

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI



DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ
MODELİNDE UDENAFİLİN ELEKTROFİZYOLOJİK
ETKİLERİ

SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA TEZİ

UĞUR ÜYETÜRK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

BOLU, OCAK 2025

KABUL VE ONAY SAYFASI

Uğur ÜYETÜRK tarafından hazırlanan “DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ MODELİNDE UDENAFİLİN ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİ” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı Sinir Bilimleri Programında Doktora Tezi olarak oy birliği kabul edilmiştir. 2/01/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Erol AYAZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğretim Üyesi Arda Taşkın TAŞKIRAN
Düzce Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %11’u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan 2020/28 sayısı ile etik izin alınmıştır.

Uğur ÜYETÜRK

ÖZET

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ MODELİNDE UDENAFİLİN ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

UĞUR ÜYETÜRK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI

SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA PROGRAMI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, OCAK - 2025

XII + 95 sayfa

Epilepsi provoke edilmemiş tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bir hastalıktır. Fosfodiesteraz tip-5(PDE-5) inhibitörleri cGMP yolağını inhibe ederek NO'nın daha uzun süre etki göstermesini sağlayan bir moleküldür. PDE-5 inhibitörlerinin penil ereksiyonun yanı sıra bilişsel fonksiyonlar üzerine de etkileri vardır. Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulmuş epilepsi modelinde bir PDE-5 inhibitörü olan udenafilin elektrofizyolojik etkilerini araştırmayı amaçladık. Her bir grupta 7 sıçan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Birinci gruptaki deneklerin 5 dk bazal aktivite kaydı alındıktan sonra epileptiform aktivite oluşturmak üzere intrakortikal 2,5 µl penisilin uygulandı. Epileptiform aktivitenin başlama zamanını, diken dalga sayısını, diken dalga genliğini tespit etmek için EKoG değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Grup 2 ye grup birdekine ek olarak 5 mg/kg intraperitoneal diazepam verildikten 5 dk sonra epileptiform aktivite oluşturuldu. Grup 3'e ise 10 mg/kg oral udenafil gavaj yoluyla verildikten 90 dk sonra epileptiform aktivite oluşturuldu. Grup 4'e udenafil verildikten 90 dk sonra diazepam uygulandı ve sonrasında epileptiform aktivite oluşturuldu. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde grup 2'deki ilk epileptiform aktivite başlama zamanının diğer gruplara göre daha uzun olduğu görüldü. Diazepam ve udenafil gruplarında diken dalga sıklığının ve genliğinin penisilin grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edildi. Sonuç olarak udenafilin erken dönemde epileptiform aktivite başlama zamanı üzerine olumlu bir katkı sağlamadığını, ancak diken dalga sıklığı ve genliği üzerine olumlu etki göstererek geç dönemde antikonvülzan bir etki gösterebileceğini, ayrıca dolaylı etkilerinin diazepamın antikonvülsan etkilerini tamamlayıcı bir role sahip olabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: Deneysel, Elektrokortikografi, Epilepsi, Penisilin Sıçan, Udenafil

ABSTRACT

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF UDENAFIL IN EXPERIMENTALLY GENERATED EPILEPSY MODEL

PHD THESIS

UĞUR ÜYETÜRK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF INTERDISCIPLINARY NEUROSCIENCE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, JANUARY 2025

XII + 95 pages

Epilepsy is a neurological disorder characterized by unprovoked recurrent seizures. Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitors are molecules that enhance the prolonged action of nitric oxide (NO) by inhibiting the cGMP pathway. In addition to their role in penile erection, PDE-5 inhibitors also have effects on cognitive functions. In this study, we aimed to investigate the electrophysiological effects of udenafil, a PDE-5 inhibitor, in an experimentally induced epilepsy model. Four groups, each consisting of seven rats, were established. In the first group, 5 minutes of baseline activity was recorded, followed by the intracortical administration of 2.5 µl of penicillin to induce epileptiform activity. ECoG values were recorded for 180 minutes to determine the onset time, spike count, and spike amplitude of epileptiform activity. In the second group, 5 mg/kg intraperitoneal diazepam was administered 5 minutes before inducing epileptiform activity, in addition to the procedure in the first group. In the third group, 10 mg/kg oral udenafil was administered via gavage 90 minutes before inducing epileptiform activity. In the fourth group, diazepam was administered 90 minutes after udenafil, followed by the induction of epileptiform activity. Statistical analysis revealed that the onset time of the first epileptiform activity in group 2 was longer compared to other groups. The frequency and amplitude of spike-wave discharges in the diazepam and udenafil groups were found to be lower than in the penicillin group. In conclusion, we determined that udenafil did not significantly contribute to the early onset time of epileptiform activity. However, it exhibited positive effects on spike frequency and amplitude, suggesting a potential anticonvulsant effect in the later stages. Additionally, its indirect effects may complement the anticonvulsant properties of diazepam.

KEYWORDS: Electrocorticography, Epilepsy, Experimental, Penicillin, Rat, Udenafil

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
FOTOĞRAF LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	x
TEŞEKKÜR	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 GENEL BİLGİLER	3
1.1.1 Epilepsi	3
1.1.2 Nörotransmitterler	10
1.1.3 Deneysel Epilepsi Modelleri	21
1.1.4 Elektroensefalogram.....	35
1.1.5 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri.....	40
1.1.6 Udenafil	46
1.1.7 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve Nöronal Sistem.....	51
1.1.8 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve Epilepsi.....	52
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	55
2.1 Deney Hayvanları	55
2.2 Grupların Oluşturulması ve Deney Uygulama Protokolleri	55
2.3 Epilepsi Modelinin oluşturulmasıyla birlikte Elektrofizyolojik kayıtların elde edilmesi	58
2.4 İstatistiksel Analiz	60
3. BULGULAR	62
3.1 Elektrokortikografik Bulgular	62
3.1.1 İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı	62
3.1.2 Udenafil'in epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi.....	63
3.1.3 UDENAFİL uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi	66
4. TARTIŞMA	69
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	78

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. ILAE tarafından 2017 yılında nöbet tiplerinin temel sınıflandırılması.....	5
Şekil 1.2. ILAE tarafından 2017 yılında nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması.....	6
Şekil 1.3. ILAE tarafından 2017 yılında epilepsilerin sınıflandırılması için önerilen çerçeve.....	7
Şekil 1.4. EEG sinyalinin beş frekans bandı.....	37
Şekil 1.5. Udenafilin kimyasal yapısı.....	47
Şekil.2.1. Grup 1(Penisilin).....	56
Şekil 2.2. Grup 2 (Penisilin + Diazepam).....	56
Şekil 2.3. Grup 3 (Penisilin + Udenafil).....	57
Şekil 2.4. Grup 4 (Penisilin + Diazepam + Udenafil).....	58
Şekil 2.5. Model işlem sırası.....	60
Şekil 3.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı.....	62
Şekil 3.2. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı değerleri.....	66
Şekil 33. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği değerleri.....	68

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1. PDE-5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri.....	42
Tablo 1.2. Bazı PDE-5 inhibitörlerinin yan etkileri ve görülme sıklıkları.....	45
Tablo 1.3. Udenafile bağlı yan etki görülme sıklığı.....	49
Tablo 2.1. Deney grupları.....	55
Tablo 3.1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	62
Tablo 3.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	64
Tablo 3.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	67

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 2.1. İşlem alanının hazırlanması ve Bregma hattına ulaşılması.....	58
Fotoğraf 2.2. Hamilton mikroenjektörü ile intrakortikal enjeksiyonun uygulaması	59
Fotoğraf 2.3. Elektrofizyolojik kayıtların alınması.....	60



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AD	: Alzheimer hastalığı
AMPAR	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptörleri
AVP	: Arginin-vazopressin
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DDG	: Diken-dalga genliği
DDS	: Diken-dalga sıklığı
EcoG	: Elektrokortikogram
ED	: Erektile disfonksiyon
EEG	: Elektroensefalogram
GABA	: Gama aminobütirik asit
GEPR	: Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlar
GHB	: Gama hidroksi bütirat
GPCR	: G protein-bağımlı reseptörler
ILAE	: International League Against Epilepsy
ILS	: Aralıklı ışık stimülasyonu
KAR	: Kainat reseptörleri
LiCl	: Lityum klorid
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTLE	: Mezial temporal lob epilepsisi
NAME	: Nonspecific nitric oxide synthase
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörleri
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitric oxide synthase
NPY	: Nöropeptit Y
PDE-5	: Fosfodiesteraz tip 5
PTZ	: Pentilenetetrazol
SE	: Status epileptikus
SUDEP	: Ani beklenmedik ölüm
SWD	: Spike-and-wave deşarj
TeNT	: Tetanos toksini

TLE : Temporal lob epilepsisi



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanması ve tamamlanması sürecinde bana yol gösteren, destek veren ve emeklerini esirgemeyen değerli hocalarıma ve aileme minnettarım.

Öncelikle, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ve sabrıyla bana rehberlik eden, yol gösteren ve çalışmalarımda bana her zaman destek olan çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayhan Çetinkaya'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erol Ayaz'a ve bölümümüzün değerli hocalarından Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na, akademik yolculuğum boyunca sağladıkları içten destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca, bu süreçte yanımda olan, sabır ve anlayışla beni destekleyen, çalışmalarım için gerekli koşulları sağlayan kıymetli eşim Ümmügül Üyetürk'e ve sevgili çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi iletmek isterim. Onların sevgisi, desteği ve sabrı, bu süreci benim için daha anlamlı ve değerli kıldı.

1. GİRİŞ

Yüzde birlik prevalansa sahip epilepsi sık nöbetlerle karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaklaşık 50 milyon kişi ile dünyada en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olarak kabul edilir. Bir insanın yaşam boyu bir epileptik nöbet geçirme olasılığı yaklaşık %10'dur. Ancak, tek bir nöbet geçiren insanların büyük bir kısmında epilepsi gelişmeyebilir. Epilepsi insidansı yılda 100,000 kişi başına 50.4 ila 81.7 arasında değişebilmektedir. Ciddi kafa travmaları, inme ve intrakraniyal enfeksiyonlardan kurtulan insanların sayısının artması, birincil ve ikincil beyin tümörü bulunan insanların sağkalımlarının uzaması nedeniyle epilepsili hasta sayısının ileriki yıllarda daha da artabileceği düşünülmektedir (Beghi et al., 2019).

Erkeklerdeki insidansı kadınlara göre fazla olan hastalık genel olarak yaşamın ilk yıllarında daha yüksek görülmektedir. İleri yaşlarda görülme sıklığı azalmakla birlikte yaşlanmayla birlikte insidansında tekrar bir artış görülür. Yeni vakaların %60'ında epilepsi, parsiyel nöbetler ile kendini gösterir ve vakaların üçte ikisinde tam olarak tanımlanmış bir neden bulunmamaktadır. Etiyolojide serebrovasküler hastalık %11 ile en sık tanımlanan neden iken, nörolojik defisitler, zihinsel gerilik ve serebral palsi diğer en sık nedenler arasındadır (Hauser et al., 1993).

Beyinde yer alan ekstatör (glutamat) ve inhibitör nörotransmitterler [Gama aminobütirik asit (GABA)] arasındaki dengenin ekstatör yöne doğru kaymasına bağlı olarak epilepsi nöbetleri görülebilmektedir. GABA_A reseptörleri klor girişini kontrol ederken, GABA_B reseptörleri potasyum iletkenliğini artırır, kalsiyum girişini azaltır ve presinaptik diğer nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. Çalışmalarda GABA aracılı inhibisyonunda, glutamat dekarboksilaz aktivitesinde ve benzodiazepin bağlanma bölgelerinde azalma bildirilmiştir (Simón Brailowsky & García, 1999). Bu patofizyolojik mekanizmada Ca²⁺ iyonunun hücre içerisindeki ve glutamatın etkinliğinin artışı ile ekstatör alana doğru bir yönelim görülmektedir. l-NAME [nonspesifik nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü], 7-nitroindazole (nöronal NOS inhibitörü), aminoguanidin (inducible NOS inhibitörü) ve NOS öncüsü L-arginin de prokonvülsan droglar üzerinde farklı etkiler gösterebildiği bilinmektedir (Bahramnejad et al., 2018).

İdiopatik nedenlerle de görülebilen epilepsi hastalığının tedavisinde düşük yan etkili profile sahip yeni ilaçlar hala büyük önem arz etmektedir. Yirmi birinci yüz yılda moleküler düzeydeki araştırmaların artması ile bir endikasyon için üretilen ilaçların daha sonra farklı bir hastalığın tedavisinde de kullanılabileceği bilinmektedir.

Önemli bir vazodilatatör madde olan NO vücutta siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yolağını kullanarak etkisini göstermektedir. Günümüzde medikal amaçlı olarak NO'in etkisini artırabilmek için kullanılan moleküllerden bir tanesi de fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleridir. PDE-5 inhibitörleri cGMP yolağını inhibe ederek NO'in daha uzun süre etkisini sağlamaktadır. Bu etkisi sayesinde penis ereksiyonu sağlanmakta ve sürdürülmektedir. Bu özelliği onu üroloji kliniklerinde erektil disfonksiyon (ED) hastalığının tedavisinde kullanılan önemli moleküllerden biri haline getirmiştir (Goldstein et al., 2019).

ED etkilerinin yanı sıra nörodejeneratif hastalıklar üzerine nöroprotektif ve bilişsel fonksiyonu iyileştirebileceği gösteren çalışmalar da vardır. Bir PDE-5 inhibitörü olan sildenafil beyin enfarktüsü boyutunda bir etki yapmamasına rağmen nörorestoratif bir etki gösterebilmektedir. Bu etki yaştan bağımsız olarak ve geç dönemde başlanmasına rağmen gözlemlenmektedir (Bednar, 2008). Sildenafilin antiepileptik tedaviye ek olarak kullanılabileceği ve nöbetlerin kontrolünde etkili olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Nieoczym et al., 2012b). Bir başka PDE-5 inhibitörü olan udenafil esas olarak ED tedavisinde kullanılmakla birlikte, kişilerin bilişsel işlevini ve somatizasyonu iyileştirici etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Shim et al., 2011).

Ancak PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı sonrası içinde bazı nörodejeneratif hastalıkların ve nörolojik nöbetlerin olduğu bazı patolojilerin de ortaya çıkabildiği gözlenmiştir. Nadir olsa da udenafil kullanımı sonrası retina sinir lifi tabakasında kalınlık artışıyla birlikte ani görme kaybının ortaya çıkması bunlardan biridir (I. G. Kim & Kim, 2012). Bu molekülün kullanımının subaraknoid kanamaya neden olabileceği ile ilgili çok sınırlı bir bilgide vardır (Bae et al., 2013). Bir PDE-5 inhibitörü olan tadalafil kullanımı sonrasında jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (Calabrò et al., 2013). Sildenafil'in nöbet riskini artırabileceği ve bu nedenle özellikle epilepsi gibi nöbet eşiğini düşüren nörolojik hastalıklara sahip kişilerde dikkatle kullanılması gerektiği (Gilad et al., 2002), farklı bir PDE-5 inhibitörü olan vardenafilin özellikle yüksek dozlarda kullanımı

sonrasında epileptik nöbetlerin ortaya çıkabileceği bilinmektedir (Striano et al., 2006).

NO sisteminin arginin-vazopressin'nin (AVP) pentylenetetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetler üzerinde iki yönlü etkisinin bulunabileceği gösterilmiştir. V1a reseptörü sadece prokonvülsif etkiyi modüle ederken, V1b reseptörü hem prokonvülsif hem de antikonvülsif etkiyi modüle edebilmektedir (Javadian et al., 2016). NOS inhibitörleri olan L-NAME ve L-NNA'nın, morfinin hem antikonvülsif hem de prokonvülsif etkilerini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu inhibitörlerin etkisi antikonvülsif etkilerde tam, prokonvülsif etkilerde ise kısmen olmuştur. L-arginin/NO yolunun morfinin nöbet eşiği üzerindeki modülatör etkilerinde rol oynadığı gösterilmiştir. NO'nun bu süreçte önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır (Homayoun et al., 2002).

Patofizyolojik süreçlerin araştırılmasında deneysel araştırmalar önemli bir yer almaktadır. Epilepside patofizyolojik süreçlerin araştırılmasında farklı modeller kullanılabilir. Penisilin ile modelleme çalışmaları sıklıkla kullanılan modellerden biridir. Modeli oluşturmada kullanılan penisilin epileptik aktiviteleri indüklemek için merkezi sinir sistemindeki (MSS) inhibitör nörotransmitter olarak görev alan ve beyinde nöronların aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbetlerin kontrol altında tutulmasında rol oynayan GABA'nın etkilerini inhibe etmektedir. GABA'nın bu inhibitör etkisini bloke eden penisilin beyinde aşırı uyarılabilirliğe yol açar ve böylece epileptik deşarjların ortaya çıkmasına neden olur. Bu durum sinaptik inhibitör potansiyellerin azalmasına ve eksitator potansiyellerin artmasına yol açar (Akdogan et al., 2008).

Yapılan literatür araştırmalarında bir PDE-5 inhibitörü olan udenafilin penisilinle oluşturulmuş epilepsi modeli üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Biz de penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde udenafilin elektrofizyolojik olarak deneklerdeki diken dalga sıklığı (DDS), diken dalga genliği (DDG) ve latens süresi üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

1.1 GENEL BİLGİLER

1.1.1 Epilepsi

Milattan önceki kayıtlarda dahi rastlanılan epilepsi Yunanca üzme, ele geçirmek anlamına gelen “epilambanein” kelimesinden gelmektedir. Yaklaşık MÖ 2000’li yıllara uzanan Akad metinlerinde epilepsi hastası boynu sola dönmüş, elleri

ve ayakları gerilmiş, gözleri açılmış ve ağzından köpükler çıkan bilinci yerinde olmayan bir kişi olarak tasvir edilmiştir. Eski çağlarda hastalığın patofizyolojisi diğer nörolojik rahatsızlıklarda olduğu gibi çeşitli batıl inançlarla, tanrılarla veya şeytanlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Epilepsinin ilk resmi tanımını Hipokrat'ın (MÖ 460-370) yaptığı düşünülmektedir. Hipokrat daha bilimsel kabul edilebilir bir yaklaşımla hastalığı tedavisi mümkün olabilir bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır (Yaşar & Demirel Gökalp, 2023).

1.1.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Epilepsi günümüzde provoke edilmemiş tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Nöbet ise beynin bir bölümünde veya tamamında anormal, eşzamanlı nöronal deşarjlarla karakterize olan bir semptomdur ve genel olarak bir kez olması epilepsi tanısı için yeterli değildir. Hastalığın başında görülebilen akut semptomatik nöbetler yapısal metabolik, toksik, travmatik, inflamatuvar sebeplerle oluşabilmektedir (Bosak et al., 2019).

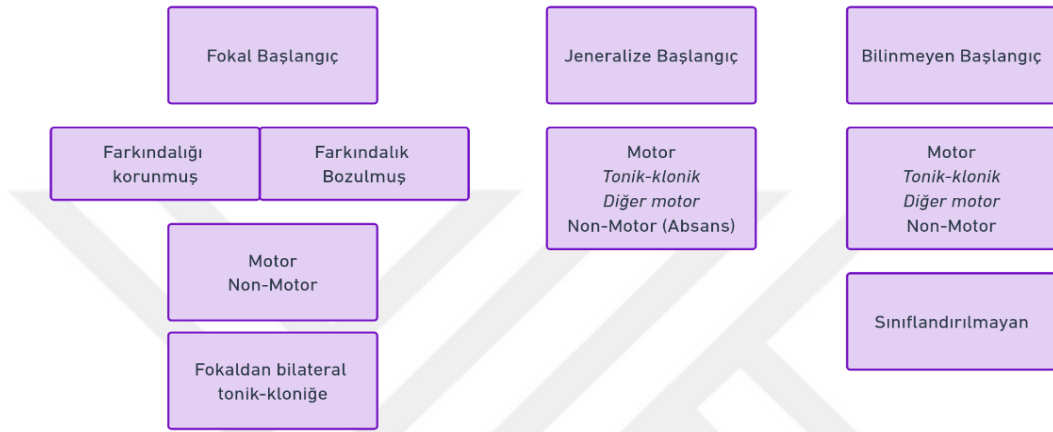
Epilepsi, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla daha fazla görülen dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Erkeklerdeki görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır. Her yaşta görülebilen hastalık çoğunlukla çocukluk döneminde başlar ve artan nörodejeneratif hastalıklar vb. nedenlerle yaşlılıkta ikinci pikini yapar (Camfield & Camfield, 2015). Hayatları boyunca en az bir kez nöbet geçirenlerin oranı %10'a kadar yükselebilmektedir. Dünya genelinde yaşam sürelerinin gittikçe uzamasının yanı sıra kafa travması, intrakraniyal tümör, enfeksiyon gibi olayların tedavi edilebilir olması nedeniyle ileriki yıllarda nöbet geçiren insan sayısında artış olabileceği düşünülmektedir (Falco-Walter, 2020).

Çocuklarda nöbetlerin en yaygın nedenleri genetik, perinatal hasarlara bağlı yaralanmalar ve kortikal gelişimdeki malformasyonlar iken epilepsiye genetik yatkınlığı olmayan erişkinlerde nöbetlerin en sık nedenleri ise ensefalit/menenjit, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleridir. Ancak mevcut vakaların %50 sinin etiyojisi hala tam olarak bilinmemektedir (Aaberg et al., 2017).

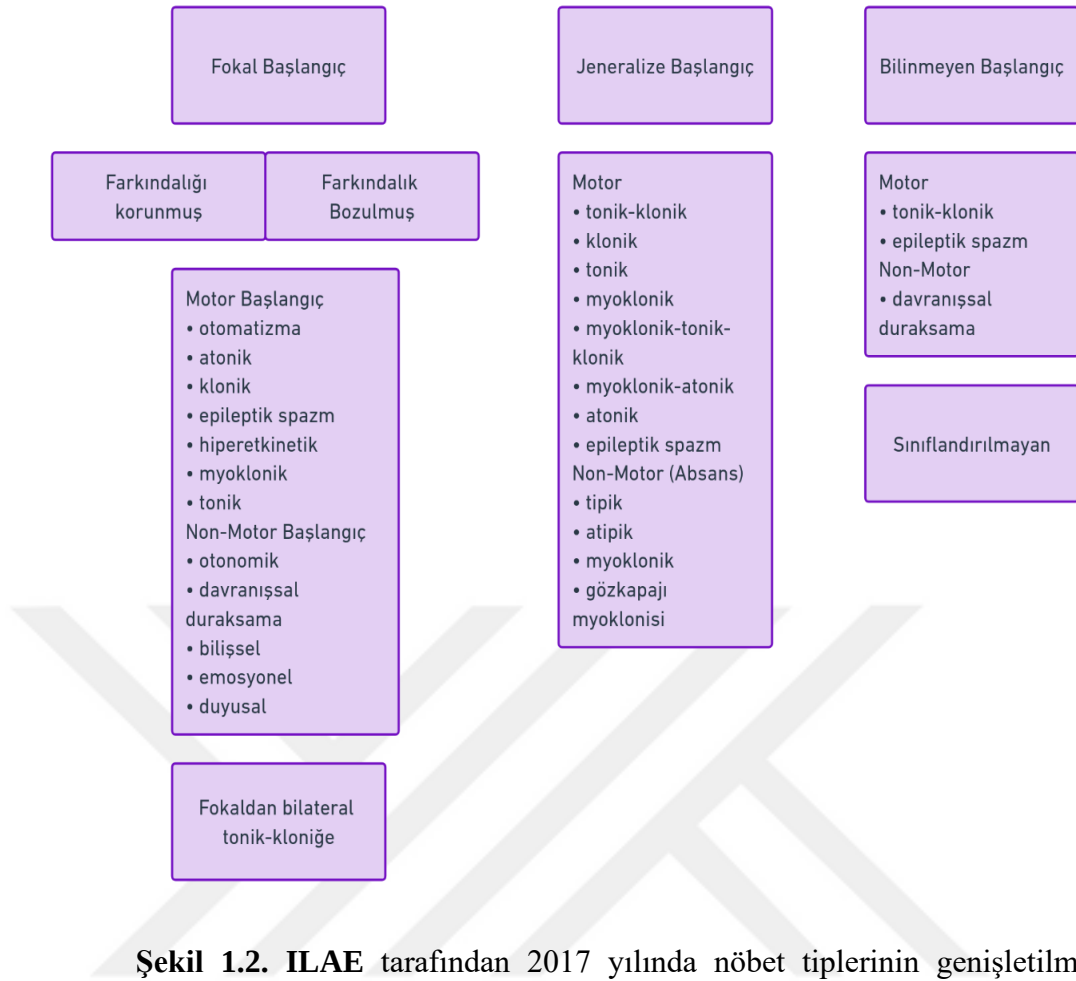
Klinik epileptik nöbet, beyinde geçici klinik belirtilere veya semptomlara neden olan anormal senkronize nöronal aktivite olarak tanımlanır. Bu tanıma göre epileptik nöbet başlama ve sonlanma moduna, klinik belirti ve anormal artmış senkronizasyon unsurlarına sahip olmalıdır (Fisher et al., 2005). Epilepsi, beynin

elektiriksel aktivitesinde geçici bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Hastalık, iki veya daha fazla nöbetin 24 saatten fazla aralıklarla ortaya çıkması, tek bir nöbetin sonraki 10 yılda %60'tan fazla tekrar etme riski taşınması veya bir epilepsi sendromunun varlığı ile karakterize edilir (Fisher et al., 2014).

International League Against Epilepsy (ILAE) genel olarak nöbet türlerini biri temel (Şekil 1.1) diğeri ise genişlemiş (Şekil 1.2) olmak üzere sınıflandırmıştır.

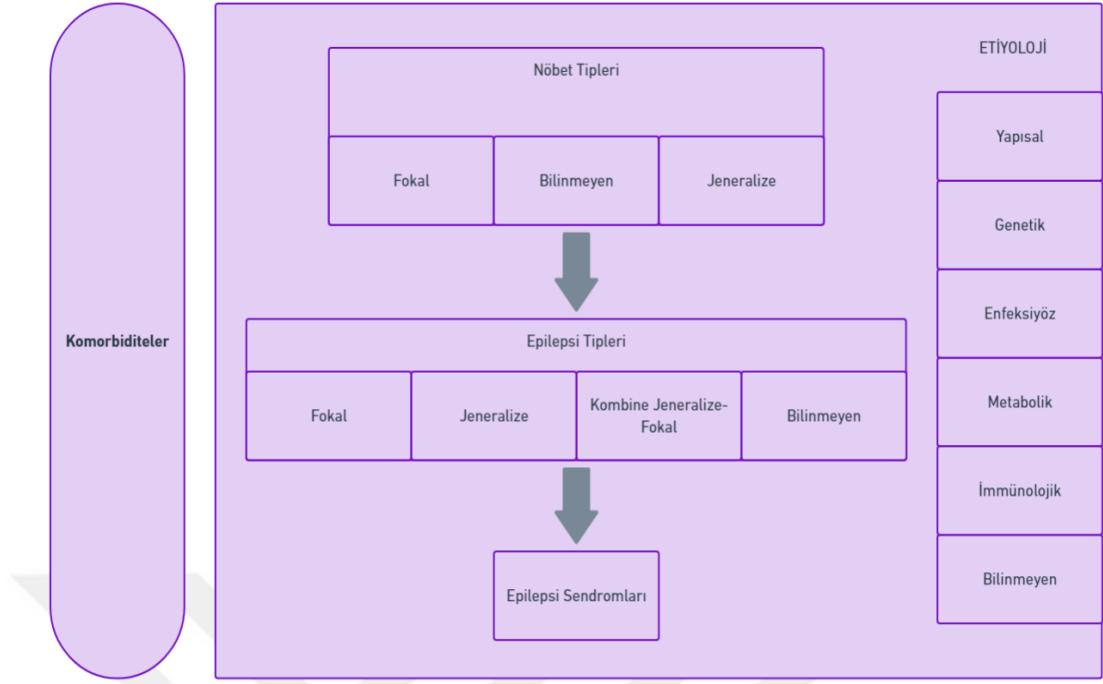


Şekil 1.1. ILAE tarafından 2017 yılında nöbet tiplerinin temel sınıflandırılması (Fisher vd., 2017'den değiştirilerek)



Şekil 1.2. ILAE tarafından 2017 yılında nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması (Fisher vd., 2017'den değiştirilerek)

Klinik epileptik nöbet, beyinde anormal senkronize nöronal aktivitenin neden olduğu geçici klinik belirtiler veya semptomlar ile tanımlanır. Epilepsi tipleri fokal, jeneralize, fokal- jeneralize kombinasyonu ve bilinmeyen şeklinde sınıflandırılabilir. Bir hastanın bunlardan hangisine sahip olduğunu belirlemek için, hastanın sahip olduğu tüm nöbet tiplerinin tanımlanması ve daha sonrasında epilepsi tipinin belirlenmesi için verilerin birleştirilmesi gerekir. Epilepsi tipi belirlendikten sonra etiyolojinin de belirlenmesi gerekir. Epilepsi sınıflandırması kapsamında epilepsi etiyolojileri için tanımlanan kategoriler; yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen şeklindedir. Bir hastanın birden fazla etiyolojisi olabilir ve bunlar hiyerarşik bir sıralama izlemek zorunda değildirler (Scheffer et al., 2017). (Şekil 1.3)



Şekil 1.3. ILAE tarafından 2017 yılında epilepsilerin sınıflandırılması için önerilen çerçeve (Scheffer vd., 2017’den değiştirilerek)

1.1.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 50 milyon kişide görülen epilepsi yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Bir insanın yaşam boyu bir epileptik nöbet geçirme olasılığı yaklaşık %10 civarındadır. Ancak, tek bir nöbet geçiren insanların büyük çoğunluğunda daha sonra epilepsi gelişmez. Bir değerlendirmede hastalığın insidansının yılda 100,000 kişi başına 50.4 ila 81.7 arasında olduğu kabul edilmiştir.

Bimodal dağılımla çocukluk yaş döneminde ve 8. dekada görülme sıklığı artar. Ciddi kafa travmaları, inme ve kafa içi enfeksiyonlardan kurtulan insanların sayısının artması, birincil ve ikincil beyin tümörleriyle insanların daha uzun süre yaşamaları nedeniyle epilepsili hasta sayısının ileriki yıllarda daha da artacağı düşünülmektedir (Beghi et al., 2019).

Gelir dağılımındaki farklılıklar hastalık sıklığında bölgesel farklılıklara neden olmaktadır. Bu farklılığın oluşmasında genetik yatkınlığın etkili olabileceği görüşü ise tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak sosyoekonomik olarak geri kalan bölgelerde parazitik enfeksiyonların, yetersiz sağlık hizmetinin ve kafa travması gibi etiyolojide rol oynayan çeşitli faktörlerin daha sık görüldüğü bilinmektedir

(Ngugi et al., 2010). Hastalığın görülme sıklığı sunulan sağlık hizmetinin kalitesiyle yakın ilişkilidir. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü epilepsi ile yaşayan kişilerin yaklaşık %70'i doğru teşhis ve tedavi ile nöbetsiz hale gelebileceğini öngörmektedir.

Hastalıkla ilişkilendirilebilecek sebeplere bağlı erken ölümler de gelir düzeyi düşük bölgelerde daha fazla görülmektedir. Bu ölümlerin bazıları ani beklenmedik ölüm (SUDEP) gibi doğrudan bazıları ise epilepsiye bağlı travma gibi dolaylı sebeplerden kaynaklanabilmektedir. SUDEP'e bağlı ölümlerin yıllık insidansı yaş gruplarına bağlı değişmekle birlikte yaklaşık 1/1000 kişidir (Harden et al., 2017; Levira et al., 2017).

