıçanlara AS 19 uygulaması, 8-ISO seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Benzer şekilde in vitro bir çalışmada glutamatla indüklenmiş hücresel toksisitesi olan hücrelerde glutamat uygulanmayan hücrelere göre MDA değerlerinin arttığı; SOD ve GSH seviyeleri azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca glutamat uygulanan hücrelere LP 44 verilmesiyle MDA değerlerinin anlamlı oranda azaldığı; SOD ve GSH değerlerinin ise anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada glutamat uygulanan hücrelere SB 269970 verilmesiyle MDA, SOD ve GSH değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Yuksel, vd., 2019). Bu bilgilerin aksini savunan örneklerde vardır. Örneğin bir çalışmada sıçanlarda bleomycinle (BLM) indüklenmiş idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) modelinde MDA değerlerinin arttığı; SOD, GSH ve CAT seviyelerinin azaldığı tespit edildi. BLM uygulanmış ratlara SB 269970 verilmesiyle MDA değerleri anlamlı olarak azalmış; SOD, GSH ve CAT seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (Tawfik ve Makary, 2017).

4.2.2. T-tipi kalsiyum iyon kanalı selektif antagonisti NNC 55-0396'nın penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepside seçici bir T tipi kalsiyum kanal blokeri olan NNC 55-0396'nın etkili (30 µg/sıçan, 1 µl intraserebroventriküler (i.s.v.)) ve etkisiz (10 µg/sıçan, 1 µl intraserebroventriküler (i.s.v.)) dozları için daha önce laboratuvarımızda yapılan çalışmalar referans alınmıştır (Arslan, 2019). Çalışmamızda penisilin G (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra NNC 55-0396 (30 µg/sıçan, 1 µl intraserebroventriküler (i.s.v.)) doz grubu şeklinde uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi.

4.2.2.1. Elektrofizyolojik analiz

30 µg NNC 55-0396 grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını 60.-140. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$). Bu azalma 90.-100. ve 130.-140. dakikalar arasında çok anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.01$) (Şekil 4.11, 4.13) (Tablo 4.10). 30 µg NNC 55-0396 grubu,

spike amplitüd değerleri bakımından penisilin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.12, 4.13) (Tablo 4.11). Sonuç olarak T tipi kalsiyum kanallarının selektif blokajı antikonvulsif etki göstermiştir. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumludur.

T tipi kalsiyum kanalları dokularda "ritim oluşturuucu" iyon kanallarıdır (Senatore, vd., 2014) ve epilepsi hastalığının patolojisinden sorumlu tutulmuşlardır (Cain, vd., 2018). T tipi kanalların inhibisyonuyla nöbetleri baskılamayı hedefleyen çeşitli antiepileptik ilaçlar mevcuttur (Broicher, 2007; Guan, vd., 2014). Metoksiasetil ester yan zincirinin başka ester gruplarıyla değiştirilmesiyle sentezlenen NNC 55-0396'nın sadece T tipi kalsiyum akımını blokladığı, diğer voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloklamadığı görülmüş ve selektif T tipi Ca kanal blokleri olarak belirlenmiştir (Huang, vd., 2004).

NNC 55-0396'nın penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede antikonvulsan etki gösterdiği bölümümüzde yapılan önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir (Alici, vd., 2015; Arslan, 2019). (GAERS) Genetik absans epilepsili sıçanlarda T tipi kalsiyum kanal blokerleri olan Z 941 ve Z 944, total nöbet süresini önemli ölçüde azaltmış ve yüksek dozda (30 mg / kg), nöbetleri neredeyse tamamen bastırmıştır (%85-90) (Tringham, vd., 2015). Bir başka çalışmada ise seçici bir T-tipi kalsiyum kanal antagonisti olan TTA-P2, elektrikle uyarılmış temporal lob epilepsili ratlarda mEC katman II yıldız nöronlarında ve kontrol nöronlarında, ateşleme frekanslarını düşürmüştü ve ayrıca TLE yıldızsı nöronlarda aksiyon potansiyelleri patlama ateşlemelerini azaltmıştır. Ek olarak aynı çalışmada kontrollere kıyasla Cav3.1 kanalı mRNA ekspresyonu neredeyse 3 kat artış göstermiş buna karşın Cav 3.2 veya Cav3.3 kanalı mRNA seviyeleri değişmemiştir (Nigam, vd., 2019).

CaV3 kanallarındaki mutasyonlar, T tipi kanalların ekspresyon seviyelerini ve fonksiyonel aktivitelerini artırır; bu da talamokortikal nöronlarda burst ateşlemelerin eşliğini düşürerek spontan ateşlemelerin oranını artırır (Vitko, 2005). Sonuç olarak bireylerde geçici olarak uyku benzeri durumlar oluşturan absans epilepsiyeye neden olur (Song, vd., 2004). Çocukluk absans epilepsisi ve diğer idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında CACNA1H (CaV3.2 kanalını kodlar) genlerinde bir dizi belirgin mutasyon bildirilmiştir (Heron, vd., 2004; 2007; Liang, vd., 2007). Yine benzer şekilde genetik jeneralize epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada 13 adet CACNA1G (CaV3.1 kanalını kodlar) gen mutasyonu saptanmıştır (Singh, vd., 2007).

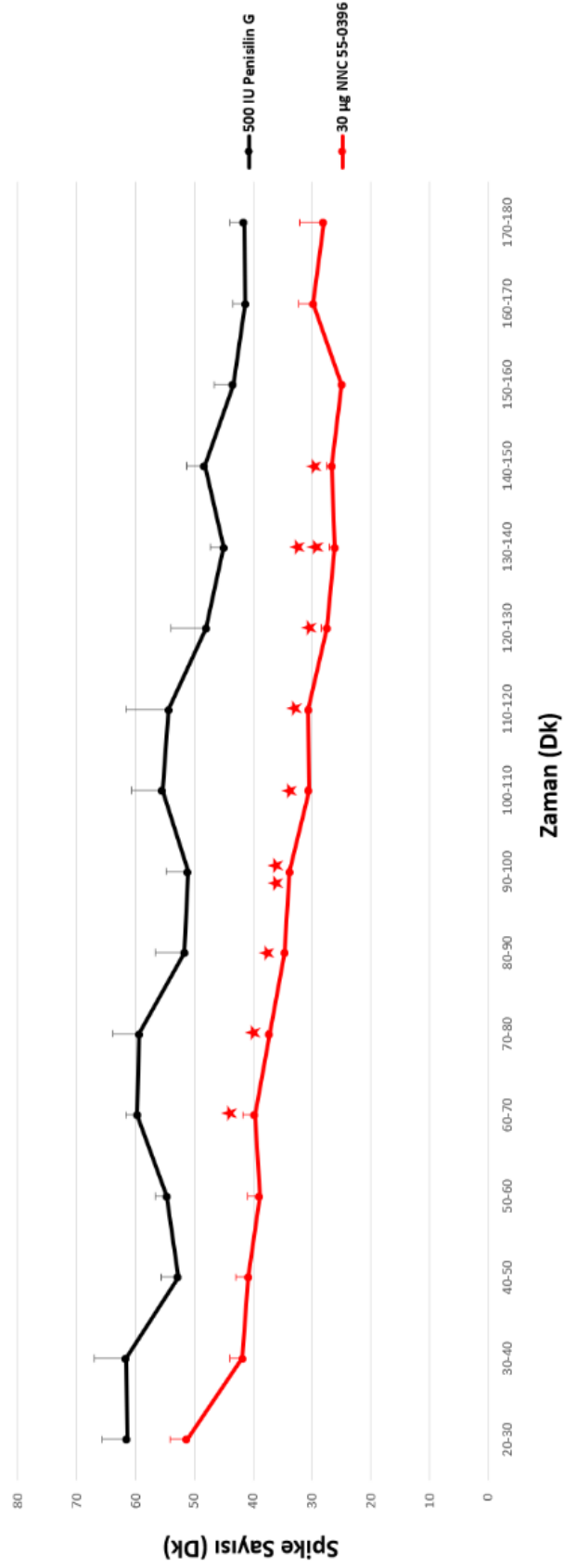
(GAERS) Genetik absans epilepsili sıçanlarda artmış T-tipi kalsiyum iletkenliği bildirilmiştir ve absans nöbet aktivitesinin genel gelişimi ile T-tipi kalsiyum iletkenliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Proft, vd., 2017). Yine aynı model epilepsili sıçanların retiküler talamik nükleusları, CaV3.2 kalsiyum kanal mutasyonlarına bağlı burst ateşleme aktivitesi ve SWD deşarjları sergiler. Bu hayvanlarda, CaV3.2 kanal ekspresyonunu sağlayan transkripsiyonu engelleyen maddelerin intratalamik enjeksiyonu sonucu burst ateşlemeler normale dönmüş, SWD total zaman ve nöbet süreleri anlamlı olarak azalmıştır (Cain, vd., 2018).

Tablo 4.10. Penisilin G kontrol grubu ve NNC 55-0396 etkin doz (30 µg) grubuna ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

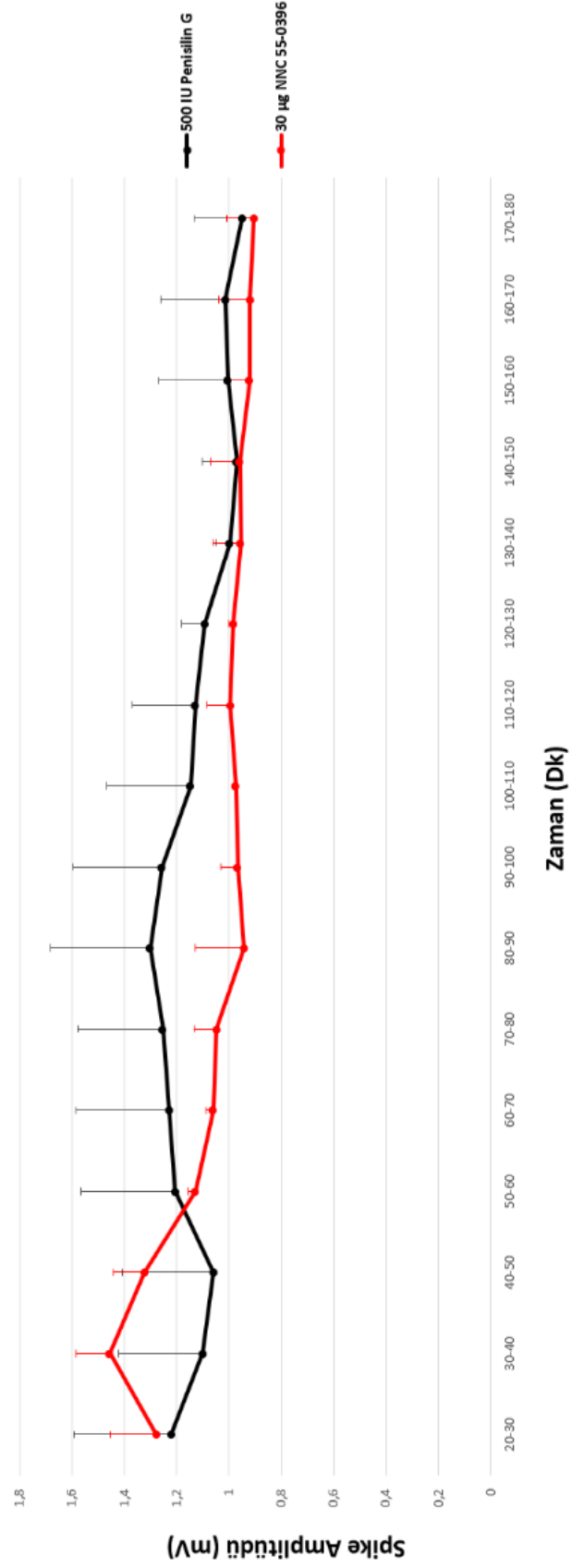
Zaman ↕ Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	30 µg NNC 55-0396 (Ort ± SEM)
20-30 dk	61,5 ± 4,2	51,3 ± 2,9
30-40 dk	61,6 ± 5,5	41,9 ± 2,2
40-50 dk	52,8 ± 2,9	40,8 ± 2,2
50-60 dk	54,7 ± 1,9	38,9 ± 2
60-70 dk	59,7 ± 2	39,7 ± 2
70-80 dk	59,4 ± 4,5	37,2 ± 0,4
80-90 dk	51,7 ± 4,9	34,6 ± 0,2
90-100 dk	51,1 ± 3,8	33,8 ± 0,3
100-110 dk	55,4 ± 5,2	30,5 ± 0,4
110-120 dk	54,4 ± 7,3	30,6 ± 0,3
120-130 dk	48 ± 5,9	27,4 ± 1
130-140 dk	45 ± 2,3	26,1 ± 0,9
140-150 dk	48,2 ± 3,1	26,6 ± 0,9
150-160 dk	43,4 ± 3,2	25 ± 0,3
170-180 dk	41,3 ± 2,1	29,8 ± 2,6
170-180 dk	41,6 ± 2,5	28 ± 4

Tablo 4.11. Penisilin G kontrol grubu ve NNC 55-0396 etkin doz (30 µg) grubuna ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

Zaman ↕ Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	30 µg NNC 55-0396 (Ort ± SEM)
20-30 dk	1,22 ± 0,37	1,28 ± 0,17
30-40 dk	1,1 ± 0,32	1,46 ± 0,13
40-50 dk	1,06 ± 0,35	1,32 ± 0,12
50-60 dk	1,2 ± 0,36	1,13 ± 0,03
60-70 dk	1,23 ± 0,36	1,06 ± 0,03
70-80 dk	1,25 ± 0,32	1,05 ± 0,09
80-90 dk	1,3 ± 0,38	0,94 ± 0,19
90-100 dk	1,26 ± 0,34	0,97 ± 0,07
100-110 dk	1,15 ± 0,32	0,97 ± 0,01
110-120 dk	1,13 ± 0,24	1 ± 0,09
120-130 dk	1,09 ± 0,09	0,98 ± 0,02
130-140 dk	1 ± 0,05	0,96 ± 0,11
140-150 dk	0,97 ± 0,13	0,96 ± 0,11
150-160 dk	1 ± 0,26	0,92 ± 0,09
170-180 dk	1,01 ± 0,25	0,92 ± 0,12
170-180 dk	0,95 ± 0,18	0,9 ± 0,1

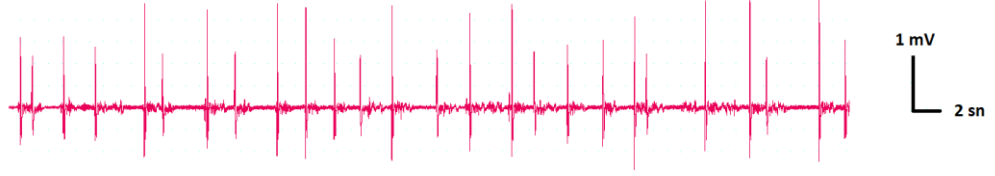


Şekil 4.11. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) grubunun penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları ± SEM değerleri. (* =p<0.05, ** =p<0.01)

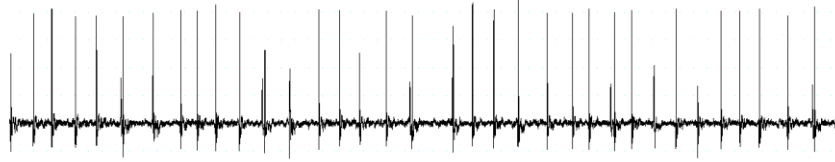


Şekil 4.12. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) grubunun penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları ± SEM değerleri

A) 30 µg NNC 55-0396 (Etkin doz)



B) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.13. NNC 55-0396 Etkin doz (30 µg) ve penisilin kontrol gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.2.2.2. Biyokimyasal analiz

NNC 55-0396'nın etkin doz grubu (30 µg) penisilin kontrol grubuyla kıyaslandığında sağ ve sol hemisferde, MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p < 0.05$); beyincik, beyin sapı ve serumda MDA seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$); CAT, SOD ve GSH değerleri karşılaştırıldığında beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.12).

Tezimizde elde ettiğimiz bulgulara göre NNC55-0396'nın antikonvulsan etkisi epileptik nöbetleri baskılamış buna bağlı olarak epileptik sıçanlarda artan MDA seviyeleri azalmıştır. Beyincik, beyin sapı ve serumda epileptik ratlara göre MDA seviyeleri bakımından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0,05$). Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunun uygulandığı sol korteksten fokal olarak başlar daha sonra tüm beyne yayılır. Yayılım mekanizmalarına bağlı olarak beyincik, beyin sapı ve serumda değişiklik görülmemiş olabilir. CAT, SOD ve GSH değerleri karşılaştırıldığında beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde herhangi bir değişiklik bulunamamıştır ($p > 0,05$). Bu veri mevcut literatürle açıklanamamaktadır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bölümümüzde yapmış olduğumuz bir diğer çalışmada NNC 55-0396 uygulaması, penisilinle oluşturulan epilepsiye bağlı olarak artmış MDA seviyelerini,

beyinde ve beyin sapında azaltmıştır; ancak serebellumda MDA seviyesi değişmemiştir. NNC 55-0396 uygulanan sıçanlarda ayrıca beyinde epileptik sıçanlarda artmış olan AOPP değerleri azalmış, azalmış olan GPX değerleri artmıştır. Serebellumda epileptik sıçanlara göre SOD, GSH, GPX ve CAT değerleri artmıştır. Beyin sapında ise epileptik sıçanlarda artmış olan AOPP, NNC 55-0396 uygulanan epileptik sıçanlarda dahada artmıştır. Ayrıca beyin sapında, NNC 55-0396 uygulanan epileptik sıçanlarda, SOD, GSH, GPX, CAT ve GR değerleri NNC 55-0396 uygulanmayan epileptik sıçanlara göre artmıştır (Arslan, vd., 2019).

Tek taraflı üreter tıkanıklığı oluşturulan farelerde SOD1 ekspresyonu azalmıştır. Bir T-tipi kalsiyum kanal blokleri olan efonidipin (EFP) uygulamasıyla renal SOD1 ekspresyonunda önemli bir artış olmuştur. Ayrıca bu çalışmada EFP uygulaması SOD2 değerini etkilememiştir. Ek olarak EFP, antioksidanlardan hem oksijenaz (HO-1) ve NADPH quinon oksidoreduktaz-1 (NQO-1) miktarlarını artırmıştır (Chung, vd., 2016). Kumfu ve arkadaşları (2012), efonidipin uygulamasının, talasemik farelerde karaciğer, kardiyak ve serum MDA seviyelerini azalttığını bulmuştur. Ozturk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2006), bir T-tipi kalsiyum kanal blokleri olan mibefradil, bağırsak iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş ratlarda, uygulanmış ve iskemiyle birlikte artmış olan MDA seviyelerini azaltmıştır. Ayrıca mibefradil iskemiyle azalmış olan CAT, GPX ve SOD seviyelerini arttırmıştır. Yine benzer bir çalışmada böbrekte iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş ratlarda mibefradil, iskemiyle birlikte artmış olan MDA seviyelerini azaltmıştır (Gezici, vd., 2009).

Tablo 4.12. SF, Penisilin kontrol ve NNC (etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
NNC (30 µg)	3,41 ± 0,44 +	9,50 ± 0,94	70,31 ± 5,70	8,45 ± 1,00

SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
NNC (30 µg)	3,41 ± 0,32 +	10,71 ± 1,34	77,85 ± 9,36	6,34 ± 0,59

BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
NNC (30 µg)	7,85 ± 1,00	23,50 ± 3,85	98,60 ± 11,47	11,18 ± 1,42

BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
NNC (30 µg)	11,30 ± 0,78	27,48 ± 2,93	81,11 ± 8,73	11,78 ± 0,74

SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
NNC (30 µg)	1,77 ± 0,17	4,18 ± 0,40	17,85 ± 3,98	1,43 ± 0,26

4.3. Etkileşim çalışmaları

4.3.1. 5-HT₇ reseptörü agonisti AS 19 ile 5-HT₇ reseptörü antagonisti SB 269970 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra SB 269970 (1,25 µg/sıçan, i.s.v.), SB 269970'ten 5 dk sonra da AS 19 (0.625 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

4.3.1.1. Elektrofizyolojik analiz

SB 269970 (1,25 µg) + AS 19 (0,625 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı, 70.-80., 100.-110. ve 130.-140. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05) (Şekil 4.14, 4.16) (Tablo 4.13); SB 269970 (1,25 µg) grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı 40.-80. ve 130.-140. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05). Bu azalış 50.-60. dakikalar arasında çok anlamlı (p<0.01), 60.-70. dakikalar arasında ileri derecede anlamlıydı (p<0.001) (Şekil 4.14, 4.16) (Tablo 4.13). Bu veri AS 19'un, SB 269970'in prokonvulsif etkisini blokladığını göstermektedir. Etkileşim grubu, AS 19 (0,625 µg) grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını 80.-100., 120.-130., 140.-150. ve 160.-180. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdı

($p < 0.05$) (Şekil 4.14, 4.16) (Tablo 4.13). Bu veri de SB 269970'in, AS 19'un etkisini kısmen blokladığını göstermektedir. SB 269970 (1,25 µg) + AS 19 (0,625 µg) grubu, SB 269970 (1,25 µg) grubu, AS 19 (0,625 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 4.15, 4.16) (Tablo 4.14).

Elde edilen bu veriler olası bir sonuçtur. Çünkü AS 19 ve SB 269970, 5-HT₇ reseptörü için selektiftir. AS 19, bu reseptörü aktiflerken SB 269970, bu reseptörü bloklamaktadır.

AS 19 ve SB 269970'in epileptiform aktivite üzerine kombine uygulandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Pericic ve Strac, pikrotoksin ile oluşturulan nöbetlerde güçlü bir 5-HT₇ reseptör agonisti olan 5-CT ile SB 269970'in etkileşimini çalışmış ve SB 269970'in 5-CT'nin antikonvulsif etkisini blokladığını göstermişlerdir (Pericic ve Strac, 2007).

Literatürde, AS 19 ve SB 269970'in epilepsi dışında kombine uygulandığı çalışmalar mevcuttur. SB 269970 uygulamasıyla mediyal prefrontal korteksten glutamat ve GABA çıkışındaki artış; AS 19 ile engellenmiştir. Ayrıca SB 269970, dorsal striatumda, dopamin, 5-HT, noradrenelin ve glutamat çıkışını arttırmıştır ancak AS 19, glutamat ve noradrenalin çıkışını engellemiştir (Huang, vd., 2018). Pérez-García ve arkadaşları (2006), ratlarda AS 19 ve SB 269970'i bellek üzerinde çalışmışlar ve AS 19'un hafızayı güçlendirdiğini ve 5-HT₇ reseptör mRNA ekspresyonunu arttırdığını ancak SB 269970'un, AS 19'un etkisini blokladığını gösterdiler. Bir diğer çalışmada sıçanlarda, AS 19, kısa süreli bellek oluşumunu engellerken uzun süreli bellek oluşumunu etkilememiştir. Yine aynı çalışmada SB 269970, kısa süreli ve uzun süreli bellek oluşumunu etkilememiştir. AS 19, SB 269970 ile kombine uygulandığında ise kısa süreli bellek oluşumu artarken uzun süreli bellek oluşumu engellenmiştir (Meneses, vd., 2008). Wang ve arkadaşları (2010) sıçanlarda trigeminal gangliyonlara unilateral elektrik uyarısıyla, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) seviyelerinin arttığını ve migren oluşumunun tetiklendiğini gösterdiler. SB 269970 uygulaması CGRP miktarını azaltırken AS 19 uygulaması CGRP miktarını değiştirmemiştir. AS 19 ve SB 269970 kombine uygulandığında AS 19, SB 269970'in etkisini bloklamıştır. Hoffman ve Mitchell (2011) ratlarda AS 19 ve SB 269970'i frenik sinirin motor fasilasyonunda çalıştılar. AS 19, uzun süreli kolaylaştırma sağlamıştır (>120 dk). AS 19'un bu etkisi SB

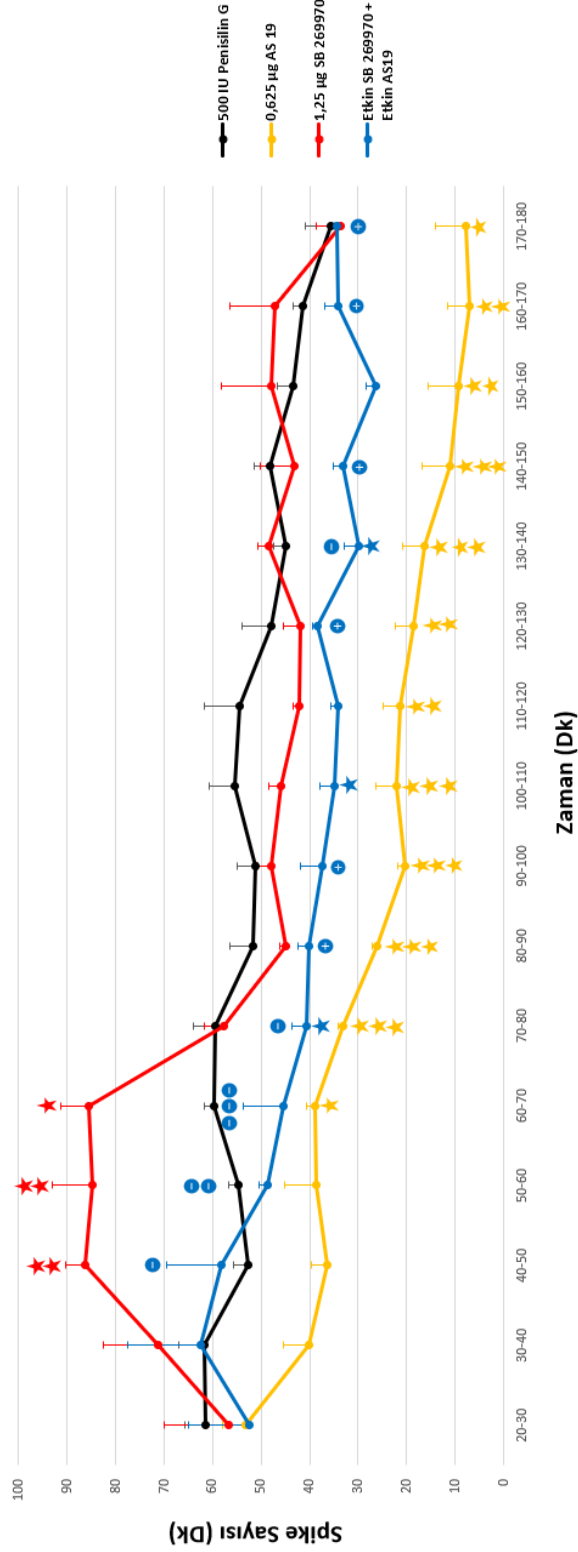
269970 ile kombinasyonunda bloke olmuştur. Yang ve arkadaşlarının çalışmasında (2014) sıçanlarda karragenan ile indüklenen allodinia modelinde AS 19'un antinosiseptif etkisi SB 269970 ile bloklanmıştır.

