

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN VE PENTİLENTETRAZOL (PTZ) İLE
İNDÜKLENMİŞ EPİLEPSİ MODELİNDE LASİDİPİNİN
ANTİKONVÜLSAN ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

AYÇA YAVUZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayhan Çetinkaya

BOLU, Kasım - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ayça YAVUZ tarafından hazırlanan “**Deneyisel Olarak Penisilin ve Pentilentetrazol (PTZ) ile İndüklenmiş Epilepsi Modelinde Lasidipinin Antikonvülsan Etkisi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 23/11/2023

Jüri Üyeleri

Danışman

Doç. Dr. Ayhan Çetinkaya

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İmza

.....

Üye

Prof. Dr. Şerif Demir

Düzce Üniversitesi

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem Torun

Bolu Abant İzzet Baysal 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 Kurallarına 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 %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan Karar no: 2023/11 sayısı ile etik izin alınmıştır.



AYÇA YAVUZ

ÖZET

DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN VE PENTİLENTETRAZOL (PTZ) İLE İNDÜKLENMİŞ EPİLEPSİ MODELİNDE LASİDİPİNİN ANTİKONVÜLSAN ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYÇA YAVUZ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, KASIM - 2023

XII + 73 SAYFA

Bu çalışmanın amacı, kalsiyum kanal blokleri lasidipinin (LAS), penisilin (PEN) ve pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen deneysel epilepsi modeli üzerinde olası antikonvülsan etkilerini araştırmaktır. Çalışmada 2-4 aylık, 200-250 gram ağırlığında 63 adet Wistar albino erkek sıçan; kontrol (salin), kontrol (PTZ), PTZ+diazepam (DİA), PTZ+LAS, PTZ+LAS+DİA, kontrol (PEN), PEN+DİA, PEN+LAS ve PEN+LAS+DİA (n:7) 9 gruba ayrıldı. Pozitif kontrol gruplarına 5 mg/kg DİA (ip.), deney grubuna 4 mg/kg LAS (0,1 ml, ip.) uygulandı. PTZ gruplarına 50 mg/kg PTZ (ip.) uygulanarak video kayıtları alındı. PEN gruplarına 500 IU, 2,5 µl, icv. PEN uygulanarak EKoG ölçümü yapıldı. Grupların miyoklonik jerk ve jeneralize tonik-klonik nöbet latensi, kontrol grubuna göre yüksekken, jeneralize tonik-klonik nöbet süresi ve nöbet evreleri bakımından anlamlı düşüktü. LAS grubuna ait latens ortalaması kontrol grubuna göre daha anlamlı ve yüksek olduğu saptandı. Diken dalga genliklerinde DİA grubu, ortalama diken dalga sıklığında isr DİA ve LAS grupları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Değerlendirmelere göre göre lasidipinin, PEN ve PTZ ile oluşturulan epilepsi üzerine antikonvülsan etki göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Kalsiyum Kanalları, Epilepsi, Antiepileptik İlaç, Dihidropüridin

ABSTRACT

ANTİCONVULSANT EFFECT OF LASİDİPİNE İN A MODEL OF EPİLEPSY EXPERİMENTALLY INDUCED BY PENİCİLLİN AND PENTİLENTETRAZOLE (PTZ)

MSC THESIS

AYCA YAVUZ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF PHYSİOLOGY

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR., AYHAN CETINKAYA)

BOLU, NOVEMBER 2023

XII + 73 PAGES

The aim of this study was to investigate the possible anticonvulsant effects of calcium channel blocker lasidipine (LAS) on an experimental epilepsy model induced by penicillin (PEN) and pentylenetetrazole (PTZ). In this study, 63 male Wistar albino rats aged 2-4 months and weighing 200-250 grams divided into 9 groups: control (saline), control (PTZ), PTZ+diazepam (DIA), PTZ+LAS, PTZ+LAS+DIA, control (PEN), PEN+DIA, PEN+LAS and PEN+LAS+DIA (n:7). Positive control groups received 5 mg/kg DIA (ip.) and the experimental group received 4 mg/kg LAS (0.1 ml, i.p.). For epileptiform activity, rats injected with PTZ 50 mg/kg (i.p.) and video recordings taken. For epileptiform activity in PEN model, 500 IU, 2.5 µl, icv PEN administered and electrocorticography measured. Myoclonic jerk and generalised tonic-clonic seizure latencies of the groups were higher than those of the control group, while generalised tonic-clonic seizure duration and seizure stages were significantly lower. The mean latency of the LAS group was found to be higher and more significant than the control group. Spike wave amplitudes in the LAS group and mean spike wave frequency in the LAS and LAS groups were significantly lower than the control group. According to the evaluations, lasidipine showed anticonvulsant effect on epilepsy induced by PEN and PTZ.

KEYWORDS: Calcium Channels, Epilepsy, Antiepileptic drug, Dihydropuridine

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	III
ETİK BEYAN.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ	X
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	XI
TEŞEKKÜR.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epilepsi	3
2.1.1 Epilepsinin Tarihsel Gelişimi	3
2.1.2 Epilepsi ve Nöbet.....	4
2.1.3 Epilepsi Etiyolojisi	8
2.1.4 Epilepsi Patofizyolojisi.....	10
2.1.5 Epilepsi Tedavi Yöntemleri.....	12
2.1.6 Antiepileptik İlaçlar	13
2.1.7 Deneysel Epilepsi Modelleri	13
2.1.8 Kalsiyum ve Epilepsi.....	17
2.1.9 Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanalları (VGKK)	19
2.1.10 Kalsiyum Kanal Blokerleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Çalışma Gruplarına Uygulanan İşlemler	32
3.1.1 Çalışma Gruplarında Kullanılan Ajanlar	32
3.2 Penisilin ile İndüklenen Nöbet Modeli ve Elektrokortikogram (EKG) Kaydı	33
3.3 PTZ Deney Gruplarının Video Kaydının Alınması ve Analizi	34
3.3.1 Çalışma Gruplarının Davranışsal Skorlaması.....	35
3.4 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1 Elektrokortikografik Bulgular	37
4.1.1 İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Zamanı	37
4.1.2 Lasipidin Kullanımının Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi	38
4.1.3 LAS Uygulamasının Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi	41