1.1.1.3 Yaşam Kalitesi ve Sosyal Etkiler

Epilepsi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Nöbetlerin sıklığı ve şiddeti hastaların günlük yaşam aktivitelerinde, iş yaşamlarında ve sosyal ilişkilerinde olumsuzluklara yol açar. Nöbetlerin ani ve beklenmedik bir şekilde ortaya çıkması nedeniyle hastalar sürekli bir endişe ve stres yaşarlar. Ayrıca, epilepsi hastalarının toplumda sıklıkla yanlış anlaşılmaları hastalar üzerinde ek bir baskı oluşturur. Bu durum hastalarda psikolojik sorunların gelişmesine ve sosyal izolasyona yol açabilir.

1.1.1.4 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epilepsinin etiyolojisi karmaşık ve çok yönlüdür. Genetik, yapısal, enfeksiyöz, metabolik ve immünolojik faktörlerin yanı sıra henüz bilinmeyen faktörlerde bu hastalığın gelişmesinde rol oynar (Falco-Walter, 2020).

Genetik Faktörler: Epilepsi genetik yatkınlığın olduğu ailelerde belirgin olabilir. Genetik mutasyonlar, belirli epilepsi sendromlarına neden olabilir. Ancak hastalıkla ilişkili genler çoğu zaman tam olarak belirlenememektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde nöbetlerin uygun çevresel faktörlerin katkısıyla başladığı düşünülmektedir (Scheffer et al., 2017).

Yapısal Faktörler: Nörogörüntüleme anormal bir bulgu hastalığın yapısal bir nedenle ilişkili olabileceğini düşündürür. Lezyonlar doğum sırasında veya sonradan oluşabileceği gibi stabil veya progresif tarzda da olabilir. Beyin tümörleri, travmatik beyin yaralanmaları, inme epilepsiye yol açabilen yapısal faktörlerden bazılarıdır (Vera-González, 2022).

Enfeksiyöz Faktörler: Özellikle çocukluk döneminde, bir kısmı önlenabilir olan geçirilmiş beyin enfeksiyonları epilepsi oluşma riskini artırabilir. Yaş dağılımları bazı farklılıklar gösterebilmekle birlikte toksoplazma, human herpesvirus (HHV)-6 enfeksiyonu ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi bazı enfeksiyonlar nöbetlerle ilişkili olabilir. (Vezzani et al., 2016).

Metabolik Faktörler: Doğuştan veya sonradan ortaya çıkan bazı metabolik bozukluklar epilepsiye neden olabilmektedir. Bu bozuklukların bir kısmı idiyopatik iken bir kısmı da toksik maddelerle veya endokrinolojik hastalıklarla ilişkilidir. Örneğin, endokrinolojik bir bozukluk olan hipoglisemi epilepsiye neden olabilecek faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

İmmünolojik Faktörler: Sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı, Behçet ve Hashimoto ensefalopatisi gibi çeşitli otoimmün hastalıkların nöbetlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Devinsky et al., 2013). Otoimmün hastalıklar, beyin dokusunda inflamasyona yol açarak epilepsiye neden olabilir. Antikor aracılı limbik ensefalit epilepsiye neden olan ve sıklığı giderek artan bir durumdur. N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), LGI-1, antinöronal nükleer antikor tip 1 (ANNA-1), Ma, α amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit reseptörü (AMPA), γ -aminobütirik asit-B (GABA-B) ve metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGluR5) epilepsiye neden olabileceği bilinen antikorlardan bazılarıdır. Bu faktörlerin bilinmesi tedavinin planlanması açısından da önemlidir (Toledano & Pittock, 2015).

Bilinmeyen Faktörler: Bazen epilepsinin etiyolojisi için net bir faktör bulunamamaktadır. Bu grup hastalarda genetik, metabolik, otoimmün veya enfeksiyöz bir patoloji tespit edilememektedir. Yapılan görüntüleme yöntemlerinde de herhangi bir patoloji saptanamamaktadır. Bazı çalışmalarda herhangi bir etiyoloji tespit edilemeyen bu tür hastaların oranı %50'ye yaklaşmaktadır (Aaberg et al., 2017; Bosak et al., 2019).

1.1.1.5 Patofizyoloji

Nöbetler beyindeki nöronal ağların anormal ateşlenmesi sonucunda ortaya çıkar. Normalde, beyin nöronları, birbirleriyle uyumlu ve senkronize bir şekilde ateşlenir. Ancak epilepside, bu senkronizasyon bozulur ve nöronlar anormal şekilde ve uyumsuz olarak ateşlenir. Bu durum, beyinde anormal elektriksel aktiviteye ve dolayısıyla nöbetlere yol açar. Nöbetlerin başlangıcı, beynin belirli bir bölgesinde

fokal nöbet şeklinde veya beyin her iki yarıküresinde aynı anda jeneralize nöbet şeklinde başlayabilir.

Bu durum beyindeki yapısal, enfeksiyöz veya metabolik bozukluklar ile ilişkili olabilir. Çocuklarda nöbetlerin en yaygın nedenleri genellikle genetik faktörler, perinatal yaralanmalar ve kortikal gelişim bozukluklarıdır. Yetişkinlerde genetik yatkınlık olmaksızın görülen nöbetlerin en sık nedenleri arasında ensefalit/menenjit, travmatik beyin yaralanmaları ve beyin tümörleri bulunur. Yaşlı hastalarda ise genellikle birincil nörodejeneratif hastalıklar, kafa travmaları ve beyin tümörleri sonucunda epilepsi gelişir. Genel olarak değerlendirildiğinde hastalığın etiyolojisinde yaşa bağlı farklılıklar olduğu görülür. Bu durum çocukluk döneminde genetik ve gelişimsel nedenler, yaşlılık döneminde ise beyin yaralanmalarının birikimi ile karakterize edilebilen bimodal bir prevalans ile sonuçlanır.

1.1.2 Nörotransmitterler

Sağlıklı bireylerin sinir sistemindeki uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitterlerin belirli bir denge içinde olması gerekir. Bu dengenin bozulması bazı nörolojik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Nöbetlerin de böyle bir dengesizliğe bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Uyarıcı glutamat ve baskılayıcı GABA arasındaki dengenin değişmesi en önemli faktörlerdendir. Epileptik aktiviteyi başlatan paroksizmal depolarizasyon kaymalarının kökeninde glutamaterjik ve GABAerjik sinaptik iletimde değişiklikler olduğu ve nöbet ile glutamat, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının değişmesi arasında doğrudan bir ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (Meurs et al., 2008; Sierra-Paredes & Sierra-Marcuño, 2007).

1.1.2.1 Glutamat

Glutaminaz enzimi tarafından sentezlenen glutamat glutamik asidin anyonudur. Hücre yüzeyi reseptörleri glutamat aracılı hücresel fonksiyonlarda rol oynar. MSS'inde uyarıcı görevi gören nörotransmitterlerden biri olan glutamat beyinde en çok bulunan amino asitlerden biridir (Akyuz et al., 2021). Öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlarda da görev alır. Glial ve astrositlerdeki hızlı sinyal iletimiyle nöronal uyarılabilirliği sağlar (Albrecht & Zielńska, 2017; Sedlak et al., 2019).

İyonotropik olan memeli alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptörleri (AMPA), kainat reseptörleri (KAR), N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) ve metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) olmak üzere dört tip reseptörü tanımlanmıştır.

Aktif olduklarında membran kanallarını açan iyonotropik reseptörler iyon geçişini sağlar. İyonotropik glutamat reseptör ailesi, her biri üç transmembran segmenti içeren dört ayrı protein içeren reseptörlerden oluşur. Ligandın reseptöre bağlanmasıyla reseptör proteininde yapısal bir değişiklik oluşur. Reseptörün aktive olması sonucu reseptör kanalı açılır. Bu reseptörlerden NMDAR Ca için AMPAR ve KAR ise Na ve K için geçirgendir (Sibarov & Antonov, 2018; Zamalloa et al., 2009).

İnhibitör etkiye sahip metabotropik reseptörlerin bir alt kümesi hariç glutamat iyonotropik reseptörlerin aktivasyonunu sağlayarak nöronları depolarize eder ve uyarıcı bir etkiye yol açar. mGluR ise ikinci haberciler aracılığıyla etki eden bir G-protein reseptörüdür.

Aşırı uyarılan glutamat reseptörleri serbest radikallerin artmasına neden olur. Bu artış mitokondriyal işlevlerde bozulmalara yol açar. Bu ise apoptotik aktivasyona, epilepsinin başlamasına ve ilerlemesine neden olabilir (Méndez-Armenta et al., 2014).

Sinapslardan salınan glutamatın çoğu glutamat taşıyıcılar tarafından nöronlar ve astrositlerde toplanırken yaklaşık %20'si glutamat reseptörleri tarafından alınır (Mahmoud et al., 2019). Tanımlanan Na^+ bağımlı glutamat taşıyıcıları hücre dışı glutamatın dengede kalmasını sağlar. Böylece sinaptik aralıkta glutamat birikimini ve eksitotoksisteyi önlerler (Lehre & Danbolt, 1998).

Epilepsi nöbetleri sırasında, sinaptik glutamatın serbest bırakılması ve glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, nöbetlerin başlatılması ve yayılmasında önemli bir rol oynar. Örneğin, Chapman tarafından yapılan bir çalışmada, sinaptik glutamatın NMDA ve metabotropik glutamat reseptörlerini aktive ederek nöbetlerin yayılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Chapman, 2000). Benzer şekilde, Meldrum tarafından yapılan bir başka çalışmada bu reseptörlerin özellikle temporal lob epilepsisi (TLE) gibi durumlarda önemli olabileceği belirtilmiştir (Meldrum, 1994).

Glutamatın sinaptik boşluktan uzaklaştırılması nörotransmitterin fazlalığının kontrolünde kritik öneme sahiptir. Glutamat transportörleri, özellikle GLT-1 (EAAT2) ve GLAST, glutamatın yeniden alınmasında merkezi bir rol oynar. Green ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla GLT-1 transportörlerinin işlev bozukluğu veya down-regülasyonunun glutamat seviyelerinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir (Green et al., 2021).

Glutamat eksitotoksitesi glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sonucu nöronal hücre ölümüne yol açabilir. Cho tarafından yapılan bir çalışmada glutamat eksitotoksitesinin epilepsi ile ilişkili olarak sıklıkla gözlemlendiği ve nörodejeneratif süreçlerin tetikleyicisi olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (C. H. Cho, 2013).

Glutamat-glutamin döngüsü glutamatın geri dönüştürülmesi ve sinaptik glutamatın kontrolü için oldukça önemlidir. Bu döngünün bozulması özellikle mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) gibi durumlarda, epileptogenezde önemli bir rol oynar. Eid ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla glutamin sentetaz enziminin eksikliğinin MTLE hastalarında glutamatın hücre dışı birikimine yol açtığını göstermişlerdir (Eid et al., 2004).

Glutamatın epilepsi patofizyolojisindeki rolü göz önüne alındığında glutamat sinyallemesini hedef alan tedavi stratejileri önem kazanmaktadır. NMDAR antagonistleri ve mGluR antagonistleri gibi ajanların çeşitli hayvan modellerinde antikonvülsan etkileri gösterilmiştir. Chapman çalışmasında epilepsi tedavisinde bu tür antagonistlerin umut verici olabileceğini belirtilmiştir (Chapman, 1998). Ayrıca GLT-1'in pozitif allosterik modülatörleri gibi yenilikçi terapötik yaklaşımlar da epilepsi tedavisinde umut vaat etmektedir (Green et al., 2021).

1.1.2.2 Gama aminobütirik asit (GABA)

GABA inhibitör etkinliğe sahip olan bir nörotransmitterdir. GAD1 geni tarafından kodlanan kofaktör olarak piridoksal fosfatı kullanarak glutamik asit dekarboksilaz tarafından sentezlenir (Neuray et al., 2020). Nöronal stimülasyonu düzenleyen GABA ara nöronlarda lokalizedir. GABA_A ve GABA_B reseptörleri yoluyla etki eder. Ligand kapılı iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri, hücreye klorür girişini artırarak hızlı bir inhibitör etki gösterir. G proteinine bağlı iyon kanalları olan GABA_B reseptörleri ise potasyumun hücre

dışı taşınmasını artırır. GABA_B reseptörleri, kalsiyum akışını azaltarak inhibitör bir etkiye yol açar. GABA_B reseptörleri uyarıcı ve inhibitör akson terminallerinde bulunabilir. Presinaptik akson terminallerinden salınan GABA, GABA transaminaz ile süksinik semialdehitte yıkılır. Süksinik semialdehit, ise süksinik asit semialdehit dehidrojenaz aracılığıyla süksinik aside dönüştürülerek Krebs döngüsüne girer (Treiman, 2001).

GABA reseptörlerinin alt tipleri vardır. Bunları kodlayan genlerde ortaya çıkan mutasyonlar reseptörün uyarılabilirlik dengesini bozarak farklı epileptik sendromlara yol açabilmektedir (Kang, 2017).

Inhibitör etkinliğin sağlanmasında rol oynayan GABA_A reseptörleri sinaptik ve ekstrasinaptik olmak üzere ikiye ayrılır. Sinaptik reseptörler fazık akım üretirken ekstrasinaptik reseptörler hücre dışı GABA tarafından tonik akımlar üretir. Ortaya çıkan bu akım hipokampusta sürekli Cl⁻iletkenliği yoluyla inhibisyon sağlar (Whissell et al., 2015). Bu etki nedeniyle GABA aracılı inhibisyonu artıran ve Cl kanalı üzerine etkili moleküller antikonvülsan olarak kullanılmaktadır.

GABA reseptörlerinin genetik mutasyonları ve bu mutasyonların epilepsi üzerindeki etkileri geniş çapta araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada GABA reseptörlerinin R43Q mutasyonu çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyon reseptörlerin hücre yüzeyine taşınmasını engelleyerek, GABA aracılı inhibisyonu azaltabilmekte ve bu durum da nöbetlere yol açabilmektedir (Frugier et al., 2007).

Yapılan bir çalışma TLE olan hastalarda GABA_A reseptör alt birimlerinin ekspresyonunda önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler epileptogenez sürecinde önemli bir rol oynamakta ve reseptör fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açmaktadır (Brooks-Kayal et al., 1998).

GABA aracılı tedavi yaklaşımları epilepsi tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. GABA agonistleri, GABA transaminaz inhibitörleri ve GABA geri alım inhibitörleri gibi ajanların, antikonvülsan etkileri olduğu bilinmektedir (Sperk et al., 2004). Vigabatrin ve tiagabin GABA seviyelerini artırarak etkili olduğu düşünülen antiepileptik moleküllerdir (Treiman, 2001).

Yapılan genetik çalışmalar GABA reseptör mutasyonlarının da epilepsiye yol açabileceğini göstermiştir. Gamma2-alt birimindeki K289M mutasyonu, GABA-aktive edilmiş akımların amplitüdünde azalmaya neden olmakta ve bu da

hücre yüzeyinde fonksiyonel GABA reseptörlerinin azalmasına yol açmaktadır (Baulac et al., 2001).

1.1.2.3 Dopamin

Dopamin L-DOPA tarafından oluşturulan bir amindir. D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere 5 tip reseptörü vardır. G-proteinindeki uyarıcı alanlara bağlanan D1 ve D5 reseptörleri adenil siklazı aktive eder. Bu aktivasyon, siklik AMP'nin üretimine neden olarak protein kinaz A'nın üretimini sağlar. D1 ve D5 fosfolipaz C'yi de aktive ederek hücre içi Ca^{2+} salınımına ve protein kinaz C'nin aktivasyonuna yol açar. D2-D4 reseptörleri ise G-proteinindeki inhibitör alanlara bağlanarak adenil siklaz inhibisyonuna ve K^{+} kanal aktivasyonuna neden olur (Mishra et al., 2018).

Dopaminerjik sistem üzerinde etkili olan apomorfin, amfetamin, L-DOPA gibi ilaçlar anti-epileptik etkiye sahiptirler. Bromokriptin bir D2 reseptör seçici agonistidir. Yapılan çalışmalarla bu molekülün TLE hastalarında nöbet sıklığını azaltmada etkili anti-epileptojenik bir ajan olabileceği gösterilmiştir (Deepak et al., 2007).

Dopamin reseptörlerinin epilepsi üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır. D1 ve D2 reseptörleri, nöbetlerin modülasyonunda farklı roller oynar. D1 reseptörleri genellikle prokonvulsan etkiler gösterirken, D2 reseptörleri antikonvulsan etkiler gösterir (Bozzi & Borrelli, 2013; Starr, 1996). Rezaei ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda dopamin sistemindeki değişikliklerin epileptik beyin bölgelerindeki nöronal aktiviteleri nasıl etkilediğini ve epileptogenezdeki mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmiştir (Rezaei et al., 2017).

Dopamin agonistleri ve antagonistlerinin epilepsi tedavisindeki potansiyel faydaları uzun süredir tartışılmaktadır. Dopamin agonistlerinin epilepsi tedavisinde kullanımı tarihsel olarak çeşitli faydalar sağlamış, ancak aynı zamanda yan etkilere de neden olmuştur (S. C. Chen, 2006). Özellikle D2 agonistlerinin nöbetler üzerindeki olumlu etkileri bu reseptörlerin epileptogenezdeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır (Barone et al., 1992).

TLE olan hastalarda dopamin sisteminde anormallikler gözlemlenebilmektedir. Rocha ve arkadaşları TLE hastalarında dopamin reseptörleri ve transportörlerinin ekspresyonundaki değişiklikleri incelemiş ve

bu değişikliklerin epileptik aktivitenin patofizyolojisinde önemli olabileceğini öne sürmüştür (Rocha et al., 2012). Benzer şekilde Paredes ve arkadaşları TLE hastalarında D2/D3 reseptör bağlanma potansiyelinin azaldığını ve bunun epileptogenezde önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (Bernedo Paredes et al., 2015).

Dopamin limbik sistemdeki nöbetlerin kontrolünde önemli bir rol oynar. Bozzi ve Borrelli D1-benzeri reseptörlerin genellikle pro-epileptojenik, D2-benzeri reseptörlerin ise anti-epileptojenik etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir (Bozzi & Borrelli, 2013). Genel olarak bu ve diğer çalışmalar dopamin reseptörlerinin epileptogenezdeki karmaşık rolünü vurgulamaktadır.

1.1.2.4 Nitrik oksit

Memelilerde vazodilatasyon, düz kas gevşemesi, nörotransmisyon ve bağışıklık gibi fonksiyonlarda rol alan kararsız bir gaz molekülüdür. NO oksidatif indirgeyici reaksiyonlarla reaktif nitrojen türleri oluşturabilen kısa ömürlü bir maddedir (Billiar, 1995). L-arginin'in (L-Arg) NOS tarafından L-sitruiline oksidasyonu yoluyla üretilir. Diğer nörotransmitterlerden farklı olarak sinaptik veziküllerde depolanmaz ancak hem gruba proteinler vasıtasıyla eritrositlerle veya S-nitroso-L-glutat olarak taşınabilir (Muller et al., 2002). NOS'un üç izoformu vardır. Öncelikle sinir sisteminde bulunan nöronal NOS (nNOS) ve endotelde lokalize endotelyal NOS (eNOS) yapısal olarak eksprese edilirken üçüncüsü hücre aracılı immun cevapta etkili bir uyarılabilir form olan iNOS 'dur (Cinelli et al., 2020). nNOS nöronal iletimde görev alırken, eNOS vazodilatasyon ve kan basıncının kontrolünde rol oynarlar (Alderton et al., 2001). nNOS geni 12. kromozom, 12q24.2 bölge, eNOS geni 7. kromozom, 7q35-36 bölge ve iNOS geni 17. kromozom 17cenq11.2 bölgede yer alır (Marsden A et al., 1993). Kısa sürede üretilebilen nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretiminde kalsiyum/kalmodulin (CaM) bağımlıdır. CaM'dan bağımsız olan iNOS ise hücre pro-inflamatuar sitokinler ve/veya bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından indüklendiğinde eksprese edilir (Kone et al., 2003). İnflamatuar yanıt ve savunma sistemi için önemli olan iNOS tarafından üretilen NO patojenlere karşı savunmada önemli bir rol alır. Ancak iNOS'un kontrolsüz salınımı septik şok, kalp hastalıkları, ağrı, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Sharma et al., 2007). nNOS hipoksi, hiperosmolarite, östradiol, insülin, epidermal büyüme faktörü,

hipertansiyon, amiotrofik lateral skleroz, anjiyotensin II veya GABA tarafından uyarılabilir. NO penil korpus kavernoza, üretra, prostat ve gastrointestinal sistemdeki non-kolinerjik, non-adrenerjik düz kas hücrelerinin gevşemesini düzenler. Esas olarak bağışıklık ve glial hücrelerde iNOS tarafından üretilen NO patojenlerin yok edilmesine katılır (Banach et al., 2012).

Amigdala, hipokampus, serebral korteks, bulbus olfaktorius, striatum, talamus ve beyincik gibi beyin bölgelerinde nNOS aktivitesi gösterilmiştir. Nöronların yaklaşık %2'sinin nNOS eksprese etmesinden dolayı NO konsantrasyonu beyinde oldukça yüksektir (Vincent, 2010). Ayrıca eNOS'un hippocampal piramidal nöronlarda, dentate gyrusta, rat astrosit kültürlerinde ve serebraral endotelial hücrelerde aktive olabileceği bilinmektedir. İnflamasyon, enfeksiyon ve travma nedeniyle astrositler ve mikrogliyalarda iNOS'un eksprese olabileceği de gösterilmiştir (Calabrese et al., 2006). Beyinde bilişsel işlevler, sinaptik esneklik, vücut ısısının kontrolü, uyku, iştah gibi fonksiyonların sağlanmasında NO konsantrasyonuna ve etki yerine göre önemli ve farklı fonksiyon gösterebilmektedir.

NOS enzimi aracılığıyla L-arginin'den sentezlenen NO'nun epilepsi üzerindeki etkileri hem prokonvulsan hem de antikonvulsan olabilir. Smith ve arkadaşları, 7-nitroindazol (7-NI) adlı NOS inhibitörünün, DBA/2 farelerinde ve genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda antikonvulsan etkiler gösterdiğini bildirmiştir (S. E. Smith et al., 1996).

NO sinaptik iletimi modüle eder ve epileptik aktivite sırasında seviyesi yükselir. Kovács ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NO'nun epileptik olayların başlatılmasında kritik bir rol oynayabileceğini, NOS inhibitörleri ve NO süpürücülerinin ise epileptiform aktiviteleri baskıladığını göstermişlerdir (Kovács et al., 2009).

NO'nin epilepsi üzerindeki etkileri çelişkilidir. Banach ve arkadaşları ise NO'nun hem anti-hem de prokonvulsan özellikler gösterebileceğini ve bu etkinin kullanılan NOS inhibitörlerine ve epilepsi modellerine de bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Banach et al., 2012).

Yapılan farklı bir çalışmada ise NO yolunun epilepsi tedavisinde önemli bir hedef olabileceği öne sürülmüştür. Wojtal ve arkadaşları bazı antiepileptik ilaçların NO yoluyla etkileşime girerek antikonvulsan etki gösterebileceğini bildirmişlerdir (Wojtal et al., 2003).

Ferraro ve Sardo ise yaptıkları çalışmada NO'nun eksitator nörotransmitter glutamati ve inhibitör nörotransmitter GABA'yı etkileyerek nöronal eksitabiliteyi modüle ettiğini belirtmişlerdir (Ferraro & Sardo, 2004). Bu sonuçlar NO'nun epileptik aktivitenin kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

1.1.2.5 Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), kimyasal formülü C₁₀H₁₂N₂O olan bir biyogenik amin ve nörotransmitterdir. Serotonin triptofan amino asidinden sentezlenir ve kimyasal olarak bir indol halkasına ve bir amino gruba sahiptir. Bu yapı serotonin'in biyolojik aktivitelerini belirler. Triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenir ve 5-hidroksitriptofan (5-HTP) oluşturulur. Bu hız sınırlayıcı adımdır ve genellikle triptofanın varlığı ile sınırlıdır (Berger et al., 2009). 5-HTP, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksillenir ve serotonin oluşturulur (Julius, 1991).

Serotonin MSS'inde nörotransmitter olarak işlev görürken, periferik sistemde hormon olarak işlev görür. Beyinde salgılandıktan sonra sinaptik aralıktan serotonin taşıyıcıları aracılığıyla geri alınır ve yeniden kullanılmak üzere veziküllere paketlenir.

Serotonin reseptörleri serotonin'in etkilerini gerçekleştirdiği çeşitli hücre yüzeyi proteinleridir. Bu reseptörler G protein-bağımlı reseptörler (GPCR) ve ligand-kapılı iyon kanalları olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Her bir reseptör alt tipi farklı sinyal yolağını ve biyolojik işlevleri modüle eder.

Serotonin'in etkisi çoğunlukla GPCR'ler aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörler hücre membranında yedi transmembran domeni içerir ve G proteinleri aracılığıyla sinyal iletimini başlatır.

5-HT₁ Reseptörleri; Bu grup 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} reseptörlerini içerir. Bu reseptörler genellikle inhibitördür ve adenilil siklazın inhibisyonu yoluyla cAMP seviyelerini azaltır (Julius, 1991).

5-HT₂ Reseptörleri; Bu grup 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini içerir. Bu reseptörler fosfolipaz C aktivasyonu yoluyla inositol trifosfat ve diasilgliserol üretimini artırır, bu da hücre içi kalsiyum salınımına neden olur (McCorvy & Roth, 2015).

5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ Reseptörleri; Bu reseptörler adenilil siklazın aktivasyonunu ve cAMP üretimini artırır. Bu da çeşitli hücrel tepkilere yol açar (Pytliak et al., 2011).

Ligand-kapılı iyon kanalları 5-HT₃ reseptörleri ile ilişkilidir. Bu reseptörler, serotonin'in bağlanması ile doğrudan iyon kanallarını açan ligand-kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler hızlı nörotransmisyonu ve eksitator yanıtları modüle eder. Genellikle gastrointestinal sistem ve MSS'inde bulunurlar (Maricq et al., 1991).

Serotonin reseptörleri beyinde ve periferik dokularda geniş bir dağılıma sahiptir. Beyinde özellikle korteks, hipokampus, bazal ganglionlar ve beyin sapında yoğunlaşmıştır. Periferik sistemde ise gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunurlar (Berger et al., 2009).

Serotonin, beyinde nöronal morfoloji ve devre oluşumunda önemli bir rol oynar. Serotonin seviyelerindeki değişiklikler, nöronal devrelerin kalıcı olarak yeniden yapılandırılmasına yol açabilir. Bu durum çeşitli nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklara katkıda bulunabilir (Daubert & Condron, 2010). Duygu durum, kaygı, saldırganlık ve iştah gibi birçok davranışsal ve duygusal süreci modüle eder. Bu etkiler serotonin reseptörlerinin geniş dağılımı ve farklı alt tiplerinin çeşitli işlevleri sayesinde gerçekleşir (Dayan & Huys, 2009). Sinaptik iletimi ve plastisiteyi etkileyerek nöronal devrelerin esnekliğini sağlar. Bu durum öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir rol oynar (Wirth et al., 2017).

Serotonin epileptik nöbetlerin patofizyolojisinde hem inhibitör hem de eksitator rol oynayabilir. Çeşitli serotonin reseptör alt tipleri, epilepsi patofizyolojisinde farklı roller oynar. Örneğin 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu, glutamaterjik nöronların hiperpolarizasyonuna yol açarak nöbetlerin baskılanmasına katkıda bulunabilirken, 5-HT_{2C} reseptörlerinin aktivasyonu GABAerjik nöronların depolarizasyonuna yol açarak inhibisyona neden olabilir (Bagdy et al., 2007).

Serotonin taşıyıcıları serotoninin sinaptik aralıktan geri alınmasında önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda TLE hastalarında serotonin taşıyıcı genlerindeki polimorfizmlerin nöbet eşiğini etkileyebileceği gösterilmiştir. Ştefulj ve arkadaşları 5-HTT ve monoamin oksidaz A (MAO-A) genlerindeki polimorfizmlerin TLE ile

ilişkinin incelemiş ve 5-HT1B alleli 861G'nin hasta grubunda hafifçe daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Stefulj et al., 2010).

SUDEP özellikle tedaviye dirençli epilepsi hastalarında önemli bir ölüm nedenidir. Solunum, uyku/uyanıklık durumu, uyarılma ve nöbet modülasyonunda rol oynayan serotoninin SUDEP patofizyolojisinde önemli bir faktör olabileceği kabul edilmektedir. Petrucci ve arkadaşları serotonin eksikliğinin SUDEP riskini artırabileceğini ve serotonin artırıcı tedavilerin bu riski azaltabileceğini bildirmişlerdir (Petrucci et al., 2020).

Serotonin düzeylerini artıran farmakolojik ajanlar epilepsi tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. Gilliam ve arkadaşları serotonin geri alım inhibitörlerinin epilepsi hastalarında nöbet kontrolünü iyileştirebileceğini ve SUDEP'in önlenmesine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (Gilliam et al., 2021).

1.1.2.6 Nöropeptitler

Nöropeptitler merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan ve hücreler arası iletişimi sağlayan küçük protein molekülleridir. Nöropeptitlerin moleküler yapısı fonksiyonlarını belirler ve bu yapıların anlaşılması nöropeptitlerin biyolojik rollerini ve terapötik potansiyellerini daha iyi anlamamızı sağlar.

Nöropeptitler genellikle büyük prepropeptit prekürsörlerinden post-translasyonel modifikasyonlarla olgun peptitler haline gelirler. Bu süreç peptitlerin biyolojik olarak aktif formlarını kazanmalarını sağlar. Nöropeptitlerin yapısal çeşitliliği onların çeşitli biyolojik işlevlere sahip olmalarını mümkün kılar. Başlangıçta büyük prepropeptitler olarak sentezlenirler. Bu prekürsörler endoplazmik retikulumda sinyal peptidaz tarafından işlenir ve olgun nöropeptitler haline gelir. Bu süreçte peptit zincirleri spesifik enzimler tarafından kesilir ve modifiye edilir (Salio et al., 2006).

Nöropeptit Y (NPY), yaklaşık 36 amino asit kalıntısından oluşan bir peptittir ve genellikle bir dizi alfa-helikal yapı içerir. NPY'nin çözeltideki yapısı NMR spektroskopisi kullanılarak belirlenmiştir. Bu yapı iki kısa alfa-heliks içerir ve hidrofobik etkileşimler ile stabilize edilir (Monks et al., 1996).

Nöropeptitlerin moleküler dinamikleri ve modellemeleri, onların fonksiyonel yapıları hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. MacKerell

alışmasında NPY'nin teorik yapısını moleküler modelleme ve dinamik simülasyonlar kullanarak belirlemiştir. (MacKerell, 1988).

Nöropeptitler MSS'inde çeşitli işlevler görürler. Yavaş sinaptik iletişimde ve nöromodülasyon süreçlerinde kritik rol oynarlar. Nöropeptitler genellikle büyük granüler veziküllerde depolanır ve düşük moleküler ağırlıklı nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar (Burbach, 2010).

Nöropeptitlerin geniş bir biyolojik işlev yelpazesi vardır ve bu onların MSS'indeki rolü ile ilgilidir. Bu peptitler hem hızlı hem de yavaş nörotransmisyonunda ve hücre sinyalizasyonunda önemli rol oynar. Sinaptik boşluktan difüze olabilir ve GPCR aracılığıyla etki gösterirler. Bu reseptörler hücre içi sinyal yolağını başlatarak hücre sel yanıtları tetikler (van den Pol, 2012).

Nöropeptitler nöronal gelişim, sinaptik plastisite ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde de önemli rol oynar. NPY gibi bazı nöropeptitler, nöronların hayatta kalmasını ve rejenerasyonunu destekler (Merighi et al., 2011).

NPY epilepsi araştırmalarında önemli bir nöropeptittir. Sinaptik transmisyonu düzenler ve hipokampusta yüksek oranda yer alır. NPY'nin nöbet baskılayıcı etkileri bilinmektedir. Bu etkiler GABAerjik internöronlar tarafından salınan NPY'nin glutamaterjik transmisyonu inhibe etmesiyle açıklanır (Colmers & Bahh, 2003). NPY'nin reseptörlerine yönelik araştırmalar Y2 ve Y5 reseptör aktivasyonunun nöbetleri baskıladığını göstermektedir.