Tablo 4.13. SB 269970 (etkin doz), AS 19 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

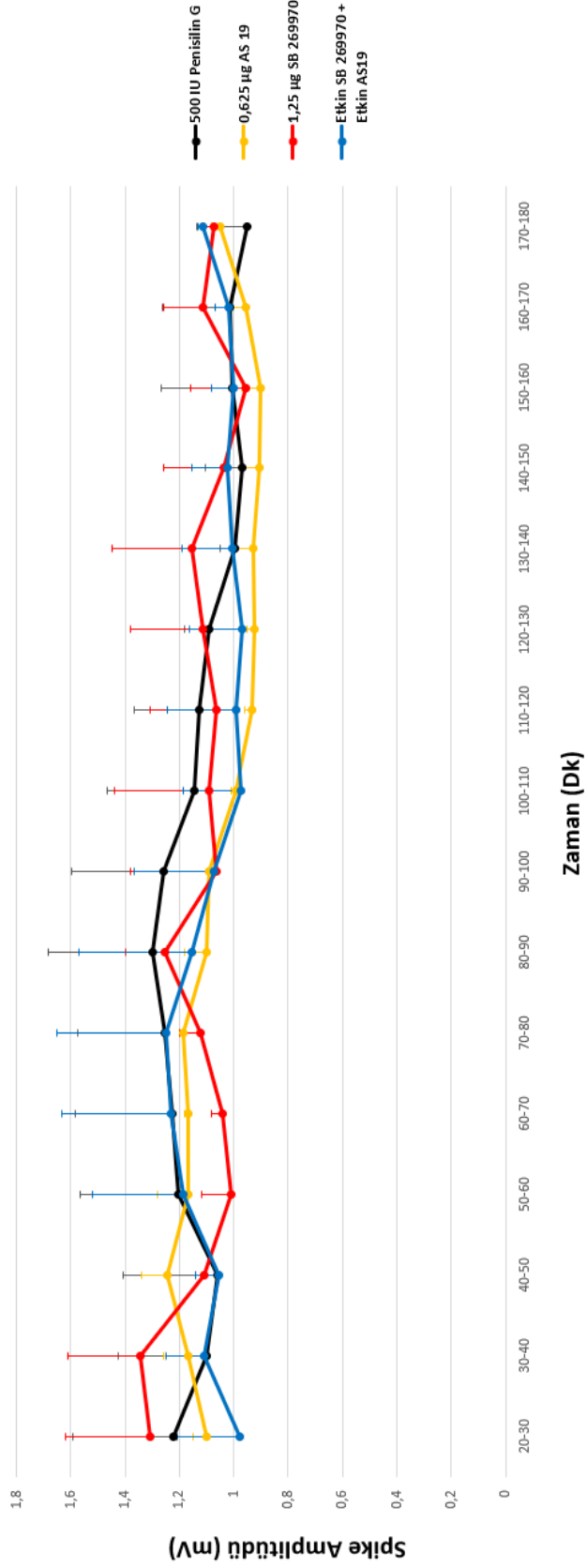
Zaman \downarrow Gruplar \rightarrow	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,625 μ g AS 19 (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin AS 19 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	53,1 \pm 4,8	56,7 \pm 13,3	52,5 \pm 12,4
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	40,2 \pm 5,3	71,2 \pm 11,2	62,5 \pm 14,9
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	36,4 \pm 3,1	86,4 \pm 3,9	58,1 \pm 11,3
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	38,7 \pm 6,3	84,9 \pm 8,1	48,7 \pm 1,7
60-70 dk	59,7 \pm 2	38,8 \pm 1,9	85,6 \pm 5,8	45,5 \pm 8,2
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	33 \pm 1,1	57,8 \pm 4	40,7 \pm 3
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	26,2 \pm 0,9	44,8 \pm 1,2	40,1 \pm 2,3
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	20,3 \pm 1,4	48 \pm 2,7	37,5 \pm 4,4
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	22,1 \pm 4,4	45,9 \pm 2,5	34,8 \pm 3,1
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	21,4 \pm 3,5	42,2 \pm 1,2	34,2 \pm 1,5
120-130 dk	48 \pm 5,9	18,6 \pm 3,8	41,9 \pm 3,5	38,3 \pm 1,1
130-140 dk	45 \pm 2,3	16,4 \pm 4,5	48,5 \pm 2,3	29,9 \pm 2,9
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	11 \pm 5,9	43,1 \pm 7,1	33 \pm 2,3
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	9,2 \pm 6,3	47,9 \pm 10,3	26,2 \pm 2
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	7,1 \pm 4,6	47,2 \pm 9,2	34,1 \pm 2,8
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	7,9 \pm 5,1	33,5 \pm 5,2	34,3 \pm 0,5

Tablo 4.14. SB 269970 (etkin doz), AS 19 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman \downarrow Gruplar \rightarrow	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,625 μ g AS 19 (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin AS 19 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,1 \pm 0,05	1,31 \pm 0,31	0,98 \pm 0,23
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,17 \pm 0,09	1,34 \pm 0,26	1,11 \pm 0,14
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,25 \pm 0,09	1,11 \pm 0,03	1,06 \pm 0,09
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,17 \pm 0,11	1,01 \pm 0,11	1,19 \pm 0,34
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,17 \pm 0,01	1,04 \pm 0,04	1,23 \pm 0,4
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,18 \pm 0,02	1,13 \pm 0,08	1,25 \pm 0,4
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,1 \pm 0,08	1,26 \pm 0,14	1,15 \pm 0,41
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,09 \pm 0,002	1,06 \pm 0,32	1,08 \pm 0,29
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	0,99 \pm 0,02	1,09 \pm 0,35	0,98 \pm 0,21
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	0,93 \pm 0,03	1,06 \pm 0,24	0,99 \pm 0,25
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	0,93 \pm 0,03	1,11 \pm 0,27	0,97 \pm 0,19
130-140 dk	1 \pm 0,05	0,93 \pm 0,06	1,15 \pm 0,3	1 \pm 0,19
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	0,91 \pm 0,07	1,03 \pm 0,22	1,03 \pm 0,13
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,9 \pm 0,07	0,96 \pm 0,21	1 \pm 0,08
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	0,95 \pm 0,06	1,11 \pm 0,15	1,02 \pm 0,05
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	1,05 \pm 0,03	1,08 \pm 0,03	1,11 \pm 0,02

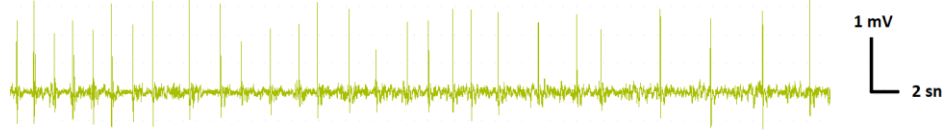


Şekil 4.14. SB 269970 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (★=p<0.05, ★★=p<0.01, ★★ ★=p<0.001). Grupların, AS 19 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (⊕=p<0.05). Grupların, SB 269970 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (⊖=p<0.05, ⊖ ⊖=p<0.01, ⊖ ⊖ ⊖=p<0.001)

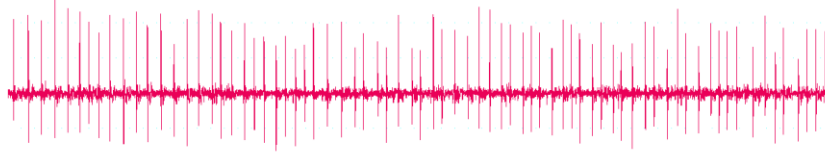


Şekil 4.15. SB 269970 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri

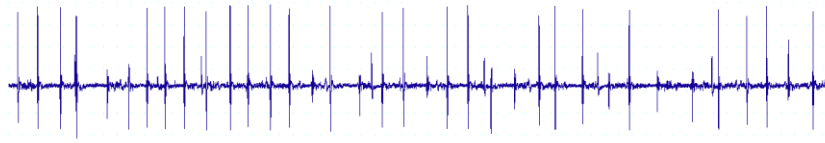
A) 0,625 µg AS 19 (Etkin doz)



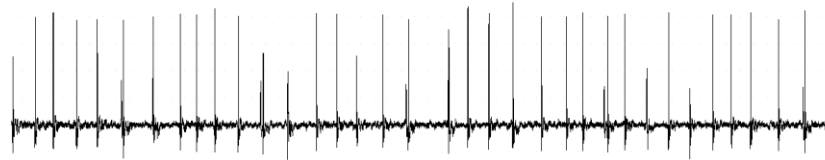
B) 1,25 µg SB 269970 (Etkin doz)



C) Etkin doz SB 269970 + Etkin doz AS 19



D) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.16. Penisilin kontrol, SB 269970 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.1.2. Biyokimyasal analiz

SB 269970 (1,25 µg) + AS 19 (0,625 µg) grubu penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA, CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.15). AS 19, epileptik hayvanlarda beyinde ve serebellumda MDA değerlerini azaltmıştır. SB 267090, biyokimyasal parametreler bakımından etkisiz olsada, AS 19'un bağlanarak etkisini göstereceği reseptörü blokladığı için etkileşim grubunun MDA değerlerinde epileptik hayvanlara göre bir değişiklik oluşmamıştır.

Tablo 4.15. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (etkin doz) (1,25 µg) + AS 19 (etkin doz) (0,625 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
AS 19 + SB-269970	5,32 ± 0,80	10,69 ± 1,72	63,29 ± 8,64	7,78 ± 0,75
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
AS 19 + SB-269970	4,61 ± 0,53	10,09 ± 1,31	76,83 ± 10,52	7,01 ± 1,02
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
AS 19 + SB-269970	5,26 ± 0,71	15,64 ± 1,04	74,04 ± 4,40	9,35 ± 1,57
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
AS 19 + SB-269970	7,88 ± 1,04	14,12 ± 1,32	73,94 ± 13,88	7,01 ± 0,59
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
AS 19 + SB-269970	1,98 ± 0,09	5,28 ± 0,43	29,17 ± 5,95	1,95 ± 0,13

4.3.2 5-HT₇ reseptörü ile T-tipi kalsiyum kanalı ilişkisinin epileptiform aktiviteye etkisi

4.3.2.1. 5-HT₇ reseptörleri agonisti AS 19 ile T-tipi kalsiyum iyon kanalı antagonisti NNC 55-0396 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi

4.3.2.1.1. AS 19 (etkin doz) ve NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra AS 19 (0.625 µg/sıçan, i.s.v), AS 19'dan 5 dk sonra da NNC 55-0396 (30 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

4.3.2.1.1.1. Elektrofizyolojik analiz

AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı, 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.001) (Şekil 4.17, 4.19) (Tablo 4.16); NNC 55-0396 (30 µg) grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05). Bu azalış istatistiksel olarak 60.-70., 80.-100., 130.-140. ve 160.-

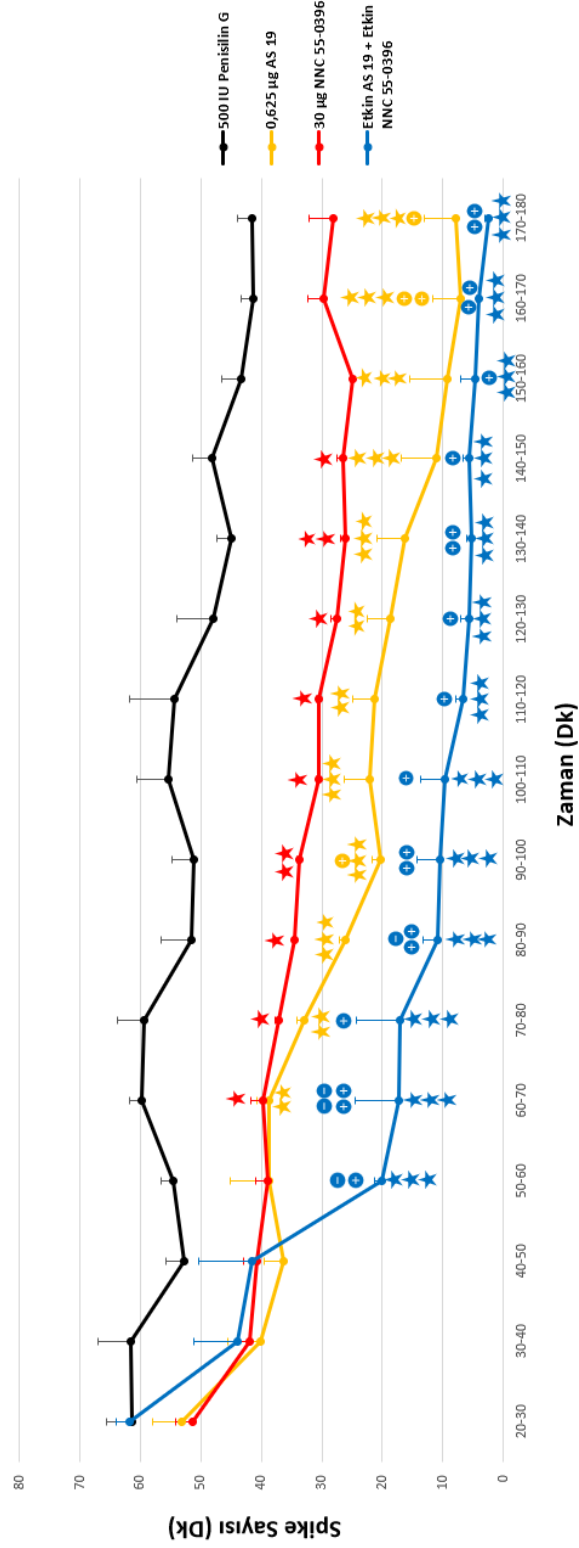
180. dakikalar arasında istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 4.17, 4.19) (Tablo 4.16); AS 19 (0,625 µg) grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı 50.-70. ve 80.-90. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0.05$). Bu azalış 60.-70. dakikalar arasında istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0.01$) (Şekil 4.17, 4.19) (Tablo 4.16). Bu bulgulara göre AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombinasyonunun AS 19 ve NNC 55-0396'nın yalnız başına uygulamalarından daha fazla antikonvulsif etki oluşturduğu söylenebilir. AS 19 (0,625 µg) grubuyla, NNC 55-0396 (30 µg) grubu spike sayısı bakımından karşılaştırıldığında AS 19 (0,625 µg) grubu spike sayısını NNC 55-0396 (30 µg) grubuna göre 90.-100 ve 160.-180. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0.05$). Bu azalış 160.-170. dakikalar arasında çok anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.01$) (Şekil 4.17, 4.19) (Tablo 4.16). Bu veri AS 19'un antikonvulsif etkisinin NNC 55-0396'ya göre daha fazla olduğunu göstermektedir. AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, AS 19 (0,625 µg) grubu, NNC 55-0396 (30 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.18, 4.19) (Tablo 4.17). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombine edildiğinde birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiği ve antikonvulsan etkiyi arttırdığı söylenebilir.

Tablo 4.16. NNC 55-0396 (etkin doz), AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

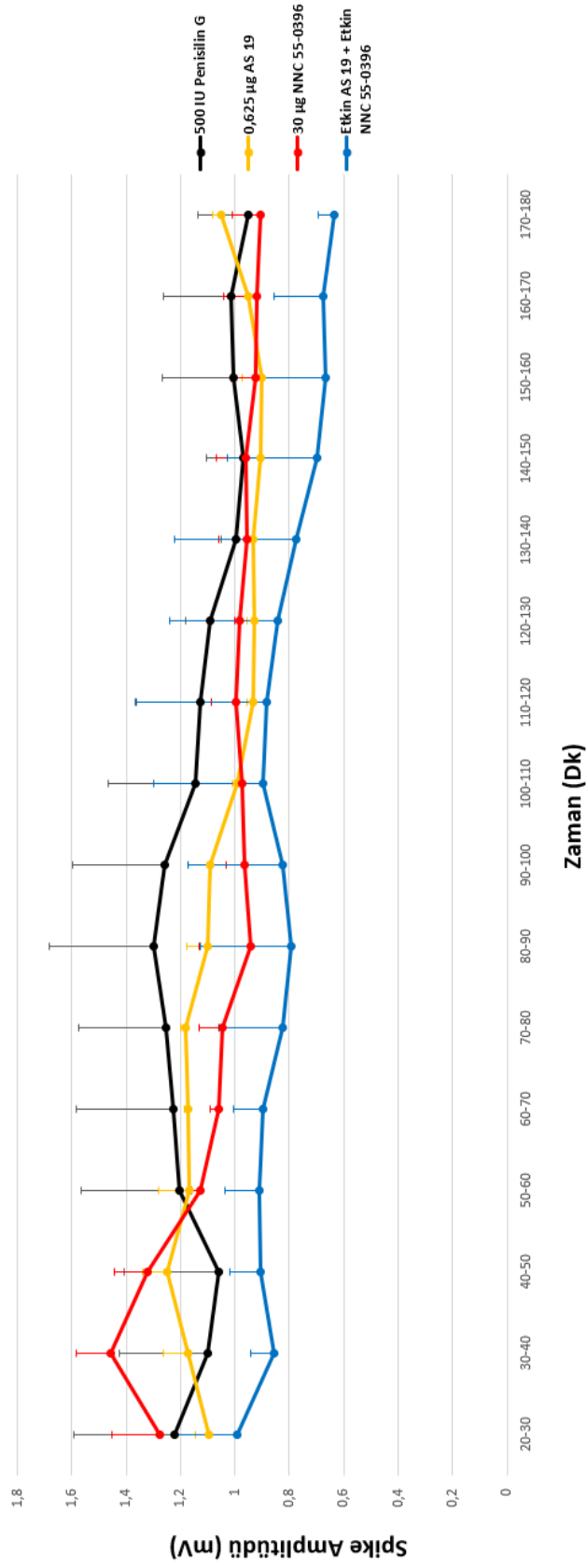
Zaman \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,625 μ g AS 19 (Ort \pm SEM)	30 μ g NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin AS 19 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	53,1 \pm 4,8	51,3 \pm 2,9	61,9 \pm 2,1
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	40,2 \pm 5,3	41,9 \pm 2,2	44 \pm 7,1
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	36,4 \pm 3,1	40,8 \pm 2,2	41,5 \pm 8,9
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	38,7 \pm 6,3	38,9 \pm 2	20,2 \pm 1,2
60-70 dk	59,7 \pm 2	38,8 \pm 1,9	39,7 \pm 2	17,4 \pm 7,1
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	33 \pm 1,1	37,2 \pm 0,4	17 \pm 7,2
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	26,2 \pm 0,9	34,6 \pm 0,2	10,9 \pm 2,4
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	20,3 \pm 1,4	33,8 \pm 0,3	10,5 \pm 3,7
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	22,1 \pm 4,4	30,5 \pm 0,4	9,6 \pm 4,1
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	21,4 \pm 3,5	30,6 \pm 0,3	6,7 \pm 1,2
120-130 dk	48 \pm 5,9	18,6 \pm 3,8	27,4 \pm 1	5,7 \pm 1,4
130-140 dk	45 \pm 2,3	16,4 \pm 4,5	26,1 \pm 0,9	5,2 \pm 0,8
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	11 \pm 5,9	26,6 \pm 0,9	5,7 \pm 1,1
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	9,2 \pm 6,3	25 \pm 0,3	4,7 \pm 2,3
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	7,1 \pm 4,6	29,8 \pm 2,6	4 \pm 0,5
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	7,9 \pm 5,1	28 \pm 4	2,4 \pm 0,7

Tablo 4.17. NNC 55-0396 (etkin doz), AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

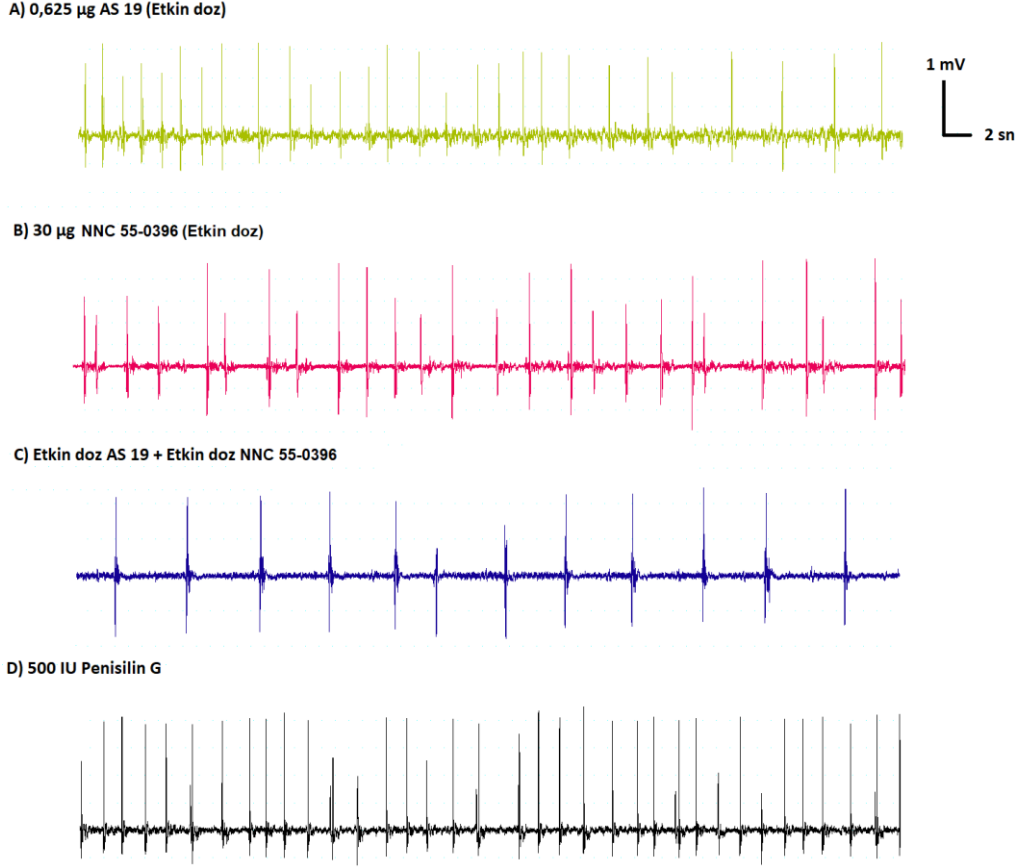
Zaman \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	0,625 μ g AS 19 (Ort \pm SEM)	30 μ g NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin AS 19 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,1 \pm 0,05	1,28 \pm 0,17	0,99 \pm 0,22
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,17 \pm 0,09	1,46 \pm 0,13	0,85 \pm 0,09
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,25 \pm 0,09	1,32 \pm 0,12	0,9 \pm 0,11
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,17 \pm 0,11	1,13 \pm 0,03	0,91 \pm 0,13
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,17 \pm 0,01	1,06 \pm 0,03	0,9 \pm 0,1
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,18 \pm 0,02	1,05 \pm 0,09	0,82 \pm 0,24
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,1 \pm 0,08	0,94 \pm 0,19	0,79 \pm 0,34
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,09 \pm 0,002	0,97 \pm 0,07	0,83 \pm 0,34
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	0,99 \pm 0,02	0,97 \pm 0,01	0,9 \pm 0,4
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	0,93 \pm 0,03	1 \pm 0,09	0,89 \pm 0,48
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	0,93 \pm 0,03	0,98 \pm 0,02	0,84 \pm 0,4
130-140 dk	1 \pm 0,05	0,93 \pm 0,06	0,96 \pm 0,11	0,78 \pm 0,45
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	0,91 \pm 0,07	0,96 \pm 0,11	0,7 \pm 0,33
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,9 \pm 0,07	0,92 \pm 0,09	0,67 \pm 0,23
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	0,95 \pm 0,06	0,92 \pm 0,12	0,68 \pm 0,18
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	1,05 \pm 0,03	0,9 \pm 0,1	0,63 \pm 0,06



Şekil 4.17. NNC 55-0396 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (\star = $p < 0.05$, $\star\star$ = $p < 0.01$, $\star\star\star$ = $p < 0.001$). Grupların, NNC 55-0396 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (\oplus = $p < 0.05$, $\oplus\oplus$ = $p < 0.01$). Grupların, AS 19 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (\ominus = $p < 0.05$, $\ominus\ominus$ = $p < 0.01$)



Şekil 4.18. NNC 55-0396 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri



Şekil 4.19. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) ve AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.1.1.2. Biyokimyasal analiz

AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sağ ve sol hemisferde, MDA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (Tablo 4.18) ($p < 0,05$); beyincik, beyin sapı ve serumda MDA seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$); CAT ve SOD değerleri sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p < 0,05$) (Tablo 4.18); beyincik, beyin sapı ve serumda CAT ve SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik oluşmadı ($p > 0,05$); GSH değerleri bakımından beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.18). AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombinasyonda AS 19 ve NNC 55-0396'nın yalnız başına uygulamalarından farklı olarak önemli antioksidanlardan olan CAT ve SOD miktarlarının artması elektrofizyolojik bulgular ile antioksidan etkinin biyokimyasal

bulgularının korele olduğunu göstermektedir. Şunu söyleyebiliriz ki AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombinasyonunda artan antikonvulsif etki antioksidan etkinin artmasını sağlamıştır.

Tablo 4.18. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (etkin doz) (0,625 µg) + NNC 55-0396 (etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05, ++ p<0,01)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
AS 19 + NNC	2,99 ± 0,30 ++	16,26 ± 0,74 ++	72,07 ± 2,27	10,68 ± 0,87 ++
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
AS 19 + NNC	3,13 ± 0,45 +	14,63 ± 1,50 +	78,58 ± 10,50	8,70 ± 0,49 +
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
AS 19 + NNC	5,87 ± 0,84	16,76 ± 1,55	96,98 ± 9,59	10,56 ± 1,30
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
AS 19 + NNC	8,50 ± 1,24	22,13 ± 2,15	87,13 ± 9,17	8,38 ± 0,89
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
AS 19 + NNC	2,00 ± 0,17	4,21 ± 0,30	21,10 ± 3,95	1,60 ± 0,26

4.3.2.1.2. AS 19 (etkin doz) ve NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra AS 19 (0.625 µg/sıçan, i.s.v), AS 19'dan 5 dk sonra da NNC 55-0396 (10 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını, 50. dakikadan itibaren deney sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı (p<0.05). Bu azalma 60.-70., 80.-90. ve 120.-130. dakikalar arasında istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0.01); 70.-80., 90.-120. ve 130.-180. dakikalar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi (p<0.001) (Şekil 4.20, 4.22) (Tablo 4.19). AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, AS 19 (0,625 µg) grubu, AS 19 (0,3125 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri

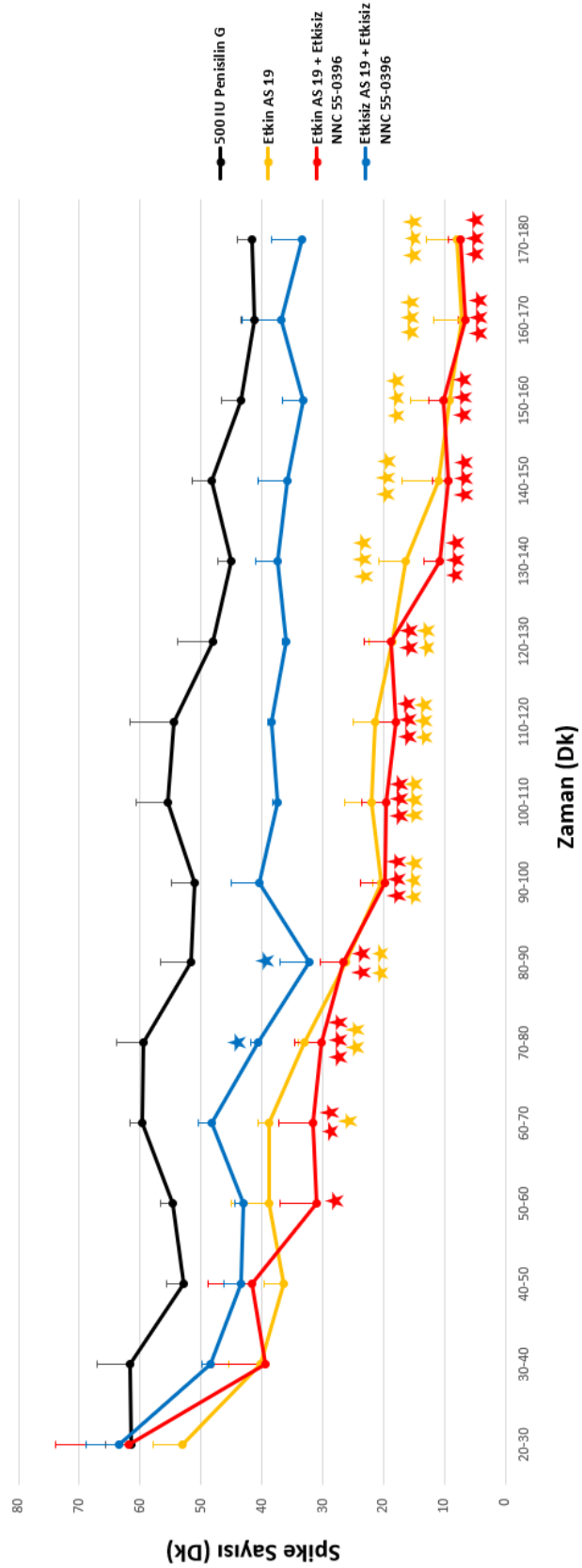
bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.21, 4.22) (Tablo 4.20). Bu bulgular göre AS 19 (etkin doz)'un NNC 55-0396 (etkisiz doz) ile etkileşimi epileptiform aktivitede antikonvulsan etki göstermiştir. Ancak bu etki, AS 19'un yalnız başına etkisinden kısmen daha fazladır. Bu sonuç ilginçtir çünkü tek başına etkisiz olan NNC 55-0396'nın 10 µg/sıçan dozu 50.-80. dakikalar arasında AS 19'un etkisini artırmıştır.

Tablo 4.19. AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

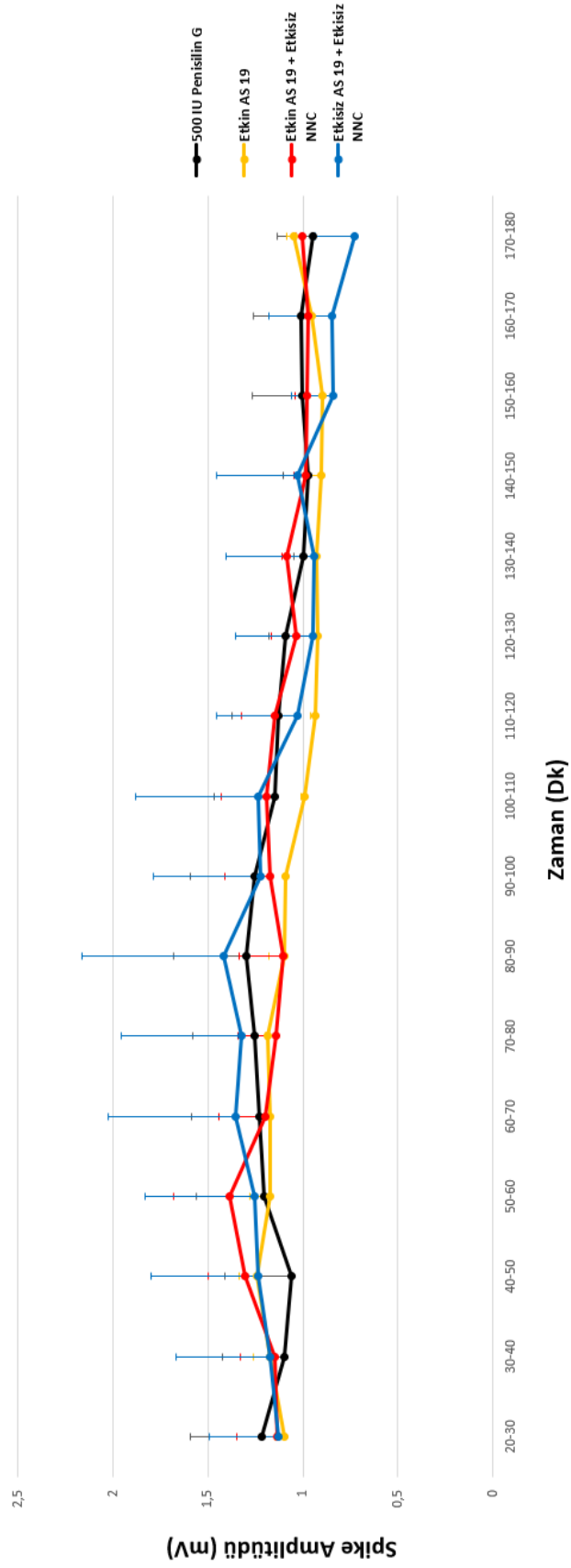
Zaman → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	0,625 µg AS 19 (Etkin) (Ort ± SEM)	Etkin AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort ± SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort ± SEM)
20-30 dk	61,5 ± 4,2	53,1 ± 4,8	62 ± 12	63,6 ± 5,3
30-40 dk	61,6 ± 5,5	40,2 ± 5,3	39,5 ± 8,6	48,4 ± 1,3
40-50 dk	52,8 ± 2,9	36,4 ± 3,1	41,6 ± 7,3	43,4 ± 2,8
50-60 dk	54,7 ± 1,9	38,7 ± 6,3	31 ± 6,1	42,9 ± 1,5
60-70 dk	59,7 ± 2	38,8 ± 1,9	31,6 ± 5,7	48,2 ± 2,2
70-80 dk	59,4 ± 4,5	33 ± 1,1	30,3 ± 4,3	40,6 ± 1,2
80-90 dk	51,7 ± 4,9	26,2 ± 0,9	26,6 ± 3,8	32,2 ± 4,7
90-100 dk	51,1 ± 3,8	20,3 ± 1,4	19,7 ± 4	40,4 ± 4,7
100-110 dk	55,4 ± 5,2	22,1 ± 4,4	19,7 ± 3,9	37,4 ± 0,9
110-120 dk	54,4 ± 7,3	21,4 ± 3,5	18 ± 3,1	38,4 ± 0,5
120-130 dk	48 ± 5,9	18,6 ± 3,8	18,8 ± 4,4	36 ± 0,6
130-140 dk	45 ± 2,3	16,4 ± 4,5	10,7 ± 2,7	37,3 ± 3,6
140-150 dk	48,2 ± 3,1	11 ± 5,9	9,3 ± 2,7	35,7 ± 4,8
150-160 dk	43,4 ± 3,2	9,2 ± 6,3	10,1 ± 2,5	33,2 ± 3,3
170-180 dk	41,3 ± 2,1	7,1 ± 4,6	6,6 ± 1,2	36,8 ± 6,5
170-180 dk	41,6 ± 2,5	7,9 ± 5,1	7,3 ± 2	33,4 ± 5,1

Tablo 4.20. AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama ± SEM)

Zaman → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort ± SEM)	0,625 µg AS 19 (Etkin) (Ort ± SEM)	Etkin AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort ± SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort ± SEM)
20-30 dk	1,22 ± 0,37	1,1 ± 0,05	1,14 ± 0,21	1,13 ± 0,37
30-40 dk	1,1 ± 0,32	1,17 ± 0,09	1,15 ± 0,18	1,17 ± 0,5
40-50 dk	1,06 ± 0,35	1,25 ± 0,09	1,31 ± 0,19	1,24 ± 0,56
50-60 dk	1,2 ± 0,36	1,17 ± 0,11	1,38 ± 0,29	1,25 ± 0,58
60-70 dk	1,23 ± 0,36	1,17 ± 0,01	1,2 ± 0,24	1,36 ± 0,67
70-80 dk	1,25 ± 0,32	1,18 ± 0,02	1,14 ± 0,2	1,32 ± 0,63
80-90 dk	1,3 ± 0,38	1,1 ± 0,08	1,11 ± 0,23	1,42 ± 0,74
90-100 dk	1,26 ± 0,34	1,09 ± 0,002	1,17 ± 0,24	1,23 ± 0,57
100-110 dk	1,15 ± 0,32	0,99 ± 0,02	1,19 ± 0,24	1,23 ± 0,64
110-120 dk	1,13 ± 0,24	0,93 ± 0,03	1,15 ± 0,17	1,03 ± 0,43
120-130 dk	1,09 ± 0,09	0,93 ± 0,03	1,03 ± 0,13	0,95 ± 0,41
130-140 dk	1 ± 0,05	0,93 ± 0,06	1,09 ± 0,03	0,94 ± 0,46
140-150 dk	0,97 ± 0,13	0,91 ± 0,07	0,98 ± 0,06	1,03 ± 0,43
150-160 dk	1 ± 0,26	0,9 ± 0,07	0,98 ± 0,06	0,84 ± 0,22
170-180 dk	1,01 ± 0,25	0,95 ± 0,06	0,97 ± 0,03	0,85 ± 0,33
170-180 dk	0,95 ± 0,18	1,05 ± 0,03	1 ± 0,03	0,73 ± 0,21

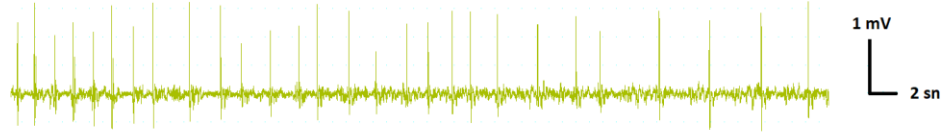


Şekil 4.20. AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (★ = $p < 0.05$, ★★ = $p < 0.01$, ★★★ = $p < 0.001$)

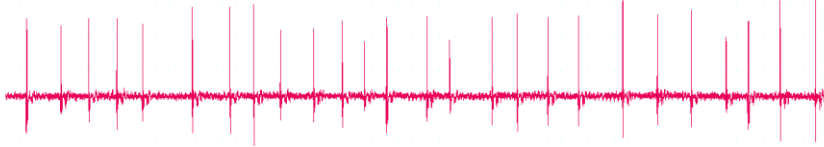


Şekil 4.21. AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri

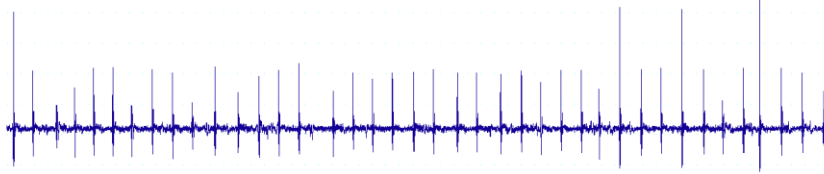
A) 0,625 µg AS 19 (Etkin doz)



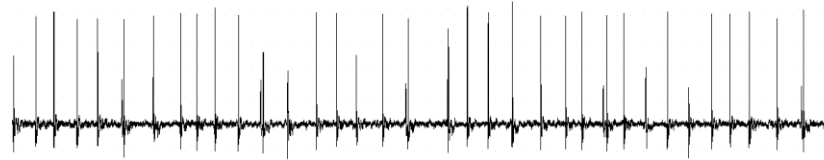
B) Etkin doz AS 19 + Etkisiz doz (10 µg) NNC 55-0396



C) Etkisiz doz (0,3125 µg) AS 19 + Etkisiz doz NNC 55-0396



D) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.22. Penisilin kontrol, AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.1.3. AS 19 (etkisiz doz) ve NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra AS 19 (0.3125 µg/sıçan, i.s.v), AS 19'dan 5 dk sonra da NNC 55-0396 (10 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

AS 19 (0.3125 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısını, 70.-90. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$) (Şekil 4.20, 4.22) (Tablo 4.19). AS 19 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, AS 19 (0,625 µg) grubu, AS 19 (0,3125 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 4.21, 4.22) (Tablo 4.20).