4.2 Davranış Parametreleri	46
4.2.1 Nöbet Evresi	46
4.2.2 Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Süresi	49
4.2.3 Ölüm Durumu.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKÇA	59



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. ILAE 2017 Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırması	8
Şekil 2.2. Deneysel epilepsi modelleri.....	15
Şekil 3.1. Penisilin ile indüklenen deneysel epilepsi modeli zaman çizelgesi...	34
Şekil 3.2. PTZ ile indüklenen deneysel epilepsi grupları zaman çizelgesi ...	36
Şekil 4.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı.	38
Şekil 4.2. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı değerleri.....	41
Şekil 4.3. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği değerleri	44
Şekil 4.4. KONT grubuna ait EKG kesiti	44
Şekil 4.5. DZM grubuna ait EKG kesiti	45
Şekil 4.6. LAS grubuna ait EKG kesiti.....	45
Şekil 4.7. DZM+LAS grubuna ait EKG kesiti.....	46
Şekil 4.8. Nöbet evreleri	47
Şekil 4.9. İlk myoklonik sarsıntıya kadar geçen süre	48
Şekil 4.10. İlk jeneralize tonik-klonik nöbete kadar geçen süre	49
Şekil 4.11. Jeneralize tonik-klonik nöbet süresi	50

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Ca^{2+} kanal tiplerinin alt birim kompozisyonu ve fonksiyonu.....	23
Tablo 2.2. Epilepsinin patolojik sürecinde voltaja geçişli kalsiyum kanallarının	25
Tablo 3.1. Çalışma grupları ve uygulanan ajanlar.	33
Tablo 3.2. Modifiye Racine davranış skorlama tablosu.....	35
Tablo 4.1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	37
Tablo 4.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait p değeri	40
Tablo 4.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait p değeri	43
Tablo 4.4. PTZ gruplarına ait ilk nöbet evresi; ortalama, SD ve min-max değerleri	46
Tablo 4.5. PTZ gruplarına ait ilk myoklonik jerk başlama süresi ortalama, SD ve min-max değerleri	47
Tablo 4.6. PTZ gruplarına ait ilk jeneralize tonik klonik nöbete kadar geçen süre; ortalama, SD ve min-max değerleri	48
Tablo 4.7. PTZ gruplarına ait ilk jeneralize tonik klonik nöbet süresi; ortalama, SD ve min-max değerleri	49

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AEİ:	Antiepileptik ilaç
AMPA:	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit
AV:	Atriyoventriküler
BZD:	Benzodiazepinler
DHP:	Dihidropiridin
DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
EEG:	Elektroensefalografi
EKoG:	Elektrokotikoogram
GABA:	Gama Aminobütirik Asit
ILAE:	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
İEAB:	İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Zamanı
KA:	Kainik Asit
KBP:	Kalsiyum Bağlayıcı Protein
KBZ:	Karbamazepin
MES:	Maksimal Elektroşok
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA:	N-metil D-aspartatı
PAA:	Fenilalkilaminler
PKD:	Paroksizmal Depolarize Edici Kayma
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PHT:	Fenitoin
PTZ:	Pentilentetrazol
RyR:	Ryanodin reseptörü
SA:	Sinoatriyal
SE:	Status Epileptikus
SD:	Serbestlik Derecesi
TLE:	Temporal Lob Epilepsi
VGKK:	Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanalları

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bana her zaman yol gösteren, bilgi ve deneyimiyle desteğini hiç esirgemeyen, saygıdeğer tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA'ya öncelikle teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimimde katkıları olan Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Aydın HİM, Doç. Dr. Erkan KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN'a teşekkür ederim.

Gönülden desteği ve teşvikleriyle gelişimime büyük katkı sağlayan, katkılarına her zaman ihtiyaç duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Bahriye HORASANLI, Doç. Dr. Merve AYDIN TERZİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Esra ŞUMLU, Arş. Gör. Kaniye Zeynep ÇALIŞKAN SAK'a, teşekkür ederim. Tez sürecimde verdiği desteklerden dolayı başta saygıdeğer dekan hocam Sayın Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN olmak üzere KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına teşekkür ederim.

Çalışma hayatımdaki en büyük destekçim, yol arkadaşım Arş. Gör. Ayşe Nihal YURTTAŞ'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarımı yürüttüğüm Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkürlerimi sunuyorum.

Akademik hayatım boyunca her zaman yanımda olan, destekleyen canım arkadaşlarım; Eymen DOĞRUSEVER, Gülcenur TURGUT, Ezgi ÇETİN, Esmehan BAKIR, Şeyma DİLEK, Elif SAĞLIK ve Ayça GÖNÜL'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında arkamda gücünü hisettiğim, bana yol gösteren ve üzerimde emeği olan YAVUZ ailesinin tüm üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir (2023-TYL-6.12.56-0008)

1. GİRİŞ

Epilepsi; tekrarlayan nöbetlerle karakterize, insan yaşamını mental ve fiziksel olarak olumsuz etkileyen en yaygın sinir sistemi hastalıklarından birisidir (1). Epilepsi sadece bir hastalık değil, aynı zamanda genetik faktörler, travmatik beyin hasarı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, inme veya beyin tümörleri dahil yapısal beyin lezyonlarının neden olduğu semptomatik bir durumdur. Ayrıntılı araştırmalara rağmen hastaların yaklaşık %65'inde altta yatan etioloji bulunamamaktadır (2). Epileptik nöbetlerin çoğu kortikal ve hipokampal yapılarda ortaya çıkan deşarjlarla oluşur (3). Beynin belirli bölgelerindeki uyarıcı ve baskılayıcı kontrol sistemleri arasındaki dengenin bozulması epilepsi gelişimine yol açabilmektedir (4). Nöbetler, merkezi sinir sistemi ile ilgili diğer problemler (ağrı, anksiyete, depresyon, bunama ve inme dahil) gibi, uyarıcı ve inhibe edici nöronal fonksiyonlar arasında değişen bir denge ile karakterize olduğu bilinmektedir (5). Nöbetlerin patofizyolojisi daha fazla açıklama gerektirse de mekanizmalardan birinin zarın iyon kanalları yoluyla geçirgenliğinin bozulması olduğu kabul edilmektedir (6,7).