Galanin nöbetlerin inhibisyonunda rol oynayan bir başka önemli nöropeptittir. Galanin reseptörleri üzerinden sinyal iletimi nöbetlerin yayılmasını önler ve nöbet sonrası nöronal hasarı azaltır (Kovac & Walker, 2013).

Somatostatin ise hem inhibitör hem de eksitatör nöronlarda bulunan bir nöropeptittir. Somatostatin reseptörlerinin aktivasyonu nöbetlerin başlamasını ve yayılmasını önler. Hipokampal dokuda somatostatin düzeylerinin artması nöbet eşiğinin yükselmesine katkıda bulunmaktadır (Bajorek et al., 1986).

Endojen opioid peptitlerinden biri olan dynorphin nöbetlerin kontrolünde önemli bir rol oynar. Dynorphin, kappa opioid reseptörlerine bağlanarak nöbetlerin inhibisyonunu sağlar ve nörogelişimsel süreçlerde önemli bir rol oynar (Loacker et al., 2007).

Vasopressin ve oksitosin hipotalamustan salınır ve nöbetlerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilirler. Vasopressin nöbetlerin başlamasında prokonvulsan etkiler gösterirken, oksitosin daha karmaşık bir etki

gösterir ve doz veya uygulama süresine bağlı olarak pro- veya antikonvulsan etki gösterebilir (Meurs et al., 2007).

Nöropeptitlerin epilepsi tedavisinde kullanılma potansiyeli yüksektir. Nöropeptit reseptörlerine yönelik agonistler ve antagonistlerin geliştirilmesi, epilepsi tedavisinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Özellikle NPY ve galanın reseptörlerine yönelik terapötik stratejiler, nöbetlerin kontrol altına alınmasında umut verici sonuçlar vadetmektedir (Meurs et al., 2007).

1.1.3 Deneysel Epilepsi Modelleri

Çoğunlukla sıçanlarda yapılmakta olan 50'den fazla epilepsi modeli tarif edilmiştir. Bu modellemeler ile hem hastalığın patofizyolojisi anlamaya çalışılmakta, hem de hastalığa yönelik tedavi protokolleri geliştirilmektedir.

Çok çeşitli nöbet türleri olmasına rağmen epilepsi modellerini genel olarak basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize absans nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler ve status epileptikus modelleri olarak sınıflandırabiliriz (Fisher, 1989).

Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Bikukulin Modeli

Pikrotoksin Modeli

Striknin Modeli

GABA Modeli

Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

Metaller

Temperatür (Soğutma) Modeli

Işın Modeli

Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kainik Asit Modeli

Tetanos Toksini Modeli

Prepiriform Korteks Modeli

Tutuşma (Kindling) Modeli

Generalize-Absans Nöbet Modelleri

Talamusun Uyarılması

Çift Taraflı Odak Modeli

Penisilin Modeli

Gama Hidroksi Bütirat Modeli

Opioid Peptit Modeli

Genetik Model

Grand Mal (Jeneralize Tonik-Klonik) Epilepsi Modelleri

Işığa Duyarlı Babun Modeli

Odyojenik Epilepsi Modeli

Epileptik Fare (E1) Modeli

Genetik Olarak Epilepsiye Yatkın Sıçan Modeli

Maksimal Elektroşok (MES) Modeli

Pentilentetrazol Modeli

Status Epileptikus Modelleri

Lityum Pilocarpin Modeli

Kobalt-Homosistein Modeli

Elektriksel Modeller

1.1.3.1 Bikukulin Modeli

Basit parsiyel epilepsi belirli bir beyin bölgesinden kaynaklanan ve genellikle bilinç kaybı olmadan motor, duyuşsal veya psikolojik belirtilerle kendini gösteren nöbetlerle karakterizedir. Bu tür epilepsinin incelenmesinde bikukulin modeli önemli bir araçtır. Bikukulin GABA_A reseptörlerinin antagonistidir ve MSS'inde GABA'nın inhibe edici etkilerini bloke eder. Bu blokaj nöronların aşırı uyarılmasına ve sonuç olarak epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Daval & Sarfati, 1987).

Bu modelde bikukulin GABA_A reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibe edici etkilerini bloke eder. Bu durum, nöronların aşırı uyarılmasına neden olur ve epileptik aktiviteleri tetikler (Cooper et al., 2009). GABA'nın inhibe edici etkisinin ortadan kalkmasıyla nöronal eksitabilite artarak nöronlar daha kolay ateşlenir ve bu da epileptik nöbetlerin oluşmasına neden olur (Rodrigues et al., 2004).

Model genellikle hayvanların beyin dokusuna lokal olarak enjekte edilerek oluşturulur. Bu lokal enjeksiyon kontrollü nöbet indüksiyonunu sağlar. Özellikle limbik lob ve piriform korteks gibi alanlarda fokal epileptik aktiviteler oluşturmak için etkilidir (De Curtis et al., 1994). Model kullanılarak nöbetlerin indüklenmesi sırasında ve sonrasında beyindeki değişiklikler incelenebilir.

Bikukulin modellemesi kullanılarak yapılan bir çalışmada deneklerdeki GABA ve glutamat seviyelerindeki değişiklikler gözlemlenebilmiştir (Baram & Snead, 1990). Bir başka çalışmada ise bikukulin modeli antiepileptik ilaçların ve nöroprotektif ajanların etkinliğini test etmek için kullanılmış, diazepam gibi antiepileptik ilaçların nöbetleri durdurmadaki etkisi bu model ile değerlendirilmiştir (Stein et al., 2000).

Belirli beyin bölgelerinde kontrollü nöbet indüksiyonu sağlayarak nöbetlerin ve nörolojik etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanınması, standart protokollerle yüksek tekrarlanabilirlik sunarak sonuçların güvenilirliğini artırması, nöronal eksitabilite, sinaptik iletim ve nörotransmitter değişimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanınması bikukulin modelinin avantajlarıdır (Yang In Kim et al., 1993).

Nöbetlerin indüklenmesi ve sonuçların yorumlanması kullanılan doz, enjeksiyon yeri ve diğer deneysel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebilse de bikukulin modeli epilepsi araştırmalarında önemli bir araçtır. Bu model nöbet mekanizmalarının anlaşılması, nörotransmitter değişikliklerinin incelenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

1.1.3.2 Pikrotoksin Modeli

Bir sarmaşığın tohumlarından üretilen pikrotoksin mikrokristal yapıya sahip bir moleküldür (Marangoz, 1997). Pikrotoksin, GABA_A reseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin inhibe edici etkilerini bloke eder. Bu blokaj nöronların aşırı uyarılmasına, GABA'nın inhibe edici etkisinin ortadan kalkmasıyla nöronların daha kolay stimülasyonuna ve epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur (Stilwell et al., 2006).

Pikrotoksin nöbetlerin indüklenmesi amacıyla fare ve sıçan modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Hamani & Mello, 2002). Bu model kullanılarak GABA ve glutamat gibi beyindeki nörotransmitterlerin değişiklikleri incelenebilmekte ve nöroprotektif ajanların etkinliği test edilebilmektedir (Mackenzie et al., 2002).

Çalışmalarda model oluşturma sırasında pikrotoksin deneğe farklı uygulama yöntemleri ve dozları ile verilebilmektedir. Örneğin, bir çalışmada model oluşturmak için 2.5 mg/kg intraperitoneal pikrotoksin enjeksiyonu tercih edilmişken (Pinar, 2021), Turski ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir

çalışmada ise pikrotoksin, sıçan amigdala kompleksine mikroenjeksiyon yoluyla verilmiş ve doz aralıkları 0.5-4 nmol olarak belirlenmiştir (W. A. Turski et al., 1985).

1.1.3.3 Striknin Modeli

Striknin strychnos adlı bitkiden elde edilen striknin zehirli bir alkaloidtir (Marangoz, 1997). MSS'inde glisin reseptörlerini bloke eder. Glisin MSS'inde inhibitör bir nörotransmitter olarak görev yapar ve GABA'ya benzer şekilde sinaptik iletimde nöronlar arasındaki iletişimi azaltarak nöronal aktiviteyi düzenler. Striknin glisin reseptörlerinin antagonistidir, bu reseptörlere bağlanarak glisinin inhibitör etkisini engeller. Bu blokaj inhibisyonu ortadan kaldırarak nöronların aşırı uyarılmasına neden olur ve bu durum epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına yol açar.

Deneyssel epilepsi modellerinde striknin genellikle lokal olarak beyine enjekte edilir. Bu enjeksiyon belirli bir beyin bölgesinde kontrollü nöbetler indükleyerek epileptik aktivitelerin incelenmesine olanak tanır. Düşük konsantrasyonlarda bile güçlü bir nörotoksin olarak işlev görmesi nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılması gereklidir (Straub et al., 1997). Straub ve arkadaşları verapamil gibi L-tipi kalsiyum kanal blokerlerinin epileptik aktiviteleri baskılamadaki etkisini bu model ile değerlendirmişler ve L-tipi kalsiyum kanallarının striknin kaynaklı epilepside rol oynadığı, ancak hipokampustan ziyade neokortekste daha fazla etkili olduğu sonucuna varmışlardır. (Straub et al., 1997).

1.1.3.4 GABA Modeli

MSS'inde başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA sinaptik inhibisyonu düzenleyerek nöronal eksitabiliteyi kontrol eder. GABA'nın işlevindeki bozulmalar epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

GABA çekilme sendromu modeli GABA'nın kronik olarak belirli bir beyin bölgesine lokalize infüzyonu ve ardından bu infüzyonun aniden kesilmesiyle oluşturulur. Bu infüzyonun kesilmesi epileptojenik aktivitelerin ortaya çıkmasına neden olur ve bu aktiviteler genellikle infüzyon yapılan bölgede maksimum elektroensefalografik (EEG) aktivite gösterir.

Kronik GABA infüzyonunu 6 saat ile 14 gün arasında değişen sürelerde gerçekleştirilir. GABA infüzyonunun kesilmesi sonucunda da infüzyon bölgesinde epileptik aktiviteler gözlemlenebilir (Simon Brailowsky et al., 1988).

Beyin plastisitesini ve nöronal adaptasyon süreçlerini anlamak için önemli bir araç olan bu model ile GABA infüzyonunun uzun süreli etkileri, çekilme sonrası ortaya çıkan değişiklikler ve sinaptik plastisiteyi araştırmak için fırsatlar sunar (Carmen Silva-Barrat et al., 2000).

1.1.3.5 Metaller

Metaller beyin dokusuna lokalize edildiğinde veya sistemik olarak uygulandığında nöbet oluşumunu tetikleyebilir. Bu modellerin temelinde belirli metallerin nöroeksitabiliteyi artırma ve epileptik aktiviteleri indükleme yeteneği vardır. Alüminyum, kobalt ve çinko model oluşturmak için en sık kullanılan metallerdir.

Alüminyum beyin dokusunda nöroinflamasyona ve oksidatif strese neden olarak epileptik nöbetleri tetikleyen metallerden biridir. Yapılan çalışmalarda alüminyum tozları veya çözeltileri kortikal veya hipokampal bölgelere enjekte edilerek nöbetler indüklenebilmektedir (Fisher, 1989).

Kobalt klorür de benzer şekilde beyin dokusuna enjekte edildiğinde hipokampal ve kortikal nöronlarda eksitabiliteyi artırarak epileptik aktiviteleri tetikler. Kobaltın indüklediği nöbetler, genellikle fokal epileptik aktiviteler olarak başlar ve sonrasında yayılabilir (De Deyn et al., 1992).

Çinko sülfat, beyin dokusuna enjekte edildiğinde GABAergic inhibisyonu azaltarak ve glutamaterjik eksitasyonu artırarak nöbetleri tetikler. Çinko kullanımının sinaptik plastisite ve nöroinflamasyon süreçlerini etkileyerek epileptik aktiviteyi indüklediği bilinmektedir (Löscher & Schmidt, 1988).

1.1.3.6 Temperatür (Soğutma) Modeli

Kortikal dondurma beyin dokusunun belirli bölgelerinin hızlı bir şekilde soğutulmasıyla epileptojenik lezyonların oluşturulmasını sağlar. Bu yöntem kimyasal maddeler kullanılmadan saf fiziksel bir ajan kullanılarak gerçekleştirilir. Dokulara yabancı maddelerin veya toksik etkilerin karışması engellenmesi modelin bir avantajıdır.

Dondurma işlemi sabit sıcaklıkta metalik bir soğutma probunun belirli bir süre boyunca ekstradural olarak uygulanması ile gerçekleştirilir. Probon şekli ve uygulama süresi lezyonun boyutunu ve şeklini belirler (Hanna & Stalmaster, 1973). Dondurma sonucu oluşan kortikal lezyonlar belirgin epileptiform deşarjların ortaya çıkmasına neden olur. Bu deşarjlar lezyonun oluşturulduğu bölgede lokalize olur. Epileptik aktiviteler dondurma işleminin hemen ardından başlar ve lezyon bölgesinde sürekli olarak gözlemlenir (STALMASTER & HANNA, 1972).

Lezyon bölgesindeki hücrelerde, hücre ölümü, doku nekrozu ve inflamasyon gibi belirgin histolojik değişiklik gözlemlenir. Lezyonun çevresinde ise reaktif astrosit proliferasyonu ve mikrogliya aktivasyonu gözlemlenebilir (Molnar & Skinner, 1983). Lezyon bölgesinde, Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinde artış da gözlemlenmiştir. Hücre membranı potansiyelinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan bu enzim epileptik aktivitelerin ortaya çıkmasında önemli bir faktör kabul edilir (Lewin & Mccrimmon, 1967).

1.1.3.7 Işın Modeli

Beyine radyasyon verilerek epilepsi oluşturma modelinde, yüksek enerjili radyasyon beyinin belirli bölgelerine uygulanır ve epileptik aktivitelerin indüklenmesi sağlanır. Radyasyon, glial hücrelerde inflamatuvar yanıtlara ve reaktif gliosis oluşumuna neden olarak epileptik aktiviteyi artırabilir. Ayrıca radyasyon, hücresel DNA'ya zarar vererek apoptotik hücre ölümünü tetikler ve bu süreç de epileptik lezyonların oluşumuna katkıda bulunabilir (Pouyatos et al., 2013). Semiokhina çalışmasında radyasyonun refleks epilepsili sıçanlarda inhibitör etkiyi zayıflatarak miyoklonik atakların daha erken ortaya çıkmasına ve potansiyel olarak inhibitör etkinin kronik olarak zayıflamasına neden olduğunu göstermiştir (Semiokhina, 1962).

1.1.3.8 Kainik Asit Modeli

Kainik asit güçlü bir glutamat analogudur ve nörodejenerasyonu indükleyerek TLE oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu model epileptogenez, nöbet oluşumu, komorbiditeler ve tedavi etkinliği ile ilgili potansiyel mekanizmaları belirlemek için kullanışlıdır.

Kainik asit intrahipokampal, intraamigdaloid veya sistemik olarak uygulanabilir (Henshall, 2017; Lévesque & Avoli, 2013). Doğrudan hipokampusa

enjekte edildiğinde daha lokalize epileptik aktiviteler ve hipokampal skleroz oluşturulabilmektedir. Bu yöntem unilateral hipokampal skleroz ve spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir. Amigdala bölgesine enjekte edilmesiyle de fokal limbik nöbetler ve sekonder genelleşmiş konvulsif davranışlar indüklenir.

Nöronal hasar ve gliosis, kainik asit modelinin belirgin özelliklerindendir. Hipokampal nöron kaybı, dentat granül hücre dispersiyonu ve mossy fiber sprouting sıkça gözlemlenir. Kainik asit uygulanan bölgelerde sıklıkla hücre ölümü, doku hasarı ve inflamasyon gözlemlenir (Lévesque & Avoli, 2013).

1.1.3.9 Tetanos Toksini Modeli

Tetanos toksini (TeNT), güçlü bir nörotoksindir ve epileptik nöbetlerin incelenmesi amacıyla deneysel modellerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu model, beynin belirli bölgelerine tetanos toksini enjekte edilerek epileptik aktivitelerin indüklenmesini ve uzun süreli gözlemler yapılmasını sağlar. Nöronal hasar minimal düzeydedir ve hücre ölümü nadiren gözlemlenir. Bu durum modeli diğer toksik ajanlarla oluşturulan modellere göre daha avantajlı hale getirir (Finnerty & Jefferys, 2000).

İntrahipokampal enjeksiyonda TeNT, hipokampusu enjekte edilerek kronik epileptik nöbetler indüklenir. Hipokampal enjeksiyon özellikle limbik epilepsinin modellenmesinde yaygın olarak tercih edilmektedir (Mellanby et al., 1977).

Kortikal enjeksiyonda ise TeNT motor kortekse enjekte edilerek fokal motor nöbetler ve sekonder jeneralize nöbetler indüklenir. Bu yöntem genellikle epileptik aktivitelerin motor kortekse etkilerini incelemek için kullanılır (Louis et al., 1990).

Postnatal dönemde infant sıçanlara yapılan TeNT enjeksiyonu ile de gelişimsel epilepsi modeli oluşturulabilir. Bu yöntemle, erken yaşlarda epileptik aktivitelerin beyin gelişimi üzerindeki etkilerini incelemek için kullanılabilen bir model oluşturulması sağlanır (C. L. Lee et al., 1995).

1.1.3.10 Prepiriform Korteks Modeli

Bu modelde beynin prepiriform korteks bölgesine uygulanan elektriksel veya kimyasal uyarılar ile epileptik aktivitelerin indüklenmesi sağlanır. Prepiriform korteks modelinde epileptik nöbetlerin indüklenmesi için farklı uyarı yöntemleri kullanılabilir.

Elektriksel uyarım yönteminde prepiriform kortekse uygulanan tekrarlayan elektriksel uyarılar nöbet aktivitelerini indükler. Elektriksel uyarımın belirli bir frekansta ve sürede uygulanması epileptik nöbetlerin başlatılmasını sağlar (Inoue et al., 1992). Prepiriform kortekse tetanus toksini veya bicuculline gibi kimyasal ajanlar enjekte edilerek de epileptik aktiviteler oluşturulabilir (L. Turski et al., 1989).

1.1.3.11Tutuşma (Kindling) Modeli

Bu model beynin belirli bölgelerine uygulanan tekrarlayan düşük yoğunluklu elektriksel uyarılar ile epileptik aktivitelerin indüklenmesini sağlar. Kindling yönteminde tekrarlayan subkonvülsif uyarılar uygulanarak nöbet eşiğinin düşürülmesi ve kalıcı epileptik aktivitelerin indüklenmesi amaçlanır. Yöntem genellikle kronik epilepsi modellerinin oluşturulmasında kullanılır (Croucher et al., 1988).

1.1.3.12Talamusun Uyarılması

Model talamusun belirli bölgelerine uygulanan elektriksel veya manyetik uyarılar ile epileptik aktivitelerin tetiklenmesini ve incelenmesini sağlar. Talamusun uyarılması özellikle TLE ve absans nöbetleri gibi farklı epilepsi türlerinin araştırılmasında önemli bir rol oynar.

Talamus uyarılması, epileptik aktivitelerin tetiklenmesi ve kontrol altına alınmasında elektriksel optogenetik yöntemler kullanılabilir. Elektriksel uyarım genellikle anterior talamik çekirdek gibi spesifik talamik bölgelere uygulanır. Epileptik aktivitenin başlamasına ve yayılmasına neden olan talamik uyarım EEG kayıtlarında belirgin epileptiform deşarjlar olarak gözlemlenir (H. Y. Kim et al., 2017).

1.1.3.13Çift Taraflı Odak Modeli

Beynin her iki yarıküresinde bağımsız olarak epileptik aktivitelerin indüklenmesini ve bu aktivitelerin birbirleriyle etkileşimlerini araştırmak için kullanılan bir modeldir. Elektriksel uyarım genellikle hipokampus veya korteks gibi belirli beyin bölgelerine uygulanır. Her iki yarıkürede bağımsız olarak epileptik aktiviteler indüklenir ve bu aktivitelerin yayılımı incelenir (GUPTA et al., 1973). Kimyasal uyarıcılar yoluyla da kainik asit veya tetanus toksini gibi maddeler de her

iki yarıküreye enjekte edilerek epileptik aktivitelerin oluşturulması sağlanabilir (Van Nieuwenhuyse et al., 2015).

1.1.3.14 Gama Hidroksi Bütirat Modeli

Gama hidroksi bütirat (GHB) modeli özellikle absans epilepsi üzerine yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir deneysel modeldir. GHB MSS'inde doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve epileptik nöbetleri indükleme kapasitesine sahiptir.

Modelde deneklere sistemik olarak GHB veya onun prodrug formu olan gama butirolakton verilerek epileptik aktivitelerin indüklenmesi amaçlanır. GHB veya gama butirolakton genellikle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanır. Bu uygulama ile kortikal EEG kayıtlarında belirgin absans benzeri nöbetler oluşur. Gama butirolakton GHB'ye göre daha hızlı ve daha tutarlı bir şekilde bu değişiklikleri indüklemektedir (Snead, 1991).

GHB uygulaması EEG kayıtlarında belirgin spike-and-wave deşarjlar (SWD) oluşturur. Absans nöbetlerin tipik bir özelliği olan bu deşarjlar bileteral eşzamanlı olarak gözlemlenir (III, 1988). GHB'nin SWD'leri indükleme yeteneği, onun MSS'indeki GABA_B reseptörleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanır. GHB, GABA_B reseptörlerini aktive ederek inhibitör sinyalleri artırır ve bu da epileptik deşarjların oluşmasına neden olur (Snead, 1996).

Modelde uygulanan GHB dozunun ayarlanması önemlidir. Oluşan epileptik aktivitelerin şiddetini ve yayılımını etkiler. Yüksek dozların kullanımı ise yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle uygulama sırasında dikkatli bir doz ayarlaması gerekir (Snead, 1991).

1.1.3.15 Opioid Peptit Modeli

Opioid peptitler MSS'inde nörotransmitter ve nöromodülatör olarak görev yaparlar. Bu moleküller epileptik nöbetlerin hem indüksiyonunda hem de bastırılmasında rol oynayabilirler. Doza bağlı etki gösteren morfin yüksek dozda konvülzan etki gösterirken, düşük dozda antikonvülzan etkiye sahiptir. Beta-endorfin uygulaması epileptik aktiviteler üzerinde farklı etkiler gösterebilmektedir (Ramabadran & Bansinath, 1990).

Mu, delta ve kappa reseptör agonistleri ve agonistleri kullanılarak da epileptik aktiviteler modüle edilebilir. Mu reseptör agonistleri genellikle

antikonvülzan etkiler gösterirken, kappa reseptör agonistleri daha karmaşık etkiler sergiler (Loacker et al., 2007). Epileptik nöbetler sırasında beyindeki opioid peptitlerin ekspresyonu değişebilmektedir. Özellikle dynorphin ve enkephalin gibi peptitlerin seviyelerinde önemli değişiklikler gözlemlenir (Harrison et al., 1995).

1.1.3.16 Genetik Model

Genetik modeller epileptik nöbetlere yatkınlığı olan hayvan türlerinin seçici olarak üretilmesiyle oluşturulur ve bu modeller insan epilepsisi ile benzer özellikler sergiler. Örneğin SCN1A mutasyonu olan fare modelleri GABAerjik fonksiyonun bozulması nedeniyle epileptik nöbetlere yatkındır (Williams & Battaglia, 2013). WAG/Rij fareleri ise kendiliğinden ortaya çıkan SWD ile karakterize edilen absans nöbetleri gösterir. Genetik olarak homozigot bireylerde görülen bu model epileptik nöbetlerin kalıtsal doğasını anlamak için kullanılabilir (Coenen et al., 1992). Genetik epilepsiye yatkın sıçanlar ses veya sıcaklık gibi uyaranlarla tetiklenen nöbetlere daha fazla yatkındırlar. Bu nedenle de bu model epilepsinin genetik ve çevresel faktörlerle nasıl etkileştiğini incelemek için de kullanılabilir (Reigel et al., 1986).

1.1.3.17 Işığa Duyarlı Babun Modeli

Işığa duyarlı babun modeli özellikle fotosensitif jeneralize epilepsiyi incelemek için kullanılan bir hayvan modelidir. Bu model babunların (*Papio hamadryas spp*) doğal olarak fotosensitif epilepsi geliştirme yeteneğine dayanır. Aralıklı ışık stimülasyonu (ILS), belirli bir frekansta ışık flaşları kullanılarak epileptik aktivitelerin tetiklenmesi amacıyla uygulanır. Bu yöntemde, ışık stimülasyonu epileptik deşarjları ve nöbetleri indükler. Özellikle frontal kortekste başlayan ve yaygın paroksizmal deşarjlar ile karakterize edilen bu epileptik aktiviteler ILS uygulaması ile ortaya çıkar (C. Silva-Barrat & Menini, 1990).

ILS uygulaması sonrası EEG kayıtlarında belirgin paroksizmal deşarjlar gözlemlenir. Bu deşarjlar genellikle bilateral ve senkronize olarak ortaya çıkar ve büyük kortikal alanları kaplar (C. Silva-Barrat & Menini, 1990). Işığa duyarlı babunlar genellikle jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik nöbet tiplerini gösterirler (Szabó et al., 2020).

1.1.3.18 Odyojenik Epilepsi Modeli

Odyojenik epilepsi modeli deneysel olarak yüksek ses stimölasyonu ile epileptik nöbetin tetiklediğı bir deneysel yaklaşımdır. DBA/2 fareleri ses stimölasyonuna karşı hassasiyeti olan hayvanlardır. Bu hayvanlar deneysel olarak yüksek sesle uyarıldığında kolayca nöbet geçirebilmektedirler (De Sarro et al., 2017). Çalışmalarda epileptik nöbetleri tetiklemek için genellikle yüksek frekanslı sesler kullanılır.

Odyojenik nöbetlerin başlatılmasında ve yayılmasında alt beyin sapı ve kortikal yapılar önemli rol oynar. Özellikle inferior kolikulus bu süreçte kritik bir bölgedir. Epileptojenik uyarının uzaktan etki etmesi, sinir sistemine zarar vermemesi ve artefakt oluşturmaması önemli avantajlarıdır. Ayrıca nöbetlerin belirli bir frekansta ve istenilen zamanda provoke edilebilmesi de modelin önemli avantajlarından kabul edilir. Her nöbetin ayrı ayrı provoke edilmesine gerek olması modelin önemli bir dezavantajını oluşturmaktadır (Dymecki et al., 1977).

1.1.3.19 Epileptik Fare (E1) Modeli

E1 fare modeli genetik olarak epilepsiye yatkın olan ve belirli genetik mutasyonlar taşıyan fareler kullanılarak oluşturulur. Model genellikle kompleks parsiyel nöbetlerin incelenmesi için kullanılır. Bu fareler genetik olarak epileptik nöbetlere yatkındırlar. E1 farelerinde epileptik fenotipe neden olan ana gen (El-1) kromozom 9 üzerinde bulunur. Bunun yanı sıra epilepsi fenotipini etkileyen başka genler de mevcut olabilir (Rise et al., 1991). Bu farelerdeki epileptik nöbetlerin başlangıç noktası genellikle hipokampus olarak belirlenmiştir.

E1 farelerinde nöbetler belirli davranışsal semptomlar ile karakterizedir. Nöbetler genellikle vestibüler stimölasyon (farelerin havaya atılması) ile tetiklenir (Suzuki & Yurie, 1977). E1 farelerinde s-Adenosil-l-homosistein hidrolaz geninde polimorfizm gözlemlenmiştir. Bu genetik farklılıkların epileptogenez sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Mita et al., 2001).

1.1.3.20 Genetik Olarak Epilepsiye Yatkın Sıçan Modeli

Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlar (GEPR) ses, kimyasal maddeler ve elektriksel stimölasyon gibi çeşitli uyarıcılarla kolayca tetiklenen nöbetler sergiler. GEPR-3 ve GEPR-9 olmak üzere iki bağımsız koloniden oluşur. GEPR-3 sıçanları genellikle daha hafif nöbetler gösterirken, GEPR-9 sıçanları daha şiddetli tonik-klonik nöbetler sergiler (Reigel et al., 1986).

GEPR sıçanları yüksek frekanslı seslerle tetiklenen nöbetlere duyarlıdır. Bu nöbetler, özellikle inferior kolikulus gibi beyin bölgelerinde elektrofizyolojik değişikliklerle karakterizedir (Faingold, 1999). Ayrıca bu modelde kimyasal maddeler ve elektriksel stimülasyon gibi diğer uyarıcılarla da nöbet oluşmak için kullanılabilir (Serikawa et al., 2015).

1.1.3.21Maksimal Elektroşok Modeli

Maksimal elektroşok modeli özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetlerin (grand mal nöbetler) değerlendirilmesinde etkilidir. Genellikle fare veya sıçan olan deneklere yüksek voltajlı bir elektrik şoku uygulanarak nöbetler tetiklenir. Bu şok genellikle korneaya veya aurikular bölgeye uygulanır. Şokun şiddeti ve süresi nöbetlerin ciddiyetini ve süresini belirler (Castel-Branco et al., 2009). Fareye genellikle elektrotlarla 50 mA ve rata 150 mA şiddetinde (0.2 saniye süreyle) elektrik verilerek uygulanır.

1.1.3.22Pentilentetrazol Modeli

PTZ GABA_A reseptör antagonisti olarak işlev görür ve MSS'inde eksitator etkileri artırarak nöbetleri tetikler. PTZ genellikle fare veya sıçan gibi küçük laboratuvar hayvanlarına intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanır. Uygulanan PTZ'nin dozu ve sıklığı, nöbetlerin şiddetini ve süresini belirler (Blanco et al., 2009). Model genellikle miyoklonik, klonik ve tonik-klonik nöbetlere neden olur.

PTZ ile indüklenen nöbetler beyindeki glutamat ve GABA metabolizmasında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler nöbetlerin başlamasında ve yayılmasında önemli rol oynar (Kondziella et al., 2003). Yaşa bağlı olarak genç ve yaşlı farelerde farklı metabolik tepkilere neden olabilir. Genç farelerde astroglial aktivite etkilenirken, yaşlı farelerde glutamaterjik nöronlar daha fazla etkilenir (Kondziella et al., 2002). Genellikle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanan PTZ akut nöbet modellerinde tek yüksek doz (60-90 mg/kg), kronik nöbet modellerinde ise tekrarlayan subkonvülsif dozlarda kullanılabilir (Fisher, 1989).

1.1.3.23Lityum Pilokarpin Modeli

Bu model status epileptikus (SE) indükleyerek spontan tekrarlayan nöbetlerin gelişimini sağlar. Lityum klorid (LiCl) genellikle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanır. Bu enjeksiyon pilokarpin'in nöbet indükleyici

etkisini artırmak için kullanılabilir. Pilokarpin genellikle LiCl enjeksiyonundan 18-24 saat sonra uygulanır. Uygulanan pilokarpin muskarinik asetilkolin reseptörlerini aktive ederek nöbetleri tetikler. SE sonrası beyin bölgelerinde glukoz metabolizmasında değişiklikler gözlemlenir. Özellikle hipokampus, entorhinal korteks ve talamus gibi bölgelerde metabolik aktivitede azalma gözlemlenir (Dubé et al., 2000).

Imran ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 127 mg/kg LiCl intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. LiCl verilmesinden yirmi dört saat sonra ise 30 dakika içinde nöbetlerin başlamasına neden olan (30 mg/kg) pilokarpin verilmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar sıçan hipokampusundan alınan diyalizatta nöbetler sırasında glikozda ve laktatta belirgin bir artış olduğunu gözlemlemişlerdir (Imran et al., 2015).