Normalde epileptiform aktivite üzerinde yalnız başlarına etkisiz olan AS 19 (0.3125 µg) ve NNC 55-0396 (10 µg) dozları kombine edildiklerinde sınırlı olsa antikonvulsif etki oluşturmuşlardır. Bu bulgu da birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiklerini göstermektedir.

4.3.2.2. 5-HT₇ reseptörleri antagonisti SB 269970 ile T-tipi kalsiyum iyon kanalı antagonisti NNC 55-0396 etkileşiminin epileptiform aktiviteye etkisi

4.3.2.2.1. SB 269970 (etkin doz) ve NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra SB 269970 (1,25 µg/sıçan, i.s.v), SB 269970'ten 5 dk sonra da NNC 55-0396 (30 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

4.3.2.2.1.1. Elektrofizyolojik analiz

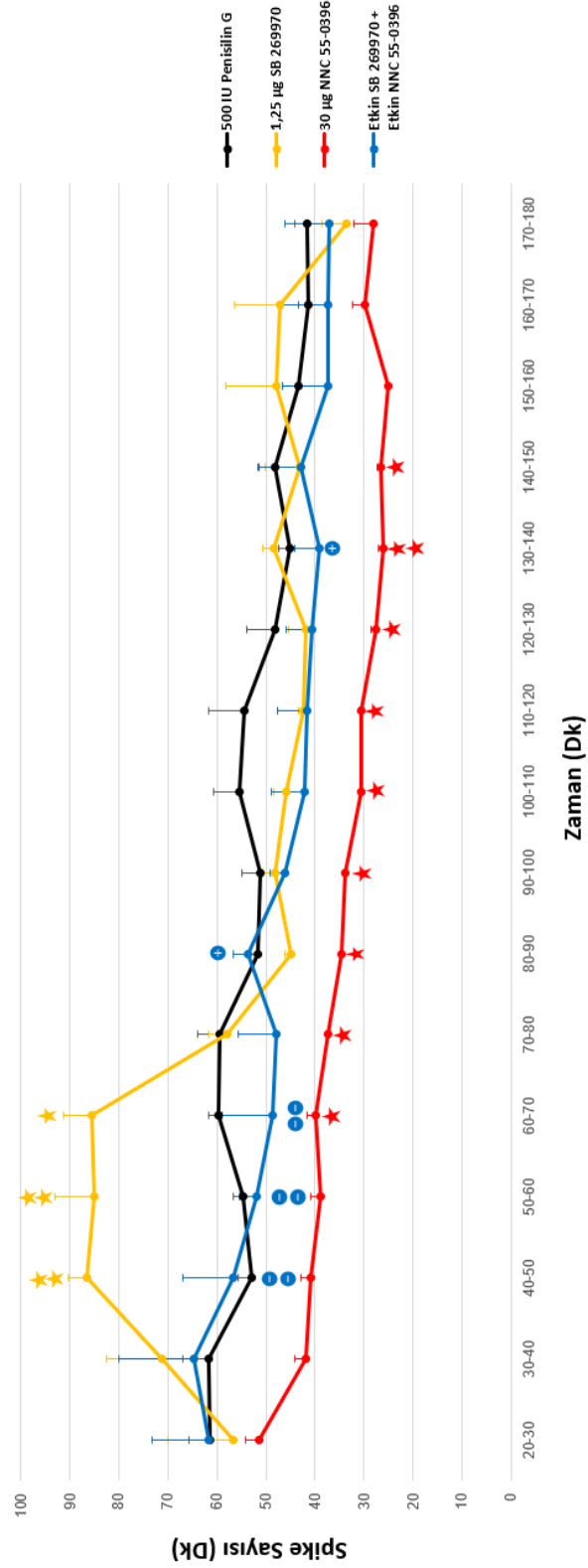
SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistik olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.23-4.25) (Tablo 4.21, 4.22); spike sayısı bakımından SB 269970 (1,25 µg) grubu ile kıyaslandığında, spike sayısı 40.-70. dakikalar arasında istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyinde azaldı ($p<0.01$) (Şekil 4.23, 4.25) (Tablo 4.21). Elde edilen bu veri, NNC 55-0396'nın, SB 269970'in prokonvulsan etkisini blokladığını gösterir. Etkileşim grubu, spike sayısı bakımından NNC 55-0396 (30 µg) grubu ile kıyaslandığında spike sayısı 80.-90. ve 130.-140. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı ($p<0.05$) (Şekil 4.23, 4.25) (Tablo 4.21). Bu veri de SB 269970'in, NNC 55-0396'nın antikonvulsan etkisini kısmen blokladığını göstermektedir. SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, SB 269970 (1,25 µg) grubu, NNC 55-0396 (30 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.24, 4.25) (Tablo 4.22).

Tablo 4.21. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

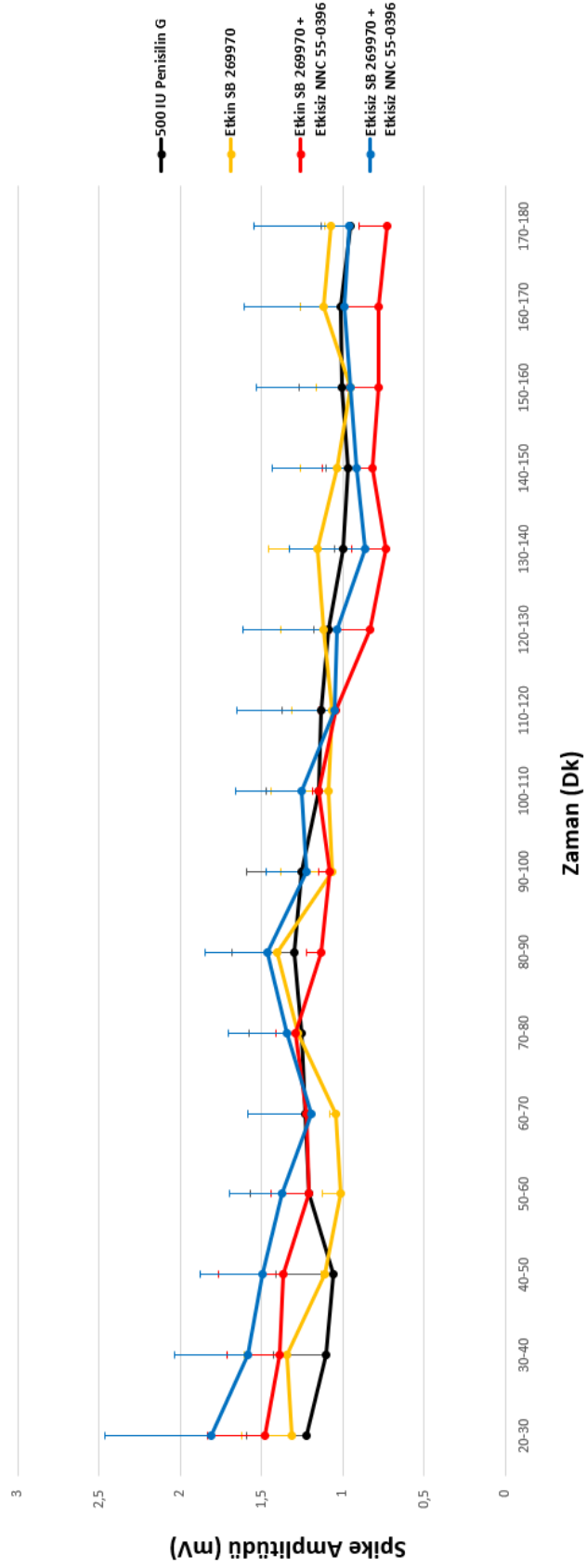
Zaman ∇ → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	30 μ g NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	56,7 \pm 13,3	51,3 \pm 2,9	61,6 \pm 11,5
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	71,2 \pm 11,2	41,9 \pm 2,2	64,6 \pm 15,4
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	86,4 \pm 3,9	40,8 \pm 2,2	56,7 \pm 10,4
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	84,9 \pm 8,1	38,9 \pm 2	51,8 \pm 3,7
60-70 dk	59,7 \pm 2	85,6 \pm 5,8	39,7 \pm 2	48,6 \pm 10,3
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	57,8 \pm 4	37,2 \pm 0,4	48 \pm 7,8
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	44,8 \pm 1,2	34,6 \pm 0,2	53,6 \pm 3
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	48 \pm 2,7	33,8 \pm 0,3	46 \pm 3,1
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	45,9 \pm 2,5	30,5 \pm 0,4	42,2 \pm 6,8
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	42,2 \pm 1,2	30,6 \pm 0,3	41,6 \pm 6
120-130 dk	48 \pm 5,9	41,9 \pm 3,5	27,4 \pm 1	40,5 \pm 5,3
130-140 dk	45 \pm 2,3	48,5 \pm 2,3	26,1 \pm 0,9	39,1 \pm 5,2
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	43,1 \pm 7,1	26,6 \pm 0,9	41,3 \pm 8,9
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	47,9 \pm 10,3	25 \pm 0,3	37,5 \pm 9,3
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	47,2 \pm 9,2	29,8 \pm 2,6	37,4 \pm 9,3
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	33,5 \pm 5,2	28 \pm 4	37,1 \pm 9

Tablo 4.22. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

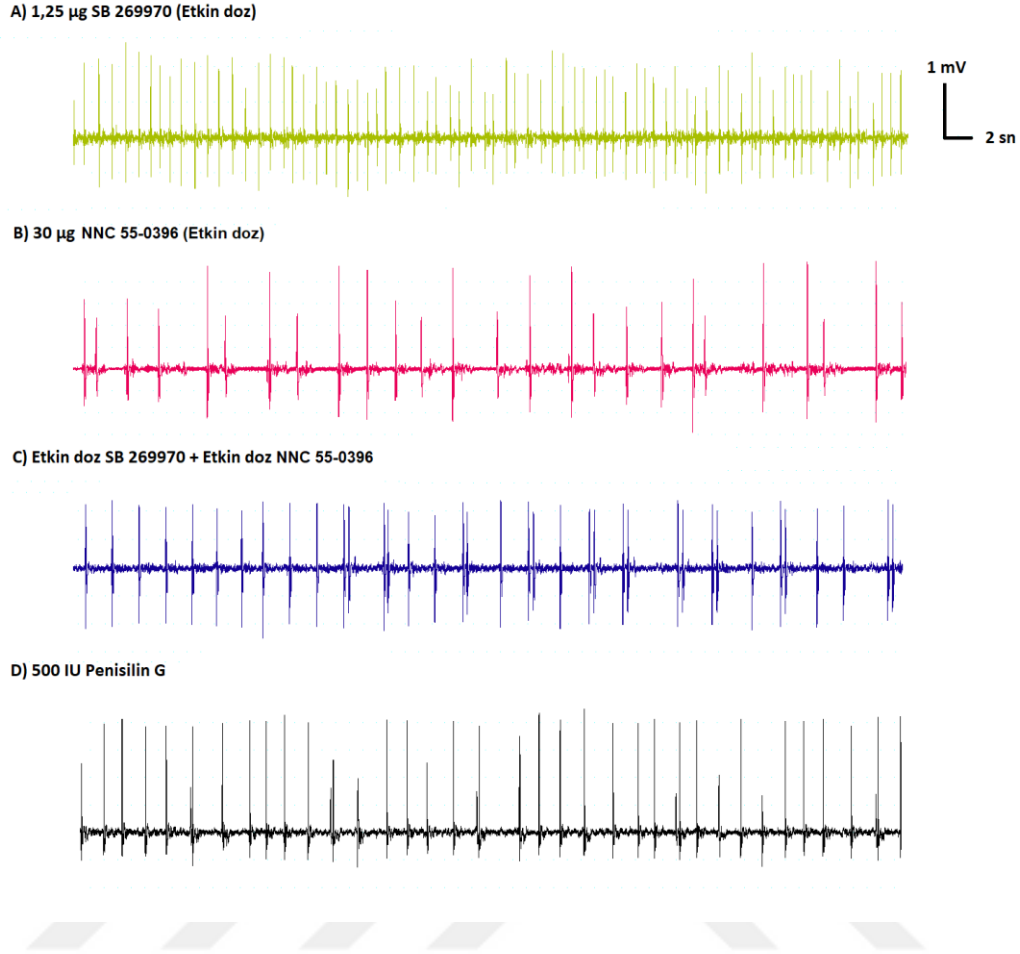
Zaman ∇ → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	30 μ g NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,31 \pm 0,31	1,28 \pm 0,17	1,43 \pm 0,67
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,34 \pm 0,26	1,46 \pm 0,13	1,38 \pm 0,62
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,11 \pm 0,03	1,32 \pm 0,12	1,33 \pm 0,48
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,01 \pm 0,11	1,13 \pm 0,03	1,26 \pm 0,4
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,04 \pm 0,04	1,06 \pm 0,03	1,19 \pm 0,32
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,13 \pm 0,08	1,05 \pm 0,09	1,06 \pm 0,37
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,26 \pm 0,14	0,94 \pm 0,19	1,12 \pm 0,43
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,06 \pm 0,32	0,97 \pm 0,07	0,91 \pm 0,41
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	1,09 \pm 0,35	0,97 \pm 0,01	0,95 \pm 0,36
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1,06 \pm 0,24	1 \pm 0,09	0,95 \pm 0,38
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	1,11 \pm 0,27	0,98 \pm 0,02	0,86 \pm 0,32
130-140 dk	0,1 \pm 0,05	1,15 \pm 0,3	0,96 \pm 0,11	0,77 \pm 0,23
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	1,03 \pm 0,22	0,96 \pm 0,11	0,78 \pm 0,18
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,96 \pm 0,21	0,92 \pm 0,09	0,87 \pm 0,3
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	1,11 \pm 0,15	0,92 \pm 0,12	0,72 \pm 0,2
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	1,08 \pm 0,03	0,9 \pm 0,1	0,83 \pm 0,35



Şekil 4.23. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (★= $p<0.05$, ★★= $p<0.01$). Grupların, SB 269970 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (⊕= $p<0.05$). Grupların, NNC 55-0396 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (⊖= $p<0.05$, ⊖⊖= $p<0.01$)



Şekil 4.24. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri



Şekil 4.25. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) ve SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.2.1.2. Biyokimyasal analiz

SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA, CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

SB 269970 ve NNC 55-0396'nın kombine kullanılması ile epileptiform aktivite penisilin kontrol grubu seviyelerine yaklaşmıştır. Bu nedenle biyokimyasal parametrelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç oluşmamıştır.

Tablo 4.23. SF, Penisilin kontrol ve SB 269970 (etkin doz) (1,25 µg) + NNC 55-0396 (etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
SB-269970 + NNC	5,89 ± 0,62	12,10 ± 1,60	67,59 ± 7,83	8,10 ± 0,93
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
SB-269970 + NNC	5,08 ± 0,62	11,70 ± 0,96	70,36 ± 8,70	5,30 ± 0,65
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
SB-269970 + NNC	7,61 ± 0,69	16,19 ± 0,63	86,45 ± 5,36	9,69 ± 1,35
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
SB-269970 + NNC	12,57 ± 1,18	23,88 ± 3,44	79,66 ± 7,98	7,88 ± 0,96
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
SB-269970 + NNC	2,54 ± 0,19	6,76 ± 0,66	36,62 ± 5,98	2,71 ± 0,33

4.3.2.2.2. SB 269970 (etkin doz) ve NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra SB 269970 (1,25 µg/sıçan, i.s.v), SB 269970'ten 5 dk sonra da NNC 55-0396 (10 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

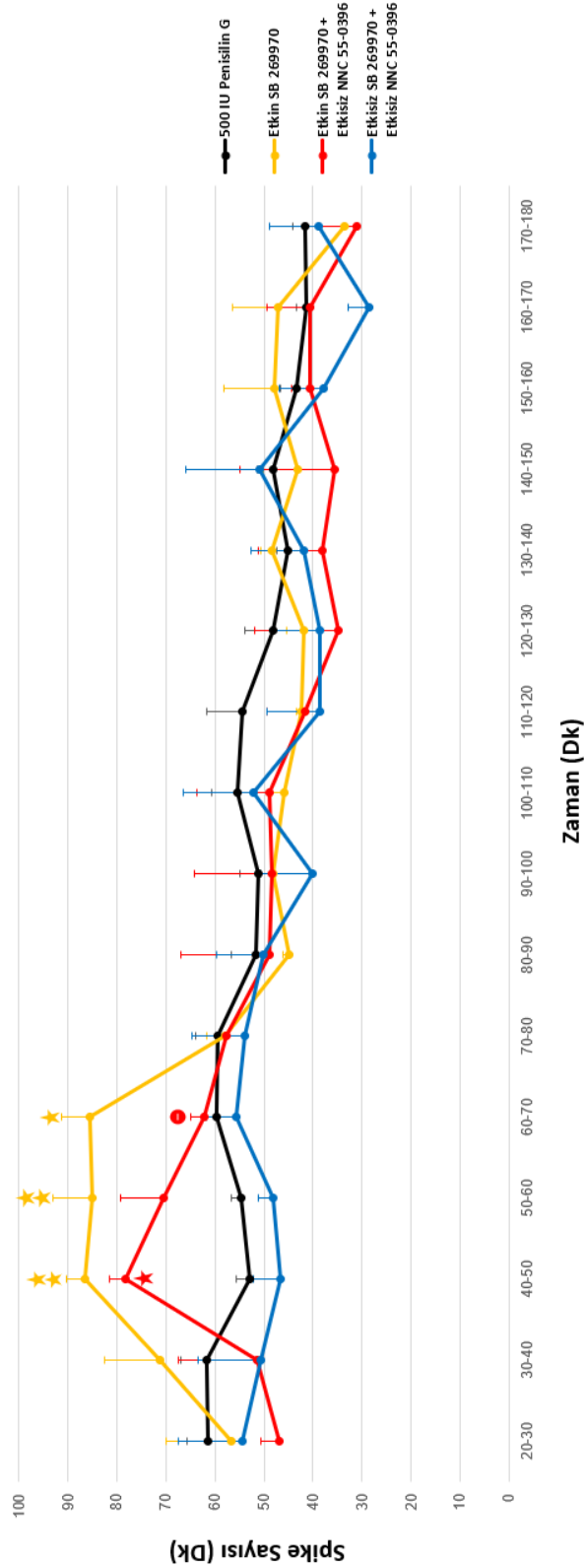
SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı, 40.-50. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı (p<0.05) (Şekil 4.26, 4.28) (Tablo 4.24); SB 269970 (1,25 µg) grubuyla spike sayısı bakımından karşılaştırıldığında 60.-70. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı (p<0.05) (Şekil 4.26, 4.28) (Tablo 4.24). Elde edilen bulgular, NNC 55-0396'nın etkisiz dozunun, SB 269970'in etkisini kısmen blokladığını göstermektedir. SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, SB 269970 (1,25 µg) grubu, SB 269970 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05) (Şekil 4.27, 4.28) (Tablo 4.25).

Tablo 4.24. SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

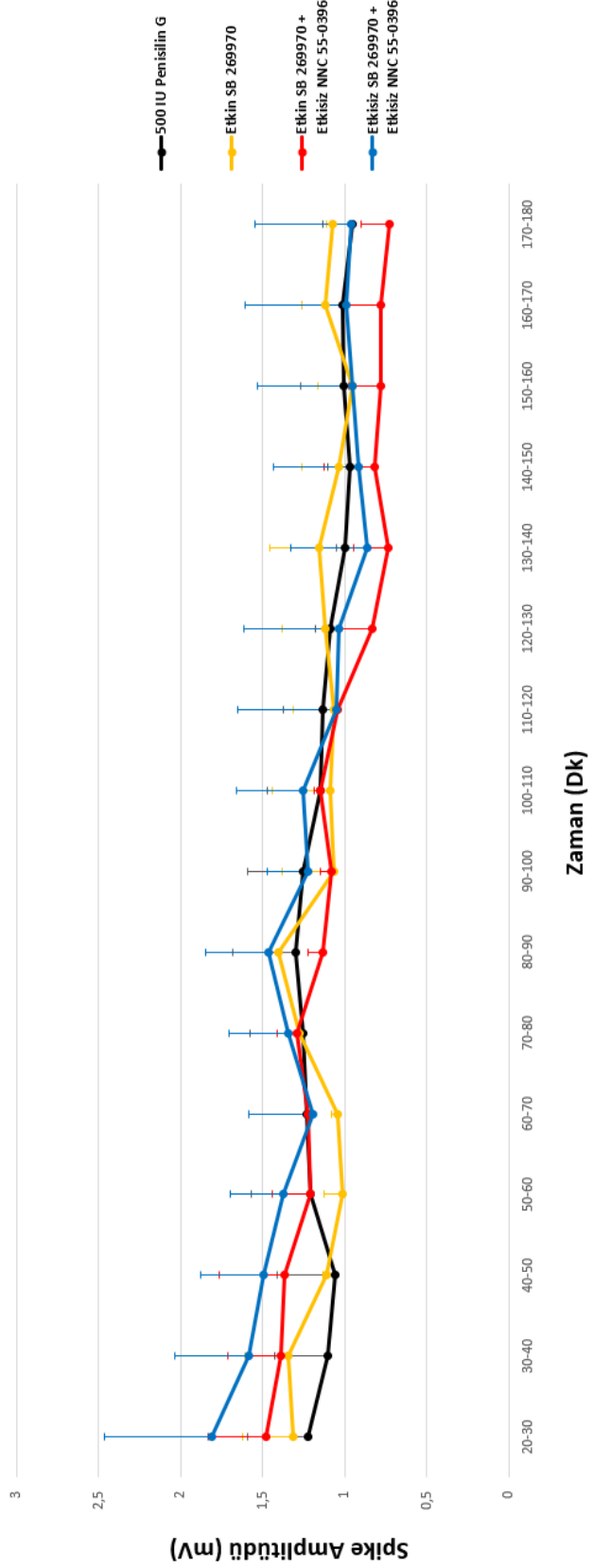
Zaman ∇ \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkisiz SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	56,7 \pm 13,3	46,9 \pm 3,8	54,4 \pm 13
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	71,2 \pm 11,2	51,5 \pm 16	50,6 \pm 12,9
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	86,4 \pm 3,9	78,3 \pm 3,3	46,5 \pm 5,7
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	84,9 \pm 8,1	70,4 \pm 8,9	48,1 \pm 3
60-70 dk	59,7 \pm 2	85,6 \pm 5,8	62,2 \pm 2,8	55,7 \pm 6,2
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	57,8 \pm 4	57,7 \pm 0,4	53,9 \pm 10,8
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	44,8 \pm 1,2	48,9 \pm 18,1	50,2 \pm 9,6
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	48 \pm 2,7	48,5 \pm 15,8	40,1 \pm 10,5
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	45,9 \pm 2,5	49 \pm 14,7	52,1 \pm 14,5
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	42,2 \pm 1,2	41,6 \pm 7,7	38,6 \pm 10,7
120-130 dk	48 \pm 5,9	41,9 \pm 3,5	34,9 \pm 17,1	38,6 \pm 9,8
130-140 dk	45 \pm 2,3	48,5 \pm 2,3	38 \pm 13,2	41,8 \pm 10,7
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	43,1 \pm 7,1	35,6 \pm 19,4	50,8 \pm 15,3
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	47,9 \pm 10,3	40,5 \pm 3,8	37,8 \pm 9
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	47,2 \pm 9,2	40,7 \pm 8,8	28,6 \pm 4,2
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	33,5 \pm 5,2	31,1 \pm 10,4	38,9 \pm 10

Tablo 4.25. SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman ∇ \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	1,25 μ g SB 269970 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkisiz SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,31 \pm 0,31	1,48 \pm 0,35	1,81 \pm 0,65
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,34 \pm 0,26	1,38 \pm 0,32	1,58 \pm 0,46
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,11 \pm 0,03	1,36 \pm 0,4	1,5 \pm 0,38
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,01 \pm 0,11	1,21 \pm 0,23	1,38 \pm 0,32
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,04 \pm 0,04	1,23 \pm 0,005	1,19 \pm 0,4
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,13 \pm 0,08	1,29 \pm 0,12	1,34 \pm 0,36
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,26 \pm 0,14	1,13 \pm 0,09	1,46 \pm 0,39
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,06 \pm 0,32	1,08 \pm 0,07	1,22 \pm 0,25
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	1,09 \pm 0,35	1,15 \pm 0,03	1,26 \pm 0,4
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1,06 \pm 0,24	1,04 \pm 0,1	1,06 \pm 0,6
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	1,11 \pm 0,27	0,83 \pm 0,23	1,04 \pm 0,58
130-140 dk	1 \pm 0,05	1,15 \pm 0,3	0,73 \pm 0,21	0,86 \pm 0,46
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	1,03 \pm 0,22	0,82 \pm 0,31	0,91 \pm 0,52
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,96 \pm 0,21	0,78 \pm 0,2	0,95 \pm 0,58
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	1,11 \pm 0,15	0,78 \pm 0,2	0,99 \pm 0,62
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	1,08 \pm 0,03	0,72 \pm 0,18	0,96 \pm 0,58

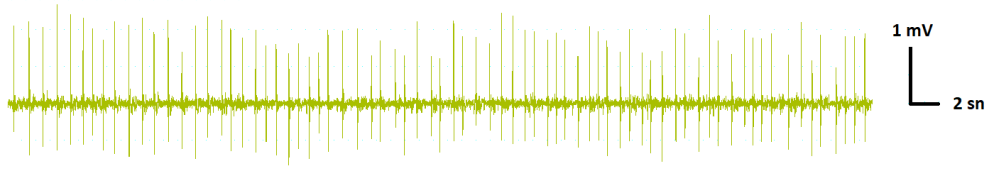


Şekil 4.26. SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (\star = $p<0.05$, $\star\star$ = $p<0.01$). Grupların, SB 269970 (etkin doz) grubuyla kıyaslanması (\bullet = $p<0.05$)

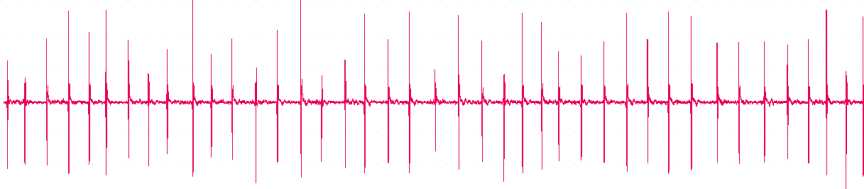


Şekil 4.27. SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri

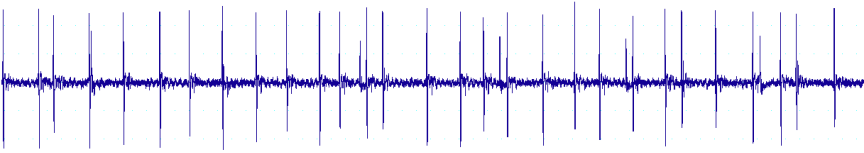
A) 1,25 µg SB 269970 (Etkin doz)



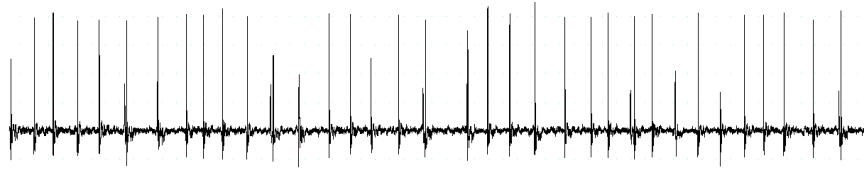
B) Etkin doz SB 269970 + Etkisiz doz (10µg) NNC 55-0396



C) Etkisiz doz (0,625 µg) SB 269970 + Etkisiz doz NNC 55-0396



D) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.28. Penisilin kontrol, SB 269970 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.2.3. SB 269970 (etkisiz doz) ve NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra SB 269970 (0,625 µg/sıçan, i.s.v), SB 269970'ten 5 dk sonra da NNC 55-0396 (10 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, SB 269970 (1,25 µg) grubu, SB 269970 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.26-4.28) (Tablo 4.24, 4.25). Bu verilere göre SB 269970 ve NNC 55-0396'nın etkisiz dozunun kombinasyonu, epileptiform aktiviteye etki etmemiştir.