Nöronların depolarizasyonu, Ca^{2+} iyonlarının, presinaptik voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarından hücreye girmesine neden olmakta ve hücre içi Ca^{2+} 'deki artış, daha fazla Ca^{2+} iyonunun salınmasını sağlamaktadır. Bu durum özellikle glutamat olmak üzere, uyarıcı nörotransmitterlerin salınmasına yol açmaktadır. Postsinaptik eksitator amino asit kanallarından ve postsinaptik voltaja bağlı kanallardan hücreye geçiş sağlamaktadır. Glutamat, kimyasal olarak kapılı iyon kanallarını, özellikle N-metil D-aspartatı (NMDA) uyararak, voltaja bağlı Ca^{2+} kanalının açılması, Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının hücreye girmesine izin verir. Na^+ iyonlarının neden olduğu depolarizasyon ile daha fazla Ca^{2+} iyonları hücreye girer. Büyük miktarlarda Ca^{2+} iyonlarının hücrelere girişinin, nöbetler sırasında meydana gelen nöronal ateşlemeyi tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca nöbetler sırasında hücre dışı Ca^{2+} 'nin azaldığı ve hücre içi Ca^{2+} 'nin arttığı gösterilmiştir (8). Nöronal hücre içi kalsiyum artışı, nöbet aktivitesinin tetiklenmesinde ve yayılmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (9).

Epilepsinin tedavi yöntemlerinde, nöbetlerin sonlandırılması veya nöbet sayısının azaltılmasını amaçlanmaktadır. Birkaç başarılı anti epileptik ilaçların mevcudiyetine rağmen, bazı antiepileptik ilaçlar (AEİ) toksisite ve klinik olarak ciddi ilaç etkileşimlerine neden

olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, etkinliği ve tolere edilebilirliği daha iyi olan yeni ilaçlara hala ihtiyaç vardır (10,11).

Günümüzde, tedavi gerektiren sık nöbet geçiren epilepsi hastası olan yaklaşık 50 milyon insan vardır ve bu hastaların yaklaşık %30'u bilinen tüm AEİ'lara dirençlidir (12). Ayrıca antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etki profilleri oldukça geniştir. Bu nedenle, daha etkili ve yan etki profilleri düşük AEİ'lar bulma ve epilepsinin mekanizmalarını aydınlatma çabaları günümüzde de devam etmektedir (13).

Deneysel hayvanlar ile epilepsi modelleri, normal ve anormal beyin fonksiyonunun altında yatan nöronal mekanizmaları incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır (14). Genetik ve kimyasal ajanlar kullanılarak ve insanlarda farklı epilepsi tiplerine benzer bir görünüme sahip lezyonlar oluşturan bir dizi farklı deneysel model geliştirilmiştir (15). Penisilin, spesifik bir gama-aminobütirik asit (GABA)_A reseptör antagonisti olan bikukuline yapısal benzerliği nedeniyle GABA reseptörlerini inhibe ederek kortikal dokulardaki uyarma-inhibisyon dengesini değiştirir ve böylece ritmik epileptiform deşarjlara yol açar (16). GABA_A antagonisti PTZ'nin sistemik enjeksiyonu ise birincil jeneralize nöbetlere neden olur. PTZ, küçük dozlarda absans nöbet modeli olarak, daha yüksek dozlarda ise konvülsif nöbetler oluşturulmak için kullanılmıştır (17).

Epilepsinin hücresel mekanizmalarını inceleyen araştırmalar, hipersenkroni mekanizmalarını anlamaya, hücresel ve ağ uyarılabilirliğini değerlendirmeye odaklanmıştır (18). Pentilentetrazol ile indüklenen deneysel epilepsi modellerinde yaygın olarak kullanılan değerlendirme yöntemi Racine skalasıdır. Günümüzde Racine skalası sıklıkla nöbetler ve epilepsi için diğer birçok modele uygulanmaktadır (17). Buna karşın elektrokortikografi (EKG), nöbet sıklığı ve süresinin duyarlı ve güvenilir bir şekilde ölçülmesine izin verir ve iktal davranışsal çıktıdan bağımsızdır, antiepileptik etkileri tespit etmek için gereken genişletilmiş incelemeler için uygun bir yöntemdir. Etiyolojik olarak ilgili epilepsi modellerini, EKG izlemeyi ve kronik tedavileri birleştiren bir yaklaşımdır (19).

Bu tez çalışmasında Penisilin ve PTZ ile indüklenen deneysel epilepsili sıçanlarda kalsiyum kanal blokörü olan Lasidipinin antikonvülsan etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Epilepsi her ne kadar Hipokrat tarafından beynin doğal bir süreci olarak anlamlandırılrsa da eski çağ tanımlamalarında doğa üstü güçler aracılığıyla meydana geldiği düşünülürdü bu yüzden de “Bilinmeyen güçler tarafından oluşan kasılmalar” anlamını taşıyan Yunanca kökenine sahip bir kelimeden türetilmiştir (20). Tarihte insanlığın epilepsiye karşı benimsediği görüş, zamanla önemli ölçüde gelişmiştir. Hastalığı olan bireylerin ilk tasvirleri oldukça ilginçtir. Bunlardan ilki MÖ 2000 yıllarına dayanan bir Mezopotamya metninden gelmektedir. Metnin yazarı, muhtemelen sara nöbeti geçirmekte olan bir hastayı anlatırken “hastanın gözleri fal taşı gibi açık, elleri ve ayakları gergin ve bilinç kaybı mevcuttu” diyerek bahsetmiştir. Yerli bir Akad dilinde yazan yazar, basit bir nedene atıfta bulunarak “günahın eli” olarak tasvir etmiştir (21).