1.1.3.24Kobalt-Homosistein Modeli

Beyin dokusuna kobalt ve homosistein uygulanarak epileptik nöbetin indüklenmesi amaçlanır. Kobalt genellikle bir metal tel veya jel formunda beyin korteksine implante edilir. Uygulama beyin korteksine 1-3 mm uzunluğunda ve 0.5 mm çapında kobalt tel veya yaklaşık 5-10 µg CoCl₂ şeklinde olabilir (J. H. Chang et al., 2004). Yapılan uygulama lokalize epileptik odak oluşturarak beynin belirli bölgelerinde hiperaktivite ve epileptik aktiviteye yol açar. Bu durum epileptik odakların gelişimini ve yayılımını tetikler (Brotchi et al., 1978). Kobalt uygulamasından genellikle 24 saat sonra hayvanlara homosistein thiolactone 0.5-1.0 mmol/kg dozunda intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanır. Bu uygulama, nöbetlerin şiddetini ve süresini artırır (Voronina et al., 2002). Kobalt uygulaması beyin dokusunda kalsiyum ve magnezyum seviyelerinde artışa, potasyum seviyelerinde ise azalmaya neden olur. Bu iyon dengesizliklerinin epileptik aktivitenin başlamasında kritik rol oynadığı kabul edilir (Hunt & Craig, 1973).

1.1.3.25Elektriksel Modeller

Beyne elektriksel stimülasyon uygulanarak epileptik aktivite tetiklenebilir. Bu stimülasyon genellikle kortikal veya subkortikal bölgelerde gerçekleştirilir. Elektriksel stimülasyonun frekansı, amplitüdü ve süresi epileptik aktivitenin indüksiyonunu belirler. Genellikle nöbetleri tetiklemek için yüksek frekanslı stimülasyon kullanılır (Shen et al., 2021).

Yapılan bir çalışmada sıçanlara angular bundle veya fimbria bölgesine elektrotlar yerleştirilmiştir. Çalışmacılar deneklere 20 Hz frekansında, 30 saniyelik aralarla 10 uyarı vermişlerdir. SE deneklerin %85'inde 7 saatten daha kısa bir sürede ortaya çıkmıştır. Ancak bu modelle yapılan çalışmalar sırasında SE'nin şiddeti ve süresi nedeniyle hayvanlarda yüksek mortalite gözlemlenebilmesi bu modelin dezavantajıdır (Vicedomini & Nadler, 1987).

1.1.3.26 Penisilin Modeli

Penisilin epileptik aktiviteleri indüklemek için MSS'indeki inhibitör nörotransmitter olarak görev alan ve beyinde nöronların aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbetlerin kontrol altında tutulmasında rol oynayan GABA'nın etkilerini inhibe eder. GABA'nın bu inhibitör etkisini bloke eden penisilin beyinde aşırı uyarılabilirliğe yol açar ve böylece epileptik deşarjların ortaya çıkmasına neden olur. Bu durum sinaptik inhibitör potansiyellerin azalmasına ve eksitator potansiyellerin artmasına yol açar (Akdogan et al., 2008).

GABA reseptörlerinin blokajı nöronlar arasında sinaptik ileti dengesizliğine yol açar. İnhibitör sinyallerin azalması ve eksitator sinyallerin artması, nöronal ağlarda aşırı uyarılabilirliğe ve epileptik deşarjların yayılmasına neden olur (R. C. Chen et al., 1986). Penisilin uygulaması sonrası EEG kayıtlarında belirgin epileptiform deşarjlar gözlemlenir. Bu deşarjlar nöronların senkronize ve aşırı deşarjları olarak tanımlanabilir. Penisilin bu deşarjların frekansını ve amplitüdünü artırarak epileptik nöbetlerin oluşumuna zemin hazırlar (Kortelainen et al., 2010). Nöronal membran potansiyelini değiştirerek nöronların ateşleme eşiğini düşürür. Bu durum ise nöronların daha kolay ateşlenmesine ve epileptik nöbetlerin tetiklenmesine yol açar (Canan et al., 2008).

Penisilin enjeksiyonu epileptik aktivitenin hızlı bir şekilde başlamasına yol açar. Bu da denekler arasında tutarlı sonuçların elde edilmesini ve bekleme süresini azaltarak kontrollü çalışma koşullarının oluşmasını sağlar. Model oluştururken penisilin farklı yollarla uygulanabilir.

İntrakortikal enjeksiyon yönteminde penisilin doğrudan kortekse enjekte edilir. Yüksek dozda kullanıldığında hızlı ve lokalize epileptik aktivite oluşturur. Özellikle kontrollü nöbet indüksiyonu ve odaklanmış EEG sinyalleri elde etmek için tercih edilen bir yöntemdir (Akdogan et al., 2008). İntraventriküler enjeksiyonda ise beyin ventriküllerine enjekte edilen penisilin daha geniş bir

epileptik aktiviteye neden olabilir. Bu yöntem, epilepsi nöbetlerinin beyin genelindeki yayılmasını incelemek için idealdir (Canan et al., 2008). Penisilin intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildiğinde sistemik bir epilepsi modeli oluşturur. Krizlerin başlaması genellikle kortikal enjeksiyona göre daha uzun sürer, ancak ilaç daha geniş bir beyin aktivasyonuna yol açar (R. C. Chen et al., 1986). Bu yöntemlerin dışında penisilin beyin alt yüzeyine (intracisternal) enjeksiyon şeklinde de uygulanabilmektedir (Patwardhan et al., 2005).

İntrakortikal yöntem epileptik aktivitelerin belirli bir beyin bölgesinde lokalize olmasını sağlar. Akdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada farklı dozlarda penicillin-G intrakortikal olarak enjekte edilerek epileptik aktivitenin indüklenmesi sağlanmıştır. Nöbetler, dört deney grubuna ayrılan sıçanlara intrakortikal olarak enjekte edilen 300, 500, 1500 ve 2000 IU penisilin-G ile indüklenmiştir. Ancak 2000 IU penisilin-G dozunda tüm hayvanlar status nöbetleri nedeniyle ölmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmacılar intrakortikal 1500IU penisilin düşük dozlarla kıyaslandığında epilepsi modeli için en uygun dozlardan biri olduğu ve bu dozda uygulanacak penisilin, antiepileptik ilaçların nöroprotektif mekanizmalarını araştıran çalışmalar için iyi bir seçim olabileceği sonucuna varmışlardır (Akdoğan et al., 2008).

Penisilin intrakortikal uygulamanın yanı sıra farklı çalışmalarda sistemik olarak intraperitoneal veya intravenöz yolla da uygulanmıştır. Bu yöntem daha geniş bir beyin bölgesinde epileptik aktivitelerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek dozda (1,000,000 IU/kg) intraperitoneal penisilin enjeksiyonu uygulanarak epileptik nöbetler indüklenmiştir (R. C. Chen et al., 1986).

1.1.4 Elektroensefalogram

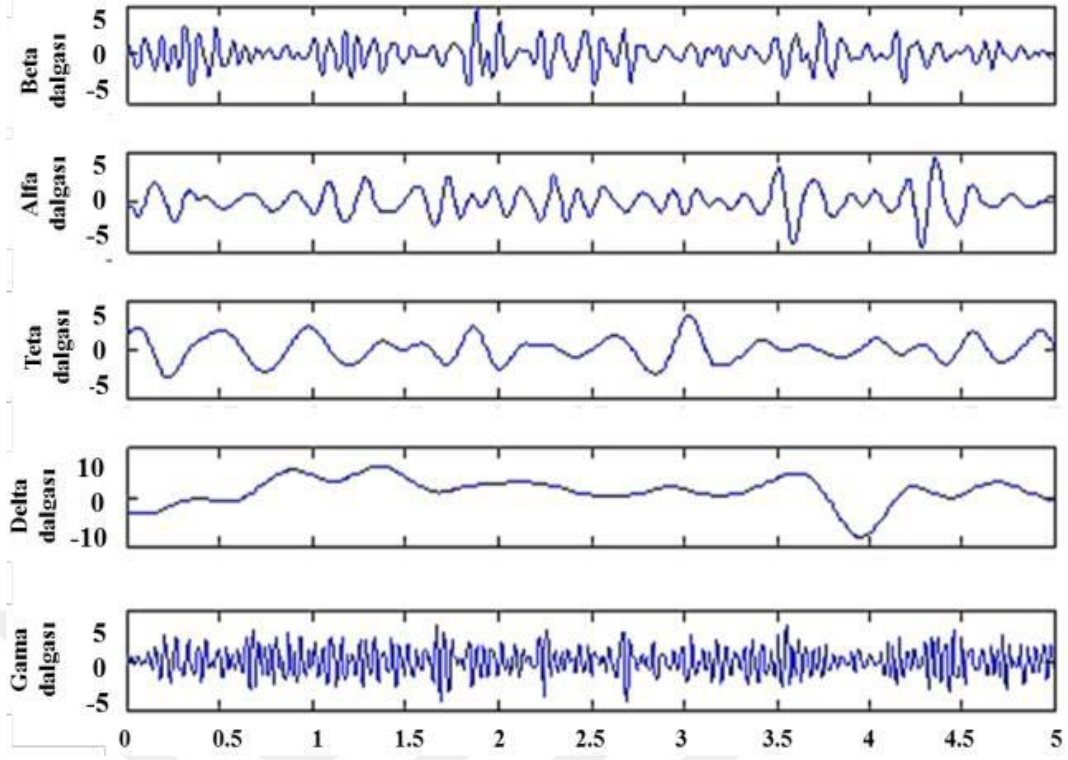
Elektroensefalogram (EEG) beyindeki elektriksel aktivitenin kayıt altına alınmasını sağlayan bir yöntem olarak nörolojik araştırmalar ve klinik uygulamalar açısından büyük öneme sahiptir. EEG'nin tarihi 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında sinir sistemi yapısı ve işlevi ile ilgili önemli keşiflerin yapıldığı bir döneme uzanmaktadır. Alman psikiyatrist Hans Berger 1929'da ilk insan EEG kaydını gerçekleştirerek bu alanda öncü olmuştur. Berger'in çalışmaları başlangıçta şüpheyle karşılanırsa da zamanla EEG nöroloji alanında en önemli araçlardan biri haline gelmiştir (S. J. M. Smith, 2005).

1940'lar ve 1950'lerde EEG teknolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Elektronik amplifikasyon ve kayıt tekniklerindeki gelişmeler EEG'nin daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Günümüzde EEG epilepsi başta olmak üzere birçok nörolojik bozukluğun teşhis ve yönetiminde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bilgisayar destekli EEG analiz yöntemleri, uzun süreli kayıtlar ve video-EEG izlemeleri gibi uygulamalar gittikçe yaygınlaşmaktadır. (Kennett, 2012). Ayrıca EEG verilerinin Fourier Dönüşümü ve diğer ileri analiz yöntemleri kullanılarak işlenmesi beyin fonksiyonlarının daha detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanımaktadır (Wallace et al., 2001).

EEG sinyalleri beynin elektriksel aktivitesini oluşturan nöronal deşarjlardan kaynaklanır. Bu elektriksel aktiviteler nöronların dendritik uzantılarında oluşan postsinaptik potansiyellerin bir sonucudur. EEG bu elektriksel aktiviteleri kafa derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla ölçer.

EEG kaydında kullanılan elektrotlar genellikle gümüş/gümüş klorid veya altın kaplamalıdır. Elektrotlar beynin farklı bölgelerinden gelen elektriksel aktiviteyi kaydetmek için kafa derisine yerleştirilir. Standart EEG yerleşim sistemi genellikle 10-20 sistem olarak bilinen, belirli bir düzene göre yerleştirilmiş elektrotlardan oluşur (Vannemreddy et al., 2012).

EEG'den elde edilen sinyaller genellikle frekans analizine tabi tutularak farklı frekans bantlarına ayrılır. Bu frekans bantları delta, teta, alfa, beta ve gamma olarak sınıflandırılır (Abo-Zahhad et al., 2015). (Şekil 1.4) Her bir frekans bandı belirli beyin durumları ve işlevleri ile ilişkilidir.



Şekil 1.4. EEG sinyalinin beş frekans bandı

Delta dalgaları; en düşük frekanslı EEG dalgaları olup 0.5 ila 4 Hz arasındaki frekansları kapsar. Genellikle derin uyku sırasında ve bazı patolojik durumlarda görülür. Derin uyku evrelerinde baskın olan delta dalgaları beyinin dinlenme ve yenilenme süreçleri ile ilişkilidir (Kubicki et al., 1979).

Teta dalgaları; 4 ila 8 Hz arasındaki frekansları kapsar. Hafif uyku, derin meditasyon ve hafıza ile ilgili bilişsel işlemler sırasında aktif hale gelir. Öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynar ve hipokampus aktivitesi ile ilişkilidir (Corsi-Cabrera et al., 2000).

Alfa dalgaları; 8 ila 13 Hz arasındaki frekansları kapsar. Gözler kapalıyken, dinlenme veya meditasyon durumunda ortaya çıkar. Beynin idling (boşta çalışma) durumu ve dikkat süreçleri ile ilişkilidir. Çalışma belleği ve bilinç durumlarında önemli rol oynar (Palva & Palva, 2007).

Beta dalgaları; 13 ila 30 Hz arasındaki frekansları kapsar. Aktif düşünme, problem çözme, karar verme ve yüksek dikkat durumları sırasında gözlemlenir. Motor aktiviteler ve bilişsel işlemler ile ilişkilidir. Motor korteksin aktivitesini yansıtır ve uyanıklık halinin göstergesidir (Shackman et al., 2010).

Gamma dalgaları; 30 ila 100 Hz arasındaki frekansları kapsar. Yüksek bilişsel işlevler, dikkat ve bilinç ile ilişkilidir. Beynin farklı bölgeleri arasındaki senkronizasyonu ve bilgi işlemeyi yansıtır. Karmaşık bilişsel görevler sırasında ve algı süreçlerinde önemli rol oynar (Palva & Palva, 2007).

EEG günümüzde epilepsi gibi nörolojik bozuklukların teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan anormal elektriksel aktiviteler EEG ile tespit edilebilir ve analiz edilebilir. Ayrıca EEG, beyin-bilgisayar arayüzleri (BCI) gibi gerçek zamanlı uygulamalarda da kullanılmaktadır. EEG sinyallerinin analizi BCI sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Vannemreddy et al., 2012). Kuantitatif EEG beyin fonksiyonlarının daha detaylı bir şekilde analiz edilmesini sağlar. Bu yöntem EEG sinyallerinin spektral analizini ve zaman-frekans analizini içerir (Thakor & Tong, 2004).

EEG uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde (Thakor & Tong, 2004), nörolojik cerrahide (Nuwer, 1994), beyin iskemi ve inme teşhisinde, inme sonrası hastaların izlenmesi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde (Faught, 1993), yoğun bakım ünitesinde, kritik durumdaki hastaların beyin aktivitelerinin sürekli izlenmesinde (Claassen & Mayer, 2002), depresyon, şizofreni ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesi (Mumtaz et al., 2017) gibi geniş bir alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

EEG'nin en yaygın kullanıldığı alanlardan biri de epileptik hastaların değerlendirilmesidir. EEG epileptik nöbetlerin elektriksel aktivitesini tespit etmek ve bu aktivitenin beynin hangi bölgesinden kaynaklandığını belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle video-EEG monitörizasyonu hastaların nöbetlerinin izlenmesi ve doğru teşhis konulması için önemlidir. Ayrıca epilepsi cerrahisi öncesinde epileptojenik bölgenin belirlenmesinde EEG'nin kritik bir önemi vardır (Nuwer, 1994).

1.1.4.1 Elektrokortikogram

Elektrokortikogram (ECoG) beynin kortikal yüzeyinden doğrudan elektriksel aktivitelerin kaydedilmesi yöntemidir. ECoG kayıtları deneysel çalışmalarda, cerrahi müdahale sırasında veya uzun süreli izlem amacıyla yapılan cerrahi prosedürler kapsamında gerçekleştirilir. Bu yöntem elektrotların doğrudan

beyin yüzeyine yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir ve bu elektrotlar beynin elektriksel aktivitelerini yüksek hassasiyetle ölçer.

Genellikle cerrahi bir işlemle kafatasının açılması sonrasında elektrotlar dura mater'in altında kortikal yüzeye, subdural veya epidural bölgeye yerleştirilir (Schwartz et al., 1997). Elektrotlar kortikal nöronların elektriksel aktivitesini (aksiyon potansiyellerini ve postsinaptik potansiyelleri) ölçer. Genellikle milivolt düzeyinde elektriksel sinyaller olan bu kayıtlar yüksek zamansal çözünürlüğe (milisaniye düzeyinde) sahiptir (Jacobs & Kahana, 2010). ECoG sinyalleri çeşitli analiz teknikleri kullanılarak işlenir. Frekans analizi, zaman-frekans çözümlemesi ve kaynak lokalizasyonu gibi yöntemler ECoG sinyallerinin detaylı bir şekilde incelenmesini sağlar. Bu analizler nöral aktivitenin mekansal ve zamansal paternlerini ortaya çıkarır (Kellis et al., 2016).

Yöntemin bazı avantajları yönleri vardır. ECoG milisaniye düzeyinde zamansal çözünürlük sağlar. Nöral aktivitelerin hızlı değişimlerini izlemeyi mümkün kılan bu yüksek çözünürlük özellikle epileptik nöbetlerin başlangıcını ve yayılımını tespit etmede kritik rol oynar (Bleichner et al., 2011). Milimetre düzeyinde mekansal çözünürlük sağlar. Bu beyin korteksindeki elektriksel aktivitenin hassas bir şekilde lokalize edilmesini ve belirli kortikal alanların aktivitelerinin izlenmesini mümkün kılar. Bu özellik aynı zamanda epilepsi cerrahisi gibi uygulamalarda da büyük avantaj sağlar (Volkova et al., 2019).

ECoG kafa derisi üzerinden yapılan EEG kayıtlarına kıyasla daha az artefakt etkisine maruz kalır. Elektrotlar doğrudan kortikal yüzeye yerleştirildiğinden kafa derisi ve kemik dokusundan kaynaklanan gürültü ve bozulmalar minimize edilir (Kellis et al., 2016). Geniş bir frekans aralığında (0.1 Hz'den 200 Hz'e kadar) elektriksel aktiviteleri kaydedebilir. Bu geniş bant genişliği hem düşük frekanslı kortikal aktivitelerin hem de yüksek frekanslı nöral osilasyonların izlenmesini sağlar (Jacobs & Kahana, 2010).

ECoG epilepsi araştırmalarındaki hayvan modellerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. WAG/Rij ve GAERS sıçanlarında antiepileptik ilaçların etkileri incelendiği bir çalışmada çalışmacılar deneklerdeki nöbetlerin tespit edilmesi ve nicel olarak değerlendirilmesi için ECoG kullanılmışlardır (van Luijtelaar & van Oijen, 2020). Nöbet frekanslarındaki değişiklikleri tespit etmek için ECoG'un kullanıldığı başka bir çalışmada ise baş yaralanmasına bağlı frontal lob epilepsisi olan sıçanlarda valproat, karbamazepin ve halotan'ın etkileri

incelenmiştir. Elde edilen veriler sonucunda valproatın belirli epilepsi formlarında nöbet sıklığını azaltırken, karbamazepinin etkisiz kaldığı sonucuna varılmıştır (Eastman et al., 2010).

Sotelo ve arkadaşlar ise planladıkları çalışmada ECoG kullanarak epileptik nöbetlerin farklı aşamalarının otomatik olarak tanımlanmasını hedeflenmişlerdir. Nöbetlerin pre-iktal, iktal ve post-iktal aşamalarını belirlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda ECoG'dan elde edilen verilerin kullanarak nöbet aşamalarının hassas bir şekilde sınıflandırılabilceği sonucuna varmışlardır (Sotelo et al., 2013).

1.1.5 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörleri, cGMP'nin yıkımını engelleyen moleküllerdir. Bu özellikleri nedeniyle ED ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.

1.1.5.1 Yapı ve İşleyiş Mekanizması

PDE-5, cGMP'yi 5'-GMP'ye dönüştürerek hücre içi cGMP konsantrasyonlarını düzenleyen bir enzimdir. Bu düzenleme özellikle NO aracılığıyla aktive edilen soluble guanilat siklazın birçok fizyolojik süreçte kritik bir rol oynadığı hücresel sinyal yollarında önemlidir. PDE-5'in yapısal özellikleri ve fonksiyonel düzenlemesi bu enzimin inhibitörleri ile etkileşiminin anlaşılması açısından büyük önem taşır (Ahmed et al., 2021).

PDE-5 enzimi katalitik ve düzenleyici olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Katalitik bölüm cGMP'nin bağlanma ve hidrolizine olanak tanırken, düzenleyici bölüm enzimin aktivitesini modüle eden cGMP bağlayıcı alanlar içerir. PDE-5'in katalitik bölgesi cGMP'yi bağlayan ve hidroliz eden aktif bölgeyi barındırır. Bu bölgenin yapısı, inhibitörlerin bağlanmasını ve enzimin inhibisyonunu sağlar.

Katalitik bölge birkaç önemli yapısal motif içerir:

α 14 Heliksi; Bu heliks enzimin aktif ve inaktif konformasyonları arasında geçiş yapar. Inhibitör bağlanması α 14 heliksinin konformasyonunu stabilize eder ve enzimin aktivitesini modüle eder (Tripathi et al., 2023).

M-Döngüsü ve H-Döngüsü; Bu döngüler substratın bağlanmasını ve hidrolizini kolaylaştıran dinamik yapısal motiflerdir. Inhibitörler bu bölgelerde konformasyonel değişikliklere neden olabilir ve bu değişiklikler enzimin inhibisyonunu artırır (Hsieh et al., 2020).

PDE-5 inhibitörleri enzimin katalitik bölgesine bağlanarak cGMP'nin hidrolizini engeller. Örneğin bir PDE-5 inhibitörü olan tadalafil PDE-5'in aktif bölgesine bağlanırken hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler kurar. Bu bağlanma, enzimin konformasyonel stabilitesini etkiler ve inhibitörün etkinliğini artırır (Pires de Oliveira et al., 2019).

PDE-5 inhibitörlerinin bağlanma mekanizmasında önemli bir rol oynayan bir diğer faktör allosterik etkileşimlerdir. PDE-5'in düzenleyici bölümleri enzimin aktif ve inaktif durumları arasında geçiş yapmasına olanak tanır. Allosterik inhibitörler enzimin düzenleyici bölgelerine bağlanarak bu geçişi modüle eder ve enzimin aktivitesini azaltır. Örneğin evodiamin gibi allosterik inhibitörler, PDE-5'in $\alpha 14$ heliksini inaktif konformasyona geçmeye teşvik ederler (Tripathi et al., 2023).

PDE-5 inhibitörlerinin bağlanma mekanizmalarının anlaşılmasında kritik bir rol oynayan moleküler dinamik simülasyonlar inhibitörlerin PDE-5 üzerindeki etkilerini ve yapısal stabiliteilerini analiz etmek için kullanılır. Dutasteride ve spironolactone gibi moleküller PDE-5'e bağlandığında enzimin yapısal stabilitesini koruyan etkili inhibitörler olarak işlev görürler (Khan et al., 2024).

ED ve pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde PDE-5 inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil, udenafil, mirodenafil ve lodenafil gibi inhibitörler bu hastalıkların tedavisinde kabul görmüş moleküllerdir. Bu ilaçların kullanımları uluslararası kabul görmüş kurumlar tarafından da onaylanmıştır. Bu ilaçlar NO/sGMP yolunu aktive ederek cGMP seviyelerini artırır ve vasküler düz kasların gevşemesine de neden olur (Korkmaz-Icöz et al., 2018).

Mevcut PDE-5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. (Tablo 1.1.)

Tablo 1.1. PDE-5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

Özellikler	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Mirodenafil	Avanafil	Lodenafil
C _{max} (ng/ml)	450	20.9	378	416.2	125	0.5-1.5	157
T _{max} (saat)	0.8-1	0.7-0.9	2	1-1.5	1.25	0.5-1.5	1.2
T _{1/2} (saat)	2.6-3.7	4-5	17.5	11-13	2.5	<1.5	2.4
Biyoyararlanım oranı	%40-41	%14-15	-	-	-	-	-
IC ₅₀ (nM)	3.5-10	0.091-1	1.8-10	8.2	0.33	1	-
AUC (µg.h/L)	1685	56.8	8066	-	-	-	-
Protein bağlanma	%96	%94	%94	-	-	-	-

PDE-5 inhibitörlerinin potansiyel yeni klinik uygulamaları bu ilaçların daha farklı hastalıkların tedavisinde kullanımını da içermektedir. Örneğin, PDE-5 inhibitörlerinin nöroprotektif etkilerinin olabileceği ve Alzheimer hastalığının (AD) tedavisinde potansiyel etkiler taşıdığı gösterilmiştir (Liu et al., 2019). Ayrıca bu inhibitörlerin kanser tedavisinde ve metabolik hastalıklarda kullanımı ile ilgili araştırmalar da yapılmaktadır (Antinozzi et al., 2020).

1.1.5.2 Klinik Uygulamalar

1.1.5.2.1 Erektile Disfonksiyon Tedavisi

Üroloji pratiğinde PDE-5 inhibitörleri ED tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Tüm dünyada sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil, udenafil, mirodenafil ve lodenafil gibi PDE-5 inhibitörleri yetkili kurumlar tarafından onay almış moleküllerdir. Bu ilaçlar, penisteki vasküler düz kasların gevşemesini ve kan akışının artmasını sağlayarak ereksiyonun sürdürülmesine yardımcı olurlar (Korkmaz-Icöz et al., 2018).

Sildenafil 1998'de FDA tarafından onaylanarak piyasaya sürülen ilk PDE-5 inhibitörüdür ve ED tedavisinde büyük bir devrim yaratmıştır. Diğer inhibitörlerle karşılaştırıldığında, sildenafil daha kısa bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle genellikle cinsel aktiviteden yaklaşık bir saat önce alınması gerekir. Tadalafil ise daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Cinsel aktiviteden önce veya düşük dozlarda günlük olarak kullanılabilir. Günlük kullanım spontan cinsel aktiviteye olanak tanır (Pyrgidis et al., 2021).

1.1.5.2.2 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

PDE-5 inhibitörleri pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Sildenafil ve tadalafil pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için FDA onayı almış moleküllerdir. Bu ilaçlar, pulmoner arterlerdeki düz kasların gevşemesini sağlayarak kan basıncını düşürür ve kalbin iş yükünü azaltarak etki gösterirler (Korkmaz-Icöz et al., 2018).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan PDE-5 inhibitörleri hastaların egzersiz kapasitesini artırır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ayrıca bu ilaçlar pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla kombinasyon halinde de kullanılabilir. Örneğin tadalafilin endotelin reseptör antagonistleri veya prostanoidlerle birlikte kullanıldığında tedavi etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (Z. Wang et al., 2019).

1.1.5.2.3 Kalp Yetmezliği ve Miyokard İskemi/Reperfüzyon Hasarı

PDE-5 inhibitörleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bu inhibitörler kalp yetmezliği ve miyokard iskemisi/reperfüzyon hasarının tedavisinde kullanılmıştır. PDE-5 inhibitörlerinin cGMP seviyelerini artırarak ve protein kinaz G'yi aktive ederek kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği ve kalp kasını koruduğu gösterilmiştir (Korkmaz-Icöz et al., 2018). Ayrıca sol ventrikül hipertrofisini azaltarak ve iskemik kaynaklı ventriküler aritmileri baskılayarak kalp sağlığını koruyucu etkiler de göstermektedirler (Hutchings et al., 2018).

1.1.5.2.4 Metabolik Hastalıklar ve Diyabet

PDE-5 inhibitörlerinin metabolik hastalıklar özellikle insülin direnci ve tip 2 diyabet tedavisinde olumlu etkileri de araştırılmıştır. Bu inhibitörler insülin hedef dokularını insüline duyarlı hale getirerek glikoz metabolizmasını düzenleyebilir. Molekülün insülin sinyal yollarını iyileştirerek ve inflamasyonu azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Antinozzi et al., 2020).

1.1.5.2.5 Nörolojik Hastalıklar ve Alzheimer

PDE-5 inhibitörlerinin nörolojik hastalıklar ve AD tedavisinde potansiyel taşıdığına dair araştırmalar gittikçe artmaktadır. Bu inhibitörler beyindeki cGMP seviyelerini artırarak nöroprotektif etkiler gösterebilirler. Hayvan modelleriyle

yapılan çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiği ve nörodejenerasyonu azalttığı gösterilmiştir. (Liu et al., 2019) Ayrıca bu inhibitörlerin AD gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vaat ettiği belirtilmiştir (Rabal et al., 2019).

1.1.5.2.6 Diğer Potansiyel Uygulamalar

PDE-5 inhibitörlerinin kanser tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. PDE-5'in aşırı ekspresyonu bazı kanser türlerinde hücre proliferasyonunu ve metastazı artırabilmektedir. Bu nedenle, PDE-5 inhibitörleri kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilir ve kemoterapiye duyarlılığı artırabilir (Huang et al., 2019). Yapılan bir çalışma ile MY-5445 adlı PDE-5 inhibitörünün çoklu ilaç direncine sahip kanser hücrelerinde kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (Wu et al., 2020).

PDE-5 inhibitörlerinin geliştirilmesi moleküler modelleme ve sanal tarama teknikleri kullanılarak daha da ileri taşınmıştır. İki yeni doğal bileşik Z171 ve Z283 sanal tarama teknikleri kullanılarak PDE-5 inhibitörü olarak tanımlanmışlardır. Bu bileşikler PDE-5'e yüksek bağlanma afinitesi göstererek yeni ve etkili inhibitörlerin tasarımı için başlangıç noktası olarak kullanılabilir (L. Xu et al., 2022).

Geleneksel inhibitörlerin yanı sıra PDE-5'in allosterik inhibitörleri de geliştirilmektedir. Allosterik inhibitörler enzimin düzenleyici bölgelerine bağlanarak daha yüksek seçicilik sağlayabilir ve yan etki profilini azaltabilir. Ayrıca PDE-5 inhibitörlerinin çok hedefli ligandlar olarak kullanılması bu ilaçların farklı biyolojik süreçlerde etkili olmasını sağlayabileceği düşünülmektedir (ElHady et al., 2023).

1.1.5.3 Güvenlik Profili

Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilmekle birlikte bazı yan etkilerle de ilişkilendirilmişlerdir. Bu yan etkiler arasında baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı, mide rahatsızlığı ve görme değişiklikleri bulunur (Shin et al., 2023). (Tablo 1.2.)

Tablo 1.2. Bazı PDE-5 inhibitörlerinin yan etkileri ve görülme sıklıkları

Yan Etkiler	Sildenafil %	Vardenafil %	Tadalafil %	Udenafil %
Baş ağrısı	12.8	16	14.5	1.7
Kızarıklık	10.4	12	4.1	3.7
Dispepsi	4.6	9.6	12.3	0.7
Nazal konjesyon	1.1	10	4.3	-
Baş dönmesi	1.2	3	2.3	-
Görme sorunları	1.9	<2	0.7	0.3
Sırt ağrısı	-	-	6.5	0.3
Kas ağrısı	-	-	5.7	0.3

Kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda PDE-5 inhibitörlerinin güvenliği önemli bir konudur. PDE-5 inhibitörleri, nitratlarla birlikte kullanıldığında ciddi hipotansiyona neden olabilir, bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmez. Bununla birlikte, tek başına kullanıldıklarında PDE-5 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylar (kalp krizi, ani kardiyak ölüm) riskini belirgin oranda artırmadığı gösterilmiştir. PDE-5 inhibitörleri endike olması durumunda antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılabilir (Kloner et al., 2018).

PDE-5 inhibitörlerinin gebelikte kullanımıyla ilgili yapılan araştırmalar bu ilaçların ciddi maternal yan etkilere neden olmadığını, ancak erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlaması tedavisinde kullanıldığında yenidoğanlarda kalıcı pulmoner hipertansiyon ve neonatal ölüm riskini artırabileceğini göstermiştir (Turner et al., 2022).

PDE-5 inhibitörlerinin kullanımının melanoma, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi cilt kanseri riskini hafifçe artırabileceği bulunmuştur. Bu ilişki potansiyel olarak güneş maruziyeti ve yaşam tarzı gibi dış faktörlerle ilişkili olabilir ve daha fazla araştırma gerektirir (Y. P. Lu et al., 2020).

PDE-5 inhibitörlerinin nadir ancak ciddi yan etkileri arasında priapizm (kalıcı ve ağrılı ereksiyon), işitme ve görme değişiklikleri bulunmaktadır. Genellikle bu tür yan etkiler ilacın kesilmesiyle geri döner (Shin et al., 2023).