4.3.2.3. SB 269970, NNC 55-0396 ve AS 19 etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

4.3.2.3.1. AS 19 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) ve NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra AS 19 (0.625 µg/sıçan, i.s.v), AS 19'un 5 dk sonrasında SB 269970 (1,25 µg/sıçan, i.s.v), SB 269970'in 5 dk sonrasında da NNC 55-0396 (30 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

4.3.2.3.1.1. Elektrofizyolojik analiz

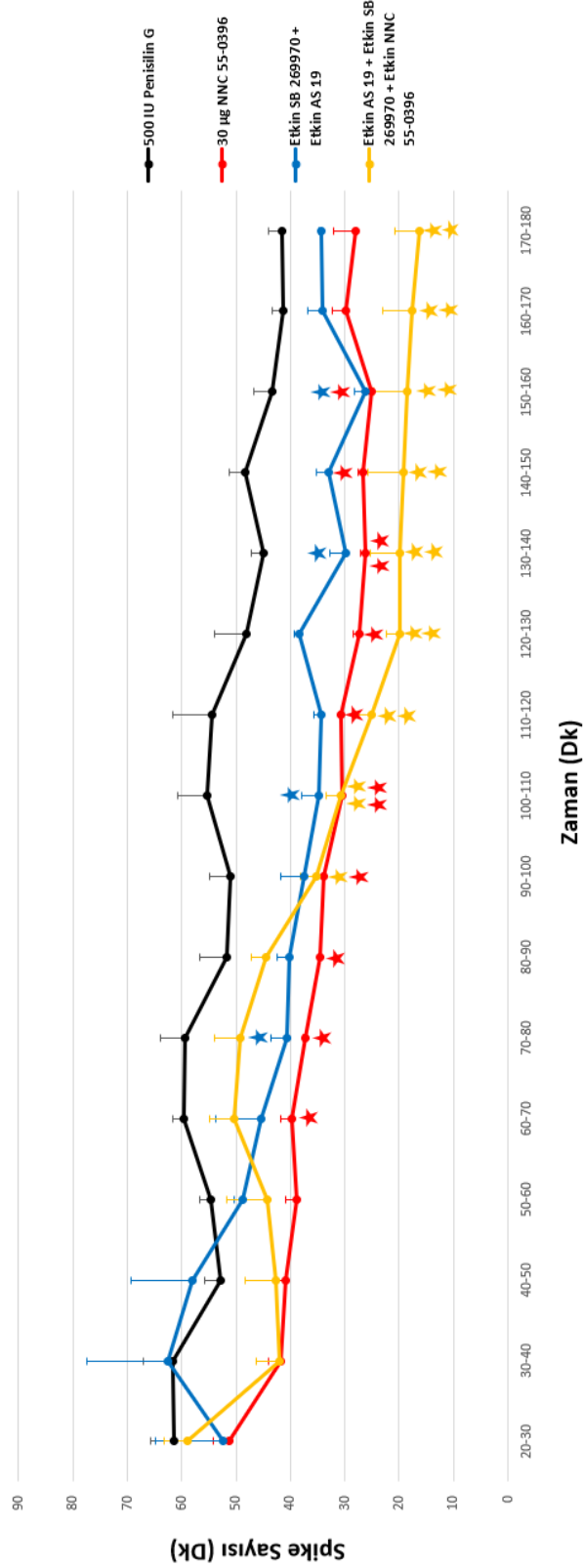
AS 19 (0,625 µg) + SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı, 90. dakikadan itibaren deney sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p < 0.05$). Bu azalma 100.-180. dakikalar arasında çok anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.01$) (Şekil 4.29, 4.31) (Tablo 4.26). Bu verilere göre etkin doz SB 269970; etkin doz AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombine etkisini kısmi olarak bloklamıştır. AS 19 (0,625 µg) + SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, NNC 55-0396 (30 µg) grubu, SB 269970 (1,25 µg) + AS 19 (0,625 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle spike amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 4.30, 4.31) (Tablo 4.27).

Tablo 4.26. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

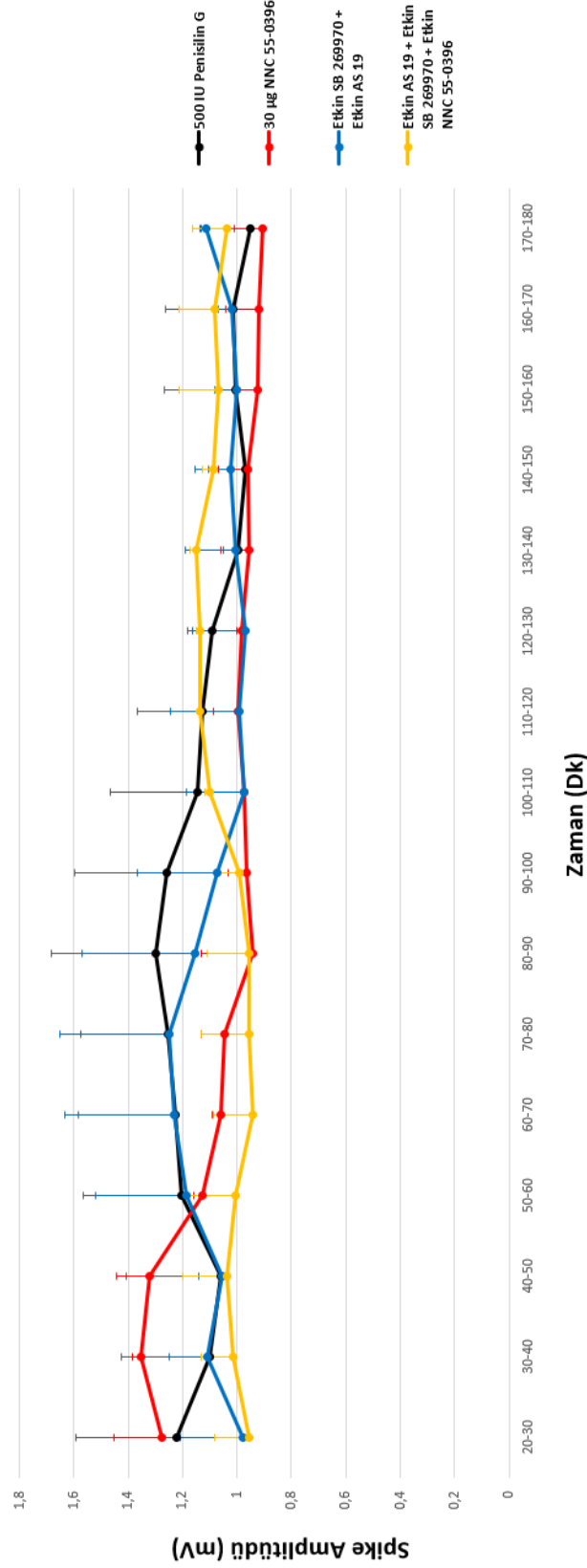
Zaman ∇ → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	30 µg NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin AS 19 (Ort \pm SEM)	Etkin AS 19 + Etkin SB 269970 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	51,3 \pm 2,9	52,5 \pm 12,4	59 \pm 4,2
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	41,9 \pm 2,2	62,5 \pm 14,9	41,9 \pm 4,4
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	40,8 \pm 2,2	58,1 \pm 11,3	42,6 \pm 5,7
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	38,9 \pm 2	48,7 \pm 1,7	44,4 \pm 7,3
60-70 dk	59,7 \pm 2	39,7 \pm 2	45,5 \pm 8,2	50,3 \pm 4,6
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	37,2 \pm 0,4	40,7 \pm 3	49,2 \pm 4,8
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	34,6 \pm 0,2	40,1 \pm 2,3	44,6 \pm 2,6
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	33,8 \pm 0,3	37,5 \pm 4,4	35,3 \pm 2,8
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	30,5 \pm 0,4	34,8 \pm 3,1	30,8 \pm 2,6
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	30,6 \pm 0,3	34,2 \pm 1,5	25,1 \pm 2,8
120-130 dk	48 \pm 5,9	27,4 \pm 1	38,3 \pm 1,1	19,8 \pm 2,5
130-140 dk	45 \pm 2,3	26,1 \pm 0,9	29,9 \pm 2,9	20 \pm 5,3
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	26,6 \pm 0,9	33 \pm 2,3	19,1 \pm 6,8
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	25 \pm 0,3	26,2 \pm 2	18,4 \pm 6,1
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	29,8 \pm 2,6	34,1 \pm 2,8	17,5 \pm 5,5
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	28 \pm 4	34,3 \pm 0,5	16,2 \pm 4,5

Tablo 4.27. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz), AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdlerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman ∇ → Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	30 µg NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkin SB 269970 + Etkin AS 19 (Ort \pm SEM)	Etkin AS 19 + Etkin SB 269970 + Etkin NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,28 \pm 0,17	0,98 \pm 0,23	0,96 \pm 0,13
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,46 \pm 0,13	1,11 \pm 0,14	1,02 \pm 0,11
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,32 \pm 0,12	1,06 \pm 0,09	1,04 \pm 0,17
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,13 \pm 0,03	1,19 \pm 0,34	1,01 \pm 0,21
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,06 \pm 0,03	1,23 \pm 0,4	0,94 \pm 0,15
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,05 \pm 0,09	1,25 \pm 0,4	0,95 \pm 0,18
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	0,94 \pm 0,19	1,15 \pm 0,41	0,96 \pm 0,15
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	0,97 \pm 0,07	1,08 \pm 0,29	0,99 \pm 0,08
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	0,97 \pm 0,01	0,98 \pm 0,21	1,1 \pm 0,02
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1 \pm 0,09	0,99 \pm 0,25	1,13 \pm 0,01
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	0,98 \pm 0,02	0,97 \pm 0,19	1,14 \pm 0,01
130-140 dk	1 \pm 0,05	0,96 \pm 0,11	1 \pm 0,19	1,15 \pm 0,02
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	0,96 \pm 0,11	1,03 \pm 0,13	1,08 \pm 0,04
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,92 \pm 0,09	1 \pm 0,08	1,07 \pm 0,14
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	0,92 \pm 0,12	1,02 \pm 0,05	1,08 \pm 0,13
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	0,9 \pm 0,1	1,11 \pm 0,02	1,04 \pm 0,13

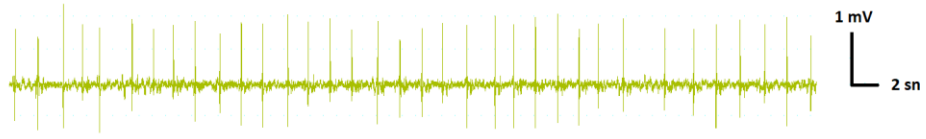


Şekil 4.29. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) ve AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike sayısına etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri. Grupların, penisilin G kontrol grubuyla kıyaslanması (★= $p<0.05$, ★★= $p<0.01$)

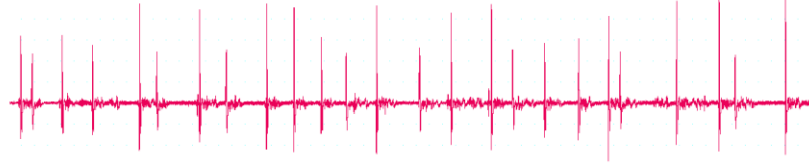


Şekil 4.30. NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) gruplarının ve AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptik aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri

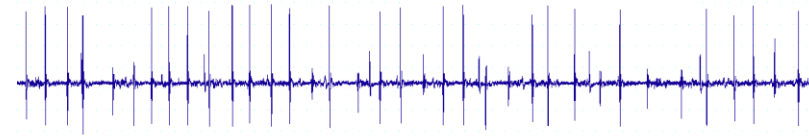
A) Etkin doz AS19 + Etkin doz SB 269970 + Etkin doz NNC 55-0396



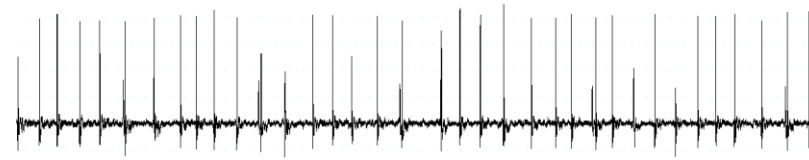
B) 30 µg NNC 55-0396 (Etkin doz)



C) Etkin doz SB 269970 + Etkin doz AS 19



D) 500 IU Penisilin G



Şekil 4.31. Penisilin kontrol, NNC 55-0396 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) + AS 19 (etkin doz) ve AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.3.1.2. Biyokimyasal analiz

AS 19 (0,625 µg) + SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla kıyaslandığında sağ ve sol hemisferde, MDA değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı (Tablo 4.28) ($p < 0.05$). Etkin doz SB 269970; etkin doz AS 19 ve NNC 55-0396'nın kombine etkisini kısmi olarak bloklayarak antikonvulsan etki devam etmektedir bu nedenle MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre azalması mantıklı bir sonuçtur. AS 19 (0,625 µg) + SB 269970 (1,25 µg) + NNC 55-0396 (30 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla kıyaslandığında beyincik, beyin sapı ve serumda MDA seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0,05$); CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.28). Bu bulgularda diğer bulgularla paraleldir.

Tablo 4.28. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (etkin doz) (0,625 µg) + SB 269970 (etkin doz) (1,25 µg) + NNC 55-0396 (etkin doz) (30 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkin Dozlar)	3,69 ± 0,23 +	13,36 ± 1,49	63,80 ± 8,02	8,25 ± 0,32

SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkin Dozlar)	3,20 ± 0,46 +	11,54 ± 1,35	86,46 ± 7,80	6,90 ± 0,59

BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkin Dozlar)	5,58 ± 0,82	22,15 ± 2,33	105,41 ± 7,69	9,42 ± 0,91

BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkin Dozlar)	8,68 ± 0,94	23,90 ± 5,58	98,50 ± 7,63	10,07 ± 1,61

SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkin Dozlar)	2,37 ± 0,14	6,08 ± 0,56	34,08 ± 3,84	2,59 ± 0,25

4.3.2.3.2. AS 19 (etkisiz doz), SB 269970 (etkisiz doz) ve NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşiminin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi

500 IU Penisilin G, i.k. olarak uygulandıktan 30 dk sonra AS 19 (0.3125 µg/sıçan, i.s.v), AS 19'un 5 dk sonrasında SB 269970 (0,625 µg/sıçan, i.s.v), SB 269970'in 5 dk sonrasında da NNC 55-0396 (10 µg/sıçan, i.s.v) verildi.

4.3.2.3.2.1. Elektrofizyolojik analiz

AS 19 (0,3125 µg) + SB 269970 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında spike sayısı ve amplitüd değerleri bakımından istatistik olarak anlamlı bir farklılık görülmezken (p>0.05) (Şekil 4.32-4.34) (Tablo 4.29, 4.30); AS 19 (0,3125 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubuyla spike sayısı bakımından karşılaştırıldığında 40.-50. ve 80.-90. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (p<0.05) (Şekil 4.32, 4.34) (Tablo 4.29). AS 19, SB 269970 ve NNC 55-0396'nın etkisiz dozlarının kombinasyonu epileptiform aktiviteyi değiştirmemiştir. AS 19 ve NNC 55-0396'nın etkisiz dozlarının kombinasyonu epileptiform aktivitede kısmi bir antikonvulsan etki oluşturmasına karşın SB 269970'in etkisiz dozu bu etkiyi kaldırmış ve epileptiform

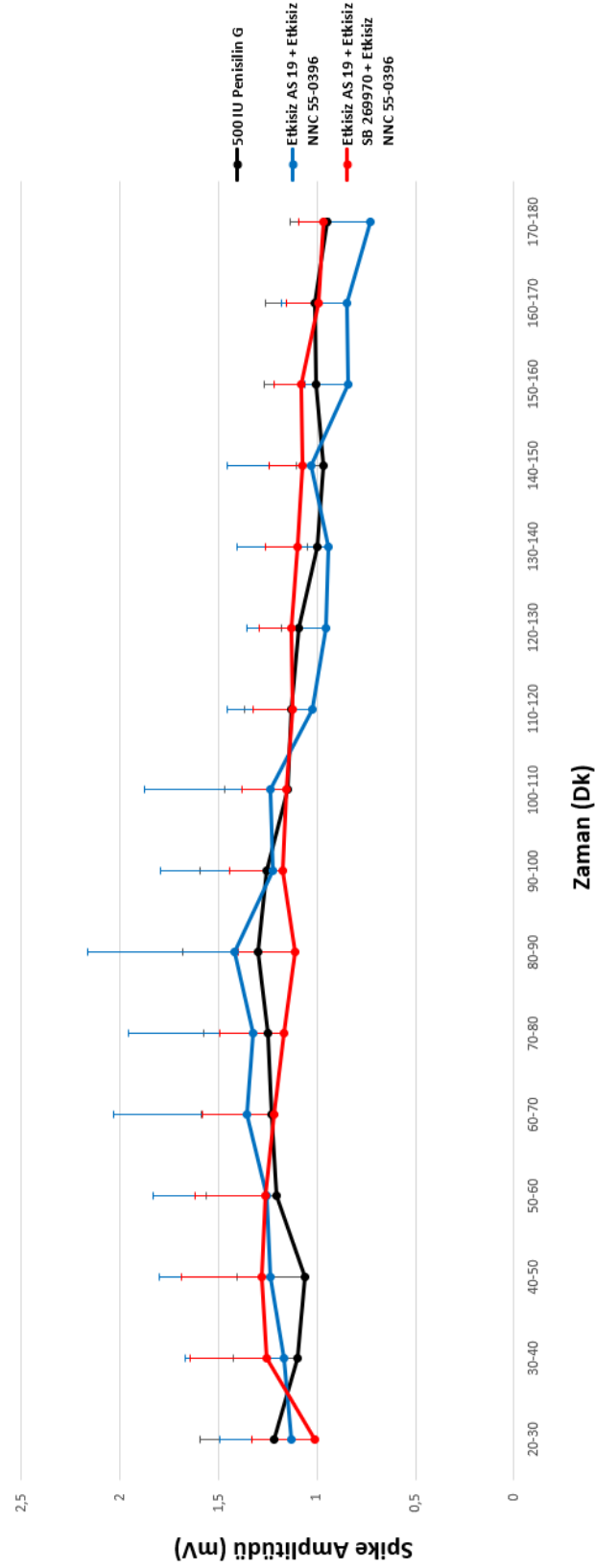
aktiviteyi kontrol grubu seviyelerine ulaştırmıştır. AS 19 (0,3125 µg) + SB 269970 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu, AS 19 (0,3125 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu ve penisilin kontrol grubu birbirleriyle amplitüd değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (şekil 4.33, 4.34) (Tablo 4.30).

Tablo 4.29. AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike sayılarının 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

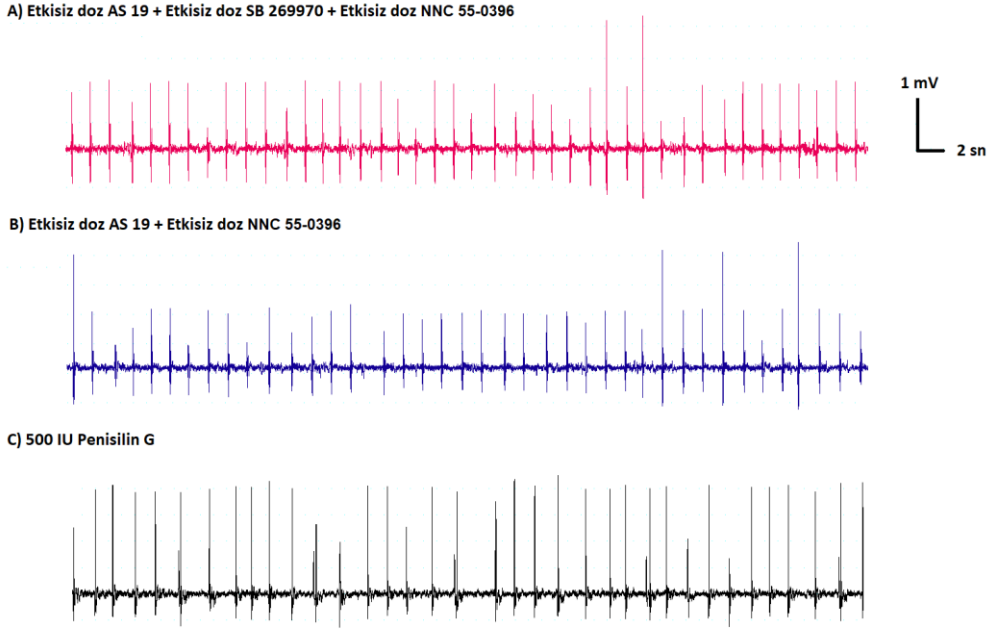
Zaman \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	61,5 \pm 4,2	56,9 \pm 7,5	61,2 \pm 4,5
30-40 dk	61,6 \pm 5,5	48,4 \pm 6,2	53,4 \pm 6,1
40-50 dk	52,8 \pm 2,9	39,8 \pm 1,5	62,2 \pm 5,5
50-60 dk	54,7 \pm 1,9	46,3 \pm 1,3	64,5 \pm 9,5
60-70 dk	59,7 \pm 2	48,2 \pm 2,2	60,2 \pm 11
70-80 dk	59,4 \pm 4,5	43,3 \pm 1,8	62 \pm 8,9
80-90 dk	51,7 \pm 4,9	32,2 \pm 1,9	52,9 \pm 3,7
90-100 dk	51,1 \pm 3,8	37,1 \pm 1,4	46,1 \pm 2,6
100-110 dk	55,4 \pm 5,2	37,4 \pm 2,4	46,4 \pm 3,5
110-120 dk	54,4 \pm 7,3	38,4 \pm 3	48,9 \pm 11,6
120-130 dk	48 \pm 5,9	36 \pm 0,6	32,9 \pm 10,6
130-140 dk	45 \pm 2,3	37,3 \pm 3,6	31,3 \pm 8,2
140-150 dk	48,2 \pm 3,1	35,7 \pm 4,8	40,6 \pm 13,6
150-160 dk	43,4 \pm 3,2	33,2 \pm 3,3	28,8 \pm 7,1
170-180 dk	41,3 \pm 2,1	36,8 \pm 6,5	29,7 \pm 7,3
170-180 dk	41,6 \pm 2,5	33,4 \pm 5,1	34,4 \pm 9,4

Tablo 4.30. AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz), AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve penisilin G kontrol gruplarına ait spike amplitüdülerinin 10 dakika ortalamaları ve SEM değerleri (ortalama \pm SEM)

Zaman \rightarrow Gruplar	500 IU Penisilin G (Ort \pm SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)	Etkisiz AS 19 + Etkisiz SB 269970 + Etkisiz NNC 55-0396 (Ort \pm SEM)
20-30 dk	1,22 \pm 0,37	1,13 \pm 0,37	1,01 \pm 0,32
30-40 dk	1,1 \pm 0,32	1,17 \pm 0,5	1,26 \pm 0,39
40-50 dk	1,06 \pm 0,35	1,24 \pm 0,56	1,28 \pm 0,41
50-60 dk	1,2 \pm 0,36	1,25 \pm 0,58	1,26 \pm 0,35
60-70 dk	1,23 \pm 0,36	1,36 \pm 0,67	1,22 \pm 0,36
70-80 dk	1,25 \pm 0,32	1,32 \pm 0,63	1,17 \pm 0,33
80-90 dk	1,3 \pm 0,38	1,42 \pm 0,74	1,11 \pm 0,29
90-100 dk	1,26 \pm 0,34	1,23 \pm 0,57	1,18 \pm 0,27
100-110 dk	1,15 \pm 0,32	1,23 \pm 0,64	1,15 \pm 0,23
110-120 dk	1,13 \pm 0,24	1,03 \pm 0,43	1,12 \pm 0,2
120-130 dk	1,09 \pm 0,09	0,95 \pm 0,41	1,13 \pm 0,16
130-140 dk	1 \pm 0,05	0,94 \pm 0,46	1,1 \pm 0,16
140-150 dk	0,97 \pm 0,13	1,03 \pm 0,43	1,08 \pm 0,17
150-160 dk	1 \pm 0,26	0,84 \pm 0,22	1,08 \pm 0,14
170-180 dk	1,01 \pm 0,25	0,85 \pm 0,33	1 \pm 0,16
170-180 dk	0,95 \pm 0,18	0,73 \pm 0,21	0,97 \pm 0,12



Şekil 4.33. AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşim gruplarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin spike amplitüd değerlerine etkisi. 10 dakika ortalamaları \pm SEM değerleri



Şekil 4.34. Penisilin kontrol, AS 19 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) ve AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) etkileşim gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek traseler

Not: Bu kayıtlar penisilin G uygulamasından 70 dakika sonrasını temsil etmektedir.

4.3.2.3.2.2. Biyokimyasal analiz

AS 19 (0,3125 µg) + SB 269970 (0,625 µg) + NNC 55-0396 (10 µg) grubu penisilin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA, CAT, SOD ve GSH değerlerinde beyincik, beyin sapı, serum, sağ ve sol hemisferde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.31). AS 19, SB 269970 ve NNC 55-0396'nın etkisiz dozlarının kombinasyonu epileptiform aktivite üzerinde etkisiz kalmıştır bu nedenle oksidatif stres parametreleri, penisilin kontrol grubuna kıyasla değişmemiştir.

Literatürde AS 19, SB 269970 ve NNC 55-0396'nın kombinasyonlarının epileptiform aktivite üzerine etkisini konu alan bir çalışma bulunamamıştır. Ancak epilepsi dışında T tipi kalsiyum kanalları ile 5-HT₇ reseptörlerinin ilişkisini inceleyen çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Talamik orta hat ve paraventriküler çekirdeklerdeki (PVT) nöronlar, T-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile oluşturulan LTS dalgaların artışı takiben, yavaş hiperpolarize edici potansiyeller (sAHP) ve sADP'ler sergiler. Bu potansiyellerin, ateşleme modelleri ve nöronal

uyarılabilirliği düzenlemede önemli rolleri vardır. Bu aktivitelerin mekanizmasını araştırmak için yapılan bir çalışmada, sıçan beyin dilimi preparatlarında hücre patch clamp kayıtları kullanılmıştır. Bu çalışmada uygulanan 5-CT, LTS ile uyarılan sADP'yi önemli ölçüde düşürmüştür (Kolaj, vd., 2014). Bu çalışmanın aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur. T tipi kalsiyum kanalları ile 5-HT₇ reseptörlerinin ilişkisi böbreküstü bezinde ve kurbağa yumurta hücresinde gösterilmiştir. Böbreküstü bezlerin glomeruloza hücrelerinde 5-HT₇ reseptörünün uyarılması T tipi kalsiyum kanallarını aktifleyerek hücre içerisine kalsiyum girişine neden olmaktadır (Lenglet, vd., 2002). Yine benzer bir çalışmada adrenokortikotropin-bağımsız makronoduler adrenal hiperplazili dokularda (AIMAH) 5-HT'nin neden olduğu artan T-tipi kalsiyum kanalı akımını 5-HT₇ reseptörlerinin uyarılmasıyla gerçekleştirdiği tespit edilmiştir (Louiset, vd., 2006). Başka bir çalışmada 5-HT₇ reseptörünün uyarılmasıyla hücre içi kalsiyum artışının, 5-HT_{7A} reseptörlerinin aktivasyonu ile uyarılan Ca²⁺/kalmodulin duyarlı adenilat siklaz 1 (AC1) ve adenilat siklaz 8 (AC8) tarafından oluşturulabileceği belirtilmiştir (Baker, vd., 1998).

Tablo 4.31. SF, Penisilin kontrol ve AS 19 (etkisiz doz) (0,3125 µg) + SB 269970 (etkisiz doz) (0,625 µg) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) (10 µg) gruplarına ait sol hemisfer, sağ hemisfer, beyincik, beyin sapı ve serum; lipid peroksidasyon (MDA), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (ortalama ± SEM). SF grubu ile karşılaştırma (* p<0,05, ** p<0,01). Penisilin kontrol grubu ile karşılaştırma (+ p<0,05)

SOL HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,93 ± 0,23	16,53 ± 0,93	77,26 ± 7,30	11,15 ± 1,05
Penisilin Kontrol	6,26 ± 0,77 **	9,34 ± 1,20 **	61,30 ± 8,50	6,29 ± 0,45 **
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkisiz Dozlar)	5,43 ± 0,55	11,73 ± 0,78	66,48 ± 5,71	9,07 ± 0,79
SAĞ HEMİSFER	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,62 ± 0,24	15,21 ± 1,07	69,61 ± 5,62	9,79 ± 0,85
Penisilin Kontrol	5,85 ± 0,51 **	7,91 ± 0,89 **	62,68 ± 5,95	5,29 ± 0,33 **
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkisiz Dozlar)	4,58 ± 0,62	9,76 ± 2,05	72,76 ± 12,89	6,79 ± 0,76
BEYİNCİK	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	2,97 ± 0,35	17,84 ± 0,62	95,79 ± 5,72	10,53 ± 0,92
Penisilin Kontrol	7,19 ± 0,56 **	15,52 ± 1,47	81,44 ± 6,58	8,15 ± 1,06
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkisiz Dozlar)	5,36 ± 0,45	15,35 ± 1,54	79,39 ± 9,07	8,59 ± 1,34
BEYİN SAPI	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	5,24 ± 0,79	21,62 ± 3,61	99,68 ± 12,26	11,90 ± 1,58
Penisilin Kontrol	10,44 ± 1,10 *	18,37 ± 2,71	79,73 ± 4,84	8,28 ± 0,92
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkisiz Dozlar)	8,97 ± 1,22	19,96 ± 2,10	88,99 ± 6,94	9,78 ± 0,89
SERUM	MDA (nmol/mg.protein)	CAT (ng/mg.protein)	GSH (ng/mg.protein)	SOD (ng/mg.protein)
Kontrol (SF)	1,91 ± 0,12	4,68 ± 0,56	21,77 ± 3,76	1,57 ± 0,11
Penisilin Kontrol	1,98 ± 0,25	6,29 ± 0,74	33,48 ± 3,24	2,17 ± 0,27
AS 19 + SB-269970 + NNC (Etkisiz Dozlar)	1,97 ± 0,29	6,13 ± 0,72	27,79 ± 7,83	2,02 ± 0,32

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2018), T tipi kalsiyum kanalı (Cav3.1 ve Cav3.3) aktifleyicisi SAK3'ün fare hipokampusunda dopamin ve serotonin salınımını artırdığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bu etkinin NNC 55-0396 ile bloklandığı gösterilmiştir.