Epilepsinin etiyolojisinin günah veya kötülükle eşanlamli olduğu algısı, tarihin büyük bölümünde devam etmiştir. MÖ 1790 tarihli Hammurabi Yasası, satın alınan ve daha sonra, muhtemelen hastalığın nedenine yönelik korku nedeniyle sara nöbetleri geçirdiği anlaşılan köleler için bir "iade maddesi" olarak görülmekteydi. Epilepsinin etiyolojisinin ilahi değil fizyolojik olduğuna dair modern görüşün kökeni büyük ölçüde MÖ 400'de yayınlanan Kutsal Hastalık Üzerine (On the Sacred Disease) kitabına kadar sürer. Yaygın olarak Batı tıbbının babası olarak kabul edilen Kos'lu Hipokrat'ın bir ürünü olan Kutsal Hastalık Üzerine kitabı, o dönemde epilepsinin nedeninin ruhsal olduğu yönündeki yaygın inanca karşı çıkarak etiyolojisinin diğer herhangi bir hastalık gibi fizyolojik ilkelere dayandığını göstermiştir (22). İlahi nedenlere karşı fizyolojik nedenlere ilişkin tartışma, 18. yüzyılın Aydınlanma dönemine kadar, Avrupa'daki tıp camiasının ilahi müdahalenin epilepsi ile herhangi bir ilgisi olduğu fikrine neredeyse tamamen aynı fikirde olduğu zamana kadar 2 bin yıl daha devam etmiştir (23,24). Epilepsi, 19. yüzyılın sonlarında John Hughlings Jackson tarafından vakaların ayrıntılı olarak incelenmesiyle daha iyi anlaşılmaya başlandı. Jackson, yaptığı gözlemler sonucu, epilepsiyi "sinir dokusunun ara sıra, aşırı ve düzensiz deşarjı" olarak tanımlamıştır. Jackson daha sonra "Bu deşarjlar herhangi bir derecede, herhangi bir yaşta, herhangi bir hasta durumunda meydana gelebilir ve sayısız koşulda gelişebilir" sonucuna varmıştır (20). 19. yüzyılın sonları aynı zamanda elektroensefalografinin (EEG) de ilgi görmeye başladığı

dönemdir. 1870 yılında nörofizyolog Gustav Fritsch ve psikiyatrist Edvard Hitzig elektrik stimülasyonu ile bir köpekte nöbet geçirmeyi başardılar (25). 1890'da EEG'nin öncülerinden biri olan Adolf Beck, ünlü tezi "Investigations into the Physiology of the Brain"i yazdı. Köpeklerde ve tavşanlarda elektriksel beyin stimülasyonu üzerinde çalıştı ve beyin vücudun elektriksel aktivitesi üzerinde "önceliği" olduğunu savundu. Bir galvanometre kullanarak, köpeklerin ve tavşanların beyinlerinde, solunum ve kalp atışıyla asenkron olan sürekli elektrik aktivitesi buldu. Ayrıca, o zamana kadar çok fazla tahmin edilen sinir iletim hızlarını da ölçmüştür (26).

20. yüzyılın çoğu, özellikle EEG geliştirmeye yönelik araştırmalara odaklandı. 1912'de Pavel Yurevich Kaufman ve Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky, deneysel olarak indüklenen nöbetler sırasında beyindeki elektriksel değişiklikleri fark ettiler. Epileptik atakları EEG'deki anormal elektrik deşarjlarıyla ilişkilendiren ilk kişiler onlardı (27). 1924'te Alman psikiyatrist Hans Berger insan beynindeki nöral salınımları göstermeyi ve elektroensefalografi terimini ilk kullanan kişidir. 1926'dan 1929'a kadar Berger, çift bobinli bir galvanometre kullanarak alfa dalgalarının iyi bir EEG kaydını oluşturmayı başardı (28). Son olarak, görüntüleme yöntemlerinin icadı, semptomatik epilepsi tanısını önemli ölçüde kolaylaştırdı. Bu, 1970'lerde beyin bilgisayarlı tomografisini, 1980'lerde beyin manyetik rezonans görüntülemesini ve 20. yüzyılın sonlarına doğru PET taramasını içerir (29).

2.1.2 Epilepsi ve Nöbet

2.1.2.1 Epilepsi ve Nöbetin Tanımlaması

Epilepsi, herhangi bir ani merkezi sinir sistemi hasarından ve nöbet tekrarının nörofizyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarından bağımsız olarak, sürekli (yani ısrarlı) nöbet üretme eğilimi ile karakterize kronik bir beyin bozukluğudur. Epilepsi, her biri altta yatan beyin işlev bozukluğunu yansıtan çok sayıda nedene sahiptir. Geri dönüşlü bir olayla (örneğin ateş, hipoglisemi) tetiklenen bir nöbet, kronik bir durum değilse kısa süreli ikincil bir durum olduğu için epilepsi tanımına girmez (30). "Epileptik sendrom", benzer nöbet tipleri, başlangıç yaşı, EEG bulguları, tetikleyiciler, genetik, doğal seyir, prognoz ve AEİ'lere yanıt ile kalıcı bir klinik özellik grubunu ifade eder (31).

Nöbet, "beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı belirti veya semptomların geçici bir oluşumu" olarak tanımlanır (32). Spesifik "nöbet" teriminden

kaçınılmalıdır (31). Nöbet şu anda beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı belirti veya semptomların geçici bir oluşumu olarak tanımlanmaktadır (33).

Epilepsi yılda 100.000 nüfus başına yaklaşık 50 yeni vaka ile en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir (34). Nüfusun yaklaşık %1'i epilepsiden muzdariptir ve hastaların yaklaşık üçte birinde dirençli epilepsi vardır (yani uygun şekilde seçilmiş iki veya daha fazla AEİ veya diğer tedavilerle kontrol altına alınamayan nöbetler). Epilepsinin yaklaşık %75'i çocukluk döneminde başlar. Bu, gelişmekte olan beynin nöbetlere karşı artan duyarlılığını yansıtır (31).