Bazı çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin yemek borusundaki kas gevşetici etkisi nedeniyle gastroözofageal reflü hastalığına katkıda bulunabileceği

bildirilmiştir. Bu özellikle bu ilaçları sık kullanan hastalar için önemlidir (Ahmed et al., 2021).

PDE-5 inhibitörleri, özellikle CYP3A4 inhibitörleri (örneğin, ketokonazol, ritonavir) gibi ilaçlarla etkileşime girebilir. Bu etkileşimler PDE-5 inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve yan etki riskini yükseltebilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanıldığında doz ayarlaması gerekebilir (Qian et al., 2021).

1.1.6 Udenafil

1.1.6.1 Moleküler Yapısı

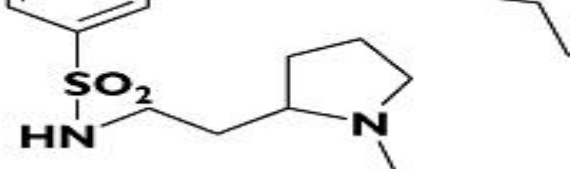
Kim ve arkadaşları udenafilin farmokokinetiğini araştırdıkları çalışma ile de molekül hakkında geniş bir bilgi sağlamışlardır (B. H. Kim et al., 2008).

Udenafil, PDE-5 inhibitörleri sınıfına ait bir bileşiktir. Kimyasal olarak 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethylamidodisulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one olarak bilinir. Molekül yapısı itibarıyla PDE-5 enzime yüksek afinite ile bağlanarak cGMP'nin yıkımını inhibe eder ve böylece penil ereksiyonun sürdürülmesini sağlar (J. H. Lee et al., 2021).

Udenafil iki önemli yapı bloğu olan fenil halkası ve pyrazolo[4,3-d]pyrimidin çekirdeğini içerir. Bu yapı blokları PDE-5 enzime bağlanmayı ve inhibisyonunu kolaylaştıran belirli fonksiyonel gruplar taşır.

Fenil halkası; molekülün hidrofobik özelliklerini artırır ve enzimin aktif bölgesine bağlanmasında önemli bir rol oynar. Fenil halkasına bağlı olan propyloxy grubu molekülün lipofilikliğini artırarak biyoyararlanımını iyileştirir (B. H. Kim et al., 2008).

Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin çekirdeği; bu yapı PDE-5 enzime bağlanmada kritik rol oynar. Pyrazolo halkası PDE-5'in katalitik bölgesindeki amino asitlerle etkileşime girer. Pyrimidin halkası ise molekülün stabilitesini ve bağlanma afinitesini artırır. Fenil halkasına bağlı olan amidosulfonyl grubu molekülün su çözünürlüğünü artırır ve PDE-5 enzimi ile hidrojen bağı yaparak bağlanma afinitesini güçlendirir (de Oliveira et al., 2019). Molekülün farklı bölgelerinde bulunan propil ve metil grupları udenafilin farmakokinetik özelliklerini ve enzim inhibisyon kapasitesini optimize eder (B. H. Kim et al., 2008).



The image shows the chemical structure of Udenafil. It consists of a 6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-one ring system. The phenyl ring is substituted at the para position with a sulfonamide group (-SO₂NH-). The sulfonamide nitrogen is connected to a 2-(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)ethyl chain. The pyridine ring in this chain has a methyl group on the nitrogen atom.

Şekil 1.5. Udenafilin kimyasal yapısı

1.1.6.2 Farmakokinetik Özellikleri

1.1.6.2 Farmakokinetik Özellikleri

Udenafil oral olarak alındığında hızla emilir ve plazmada maksimum konsantrasyona (C_{max}) 0.8-1.5 saat içinde ulaşır. Biyoyararlanımı yüksek olup plazmada hızla doruk noktaya ulaşması, ilacın hızlı başlangıç etkisine işaret eder. Udenafil vücut dokularına geniş bir dağılımı gösterir. Lipofilik özellikleri sayesinde hücre zarlarını kolayca geçerek hedef dokulara ulaşabilir (Y. S. Cho et al., 2018). Kan-beyin bariyerini geçme yeteneği ile ilgili spesifik veriler sınırlı olsa da PDE-5 inhibitörlerinin genel özellikleri göz önüne alındığında, udenafilin MSS'ine sınırlı geçiş yapması beklenir.

47

Udenafilin ana metaboliti olan N-dealkylated udenafil farmakolojik olarak aktiftir ve PDE-5 inhibisyonunda rol oynar (J. H. Lee et al., 2021). Bu metabolit vücutta uzun süre kalabilen ve ilacın uzun etkisini destekleyen bir yapıya sahiptir.

Eliminasyonu başlıca hepatik metabolizma ve renal atılım yoluyla gerçekleşir. Terminal yarı ömrünün 7.3-13 saat arasında değişmesi etkisinin uzun süre devam etmesini sağlar. Udenafil ve metabolitleri böbrekler yoluyla idrarla ve kısmen de feçesle atılır. Udenafilin atılımında renal fonksiyon önemli bir rol oynar. Bu nedenle renal yetmezliği olan hastalarda ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (Y. S. Cho et al., 2018).

Yapılan çalışmalarda, udenafilin doz orantısallığı değerlendirilmiş ve doz artırımıyla birlikte plazma konsantrasyonlarının doğrusal bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek dozlarda orantısallık kaybolabilir ve bu da ilacın farmakokinetik profiline etki edebilir. Cinsiyet farklılıkları, udenafilin farmakokinetik özelliklerini etkileyebilir. Kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek sistemik maruziyet gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, kadınlarda daha düşük dozlarda etkinin sağlanabileceğini düşündürmektedir (J. H. Lee et al., 2021).

Renal yetmezlik udenafilin farmakokinetik özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilir. Orta ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda udenafilin sistemik maruziyeti artar ve bu hastalarda doz ayarlamaları gerekebilir. Hafif, orta ve şiddetli renal yetmezliği olan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla udenafilin plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (AUC) ve maksimum gözlenen konsantrasyon (C_{max}) sırasıyla 1.30, 1.62 ve 1.60 kat daha yüksek bulunmuştur (Y. S. Cho et al., 2018).

Udenafil aynı zamanda antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere de sahiptir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin (örneğin TNF- α , IL-1 β) düzeylerini düşürdüğü ve oksidatif stresin etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Bu özellikler ilacın yalnızca ED tedavisinde değil, aynı zamanda diğer inflamatuvar hastalıkların yönetiminde de potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Sertkaya et al., 2020).

1.1.6.3 Güvenlik ve Tolerabilite

İlacın genel güvenlik profili yapılan klinik ve preklinik çalışmalarda iyi tolere edildiğini göstermektedir. Udenafilin advers olayları genellikle hafif ve geçici niteliktedir. En yaygın advers olaylar arasında yüz kızarması, baş ağrısı, dispepsi ve nazal konjesyon bulunur. Klinik çalışmalarda ciddi advers olaylar nadir görülmüş ve ilacın güvenlik profili olumlu değerlendirilmiştir (Chung et al., 2022). Yapılan bu çalışmalardan birinde udenafil 75 mg/gün kullanılmış ve düşük yan etki profili olduğu gösterilmiştir (Moon et al., 2016). (Tablo 1.3)

Tablo 1.3. Udenafille bağlı yan etki görülme sıklığı (n = 301)

	n (%)
Kardiyak bozukluklar	0.3
Çarpıntı	0.3
Göz bozuklukları	0.3
Göz hiperemisi	0.3
Gastrointestinal bozukluklar	1.0
Dispepsi	0.7
Eroziv gastrit	0.3
Genel bozukluklar	0.3
Ateş	0.3
Laboratuvar değerlerinde farklılık	0.3
Karaciğer fonksiyon testi sonucu anomalisi	0.3
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	0.3
Artralji	0.3
Sinir sistemi bozuklukları	2.0
Baş ağrısı	1.7
Gerilim tipi baş ağrısı	0.3
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	1.7
Dispne	0.3
Epistaksis	0.3
Vasküler bozukluklar	3.7
Kızarma	3.7
Toplam	8.9

Udenafil pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de etkili ve güvenli bulunmuştur. Egzersiz kapasitesini artırdığı ve güvenlik profilinin mükemmel olduğu gösterilmiştir. Udenafil grubunda advers olaylar tipik PDE-5 inhibitörleriyle uyumlu olup ciddi kabul edilebilecek herhangi bir advers olay bildirilmemiştir (H. J. Chang et al., 2019).

Kardiyovasküler güvenlik PDE-5 inhibitörlerinin önemli bir değerlendirme alanıdır. Udenafilin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri Fontan operasyonu geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada udenafilin miyokardiyal performans indeksini ve atriyoventriküler valf akım hızlarını iyileştirdiği ve ciddi kardiyak advers olaylara neden olmadığı gösterilmiştir (Di Maria et al., 2022).

1.1.6.4 Klinik Araştırmalar

Udenafilin pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisindeki etkinliği ve güvenliği, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, faz IIb klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada 63 pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası 50 mg udenafil veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Birincil etkinlik sonlanım noktası 6 dakikalık yürüme mesafesindeki değişiklik olmuştur. Çalışma sonucunda udenafil grubunda plasebo grubuna göre anlamlı bir iyileşme gözlenmiş, güvenlik profili ise önceki PDE-5 inhibitörlerine benzer bulunmuştur (H. J. Chang et al., 2019).

Bir faz IIa çalışmasında ise udenafilin akut hemodinamik etkileri ve uygun terapötik dozları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 18 pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası plasebo, 50 mg udenafil (U50) veya 100 mg udenafil (U100) gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda U50 grubunda anlamlı bir hemodinamik iyileşme gözlenmiştir (S. A. Chang et al., 2019).

Udenafilin uzun dönem güvenliği FUEL (Fontan Udenafil Exercise Longitudinal) çalışması ve devamındaki FUEL Open-Label Extension çalışmasında da değerlendirilmiştir. FUEL çalışması Fontan operasyonu geçirmiş gençlerde udenafilin uzun vadeli etkinliğini değerlendiren bir faz III klinik çalışmadır. Dörtüüz katılımcı 87.5 mg udenafil veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma udenafil grubunda oksijen tüketiminde ve egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Yan etkiler genellikle hafif ve geçici olmuştur (Goldberg et al., 2018).

Udenafilin böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetik özellikleri ve güvenliği tek doz 100 mg udenafilin uygulanmasıyla yapılan çalışmada değerlendirilmiştir. Hafif, orta ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda, udenafilin sistemik maruziyeti sağlıklı bireylere göre artmış, ancak advers olaylar hafif ve geçici olmuştur (Y. S. Cho et al., 2018).

Bilateral sinir koruyucu robotik radikal prostatektomi sonrasında ereksiyon bozukluğu olan hastalarda 75 mg/gün udenafilin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Otuz iki haftalık tedavi süresince udenafil grubunda erektil fonksiyonun iyileştiği ve yan etkilerin hafif olduğu rapor edilmiştir (Chung et al., 2022).

Sertkaya ve arkadaşlarının deney hayvanları üzerinde yaptıkları çalışmada udenafilin testis torsiyonu sonrasında meydana gelen iskemi/reperfüzyon (I/R) yaralanmasını hafifletici etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 21 adet Wistar-Albino rat üç gruba ayrılmıştır: sham, I/R ve I/R+udenafil. Udenafil grubuna, detorsiyon işleminden bir saat önce 2 mg/kg udenafil intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sonuçlar, I/R grubuna kıyasla udenafil grubunda TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde azalma ve glutathion peroksidaz seviyelerinde artış göstermiştir. Ayrıca histopatolojik incelemeler udenafil tedavisinin spermatogenezi de koruduğunu ortaya koymuştur (Sertkaya et al., 2020).

1.1.7 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve Nöronal Sistem

PDE-5 inhibitörleri cGMP seviyelerini artırarak sinyal yollarında önemli roller oynar. Bu inhibitörlerin nöroprotektif etkileri nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve bilişsel işlevler üzerindeki potansiyel terapötik etkileri ile ilişkilidir. PDE-5 inhibitörlerinin AD gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı üzerine yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Liu et al., 2019).

PDE-5 inhibitörleri cGMP'nin yıkımını engelleyerek NO sinyal yolağını aktive eder. NO/cGMP/protein kinaz G (PKG) yolağı nöronal plastisiteyi ve hafıza süreçlerini iyileştirir. Bu yolak AD modellerinde nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır. PDE-5 inhibitörleri ayrıca apoptotik süreçleri baskılayarak hücrelerin hayatta kalma oranlarını artırır (Duarte-Silva & Peixoto, 2018).

Prelinik çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin AD'nin patolojik özellikleri olan amiloid-beta (A β) plakları ve tau proteinlerini azaltıcı etkileri gözlemlenmiştir.

Ayrıca nöroinflamasyon belirteçleri olan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interleükin-6 (IL-6) seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir (El-Bakly et al., 2019).

PDE-5 inhibitörleri AD ve diğer nörodejeneratif hastalık modellerinde bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin öğrenme ve hafıza süreçlerini iyileştirdiği, özellikle Morris su labirenti ve pasif kaçış testleri gibi davranışsal testlerde anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Zuccarello et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada bir PDE-5 inhibitörü olan sildenafilin ağrı modellerinde etkinliğinden yola çıkılarak, MY 5445 olarak bilinen bir diğer PDE-5 inhibitörünün etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada farelerde siyatik sinir sıkışması ile indüklenen nöropatik ağrı modeli kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda PDE-5 inhibitörlerinin nöropatik ağrı tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Bollenbach et al., 2019)

Başka bir deneysel çalışmada ise sildenafilin AD fare modelinde bilişsel fonksiyonları geri kazandırıp kazandırmadığı ve β -amiloid (A β) yükünü etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Çalışmanın sonucun sildenafilin AD fare modelinde bilişsel fonksiyonları geri kazandırabildiğini, ancak bu etkinin beyin A β yükünü azaltmadan gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular PDE-5 inhibitörlerinin AD tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini ancak bu etkinin A β plak yükünü hedef almadan nöroprotektif mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini göstermiştir (Cuadrado-Tejedor et al., 2011).

1.1.8 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve Epilepsi

Yapılan bir çalışma PDE-5 inhibitörleri olan sildenafil ve tadalafilinin PTZ modeli ile oluşturulan nöbet eşiğini nasıl etkilediğini ve epileptik hastalarda bu ilaçların güvenliğini araştırmıştır. Çalışmanın sonunda PDE-5 inhibitörlerinin sıçanların motor kortekslerinde ECoG kayıtlarını değiştirerek serebral asenkroni ve PTZ'nin etkilerini artırdığı görülmüştür. Bu bulgular PDE-5 inhibitörlerinin nöbet eşiğini düşürebileceğini göstermektedir. Sonuçlar PDE-5 inhibitörlerinin epilepsi veya nöbet hassasiyeti olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır (da Silva et al., 2023).

Matos ve arkadaşları yaptıkları bir derlemenin sonucunda epilepsisi olmayan erkeklerdeki vaka raporlarında sildenafil, tadalafil veya vardenafil tedavisini takiben nöbet oluşumu ve elektrofizyolojik değişiklikler tanımlandığını

ve bu bulgularla uyumlu olarak PDE-5 inhibitörlerinin nöbet indüksiyon modelleri üzerinde prokonvülsan bir etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Matos et al., 2012).

Sildenafil 5-40 mg/kg i.p. uygulandığı deneysel bir çalışmada, molekülün 6 Hz kaynaklı psikomotor nöbet eşiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sildenafil epilepsi hayvan modellerinde konvülsan aktiviteyi etkilediği ve 6 Hz testinde psikomotor nöbet eşiğini artırdığı gösterilmiştir (Nieoczym et al., 2013).

Deneysel başka bir çalışmada ise denekler üzerinde sildenafil nöbet eşiği üzerindeki etkisi PTZ infüzyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada vigabatrin ve gabapentin ile kombine tedavi uygulanarak, sildenafil bu ilaçların antikonvülzan etkisi üzerindeki potansiyel modülatör etkisi incelenmiştir. Sildenafil farelerde PTZ ile indüklenen nöbet modelinde nöbet eşiğini artırarak antikonvülzan etkiler göstermiştir. Vigabatrin ve gabapentin ile kombine tedavi bu ilaçların antikonvülzan etkilerini artırmış ve motor fonksiyonları olumsuz etkilememiştir. Bu bulgular sildenafil antiepileptik tedaviye ek olarak kullanılabileceğini ve nöbet kontrolünde etkili olabileceğini göstermektedir (Nieoczym et al., 2012b).

Sildenafil'in farelerde klonik nöbet eşiği üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmada sildenafil klonazepam, valproat, fenobarbital, etosüksimit ve tiagabin gibi antiepileptik ilaçların antikonvülsan aktivitesi üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 5-40 mg/kg dozlarda uygulanan sildenafil farelerde PTZ kaynaklı klonik nöbetlerin eşiğini etkilemediği ayrıca etosüksimid'in antikonvülsan aktivitesini arttırırken diğer antiepileptik ilaçların etkilerini veya yan etkilerini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir (Nieoczym et al., 2012a).

Farklı bir çalışmada tadalafilin nöbet eşiği ve antiepileptik ilaçların aktivitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada üç farklı akut nöbet testi (maksimal elektroşok nöbet testi, PTZ nöbet testi ve 6 Hz psikomotor nöbet testi) gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar tadalafilin miyoklonik nöbet riskini arttırabileceği ve okskarbazepinin antikonvülsan etkinliğini azaltabileceği sonucuna varmışlardır (Socala et al., 2018).

Tek doz penisilinin (500 ünite) sol sensorimotor kortekse intrakortikal (i.c.) enjeksiyonu ile epileptiform aktivitenin indüklendiği başka bir çalışmada ise tadalafil (20 mg/kg/i.p.) uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda tadalafilin penicillin

ile indüklenen epileptiform aktiviteye karşı antikonvülsan bir etkiye sahip olduğu ve ED tedavisinde kullanılan ilaçların epilepsi tedavisinde potansiyel yararları olabileceği sonucuna varılmıştır (Aygün & Bilginoglu, 2020).

Tadalafil ile yapılan farklı bir çalışmada ise 35 ED hastası çalışmaya dahil edilmişler 20 mg tadalafil verilen hastaların EEG kayıtları alınmıştır. Araştırmacılar PDE-5 inhibitörlerinin EEG anormalliklerine yol açabileceğini, ancak nöbet duyarlılığını nasıl etkilediğinin tam olarak anlaşılmamış olduğunu ve PDE-5 inhibitörleri ile tedavi sırasında epileptik nöbetlerin meydana gelebileceğinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varmışlardır (Okuyucu et al., 2009).

Literatürde vardenafil kullanımı sonrası epileptik atak geçirildiğine dair olgu sunumları vardır. Bu olgulardan birinde 78 yaşında, önceden epilepsi öyküsü olmayan bir hastanın 10 mg vardenafil alımından sonra kısmi epileptik nöbet geçirdiği, diğer olgunun ise 60 yaşında olduğu ve 40 mg vardenafil alımından üç saat sonra tonik-klonik nöbet geçirdiği belirtilmiştir. Bu nedenle, PDE-5 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda epileptik nöbet riskine karşı dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır (Koussa et al., 2006).

2. MATERİYAL ve YÖNTEM

2.1 Deney Hayvanları

Bu araştırmada 2-4 aylık wistar albino cinsi erkek 200-250 gr sıçanlar kullanıldı. ÜNTES marka havalandırma sistemi ile $19\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 50-70 nispi nem altında hayvanlar BAİBÜ DEHAM'dan temin edilen ad libitum su ve palet yem ile beslenme ve bakımı gerçekleştirildi. Sistemler ve metotlar, çalışmanın yapılacağı laboratuvarında sıçan için optimize edildi.

2.2 Grupların Oluşturulması ve Deney Uygulama Protokolleri

Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar rastgele seçilerek her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Deney grupları

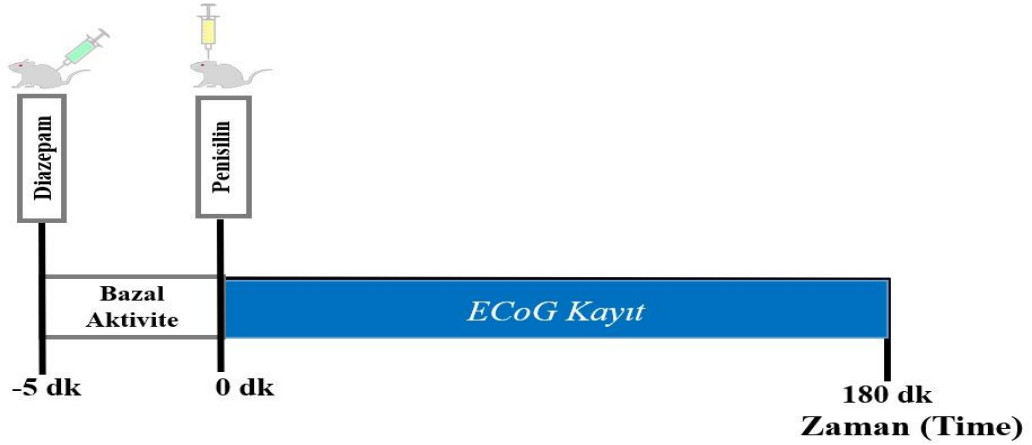
	Deney Grupları	Denek Sayısı
Grup 1	Penisilin	7
Grup 2	Penisilin + Diazepam	7
Grup 3	Penisilin + Udenafil	7
Grup 4	Penisilin + Udenafil + Diazepam	7

Grup 1; PEN: Deney protokolü öncesi 5 dk bazal aktivite kaydı alındı. Epileptiform aktivite oluşturmak üzere sıçanlara intrakortikal yoldan 2,5 μl hacimde penisilin uygulandı. Epileptik aktiviteye ait amplitüd, spike latence ile EKoG değerleri 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar kurban edildi. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Grup 1(Penisilin)

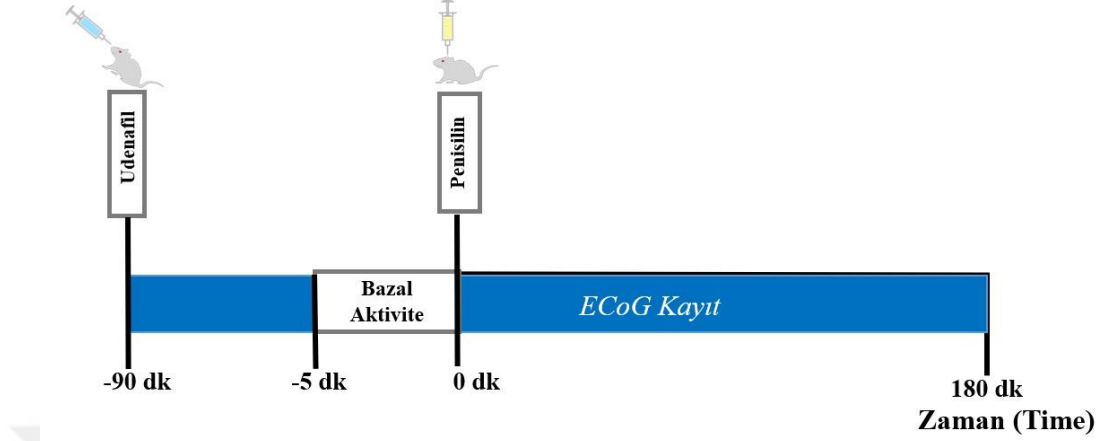
Grup 2; PEN + DIA: Deney protokolümüzde 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepam verildikten 5 dk sonra epileptiform aktivite oluşturmak üzere 2,5 µl intrakortikal penisilin uygulandı. Penisilin uygulaması öncesi 5 dk bazal aktivite kaydı alındı. Epileptik aktiviteye ait spike, amplitüd, latence değerleri ile ECoG 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar sakrifiye edildi. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Grup 2 (Penisilin + Diazepam)

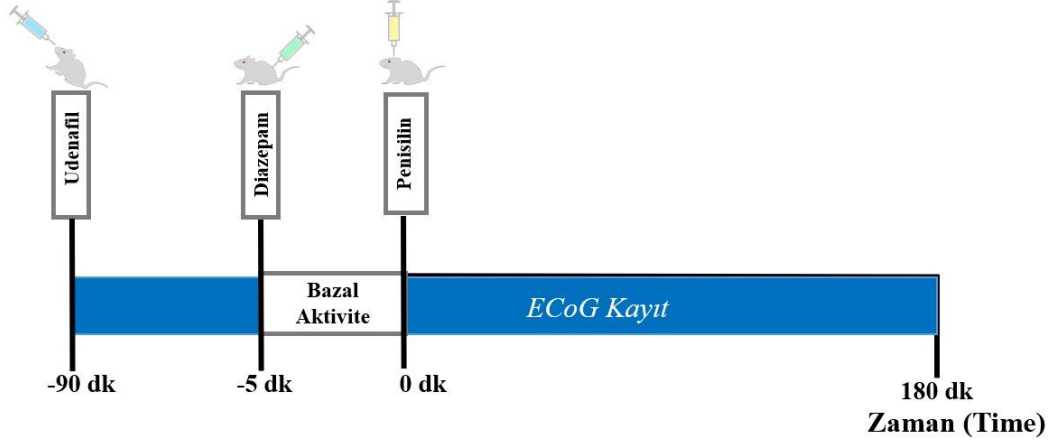
Grup 3; PEN + UDENAFİL: Deney protokolümüzde 10 mg/kg oral 0.1 ml hacimde udenafil gavaj yoluyla verildikten 90 dk sonra epileptiform aktivite oluşturmak üzere 2,5 µl intrakortikal penisilin uygulandı. Penisilin uygulaması öncesi 5 dk bazal aktivite kaydı alındı. Epileptik aktiviteye ait spike, amplitüd,

latence değerleri ile EKoG 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar sakrifiye edildi. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Grup 3 (Penisilin + Udenafil)

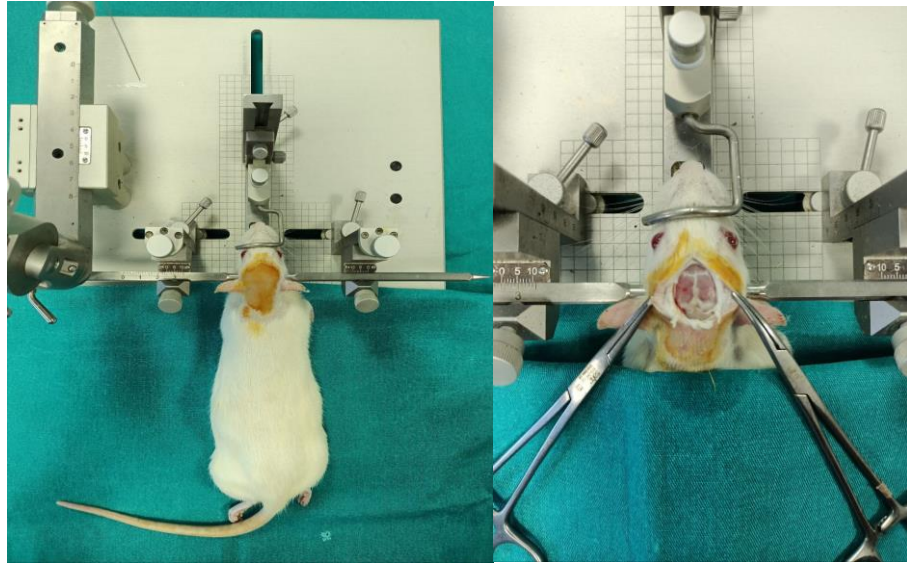
Grup 4; PEN + DIA + UDENAFİL: Deney protokolümüzde 10 mg/kg oral 0.1 ml hacimde udenafil gavaj yoluyla verildikten 90 dk sonra 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepam uygulandı. Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 2,5 µl intrakortikal penisilin uygulandı. Penisilin uygulaması öncesi 5 dk bazal aktivite kaydı alındı. Epileptik aktiviteye ait spike, amplitüd, latence değerleri ile EKoG 180 dk boyunca kayıt altına alındı. Kayıt sonrası hayvanlar sakrifiye edildi. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Grup 4 (Penisilin + Diazepam + Udenafil)

2.3 Epilepsi Modelinin oluşturulmasıyla birlikte Elektrofizyolojik kayıtların elde edilmesi

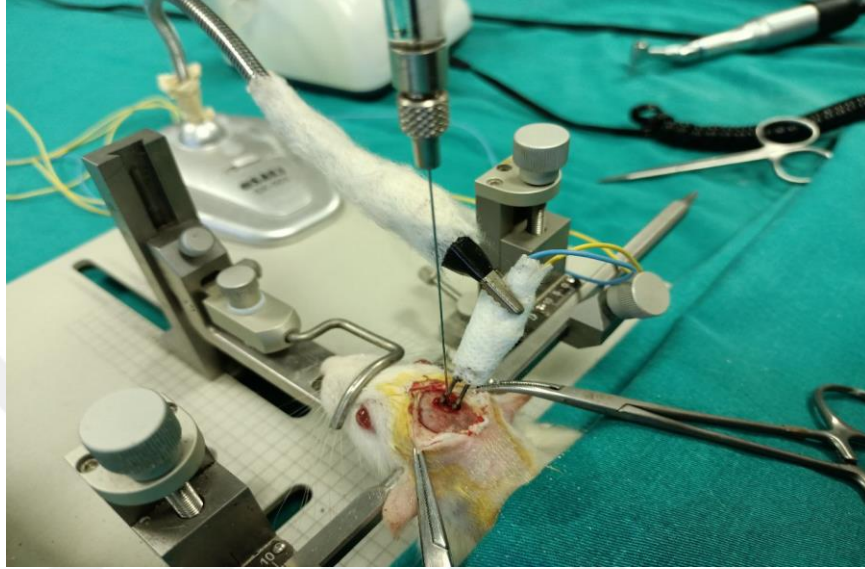
Model işlem öncesi 12 saat aç bırakılan ratlarla gerçekleştirildi. 1.25 mg/kg ip üreten anestezisi altındaki sıçanlar başlarının üst kısmından kulaklarının arkalarına kadar olan bölgedeki kılları tıraş edildi. İşlem alanı povidon iyodin ile dezenfekte edildi. Kafa derisi vertikal olarak kesilerek yumuşak dokular ayrıldı ve kemik yapıya ulaşıldı. Bregma hattı bulundu. (Fotoğraf 2.1)



Fotoğraf 2.1. İşlem alanının hazırlanması ve Bregma hattına ulaşılması

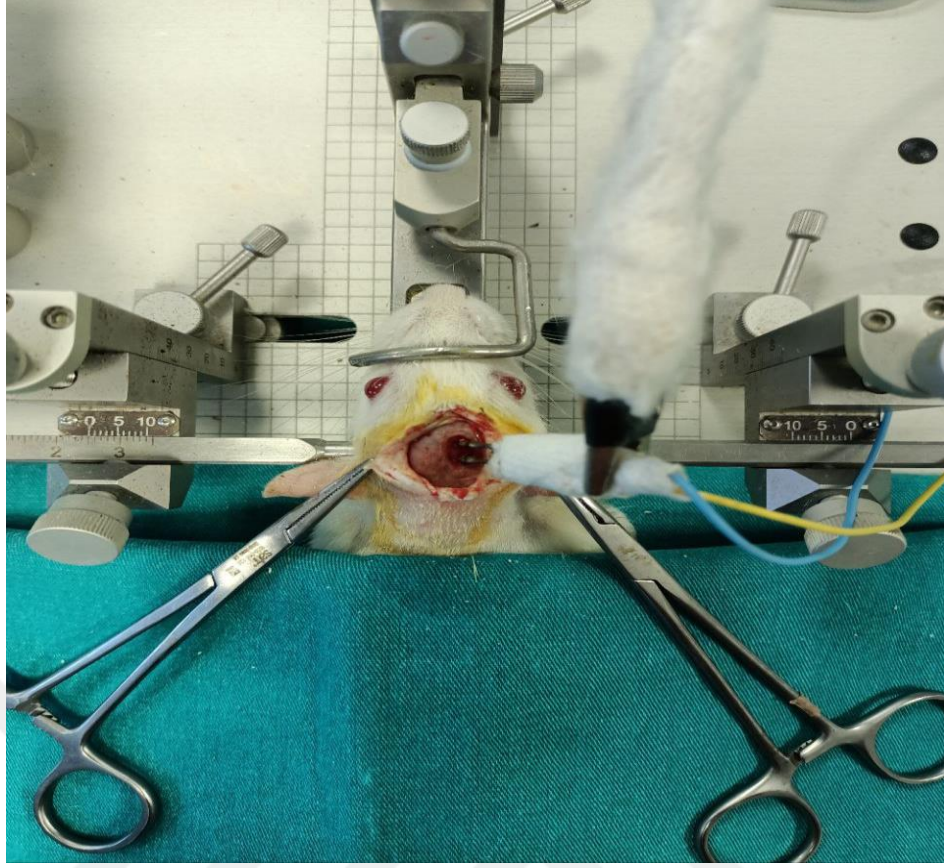
Bregmanın sağından 2mm derinlik, 2mm posterior ,2mm lateral alandaki yumuşak doku alındıktan sonra kafatası tur motoru ile çembersel hareketler yaparak

inceltildi ve kemik uzaklaştırıldı. Korteks ortaya çıkarıldı. Elektrofizyolojik kayıt için 2 adet elektrot kullanıldı. Elektrotlardan negatif olanı sagital sütürün 2 mm lateral, bregmanın 5 mm posterioruna, pozitif olanı sagital sütürün 2 mm lateral, bregmanın 1 mm anterioruna yerleştirildi. Model 2,5 µl / intrakortikal penisilinin hamilton mikroenjektr ile verilmesiyle oluşturuldu. (Fotoğraf 2.2)



Fotoğraf 2.2. Hamilton mikroenjektr ile intrakortikal enjeksiyonun uygulaması

Yüz seksen dakika boyunca elektrofizyolojik parametreler kayıt altına alındı. (Fotoğraf 2.3) (şekil 2.5)



Fotoğraf 2.3. Elektrofizyolojik kaydın alınması



Şekil 2.5. Model işlem sırası

2.4 İstatistiksel Analiz

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve DDG software yazılımı (Chart v.7.3.8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik

olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. İlk epileptiform aktivite ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve DDGölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar one way ANOVA testi ile inceledi ve farklı gruplar Tukey's çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edildi. Analizlerde GraphPad 9 programı kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1 Elektrokortikografik Bulgular

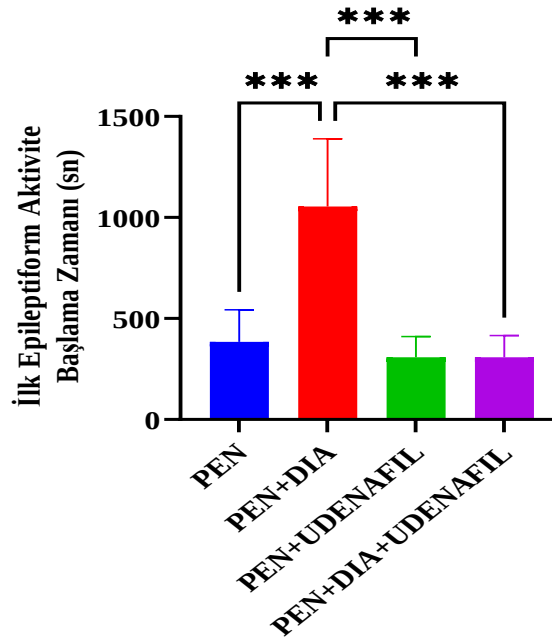
3.1.1 İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı

Gruplar ilk epileptiform aktivite başlama zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0,001$) (Tablo 3.1, Şekil 3.1).