Serotonin ve kalsiyum ilişkisini gösteren başka çalışmalar da vardır. Nöronlarda yapılan bir çalışmada 5-HT ile uyarılan intrasellüler kalsiyum artışının 5-HT₃ kanalları ve L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aktivasyonu ile sağlandığı belirtilmektedir (Homma, vd., 2006). Bir başka çalışmada, düşük konsantrasyonlarda, güçlü 5-HT_{1A}, orta derecede 5-HT₇ agonisti 8-OH-DPAT ve 5-HT'nin hücre kalsiyum akımını azalttığı bulunmuştur. Bu etki, 5-HT_{1A} seçici antagonisti NAN 190 tarafından antagonize edilmiştir (Penington ve Kelly, 1990). Kimura ve arkadaşları (1995), P-tipi kalsiyum kanal blokeri ω -agatoxin IVA'nın, hipokampal dokulardan serotonin salınımını engellediğini bulmuştur. Bir diğer çalışmada sıçan beyin dokusunda voltaj klamp tekniği kullanılarak 5-HT_{2A} reseptörü, histamin 1 reseptörü ve α 1 adenoreseptör antagonisti olan trazodonun, subtalamik nöronlarda, T-tipi kalsiyum akımı üzerinde inhibitör etkisi gösterilmiştir (Kraus, vd., 2007). Sun ve Dale'in yaptığı çalışmada (1997), xenopus larvalarında primer duyuşal Rohon-Beard (R-B) nöronlarında patch clamp tekniği kullanılmış, 8-OH-DPAT, bir 5-HT_{1D} agonisti olan L-694,247, 5-CT, bir 5-HT_{1/2} agonisti olan a-methyl-5-HT, T-tipi Ca akımlarını tersine çevrilebilir şekilde inhibe etmiştir. Buna karşın bir 5-HT_{1B} reseptör agonisti olan CGS-12066B, T-tipi kalsiyum akımlarını değiştirmemiştir. Aynı çalışmada 8-OH-DPAT, 5-CT ve a-methyl-5-HT'nin etkisi 5-HT_{1A} antagonistleri p-MPPI ve NAN-190 ile bloklanmıştır. Ayrıca p-MPPI, 5-HT nin etkiside bloklamıştır. Ek olarak 5-HT_{1D} antagonisti GR127935, 5-HT ve L-694,247'nin etkisini bloklamış ancak 8-OH-DPAT'ın etkisini değiştirmemiştir. 5-HT_{2A/2C} antagonistleri ketanserin ve clozapine, a-methyl-5-HT'nin etkisini değiştirememiştir. Aynı çalışma ekibi bu çalışmanın mekanizmasını araştırdığı başka bir çalışmada serotoninin, N ve P / Q tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerindeki etkisini G proteinler aracılığıyla gerçekleştirdiğini ancak T-Tipi kalsiyum kanalları üzerindeki etkisini G proteinleri üzerinden değil başka bir yolak üzerinden gerçekleştirdiğini belirlemiştir (Sun ve Dale, 1997). Petersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2017), 5-HT_{2C} reseptör agonistleri WAY 161503 ve WAY 629'un, TLE'de kritik olan subikular piramidal nöronlarında, T-tipi kalsiyum kanalı

akımını inhibe ederek patlama aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, subikular piramidal nöronlarında spike sayısı azalmış ve zar potansiyeli hiperpolarize olmuştur. İnhibe edici etki, kimyasalların uygulanmasından sonra 15 saniye süresince önemli düzeyde kalmıştır. Placantonakis ve arkadaşları (2000), serotoninin inferior olivar nöronlarının membran potansiyel salınımları üzerindeki etkisini, 10 ila 19 günlük sıçanların beyin sapı dilimlerinde incelemiştir. Veriler, 5-HT₂ serotoninin reseptörlerinin, T-tipi kalsiyum kanal akımını inhibe ederek inferior olivar nöronları baskıladığını göstermiştir.



5. SONUÇ

Bu tezden elde edilen elektrofizyolojik ve biyokimyasal bulgular aşağıda özetlenmiştir.

- Beynin sol hemisferinde penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin, karşı hemisferi, serebellumu ve ayrıca beyin sapını da etkilediği belirlenmiştir. En fazla etkilenen bölgenin serebral hemisferler ve serebellum olduğu belirlenmiştir. Epileptik aktivite ile oksidatif stresin korele olduğu sonucuna varılmıştır.
- Penisilinle oluşturulan epileptik aktivitede çözücülerin etkisi olmamıştır.
- 5-HT₇ reseptör agonisti olan AS 19'un epileptiform aktivitede antikonvulsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu antikonvulsif etki, serebral hemisferlerde ve serebellumda oksidatif stresin etkisini azaltmıştır.
- 5-HT₇ reseptör antagonisti olan SB 269970'in epileptiform aktivitede prokonvulsan etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu prokonvulsif etki biyokimyasal parametrelere yansımamıştır. Bu sonucun nedeni SB 269970'in yarılanma ömrünün kısa oluşu olabilir.
- SB 269970'in etkin dozu ile AS 19'un etkin dozu birlikte uygulandığında, kontrol grubuna göre kısıtlı sürelerde antikonvulsif etki oluşmuştur. SB 269970, AS 19'un etkisini kısmen bloklamıştır. AS 19 ise SB 269970'in etkisini tamamen bloklamıştır. Biyokimyasal parametrelerde ise AS 19'un antikonvulsif etkisinin, SB 269970 ile kombine edildiğinde, azaldığı ve bununda AS 19'un etkisiyle azalmış olan oksidatif stres parametrelerini epileptik hayvanların değerlerine yaklaştırdığı görülmüştür.
- NNC 55-0396'nın penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitede antikonvulsan etki göstermektedir. Biyokimyasal parametreler açısından NNC 55-0396'nın antikonvulsif etkisi, oksidatif stres parametrelerini serebral hemisferlerde epileptik grup değerlerinden uzaklaştırarak SF kontrol değerlerine yaklaştırmıştır.
- AS 19 (etkin doz) ile NNC 55-0396 (etkin doz) kombine edildiğinde, AS 19 ve NNC 55-0396'nın yalnız başına uygulamalarından daha fazla antikonvulsif etki oluşturmuştur. Bu bulgu, AS 19 ve NNC 55-0396'nın

birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiğini göstermektedir. Bu etki biyokimyasal parametrelere de yansımıştır. Penisilin kontrol grubuna kıyasla oksidatif stres, sağ ve sol hemisferde azalmış ayrıca azalan CAT ve SOD değerleri artarak normal değerlerine yaklaşmıştır.

- AS 19 (etkisiz doz) ile NNC 55-0396 (etkisiz doz) kombine edildiğinde çıkan sonuç ilginçtir. Çünkü normalde epileptiform aktiviteye etki etmeyen dozlarda uygulanan AS 19 ve NNC 55-0396 birbirlerinin etkilerini artırarak kısa süreli antikonvulsif etki göstermiştir.
- SB 269970 (etkin doz) ile NNC 55-0396 (etkin doz) kombine edildiğinde; NNC 55-0396'nın, SB 269970'in prokonvulsan etkisini blokladığı; SB 269970'in, NNC 55-0396'nın antikonvulsan etkisini kısmen azalttığı belirlenmiştir. SB 269970 (etkin doz) ile NNC 55-0396'nın (etkin doz) kombine kullanılması, epileptiform aktiviteyi penisilin kontrol grubu seviyelerine yaklaştırmıştır. SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) grubu ile penisilin kontrol grubunun elektrofizyolojik aktivitesindeki bu benzerlik biyokimyasal parametrelere de yansımıştır ve karşılaştırma sonucunda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- AS 19 (etkin doz), SB 269970 (etkin doz) ve NNC 55-0396'nın (etkin doz) birlikte uygulanması, tek başına uygulanan etkin doz SB 269970'in prokonvulsif etkisini tamamen bloklamış ve etkin doz AS 19 + NNC 55-0396 grubunun antikonvulsif etkisini ise kısmen azaltmıştır. AS 19 (etkin doz) + SB 269970 (etkin doz) + NNC 55-0396 (etkin doz) grubu penisilin kontrol grubuna göre antikonvulsan etki göstermektedir aynı etki biyokimyasal verilere de yansiyarak oksidatif stres seviyesini penisilin kontrol grubuna göre azaltmıştır.
- AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) grubu, penisilin kontrol grubuna kıyasla epileptiform aktivitede bir değişiklik oluşturmamıştır. AS 19 ve NNC 55-0396'nın etkisiz doz kombinasyonunun kısmi antikonvulsan etkisi, SB 269970'in etkisiz dozunun da eklenmesiyle ile bloklanmış; epileptik aktivite penisilin kontrol grubu seviyelerine ulaşmıştır. Bu sonucun etkisi biyokimyasal parametrelere de yansımış, AS 19 (etkisiz doz) + SB 269970 (etkisiz doz) + NNC 55-0396 (etkisiz doz) grubu oksidatif stres parametreleri ve antioksidan seviyeleri

bakımından penisilin kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

Bu tezde elde edilen bulgulara göre penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde, 5-HT₇ reseptörleri ile T-tipi kalsiyum kanallarını arasında bir ilişki bulunmaktadır. Ancak bu ilişkinin hücresel moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 5-HT₇ reseptörü, T tipi kalsiyum kanalı (ve tipleri) ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin moleküler mekanizmasını açıklığa kavuşturmak amacıyla, hücre içi ikinci haberci yollarının, protein ve gen ekspresyon düzeylerinin belirleneceği daha ileri düzeydeki tekniklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Lipska, B., Jaskiw, G. E., Wong, D. T., Robertson, D. W., Weinberger, D. R. ve Kleinman, K. E. (1993). “*Serotonin 5-HT₃ receptors in schizophrenia: a postmortem study of the amygdala*”, Brain Research, 616(1-2), 53-57.
- Acharya, U. R., Sree, S. V., Swapna, G., Martis, R. J. ve Suri, J. S. (2013). “*Automated EEG analysis of epilepsy: A review*”, Knowledge-Based Systems, 45, 147-165.
- Akarsu, S., Yilmaz, S., Ozan, S., Kurt, A., Benzer, F. ve Gurgoze, M. K. (2007). “*Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children*”, Pediatric Neurology, 36, 307-311.
- Albayrak, A., Halici, Z., Cadirci, E., Polat, B., Karakus, E., Bayir, Y., Unal, D., Atasoy, M. ve Dogrul, A. (2013). “*Inflammation and peripheral 5-HT₇ receptors: the role of 5-HT₇ receptors in carrageenan induced inflammation in rats*”, European Journal of Pharmacology, 715(1-3), 270-279.
- Algül, A., vd. (2010). “*Reseptörler*”. N. Yüksel (ed.). Temel Psikofarmakoloji. (s. 66-71). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği.
- Alici, S. K., Arslan, G., Ayyildiz, M. ve Agar, E. (2015). “*Interaction between cannabinoid CB₁ receptor and T-type calcium channel on penicillin induced epileptiform activity in rat*”, Acta Physiologica, S704, 26.
- Alpdogan, S., Neumaier, F., Hescheler, J., Albanna, W. ve Schneider, T. (2020). “*Experimentally induced convulsive seizures are modulated in part by zinc ions through the pharmacoresistant Ca_v 2.3 calcium channel*”, Cellular Physiology and Biochemistry, 54(2), 180-194.
- Ambrogini, P., Minelli, A., Galati, C., Betti, M., Lattanzi, D., Ciffolilli, S., Piroddi, M., Galli, F. and Cuppini, R. (2014). “*Post-seizure alpha-tocopherol treatment decreases neuroinflammation and neuronal degeneration induced by status epilepticus in rat hippocampus*”, Molecular Neurobiology, 50(1), 246-256.
- Armstead, W. M., Mirro, R., Leffler, C. W. ve Busija, D. W. (1989). “*Cerebral superoxide anion generation during seizures in newborn pigs*”, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 9, 175-179.
- Arslan, G., Avci, B., Kocacan, S. E., Rzayev, E., Ayyildiz, M. ve Agar, E. (2019). “*The interaction between P2X₇Rs and T-type calcium ion channels in penicillin-induced epileptiform activity*”, Neuropharmacology, 149, 1-12.
- Arslan, G., Ayyildiz, M. ve Agar, E. (2014). “*The interaction between ghrelin and cannabinoid systems in penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, Neuropeptides, 48(6), 345-352.
- Artigas, F., Adell, A. ve Celada, P. (2006). “*Pindolol augmentation of antidepressant response*”, Current Drug Targets, 7, 139-147.
- Ayyildiz, M., Coskun, S., Yildirim, M. ve Agar, E. (2007). “*The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats*” Epilepsia, 48(7), 1388-1395.
- Ayyildiz, M., Yildirim, M. ve Agar, E. (2006). “*The effects of vitamin E on penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, Experimental Brain Research, 174(1), 109-113.
- Bahremand, A., Payandemehr, B., Rahimian, R., Ziai, P., Pourmand, N., Loloee, S., Ebrahimi, A., Ghasemi, A., Fakhfour, G., Ghasemi, M. ve Dehpour, A. R. (2011). “*The role of 5-HT₃ receptors in the additive anticonvulsant effects of citalopram and morphine on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice*”, Epilepsy & Behavior, 21(2), 122-127.

- Baig, S. M., Koschak, A., Lieb, A., Gebhart, M., Dafinger, C., Nürnberg, G., Ali, A., Ahmad, I., Sinnegger-Brauns, M. J., Brandt, N., Engel, J., Mangoni, M. M., Farooq, M., Khan, H. U., Nürnberg, P., Striessnig, J. ve Bolz, H. J. (2011). “*Loss of Ca(v)1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness*”, *Nature Neuroscience*, 14, 77–84.
- Baker, L. P., Nielsen, M. D., Impey, S., Metcalf, M. A., Poser, S. W., Chan, G., Obrietan, K., Hamblin, M. W. ve Storm, D. R. (1998). “*Stimulation of type 1 and type 8 Ca²⁺/calmodulin-sensitive AC by the Gs-coupled 5-hydroxytryptamine subtype 5-HT_{7A} receptor*”, *Journal of Biological Chemistry*, 273, 17469-17476.
- Balakrishnan, S., Bhargava, V. K. ve Pandhi, P. (2000). “*Anticonvulsant profile of ondansetron in rats*”, *Epilepsy & Behavior*, 1, 22-26.
- Bard, J. A., Zgombick, J., Adham, N., Vaysse, P., Branchek, T. A. ve Weinshank, R. L. (1993). “*Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase*”, *Journal of Biological Chemistry*, 268(31), 23422-23426.
- Bech-Hansen, N. T., Naylor, M. J., Maybaum, T. A., Pearce, W. G., Koop, B., Fishman, G. A., Mets, M., Musarella, M. A. ve Boycott, K. M. (1998). “*Loss-of-function mutations in a calcium channel alpha1-subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness*”, *Nature Genetics*, 19, 264-267.
- Becker, A. J., Pitsch, J., Sochivko, D., Opitz, T., Staniek, M., Chen, C. C., Campbell, P. K., Schoch, S., Yaari, Y. ve Beck, H. (2008). “*Transcriptional upregulation of Cav3.2 mediates epileptogenesis in the pilocarpine model of epilepsy*”, *Journal of Neuroscience*, 28(49), 13341-13353.
- Beghi, E., Giussani, G. ve Sander, J. W. (2015). “*The natural history and prognosis of epilepsy*”, *Epileptic Disorders*, 17(3), 243-253.
- Bell, G. S., Neligan, A. ve Sander, J. W. (2014). “*Commentary: Epilepsia's survey on the prevalence of epilepsy*”, *Epilepsia*, 56(2), 166.
- Bercovici, E., Cortez, M. A., Wang, X. ve Snead, O. C. (2006). “*Serotonin depletion attenuates AY-9944-mediated atypical absence seizures*”, *Epilepsia*, 47, 240-246.
- Berger, H. (1929). “*Über das elektroencephalogramm des mensch*”, *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Berger, M., Gray, J. A. ve Roth, B. L. (2009). “*The Expanded Biology of Serotonin*”, *Annual Review of Medicine*, 4(4), 197-199.
- Bhasin, H. ve Sharma, S. (2019). “*The new international league against epilepsy (ILAE) 2017 classification of seizures and epilepsy: What pediatricians need to know!*”, *Indian Journal of Pediatrics*, 86(7), 569-571.
- Birkett, J. T., Arranz, M. J., Munro, J., Osbourn, S., Kerwin, R. W. ve Collier, D. A. (2000). “*Association analysis of the 5-HT_{5A} gene in depression, psychosis and antipsychotic response*”, *Neuroreport*, 11(9), 2017-2020.
- Bomben, V. C., Aiba, I., Qian, J., Mark, M. D., Herlitze, S. ve Noebels, J. L. (2016). “*Isolated P/Q calcium channel deletion in layer VI corticothalamic neurons generates absence epilepsy*”, *Journal of Neuroscience*, 36(2), 405-418.
- Borman, R. A., Tilford, N. S., Harmer, D. W., Day, N., Ellis, E. S., Sheldrick, R. L., Carey, J., Coleman, R. A. ve Baxter, G. S. (2002). “*5-HT_{2B} receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro*”, *British Journal of Pharmacology*, 135, 1144-1151.
- Borowicz, K. K., Stepien, K. ve Czuczwar, S. J. (2006). “*Fluoxetine enhances the anticonvulsant effects of conventional anti-epileptic drugs in maximal electroshock seizures in mice*”, *Pharmacological Reports*, 58, 83–90.

- Bortolozzi, A., Díaz-Mataix, L., Scorza, M. C., Celada, P. ve Artigas, F. (2005). "The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity", *Journal of Neurochemistry*, 95, 1597-1607.
- Bosse, E., Regulla, S., Biel, M., Ruth, P., Meyer, H. E., Flockerzi, V. ve Hofmann, F. (1990). "The cDNA and deduced amino acid sequence of the γ subunit of the L-type calcium channel from rabbit skeletal muscle", *FEBS Letters*, 267, 153-156.
- Bourinet, E., Altier, C., Hildebrand, M. E., Trang, T., Salter, M. W. ve Zamponi, G. W. (2014). "Calcium-permeable ion channels in pain signaling", *Physiological Reviews*, 94, 81-140.
- Bourson, A., Borroni, E., Austin, R. H., Monsma, F. J. and Sleight, A. J. (1995). "Determination of the role of the 5-HT₆ receptor in the rat brain: A study using antisense oligonucleotides", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274, 173-180.
- Bourson, A., Kapps, V., Zwingelstein, C., Rudler, A., Boess, F. G. ve Sleight, A. J. (1997). "Correlation between 5-HT₇ receptor affinity and protection against sound-induced seizures in DBA/2J mice", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 356, 820-826.
- Brady, S. T., vd. (2012). *Basic neurochemistry principles of molecular, cellular and medical neurobiology (Eighth edition)*. USA: Elsevier.
- Brennan, A. M., Suh, S. W., Won, S. J., Narasimhan, P., Kauppinen, T. M., Lee, H., Edling, Y., Chan, P. H. ve Swanson, R. A. (2009). "NADPH oxidase is the primary source of superoxide induced by NMDA receptor activation", *Nature Neuroscience*, 12, 857-863.
- Broicher, T., Seidenbecher, T., Meuth, P., Munsch, T., Meuth, S. G., Kanyshkova, T., Pape, H. C. ve Budde, T. (2007). "T-current related effects of antiepileptic drugs and a Ca²⁺ channel antagonist on thalamic relay and local circuit interneurons in a rat model of absence epilepsy", *Neuropharmacology*, 53, 431-446.
- Bruce, A. J. ve Baudry, M. (1995). "Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures", *Free Radical Biology & Medicine*, 18(6), 993-1002.
- Bruinvels, A. T., Landwehrmeyer, B., Gustafson, E. L., Durkin, M. M., Mengod, G., Branchek, T. A., Hoyer, D. ve Palacios, J. M. (1994). "Localization of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} alpha, 5-HT_{1E} and 5-HT_{1F} receptor messenger RNA in rodent and primate brain", *Neuropharmacology*, 33(3-4), 367-386.
- Brummelte, S., Mc Glanaghy, E., Bonnin, A. ve Oberlander, T. F. (2017). "Developmental changes in serotonin signaling: implications for early brain function, behavior and adaptation", *Neuroscience*, 342, 212-231.
- Brunton, L. L., vd. (2018). *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics (Thirteenth edition)*. New York: McGraw-Hill.
- Buchanan, G. F., Murray, N. M., Hajek, M. A. ve Richerson, G. B. (2014). "Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality", *The Journal of Physiology*, 592, 4395-4410.
- Burton, G. J. ve Jauniaux, E. (2011). "Oxidative stress", *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 25(3), 287-299.
- Cadirci, E., Halici, Z., Bayir, Y., Albayrak, A., Karakus, E., Polat, B., Unal, D., Atamanalp, S. S., Aksak, S. ve Gundogdu, C. (2017). "Peripheral 5-HT₇ receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats", *Immunobiology*, 218(10), 1271-1283.

- Cagnotto, A., Crespi, D., Mancini, L., Manzoni, C., Presti, M. L., Gariboldi, M., Vezzani, A. ve Mennini, T. (1998). “*Lasting increase in serotonin 5-HT_{1A} but not 5-HT₄ receptor subtypes in the kindled rat dentate gyrus: dissociation from local presynaptic effects*”, *Journal of Neurochemistry*, 70(2), 850-857.
- Cain, S. M. ve Snutch, T. P. (2012). “*T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy*”, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1828(7), 1572-1578.
- Cain, S. M., Tyson, J. R., Choi, H., Ko, R., Lin, P. J. C., LeDue, J. M., Powell, K. L., Bernier, L., Rungta, R. L., Yang, Y., Cullis, P. R., O'Brien, T. J., MacVicar, B. A. ve Snutch, T. P. (2018). “*Ca_v 3.2 drives sustained burst-firing, which is critical for absence seizure propagation in reticular thalamic neurons*”, *Epilepsia*, 59(4), 778-791.
- Calais, J.B., Valvassori, S.S., Resende, W.R., Feier, G., Athié, M. C. P., Ribeiro, S., Gattaz, W. F., Quevedo, J. and Ojopi, E. B. (2013). “*Long-term decrease in immediate early gene expression after electroconvulsive seizures*”, *Journal of Neural Transmission*, 120(2), 259-266.
- Carabelli, V., Marcantoni, A., Comunanza, V., de Luca, A., Díaz, J., Borges, R. ve Carbone, E. (2007). “*Chronic hypoxia up-regulates alpha1H T-type channels and low-threshold catecholamine secretion in rat chromaffin cells*”, *Journal of Physiology*, 584, 149-165.
- Carbone, E. ve Lux, H. D. (1984). “*A low voltage-activated, fully inactivating Ca²⁺ channel in vertebrate sensory neurones*”, *Nature*, 310, 501-502.
- Carlsson, A., Hillarp, N. ve Falck, B. (1962). “*Cellular localization of brain monoamines*”, *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum*, 56(Suppl. 196), 1-28.
- Casillas-Espinosa, P. M., Hicks, A., Jeffrey, A., Snutch, T. P., O'Brien, T. J. ve Powell, K. L. (2015). “*Z944, a Novel Selective T-Type Calcium Channel Antagonist Delays the Progression of Seizures in the Amygdala Kindling Model*”, *Plos One*, 10(8), 0130012.
- Caton, R. (1875). “*The electric currents of the brain*”, *The Chicago Journal of Nervous & Mental Disease*, 2(4), 610.
- Catterall, W. A. (2000). “*Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels*”, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 16(1), 521-555.
- Catterall, W. A., Dib-Hajjü, S., Meisler, M. H. ve Pietrobon, D. (2008). “*Inherited neuronal ion channelopathies: new windows on complex neurological diseases*”, *Journal of Neuroscience*, 28, 11768-11777.
- Catterall, W. A., Leal, K. ve Nanou, E. (2013). “*Calcium channels and short-term synaptic plasticity*”, *The Journal of Biological Chemistry*, 288(15), 10742-10749.
- Catterall, W. A., Perez-Reyes, E., Snutch, T. P. ve Striessnig, J. (2005). “*International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels*”, *Pharmacological Reviews*, 57, 411-425.
- Cetinkaya, A., Demir, S., Orallar, H., Kayacan, Y. ve Beyazcicek, E. (2018). “*The effects of treadmill exercise on oxidative stress in Mongolian gerbils with penicillin induced epilepsy*”, *Experimental Biomedical Research*, 1(1), 10-16.
- Chan, Y. C., Burgunder, J. M., Wilder-Smith, E., Chew, S. E., Lam-Mok-Sing, K. M., Sharma, V. ve Ong, B. K. (2008). “*Electroencephalographic changes and seizures in familial hemiplegic migraine patients with the CACNA1A gene S218L mutation*”, *Journal of Clinical Neuroscience*, 15, 891-894.
- Cheeseman, K. H. ve Slater, T. F. (1993). “*An introduction to free radical biochemistry*”, *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-493.

- Chemin, J., Monteil, A., Perez-Reyes, E., Bourinet, E., Nargeot, J. ve Lory, P. (2002). “*Specific contribution of human T-type calcium channel isoforms ($\alpha(1G)$, $\alpha(1H)$ and $\alpha(1I)$) to neuronal excitability*”, *Journal of physiology*, 540, 3-14.
- Chen, Q., Tian, F., Yue, Q., Zhan, Q., Wang, M., Xiao, B. ve Zeng, C. (2019). “*Decreased serotonin synthesis is involved in seizure-induced respiratory arrest in DBA/1 mice*”, *Neuroreport*, 30(12), 842-846.
- Chen, Y., Lu, J., Pan, H., Zhang, Y., Wu, H., Xu, K., Liu, X., Jiang, Y., Bao, X., Yao, Z., Ding, K., Lo, W. H. Y., Qiang, B., Chan, P., Shen, Y. ve Wu, X. (2003). “*Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy*”, *Annals of Neurology*, 54(2), 239-243.
- Chourasia, N., Ossó-Rivera, H., Ghosh, A., Allmen, G. V. ve Koenig, M. K. (2019). “*Expanding the Phenotypic Spectrum of CACNA1H Mutations*”, *Pediatric Neurology*, 93, 50-55.
- Chow, K. M., Hui, A. C. ve Szeto, C. C. (2005). “*Neurotoxicity induced by betalactam antibiotics: from bench to bedside*”, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24(10), 649-53.
- Chung, S., Kim, S., Kim, M., Koh, E. S., Yoon, H. E., Kim, H. S., Park, C. W., Chang, Y. S. ve Shin, S. J. (2016). “*T-type calcium channel blocker attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal interstitial fibrosis by activating the Nrf2 antioxidant pathway*”, *American Journal of Translational Research*, 8(11), 4574-4585.
- Ciranna, L. (2006). “*Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology*”, *Current Neuropharmacology*, 4, 101-114.
- Ciranna, L. ve Catania, M. V. (2014). “*5-HT₇ receptors as modulators of neuronal excitability, synaptic transmission and plasticity: physiological role and possible implications in autism spectrum disorders*”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 250.
- Clinckers, R., Smolders, I., Meurs, A., Ebinger, G. ve Michotte, Y. (2004). “*Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-H receptors*”, *Journal of Neurochemistry*, 89, 834-843.
- Coenen, A. M. ve Van Luijckelaar, E. L. (2003). “*Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats*”, *Behavior Genetics*, 33, 635-655.
- Colgin, L. L. (2016). “*Rhythms of the hippocampal network*”, *Nature Reviews Neuroscience*, 17(4), 239-249.
- Compan, V., Zhou, M., Grailhe, R., Gazzara, R. A., Martin, R., Gingrich, J., Dumuis, A., Brunner, D., Bockaert, J. ve Hen, R. (2004). “*Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice*”, *Journal of Neuroscience*, 24(2), 412-419.
- Cook, E. H., Fletcher, K. E., Wainwright, M., Marks, N., Yan, S. Y. ve Leventhal, B. L. (1994). “*Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT₂ receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor*”, *Journal of Neurochemistry*, 63, 465-469.
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G. ve Hippisley-Cox, J. (2011). “*Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study*”, *British Medical Journal*, 343, 4551.
- D’Souza, U. M. ve Craig, I. W. (2010). “*Genetic organization of the serotonergic system*”. Müller, C. P. and Jacobs, B. L.(eds.). in: *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin (Twenty-first edition)*. (s. 23-50). USA: Elsevier.

- Da Fonseca, N. C., Joaquim, H. P. G., Talib, L. L., De Vincentiis, S., Gattaz, W. F. ve Valente, K. D. (2015). “*Hippocampal serotonin depletion is related to the presence of generalized tonic-clonic seizures, but not to psychiatric disorders in patients with temporal lobe epilepsy*”, *Epilepsy Research*, 111, 18-25.
- Dailey, J. W., Reigel, C. E., Mishra, P. K. ve Jobe, P. C. (1989). “*Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat*”, *Epilepsy Research*, 3(1), 3-17.
- Dal-Pizzol, F., Klamt, F., Vianna M. M. R., Schröder, N., Quevedo, J., Benfato, M. S., Moreira, J. C. ve Walz, R. (2000). “*Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats*”, *Neuroscience Letters*, 291(3), 179-182.
- David, D. J. ve Gardier, A. M. (2016). “*The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response*”, *Encephale*, 42(3), 255-263.
- De Falco, F. A., Bartiromo, U., Majello, L., Di Geronimo, G. ve Mundo, P. (1992). “*Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy*”, *Epilepsia*, 33, 343-345.
- De Jong, T. R., Veening, J. G., Waldinger, M. D., Cools, A. R. ve Olivier, B. (2006). “*Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold*”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(7), 893-907.
- Dean, B., Pavey, G., Thomas, D. ve 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.
- Dibué-Adjei, M., Kamp, M. A., Alpdogan, S., Tevoufouet, E. E., Neiss, W. F., Hescheler, J. ve Schneider, T. (2017). “*Cav2.3 (R-Type) Calcium Channels are Critical for Mediating Anticonvulsive and Neuroprotective Properties of Lamotrigine In Vivo*”, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(3), 935-947.
- Dix, T. A. ve Aikens, J. (1993). “*Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation*”, *Chemical Research in Toxicology*, 6, 2-18.
- Doğan, E., Aygün, H., Arslan, G., Rzayev E., Avcı, B., Ayyıldız, B. ve Açar, E. (2020). “*The role of NMDA receptors in the effect of purinergic P2X7 receptor on spontaneous seizure activity in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy*”, *Frontiers in Neuroscience*, 14, 414.
- Dolphin, A. C. (2003). “*Beta subunits of voltage-gated calcium channels*”. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 35(6), 599-620.
- Dolphin, A. C. (2018). “*Voltage-gated calcium channels: their discovery, function and importance as drug targets*”, *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 1-8.
- Doly, S., Fischer, J., Brisorgueil, M., Vergé, D. ve Conrath, M. (2004). “*5-HT_{5A} receptor localization in the rat spinal cord suggests a role in nociception and control of pelvic floor musculature*”, *Journal of Comparative Neurology*, 476(4), 316-329.
- Doyle J., Ren X., Lennon G. ve Stubbs, L. (1997). “*Mutations in the Cacnl1a4 calcium channel gene are associated with seizures, cerebellar degeneration, and ataxia in tottering and leaner mutant mice*”, *Mammalian Genome*, 8, 113-120.
- Dragicevic, E., Poetschke, C., Duda, J., Schlaudraff, F., Lammel, S., Schiemann, J., Fauler, M., Hetzel, A., Watanabe, M., Lujan, R., Malenka, R. C., Striessnig, J. and Liss, B. (2014). “*Cav1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons*”, *Brain*, 137, 2287-2302.
- Dreyfus, F. M., Tschertter, A., Errington, A. C., Renger, J. J., Shin, H. S., Uebele, V. N., Crunelli, V., Lambert, R. C. and Leresche, N. (2010). “*Selective T-type calcium channel block in thalamic neurons reveals channel redundancy and physiological impact of I(T) window*”. *Journal of Neuroscience*, 30, 99-109.