2.1.2.2 Epilepsi ve Nöbetin Sınıflandırılması

Bir olayın nöbet özelliklerine sahip olduğunu ve nöbetlerin birçok taklitçisinden biri olmadığını belirlemek klinisyenin ilk görevidir (35). Bir sonraki adım ise nöbet tipine sınıflandırılmasıdır. Epilepsi sınıflandırması, epilepsili hastaların değerlendirilmesinde önemli bir klinik araçtır. Bu sınıflandırma birkaç amaca hizmet eder: hastanın nöbet tipini, bireyin sahip olma olasılığı daha yüksek olan diğer nöbet tiplerini, potansiyel nöbet tetikleyicilerini ve genel prognozu anlamak için bir çerçeve sağlar. Sınıflandırma ayrıca öğrenme güçlüğü, zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu gibi psikiyatrik özellikler ve epilepside ani beklenmedik ölüm gibi ölüm riski dahil olmak üzere komorbidite riskleri hakkında bilgi sağlar (36).

2017 ILAE (Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği) nöbet tipi sınıflandırmasının temel ilkesi 1981 sınıflandırmasına dayanmaktadır ve ilk kez nöbetleri fokal ve jeneralize nöbetler olarak ayırmıştır (37). Neonatal nöbetlerin sadece fokal olduğu gösterilmiştir, bu nedenle başlangıçta fokal ve jeneralize arasında ayırım yapmak gerekli değildir (38). Bununla birlikte, bazı nadir durumlarda, nöbetler, doğuştan metabolizma bozukluğunda olduğu gibi, spastik veya miyoklonik nöbetler gibi iki taraflı dağıtılan ağları hızla aktive edebilir. Kalıtsal erken bebek gelişimi ve epileptik ensefalopati ile bile, yenidoğan döneminde başlangıçta fokal veya asimetrik olan tonik nöbetler daha sonra bebeklikte yaygın hale gelebilir (39). 2017 ILAE sınıflandırmasındaki ikinci seviye, bilinç nöbetleri ve bilinç bozukluğu nöbetleri olarak ikiye ayrılır; ancak bu, yeni doğanlar için geçerli değildir çünkü bu yaş grubundaki farkındalık ve yanıt verme, güvenli ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirilemez (36).

Epilepsinin yeni sınıflandırılması, dört ana bileşenden oluşmaktadır; üçü sıralı yani, bileşen nöbet tipi, epilepsi tipi ve sonra epilepsi sendromu. Etiyolojiyi tanımlayan dördüncü

komponent, her bir aşamada kendini gösteren ortak bir aktivitedir. Belirlenen çerçeve epilepsinin farklı klinik ortamlarda sınıflandırılmasını sağlamak için tasarlanmıştır; bu, tanı koyan klinisyenin elindeki kaynaklara bağlı olarak hasta karakterizasyonunun her düzeyde mümkün olacağını ima etmektedir. Video kaydı, EEG, nörogörüntüleme, gen mutasyonları ve varsa otoimmün panel, epilepsi tipi veya epilepsi sendromunun sınıflandırılmasında kullanılacaktır (40).

Yeni sınıflandırmanın, sınıflandırmayı kullanan kişinin ihtiyaçlarına ve uzmanlığına bağlı olarak hem temel hem de genişletilmiş bir versiyonu vardır. Temel versiyon, genişletilmiş versiyonun daraltılmış bir şeklidir. Temel versiyonun genel pratisyen hekimler, pediatristler, nörolog olmayanlar ve genel nörologlar, hemşireler ve sağlık çalışanları için daha faydalı olması beklenirken, genişletilmiş versiyon nörofizyologlara ve araştırmacılara yardımcı olacaktır. Bu sınıflandırma çocukların yanı sıra yetişkinlerdeki nöbetler için de geçerlidir, yenidoğan nöbetleri hariç tutulur ki bunlar için ayrı bir sınıflandırma vardır. Bu sınıflandırma subklinik elektrografik nöbetleri sınıflandırmaya çalışmamaktadır (41).

2.1.2.2.1 Temel Sınıflandırma

Nöbetler başlangıca göre şu şekilde tanımlanır: fokal, jeneralize, bilinmeyen veya sınıflandırılmayan. "Fokal" eski terim olan "kısmi" ile eş anlamlıdır. "Jeneralize" terimi değiştirilmeden muhafaza edilmiştir. Jeneralize başlangıçlı nöbet, davranış ve EEG'ye göre nöbetin başlangıcında her iki hemisferin (potansiyel olarak asimetrik) aktive olduğu durumdur. "Bilinmeyen başlangıç" başlangıcın bilinmediği ancak diğer belirtileri bilinmekte olan durumlardır. "Sınıflandırılmamış" bir kategori olarak kalmaya devam etmektedir, ancak ek nöbet tipleri ve "bilinmeyen başlangıç" kategorisi eklendiğinde kullanım azalabilir. Çok az sayıda olay açıkça nöbettir ancak sınıflandırılmaz.

Fokal nöbetler isteğe bağlı olarak "bilinçli" veya "bilinç dışı" nöbetleri olarak sınıflandırılır. Bu terimler sırasıyla önceki "basit" ve "kompleks" terimleriyle eşleşir. Farkındalığın bozulması ve bilinç kaybı eş anlamlı değildir. Bir fokal nöbet sırasında herhangi bir zamanda farkındalık bozulursa, "farkındalık bozukluğu" dahil edilmelidir. Farkındalık bilinmiyorsa, nöbet tipi sınıflandırılırken bu sınıflandırma düzeyi atlanmalıdır. Temel sınıflandırmada, bir fokal nöbet için farkındalık düzeyinin değerlendirilmesinden sonraki adım, başlangıcın "motor" veya "motor olmayan" olarak tanımlanmasını gerektirir. Genişletilmiş sınıflandırma daha ayrıntılı alt bölümler içermektedir. İkincil olarak jeneralize

nöbetler artık "jeneralize" kelimesini jeneralize başlangıçlı nöbetlerle sınırlandırmak için "fokalden bilateral tonik-klonik nöbetlere" olarak adlandırılmaktadır. Jeneralize nöbetler sınıflandırılırken, çoğu jeneralize nöbette farkındalık bozulduğundan, "farkında" ve "farkındalığı bozulmuş" ifadeleri çıkarılmıştır. "Motor" veya "motor olmayan" tanımlaması da kullanılır. Genelleştirilmiş motor nöbetler ayrıca "tonik klonik" veya "diğer motor" olarak sınıflandırılabilir. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler de "tonik-klonik" veya "diğer motor" gibi sınıflandırılabilir (41).