Tablo 3.1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler

Gruplar	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
PEN	384	159	225	588	<0,001
PEN+DIA	1054	335	450	1348	
PEN+UDENAFİL	308	103	174	498	
PEN+DIA+UDENAFİL	308	108	130	410	

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde PEN+DIA grubunun ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının PEN, PEN+UDENAFİL ve PEN+DIA+UDENAFİL gruplarına göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü ($p<0,001$).



Şekil 3.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı *** $p<0,001$).

3.1.2 Udenafil'in epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Penisilin uygulaması sonrası 30'ar dakikalık periyotlarda alınan 6 farklı ölçümlerinde belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri tespit edildi (Tablo 3.2, Şekil 3.2). Farklı zamanlarda ölçülen DDS değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir.

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 0-30 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3.2). PEN+DIA+UDENAFIL grubunun DDS ortalaması PEN ve PEN+DIA gruplarından istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-30	PEN	718	310	294	1144	<0,001
	PEN+DIA	167	153	0	404	
	PEN+UDENAFİL	469	152	247	665	
	PEN+DIA+UDENAFİL	814	325	314	1180	
31-60	PEN	986	494	403	1883	<0,001
	PEN+DIA	282	198	0	481	
	PEN+UDENAFİL	471	246	91	819	
	PEN+DIA+UDENAFİL	870	422	235	1477	
61-90	PEN	891	244	510	1126	<0,001
	PEN+DIA	311	312	0	786	
	PEN+UDENAFİL	342	258	0	668	
	PEN+DIA+UDENAFİL	419	314	14	753	
91-120	PEN	838	311	469	1226	<0,001
	PEN+DIA	187	230	0	566	
	PEN+UDENAFİL	157	163	0	406	
	PEN+DIA+UDENAFİL	164	273	0	704	
121-150	PEN	669	348	153	1107	<0,001
	PEN+DIA	179	271	0	723	
	PEN+UDENAFİL	138	204	0	545	
	PEN+DIA+UDENAFİL	99,7	224	0	601	
151-180	PEN	756	436	239	1540	<0,001
	PEN+DIA	47,6	61,7	0	139	
	PEN+UDENAFİL	51,1	87,5	0	229	
	PEN+DIA+UDENAFİL	66,7	151	0	406	

Gruplardan alınan verilerin sonuçlarına göre, 31-60 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$) (Şekil 3.2, Tablo 3.2). PEN grubunun DDS ortalaması PEN+DIA ve PEN+UDENAFİL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,004$). Benzer şekilde PEN+DIA+UDENAFİL grubunun DDS ortalaması PEN+DIA ve PEN+UDENAFİL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,04$).

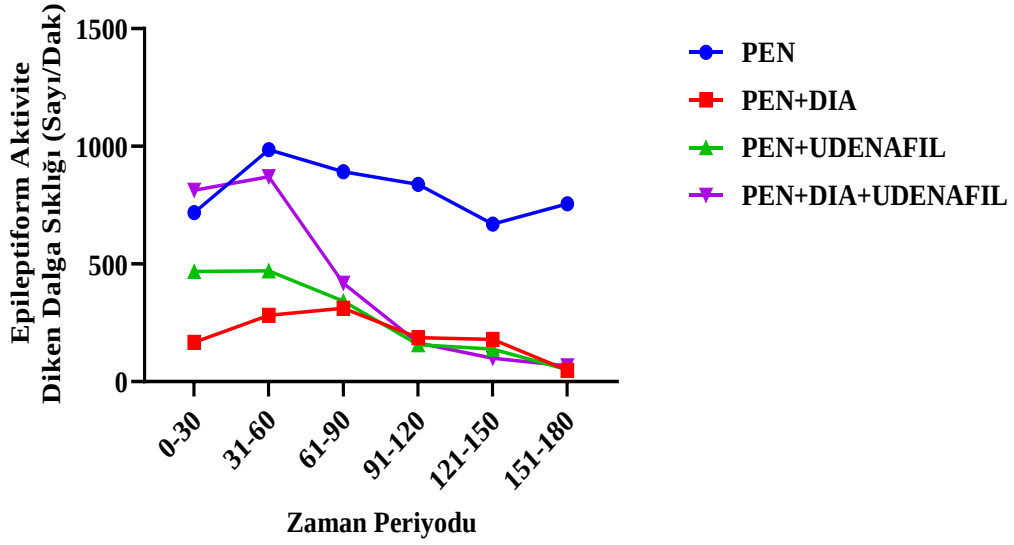
ECoG kayıtlarının 61-90 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

belirlendi ($P<0,001$) (Tablo 3.2). PEN grubunun DDS ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,01$).

ECoG kayıtlarının 91-120 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDS ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

ECoG kayıtlarının 121-150 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDS ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,003$ ve $p=0,001$).

ECoG kayıtlarının 151-180 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDS ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).



Şekil 3.2. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı değerleri.

3.1.3 UDENAFIL uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, penisilin uygulamasından itibaren 30’ar dakikalık periyotlarla 180 dakikalık diken dalga genliği (min-maks) değerleri hesaplanarak grupların her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik ortalama değerleri ve gruplar arası farklılıkları içeren bulguların özeti Tablo 3.3 ve Şekil 3.3 de verilmiştir.

ECoG kayıtlarının 0-30 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA ve PEN+ UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,01$ ve $p=0,02$).

ECoG kayıtlarının 31-60 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA ve PEN+ UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$ ve $p=0,007$).

ECoG kayıtlarının 61-90 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve

PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,006, p=0,002 ve p=0,05).

Tablo 3.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

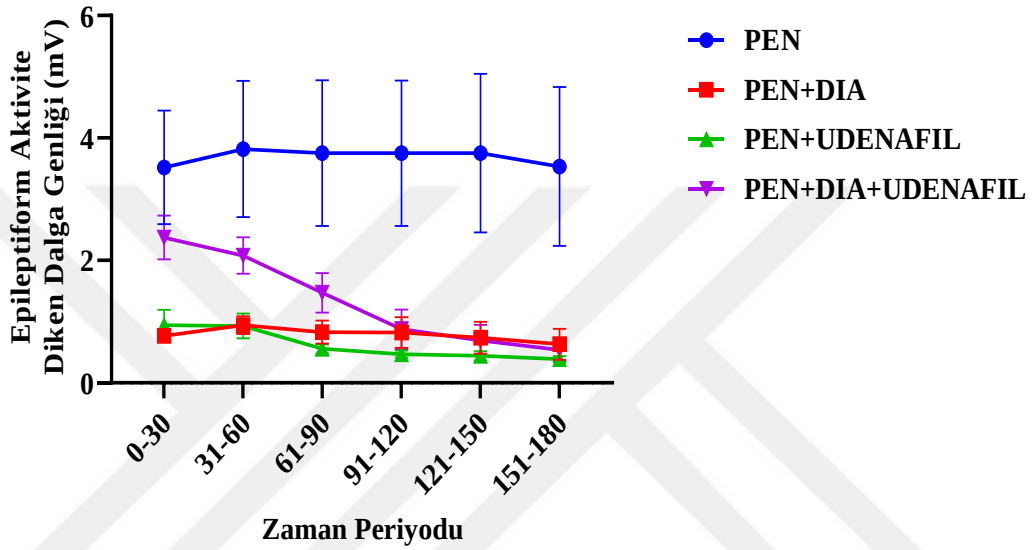
Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-30	PEN	3,518	2,452	0,8861	6,577	<0,001
	PEN+DIA	0,7675	0,308	0,2741	1,141	
	PEN+UDENAFIL	0,9448	0,6569	0,427	2,273	
	PEN+DIA+UDENAFIL	2,375	0,9452	0,8187	3,534	
31-60	PEN	3,819	2,945	0,9776	8,493	<0,001
	PEN+DIA	0,9421	0,3801	0,3535	1,363	
	PEN+UDENAFIL	0,9299	0,5368	0,4783	1,978	
	PEN+DIA+UDENAFIL	2,08	0,7854	0,8186	3,016	
61-90	PEN	3,752	3,152	1,013	9,806	<0,001
	PEN+DIA	0,8285	0,4979	0,1822	1,651	
	PEN+UDENAFIL	0,5555	0,187	0,3629	0,8312	
	PEN+DIA+UDENAFIL	1,47	0,8502	0,4572	2,787	
91-120	PEN	3,751	3,138	1,032	9,993	<0,001
	PEN+DIA	0,8215	0,6653	0,1822	1,78	
	PEN+UDENAFIL	0,4684	0,1505	0,3198	0,6971	
	PEN+DIA+UDENAFIL	0,875	0,8531	0,2751	2,718	
121-150	PEN	3,752	3,428	0,8738	10,59	<0,001
	PEN+DIA	0,7374	0,6841	0,1822	1,789	
	PEN+UDENAFIL	0,4425	0,1977	0,2166	0,7661	
	PEN+DIA+UDENAFIL	0,6939	0,6688	0,2511	2,173	
151-180	PEN	3,534	3,436	0,7984	10,48	<0,001
	PEN+DIA	0,6301	0,6654	-0,0587	1,789	
	PEN+UDENAFIL	0,3878	0,1341	0,2356	0,6094	
	PEN+DIA+UDENAFIL	0,5358	0,4748	0,2309	1,598	

ECoG kayıtlarının 91-120 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi (P<0,001). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,006, p=0,001 ve p=0,007).

ECoG kayıtlarının 121-150 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi (P<0,001). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve

PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,004$, $p=0,001$ ve $p=0,003$).

ECoG kayıtlarının 151-180 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P<0,001$). PEN grubunun DDG ortalaması PEN+DIA, PEN+UDENAFIL ve PEN+DIA+UDENAFIL gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$, $p=0,002$ ve $p=0,004$).



Şekil 3.3. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği değerleri.

4. TARTIŞMA

Deneyssel olarak oluşturulan epilepside bir PDE-5 inhibitörü olan udenafilin elektrofizyolojik etkilerini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada modeli oluşturmak için penisilin kullanmayı tercih ettik. Penisilinin epileptik aktiviteyi indüklemek için yaygın olarak kullanılan bir ajan olduğu bilinmektedir. Bu model epilepsi araştırmalarında önemli bir yer tutmakta ve epileptiform aktivitenin mekanizmalarını anlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Modelin avantajlarının yanı sıra dezavantajlarının da olduğu bilinmektedir.

Penisilin modelinin en büyük dezavantajlarından biri, bu modelin insan epilepsisi ile tam olarak örtüşmemesidir. Penisilin belirli bir epilepsi türünü simüle ederken epileptik bozuklukların tüm özelliklerini yansıtmayabilir. Bu durum elde edilen sonuçların klinik geçerliliğini kısmen sınırlayabilir (Adigüzel et al., 2002). Ayrıca uygulanan penisilin bazı istenmeyen yan etkilere ve toksisiteye yol açabilmektedir. Bu durum özellikle penisilin yüksek dozlarda uygulandığında ortaya çıkmaktadır. Çalışmalarda penisilin uygulaması sonrasında hayvanlarda nörolojik hasar ve sistemik etkiler gözlemlenmiştir (Adigüzel et al., 2006; Unal et al., 2003). Biz çalışmamızda epileptiform aktivite oluşturmak üzere sıçanlara intrakortikal yoldan 2,5 µl hacimde penisilin uygulamayı tercih ettik. Çalışmamız sırasında penisiline bağlı istenmeyen-beklenmeyen bir yan etki oluşmadı. Bunun seçtiğimiz dozla ilişkili olabileceğini düşündük.

Bu modelin avantajlarının fazla olması modeli seçmemizde en önemli faktörlerden biri oldu. Penisilin intrakortikal olarak uygulandığında hızlı bir şekilde epileptiform aktiviteyi indüklemektedir. Bu ise araştırmacıların deneyssel koşulları kontrol etmelerini ve belirli zaman dilimlerinde epileptik aktiviteleri gözlemlmelerini sağlar (Kozan et al., 2009). Ayrıca penisilin uygulaması diğer kimyasal konvülsanlara göre daha az invazivdir ve deneyde kullanılan hayvanların sağlığını korumaya yardımcı olur (Cirrik et al., 2024). Penisilin GABA reseptörlerini antagonize ederek epileptiform aktiviteyi artırır. Bu mekanizma, epilepsinin patofizyolojisini anlamak için önemli bir model sunar. GABA'nın inhibe edici etkisinin kaybı, nörotransmisyonun dengesizliğine yol açarak epileptik deşarjların oluşumunu teşvik eder (Ögün et al., 2019; Zhang et al., 2014). Penisilin modeli nöroprotektif ajanların etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir. Çeşitli ilaçların epileptiform aktivite üzerindeki etkileri, penisilin uygulamasından

sonrası değerlendirilebilir. Bu çalışmalar yeni antiepileptik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (Yildirim et al., 2010).

Epilepside udenafilin elektrofizyolojik etkilerini incelediğimiz çalışmada oluşturduğumuz gruplarda deneklerin ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanını, diken dalga sayısını, diken dalga genliğini değerlendirdik.

Latens süresi, uyarımın uygulanmasından itibaren epileptiform aktivitenin başlaması için geçen süreyi ifade etmektedir. Latens süresindeki uzama, nöronal aktivitenin inhibe edildiğini ve epileptiform aktivitenin başlamasının geciktiğini gösterir. Çalışmalarda latens süresindeki uzama tedavi etkinliğini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Huneau et al., 2013).

Diken dalga sayısı ise belirli bir zaman diliminde gözlemlenen diken dalgalarının toplam sayısını ifade eder. Epileptiform aktivite sırasında, diken dalga sayısındaki artış nöronal hiperaktiviteyi ve epileptik deşarjların sıklığını gösterir. Penisilin modeliyle yapılan çalışmalarda, tedavi öncesi ve sonrası diken dalga sayısındaki değişikliklerin tedavi etkinliğini değerlendirmek için önemli bir gösterge olduğu düşünülmüştür (Kayacan et al., 2016).

Diken dalga genliği, diken dalgalarının amplitüdünü ifade eder ve epileptiform aktivitenin şiddetini yansıtır. Yüksek genlikteki diken dalgaları, genellikle daha yoğun epileptiform aktivite ile ilişkilidir. Wang ve arkadaşları, yüksek genlikteki epileptiform deşarjların, epileptik ensefalopati ve semptomatik epilepsilerde görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu bulgular diken dalga genliğinin epileptiform aktivitenin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu göstermektedir (C. Wang et al., 2010).

Çalışmamızda epileptiform aktivitenin başlama zamanı değerlendirildiğinde epileptiform aktivitenin başlama zamanının penisilin verilen grupta daha erken gerçekleştiği görülmüştür. Diazepam uygulanan grupta aktivitenin başlama zamanının anlamlı şekilde gecikmesi, diazepamın güçlü erken dönemde ortaya çıkan antikonvülsan etkisini göstermektedir. Diazepamın GABA_A reseptörlerini aktive ederek sinaptik inhibisyonu artırdığı ve nöronal uyarılabilirliği baskıladığı bilinmektedir. Bu mekanizma, epileptiform aktivitenin başlamasını etkili bir şekilde geciktirir. Ayrıca diazepam serebral kortekste inhibitör nöronların aktivitesini artırarak epileptik deşarjların yayılmasını önler.

GABA_A reseptörleri klor iyonlarının (Cl⁻) hücre içine akışını sağlayarak nöronların hiperpolarizasyonunu tetikler. Hiperpolarizasyon nöronların

uyarılabilirliğini azaltır ve bu durum epileptik deşarjların oluşumunu engeller. Çalışmalarda diazepamın GABA_A reseptörleri üzerindeki etkilerinin antikonvülsan özellikleri desteklediği, bu etkinin nöronların klor iyonları yoluyla hiperpolarizasyonunu sağladığı ve epileptik aktiviteyi baskıladığı bildirilmektedir (Fritschy, 2015). Diazepam GABA_A reseptörlerine bağlandığında GABA'nın etkisini artırarak bu reseptörlerin açılma süresini uzatır ve klor iyonlarının akışını artırır. Sonuç olarak nöronların membran potansiyeli daha negatif hale gelir ve bu durum epileptik aktivitenin baskılanmasına katkıda bulunur (Rudolph & Knoflach, 2011).

Literatürde diazepamın antikonvülsan etkileri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, bazı araştırmalar, diazepamın epileptik deşarjların yayılmasını önlediğini ve serebral kortekste inhibitör nöronların aktivitesini artırarak nöbetlerin sıklığını azalttığını göstermektedir (Rogawski & Löscher, 2004). Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde biz de çalışmamızda epileptik aktivitenin başlama zamanının diazepam verilen grupta geciktiğini gördük.

PDE-5 inhibitörleri cGMP seviyelerini artırarak vasküler endotelial fonksiyonları iyileştirme ve nöroprotektif etkiler gösterme potansiyeline sahip ilaçlar olduğu bilinmektedir. Bu inhibitörler özellikle NO ile ilişkili vasodilatasyon mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır. PDE-5 cGMP'nin hidrolizinden sorumlu bir enzimdir ve bu enzimin inhibisyonu cGMP seviyelerinin artmasına yol açarak çeşitli fizyolojik etkiler yaratır (Anibas et al., 2023; Peixoto et al., 2015).

PDE-5 inhibitörleri cGMP seviyelerini artırarak vasküler endotelial fonksiyonları iyileştirme ve nöroprotektif etkiler gösterme potansiyeline sahiptirler (Peixoto et al., 2015). Çalışmalarda sildenafilin AD modelinde bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği ve nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Cuadrado-Tejedor et al., 2011). Bu durum PDE-5 inhibitörlerinin nörolojik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Teich et al., 2016).

Ancak bu mekanizmaların epileptiform aktivitenin akut başlangıcı üzerine etkileri sınırlı olabilir. Udenafilin tek başına kullanıldığı grupta epileptiform aktivitenin başlama zamanının uzamadığı görülmektedir. Penisilin, diazepam ve udenafilin birlikte verildiği grupta ise aktivitenin başlama zamanı udenafilin tek başına verildiği gruptakine benzer şekilde kısalmıştır. Bu etki diazepamın tek

başına verildiği grupla kıyaslandığında udenafilinin diazepamın etkisini baskılamış olabileceği düşündürmektedir.

PDE-5 inhibitörleri beyin damarlarındaki kan akışını artırarak nöronal iyileşmeyi destekleyebilir. Önceki çalışmalar PDE-5 inhibitörlerinin nörolojik hastalıklardaki etkilerinin genellikle inflamasyon, apoptoz ve oksidatif stres mekanizmaları ile sınırlı kaldığını öne sürmektedir (Masiulis et al., 2019). Literatürde PDE-5 inhibitörlerinin beyindeki oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak nöroprotektif etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (Knott et al., 2017).

PDE-5 inhibitörleri NO ve cGMP yolları aracılığıyla inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak nöroinflamasyonu azaltabilir (Delhay & Bardoni, 2021). Bu mekanizma AD gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Cuadrado-Tejedor et al., 2011). PDE-5 inhibitörlerinin apoptoz üzerindeki etkileri de dikkat çekicidir. Bu inhibitörler hücre ölümünü azaltarak nöroprotektif etkiler gösterebilirler. Örneğin sildenafilin prostat kanseri hücrelerinde apoptozu artırdığı ve kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitelerini düzenlediği bildirilmiştir (J. J. Chen et al., 2012). PDE-5 inhibitörlerinin kalp yetmezliği gibi durumlarda oksidatif stresi azaltarak koruyucu etkiler gösterdiği bulunmuştur (Z. Lu et al., 2010). Bu mekanizma nörolojik hastalıklarda da benzer şekilde işlev gösterebilir. PDE-5 inhibitörleri oksidatif stresin etkilerini azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (Perez et al., 2014). Udenafilin, erken dönemde ölçülen epileptiform aktivitenin akut başlangıcı üzerine olumlu bir etkisi görülmemiştir. Bu molekülün oksidatif stres ve inflamasyon gibi olumlu etkilerinin nörolojik sistemde geç dönemde ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilir.

Diken-dalga sıklığı (DDS) epileptik aktivitenin şiddetini ve yayılımını değerlendirmede kritik bir elektrofizyolojik parametredir. DDS'nin artışı beyinde anormal senkronize elektriksel aktivitelerin yoğunluğunu gösterir ve epilepsi modellerinde epileptiform aktivitenin temel göstergelerinden biridir. Çalışmamızda DDS değerleri gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermiştir ve bu farklılıklar, farklı farmakolojik ajanların epileptiform aktivite üzerindeki etkilerini anlamada önemli bilgiler sunmaktadır.

Diazepam grubunda DDS değerlerinin düşük olması diazepamın epileptik aktivitenin yayılmasını etkili bir şekilde baskıladığını göstermektedir. Diazepamın bu etkisi inhibitör nöronal yolların aktivasyonuna dayanmaktadır. Diazepam

GABA_A reseptörleri üzerinden klor iyon kanallarının açılmasını sağlar. Nöronları hiperpolarize ederek epileptik deşarjların yayılmasını sınırlar (Masiulis et al., 2019).

Udenafil grubunda DDS değerlerinin penisilin grubuna kıyasla daha düşük ancak diazepam grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum udenafilin doğrudan antikonvülsan bir etki göstermediğini ancak epileptiform aktivitenin şiddetini hafifletebileceğini düşündürmektedir. PDE-5 inhibitörleri nöronal oksidatif stresin azaltılmasında ve nöroinflamasyonun baskılanmasında rol oynayabilir. Fosfodiesteraz inhibitörleri cGMP düzeylerini artırarak hücresel düzeyde nöroprotektif etkiler sağlayabilir (Knott et al., 2017). Ancak DDS üzerindeki sınırlı etkisi PDE-5 inhibitörlerinin akut epileptik aktiviteyi doğrudan hedef alma kapasitesinin zayıf olduğunu göstermektedir.

Udenafilin DDS üzerindeki etkileri daha karmaşık görünmektedir. Udenafil grubunda DDS değerlerinin penisilin grubuna kıyasla düşük olması udenafilin PDE-5 inhibisyonu yoluyla dolaylı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. PDE-5 inhibitörlerinin oksidatif stres ve nöroinflamasyon üzerindeki olumlu etkileri DDS değerlerini azaltıcı bir rol oynayabilir (B. Xu et al., 2020).

Diazepam ve udenafil grubunda DDS değerlerinin penisilin grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük olması diazepam ve udenafilin potansiyel sinerjik etkilerini işaret etmektedir. Bu sonuç diazepamın güçlü inhibitör etkisiyle birlikte udenafilin oksidatif stres azaltıcı etkilerinin epileptiform aktiviteyi baskılamada birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Udenafilin PDE-5 inhibitörü olarak nörovasküler etkileri diazepamın sinaptik inhibisyonu ile birleşerek daha kapsamlı bir koruma sağlayabilir (B. Xu et al., 2020).

DDG epileptik aktivitenin şiddetini ve nöronal deşarjların amplitüdünü değerlendiren önemli bir elektrofizyolojik parametredir. DDG değerlerinin yüksekliği, nöronal aktivitedeki senkronizasyonun artışını ve epileptiform aktivitenin şiddetini yansıtır. Çalışmamızda DDG değerleri gruplar arasında farklılık göstermiş ve bu farklılıklar farmakolojik müdahalelerin epileptik aktivite üzerindeki etkilerine dair önemli bilgiler sağlamıştır.

Penisilin grubunda DDG değerlerinin tüm zaman dilimlerinde en yüksek olması, penisilinle indüklenen epilepsi modelini ve epileptiform aktivitenin şiddetini yansıtmaktadır. Penisilin, GABA_A reseptörlerini antagonize ederek inhibitör sinaptik iletimi baskılar ve kortikal nöronlarda kontrolsüz elektriksel

aktiviteleri tetikler (Fritschy, 2015). Bu inhibitör nörotransmisyonun kaybı hem şiddetli hem de yüksek genlikli diken-dalga aktivitesinin oluşumunu açıklamaktadır.

Penisilin grubundaki bu bulgular, epileptiform aktivitenin geniş bir kortikal alana yayıldığını ve yüksek genlikli elektriksel deşarjların yoğunlaştığını göstermektedir. Yüksek DDG değerleri, kortikal hücrelerin senkronize şekilde aktive olduğunu ve bu senkronizasyonun patolojik epileptiform aktivitenin bir işareti olduğunu doğrular.

Diazepam grubunda DDG değerlerinin penisilin grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük olması diazepamın epileptik aktivitenin şiddetini baskılayıcı etkisini doğrulamaktadır. Diazepam GABA_A reseptörlerini aktive ederek klor iyonlarının hücre içine girişini artırır, bu da membran potansiyelinde hiperpolarizasyona yol açar. Sonuç olarak nöronların uyarılabilirliği azalır ve epileptiform aktiviteye yol açan patolojik döngüler kesintiye uğrar (Masiulis et al., 2019).

Diazepamın bu etkileri inhibitör nöronal devrelerin aktivitesini artırarak sadece epileptiform aktiviteyi baskılamakla kalmaz aynı zamanda epilepsi kaynaklı genlik artışlarını da önemli ölçüde azaltır. Diazepam grubundaki düşük DDG değerleri, diazepamın güçlü antikonvülsan özelliklerini vurgulamakta ve bu ilacın epilepsi tedavisindeki etkisini bir kez daha doğrulamaktadır.

Udenafil grubunda DDG değerlerinin penisilin grubuna kıyasla daha düşük ancak diazepam grubuna kıyasla daha yüksek olması udenafilin epileptiform aktivitenin şiddeti üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Udenafil PDE-5 inhibitörü olarak cGMP seviyelerini artırır ve bu mekanizma genellikle vasküler endotelial fonksiyonları iyileştirmek ve nöroinflamasyonu azaltmak için kullanılır (Knott et al., 2017).

Udenafilin bu modelde epileptik aktivitenin genliği üzerindeki sınırlı etkisi PDE-5 inhibitörlerinin doğrudan antikonvülsan mekanizmalarının bulunmadığını göstermektedir. Bununla birlikte cGMP aracılı mekanizmalar oksidatif stres ve nöroinflamasyonu hafifletmek yoluyla dolaylı nöroprotektif etkiler sağlayabilir. Bu etkiler DDG değerlerinin penisilin grubuna göre daha düşük olmasını açıklayabilir.

Diazepam, udenafil grubunda DDG değerlerinin penisilin grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük olması diazepam ve udenafilin sinerjik etkilerini göstermektedir. Diazepamın güçlü inhibitör etkileri kortikal nöronların patolojik aktivitesini baskımlarken udenafilin nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi azaltıcı

etkileri bu kombinasyonun epileptiform aktivitenin genliğini daha da hafifletmesine yol açabilir.

Bu sonuçlar fosfodiesteraz inhibitörlerinin, antikonvülsan ilaçlarla birlikte kullanıldığında nöroprotektif ve antiinflamatuvar katkılar sağlayabileceğini göstermektedir (B. Xu et al., 2020). Diazepam, udenafil grubundaki DDG değerlerinin düşük olması, diazepamın inhibitör etkisini güçlendiren bir faktör olarak PDE-5 inhibitörlerinin potansiyel katkısını ortaya koymaktadır.

Elde edilen veriler zaman içinde DDG'nin değişimini açıkça göstermektedir. Penisilin grubunda DDG değerlerinin başlangıçtan itibaren yüksek olması ve zaman içinde düşüş göstermemesi epileptik aktivitenin sürekliliğini ve şiddetini yansıtmaktadır. Penisilin diazepam grubunda ise DDG değerlerinin erken dönemlerden itibaren düşük kalması diazepamın hızlı etkisini desteklemektedir. Udenafil grubunda DDG'nin zamanla daha da azalması udenafilin oksidatif stres üzerindeki gecikmeli etkilerinden kaynaklanabilir. Diazepam udenafil grubunda ise diazepam ve udenafil kombinasyonunun epileptiform aktiviteyi zamana bağlı olarak daha da baskıladığı görülmektedir.

Çalışmamızda udenafil ve diazepamın penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkileri incelenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde epileptiform aktivitenin başlama zamanı, DDS ve DDG gibi elektrofizyolojik parametreler üzerinden yapılan analizler, diazepamın epileptik aktiviteyi baskılamada oldukça etkili olduğunu ve udenafilin nöroprotektif katkılarının sınırlı ama dikkate değer olabileceğini göstermektedir.