- Dringen, R. ve Hirrlinger, J. (2003). “*Glutathione pathways in the Brain*”, *Biological Chemistry*, 384(4), 505-516.
- Dröge, W. (2002). “*Free radicals in the physiological control of cell function*”, *Physiological Reviews*, 82(1), 47-95.
- Duchen, M. R. (1992). “*Ca²⁺-dependent changes in the mitochondrial energetics in single dissociated mouse sensory neurons*”, *The Biochemical Journal*, 283, 41-50.
- Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., Cecillon, M., Lescoat, C., Vahedi, K., Darcel, F., Vicaut, E., Boussier, M. G. ve Tournier-Lasserre, E. (2001). “*The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel*”, *New England Journal of Medicine*, 345, 17-24.
- Durmus, N., Kaya, T., Gültürk, S., Demir, T., Parlak, M. ve Altun, A. (2013). “*The effects of L type calcium channels on the electroencephalogram recordings in WAG/RIJ rat model of absence epilepsy*”, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(9), 1149-1154.
- Duxon, M. S., Flanigan, T. P., Reavley, A. C., Baxter, G. S., Blackburn, T. P. ve Fone, K. C. (1997). “*Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine-2B receptor protein in the rat central nervous system*”, *Neuroscience*, 76(2), 323-329.
- Dziegielewska, B., Brautigan, D. L., Larner, J. M. ve Dziegielewski, J. (2014). “*T-type Ca²⁺ channel inhibition induces p53-dependent cell growth arrest and apoptosis through activation of p38-MAPK in colon cancer cells*”, *Molecular Cancer Research*, 12, 348-358.
- Edmonds, H. L., Stark, G. J. ve Hollinger, A. M. (1974). “*The effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the penicillin-induced epileptogenic focus in the rat*”, *Experimental Neurology*, 45, 377-386.
- Ehlers, C. L., Sanchez-Alavez, M. ve Wills, D. (2018). “*Effect of gabapentin on sleep and delta and theta EEG power in adult rats exposed to chronic intermittent ethanol vapor and protracted withdrawal during adolescence*”, *Psychopharmacology (Berl)*, 235(6), 1783-1791.
- Eilers, H. ve Schumacher, M. A. (2004). “*Opioid-induced respiratory depression: Are 5-HT₄a receptor agonists the cure?*”, *Molecular Interventions*, 4, 197-99.
- Eken, A. (2016). “*Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri*”. Yücel, O. ve Ö. Başal (ed.). *Deney Hayvanı Rat*. (s.160-169). Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık.
- Emre, M. (2018). “*Voltage-Gated Calcium Channels and Molecular Features*”, *Archives Medical Review Journal*, 27(1), 1-17.
- Engbers, J. D., Anderson, D., Asmara, H., Rehak, R., Mehaffey, W. H., Hameed, S., McKay, B. E., Kruskic, M., Zamponi, G. W. ve Turner, R. W. (2012). “*Intermediate conductance calcium-activated potassium channels modulate summation of parallel fiber input in cerebellar Purkinje cells*”, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 109, 2601-2606.
- Engel, M. Smidt, M. P. ve van HoofEngbers, J. A. (2013). “*The serotonin 5-HT₃ receptor: a novel neurodevelopmental target*”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 76.
- Erdal, A., vd. (2015). *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği.
- Ernst, W. L., Zhang, Y., Yoo, J. W., Ernst, S. J. ve Noebels, J. L. (2009). “*Genetic enhancement of thalamocortical network activity by elevating alpha 1g-mediated low-voltageactivated calcium current induces pure absence epilepsy*”, *Journal of Neuroscience*, 29, 1615-1625.

- Esen, M. ve Aygun, H. (2019). “*The effect of duloxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, *Neurological Research*, 41(4), 298-305.
- Esteve, J. M., Launay, J. M., Kellermann, O. ve Maroteaux, L. (2007). “*Functions of serotonin in hypoxic pulmonary vascular remodeling*”, *Cell Biochemistry and Biophysics*, 47, 33-44.
- Faingold, C. L., Kommajosyula, S. P., Long, X., Plath, K. ve Randall, M. (2014). “*Serotonin and sudden death: differential effects of serotonergic drugs on seizure-induced respiratory arrest in DBA/1 mice*”, *Epilepsy & Behavior*, 37, 198-203.
- Faingold, C. L., Randall, M., Zeng, C., Peng, S., Long, X. ve Feng, H. J. (2016). “*Serotonergic agents act on 5-HT₃ receptors in the brain to block seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of SUDEP*”, *Epilepsy & Behavior*, 64(Pt A), 166-170.
- Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E. ve Fisher, R. S. (2018). “*The new definition and classification of seizures and epilepsy*”, *Epilepsy Research*, 139, 73-79.
- Fatt, P. ve Ginsborg, B. L. (1958). “*The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres*”, *Journal of Physiology*, 142, 516-543.
- Fatt, P. ve Katz, B. (1953). “*The electrical properties of crustacean muscle fibres*”, *Journal of Physiology*, 120, 171-204.
- Faure, J. B., Marques-Carneiro, J. E., Akimana, G., Cosquer, B., Ferrandon, A., Herbeaux, K., Koning, E., Barbelivien, A., Nehlig, A. and Cassel, J. C. (2014). “*Attention and executive functions in a rat model of chronic epilepsy*”, *Epilepsia*, 55(5), 644-653.
- Feitosa, C. M., Oliveira, G. L. S., Cavalcante, A. N., Chaves, S. K. M. ve Rai, M. (2018). “*Determination of Parameters of Oxidative Stress in vitro Models of Neurodegenerative Diseases-A Review*”, *Current Clinical Pharmacology*, 13(2), 100-109.
- Feng, J., Cai, X., Zhao, J. ve Yan, Z. (2001). “*Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons*”, *Journal of Neuroscience*, 21, 6502-6511.
- Ferdinandusse, S., Waterham, H. R., Heales, S. J., Brown, G. K., Hargreaves I. P., Taanman, J. W., Gunny, R., Abulhoul, L., Wanders, R. J. A., Clayton, P. T., Leonard, J. V. ve Rahman, S. (2013). “*HIBCH mutations can cause Leigh-like disease with combined deficiency of multiple mitochondrial respiratory chain enzymes and pyruvate dehydrogenase*”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 188.
- Filakovszky, J., Gerber, K. ve 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.
- Fisher, R. S. (1989). “*Animal models of the epilepsies*”, *Brain Research*, 14(3), 245-78.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. ve Wiebe, S. (2014). “*ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*”, *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D’Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M. ve Zuberi, S. M. (2017). “*Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*”, *Epilepsia*, 58(4), 531-542.

- Fletcher, C. F., Lutz, C. M., O'Sullivan, T. N., Shaughnessy, J. D., Hawkes, R., Frankel, W. N., Copeland, N. G. ve Jenkins, N. A. (1996). "Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects", *Cell*, 87, 607-617.
- Floreani, M., Skaper, S. D., Facci, L., Lipartiti, M. ve Giusti, P. (1997). "Melatonin maintains glutathione homeostasis in kainic acid-exposed rat brain tissues", *FASEB Journal*, 11, 1309-1315.
- Fox, A. P., Nowycky, M. C. ve Tsien, R. W. (1987). "Single-channel recordings of three types of calcium channels in chick sensory neurones", *Journal of Physiology*, 394, 173-200.
- François, A., Laffray, S., Pizzoccaro, A., Eschalier, A. ve Bourinet, E. (2014). "T-type calcium channels in chronic pain: mouse models and specific blockers", *Pflügers Archiv*, 466, 707-717.
- Frauscher, B. ve Gotman, J. (2019). "Sleep, oscillations, interictal discharges, and seizures in human focal epilepsy", *Neurobiology of Disease*, 127, 545-553.
- Fujikawa, D. G., Shinmei, S. S. ve Cai, B. (2000). "Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell mechanisms", *Neuroscience*, 98, 41-53.
- Fujimoto, M., Munakata, M. ve Akaike, N. (1995). "Dual mechanism of GABAA response inhibition by beta-lactam antibiotics in the pyramidal neurons of the rat cerebral cortex", *British Journal of Pharmacology*, 116(7), 3014-3020.
- Gandhi, S. ve Abramov, A. Y. (2012). "Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 428010.
- Gangarossa, G., Laffray, S., Bourinet, E. ve Valjent, E. (2014). "T-type calcium channel Cav3.2 deficient mice show elevated anxiety, impaired memory and reduced sensitivity to psychostimulants", *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 92.
- Gao, J., Chi, Z. F., Liu, X. W., Shan, P. Y. ve Wang, R. (2007). "Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in the hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rat", *Neuroscience Letters*, 411(2), 152-157.
- García-Caballero, A., Gadotti, V. M., Stemkowski, P., Weiss, N., Souza, I. A., Hodgkinson, V., Bladen, C., Chen, L., Hamid, J., Pizzoccaro, A., Deage, M., François, A., Bourinet, E. ve Zamponi, G. W. (2014). "The deubiquitinating enzyme USP5 modulates neuropathic and inflammatory pain by enhancing Cav3.2 channel activity", *Neuron*, 83, 1144-1158.
- Gasior, M., Kaminski, R., Brudniak, T., Kleinrok, Z. ve Czuczwar, S. J. (1996). "Influence of nicardipine, nimodipine and flunarizine on the anticonvulsant efficacy of antiepileptics against pentylenetetrazolin mice". *Journal of Neural Transmission*, 103(7), 819-831.
- Gastaut, H. (1969). "Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification", *Epilepsia*, 10(suppl), 14-21.
- Gastaut, H. (1970). "Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures", *Epilepsia*, 11(1), 102-113.
- Gerber, K., Filakovszky, J., Halasz, P. ve Bagdy, G. (1998). "The 5-HT1A 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.
- Geronzi, U., Lotti, F. ve Grosso, S. (2018). "Oxidative stress in epilepsy", *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(5), 427-434.

- Gezici, A., Ozturk, H. ve Ozturk, H. (2009). “*The effects of mibefradil, a T-type Ca²⁺ channels blocker, on the renal dysfunction and injury caused by ischemia-reperfusion of the rat kidney*”, *Renal Failure*, 27(6), 775-781.
- Gharib, A., Sayyahi, Z., Komaki, A., Barkley, V., Sarihi, A. ve Mirnajafi-Zadeh, J. (2018). “*The role of 5-HT_{1A} receptors of hippocampal CA1 region in anticonvulsant effects of low-frequency stimulation in amygdala kindled rats*”, *Physiology & Behavior*, 196, 119-125.
- Ghasemi, M. ve Fatemi, A. (2014). “*Pathologic role of glial nitric oxide in adult and pediatric neuroinflammatory diseases*”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45(1), 168-182.
- Gholipour, T., Ghasemi, M., Riazi, K., Ghaffarpour, M. ve Dehpour, A. R. (2010). “*Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: modulation by nitric oxide*”, *Seizure*, 19(1), 17-22.
- Godar, S. C., Fite, P. J., McFarlin, K. M. ve Bortolato, M. (2016). “*The role of monoamine oxidase A in aggression: current translational developments and future challenges*”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 69, 90-100.
- Godic, A., Poljšak, B., Adamic, M. ve Dahmane, R. (2014). “*The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment*”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 860479.
- Goodwin, G. M., Emsley, R., Rembry, S. ve Rouillon, F. (2009). “*Agomelatine study group: Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial*”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1128-1137.
- Goren, M. Z. ve Onat, F. (2007). “*Ethosuximide: from bench to bedside*”, *CNS Drug Reviews*, 13, 224-239.
- Göksan, B. (1998). “*Epilepside tanı yöntemleri*”. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu. (s. 39-50). İstanbul.
- Graf, M., Jakus, R., Kantor, S., Levay, G. ve 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.
- Guan, W., Stephens, R. F. ve Spafford, J. D. (2014). “*Cav3 T-type channels as drug targets for treating epilepsy*”, *Future Neurology*, 9, 6.
- Guekht, A. (2017). “*Epilepsy, Comorbidities and Treatments*”, *Current Pharmaceutical Design*, 23(37), 5702-5726.
- Guerin, A. A., Feigenbaum, A., Donner, E. J. ve Yoon, G. (2008). “*Stepwise developmental regression associated with novel CACNA1A mutation*”, *Pediatric Neurology*, 39, 363-364.
- Gunes, S., Dirik, E., Yis, U., Seckin, E., Kuralay, F., Kose, S. ve Unalp, A. (2009). “*Oxidant status in children after febrile seizures*”, *Pediatric Neurology*, 40(1), 47-49.
- Gupta, Y. K., Gupta, M. ve Kohli, K. (2003). “*Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain*”, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(4), 373-386.
- Guseva, D., Wirth, A. ve Ponimaskin, E. (2014). “*Cellular mechanisms of the 5-HT₇ receptor-mediated signaling*”, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 306.

- Hagan, J. J., Hatcher, J. P. ve 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.
- Hagan, J. J., Price, G. W., Jeffrey, P., Deeks, N. J., Stean, T., Piper, D., Smith, M. I., Upton, N., Medhurst, A. D., Middlemiss, D. N., Riley, G. J., Lovell, P. J., Bromidge, S. M. ve Thomas, D. R. (2000). “*Characterization of SB 269970-A, a selective 5-HT (7) receptor antagonist*”, *British Journal of Pharmacology*, 130(3), 539-548.
- Hagiwara, S., Ozawa, S. ve Sand, O. (1975). “*Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish*”, *Journal of General Physiology*, 65, 617-644.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. ve Cross, C. E. (1992). “*Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?*”, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119(6), 598-620.
- Hamblin, M. W. ve Metcalf, M. A. (1991). “*Primary structure and functional characterization of a human 5-HT_{1D}-type serotonin receptor*”, *Molecular Pharmacology*, 40, 143-148.
- Hamel, E. (2007). “*Serotonin and migraine: biology and clinical implications*”, *Cephalalgia*, 27, 1293-1300.
- Hamid, H. ve Kanner, A. M. (2013). “*Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs?*”, *Epilepsy & Behavior*, 26(3), 261-265.
- Hansen, M. B., Arif, F., Gregersen, H., Bruusgaard, H. ve Wallin, L. (2008). “*Effect of serotonin on small intestinal contractility in healthy volunteers*”, *Physiological Research*, 57, 63-71.
- Hansen, P. B. (2015). “*Functional importance of T-type voltage-gated calcium channels in the cardiovascular and renal system: news from the world of knockout mice*”, *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 308, 227-237.
- Harraz, O. F., Abd El-Rahman, R. R., Bigdely-Shamloo, K., Wilson, S. M., Brett, S. E., Romero, M., Gonzales, A. L., Earley, S., Vigmond, E. J., Nygren, A., Menon, B. K., Mufti, R. E., Watson, T., Starreveld, Y., Furstenhaupt, T., Muellerleile, P. R., Kurjiaka, D. T., Kyle, B. D., Braun, A. P. ve Welsh, D. G. (2014). “*Ca_v3.2 channels and the induction of negative feedback in cerebral arteries*”, *Circulation Research*, 115, 650-661.
- Harraz, O. F., Visser, F., Brett, S. E., Goldman, D., Zechariah, A., Hashad, A. M., Menon, B. K., Watson, T., Starreveld, Y. ve Welsh, D. G. (2015). “*Ca_v1.2/Ca_v3.x channels mediate divergent vasomotor responses in human cerebral arteries*”, *Journal of General Physiology*, 145, 405-418.
- Hatini, P. G. ve Commons, K. G. (2020). “*A 5-HT_{1D} -receptor agonist protects Dravet syndrome mice from seizure and early death*”, *European Journal of Neuroscience*, 00, 1-5.
- Hayyan, M., Hashim, M. A. ve AlNashef, I. M. (2016). “*Superoxide ion: Generation and chemical implications*”, *Chemical Reviews*, 116(5), 3029-3085.
- Heidmann, D. E. A., Metcalf, M. A., Kohen, R. ve Hamblin, M. W. (1997). “*Four 5-hydroxytryptamine (7) (5-HT₇) receptor isoforms in human and rat produced by alternative splicing: Species differences due to altered intron-exon organization*”, *Journal of Neurochemistry*, 68, 1372-1381.

- Hendriksen, H., Kamphuis, W. ve Lopes da Silva, F. H. (1997). “*Changes in voltage dependent calcium channel $\alpha 1$ -subunit mRNA levels in the kindling model of epileptogenesis*”, *Brain Research Molecular Brain Research*, 50, 257-266.
- Hepel, M., vd. (2015). *Oxidative stress: Diagnostics, prevention, and therapy (Second edition)*. USA: American Chemical Society.
- Hernan, A. E., Holmes, G. L., Isaev, D., Scott, R. C. ve Isaeva, E. (2013). “*Altered short-term plasticity in the prefrontal cortex after early life seizures*”, *Neurobiology Disease*, 50, 120-126.
- Heron, S. E., Khosravani, H., Varela, D., Bladen, C., Williams, T. C., Newman, M. R., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Mulley, J. C. ve Zamponi, G. W. (2007). “*Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants*”, *Annals of Neurology*, 62, 560-568.
- Heron, S. E., Phillips, H. A., Mulley, J. C., Mazarib, A., Neufeld, M. Y., Berkovic, S. F. ve Scheffer, I. E. (2004). “*Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy*”, *Annals of Neurology*, 55, 595-596.
- Hill, T., Coupland, C., Morriss, R., Arthur, A., Moore, M. ve Hippisley-Cox, J. (2015). “*Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database*”, *BMC Psychiatry*, 15, 315.
- Hirst, W. D., Stean, T. O., Rogers, D. C., Sunter, D., Pugh, P., Moss, S. F., Bromidge, S. M., Riley, G., Smith, D. R., Bartlett, S., Heidbreder, C. A., Atkins, A. R., Lacroix, L. P., Dawson, L. A., Foley, A. G., Regan, C. M. ve Upton, N. (2006). “*SB-399885 is a potent, selective 5-HT₆ receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models*”, *European Journal of Pharmacology*, 553(1-3), 109-119.
- Hodges, M. R., Tattersall, G. J., Harris, M.B., McEvoy, S. D., Richerson, D. N., Deneris, E. S., Johnson, R. L., Chen, Z. F. ve Richerson, G. B. (2008). “*Defects in breathing and thermoregulation in mice with near-complete absence of central serotonin neurons*”, *Journal of Neuroscience*, 28, 2495-2505.
- Hoffman, M. S. ve Mitchell, G. S. (2011). “*Spinal 5-HT₇ receptor activation induces long-lasting phrenic motor facilitation*”, *Journal of Physiology*, 589(6), 1397-1407.
- Holck, A., Wolkowitz, O. M., Mellon, S.H., Reus, V. I., Nelson, J. C., Westrin, A. ve Lindqvist, D. (2019). “*Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs*”, *Journal of Affective Disorders*, 250, 65-70.
- Homma, K., Kitamura, Y., Ogawa, H. ve Oka, K. (2006). “*Serotonin induces the increase in intracellular Ca²⁺ that enhances neurite outgrowth in PC12 cells via activation of 5-HT₃ receptors and voltage-gated calcium channels*”, *Journal of Neuroscience Research*, 84(2), 316-25.
- Huang, D., Ou, B. ve Prior, R. L. (2005). “*The chemistry behind antioxidant capacity assays*”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- Huang, L., Keyser, B. M., Tagmose, T. M., Hansen, J. B., Taylor, J. T., Zhuang, H., Zhang, M., Ragsdale, D. S. ve Li, M. (2004). “*NNC 55-0396 [(1S,2S)-2-(2-(N-[(3-Benzimidazol-2-yl) propyl]-Nmethylamino) ethyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl cyclopropanecarboxylate dihydrochloride]: A new selective inhibitor of T-type calcium channels*”, 309(1), 193-199.
- Huang, M., Kwon, S., Rajagopal, L., He, W. ve Meltzer, H. Y. (2018). “*5-HT_{1A} partial agonism and 5-HT₇ antagonism restore episodic memory in subchronic phencyclidine-treated mice: role of brain glutamate, dopamine, acetylcholine and GABA*”, *Psychopharmacology*, 235, 2795-2808.

- Hughes, J. R. (2009). “*Absence seizures: a review of recent reports with new concepts*”, *Epilepsy & Behavior*, 15, 404-412.
- Iftinca, M. C. ve Zamponi, G. W. (2009). “*Regulation of neuronal T-type calcium channels*”, *Trends Pharmacological Sciences*, 30(1), 32-40.
- Jahan, A. A., Rad, A., Ghanbarabadi, M., Âmin, B. ve Mohammad-Zadeh, M. (2018). “*The role of serotonin and its receptors on the anticonvulsant effect of curcumin in pentylenetetrazol-induced seizures*”, *Life Sciences*, 211, 252-260.
- Jakus, R., Graf, M., Juhasz, G., Gerber, K., Levay, G., Halasz, P. ve Bagdy, G. (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, 964-972.
- Jasper, H., Cone, W., Pudenz, R. ve Bennett, T. (1943). “*The electroencephalograms of monkeys following the application of microcrystalline sulfonamides to the brain*”, *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 76, 599-611.
- Jefferys, J. G. (1990). “*Basic mechanisms of focal epilepsies*”, *Experimental Physiology*, 75, 127-162.
- Jeong, H. J., Mitchell, V. A. ve Vaughan, C. W. (2012). “*Role of 5-HT₁ receptor subtypes in the modulation of pain and synaptic transmission in rat spinal superficial dorsal horn*”, *British Journal of Pharmacology*, 165(6), 1956-1965.
- Ji, Z., Sugi, T., Goto, S., Wang, X., Ikeda, A., Nagamine, T., Shibasaki, H. ve Nakamura, M. (2011). “*An Automatic Spike Detection System Based on Elimination of False Positives Using the Large-Area Context in the Scalp EEG*”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(9), 2478-2488.
- Jin, H., Oksenberg, D., Ashkenazi, A., Peroutka, S. J., Duncan, A. M., Rozmahel, R., Yang, Y. Mengod, G., Palacios J. M. ve O’Dowl, B. F. (1992). “*Characterization of the human 5-hydroxytryptamine 1B receptor*”, *Journal of Biological Chemistry*, 267, 5735-5738.
- Jing, X., Li, D. Q., Olofsson, C. S., Salehi, A., Surve, V. V., Caballero, J., Ivarsson, R., Lundquist, I., Pereverzev, A., Schneider, T., Rorsman, P. ve Renström, E. (2005). “*Ca_v2.3 calcium channels control second-phase insulin release*”, *Journal of Clinical Investigation*, 115, 146-154.
- Jodice, C., Mantuano, E., Veneziano, L., Trettel, F., Sabbadini, G., Calandriello, L., Francia, A., Spadaro, M., Pierelli, F., Salvi, F., Ophoff, R. A., Frants, R. R. ve Frontali, M. (1997). “*Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p*”, *Human Molecular Genetics*, 6, 1973-1978.
- Johnson, C. N., Ahmed, M. ve Miller, N. D. (2008). “*5-HT₆ receptor antagonists: prospects for the treatment of cognitive disorders including dementia*”, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 11, 642-654.
- Johnson, E. L. (2019). “*Seizures and Epilepsy*”, *Medical Clinics of North America*, 103(2), 309-324.
- Johnson, H. C. ve Walker, A.E. (1945). “*Intraventricular penicillin. A note of warning*”, *JAMA*, 127, 217-219.
- Jouveneau, A., Eunson, L. H., Spauschus, A., Ramesh, V., Zuberi, S. M., Kullmann, D. M. ve Hanna, M. G. (2001). “*Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel*”, *Lancet*, 358, 801-807.
- Jun, K., Piedras-Rentería, E. S., Smith, S. M., Wheeler, D. B., Lee, S. B., Lee, T. G., Chin, H., Adams, M. E., Scheller, R. H., Tsien, R. W. ve Shin, H. S. (1999). “*Ablation of*

- P/Q-type Ca (2+) channel currents, altered synaptic transmission, and progressive ataxia in mice lacking the alpha (1A)-subunit*”, Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America, 96, 15245-15250.
- Kagan, V. E., Kopaladze, R. A., Prilipko, L. L. ve Savov, V. M. (1983). “*Role of lipid peroxidation in damage to serotonin receptors and development of epileptiform seizures during hyperoxia*”, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 96(12), 16-18.
- Kalkman, H. O. (1997). “*Is migraine prophylactic activity caused by 5-HT_{2B} or 5-HT_{2C} receptor blockade?*”, Life Science, 54, 641-644.
- Kandratavicius, L., Balista, P. A., Aguiar, C. L., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Cairasco, N. G., Bueno, L. S. ve Leite, J. P. (2014). “*Animal models of epilepsy: use and limitations*”, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10, 1693-1705.
- Kann, O., Kovács, R., Njunting, M., Behrens, C. J., Otáhal, J., Lehmann, T. N., Gabriel, S. ve Heinemann, U. (2005). “*Metabolic dysfunction during neuronal activation in the ex vivo hippocampus from chronic epileptic rats and humans*”, Brain, 128(10), 2396-2407.
- Kanner, A. M. (2016). “*Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence*”, Epilepsy & Behavior, 61, 282-286.
- Kanyshkova, T., Ehling, P., Cerina, M., Meuth, P., Zobeiri, M., Meuth, S. G., Pape, H. C. ve Budde, T. (2014). “*Regionally specific expression of high-voltage-activated calcium channels in thalamic nuclei of epileptic and non-epileptic rats*”, Molecular and Cellular Neurosciences, 61, 110-122.
- Katz, B. ve Miledi, R. (1967). “*A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses*”, The Journal of Physiology, 192, 407-436.
- Kaumann, A. J. ve Levy, F. O. (2006). “*5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system*”, Pharmacology & Therapeutics, 111, 674-706.
- Kecskemeti, V., Rusznák, Z., Riba, P., Balázs, P., Wagner, R., Harasztosi, C., Nánási, P. P. ve Szűcs G. (2005). “*Norfluoxetine and fluoxetine have similar anticonvulsant and Ca²⁺ channel blocking potencies*”, Brain Research Bulletin, 67, 112-132.
- Kennett, G. A., Wood, M. D., Glen, A., Grewal, S., Forbes, I., Gadre, A. ve Blackburn, T. P. 1994. “*In vivo properties of SB 200646A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist*”, British Journal of Pharmacology, 111, 797-802.
- Khan, D., Dupper, A., Deshpande, T., De Graan, P. N. E., Steinhäuser, C. ve Bedner, P. (2016). “*Experimental febrile seizures impair interastrocytic gap junction coupling in juvenile mice*”, Journal of Neuroscience Research, 94(9), 804-813.
- Khozhai, L. I. ve Otellin, V. A. (2013). “*Synaptogenesis in the dorsal raphe nucleus of the medulla oblongata in rats in conditions of serotonin deficiency*”, Neuroscience and Behavioral Physiology, 43(8), 984-988.
- Kia, H. K., Miquel, M. C., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Riad, M., El Mestikawy, S., Hamon, M. ve Vergé, D. (1996). “*Immunocytochemical localization of serotonin_{1A} receptors in the rat central nervous system*”, Journal of Comparative Neurology, 365(2), 289-305.
- Kim, D., Park, D., Choi, S., Lee, S., Sun, M., Kim, C. ve Shin, H. S. (2003). “*Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca²⁺ channels*”, Science, 302, 117-119.
- Kim, J. H., Jang, B. G., Choi, B. Y., Kim, H. S., Sohn, M., Chung, T. N., Choi, H. C., Song, H. K. ve Suh, S. W. (2013). “*Post-treatment of an NADPH oxidase inhibitor prevents seizure-induced neuronal death*”, Brain Research, 1499, 163-172.

- Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, J. M., Youn, T., Yang, S. J., Hwang, M. Y. ve Yoon, J. S. (2009). “*The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia*”, *Clinical Neuropharmacology*, 32, 224-226.
- Kimura, M., Yamanishi, Y., Hanada, T., Kagaya, T., Kuwada, M., Watanabe, T., Katayama, K. ve Nishizawa, Y. (1995). “*Involvement of P-type calcium channels in high potassium-elicited release of neurotransmitters from rat brain slices*”, *Neuroscience*, 66(3), 609-615.
- Kinboshi, M., Shimizu, S., Mashimo, T., Serikawa, T., Ito, H., Ikeda, A., Takahashi, R. ve Ohno, Y. (2019). “*Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1) Mutant Rats*”, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1013.
- Klemenhagen, K. C., Gordon, J. A., David, D. J., Hen, R. ve Gross, C. T. (2006). “*Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT_{1A} receptor*”, *Neuropsychopharmacology*, 31, 101-111.
- Klugbauer, N., Lacinová, L., Marais, E., Hobom, M. ve Hofmann, F. (1999). “*Molecular diversity of the calcium channel alpha2delta subunit*”, *The Journal of Neuroscience*, 19, 684-691.
- Koek, W., Jackson, A. ve Colpaert, F. C. (1992). “*Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT₂/5-HT_{1C} receptors*”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16(1), 95-105.
- Kolaj, M., Zhang, L. ve Renaud, L. P. (2014). “*Novel coupling between TRPC-like and KNa channels modulates low threshold spike-induced afterpotentials in rat thalamic midline neurons*”, *Neuropharmacology*, 86, 88-96.
- Koskenkorva-Frank, T. S., Weiss, G., Koppenol, W. H. ve Burekhardt, S. (2013). “*The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress*”, *Free Radical Biology & Medicine*, 65(1), 1174-1194.
- Kovac, S., Domijan, A. M., Walker, M. C. ve Abramov, A. Y. (2014). “*Seizure activity results in calcium- and mitochondria-independent ROS production via NADPH and xanthine oxidase activation*”, *Cell Death & Disease*, 5(10), 1442.
- Kovac, S., Kostova A. T. D., Herrmann, A. M., Melzer, N., Meuth, S. G. ve Gorji, A. (2017). “*Metabolic and homeostatic changes in seizures and acquired epilepsy-mitochondria, calcium dynamics and reactive oxygen species*”, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9), 1935.
- Kramer, P. W., Griffith, R. S. ve Campbell, R. L. (1969). “*Antibiotic penetration of the brain. A comparative study*”, *Journal of Neurosurgery*, 31(3), 295-302.
- Kraus, T. L., Li, Y., Jovanovska, A. ve Renger, J. J. (2007). “*Trazodone inhibits T-type calcium channels*”, *Neuropharmacology*, 53(2), 308-317.
- Kubová, H., Mareš, P., Suchomelová, L., Brozek, G., Druga, R. ve Pitkänen, A. (2004). “*Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis*”, *European journal of Neuroscience*, 19(12), 3255-3265.
- Kulak, W., Sobaniec, W., Wojtal, K. ve Czuczwar, S. J. (2004). “*Calcium modulation in epilepsy*”, *Polish Journal of Pharmacology*, 56(1), 29-41.
- Kumfu, S., Chattipakorn, S., Chinda, K., Fucharoen, S. ve Chattipakorn, N. (2012). “*T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice*”, *European Journal of Haematology*, 88(6), 535-548.