2.1.2.2.2 Gelişmiş Sınıflandırma

Genişletilmiş sınıflandırma, yukarıda açıklanan temel sınıflandırmaya dayanmakta ve "motor" ve "motor olmayan" kategorilerini her üç nöbet başlangıcı türü (fokal, jeneralize ve bilinmeyen) altında genişletmektedir. Bir fokal motor nöbet, öncelikle nöbetin herhangi bir bölümünde farkındalığın bozulup bozulmadığına karar verilerek sınıflandırılır ve böylece fokal bozulmuş farkındalık nöbeti haline gelir. Farkındalığın bilinmediği veya değerlendirilemediği durumlarda (örneğin, kısa bir fokal atonik nöbet sırasında), farkındalıktan bahsedilmeyebilir. Bir sonraki sınıflandırma seviyesi, nihai olarak en belirgin belirti veya semptom olmasa bile, nöbetin ilk belirti veya semptomundan türetilir.

İlk belirti nöbet odağını veya ağını gösterir. Bir istisna, tüm nöbet sırasında davranış tutuklamasını baskın işaret olarak göstermesi gereken bir odak davranışı tutuklama nöbetidir, çünkü kısa davranış tutuklamasını belirlemek zordur (41).

Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması					
Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler		Fokal Başlangıçlı Nöbetler		Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler	
Motor	Non-Motor (Absans)	Motor Başlangıçlı	Non-Motor Başlangıçlı	Motor	Non-Motor
Tonik-Klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-Tonik-Tlonik Miyoklonik-Atonik Atonik Epileptik Spazmlar	Tipik Atipik Miyoklonik Göz Kapağı Miyoklonisi	Bilinç Açık Bozulmuş Farkındalık Bilinmeyen Farkındalık Otomatizma Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Bilinç Açık Bozulmuş farkındalık Bilinmeyen farkındalık Otonom Davranış bozukluğu Kognitif Emosyonel Duyusal	Tonik-Klonik Epileptik Spazm	Davranış Bozukluğu
Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik-Klonik		Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik-Klonik		Sınıflandırılmayan Nöbetler	

Şekil 2.1. ILAE 2017 (40) Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırması (*BioRender.com ile hazırlanmıştır.*)

2.1.3 Epilepsi Etiyolojisi

1989 ILAE sınıflandırması, epilepsinin etiyolojisini idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik gruplara ayırmıştır. Genel olarak idiyopatik epilepsinin kalıtsal olduğu, kriptojenik epilepsinin olası ancak belirlenemeyen bir nedeni olduğu ve semptomatik epilepsinin tanımlanabilir bir nedeni olduğu kabul edilir. Yeni organizasyon etiyojijiyi beş kategoriye ayırıyor: genetik, yapısal, metabolik, immünolojik ve idiyopatik. Bazı yapısal lezyonlar (tüberoskleroz, neoplazmalar) ve nörometabolik bozukluklar genetik mutasyonlardan kaynaklanır ve bu kategoriler birbirini dışlamaz. Ayrıca kalıtsal epilepsili hastalarda çevresel ve epigenetik faktörler de nöbetlere katkıda bulunabilir (42).

2.1.3.1 Genetik Etiyoloji

Genetik etiyoloji, bir bireyde epilepsiye neden olma üzerinde önemli etkisi olan patojenik bir varyantı (mutasyon) ifade eder (40). Epilepsinin genetik etiyolojisi çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan gen tam olarak bilinmemektedir.

Genlerin çoğunluğu fenotipik heterojenlik göstermekte ve sendromların çoğunluğu genetik heterojeniktir. Epilepsinin, çevresel katkısı olan veya olmayan birden fazla gen anlamına

gelen karmaşık kalıtım izlediği durumlarda, nedenselliğe katkıda bulunan ancak epilepsiye neden olmak için tek başına yeterli olmayan duyarlılık varyantları tanımlanabilir (43,44). Genetik etiolojide çevresel faktörler dışlanmaz. Çevresel faktörlerin nöbetlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir; örneğin, epilepsisi olan birçok kişi uykusuzluk, stres ve hastalık yaşadıklarında nöbet geçirmeye daha yatkındırlar (40).

2.1.3.2 Yapısal Etiyoloji

Yapısal etiyoloji, elektroklinik değerlendirmeler veya klinik bulgularla birlikte hastanın nöbetlerine neden olan nörogörüntülemeadaki anormal bir bulguyu ifade eder (45). Korteksi etkileyen herhangi bir yapısal lezyon nöbete ve epilepsiye neden olabilir. Bununla birlikte, nöbet semiyolojisi lezyonun türüne değil, lezyonun konumuna bağlı olacaktır (46). Yapısal epilepsi beyindeki her türlü lezyondan kaynaklanabilir. Lezyonlar doğum sırasında anoksi (beyne oksijen gitmemesi), herhangi bir nedenle kafa travması, enfeksiyonlar, kistler, beyin gelişimi anormallikleri, kalıtsal hastalıklar, dejeneratif bozukluklar (genellikle beyin hücrelerinin kaybıyla ilişkili ilerleyici ve kötüleşen durumlar), tümörler, felç ve zehirlenme nedeniyle olabilir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. Örneğin, sistiserkoz ve tüberkülozlar gelişmekte olan ülkelere epilepsinin en yaygın nedenleri arasındadır, ancak gelişmiş ülkelere minimum prevalansa sahiptir.

Lezyonlar eski bir sorunun kalıntısı olabilirken (rezidüel), diğerleri zaman içinde kötüleşebilir (progresif). Örneğin, bir trafik kazasında oluşan hasar kalıntı iken, bir beyin tümörünün neden olduğu hasar ilerleyicidir (47).