Diazepamın etkileri, GABA_A reseptörlerini hedef alarak inhibitör sinaptik iletimi artırma mekanizmasına dayanmaktadır. Bu mekanizma, epileptiform aktivitenin başlangıcını geciktirirken (epileptiform aktivitenin başlama zamanı), DDS ve DDG parametrelerini de anlamlı derecede azaltmaktadır. Diazepamın güçlü antikonvülsan etkileri epilepsi tedavisindeki yaygın kullanımını desteklemektedir. GABA sistemi üzerindeki bu doğrudan etkiler epileptik deşarjların yayılmasını önlemekle kalmayıp, kortikal nöronlar arasındaki patolojik senkronizasyonu da kesintiye uğratmaktadır (Masiulis et al., 2019).

Udenafil PDE-5 inhibitörü olarak daha çok vasküler endotelial işlevleri iyileştirme nöroinflamasyonu azaltma ve oksidatif stresle mücadele etme özellikleriyle öne çıkmaktadır. Bu mekanizmalar epilepsinin patofizyolojisinde rol oynayan ikincil faktörleri hedef alabilir. Ancak akut epileptik deşarjları önlemede

udenafilein doğrudan etkilerinin sınırlı olduğu görülmektedir. Bu bulgular PDE-5 inhibitörlerinin akut antikonvülsan etkiler sağlamaktan çok nöroprotektif destekleyici ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Knott et al., 2017).

Bununla birlikte, diazepam ile kombinasyon halinde udenafilein katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Diazepam, udenafile grubunda DDS ve DDG değerlerinin penisilin grubuna göre daha düşük olması PDE-5 inhibitörlerinin dolaylı etkilerinin diazepamın antikonvülsan etkilerini tamamlayıcı bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, udenafilein nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak epileptik aktivitenin uzun vadeli etkilerini hafifletebileceğini göstermektedir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile udenafil ve diazepamın penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Elektrofizyolojik parametreler üzerinden yapılan değerlendirmelerde, diazepamın epileptiform aktivitenin başlama zamanı, DDS ve DDG üzerindeki güçlü etkileri açıkça gözlemlenmiştir. Diazepam, GABA_A reseptörlerini hedef alarak epileptik aktiviteyi etkili bir şekilde baskılamış ve epileptiform aktivitenin hem şiddetini hem de yayılımını önemli ölçüde azaltmıştır.

Udenafil PDE5 inhibitörü olarak doğrudan bir antikonvülsan etkiden çok dolaylı nöroprotektif etkiler sunmuştur. Penisilin udenafil grubunda DDS ve DDG değerlerinde gözlenen azalmalar, udenafilin nöroinflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak, bu etkiler diazepamın güçlü inhibitör etkisiyle karşılaştırıldığında sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte, diazepam ve udenafil kombinasyonu epileptiform aktivitenin çeşitli parametreleri üzerinde daha etkili bir sonuç ortaya koymuştur. Bu durum, udenafilin antikonvülsan ilaçlarla birlikte destekleyici bir ajan olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir.

Çalışmamızda kayıt süresinin ilerleyen zamanlarında udenafilin etkinliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle geç kayıtların alındığı çalışmaların yapılmasının molekülün uzun dönemli etkilerini görmek için önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Udenafilin farklı dozlarıyla ve farklı uygulama yöntemleriyle yapılacak çalışmaların udenafilin epilepsi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır. Udenafilin diazepam dışında NMDA reseptör antagonistleri veya sodyum kanal blokörleri gibi farklı mekanizmalara sahip ilaçlarla birlikte değerlendirilmesinin yanı sıra molekülün epilepsiyle ilişkili bilişsel bozukluklar, nörodejenerasyon ve sinaptik plastisite üzerindeki etkilerinin araştırılmasının da bilimsel literatüre önemli katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aaberg, K. M., Surén, P., Søråas, C. L., Bakken, I. J., Lossius, M. I., Stoltenberg, C. & Chin, R. (2017). Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*, 58(11), 1880–1891. <https://doi.org/10.1111/epi.13913>
- Abo-Zahhad, M., Ahmed, S. M. & Abbas, S. N. (2015). A New EEG Acquisition Protocol for Biometric Identification Using Eye Blinking Signals. *International Journal of Intelligent Systems and Applications*, 7(6), 48–54. <https://doi.org/10.5815/ijisa.2015.06.05>
- Adiguzel, E., Akdogan, I., Duzcan, S. E. & Tufan, A. C. (2002). Effect of penicillin induced epilepsy seizure on granular cell layer of dentate gyrus in rat: A stereological study. *Neuroscience Research Communications*, 31(2). <https://doi.org/10.1002/nrc.10043>
- Adigüzel, E., Küçükataş, V., Erken, G., Yonguç, N. & Bor-Küçükataş, M. (2006). Effect of penicillin G-induced epileptic seizures on hemorheological parameters in rats. *Life Sciences*, 79(25). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.08.001>
- Ahmed, W. S., Geethakumari, A. M. & Biswas, K. H. (2021). Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (. 134). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111128>
- Akdogan, I., Adiguzel, E., Yilmaz, I., Ozdemir, M. B., Sahiner, M. & Tufan, A. C. (2008). Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Research Bulletin*, 77(4). <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.08.001>
- Akyuz, E., Polat, A. K., Eroglu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E. & Paudel, Y. N. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences*, 265, 1579–4. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826>
- Albrecht, J. & Zielińska, M. (2017). Mechanisms of Excessive Extracellular Glutamate Accumulation in Temporal Lobe Epilepsy. *Neurochemical Research*, 42(6), 1724–1734. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2105-8>
- Alderton, W. K., Cooper, C. E. & Knowles, R. G. (2001). Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. In *Biochemical Journal* (357, Issue 3, pp. 593–615). <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3570593>
- Anibas, J. J., Brady, N. & Cheppalli, N. S. (2023). Association between Prosthetic Knee Effusions and Phosphodiesterase Type-5 Enzyme Inhibitor Use after Total Knee Arthroplasty: A Case Report. *JBJS Case Connector*, 13(1). <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.22.00622>
- Antinozzi, C., Sgrò, P. & Di Luigi, L. (2020). Advantages of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Management of Glucose Metabolism Disorders: A Clinical and Translational Issue. In *International Journal of Endocrinology* (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/7078108>
- Aygun, H. & Bilginoglu, A. (2020). Effect of tadalafil and nitric oxide agonist sodium nitroprusside on penicillin-induced epileptiform activity. *Neurological Research*, 42(1). <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1703166>
- Bae, E. K., Ahn, J. H. & Park, J. J. (2013). Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage after udenafil intake. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.002>
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P. & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. In *Journal of Neurochemistry* (100, 4). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>

- Bahramnejad, E., Kazemi Roodsari, S., Rahimi, N., Etemadi, P., Aghaei, I. & Dehpour, A. R. (2018). Effects of Modafinil on Clonic Seizure Threshold Induced by Pentylenetetrazole in Mice: Involvement of Glutamate, Nitric oxide, GABA, and Serotonin Pathways. *Neurochemical Research*, 43(11). <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2623-7>
- Bajorek, J. G., Lee, R. J. & Lomax, P. (1986). Neuropeptides: anticonvulsant and convulsant mechanisms in epileptic model systems and in humans. In *Advances in neurology* (44).
- Banach, M., Piskorska, B., J. Czuczwar, S. & K. Borowicz, K. (2012). Nitric Oxide, Epileptic Seizures, and Action of Antiepileptic Drugs. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 10(7), 808–819. <https://doi.org/10.2174/187152711798072347>
- Baram, T. Z. & Snead, O. C. (1990). Bicuculline induced seizures in infant rats: ontogeny of behavioral and electrocortical phenomena. *Developmental Brain Research*, 57(2). [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90055-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90055-4)
- Barone, P., Palma, V., de Bartolomeis, A., Cicarelli, G. & Campanella, G. (1992). Dopaminergic regulation of epileptic activity. *Neurochemistry International*, 20(SUPPL.). [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(92\)90246-N](https://doi.org/10.1016/0197-0186(92)90246-N)
- Baulac, S., Huberfeld, G., Gourfinkel-An, I., Mitropoulou, G., Beranger, A., Prud'homme, J. F., Baulac, M., Brice, A., Bruzzone, R. & LeGuern, E. (2001). First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: A mutation in the $\gamma 2$ -subunit gene. *Nature Genetics*, 28(1). <https://doi.org/10.1038/ng0501-46>
- Bednar, M. M. (2008). The role of sildenafil in the treatment of stroke. In *Current Opinion in Investigational Drugs* (9 Issue,7).
- Beghi, E., Giussani, G., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abraha, H. N., Adib, M. G., Agrawal, S., Alahdab, F., Awasthi, A., Ayele, Y., Barboza, M. A., Belachew, A. B., Biadgo, B., Bijani, A., Bitew, H., Carvalho, F., Chaiah, Y., Daryani, A., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(4), 357–375. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)
- Berger, M., Gray, J. A. & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. In *Annual Review of Medicine* (60). <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Bernedo Paredes, V. E., Buchholz, H. G., Gartenschläger, M., Breimhorst, M., Schreckenberger, M. & Werhahn, K. J. (2015). Reduced D2/D3 receptor binding of extrastriatal and striatal regions in temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141098>
- Billiar, T. R. (1995). Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. In *Annals of Surgery* (221, Issue 4, pp. 339–349). <https://doi.org/10.1097/00000658-199504000-00003>
- Blanco, M. M., Dos Santos, J. G., Perez-Mendes, P., Kohek, S. R. B., Cavarsan, C. F., Hummel, M., Albuquerque, C. & Mello, L. E. (2009). Assessment of seizure susceptibility in pilocarpine epileptic and nonepileptic Wistar rats and of seizure reinduction with pentylenetetrazole and electroshock models. *Epilepsia*, 50(4). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01797.x>
- Bleichner, M. G., Vansteensel, M. J., Huiskamp, G. M., Hermes, D., Aarnoutse, E. J., Ferrier, C. H. & Ramsey, N. F. (2011). The effects of blood vessels on electrocorticography. *Journal of Neural Engineering*, 8(4). <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/4/044002>
- Bollenbach, M., Lugnier, C., Kremer, M., Salvat, E., Megat, S., Bihel, F., Bourguignon, J. J., Barrot, M. & Schmitt, M. (2019). Design and synthesis of 3-aminophthalazine derivatives and structural analogues as PDE5 inhibitors: anti-allodynic effect against neuropathic pain in a mouse model. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.026>

- Bosak, M., Słowik, A., Kacorzyk, R. & Turaj, W. (2019). Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice — A cohort study. *Epilepsy and Behavior*, 96, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.045>
- Bozzi, Y. & Borrelli, E. (2013). The role of dopamine signaling in epileptogenesis. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Issue SEP). <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00157>
- Brailowsky, Simón & García, O. (1999). Ethanol, GABA and epilepsy. *Archives of Medical Research*, 30(1). [https://doi.org/10.1016/S0188-0128\(98\)00013-X](https://doi.org/10.1016/S0188-0128(98)00013-X)
- Brailowsky, Simon, Kunitomo, M., Menini, C., Silva-Barrat, C., Riche, D. & Naquet, R. (1988). The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Research*, 442(1). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91448-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91448-5)
- Brooks-Kayal, A. R., Shumate, M. D., Jin, H., Rikhter, T. Y. & Coulter, D. A. (1998). Selective changes in single cell GABAA receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy [see comments] [published erratum appears in Nat Med 1999 May;5(5):590]. *Nat.Med.*, 4(10).
- Brotchi, J., Dresse, A., Scuvee-Moreau, J. & Gerebtzoff, M. A. (1978). Histochemical study of cobalt-induced focal epilepsy. *Experimental Brain Research*, 32(4). <https://doi.org/10.1007/BF00239547>
- Burbach, J. P. H. (2010). Neuropeptides from concept to online database www.neuropeptides.nl. In *European Journal of Pharmacology* (626, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.015>
- Calabrese, V., Butterfield, D. A., Scapagnini, G., Stella, A. M. G. & Maines, M. D. (2006). Redox regulation of heat shock protein expression by signaling involving nitric oxide and carbon monoxide: Relevance to brain aging, neurodegenerative disorders, and longevity. In *Antioxidants and Redox Signaling* (8, Issues 3–4, pp. 444–477). <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.444>
- Calabrò, R. S., Reitano, S. & Bramanti, P. (2013). Tadalafil-induced tonic-clonic seizures in a 23-year-old man. In *Epilepsy and Behavior* (28, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.012>
- Camfield, P. & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*, 17(2), 117–123. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>
- Canan, S., Ankarali, S. & Marangoz, C. (2008). Detailed spectral profile analysis of penicillin-induced epileptiform activity in anesthetized rats. *Epilepsy Research*, 82(1). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.06.005>
- Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V., Falcão, A. C. & Caramona, M. M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. In *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* (31, Issue 2). <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.2.1338414>
- Chang, H. J., Song, S., Chang, S. A., Kim, H. K., Jung, H. O., Choi, J. H., Lee, J. S., Kim, K. H., Jeong, J. O., Lee, J. H. & Kim, D. K. (2019). Efficacy and Safety of Udenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: a Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIb Clinical Trial. *Clinical Therapeutics*, 41(8). <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.006>
- Chang, J. H., Yang, X. F., Zempel, J. M. & Rothman, S. M. (2004). The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: A method of producing subacute focal seizures in rodents. *Epilepsy Research*, 61(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.012>
- Chang, S. A., Kim, H. K., Chang, H. J. & Kim, D. K. (2019). Acute hemodynamic changes after single administration of udenafil in pulmonary arterial hypertension: A phase IIa study. *Korean Circulation Journal*, 49(4). <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0281>

- Chapman, A. G. (1998). *Chapter 24 Glutamate receptors in epilepsy* (pp. 371–383). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60449-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60449-5)
- Chapman, A. G. (2000). Glutamate and Epilepsy. *The Journal of Nutrition*, 130(4), 1043S-1045S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1043S>
- Chen, J. J., Sun, Y. L., Tiwari, A. K., Xiao, Z. J., Sodani, K., Yang, D. H., Vispute, S. G., Jiang, W. Q., Chen, S. D. & Chen, Z. S. (2012). PDE5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, reverse multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multidrug resistance protein 7 (ATP-binding Cassette C10) transporter. *Cancer Science*, 103(8). <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02328.x>
- Chen, R. C., Huang, Y. H. & How, S. W. (1986). Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Experimental Neurology*, 92(3). [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90295-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90295-5)
- Chen, S. C. (2006). Epilepsy and migraine: The dopamine hypotheses. *Medical Hypotheses*, 66(3). <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.09.045>
- Cho, C. H. (2013). New mechanism for glutamate hypothesis in epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience, JUL*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00127>
- Cho, Y. S., Noh, Y. H., Lim, H. S., Cho, S. H., Ghim, J. L., Choe, S., Kim, S. B., Park, J. S., Lee, S. K., Yang, W. S., Chang, J. W., Bahng, M. Y. & Bae, K. S. (2018). Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Udenafil. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(7). <https://doi.org/10.1002/jcph.1095>
- Choi, N. & Sung, J. H. (2019). Udenafil induces the hair growth effect of adipose-derived stem cells. *Biomolecules and Therapeutics*, 27(4). <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.195>
- Chung, J. H., Kwon, T. G., Kwak, C., Sung, G. T., Kim, S. D., Cho, J. S., Kim, H. J., Ahn, H. & Jeon, S. S. (2022). Efficacy and Safety of Udenafil Once Daily in Patients with Erectile Dysfunction after Bilateral Nerve-Sparing Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World Journal of Men's Health*, 40. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220057>
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P. & Silverman, R. B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. In *Medicinal Research Reviews* (40, Issue 1, pp. 158–189). <https://doi.org/10.1002/med.21599>
- Cirrik, S., Dogan, E., Aslan, A. & Tasci, N. (2024). The effect of aprepitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on epileptiform activity in the penicillin model of epilepsy. *Medicine Science | International Medical Journal*, 13(2), 284. <https://doi.org/10.5455/medscience.2024.01.05>
- Claassen, J. & Mayer, S. A. (2002). Continuous electroencephalographic monitoring in neurocritical care. In *Current neurology and neuroscience reports* (2, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s11910-002-0042-1>
- Coenen, A. M. L., Drinkenburg, W. H. I. M., Inoue, M. & van Luijtelaar, E. L. J. M. (1992). Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Research*, 12(2). [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90029-S](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90029-S)
- Colmers, W. F. & Bahh, B. El. (2003). Neuropeptide Y and Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 3(2). <https://doi.org/10.1111/j.1535-7597.2003.03208.x>
- Cooper, C. E., Cope, M., Elwell, C. E. & Delpy, D. T. (2009). Bicuculline-induced seizures: A challenge for optical and biochemical modeling of the cytochrome oxidase CuA NIRS signal. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 645. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85998-9_20
- Corsi-Cabrera, M., Angel Guevara, M., Del Rio-Portilla, Y., Arce, C. & Villanueva-Hernandez, Y. (2000). EEG Bands during wakefulness, slow-wave and paradoxical sleep as a result of principal component analysis in man. *Sleep*, 23(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/23.6.1a>

- Croucher, M. J., Bradford, H. F., Sunter, D. C. & Watkins, J. C. (1988). Inhibition of the development of electrical kindling of the prepyriform cortex by daily focal injections of excitatory amino acid antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 152(1–2). [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90832-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90832-1)
- Cuadrado-Tejedor, M., Hervias, I., Ricobaraza, A., Puerta, E., Pérez-Roldán, J. M., García-Barroso, C., Franco, R., Aguirre, N. & García-Osta, A. (2011). Sildenafil restores cognitive function without affecting β -amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, 164(8). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01517.x>
- da Silva, A. L. M., Nascimento, C. P., Azevedo, J. E. C., Vieira, L. R., Hamoy, A. O., da Silva Tiago, A. C., Rodrigues, J. C. M., de Araujo, D. B., Lopes, D. C. F., de Mello, V. J. & Hamoy, M. (2023). Unmasking hidden risks: The surprising link between PDE5 inhibitors and seizure susceptibility. *PLoS ONE*, 18(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294754>
- Daubert, E. A. & Condron, B. G. (2010). Serotonin: A regulator of neuronal morphology and circuitry. In *Trends in Neurosciences* (33, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.05.005>
- Daval, J. L. & Sarfati, A. (1987). Effects of bicuculline-induced seizures on benzodiazepine and adenosine receptors in developing rat brain. *Life Sciences*, 41(14). [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90595-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90595-9)
- Dayan, P. & Huys, Q. J. M. (2009). Serotonin in affective control. In *Annual Review of Neuroscience* (32). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135607>
- De Curtis, M., Biella, G., Forti, M. & Panzica, F. (1994). Multifocal spontaneous epileptic activity induced by restricted bicuculline ejection in the piriform cortex of the isolated guinea pig brain. *Journal of Neurophysiology*, 71(6). <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.6.2463>
- De Deyn, P. P., D'Hooge, R., Marescau, B. & Pei, Y. Q. (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Research*, 12(2). [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90030-W](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90030-W)
- de Oliveira, I. P., Lescano, C. H. & De Nucci, G. (2019). In silico mapping of essential residues in the catalytic domain of PDE5 responsible for stabilization of its commercial inhibitors. *Scientia Pharmaceutica*, 87(4). <https://doi.org/10.3390/scipharm87040029>
- De Sarro, G., Russo, E., Citraro, R. & Meldrum, B. S. (2017). Genetically epilepsy-prone rats (GEPRs) and DBA/2 mice: Two animal models of audiogenic reflex epilepsy for the evaluation of new generation AEDs. In *Epilepsy and Behavior* (71). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.030>
- Deepak, D., Daousi, C., Javadpour, M. & MacFarlane, I. A. (2007). Macroprolactinomas and epilepsy. *Clinical Endocrinology*, 66(4), 503–507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02759.x>
- Delhay, S. & Bardoni, B. (2021). Role of phosphodiesterases in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders. In *Molecular Psychiatry* (26, Issue 9). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00997-9>
- Devinsky, O., Schein, A. & Najjar, S. (2013). Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. In *Epilepsy Currents* (13, Issue 2). <https://doi.org/10.5698/1535-7597-13.2.62>
- Di Maria, M. V., Goldberg, D. J., Zak, V., Hu, C., Lubert, A. M., Dragulescu, A., Mackie, A. S., McCrary, A., Weingarten, A., Parthiban, A., Goot, B., Goldstein, B. H., Taylor, C., Lindblade, C., Petit, C. J., Spurney, C., Harrild, D. M., Urbina, E. M., Schuchardt, E., ... Frommelt, P. C. (2022). Impact of Udenafil on Echocardiographic Indices of Single Ventricle Size and Function in FUEL Study Participants. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 15(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.013676>

- Duarte-Silva, E. & Peixoto, C. A. (2018). Molecular Mechanisms of Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Neuronal Apoptosis. *DNA and Cell Biology*, 37(11). <https://doi.org/10.1089/dna.2018.4410>
- Dubé, C., Boyet, S., Marescaux, C. & Nehlig, A. (2000). Progressive metabolic changes underlying the chronic reorganization of brain circuits during the silent phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult rat. *Experimental Neurology*, 162(1). <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7324>
- Dymecki, J., Narebski, J. & Markiewicz, D. (1977). The usefulness of a strain of mice with genetically determined audiogenic epilepsy as a model of experimental epilepsy (Polish). In *Neurologia i Neurochirurgia Polska* (27, Issue 1).
- Eastman, C. L., Verley, D. R., Fender, J. S., Temkin, N. R. & D'Ambrosio, R. (2010). ECoG studies of valproate, carbamazepine and halothane in frontal-lobe epilepsy induced by head injury in the rat. *Experimental Neurology*, 224(2). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.04.013>
- Eid, T., Thomas, M. J., Spencer, D. D., Rundén-Pran, E., Lai, J. C. K., Malthankar, G. V., Kim, J. H., Danbolt, N. C., Ottersen, O. P. & De Lanerolle, N. C. (2004). Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: Possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet*, 363(9402). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15166-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15166-5)
- El-Bakly, W., Wagdy, O., Sobhy, A., abo elenain, O., Riad, M. S., El Sayed, M., Tarkhan, S., Yassen, M., Mahmoud, A., Bassiony, M. & Nabil, N. (2019). The efficacy and underlying mechanism of phosphodiesterase- 5 inhibitors in preventing cognitive impairment and Alzheimer pathology: A systematic review of animal studies. *Behavioural Brain Research*, 372. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112004>
- ElHady, A. K., El-Gamil, D. S., Abdel-Halim, M. & Abadi, A. H. (2023). Advancements in Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Unveiling Present and Future Perspectives. In *Pharmaceuticals* (16, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/ph16091266>
- Faingold, C. L. (1999). Neuronal networks in the genetically epilepsy-prone rat. In *Advances in neurology* (79).
- Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*, 40(6), 617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>
- Faught, E. (1993). Current role of electroencephalography in cerebral ischemia. In *Stroke* (24, Issue 4). <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.4.609>
- Ferraro, G. & Sardo, P. (2004). Nitric oxide and brain hyperexcitability. In *In Vivo* (18, Issue 3).
- Finnerty, G. T. & Jefferys, J. G. R. (2000). 9-16 Hz oscillation precedes secondary generalization of seizures in the rat tetanus toxin model of epilepsy. *Journal of Neurophysiology*, 83(4). <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.4.2217>
- Fisher, R. S. (1989). Animal models of the epilepsies. In *Brain Research Reviews* (14, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(89\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0165-0173(89)90003-9)
- 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. & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In *Epilepsia* (46, Issue 4, pp. 470–472). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

- Fritschy, J. M. (2015). Significance of GABAA receptor heterogeneity: Clues from developing neurons. In *Advances in Pharmacology* (73). <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.11.006>
- Frugier, G., Coussen, F., Giraud, M. F., Odessa, M. F., Emerit, M. B., Boué-Grabot, E. & Garret, M. (2007). A $\gamma 2$ (R43Q) mutation, linked to epilepsy in humans, alters GABA A receptor assembly and modifies subunit composition on the cell surface. *Journal of Biological Chemistry*, 282(6). <https://doi.org/10.1074/jbc.M608910200>
- Gilad, R., Lampl, Y., Eshel, Y. & Sadeh, M. (2002). Tonic-clonic seizures in patients taking sildenafil. *BMJ*, 325(7369). <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7369.869>
- Gilliam, F. G., Hecimovic, H. & Gentry, M. S. (2021). Serotonergic therapy in epilepsy. In *Current Opinion in Neurology* (34, Issue 2). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000901>
- Goldberg, D. J., Zak, V., Goldstein, B. H., McCrindle, B. W., Menon, S. C., Schumacher, K. R., Payne, R. M., Rhodes, J., McHugh, K. E., Penny, D. J., Trachtenberg, F., Hamstra, M. S., Richmond, M. E., Frommelt, P. C., Files, M. D., Yeager, J. L., Pemberton, V. L., Stylianou, M. P., Pearson, G. D. & Paridon, S. M. (2018). Design and rationale of the Fontan Udenafil Exercise Longitudinal (FUEL) trial. *American Heart Journal*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.015>
- Goldstein, I., Burnett, A. L., Rosen, R. C., Park, P. W. & Stecher, V. J. (2019). The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. In *Sexual Medicine Reviews* (7, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.06.005>
- Green, J. L., dos Santos, W. F. & Fontana, A. C. K. (2021). Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. In *Biochemical Pharmacology* (193). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114786>
- GUPTA, P. C., DHARAMPAUL, PATHAK, S. N. & SINGH, B. (1973). Secondary Epileptogenic EEG Focus in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 14(4). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1973.tb03982.x>
- Hamani, C. & Mello, L. E. A. M. (2002). Spontaneous recurrent seizures and neuropathology in the chronic phase of the pilocarpine and picrotoxin model epilepsy. *Neurological Research*, 24(2). <https://doi.org/10.1179/016164102101199611>
- Hanna, G. R. & Stalmaster, R. M. (1973). Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology*, 23(9). <https://doi.org/10.1212/wnl.23.9.918>
- Harden, C., Tomson, T., Gloss, D., Buchhalter, J., Cross, J. H., Donner, E., French, J. A., Gil-Nagel, A., Hesdorffer, D. C., Henry Smithson, W., Spitz, M. C., Walczak, T. S., Sander, J. W. & Ryvlin, P. (2017). Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 17(3), 180–187. <https://doi.org/10.5698/1535-7511.17.3.180>
- Harrison, M. B., Shumate, M. D. & Lothman, E. W. (1995). Opioid peptide expression in models of chronic temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 65(3). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00529-E](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00529-E)
- Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Kurland, L. T. (1993). Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 34(3). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
- Henshall, D. C. (2017). Poststatus Epilepticus Models: Focal Kainic Acid. In *Models of Seizures and Epilepsy: Second Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804066-9.00042-0>
- Homayoun, H., Khavandgar, S., Namiranian, K., Gaskari, S. A. & Dehpour, A. R. (2002). The role of nitric oxide in anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice. *Epilepsy Research*, 48(1–2). [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(01\)00316-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00316-3)

- Hsieh, C. M., Chen, C. Y., Chern, J. W. & Chan, N. L. (2020). Structure of Human Phosphodiesterase 5A1 Complexed with Avanafil Reveals Molecular Basis of Isoform Selectivity and Guidelines for Targeting α -Helix Backbone Oxygen by Halogen Bonding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(15). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00853>
- Huang, W., Sundquist, J., Sundquist, K. & Ji, J. (2019). Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer in Men With Benign Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology*, 157(3). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.012>
- Huneau, C., Benquet, P., Dieuset, G., Biraben, A., Martin, B. & Wendling, F. (2013). Shape features of epileptic spikes are a marker of epileptogenesis in mice. *Epilepsia*, 54(12). <https://doi.org/10.1111/epi.12406>
- Hunt, W. A. & Craig, C. R. (1973). Alterations in cation levels and NA-K ATPase activity in rat cerebral cortex during the development of cobalt-induced epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 20(2). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1973.tb12155.x>
- Hutchings, D. C., Anderson, S. G., Caldwell, J. L. & Trafford, A. W. (2018). Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: Compound cardioprotection? In *Heart* (104, Issue 15). <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312865>
- III, O. C. S. (1988). γ -Hydroxybutyrate Model of Generalized Absence Seizures: Further Characterization and Comparison with Other Absence Models. *Epilepsia*, 29(4). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb03732.x>
- Imran, I., Hillert, M. H. & Klein, J. (2015). Early metabolic responses to lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 135(5). <https://doi.org/10.1111/jnc.13360>
- Inoue, K., Morimoto, K., Sato, K., Yamada, N. & Otsuki, S. (1992). Mechanisms in the development of limbic status epilepticus and hippocampal neuron loss: an experimental study in a model of status epilepticus induced by kindling-like electrical stimulation of the deep prepyriform cortex in rats. *Acta Medica Okayama*, 46(2).
- Jacobs, J. & Kahana, M. J. (2010). Direct brain recordings fuel advances in cognitive electrophysiology. In *Trends in Cognitive Sciences* (14, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.005>
- Javadian, N., Rahimi, N., Javadi-Paydar, M., Doustimotlagh, A. H. & Dehpour, A. R. (2016). The modulatory effect of nitric oxide in pro- and anti-convulsive effects of vasopressin in PTZ-induced seizures threshold in mice. *Epilepsy Research*, 126. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.07.006>
- Julius, D. (1991). Molecular biology of serotonin receptors. In *Annual Review of Neuroscience* (14). <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.002003>
- Kang, J. Q. (2017). Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. In *Epilepsy Research* (137, pp. 9–18). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.013>
- Kayacan, Y., Bahadir, A., Cetinkaya, A., Orallar, H., Cakir, S., Beyazcicek, E., Onal, A. C. & Yildirim, A. (2016). Penicillin-Induced Epileptiform ECoG Activity in Gerbils: Effects of Physical Exercise and a Diospyros kaki Extract. *Neurophysiology*, 48(5). <https://doi.org/10.1007/s11062-017-9611-4>
- Kellis, S., Sorensen, L., Darvas, F., Sayres, C., O'Neill, K., Brown, R. B., House, P., Ojemann, J. & Greger, B. (2016). Multi-scale analysis of neural activity in humans: Implications for micro-scale electrocorticography. *Clinical Neurophysiology*, 127(1). <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.002>
- Kennett, R. (2012). Modern electroencephalography. *Journal of Neurology*, 259(4). <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6425-6>

- Khan, M. S., Mohammad, H. A., Shahwan, M., Yadav, D. K., Anwar, S. & Shamsi, A. (2024). Identifying Phosphodiesterase-5 Inhibitors with Drug Repurposing Approach: Implications in Vasodysfunctional Disorders. *ChemistryOpen*, 13(5). <https://doi.org/10.1002/open.202300196>
- Kim, B. H., Lim, H. S., Chung, J. Y., Kim, J. R., Lim, K. S., Sohn, D. R., Cho, J. Y., Yu, K. S., Shin, S. G., Paick, J. S. & Jang, I. J. (2008). Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(6). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03107.x>
- Kim, H. Y., Hur, Y. J., Kim, H. D., Park, K. M., Kim, S. E. & Hwang, T. G. (2017). Modification of electrophysiological activity pattern after anterior thalamic deep brain stimulation for intractable epilepsy: Report of 3 cases. *Journal of Neurosurgery*, 126(6). <https://doi.org/10.3171/2016.6.JNS152958>
- Kim, I. G. & Kim, D. Y. (2012). Anterior ischemic optic neuropathy associated with udenafil. *Korean Journal of Ophthalmology : KJO*, 26(3). <https://doi.org/10.3341/kjo.2012.26.3.235>
- Kloner, R. A., Goldstein, I., Kirby, M. G., Parker, J. D. & Sadovsky, R. (2018). Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. In *Sexual Medicine Reviews* (6, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.008>
- Knott, E. P., Assi, M., Rao, S. N. R., Ghosh, M. & Pearse, D. D. (2017). Phosphodiesterase inhibitors as a therapeutic approach to neuroprotection and repair. In *International Journal of Molecular Sciences* (18, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/ijms18040696>
- Kondziella, D., Bidar, A., Urfjell, B., Sletvold, O. & Sonnewald, U. (2002). The pentylene-tetrazole-kindling model of epilepsy in SAMP8 mice: Behavior and metabolism. *Neurochemistry International*, 40(5). [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00104-8)
- Kondziella, D., Hammer, J., Sletvold, O. & Sonnewald, U. (2003). The pentylene-tetrazole-kindling model of epilepsy in SAMP8 mice: Glial-neuronal metabolic interactions. *Neurochemistry International*, 43(7). [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(03)00093-7)
- Kone, B. C., Kuncewicz, T., Zhang, W. & Yu, Z. Y. (2003). Protein interactions with nitric oxide synthases: Controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide. In *American Journal of Physiology - Renal Physiology* (285, Issues 2 54-2, pp. 178–190). <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00048.2003>
- Korkmaz-Icöz, S., Radovits, T. & Szabó, G. (2018). Targeting phosphodiesterase 5 as a therapeutic option against myocardial ischaemia/reperfusion injury and for treating heart failure. In *British Journal of Pharmacology* (175, Issue 2). <https://doi.org/10.1111/bph.13749>
- Kortelainen, J., Silfverhuth, M., Suominen, K., Sonkajärvi, E., Alahuhta, S., Jäntti, V. & Seppänen, T. (2010). Automatic classification of penicillin-induced epileptic EEG spikes. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627154>
- Koussa, S., Chahine, S. H., Tohmé, A. & Riachi, M. (2006). [Epileptic seizures and vardenafil]. *Rev Neurol (Paris)*, 162(5).
- Kovac, S. & Walker, M. C. (2013). Neuropeptides in epilepsy. In *Neuropeptides* (47, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.015>
- Kovács, R., Rabanus, A., Otáhal, J., Patzak, A., Kardos, J., Albus, K., Heinemann, U. & Kann, O. (2009). Endogenous nitric oxide is a key promoting factor for initiation of seizure-like events in hippocampal and entorhinal cortex slices. *Journal of Neuroscience*, 29(26). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5698-08.2009>
- Kozan, R., Ayyildiz, M. & Agar, E. (2009). The effects of intracerebroventricular AM-251, a CB1-receptor antagonist, and ACEA, a CB1-receptor agonist, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia*, 50(7). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02098.x>