- Kvachnina, E., Liu, G., Dityatev, A., Renner, U., Dumuis, A., Richter, D. W., Dityateva, G., Schachner, M., Voyno-Yasenetskaya, T. A. ve Ponimaskin, E. G. (2005). “*5-HT7 receptor is coupled to G alpha subunits of heterotrimeric G12-protein to regulate gene transcription and neuronal morphology*”, *Journal of Neuroscience*, 25, 7821-7830.
- Kwan, S. Y., Chuang, Y. C., Huan, C. W., Chen, T. C., Jou, S. B. ve Dash, A. (2015). “*Zonisamide: review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy*”, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21, 683-691.
- Lacinova, L. (2005). “*Voltage-dependent calcium channels*”. *General Physiology and Biophysics*, Suppl (1), 1-78.
- Lagae, L., Schoonjans, A. S., Gammaitoni, A. R., Galer, B. S. ve Ceulemans, B. (2018). “*A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome*”, *Epilepsia*, 59(10), 1881-1888.
- Lam, D. D., Przydzial, M. J., Ridley, S. H., Yeo, G. S. H., Rochford, J. J., O'Rahilly, S. ve Heisler, L. K. (2008). “*Serotonin 5-HT2C receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors*”, *Endocrinology*, 149, 1323-1328.
- Lang, J. D., Taylor, D. C. ve Kasper, B. S. (2018). “*Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives*”, *Epilepsy & Behaviour*, 80, 163-172.
- Lanquart, J. P., Nardone, P., Hubain, P., Loas, G. ve Linkowski, P. (2018). “*The dichotomy between low frequency and delta waves in human sleep: A reappraisal*”, *Journal of Neuroscience Methods*, 293, 234-246.
- Larkin, J. G., McKee, P. J., Blacklaw, J., Thompson, G. G., Morgan, I. C. ve Brodie, M. J. (1991). “*Nimodipine in refractory epilepsy: a placebo-controlled, add-on study*”, *Epilepsy Research*, 9, 71-77.
- Lee, A. S., Ra, S., Rajadhyaksha, A. M., Britt, J. K., De Jesus-Cortes, H., Gonzales, K. L., Lee, A., Moosmang, S., Hofmann, F., Pieper, A. A. ve Rajadhyaksha, A. M. (2012). “*Forebrain elimination of cacna1c mediates anxiety-like behavior in mice*”, *Molecular Psychiatry*, 17, 1054-1055.
- Lee, J., Kim, D. ve Shin, H. S. (2004). “*Lack of d waves and sleep disturbances during non-rapid eye movement sleep in mice lacking $\alpha 1G$ subunit of T-type calcium channels*”, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 101, 18195-18199.
- Lenglet, S., Louiset, E., Delarue, C., Vaudry, H. ve Contesse, V. (2002). “*Activation of 5-HT (7) receptor in rat glomerulosa cells is associated with an increase in adenylyl cyclase activity and calcium influx through T-type calcium channels*”, *Endocrinology*, 143(5), 1748-1760.
- Levine, M., Boyer, E. W., Pozner, C. N., Geib, A. J., Thomsen, T., Mick, N. ve Thomas, S. H. (2007). “*Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil*”, *Critical Care Medicine*, 35, 2071-2075.
- Li, B., Wang, L., Sun, Z., Zhou, Y., Shao, D., Zhao, J., Song, Y., Lv, J., Dong, X., Liu, C., Wang, P., Zhang, X. ve Cui, R. (2014). “*The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice*”, *PLoS One*, 9(4), 93158.
- Liang, J., Zhang, Y., Chen, Y., Wang, J., Pan, H., Wu, H., Xu, K., Liu, X., Jiang, Y., Shen, Y. ve Wu, X. (2007). “*Common polymorphisms in the CACNA1H gene associated with childhood absence epilepsy in Chinese Han population*”, *Annals of Human Genetics*, 71, 325-335.
- Liang, L. P. ve Patel, M. (2006). “*Seizure-induced changes in mitochondrial redox status*”, *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 316-322.

- Liang, L. P., Ho, Y. S. ve Patel, M. (2000). “*Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage*”, *Neuroscience*, 101, 563-570.
- Lin, S. S., Tzeng, B. H., Lee, K. R., Smith, R. J., Campbell, K. P. ve Chen, C. C. (2014). “*Cav3.2 T-type calcium channel is required for the NFAT-dependent Sox9 expression in tracheal cartilage*”, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 111, 1990-1998.
- Lin, W., Huang, W., Chen, S., Lin, M., Huang, Q. ve Huang, H. (2017). “*The role of 5-HT₆ in mossy fiber sprouting: Activating fyn and p-ERK1/2 in pilocarpine-induced chronic epileptic rats*”, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(1), 231-241.
- Liu, C., Wen, Y., Huang, H., Lin, W., Huang, M., Lin, R. ve Ma, R. (2019). “*Over-expression of 5-HT₆ receptor and activated Jab-1/p-c-Jun play important roles in pilocarpine-induced seizures and learning-memory impairment*”, *Journal of Molecular Neuroscience*, 67(3), 388-399.
- Llinas, R. ve Yarom, Y. (1981). “*Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances*”, *Journal of Physiology*, 315(1), 549-567.
- Llinas, R., Sugimori, M., Lin, J. W. ve Cherksey, B. (1989). “*Blocking and isolation of a calcium channel from neurons in mammals and cephalopods utilizing a toxin fraction (FTX) from funnel-web spider poison*”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86, 1689-1693.
- López-Alarcón, C. ve Denicola, A. (2013). “*Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays*”, *Analytica Chimica Acta*, 763, 1-10.
- López-Giménez, J. F., Vilaró, M. T., Palacios, J. M. ve Mengod, G. (2001). “*Mapping of 5-HT_{2A} receptors and their mRNA in monkey brain: [3H]MDL100,907 autoradiography and in situ hybridization studies*”, *Journal of Comparative Neurology*, 429(4), 571-589.
- Louisset, E., Contesse, V., Groussin, L., Cartier, D., Duparc, C., Barrande, G., Bertherat, J., Vaudry, H. ve Lefebvre, H. (2006). “*Expression of serotonin₇ receptor and coupling of ectopic receptors to protein kinase A and ionic currents in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome*”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4578-4586.
- Lovenberg, T. W., Baron, B. M., de Lecea, L., Miller, J. D., Prosser, R. A., Rea, M. A., Foye, P. E., Racke, M., Slone, A. L., Siegel, B. W., Danielson, P. E., Sutcliffe, J. G. ve Erlander, M. G. (1993). “*A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms*”, *Neuron*, 11(3), 449-458.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. ve Randall R. J. (1951). “*Protein measurement with the Folin phenol reagent*”, *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
- Löscher, W. (1984). “*Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs*”, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 6(9), 531-547.
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M. ve Vezzani, A. (2020). “*Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options*”, *Pharmacological Reviews*, 72(3), 606-638.
- Lu, A. T., Dai, X., Martinez-Agosto, J. A. ve Cantor, R. M. (2012). “*Support for calcium channel gene defects in autism spectrum disorders*”, *Molecular Autism*, 3, 18.

- Ma, H., Cohen, S., Li, B. ve Tsien, R. W. (2013). “*Exploring the dominant role of Cav1 channels in signalling to the nucleus*”, *Bioscience Reports*, 33, 97-101.
- Maia, G. H., Brazete, C. S., Soares, J. I., Luz, L. L. ve Lukoyanov, N. V. (2017). “*Serotonin depletion increases seizure susceptibility and worsens neuropathological outcomes in kainate model of epilepsy*”, *Brain Research Bulletin*, 134, 109-120.
- Malmivuo, J. ve Plonsey, R. (1995). “Electroencephalography”. Malmivuo, J. and Plonsey, R. (eds.). in: *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. (s. 364-374). New York: Oxford University Press.
- Mangoni, M. E., Traboulsie, A., Leoni, A. L., Couette, B., Marger, L., Le Quang, K., Kupfer, E., Cohen-Solal, A., Vilar, J., Shin, H. S., Escande, D., Charpentier, F., Nargeot, J. ve Lory, P. (2006). “*Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking Cav3.1/alpha1G T-type calcium channels*”, *Circulation Research*, 98, 1422-1430.
- Manjarrez-Marmolejo, J. ve Franco-Pérez, J. (2016). “*Gap Junction Blockers: An Overview of their Effects on Induced Seizures in Animal Models*”, *Current Neuropharmacology*, 14(7), 759-771.
- Marangoz, C. (1997). “*Deneyisel Epilepsi Modelleri*”, *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 14(3), 147-186.
- Marangoz, C., Ayyıldız, M. ve Açar, E. (1994). “*Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide*”, *Neuroreport*, 5, 2454-2456.
- Margis, R., Dunand, C., Teixeira, F. K. ve Margis-Pinheiro, M. (2008). “*Glutathione peroxidase family-an evolutionary overview*”, *FEBS Journal*, 275(15), 3959-3970.
- Mason, C. L. ve Munnur, U. (2007). “*Generalized seizure following ondansetron administration during cesarean section*”, *Anesthesiology*, 106(Suppl1), 105.
- Matsumoto, H. ve Ajmonemarsan, C. (1964). “*Cellular mechanisms in experimental epileptic seizures*”, *Science*, 144, 193-194.
- Matthews, E. A., Bee, L. A., Stephens, G. J. ve Dickenson, A. H. (2007). “*The Cav2.3 calcium channel antagonist SNX-482 reduces dorsal horn neuronal responses in a rat model of chronic neuropathic pain*”, *European Journal of Neuroscience*, 25, 3561-3569.
- Matthys, A., Haegeman, G., Craenenbroeck, K. V. ve Vanhoenacker, P. (2011). “*Role of the 5-HT7 receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives*”, *Molecular Neurobiology*, 43(3), 228-253.
- Maulik, N., McFadden, D., Otani, H., Thirunavukkarasu, M. ve Parinandi, N. L. (2013). “*Antioxidants in longevity and medicine*”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 820679.
- Mayuri, B., Kumar, D. S. ve Kishore, P. (2019). “*A review on epilepsy*”, *Journal of Medical Science and Clinical Research*, 7(3), 1362-1369.
- McCorvy, J. D. ve Roth, B. L. (2015). “*Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors*”, *Pharmacology & Therapeutics*, 150, 129-142.
- Méndez-Armenta, M., Nava-Ruíz, C., Juárez-Rebollar, D., Rodríguez-Martínez, E. ve Gómez, P. Y. (2014). “*Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy*”, *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2014, 293689.
- Meneses, A., Perez-Garcia, G., Liy-Salmeron, G., Flores-Galvez, D., Castillo, C. ve Castillo, E. (2008). “*The effects of the 5-HT (6) receptor agonist EMD and the 5-HT (7)*

- receptor agonist AS19 on memory formation*”, Behavioural Brain Research, 195(1), 112-119.
- Mengod, G., Pompeiano, M., Martínez-Mir, M. I. ve Palacios, J. M. (1990). “*Localization of the mRNA for the 5-HT₂ receptor by in situ hybridization histochemistry. Correlation with the distribution of receptor sites*”, Brain Research, 524(1), 139-143.
- Mercer, A. J. ve Thoreson, W. B. (2011). “*The dynamic architecture of photoreceptor ribbon synapses: cytoskeletal, extracellular matrix, and intramembrane proteins*”. Visual Neuroscience, 28, 453-471.
- Metz, A. E., Jarsky, T., Martina, M. ve Spruston, N. (2005). “*R-type calcium channels contribute to afterdepolarization and bursting in hippocampal CA1 pyramidal neurons*”, The Journal of Neuroscience, 25(24), 5763-5773.
- Mialet, J., Berque-Bestel, I. ve Eftekhari, P. (2000). “*Isolation of the serotonergic 5-HT_{4(e)} receptor from human heart and comparative analysis of its pharmacological profile in C6-glia and CHO cell lines*”, British Journal of Pharmacology, 129, 771-781.
- Miao, L. ve Clair, D. K. S. (2009). “*Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease*”, Free Radical Biology and Medicine, 47(4), 344-356.
- Michelsen, K. A., Schmitz, C. ve Steinbusch, H. W. M. (2007). “*The dorsal raphe nucleus: from silver stainings to a role in depression*”, Brain Research Reviews, 55(2), 329-342.
- Miller, R. J. (1987). “*Multiple calcium channels and neuronal function*”, Science, 235(4784), 46-52.
- Minami, M., Endo, T., Hirafuji, M., Hamaue, N., Liu, Y., Hiroshige, T., Nemoto, M., Saito, H. ve Yoshioka, M. (2003). “*Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity*”, Pharmacology & Therapeutics, 99, 149-165.
- Minosyan, T. Y., Lu, R., Eghbali, M., Toro, L. ve Stefani, E. (2007). “*Increased 5-HT contractile response in late pregnant rat myometrium is associated with a higher density of 5-HT_{2A} receptors*”, Journal of Physiology, 581, 91-97.
- Mirski, M. A., Ziai, W. C., Chiang, J., Hinich, M. ve Sherman, D. (2009). “*Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus*”, Seizure, 18(1), 64-70.
- Mnie-Filali, O., Lambás-Señas, L., Zimmer, L. ve Haddjeri, N. (2007). “*5-HT₇ receptor antagonists as a new class of antidepressants*”, Drug News Perspect, 20, 613-618.
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. ve Gwaltney-Brant, S. M. (2008). “*Serotonin: a review*”, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 31 (3), 187-199.
- Morairty, S. R., Hedley, L., Flores, J., Martin, R. ve Kilduff, T. S. (2008). “*Selective 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptor antagonists promote sleep in rats*”, Sleep, 31(1), 34-44.
- Mori, Y., Nishida, M., Shimizu, S., Ishii, M., Yoshinaga, T., Ino, M., Sawada, K. ve Niidome, T. (2002). “*Ca²⁺ channel $\alpha(1B)$ subunit (Ca_v2.2) knockout mouse reveals a predominant role of N-type channels in the sympathetic regulation of the circulatory system*”, Trends Cardiovascular Medicine, 12, 270-275.
- N’Gouemo, P., Yasuda, R. ve Faingold, C. L. (2010). “*Seizure susceptibility is associated with altered protein expression of voltage-gated calcium channel subunits in inferior colliculus neurons of the genetically epilepsy-prone rat*”, Brain Research, 1308, 153-157.
- Nahar, M., Hasan, W., Rajak, R. ve Jat, D. (2017). “*Oxidative stress and antioxidants: An Overview*”, International Journal of Advanced Research and Review, 2(9), 110-119.

- Nanou, E. ve Catterall, W. A. (2018). “*Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease*”, *Neuron*, 98(3), 466-481.
- Nebigil, C. G. ve Maroteaux, L. (2003). “*Functional consequence of serotonin/5-HT_{2B} receptor signaling in heart: role of mitochondria in transition between hypertrophy and heart failure?*”, *Circulation*, 108, 902-908.
- Nelson, D. L. (2004). “*5-HT₅ receptors*”, *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 3(1), 53-58.
- Newcomb, R., Szoke, B., Palma, A., Wang, G., Chen, X. H., Hopkins, W., Cong, R., Miller, J., Urge, L., Tarczy-Hornoch, K., Loo, J. A., Dooley, D. J., Nadasdi, L., Tsien, R. W., Lemos, J. ve Miljanich, G. (1998). “*Selective peptide antagonists of the class E calcium channel from the venom of the Tarantula *Hysterocrates gigas**”, *Biochemistry*, 37, 15353-15362.
- Ni, H., Li, C., Tao, L. Y. ve Cen, J. N. (2009). “*Physical exercise improves learning by modulating hippocampal mossy fiber sprouting and related gene expression in a developmental rat model of penicillin-induced recurrent epilepticus*”, *Toxicology Letters*, 191(1), 26-32.
- Nigam, A., Hargus, N. J., Barker, B. S., Ottolini, M., Hounshell, J. A., Bertram, E. H., Perez-Reyes, E. ve Patel, M. K. (2019). “*Inhibition of T-Type calcium channels in mEC layer II stellate neurons reduces neuronal hyperexcitability associated with epilepsy*”, *Epilepsy Research*, 154, 132-138.
- Nilsson, T., Longmore, J., Shaw, D., Pantev, E., Bard, J. A., Brancheck, T. ve Edvinsson, L. (1999). “*Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques*”, *European Journal of Pharmacology*, 372(1), 49-56.
- Nita, M. ve Grzybowski, A. (2016). “*The Role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults*”, *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2016, 3164734.
- Noebels, J. L. ve Sidman, R. L. (1979). “*Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering*”, *Science*, 204, 1334-1336.
- Nowycky, M. C., Fox, A. P. ve Tsien, R.W. (1985). “*Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity*”, *Nature*, 316, 440-446.
- Obniska, J., Chlebek, I., Kamiński, K., Bojarski, A. J. ve Satala, G. (2012). “*Synthesis, anticonvulsant activity and 5-HT_{1A}/5-HT₇ receptors affinity of 1-[(4-arylpiperazin-1-yl)-propyl]-succinimides*”, *Pharmacological Reports*, 64(2), 326-335.
- Ohkubo, T. ve Yamazaki, J. (2012). “*T-type voltage-activated calcium channel Cav3.1, but not Cav3.2, is involved in the inhibition of proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells*”, *International Journal of Oncology*, 41, 267-275.
- Oliveira, G. L. S., Oliveira, F. R. A. M., Alencar, M. V. O. B., Junior, A. L. G., Souza, A. A., Cavalcante, A. A. C. M. ve Freitas, R. M. (2014). “*Evaluation of antioxidant capacity of the aqueous extract of *Cynara scolymus* L. (Asteraceae) in vitro and in *Saccharomyces cerevisiae**”, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(5), 136-147.
- Ozturk, H., Ozturk, H., Duran, H. ve Uzunlar, A. K. (2006). “*Mibefradil, a T-type Ca²⁺ channel blocker, protects against mesenteric ischemia-reperfusion-induced oxidative injury and histologic alterations in intestinal mucosa in rats*”, *Digestive Diseases and Sciences*, 51(8), 1454-1460.

- Ögün, M. N., Çetinkaya A. ve Beyazçiçek, E. (2019). “*The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, *Arq Neuropsiquiatr*, 77(6), 412-417.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden Z. (2015). “*Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA*”, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Pack, A. M. (2019). “*Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies*”, *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 306-321.
- Panczyk, K., Golda, S., Waszkielewicz, A., Zelazczyk, D., Gunia-Krzyzak, A. ve Marona, H. (2015). “*Serotonergic system and its role in epilepsy and neuropathic pain treatment: a review based on receptor ligands*”, *Current Pharmaceutical Design*, 21(13), 1723-1740.
- Papadimas, G. K., Tzirogiannis, K. N., Mykoniatis, M. G., Grypioti, A. D., Manta, G. A. ve Panoutsopoulos, G. I. (2012). “*The emerging role of serotonin in liver regeneration*”, *Swiss Medical Weekly*, 142, 13548.
- Park, S. K., Hwang, I. K., An, S. J., Won, M. H. ve Kang, T. C. (2003). “*Elevated P/Q type ($\alpha 1A$) and L2 type ($\alpha 1D$) Purkinje cell voltage-gated calcium channels in the cerebella of seizure prone gerbils*”, *Molecules and Cells*, 16, 297-301.
- Parsons, L. H., Kerr, T. M. ve Tecott, L. H. (2001). “*5-HT_{1A} receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission*”, *Journal of Neurochemistry*, 77, 607-617.
- Patel, R., Bauer, C. S., Nieto-Rostro, M., Margas, W., Ferron, L., Chaggar, K., Crews, K., Ramirez, J. D., Bennett, D. L. H., Schwartz, A., Dickenson, A. H. ve Dolphin, A. C. (2013). “ *$\alpha 2\delta 1$ gene deletion affects somatosensory neuron function and delays mechanical hypersensitivity in response to peripheral nerve damage*”, *The Journal of Neuroscience*, 33, 16412-16426.
- Paterson, D.S., Trachtenberg, F.L., Thompson, E.G., Belliveau, R.A., Beggs, A.H., Darnall, R., Chadwick, A.E., Krous, H.F. ve Kinney, H.C. (2006). “*Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome*”, *JAMA*, 296, 2124-2132.
- Pauletti, A., Terrone, G., Shekh-Ahmad, T., Salamone, A., Ravizza, T., Rizzi, M., Pastore, A., Pascente, R., Liang, L. P., Villa, B. R., Balosso, S., Abramov, A. Y., van Vliet, E. A., Giudice, E. D., Aronica, E., Patel, M., Walker, W. C. ve Vezzani, A. (2019). “*Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy*”, *Brain*, 142(7), 39.
- Paxinos, G. ve C. Watson. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates (Sixth edition)*. United Kingdom: Elsevier.
- Payandemehr, B., Bahremand, A., Rahimian, R., Ziai, P., Amouzegar, A., Sharifzadeh, M. ve Dehpour, A. R. (2012). “*5-HT (3) receptor mediates the dose-dependent effects of citalopram on pentylenetetrazole-induced clonic seizure in mice: involvement of nitric oxide*”, *Epilepsy Research*, 101(3), 217-227.
- Pazos, A. ve Palacios, J. M. (1985). “*Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors*”, *Brain research*, 346(2), 205-230.
- Pearson, H. A., Sutton, K. G., Scott, R. H. ve Dolphin, A. C. (1995). “*Characterization of Ca²⁺ channel currents in cultured rat cerebellar granule neurones*”, *Journal of Physiology*, 482, 493-509.
- Pearson, J. N., Rowley, S., Liang, L. P., White, A. M., Day, B. J. ve Patel, M. (2015). “*Reactive oxygen species mediate cognitive deficits in experimental temporal lobe epilepsy*”, *Neurobiology of Disease*, 82, 289-297.

- Pearson-Smith, J. N. ve Patel, M. (2017). “*Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy*”, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2365.
- Pedre, L. L., Gallardo, J. M., 2, Chacón, L. M. M., García, A. V., Mendoza, M. F., Neri-Gómez, T., Díaz, B. E., Cruz-Xenes, R. M., Fuentes, N. P. ve Orozco-Suárez, S. (2018). “*Oxidative stress in patients with drug resistant partial complex seizure*”, *Behavioral Sciences*, 8(6), 59.
- Penington, N. J. ve Kelly, J. S. (1990). “*Serotonin receptor activation reduces calcium current in an acutely dissociated adult central neuron*”, *Neuron*, 4(5), 751-758.
- Pérez-García, G., Gonzalez-Espinosa, C. ve Meneses, A. (2006). “*An mRNA expression analysis of stimulation and blockade of 5-HT7 receptors during memory consolidation*”, *Behavioural Brain Research*, 169(1), 83-92.
- Perez-Reyes, E. (2003). “*Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels*”, *Physiological Reviews*, 83(1), 117-161.
- Pericic, D. ve Strac, D. S. (2007). “*The role of 5-HT7 receptors in the control of seizures*”, *Brain Research*, 1141, 48-55.
- Pericic, D., Lazic, J., Jembrek M. J. ve Strac D. S. (2005). “*Stimulation of 5-HT1A receptors increases the seizure threshold for picrotoxin in mice*”, *European Journal of Pharmacology*, 527, 105-110.
- Persson, T., Popescu, B. O. ve Cedazo-Minguez, A. (2014). “*Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail?*”, *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2014, 427318.
- Perucca, E. ve Tomson, T. (2011). “*The pharmacological treatment of epilepsy in adults*”, *Lancet Neurology*, 10(5), 446-456.
- Perucca, P., Scheffer, I. E. ve Kiley, M. (2018). “*The management of epilepsy in children and adults*”, *Medical Journal of Australia*, 208(5), 226-233.
- Petersen, A. V., Jensen, C. S., Crépel, V., Falkerslev, M. ve Perrier, J. F. (2017). “*Serotonin Regulates the Firing of Principal Cells of the Subiculum by Inhibiting a T-type Ca²⁺ Current*”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 60.
- Pilz, J., Meineke, I. ve Gleiter, C. H. (2000). “*Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative*”, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 742, 315-325.
- Pinggera, A., Mackenroth, L., Rump, A., Schallner, J., Beleggia, F., Wollnik, B. ve Striessnig, J. (2017). “*New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy*”, *Human Molecular Genetics*, 26, 2923-2932.
- Pirone, A., Kurt, S., Zuccotti, A., Rüttiger, L., Pilz, P., Brown, D. H., Franz, C., Schweizer, M., Rust, M. B., Rübsamen, R., Friauf, E., Knipper, M. ve Engel, J. (2014). “ *$\alpha\delta\delta 3$ is essential for normal structure and function of auditory nerve synapses and is a novel candidate for auditory processing disorders*”, *The Journal of Neuroscience*, 34, 434-445.
- Pitake, S., Middleton, L. J., Abdus-Saboor, I. ve Mishra, S. K. (2019). “*Inflammation induced sensory nerve growth and pain hypersensitivity requires the N-type calcium channel Cav2.2*”, *Frontiers Neuroscience*, 13, 1009.
- Pithadia, A. B. ve Jain, S. M. (2009). “*5-hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials*”, *Journal of Clinical Medicine Research*, 1(2), 72-80.

- Placantonakis, D. G., Schwarz, C. ve Welsh, J. P. (2000). “*Serotonin suppresses subthreshold and suprathreshold oscillatory activity of rat inferior olivary neurones in vitro*”, *Journal of Physiology*, 524(Pt 3), 833-851.
- Platzer, J., Engel, J., Schrott-Fischer, A., Stephan, K., Bova, S., Chen, H., Zheng, H. ve Striessnig, J. (2000). “*Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels*”, *Cell*, 102, 89-97.
- Plummer, G. S., Ibala, R., Hahm, E., An, J., Gitlin, J., Deng, H., Shelton, K. T., Solt, K., Qu, J. Z. ve Akeju, O. (2019). “*Electroencephalogram dynamics during general anesthesia predict the later incidence and duration of burst-suppression during cardiopulmonary bypass*”, *Clinical Neurophysiology*, 130(1), 55-60.
- Polat, B., Halici, Z., Cadirci, E., Karakus, E., Bayir, Y., Albayrak, A. ve Unal, D. (2017). “*Liver 5-HT₇ receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury in vivo and in vitro*”, *International Immunopharmacology*, 43, 227-235.
- Poljsak, B., Suput, D. ve Milisav, I. (2013). “*Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants*”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 956792.
- Popa-Wagner, A., Mitran, S., Sivanesan, S., Chang, E. ve Buga, A. (2013). “*ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly*”, *Oxidative Med Cell Longevity*, 2013, 963520.
- Pouzet, B. (2002). “*SB-258741: a 5-HT₇ receptor antagonist of potential clinical interest*”, *CNS Drug Reviews*, 8(1), 90-100.
- Powell, K. L., Cain, S. M., Snutch, T. P. ve O'Brien, T. J. (2014). “*Low threshold T-type calcium channels as targets for novel epilepsy treatments*”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(5), 729-739.
- Pratt, G. D., Bowery, N. G., Kilpatrick, G. J., Leslie, R. A., Barnes, N. M., Naylor, R. J., Jones, B. J., Nelson, D. R., Palacios, J., Slater, P. ve Reynoldsh, D. J. (1990). “*Consensus meeting agrees distribution of 5-HT₃ receptors in mammalian hindbrain*”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 11(4), 135-137.
- Proft, J., Rzhpetskiy, Y., Lazniewska, J., Zhang, F., Cain, S. M., Snutch, T. P., Zamponi, G. W. ve Weiss, N. (2017). “*The Cacna1h mutation in the GAERS model of absence epilepsy enhances T-type Ca²⁺ currents by altering calnexin-dependent trafficking of Ca_v3.2 channels*”, *Scientific Reports*, 7(1), 11513.
- Puttachary, S., Sharma, S., Stark, S. ve Thippeswamy, T. (2015). “*Seizure-induced oxidative stress in temporal lobe epilepsy*”, *BioMed Research International*, 2015, 745613.
- Pytka, K., Socala, K., Rapacz, A., Nieoczym, D., Pieróg, M., Gryboś, A., Siwek, A., Waszkielewicz, A. ve Wlaź, P. (2017). “*HBK-14 and HBK-15, triple 5-HT_{1A}, 5-HT₇ and 5-HT₃ antagonists with potent antidepressant- and anxiolytic-like properties, increase seizure threshold in various seizure tests in mice*”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 79, 378-385.
- Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V. ve Felšöci, M. (2011). “*Serotonin receptors-from molecular biology to clinical applications*”, *Physiological Research*, 60(1), 15-25.
- Quintero-Villegas, A. ve Valdés-Ferrer, S. I. (2019). “*Role of 5-HT₇ receptors in the immune system in health and disease*”, *Molecular Medicine*, 26(1), 2.
- Raedt, R., Van Dycke, A., Van Melkebeke, D., De Smedt, T., Claeysset, P., Wyckhuysal, T., Vonck, K., Wadman, W. ve Boon, P. (2009). “*Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat*”, *Acta Neurologica Scandinavica*, 119(5), 293-303.

- Rajakulendran, S. ve Hanna, M. G. (2016). “*The Role of Calcium Channels in Epilepsy*”, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 6(1), a022723.
- Rakhade, S. N., Klein, P. M., Huynh, T., Hilario-Gomez, C., Kosaras, B., Rotenberg, A. ve Jensen, F. E. (2011). “*Development of later life spontaneous seizures in a rodent model of hypoxia-induced neonatal seizures*”, Epilepsia, 52(4), 753-765.
- Ramage, A. G. (2006). “*The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition*”, British Journal of Pharmacology, 147(Suppl. 2), 120-131.
- Ramage, A. G. ve Villalón, C. M. (2008). “*5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation*”, Trends Pharmacological Sciences, 29, 472-481.
- Randall, A. ve Tsien, R. W. (1995). “*Pharmacological dissection of multiple types of Ca²⁺ channel currents in rat cerebellar granule neurons*”, Journal of Neuroscience, 15, 2995-3012.
- Raposo, J., Teotónio, R., Bento, C. ve Sales, F. (2016). “*Amoxicillin, a potential epileptogenic drug*”, Epileptic Disorders, 18(4), 454-457.
- Rapport, M. M., Green, A. A. ve Page, I. H. (1948). “*Crystalline serotonin*”, Science, 108(2804), 329-330.
- Raspall-Chaure, M., Neville, B. G. ve Scott, R. C. (2008). “*The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations*”, Lancet Neurology, 7(1), 57-69.
- Reddy, A. J., Dubey, A. K., Handu, S. S., Sharma, P., Mediratta, P. K., Ahmed, Q. M. ve Jain, S. (2018). “*Anticonvulsant and antioxidant effects of musa sapientum stem extract on acute and chronic experimental models of epilepsy*”, Pharmacognosy Research, 10(1), 49-54.
- Reynolds, G. P., Mason, S. L., Meldrum, A., De Keczer, S., Parnes, H., Eglen, R. M. ve Wong, E. H. (1995). “*5-Hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases*”, British Journal of Pharmacology, 114, 993-998.
- Rimoli, M. G., Russo, E., Cataldi, M., Citraro, R., Ambrosino, P., Melisi, D., Curcio, A., De Lucia, S., Patrignani, P., De Sarro, G. ve Abignente, E. (2009). “*T-type channel blocking properties and antiabsence activity of two imidazo[1,2-b] pyridazine derivatives structurally related to indomethacin*”, Neuropharmacology, 56, 637-646.
- Ringer, S. (1883). “*A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart*”, The Journal of Physiology, 4(1), 29-42.
- Robert Kotloski, R. ve McNamara, J. O. (2010). “*Reduction of TrkB expression de novo in the adult mouse impairs epileptogenesis in the kindling model*”, Hippocampus, 20(6), 713-723.
- Rodd, Z. A., Grysowka, V. E., Toalston, J. E., Oster, S. M., Ji, D., Bell, R. L. ve McBride, W. J. (2007). “*The reinforcing actions of a serotonin-3 receptor agonist within the ventral tegmental area: evidence for subregional and genetic differences and involvement of dopamine neurons*”, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 321, 1003-1012.
- Rodgers, K. M., Dudek, F. E. ve Barth, D. S. (2015). “*Progressive, Seizure-Like, Spike-Wave Discharges Are Common in Both Injured and Uninjured Sprague-Dawley Rats: Implications for the Fluid Percussion Injury Model of Post-Traumatic Epilepsy*”, Journal of Neuroscience, 35(24), 9194-9204.