2.1.3.3 Metabolik Etiyoloji

Nöbet ve epilepsinin metabolik nedeni edinsel veya genetik (doğuştan) olabilir. Edinilmiş metabolik nöbetler, organ yetmezliği (örneğin, karaciğer, böbrek veya pankreas yetmezliği), beslenme yetersizlikleri, otoimmün nedenler (örneğin, tip 1 diyabet, otoimmün serebral folat eksikliği) veya ekzojen ilaçlar ve toksinlerden kaynaklanabilir (48). Bunların çoğu, örneğin hipoglisemi veya hiperammonemide olduğu gibi beyinde kalıcı hasara neden olmadıkça, akut nöbetlere (genellikle akut ensefalopati ile) neden olur. Eksojen toksinler arasında alkol, genç erişkinlerde nöbetlerin en yaygın nedenlerinden biridir (49). Alkol genellikle akut nöbetlerle (özellikle alkol yoksunluğu) ilişkilendirilmesine rağmen, doza bağımlı bir şekilde epilepsi ile de ilişkilidir. Bu ilişkinin mekanizması belirsizdir, ancak

doğrudan alkol tüketimi ile ilgili olmayabilir, bunun yerine travmatik beyin hasarı ve serebrovasküler hastalık gibi komorbiditelerle ilgili olabilir (50).

2.1.3.4 İmmünolojik Etiyoloji

Bağıışıklık sistemi, doğuştan gelen bağışıklık adı verilen spesifik olmayan bağışıklık yanıtı ve adaptif bağışıklık adı verilen patojene özgü bağışıklık yanıtı olarak ikiye ayrılır. Kanıtlar, interlökin-1 β , tümör nekroz faktörü- α ve dönüştürücü büyüme faktörü- β gibi belirli sitokinlerin salınması yoluyla doğuştan gelen bağışıklığın, hipokampal skleroz ve fokal kortikal displazi de dahil olmak üzere çeşitli patolojilerde epilepsinin gelişmesinde ve sürdürülmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (51). Bu nedenle, bu sitokinleri hedeflemek antiepileptik etkilere sahip olabilir (52).

Uyarlanabilir bağışıklığın kilit bir bileşeni, kendini tanıma (bağışıklık toleransı) ve kendini yabancı maddelerden ayırt etmektir. Adaptif bağışıklık, yönlendirilmiş hücre saldırısı (T-hücreleri tarafından) veya spesifik antikorların üretimi (B-hücreleri tarafından) yoluyla yabancı proteinlere verilen spesifik tepkilere dayanır. Bu sistemde bağışıklık toleransını korumaya yönelik önlemler başarısız olabilir ve otoimmüniteye yol açabilir (53). Otoimmün hastalıklar (esas olarak tip 1 diyabet, Graves hastalığı veya romatoid artrit) popülasyonun yaklaşık %3-5'inde görülür, ancak muhtemelen bağışıklık ayrıcalığına bağlı olarak beyinde nispeten nadirdir (yani beyine erişimi sınırlıdır). Nöbetlerin sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, çölyak hastalığı, Behçet ensefalopatisi ve Hashimoto ensefalopatisi gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (54). Vaskülitten metabolik dengesizliklere kadar uzanan bu ilişkilerin birçoğunun altında yatan mekanizmalar belirsizdir (52).

2.1.4 Epilepsi Patofizyolojisi

Nöbet, herhangi bir sayıda dışsal veya içsel tetikleyici faktör tarafından başlatılabilen ve kortikal bir nöronogial popülasyonun, aşırı hipersenkron deşarjı ile sonuçlanan ve beyinde lokalize veya yaygın bir şekilde ortaya çıkan durumsal bir klinik olaydır. Bu anormal aktivite, bir veya daha fazla beyin ağının normal işleyişini devralır ve 40'tan fazla tanınmış epileptik sendromu karakterize eden nöbetlerle sonuçlanır. Epilepsi, belirli bir süre boyunca, hatta sürekli olarak ortaya çıkan ve kendiliğinden oluşabilen tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur (55).

Kısmi ve jeneralize nöbetlerin mekanizmalarındaki farklılıklara rağmen, herhangi bir nöbeti inhibisyon ve eksitasyon arasındaki normal dengenin bozulması olarak görmek faydalıdır. Bu dengesizlik, yerel bölgeleri, çoklu beyin bölgelerini veya tüm beyni içerebilir. Tipik olarak artan uyarım ve azalan inhibisyonun bir kombinasyonunu yansıtır. Bununla birlikte, eksitasyon/inhibisyon dengesi değiştiğinde meydana gelen geleneksel nöbet kavramı yararlıdır, ancak fazla basitleştirilmiştir. Bir zamanlar tamamen inhibe edici olduğu düşünülen faktörlerin (örneğin, GABA sinaptik iletimi) aslında belirli koşullar altında uyarıcı olabileceği artık kabul edilmektedir. Ayrıca sinaptik depresyon, bazı normal beyin ritimleri için kritiktir ve ani deşarjlar gibi anormal ritmik aktiviteyi içerebilir (56).

Beyin bölgeleri, içsel zar özelliklerine, sinaptik organizasyona, hücre yoğunluğuna ve hücrel ara bağlantı modellerine dayalı olarak nöbetleri tetikleme eğilimleri bakımından farklılık gösterir. Hücre tipleri de aynı beyin bölgesi içinde bile uyarılabilirlik bakımından farklılık gösterir (57). Hipokampus ve neokorteks nöbetlere özellikle yatkındır. Düzenli katmanlı organizasyonu ve trisinaptik uyarıcı devreleri ile hipokampus, epileptik mekanizmaların elektrofizyolojik çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (58).

Epilepsiye yol açan genetik patoloji, hücrel seviyeden reseptör seviyesine ve anormal iyon kanalı fonksiyonuna kadar herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Aynı şekilde, edinilmiş beyin hasarı devre fonksiyonunu değiştirebilir. Gelişen beyin, çeşitli fizyolojik nedenlerle nöbetlere özellikle yatkındır (59). Normal olarak gelişen bir beyinde bile uyarıcı sinaptik fonksiyon, inhibe edici sinaptik fonksiyondan önce gelir ve uyarılma ve nöbet oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca yaşamın erken dönemlerinde nörotransmitter GABA inhibisyonundan çok uyarılmaya neden olur (60,61). Bu sonuçlar, çok genç beyinlerin neden özellikle nöbetlere eğilimli olduğunu kısmen açıklıyor. Ancak nöbetler gelişmekte olan beyinde yetişkin beynine göre daha az yapısal hasara neden olur (62).