- Kubicki, S., Herrmann, W. M., Fichte, K. & Freund, G. (1979). Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatrie Und Neuropsychopharmakologie*, 12(2). <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094615>
- Lee, C. L., Hrachovy, R. A., Smith, K. L., Frost, J. D. & Swann, J. W. (1995). Tetanus toxin-induced seizures in infant rats and their effects on hippocampal excitability in adulthood. *Brain Research*, 677(1). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00127-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00127-C)
- Lee, J. H., Lee, D. Y., Kang, K. K., Jeong, E. J., Staatz, C. E. & Baek, I. hwan. (2021). Gender differences and dose proportionality in the toxicokinetics of udenafil and its active metabolite following oral administration in rodents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 410. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115339>
- Lehre, K. P. & Danbolt, N. C. (1998). The number of glutamate transport subtype molecules at glutamatergic synapses: Chemical and stereological quantification in young adult rat brain. *Journal of Neuroscience*, 18(21), 8751–8757. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-21-08751.1998>
- Lévesque, M. & Avoli, M. (2013). The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (37, Issue 10). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.011>
- Levira, F., Thurman, D. J., Sander, J. W., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Masanja, H., Odermatt, P., Logroscino, G. & Newton, C. R. (2017). Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. In *Epilepsia* (58, Issue 1, pp. 6–16). <https://doi.org/10.1111/epi.13603>
- Lewin, E. & Mccrimmon, A. (1967). ATPase Activity in Discharging Cortical Lesions Induced by Freezing. *Archives of Neurology*, 16(3). <https://doi.org/10.1001/archneur.1967.00470210097010>
- Liu, L., Xu, H., Ding, S., Wang, D., Song, G. & Huang, X. (2019). Phosphodiesterase 5 inhibitors as novel agents for the treatment of Alzheimer's disease. In *Brain Research Bulletin* (153). <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.001>
- Loacker, S., Sayyah, M., Wittmann, W., Herzog, H. & Schwarzer, C. (2007). Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: Anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain*, 130(4). <https://doi.org/10.1093/brain/awl384>
- Löscher, W. & Schmidt, D. (1988). Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. In *Epilepsy Research* (2, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(88\)90054-X](https://doi.org/10.1016/0920-1211(88)90054-X)
- Louis, E. D., Williamson, P. D. & Darcey, T. M. (1990). Chronic focal epilepsy induced by microinjection of tetanus toxin into the cat motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(6). [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90141-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90141-6)
- Lu, Y. P., Fan, S., Liang, Z., Song, Y., Liu, K., Zhou, K., Wang, X., Kang, J., Yang, Y. & Liu, X. (2020). Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of skin cancers in men: A meta-analysis and trial sequential analysis involving 7,479,852 subjects. *World Journal of Men's Health*, 38. <https://doi.org/10.5534/WJMH.200082>
- Lu, Z., Xu, X., Hu, X., Lee, S., Traverse, J. H., Zhu, G., Fassett, J., Tao, Y., Zhang, P., Remedios, C. Dos, Pritzker, M., Hall, J. L., Garry, D. J. & Chen, Y. (2010). Oxidative stress regulates left ventricular PDE5 expression in the failing heart. *Circulation*, 121(13). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906818>
- Mackenzie, L., Medvedev, A., Hiscock, J. J., Pope, K. J. & Willoughby, J. O. (2002). Picrotoxin-induced generalised convulsive seizure in rat: Changes in regional distribution and frequency of the power of electroencephalogram rhythms. *Clinical Neurophysiology*, 113(4). [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00040-8)

- MacKerell, A. D. (1988). Molecular modeling and dynamics of neuropeptide Y. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2(1). <https://doi.org/10.1007/BF01532053>
- Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C. & Gris, D. (2019). Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. In *Cells* (8, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/cells8020184>
- Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. In *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* (14, Issue 3).
- Maricq, A. V., Peterson, A. S., Brake, A. J., Myers, R. M. & Julius, D. (1991). Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*, 254(5030). <https://doi.org/10.1126/science.1718042>
- Marsden A, P. A., Heng, H. H. Q., Scherer, S. W., Stewart, R. J., Hall, A. V., Shi, X. M., Tsui, L. C. & Schappert, K. T. (1993). Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *Journal of Biological Chemistry*, 268(23), 17478–17488. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)85359-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)85359-0)
- Masiulis, S., Desai, R., Uchański, T., Serna Martin, I., Lavery, D., Karia, D., Malinauskas, T., Zivanov, J., Pardon, E., Kotecha, A., Steyaert, J., Miller, K. W. & Aricescu, A. R. (2019). GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*, 565(7740). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0832-5>
- Matos, G., Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., Tufik, S. & Andersen, M. L. (2012). PDEI-5 for Erectile Dysfunction: A Potential Role in Seizure Susceptibility. *Journal of Sexual Medicine*, 9(8). <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02780.x>
- McCorvy, J. D. & Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. In *Pharmacology and Therapeutics* (150). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.009>
- Meldrum, B. S. (1994). The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*, 44(11).
- Mellanby, J., George, G., Robinson, A. & Thompson, P. (1977). Epileptiform syndrome in rats produced by injecting tetanus toxin into the hippocampus. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 40(4). <https://doi.org/10.1136/jnnp.40.4.404>
- Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Juárez-Rebollar, D., Rodríguez-Martínez, E. & Yescas Gómez, P. (2014). Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/293689>
- Merighi, A., Salio, C., Ferrini, F. & Lossi, L. (2011). Neuromodulatory function of neuropeptides in the normal CNS. In *Journal of Chemical Neuroanatomy* (42, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.02.001>
- Meurs, A., Clinckers, R., Ebinger, G., Michotte, Y. & Smolders, I. (2007). Clinical Potential of Neuropeptide Y Receptor Ligands in the Treatment of Epilepsy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(17). <https://doi.org/10.2174/156802607782340975>
- Meurs, A., Clinckers, R., Ebinger, G., Michotte, Y. & Smolders, I. (2008). Seizure activity and changes in hippocampal extracellular glutamate, GABA, dopamine and serotonin. *Epilepsy Research*, 78(1), 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.10.007>
- Mishra, A., Singh, S. & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. In *Journal of Experimental Neuroscience* (12). <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>

- Mita, T., Kawazu, I., Hirano, H., Ohmori, O., Janjua, N. & Shibata, K. (2001). E1 mice epilepsy shows genetic polymorphism for S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase. *Neurochemistry International*, 38(4). [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00089-9)
- Molnar, M. & Skinner, J. E. (1983). Generalized epilepsy evoked by freeze lesions in the mesencephalon of the cat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 43(6).
- Monks, S. A., Karagianis, G., Howlett, G. J. & Norton, R. S. (1996). Solution structure of human neuropeptide Y. *Journal of Biomolecular NMR*, 8(4). <https://doi.org/10.1007/BF00228141>
- Moon, K. H., Kim, S. W., Moon, D. G., Kim, J. J., Park, N. C., Lee, S. W., Paick, J. S., Ahn, T. Y., Chung, W. S., Min, K. S., Park, J. K., Yang, D. Y., Shin, H. S. & Park, K. (2016). A Phase 3 Study to Evaluate the 1-Year Efficacy and Safety of Udenafil 75 mg Once Daily in Patients With Erectile Dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*, 13(8). <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.05.011>
- Muller, B., Kleschyov, A. L., Alencar, J. L., Vanin, A. & Stoclet, J. C. (2002). Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 962, 131–139. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04063.x>
- Mumtaz, W., Xia, L., Ali, S. S. A., Yasin, M. A. M., Hussain, M. & Malik, A. S. (2017). Electroencephalogram (EEG)-based computer-aided technique to diagnose major depressive disorder (MDD). *Biomedical Signal Processing and Control*, 31. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2016.07.006>
- Neuray, C., Maroofian, R., Scala, M., Sultan, T., Pai, G. S., Mojarrad, M., Khashab, H. El, deHoll, L., Yue, W., Alsaif, H. S., Zanetti, M. N., Bello, O., Person, R., Eslahi, A., Khazaei, Z., Feizabadi, M. H., Efthymiou, S., El-Bassyouni, H. T., Soliman, D. R., ... Sherifa, H. (2020). Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by bi-allelic GAD1 variants. *Brain*, 143(8), 2388–2397. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa178>
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W. & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5), 883–890. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>
- Nieoczym, D., Socala, K., Jedziniak, P., Olejnik, M. & Wlaż, P. (2013). Effect of sildenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, on the anticonvulsant action of some antiepileptic drugs in the mouse 6-Hz psychomotor seizure model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 47. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.08.009>
- Nieoczym, D., Socala, K., Łuszczki, J. J., Czuczwar, S. J. & Wlaż, P. (2012a). Influence of sildenafil on the anticonvulsant action of selected antiepileptic drugs against pentylene-tetrazole-induced clonic seizures in mice. *Journal of Neural Transmission*, 119(8). <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0767-1>
- Nieoczym, D., Socala, K., Łuszczki, J. J., Czuczwar, S. J. & Wlaż, P. (2012b). Sildenafil influences the anticonvulsant activity of vigabatrin and gabapentin in the timed pentylene-tetrazole infusion test in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.020>
- Nuwer, M. R. (1994). Electroencephalograms and evoked potentials. Monitoring cerebral function in the neurosurgical intensive care unit. In *Neurosurgery clinics of North America* (5, Issue 4). [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(18\)30492-3](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(18)30492-3)
- Ögün, M. N., Çetinkaya, A. & Beyazççek, E. (2019). The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 77(6). <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190064>
- Okuyucu, E. E., Guven, O., Duman, T., Gorur, S., Melek, I. M., Akcin, S. & Yilmazer, S. (2009). EEG abnormalities during treatment with tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Neurological Research*, 31(3). <https://doi.org/10.1179/174313209X382548>

- Palva, S. & Palva, J. M. (2007). New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(4). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.001>
- Patwardhan, R. V., Calvert, J. W., Besio, W., Kusaka, G., Kusaka, I., Zhang, J. & Nanda, A. (2005). Technical note: Preliminary results in development of a novel intracisternal penicillin seizure model in the rat. *Frontiers in Bioscience*, 10(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.2741/1757>
- Peixoto, C. A., Nunes, A. K. S. & Garcia-Osta, A. (2015). Phosphodiesterase-5 inhibitors: Action on the signaling pathways of neuroinflammation, neurodegeneration, and cognition. In *Mediators of Inflammation* (2015). <https://doi.org/10.1155/2015/940207>
- Perez, M., Wedgwood, S., Lakshminrusimha, S., Farrow, K. N. & Steinhorn, R. H. (2014). Hydrocortisone normalizes phosphodiesterase-5 activity in pulmonary artery smooth muscle cells from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulmonary Circulation*, 4(1). <https://doi.org/10.1086/674903>
- Petrucci, A. N., Joyal, K. G., Purnell, B. S. & Buchanan, G. F. (2020). Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. In *Experimental Neurology* (325). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113145>
- Pinar, N. (2021). Effects of Tempol on Epileptic Activity in Picrotoxin-Induced Epilepsy in Rats. *Neurology India*, 69(2). <https://doi.org/10.4103/0028-3886.314542>
- Pires de Oliveira, I., Lescano, C. H. & De Nucci, G. (2019). Q817G mutation in phosphodiesterase type 5: Conformational analysis and dissociation profile of the inhibitor Tadalafil. *Chemical Biology and Drug Design*, 93(4). <https://doi.org/10.1111/cbdd.13426>
- Pouyatos, B., Serduc, R., Chipaux, M., Chabrol, T., Bräuer-Krisch, E., Nemoz, C., Mathieu, H., David, O., Renaud, L., Prezado, Y., Laissue, J. A., Estève, F., Charpier, S. & Depaulis, A. (2013). Synchrotron X-ray interlaced microbeams suppress paroxysmal oscillations in neuronal networks initiating generalized epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.11.005>
- Pyrgidis, N., Mykoniatis, I., Haidich, A. B., Tirta, M., Talimtzi, P., Kalyvianakis, D., Ouranidis, A. & Hatzichristou, D. (2021). Effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*, 11(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047396>
- Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V. & Felšci, M. (2011). Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. In *Physiological Research* (60, Issue 1). <https://doi.org/10.33549/physiolres.931903>
- Qian, H., Chen, Q., Liang, L., Zou, Y., Pu, H., Xin, L., Song, R., Li, T., Zhu, H., Wang, Y., Tian, G., Shen, J., Jiang, H., Yu, C., Wang, Z. & Jia, J. (2021). A phase I study to evaluate the safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TPN171H, a novel phosphodiesterase type 5 inhibitor, in healthy subjects. *Drug Design, Development and Therapy*, 15. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S308610>
- Rabal, O., Sánchez-Arias, J. A., Cuadrado-Tejedor, M., De Miguel, I., Pérez-González, M., García-Barroso, C., Ugarte, A., Estella-Hermoso De Mendoza, A., Sáez, E., Espelosin, M., Ursua, S., Haizhong, T., Wei, W., Musheng, X., Garcia-Osta, A. & Oyarzabal, J. (2019). Discovery of in Vivo Chemical Probes for Treating Alzheimer's Disease: Dual Phosphodiesterase 5 (PDE5) and Class I Histone Deacetylase Selective Inhibitors. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(3). <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00648>
- Ramabadran, K. & Bansinath, M. (1990). Endogenous opioid peptides and epilepsy. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 28(2).
- Reigel, C. E., Dailey, J. W. & Jobe, P. C. (1986). I. The genetically epilepsy-prone rat: An overview of seizure-prone characteristics and responsiveness to anticonvulsant drugs. *Life Sciences*, 39(9). [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(86\)90454-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90454-6)

- Rezaei, M., Sadeghian, A., Roohi, N., Shojaei, A. & Mirnajafi-Zadeh, J. (2017). Epilepsy and dopaminergic system. In *Physiology and Pharmacology (Iran)* (21, Issue 1).
- Rise, M. L., Frankel, W. N., Coffin, J. M. & Seyfried, T. N. (1991). Genes for epilepsy mapped in the mouse. *Science*, 253(5020). <https://doi.org/10.1126/science.1871601>
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Villeda-Hernández, J., Mújica, M., Cisneros-Franco, J. M., López-Gómez, M., Zavala-Tecuapetla, C., Frías-Soria, C. L., Segovia-Vila, J. & Borsodi, A. (2012). Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 45(1). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.09.006>
- Rodrigues, M. C. A., De Oliveira Belebony, R., Coutinho-Netto, J., Dos Santos, W. F. & Garcia-Cairasco, N. (2004). Behavioral effects of bicuculline microinjection in the dorsal versus ventral hippocampal formation of rats, and control of seizures by nigral muscimol. *Epilepsy Research*, 58(2–3). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.02.001>
- Rogawski, M. A. & Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. In *Nature Reviews Neuroscience* (5, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
- Rudolph, U. & Knoflach, F. (2011). Beyond classical benzodiazepines: Novel therapeutic potential of GABA A receptor subtypes. In *Nature Reviews Drug Discovery* (10, Issue 9). <https://doi.org/10.1038/nrd3502>
- Salio, C., Lossi, L., Ferrini, F. & Merighi, A. (2006). Neuropeptides as synaptic transmitters. In *Cell and Tissue Research* (326, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0268-3>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schwartz, T. H., Bazil, C. W., Walczak, T. S., Chan, S., Pedley, T. A. & Goodman, R. R. (1997). The predictive value of intraoperative electrocorticography in resections for limbic epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Neurosurgery*, 40(2). <https://doi.org/10.1097/00006123-199702000-00014>
- Sedlak, T. W., Paul, B. D., Parker, G. M., Hester, L. D., Snowman, A. M., Taniguchi, Y., Kamiya, A., Snyder, S. H. & Sawa, A. (2019). The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(7), 2701–2706. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817885116>
- SEMIOKHINA, A. F. (1962). Study of the effect of ionizing radiation on a model of reflex epilepsy. *Radiobiologia*, 2.
- Serikawa, T., Mashimo, T., Kuramoto, T., Voigt, B., Ohno, Y. & Sasa, M. (2015). Advances on genetic rat models of epilepsy. In *Experimental Animals* (64, Issue 1). <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0066>
- Sertkaya, Z., Koca, O., Ozturk, M., Akyuz, M., Gumrukcu, G., Kutluhan, M. A. & Karaman, M. I. (2020). Protective effect of udenafil against ischemia reperfusion injury due to testicular torsion/detorsion in rat model. *Eurasian Journal of Medicine*, 52(2). <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19229>
- Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Maxwell, J. S., Greischar, L. L. & Davidson, R. J. (2010). Identifying robust and sensitive frequency bands for interrogating neural oscillations. *NeuroImage*, 51(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.037>
- Sharma, J. N., Al-Omran, A. & Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. In *Inflammopharmacology* (15, Issue 6, pp. 252–259). <https://doi.org/10.1007/s10787-007-0013-x>

- Shen, Z., Deng, Z., Du, L., Zhang, H., Yan, L. & Xiao, P. (2021). Control and analysis of epilepsy waveforms in a disinhibition model of cortex network. *Nonlinear Dynamics*, 103(2). <https://doi.org/10.1007/s11071-020-06131-2>
- Shim, Y. S., Pae, C. U., Kim, S. W., Kim, H. W., Kim, J. C. & Koh, J. S. (2011). Effects of repeated dosing with Udenafil (Zydena) on cognition, somatization and erection in patients with erectile dysfunction: A pilot study. *International Journal of Impotence Research*, 23(3). <https://doi.org/10.1038/ijir.2011.13>
- Shin, Y. E., Rojanasart, S., Hincapié, A. L. & Guo, J. J. (2023). Safety profile and signal detection of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System analysis. *Sexual Medicine*, 11(5). <https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad059>
- Sibarov, D. A. & Antonov, S. M. (2018). Calcium-Dependent Desensitization of NMDA Receptors. In *Biochemistry (Moscow)* (83, Issue 10, pp. 1173–1183). <https://doi.org/10.1134/S0006297918100036>
- Sierra-Paredes, G. & Sierra-Marcuño, G. (2007). Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 6(4), 288–300.
- Silva-Barrat, C. & Menini, Ch. (1990). Photosensitive Epilepsy of the Baboon: A Generalized Epilepsy with a Motor Cortical Origin. In *Generalized Epilepsy*. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-6767-3_20
- Silva-Barrat, Carmen, Champagnat, J. & Menini, C. (2000). The GABA-withdrawal syndrome: A model of local status epilepticus. *Neural Plasticity*, 7(1–2). <https://doi.org/10.1155/np.2000.9>
- Smith, S. E., Man, C. M., Yip, P. K., Tang, E., Chapman, A. G. & Meldrum, B. S. (1996). Anticonvulsant effects of 7-nitroindazole in rodents with reflex epilepsy may result from L-arginine accumulation or a reduction in nitric oxide or L-citrulline formation. *British Journal of Pharmacology*, 119(1). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15690.x>
- Smith, S. J. M. (2005). EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. In *Neurology in Practice* (76, Issue 2). <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069245>
- Snead, O. C. (1991). The γ -hydroxybutyrate model of absence seizures: correlation of regional brain levels of γ -hydroxybutyric acid and γ -butyrolactone with spike wave discharges. *Neuropharmacology*, 30(2). [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(91\)90199-L](https://doi.org/10.1016/0028-3908(91)90199-L)
- Snead, O. C. (1996). Presynaptic GABAB- and γ -hydroxybutyric acid-mediated mechanisms in generalized absence seizures. *Neuropharmacology*, 35(3). [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(95\)00181-6](https://doi.org/10.1016/0028-3908(95)00181-6)
- Socała, K., Nieoczym, D., Pieróg, M., Wyska, E., Szafarz, M., Doboszewska, U. & Wlaź, P. (2018). Effect of Tadalafil on Seizure Threshold and Activity of Antiepileptic Drugs in Three Acute Seizure Tests in Mice. *Neurotoxicity Research*, 34(3). <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9876-4>
- Sotelo, A., Guijarro, E., Trujillo, L., Coria, L. N. & Martínez, Y. (2013). Identification of epilepsy stages from ECoG using genetic programming classifiers. *Computers in Biology and Medicine*, 43(11). <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2013.08.016>
- Sperk, G., Furtinger, S., Schwarzer, C. & Pirker, S. (2004). GABA and its receptors in epilepsy. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (548). https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6376-8_7
- Stalmaster, R. M. & Hanna, G. R. (1972). Epileptic Phenomena of Cortical Freezing in the Cat: Persistent Multifocal Effects of Discrete Superficial Lesions. *Epilepsia*, 13(2). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1972.tb05266.x>

- Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. In *Synapse* (22, Issue 2). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199602\)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C)
- Stefulj, J., Bordukalo-Niksic, T., Hecimovic, H., Demarin, V. & Jernej, B. (2010). Epilepsy and serotonin (5HT): Variations of 5HT-related genes in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Letters*, 478(1). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.060>
- Stein, A. G., Eder, H. G., Blum, D. E., Drachev, A. & Fisher, R. S. (2000). An automated drug delivery system for focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 39(2). [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00107-2](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00107-2)
- Stilwell, G. E., Saraswati, S., Littleton, J. T. & Chouinard, S. W. (2006). Development of a Drosophila seizure model for in vivo high-throughput drug screening. *European Journal of Neuroscience*, 24(8). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05075.x>
- Straub, H., Köhling, R. & Speckmann, E. J. (1997). Strychnine-induced epileptiform activity in hippocampal and neocortical slice preparations: Suppression by the organic calcium antagonists verapamil and flunarizine. *Brain Research*, 773(1–2). [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00933-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00933-5)
- Striano, P., Zara, F., Minetti, C. & Striano, S. (2006). Epileptic seizures can follow high doses of oral vardenafil. *British Medical Journal*, 333(7572). <https://doi.org/10.1136/sbmj.38953.758565.79>
- Suzuki, J. & Yurie, N. (1977). Seizure patterns and electroencephalograms of El mouse. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43(3). [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90253-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90253-X)
- Szabó, C. Á., González, D. A. & Koneru, S. (2020). Semiology of spontaneous generalized tonic-clonic seizures in the epileptic baboon. *Epilepsia Open*, 5(2). <https://doi.org/10.1002/epi4.12388>
- Teich, A. F., Sakurai, M., Patel, M., Holman, C., Saeed, F., Fiorito, J. & Arancio, O. (2016). PDE5 Exists in Human Neurons and is a Viable Therapeutic Target for Neurologic Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1). <https://doi.org/10.3233/JAD-151104>
- Thakor, N. V. & Tong, S. (2004). Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. In *Annual Review of Biomedical Engineering* (6). <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.5.040202.121601>
- Toledano, M. & Pittock, S. J. (2015). Autoimmune epilepsy. *Seminars in Neurology*, 35(3), 245–258. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552625>
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42(SUPPL. 3), 8–12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042Suppl.3008.x>
- Tripathi, S., Cote, R. H. & Vashisth, H. (2023). Coupling of conformational dynamics and inhibitor binding in the phosphodiesterase-5 family. *Protein Science*, 32(8). <https://doi.org/10.1002/pro.4720>
- Turner, J. M., Russo, F., Deprest, J., Mol, B. W. & Kumar, S. (2022). Phosphodiesterase-5 inhibitors in pregnancy: Systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal safety and clinical outcomes. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (129, Issue 11). <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17163>
- Turski, L., Cavalheiro, E. A., Calderazzo-Filho, L. S., Bortolotto, Z. A., Klockgether, T., Ikonomidou, C. & Turski, W. A. (1989). The basal ganglia, the deep prepyriform cortex, and seizure spread: Bicuculline is anticonvulsant in the rat striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(5). <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1694>

- Turski, W. A., Cavalheiro, E. A., Calderazzo-Filho, L. S., Kleinrok, Z., Czuczwar, S. J. & Turski, L. (1985). Injections of picrotoxin and bicuculline into the amygdaloid complex of the rat: An electroencephalographic, behavioural and morphological analysis. *Neuroscience*, 14(1). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90162-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90162-9)
- Unal, N., Akdogan, I., Adiguzel, E., Ozdemir, B. & Tufan, A. C. (2003). Effect of penicillin-induced epilepsy seizure on the volume of hippocampus stratum pyramidalis in rat. *Neuroscience Research Communications*, 33(3). <https://doi.org/10.1002/nrc.10097>
- van den Pol, A. N. (2012). Neuropeptide Transmission in Brain Circuits. In *Neuron* (76, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.014>
- van Luijckelaar, G. & van Oijen, G. (2020). Establishing Drug Effects on Electrographic Activity in a Genetic Absence Epilepsy Model: Advances and Pitfalls. In *Frontiers in Pharmacology* (11). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00395>
- Van Nieuwenhuysse, B., Raedt, R., Delbeke, J., Wadman, W. J., Boon, P. & Vonck, K. (2015). In search of optimal DBS paradigms to treat epilepsy: Bilateral versus unilateral hippocampal stimulation in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Brain Stimulation*, 8(2). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.016>
- Vannemreddy, P., Stone, J. L. & Slavin, K. V. (2012). Frederic Gibbs and his contributions to epilepsy surgery and electroencephalography. *Neurosurgery*, 70(3). <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182351699>
- Vera-González, A. (2022). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In *Epilepsy*. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology>
- Veizani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I., Sander, J. W. & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. In *Acta Neuropathologica* (131, Issue 2, pp. 211–234). <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>
- Vicedomini, J. P. & Nadler, J. V. (1987). A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Experimental Neurology*, 96(3). [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90229-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90229-9)
- Vincent, S. R. (2010). Nitric oxide neurons and neurotransmission. In *Progress in Neurobiology* (90, Issue 2, pp. 246–255). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.007>
- Volkova, K., Lebedev, M. A., Kaplan, A. & Ossadtchi, A. (2019). Decoding Movement From Electrographic Activity: A Review. In *Frontiers in Neuroinformatics* (13). <https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00074>
- Voronina, T. A., Stoiko, M. I., Nerobkova, L. N., Avakian, G. N. & Kraineva, V. A. (2002). [Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy]. *Eksp.Klin.Farmakol.*, 65(1).
- Wallace, B. E., Wagner, A. K., Wagner, E. P. & McDevitt, J. T. (2001). A history and review of quantitative electroencephalography in traumatic brain injury. In *Journal of Head Trauma Rehabilitation* (16, Issue 2). <https://doi.org/10.1097/00001199-200104000-00006>
- Wang, C., Khurana, D. S., Kothare, S. V., Legido, A., Harrison, G., Carvalho, K. S. & Valencia, I. (2010). Significance of interictal occipital epileptiform discharges in children. *Epileptic Disorders*, 12(1). <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0296>
- Wang, Z., Jiang, X., Zhang, X., Tian, G., Yang, R., Wu, J., Zou, X., Liu, Z., Yang, X., Wu, C., Shi, J., Li, J., Suo, J., Wang, Y., Zhang, R., Xu, Z., Gong, X., He, Y., Zhu, W., ... Shen, J. (2019). Pharmacokinetics-Driven Optimization of 4(3 H)-Pyrimidinones as Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Leading to TPN171, a Clinical Candidate for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(10). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00123>

- Whissell, P. D., Lecker, I., Wang, D. S., Yu, J. & Orser, B. A. (2015). Altered expression of δ gABAA receptors in health and disease. In *Neuropharmacology* (88, pp. 24–35). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.08.003>
- Williams, C. A. & Battaglia, A. (2013). Molecular biology of epilepsy genes. In *Experimental Neurology* (244). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.12.001>
- Wirth, A., Holst, K. & Ponimaskin, E. (2017). How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons. In *Progress in Neurobiology* (151). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.007>
- Wojtal, K., Gniatkowska-Nowakowska, A. & Czuczwar, S. J. (2003). Is nitric oxide involved in the anticonvulsant action of antiepileptic drugs? In *Polish Journal of Pharmacology* (55, Issue 4).
- Wu, C.-P., Lusvardi, S., Tseng, P.-J., Hsiao, S.-H., Huang, Y.-H., Hung, T.-H. & Ambudkar, S. V. (2020). MY-5445, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, resensitizes ABCG2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to cytotoxic anticancer drugs. In *Am J Cancer Res* (10, Issue 1).
- Xu, B., Qin, Y., Li, D., Cai, N., Wu, J., Jiang, L., Jie, L., Zhou, Z., Xu, J. & Wang, H. (2020). Inhibition of PDE4 protects neurons against oxygen-glucose deprivation-induced endoplasmic reticulum stress through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway. *Redox Biology*, 28. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101342>
- Xu, L., Sun, L., Su, P., Ma, T., Yu, Y., Liu, H. & Huang, X. (2022). Identification of Potential Inhibitors of PDE5 based on Structure-based Virtual Screening Approaches. *Current Computer-Aided Drug Design*, 19(3). <https://doi.org/10.2174/1573409919666221208143327>
- Yang In Kim, Peacock, W. J. & Dudek, F. E. (1993). Properties and synaptic mechanisms of bicuculline-induced epileptiform bursts in neocortical slices from children with intractable epilepsy. *Journal of Neurophysiology*, 70(5). <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.5.1759>
- Yaşar, F. & Demirel Gökalep, Z. (2023). İkonografik Çözümleme Bağlamında Floransa Biblioteca Medicea Lorenziana Plut. 6.23 ve Paris Bibliothèque National de France Grec 74 El Yazmalarındaki Epilepsi Hastalarının İyileştirilmesi Mucizesi Sahneleri*. *Art-Sanat*, 0(20), 735–761. <https://doi.org/10.26650/artsanat.2023.20.1288365>
- Yildirim, M., Ayyildiz, M. & Agar, E. (2010). Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure*, 19(2). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.12.005>
- Zamalloa, T., Bailey, C. P. & Pineda, J. (2009). Glutamate-induced post-activation inhibition of locus coeruleus neurons is mediated by AMPA/kainate receptors and sodium-dependent potassium currents. *British Journal of Pharmacology*, 156(4), 649–661. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00004.x>
- Zhang, L., Liang, S., Zhang, G., Liu, Z., Lv, H., Fang, F., Wang, Y., Zhang, S. & Kang, X. (2014). Seizure control of current shunt on rats with temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086477>
- Zuccarello, E., Acquarone, E., Calcagno, E., Argyrousi, E. K., Deng, S. X., Landry, D. W., Arancio, O. & Fiorito, J. (2020). Development of novel phosphodiesterase 5 inhibitors for the therapy of Alzheimer's disease. In *Biochemical Pharmacology* (176). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113818>