- Rowley, S. ve Patel, M. (2013). “*Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy*”, *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 121-131.
- Roychowdhury, S., Haas, H. ve Anderson, E. G. (1994). “*5-HT1A and 5-HT4 receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells*”, *Neuropharmacology*, 33(3-4), 551-557.
- Ruat, M., Traiffort, E., Arrang, J. M., Tardivel-Lacombe, J., Diaz, J., Leurs, R. ve Schwartz, J. C. (1993). “*A novel rat serotonin (5-HT6) receptor: molecular cloning, localization and stimulation of cAMP accumulation*”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 193(1), 268-276.
- Ruat, M., Traiffort, E., Leurs, R., Tardivel-Lacombe, J., Diaz, J., Arrang, J. M. ve Schwartz, J. C. (1993). “*Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation*”, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 90(18), 8547-8551.
- Rubi, L., Schandl, U., Lagler, M., Geier, P., Spies, D., Gupta, K. H., Boehm, S. ve Kubista, H. (2013). “*Raised activity of L-type calcium channels renders neurons prone to form paroxysmal depolarization shifts*”, *Neuromolecular Medicine*, 15, 476-492.
- Rubio, C., Rubio-Osornio, M., Retana-Márquez, S., Custodio, M. L. V. ve Paz, C. (2010). “*In vivo experimental models of epilepsy*”, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 10(4), 298-309.
- Russo, E., Citraro, R., Davoli, A., Gallelli, L., Donato Di Paola, E. ve De Sarro, G. (2013). “*Ameliorating effects of aripiprazole on cognitive functions and depressive-like behavior in a genetic rat model of absence epilepsy and mild-depression comorbidity*”, *Neuropharmacology*, 64, 371-379.
- Ryan, K., Liang, L. P., Rivard, C. ve Patel, M. (2014). “*Temporal and spatial increase of reactive nitrogen species in the kainate model of temporal lobe epilepsy*”, *Neurobiology of Disease*, 64, 8-15.
- Ryan, N. M. ve Isbister, G. K. (2015). “*Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely*”, *Clinical Toxicology*, 53(6), 545-550.
- Saegusa, H., Kurihara, T., Zong, S., Kazuno, A., Matsuda, Y., Nonaka, T., Han, W., Toriyama, H. ve Tanabe, T. (2001). “*Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca²⁺ channel*”, *EMBO Journal*, 20, 2349-2356.
- Saegusa, H., Matsuda, Y. ve Tanabe, T. (2002). “*Effects of ablation of N- and R-type Ca (2+) channels on pain transmission*”, *Neuroscience Research*, 43, 1-7.
- Sagratella, S., Niglio, T. ve Carolis, A. S. (1985) “*An investigation on the mechanism of anticonvulsant action of ketamine and phencyclidine on convulsions due to cortical application of penicillin in rabbits*”, *Pharmacological Research Communications*, 17(8), 773-86.
- Saija, A., Princi, P., Pisani, A., Lanza, M., Scalese, M., Aramnejad, E., Ceserani, R. ve Costa, G. (1994). “*Protective effect of glutathione on kainic acid-induced neuropathological changes in the rat brain*”, *General Pharmacology*, 25, 97-102.
- Salgado, D. ve Alkadhi, K. A. (1995). “*Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons*”, *Brain Research*, 669, 176-182.
- Sarnyai, Z., Sibille, E. L., Pavlides, C., Fenster, R. J., McEwen, B. S. ve 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 USA*, 97(26), 14731-14736.

- Scharfman, H. E. (2007). “*The neurobiology of epilepsy*”, Current neurology and neuroscience reports, 7(4), 348-354.
- Schomer, D. L. ve F. H. Lopes da Silva. (2017). *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields (Seventh edition)*. Oxford University Press.
- Schuchmann, S., Buchheim, K., Meierkord, H. ve Heinemann, U. (1999). “*A relative energy failure is associated with low Mg²⁺ but not with 4-aminopyridine induced seizure-like events in entorhinal cortex*”, Journal of Neurophysiology, 81, 399-402.
- Senatore, A., Guan, W. ve Spafford, J. D. (2014). “*Cav3 T-type channels: regulators for gating, membrane expression, and cation selectivity*”, Pflügers Archiv, 466(4), 645-660.
- Sharop, B. R., Boldyriev, O. I., Batiuk, M. Y., Shtefan, N. L. ve Shuba, Y. M. (2016). “*Compensatory reduction of Cav3.1 expression in thalamocortical neurons of juvenile rats of WAG/Rij model of absence epilepsy*”, Epilepsy Research, 119, 10-12.
- Sheldon, P. W. ve 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.
- Sheng, Z. H., Rettig, J., Cook, T. ve Catterall, W.A. (1996). “*Calcium-dependent interaction of N-type calcium channels with the synaptic core complex*”, Nature, 379, 451-454.
- Shimron-Abarbanell, D., Nothen, M. M., Erdmann, J. ve Propping, P. (1995). “*Lack of genetically determined structural variants of the human serotonin-1E (5-HT_{1E}) receptor protein points to its evolutionary conservation*”, Brain Research Molecular Brain Research, 29, 387-390.
- Shin, E. J., Jeong, J. H., Chung, Y. H., Kim, W. K., Ko, K. H., Bach, J. H. ve Hong, J. S., Yoneda, Y., Kim, H. C. (2011). “*Role of oxidative stress in epileptic seizures*”, Neurochemistry International, 59(2), 122-137.
- Shin, E. J., Ko, K. H., Kim, W. K., Chae, J. S., Yen, T. P., Kim, H. J., Wie, M. B. ve Kim, H. C. (2008). “*Role of glutathione peroxidase in the ontogeny of hippocampal oxidative stress and kainate seizure sensitivity in the genetically epilepsy-prone rats*”, Neurochemistry International, 52, 1134-1147.
- Shin, H. W., Jewells, V., Hadar, E., Fisher, T. ve Hinn, A. (2014). “*Review of Epilepsy-Etiology, Diagnostic Evaluation and Treatment*”, International Journal of Neurorehabilitation, 1(3), 1000130.
- Shneker, B. F. ve Fountain, N. B. (2003). “*Epilepsy*”, Disease-a-Month, 49(7), 426-478.
- Sies, H. (1991). “*Oxidative stress: from basic research to clinical application*”, American Journal of Medicine, 91(3C), 31-38.
- Silenieks, L. B., Carroll, N. K., Niekerk, A. V., Niekerk, E. V., Taylor, C., Upton, N. ve Higgins, G. A. (2019). “*Evaluation of Selective 5-HT_{2C} Agonists in Acute Seizure Models*”, ACS Chemical Neuroscience, 10(7), 3284-3295.
- Sills, G. J. ve Rogawski, M. A. (2020). “*Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs*”, Neuropharmacology, 168, 107966.
- Simms, B. A. ve Zamponi, G. W. (2014). “*Neuronal voltage-gated calcium channels: Structure, function, and dysfunction*”, Neuron, 82, 24-45.
- Singh, B., Monteil, A., Bidaud, I., Sugimoto, Y., Suzuki, T., Hamano, S., Oguni, H., Osawa, M., Alonso, M. E., Delgado-Escueta, A. V., Inoue, Y., Yasui-Furukori, N., Kaneko, S., Lory, P. ve Yamakawa, K. (2007). “*Mutational analysis of CACNA1G in idiopathic generalized epilepsy*”, Human Mutation, 28(5), 524-525.

- Singh, N. N., Rai, A., Selhorst, J. B. ve Acharya, J. N. (2009). “*Ondansetron and seizures*”, *Epilepsia*, 50(12), 2663-2666.
- Singh, T. ve Goel, R. K. (2017). “*Managing epilepsy-associated depression: Serotonin enhancers or serotonin producers?*”, *Epilepsy & Behavior*, 66, 93-99.
- Sinnesger-Brauns, M. J., Huber, I. G., Koschak, A., Wild, C., Obermair, G. J., Einzinger, U., Hoda, J. C., Sartori, S. B. ve Striessnig, J. (2009). “*Expression and 1,4-dihydropyridinebinding properties of brain L-type calcium channel isoforms*”, *Molecular Pharmacology*, 75, 407-414.
- Siwek, M. E., Müller, R., Henseler, C., Broich, K., Papazoglou, A. ve Weiergräber, M. (2014). “*The CaV2.3 R-type voltage-gated Ca²⁺ channel in mouse sleep architecture*”, *Sleep*, 37(5), 881-892.
- Sloan, D. M., Zhang, D. ve Bertram, E. H. (2011). “*Increased GABAergic inhibition in the midline thalamus affects signaling and seizure spread in the hippocampus-prefrontal cortex pathway*”, *Epilepsia*, 52(3), 523-530.
- Smith, H., Lerner, P. I. ve Weinstein, L. (1967). “*Neurotoxicity and "massive" intravenous therapy with penicillin. A study of possible predisposing factors*”, *Archives of Internal Medicine*, 120(1), 47-53.
- Smith, J. A., Park, S., Krause, J. S. ve Banik, N. L. (2013). “*Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration*”, *Neurochemistry International*, 62(5), 764-775.
- Song, I., Kim, D., Choi, S., Sun, M., Kim, Y. ve Shin, H. S. (2004). “*Role of the $\alpha 1G$ T-type calcium channel in spontaneous absence seizures in mutant mice*”, *Journal of Neuroscience*, 24, 5249-5257.
- Sourbron, J., Schneider, H., Kecskés, A., Liu, Y., Buening, E. M., Lagae, L., Smolders, I. ve de Witte, P. (2016). “*Serotonergic Modulation as Effective Treatment for Dravet Syndrome in a Zebrafish Mutant Model*”, *ACS Chemical Neuroscience*, 7(5), 588-598.
- Spafford, J. D., Munno, D.W., Van Nierop, P., Feng, Z. P., Jarvis, S. E., Gallin, W. J., Smit, A. B., Zamponi, G. W. ve Syed, N. I. (2003). “*Calcium channel structural determinants of synaptic transmission between identified invertebrate neurons*”, *Journal of Biological Chemistry*, 278, 4258-4267.
- Sreejai, R. ve Jaya, D. S. (2010). “*Studies on the changes in lipid peroxidation and antioxidants in fishes exposed to hydrogen sulfide*”, *Toxicology International*, 17, 71-77.
- Statnick, M. A., Maring-Smith, M. L., Clough, R. W., Wang, C., Dailey, J. W., Jobe, P. C. ve Browning, R. A. (1996). “*Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats*”, *Life Sciences*, 59(21), 1763-1771.
- Stiglbauer, V., Hotka, M., Rieß, M., Hilber, K., Boehm, S. ve Kubista, H. (2017). “*Ca v 1.3 channels play a crucial role in the formation of paroxysmal depolarization shifts in cultured hippocampal neurons*”, *Epilepsia*, 58(5), 858-871.
- Storvik, M., Häkkinen, M., Tupala, E. ve Tiihonen, J. (2009). “*5-HT (1A) receptors in the frontal cortical brain areas in Cloninger type 1 and 2 alcoholics measured by whole-hemisphere autoradiography*”, *Alcohol*, 44, 2-7.
- Striessnig, J., Pinggera, A., Kaur, G., Bock, G. ve Tuluc, P. (2014). “*L-type Ca (2+) channels in heart and brain*”, *Wiley Interdisciplinary Reviews. Membrane Transport and Signaling*, 3, 15-38.

- Sun, Q. Q. ve Dale, N. (1997). “*Serotonergic inhibition of the T-type and high voltage-activated Ca²⁺ currents in the primary sensory neurons of Xenopus larvae*”, *Journal of Neuroscience*, 17(18), 6839-6849.
- Sun, Q. Q. ve Dale, N. (1999). “*G-proteins are involved in 5-HT receptor-mediated modulation of N- and P/Q- but not T-type Ca²⁺ channels*”, *Journal of Neuroscience*, 19(3), 890-899.
- Taskiran, M., Tasdemir, A., Ayyildiz, N., Ayyildiz, M. ve Agar, E. (2019). “*The effect of serotonin on penicillin-induced epileptiform activity*”, *International Journal of Neuroscience*, 129(7), 687-697.
- Tawfik, M. K. ve Makary, S. (2017). “*5-HT₇ receptor antagonism (SB 269970) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via downregulating oxidative burden and inflammatory cascades and ameliorating collagen deposition: Comparison to terguride*”, *European Journal of Pharmacology*, 814, 114-123.
- Tecott, L. H., Sun, L. M., Akana, S. F. ve Strack, A. M., Lowenstein, D. H., Dallman, M. F., Julius, D. (1995). “*Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors*”, *Nature*, 374, 542-546.
- Terrón, J. A. ve Martínez-García, E. (2007). “*5-HT₇ receptor-mediated dilatation in the middle meningeal artery of anesthetized rats*”, *European Journal of Pharmacology*, 560, 56-60.
- Thijs, R. D., Surges, R., J O'Brien, T. ve Sander, J. W. (2019). “*Epilepsy in adults*”, *Lancet*, 393(10172), 689-701.
- Thomas, D. R. (2006). “*5-HT_{5A} receptors as a therapeutic targets*”, *Pharmacology & Therapeutics*, 111, 707-714.
- Thompson, A. J. ve Lummis, S. C. R. (2007). “*The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target*”, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11, 527-540.
- Tottene, A., Conti, R., Fabbro, A., Vecchia, D., Shapovalova, M., Santello, M., van den Maagdenberg, A. M., Ferrari, M. D. ve Pietrobon, D. (2009). “*Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice*”, *Neuron*, 61, 762-773.
- Traber, M. G. ve Arai, H. (1999). “*Molecular mechanism of vitamin E transport*”, *Annual Review of Nutrition*, 19, 343-355.
- Tricklebank, M. D. ve E. Daly. (2019). *The serotonin system history, neuropharmacology, and pathology*. United Kingdom: Elsevier.
- Tringham, E., Powell, K. L., Cain, S. M., Kuplast, K., Mezeyova, J., Weerapura, Cyrus Eduljee, M., Jiang, X., Smith, P., Morrison, J. L., Jones, N. C., Braine, E., Rind, G., Fee-Maki, M., Parker, D., Pajouhesh, H., Parmar, M., J O'Brien, T. ve Snutch, T. P. (2012). “*T-type calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures*”, *Science Translational Medicine*, 4(121), 121ra19.
- Turner, R. W. ve Zamponi, G. W. (2014). “*T-type channels buddy up*”, *Pflügers Archiv*, 466, 661-675.
- Uebele, V. N., Gotter, A. L., Nuss, C. E., Kraus, R. L., Doran, S. M., Garson, S. L., Reiss, D. R., Li, Y., Barrow, J. C., Reger, T. S., Yang, Z., Ballard, J. E., Tang, C., Metzger, J. M., Wang, S. P., Koblan, K. S. ve Renger, J. J. (2009). “*Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice*”, *Journal of Clinical Investigation*, 119, 1659-1667.
- Urbano, F. J., Piedras-Rentería, E. S., Jun, K., Shin, H. S., Uchitel, O. D. ve Tsien, R. W. (2003). “*Altered properties of quantal neurotransmitter release at endplates of mice*”

- lacking P/Q-type Ca²⁺ channels*”, Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America, 100, 3491-3496.
- Van den Pol, A. N., Obrietan, K. ve Belousov, A. (1996). “*Glutamate hyperexcitability and seizure-like activity throughout the brain and spinal cord upon relief from chronic glutamate receptor blockade in culture*”, Neuroscience, 74, 653-674.
- Varnäs, K., Hall, H., Bonaventure, P. ve Sedvall, G. (2001). “*Autoradiographic mapping of 5-HT(1B) and 5-HT (1D) receptors in the post mortem human brain using [(3)H]GR 125743*”, Brain Research, 915(1), 47-57.
- Varnäs, K., Thomas, D. R., Tupala, E., Tiihonen, J. ve Hall, H. (2004). “*Distribution of 5-HT7 receptors in the human brain: a preliminary autoradiographic study using [3H]SB 269970*”, Neuroscience Letters, 367(3), 313-316.
- Venzi, M., David, F., Bellet, J., Cavaccini, A., Bombardi, C., Crunelli, V. ve Di Giovanni, G. (2016). “*Role for serotonin2A (5-HT2A) and 2C (5-HT2C) receptors in experimental absence seizures*”, Neuropharmacology, 108, 292-304.
- Verrotti, A., Basciani, F., Trotta, D., Pomilio, M. P., Morgese, G. ve Chiarelli, F. (2002). “*Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy*”, Epilepsy Research, 48(1-2), 71-75.
- Vielhaber, S., Niessen, H. G., Debska-Vielhaber, G., Kudin, A. P., Wellmer, J., Kaufmann, J., Schönfeld, M. A., Fendrich, R., Willker, W., Leibfritz, D., Schramm, J., Elger, C. E., Heinze, H. C. ve Kunz, W. S. (2008). “*Subfield-specific loss of hippocampal N-acetyl aspartate in temporal lobe epilepsy*”, Epilepsia, 49(1), 40-50.
- Villalón, C. M. ve Centurión, D. (2007). “*Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications*”, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacology, 376, 45-63.
- Villalón, C. M. ve VanDenBrink, A. M. (2017). “*The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments*”, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 17, 928-938.
- Vitko, I., Chen, Y., Arias, J. M., Shen, Y., Wu, X. R. ve Perez-Reyes, E. (2005). “*Functional characterization and neuronal modeling of the effects of childhood absence epilepsy variants of CACNA1H, a T-type calcium channel*”, Journal of Neuroscience, 25(19), 4844-4855.
- Wada, Y., Hirao, N., Shiraishi, J., Nakamura, M. ve Koshino, Y. (1999). “*Action of the selective 5-HT4 receptor antagonist SB 204070A in the rat kindling model of epilepsy*”, Neuroscience Research Communications, 25(1), 43-49.
- Wada, Y., Hirao, N., Shiraishi, J., Nakamura, M. ve Koshino, Y. (1999). “*Pindolol potentiates the effect of fluoxetine on hippocampal seizures in rats*”, Neuroscience Letters, 267, 61-64.
- Waeber, C. ve Moskowitz, M. A. (1995). “*Autoradiographic visualisation of [3H]5-carboxamidotryptamine binding sites in the guinea pig and rat brain*”, European Journal of Pharmacology, 283(1-3), 31-46.
- Waeber, C., Sebben, M., Nieoullon, A., Bockaert, J. ve Dumuis, A. (1994). “*Regional distribution and ontogeny of 5-HT4 binding sites in rodent brain*”, Neuropharmacology, 33(3-4), 527-541.
- Waldbaum, S. ve Patel, M. (2010). “*Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy?*”, Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 42(6), 449-455.

- Walden, J., Straub, H. ve Speckmann, E. J. (1992). “*Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists*”, *Acta Neurologica Scandinavica*, 150, 41-46.
- Walker, A. E. ve Johnson, H. C. (1945). “*Conclusive factor in commercial penicillin*”, *Archives of Surgery*, 50, 69-73.
- Wang, H. T., Han, F. ve Shi, Y. X. (2009). “*Activity of the 5-HT1A receptor is involved in the alteration of glucocorticoid receptor in hippocampus and corticotropin-releasing factor in hypothalamus in SPS rats*”, *International Journal of Molecular Medicine*, 24, 227-231.
- Wang, L., Lv, Y., Deng, W., Peng, X., Xiao, Z., Xi, Z., Chen, G. ve Wang, X. (2015). “*5-HT6 Receptor Recruitment of mTOR Modulates Seizure Activity in Epilepsy*”, *Molecular Neurobiology*, 51(3), 1292-1299.
- Wang, S., Yabuki, Y., Matsuo, K., Xu, J., Izumi, H., Sakimura, K., Saito, T., Saido, T. C. ve Fukunaga, K. (2018). “*T-type calcium channel enhancer SAK3 promotes dopamine and serotonin releases in the hippocampus in naive and amyloid precursor protein knock-in mice*”, *PLoS One*, 13(12), e0206986.
- Wang, W., Wu, Y., Zhang, G., Fang, H., Wang, H., Zang, H., Xie, T. ve Wang, W. (2014). “*Activation of Nrf2-ARE signal pathway protects the brain from damage induced by epileptic seizure*”, *Brain Research*, 1544, 54-61.
- Wang, X., Fang, Y., Liang, J., Yin, Z., Miao, J. ve Lu, N. (2010). “*Selective inhibition of 5-HT7 receptor reduces CGRP release in an experimental model for migraine*”, *Headache*, 50(4), 579-587.
- Watts, S. W., Morrison, S. F., Davis, R. P. ve Barman, S. M. (2012). “*Serotonin and blood pressure regulation*”, *Pharmacological Reviews*, 64, 359-388.
- Weiergraber, M., Henry, M., Ho, M. S., Struck, H., Hescheler, J. ve Schneider, T. (2008). “*Altered thalamocortical rhythmicity in Ca(v)2.3-deficient mice*”, *Molecular and Cellular Neurosciences*, 39, 605-618.
- Weiergraber, M., Henry, M., Krieger, A., Kamp, M., Radhakrishnan, K., Hescheler, J. ve Schneider, T. (2006). “*Altered seizure susceptibility in mice lacking the Ca(v)2.3 E-type Ca²⁺ channel*”, *Epilepsia*, 47, 839-850.
- Weiergraber, M., Henry, M., Radhakrishnan, K., Hescheler, J. ve Schneider, T. (2007). “*Hippocampal seizure resistance and reduced neuronal excitotoxicity in mice lacking the Cav2.3 E/R-type voltage-gated calcium channel*”, *Journal of Neurophysiology*, 97, 3660-3669.
- Welsby, P. J., Wang, H., Wolfe, J. T., Colbran, R. J., Johnson, M. L. ve Barrett, P. Q. (2003). “*A mechanism for the direct regulation of T-type calcium channels by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II*”, *Journal of Neuroscience*, 23, 10116-10121.
- Wenger, G. R., Stitzel, R. E. ve 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.
- Wheeler, D. B., Randall, A. ve Tsien, R. W. (1994). “*Roles of N-type and Q-type Ca²⁺ channels in supporting hippocampal synaptic transmission*”, *Science*, 264, 107-111.
- Wheeler, D. G., Groth, R. D., Ma, H., Barrett, C. F., Owen, S. F., Safa, P. ve Tsien, R. W. (2012). “*CaV1 and CaV2 channels engage distinct modes of Ca²⁺ signaling to control CREB-dependent gene expression*”, *Cell*, 149, 1112-1124.
- Williams, M. E., Brust, P. F., Feldman, D. H., Patthi, S., Simerson, S., Maroufi, A., McCue, A. F., Veliçelebi, G., Ellis, S. B. ve Harpold, M. M. (1992). “*Structure and functional*

- expression of an omega-conotoxin-sensitive human N-type calcium channel*”, Science, 257, 389-395.
- Witkin, J. M., Baez, M., Yu, J., Barton, M. E. ve Shannon, H. E. (2007). “*Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT7) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds*”, Epilepsy Research, 75, 39-45.
- Wong, V. K., Wright Jr, H. T., Ross, L. A., Mason, W. H., Inderlied, C. B. ve Kim, K. S. (1991). “*Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children*”, Pediatric Infectious Disease Journal, 10(2), 122-125.
- Wu, J. H. ve Batist, G. (2013). “*Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials*”, Biochimica et Biophysica Acta, 1830(5), 3350-3353.
- Yang, J., Bae, H. B., Ki, H. G., Oh, J. M., Kim, W. M., Lee, H. G., Yoon, M. H. ve Choi, J. I. (2014). “*Different role of spinal 5-HT (hydroxytryptamine)7 receptors and descending serotonergic modulation in inflammatory pain induced in formalin and carrageenan rat models*”, British Journal of Anaesthesia, 113(1), 138-147.
- Yang, Z., Liu, X., Yin, Y., Sun, S. ve Deng, X. (2012). “*Involvement of 5-HT7 receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy*”, European journal of Pharmacology, 685(1-3), 52-58.
- Yildirim, M., Ayyildiz, M. ve Agar, E. (2010). “*Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity*”, Seizure, 19(2), 102-108.
- Yis, U., Seckin, E., Kurul, S. H., Kuralay, F. ve Dirik, E. (2009). “*Effects of epilepsy and valproic acid on oxidant status in children with idiopathic epilepsy*”, Epilepsy Research, 84(2-3), 232-237.
- Yuksel, T. N., Yayla, M., Halici, Z., Cadirci, E., Polat, B. ve Kose, D. (2019). “*Protective effect of 5-HT7 receptor activation against glutamate-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via antioxidative and antiapoptotic pathways*”, Neurotoxicology and Teratology, 72, 22-28.
- Zaman, T., Lee, K., Park, C., Paydar, A., Choi, J. H., Cheong, E., Lee, C. J. ve Shin, H. S. (2011). “*CaV2.3 channels are critical for oscillatory burst discharges in the reticular thalamic nucleus and absence epilepsy*”, Neuron, 70, 95-108.
- Zamponi, G. W., Striessnig, J., Koschak, A. ve Dolphin, A. C. (2015). “*The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential*”, Pharmacological Reviews, 67, 821–870.
- Zamponi, G.W. (2016). “*Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases*”, Nature Reviews Drug Discovery, 15(1), 19-34.
- Zangaladze, A., Asadi-Pooya, A. A., Ashkenazi, A. ve Sperling, M. R. (2010). “*Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation*”, Epilepsy & Behavior, 17, 293-295.
- Zhu, C., Lin, R., Liu, C., Huang, M., Lin, F., Zhang, G., Zhang, Y., Miao, J. ve Lin, W., Huang, H. (2020). “*The antagonism of 5-HT6 receptor attenuates current-induced spikes and improves long-term potentiation via the regulation of m-currents in a pilocarpine-induced epilepsy model*”, Frontiers in Pharmacology, 11, 475.
- Zhu, X., Chen, Y., Du, Y., Wan, Q., Xu, Y. ve Wu, J. (2018). “*Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway*”, Molecular Medicine Reports, 17(1), 643-647.



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604-E.29060
Konu : HADYЕК İzin Onayı Hk.

07/12/2017

PROF.DR.MUSTAFA AYYILDIZ
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar Hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof.Dr.Mustafa AYYILDIZ 'ın 2017/55 Kabul nolu " **Serotonin 5-HT7 reseptörünün penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitedeki rolü ve T tipi kalsiyum kanalı ile etkileşimi** " başlıklı projesi 24.11.2017 tarihli Kurul toplantısında OMÜ- HADYЕК 'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ferişt KOLBAKIR
HADYЕК

Ek: 2017-55 Mustafa AYYILDIZ Karar Formu

ÖZ GEÇMİŞ



Süleyman Emre KOCACAN, 07.01.1980 tarihinde Samsun'da doğdu. Samsun 19 Mayıs Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. 2013 yılında OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Yüksek Lisans programını bitirdi. 2011-2014 yılları arasında araştırma görevlisi olarak görev yaptı. 2016 yılından itibaren öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır. YDS, D seviyesi İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları fizyoloji, nörofizyoloji ve elektrofizyolojidir.

İletişim Bilgileri

E mail: suleyman.kocacan@omu.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-5788-5298

Yayınlanmış Çalışmalar:

- 1) Kayacan, Y., Ghojebeigloo, B. E., Çerit, G., Kocacan, S. E. ve Ayyıldız, M. (2020). “*Physical exercise and 5-hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduce penicillin-induced epileptiform activity*”, *Epilepsy and Behavior*, 112, 107403.
- 2) Karakurt, M. D., Kocacan, S. E. ve Marangoz, C. (2019). “*The effect of nitrendipine and levetiracetam in pentylenetetrazole kindled rats*”, *International Journal of Neuroscience Research*, 3(9), 1-9.
- 3) Arslan, G., Avcı, B., Kocacan, S. E., Rzayev, E., Ayyıldız, M. ve Agar, E. (2019). “*The interaction between P2X7Rs and T-type calcium ion channels in penicillin-induced epileptiform activity*”, *Neuropharmacology*, 149, 1-12.
- 4) Kayacan, Y., Kisa, E. C., Ghojebeigloo, B. E., Kocacan, S. E., Ayyıldız, M. ve Agar, E. (2019). “*The effects of moderate running exercise and L-tyrosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 79(2), 148-154.
- 5) Kuruoğlu, E., Onger, M. E., Marangoz, A. H., Kocacan, S. E., Çokluk, C. ve Kaplan, S. (2017). “*Postlaminectomy Bone and Scar Formations in Presence of Ankaferd Blood Stopper and Bitter Melon (Momordica Charantia): An Experimental Study*”, *Turkish Neurosurgery*, 27(3), 441-446.

6) Altun, G., Kaplan, S., Deniz, Ö. G., Kocacan, S. E., Canan, S., Davis, D. ve Marangoz, C. (2017). “*Protective effects of melatonin and omega-3 on the hippocampus and the cerebellum of adult Wistar albino rats exposed to electromagnetic fields*”, Journal of Microscopy and Ultrastructure, 5(4), 230-241.

7) Marangoz, A. H., Kocacan, S. E., Him, A., Kuruoglu, E., Cokluk, C. ve Marangoz, C. (2018). “*Proconvulsant effect of papaverine on penicillin-induced epileptiform activity in rats*”, Turkish Neurosurgery, 28(3), 479-482.

8) Kocacan, S. E., Sefil, F., Elibol, E., Altunkaynak, B. Z., Acar, M. D., Bağırıcı, F., Marangoz, C. ve Kaplan, S. (2016). “*Seizures with pentylenetetrazol kindling cause a decrease in the number of pyramidal neurons in the rat hippocampus*”, Analytical And Quantitative Cytopathology And Histopathology, 38(5), 295-300.

Kazanılan Ödüller

- 1) Poster Üçüncülük Ödülü (44. Ulusal Fizyoloji Kongresi) (2018)
- 2) Poster Birincilik Ödülü (42. Ulusal Fizyoloji Kongresi) (2016)
- 3) Poster Birincilik Ödülü (1. Asya ve Afrika Stereoloji Kongresi) (2012)

Burslar

- 1) Tübitak 1001 proje bursu (2015-2018)