Epilepsi sendromlarının genetik temeli ile ilgili yapılan son araştırmalarla yeni bilgilerde bir artış görülmüştür. Hem monogenik hem de poligenik mutasyonlar epilepsiye yol açabilir (63). Birçok epilepsi, epilepsinin altında yatan değişmiş hücrel uyarılabilirlik durumuna katkıda bulunan çoklu gen kusurları ile karmaşık bir genetik temele sahiptir (31).

Epilepsi ve nöbetlerin patofizyolojisi, birçok farklı nöbet bozukluğu türünü açıklayacak şekilde çeşitlilik göstermektedir. Bununla birlikte, epilepsiler arasındaki bir ortak nokta, nöbet aktivitesiyle sonuçlanabilecek sinaptik düzeyde uyarıcı (glutamaterjik

sinyal yoluyla) ve inhibitör (GABA_Aerjik sinyal yoluyla) sürücü arasındaki bozulmuş dengedir. İlk farmakolojik çalışmalar, GABA_A-reseptör antagonistlerinin ve glutamat-reseptör (NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) , kainat) agonistlerinin normal hayvanlarda nöbet aktivitesini ortaya çıkarabileceğini göstermiştir. Daha ileri çalışmalar, epilepsi hastalarından alınan EEG kayıtlarında yaygın olarak gözlenen interiktal sivri uçların, bireysel nöronlarda büyük bir depolarizasyon ve ardından gelen aksiyon potansiyeli ile ilişkili olduğunu gösterecektir. Kortikal dokunun laminar hücre katmanlarıyla son derece organize yapısı, normal nöronal işlem akışını kolaylaştırırken, aynı zamanda nöbet oluşumuna yol açabilecek anormal senkronize aktiviteye son derece duyarlı bir yapı sağlar. Normal koşullar altında, uyarıcı sinaptik aktivite inhibitör internöronlar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir; ancak genetik mutasyon, travma, anormal gelişim veya bir dizi başka faktör bu düzenlemeyi bozarak kortikal ağların hipereksitabil hale gelmesine neden olur (64).

Parsiyel epilepsiler klinik olarak parsiyel nöbet tiplerinden herhangi biri olarak ortaya çıkar ve epilepsi hastalarının ~%60'ını oluşturur. Parsiyel epilepsilerin etiyolojisi geniştir ve kortikal lezyonlar, tümörler, gelişimsel malformasyon veya travma veya inmeye bağlı akut kortikal hasarı içerir. Tıbbi gelişmeler hastaların önceki nesillerde ölümcül olabilecek daha şiddetli travmalardan sağ çıkmasına olanak tanıdıkça travma kaynaklı epilepsi daha büyük bir sorun haline gelmektedir. Genetik, kortikal malformasyonların veya tümör oluşumunun altında yatan kısmi epilepsilerde de rol oynayabilir (65). Buna karşılık, hastaların ~%40'ını oluşturan jeneralize epilepsilerin etiyolojisi genellikle genettir. Voltaj kapılı sodyum kanalları ve GABA_A reseptörleri dahil olmak üzere iyon kanallarındaki genetik mutasyonlar (veya kanalopatiler) birçok genel epilepsi için tanımlanmıştır ve tedavi stratejilerini yönlendirmeye yardımcı olmaktadır (64).

2.1.5 Epilepsi Tedavi Yöntemleri

Epilepsi, yılda 1.000 kişide 4 ila 10 arasında tahmini görülme sıklığına sahip bir nörolojik bozukluk ailesidir ve tedavi edilmediği takdirde ilerleyici olarak biliş ve işlev bozukluğu, beyin hasarı ve diğer nörolojik eksikliklerle ilişkilidir. Epilepsi tedavisinin temel dayanağı olan AEİ'ler nöbetlerin tatmin edici bir şekilde kontrol edilmesini veya tamamen ortadan kaldırılmasını sağlayabildiğinden, epilepsi hastaları birçok durumda normal ve rahatsız edici olmayan bir yaşantı sürdürebilirler (66).

2.1.6 Antiepileptik İlaçlar

Epileptik hastaların yaklaşık %75-80'inde geleneksel AEİ'lerin yardımıyla yeterli nöbet kontrolü sağlanabilmektedir. Karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, fenitoin ve valproat en sık kullanılan konvansiyonel antiepileptiklerdir (67). Hastaların %20-25'indeki terapötik başarısızlık, yeni AEİ'ler üzerinde yoğun araştırmaları teşvik etmiş ve şimdiye kadar dokuz tane geliştirilmiştir. Esas olarak geleneksel tedaviye zayıf yanıt veren hastalarda ek tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. Bunlar felbamat, gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, tiagabin, topiramat, vigabatrin ve zonisamiddir (68). AEİ'lerin çoğunluğu birden fazla etki mekanizmasına sahiptir. Deckers ve arkadaşları (69) bu mekanizmalara dayanarak AEİ'lerin bir sınıflandırmasını önermişlerdir. Birinci grup, tek tek nöronlarda sürekli tekrarlayan ateşlemeyi bloke eden antiepileptiklerden (örn: karbamazepin, gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramat, valproat) oluşur; bu etki esas olarak voltaja bağlı sodyum veya kalsiyum kanallarının bloke edilmesine bağlıdır. Bu ilaçlar jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetlere karşı etkilidir. İkinci grup, GABA aracılı inhibitör olayları artıran ilaçları içerir: benzodiazepinler, gabapentin, fenobarbital, tiagabin, topiramat, vigabatrin ve valproat. Bu ilaçlardan bazıları tüm nöbet tiplerinde (absans, jeneralize tonik klonik ve parsiyel nöbetler) kullanılabilir. Üçüncü grup pratikte bir ilaçtan oluşmaktadır. T tipi kalsiyum kanallarını bloke eden ve absanslara karşı aktif olan ethosuximide. Son kanıtlar zonisamidin de bir T-tipi kalsiyum kanalı inhibitörü olabileceğini göstermektedir (70). Aynı bir ilaç kategorisi de önerilebilir, bu AEİ'ler eksitator amino asitlerin (örn. glutamat) aracılık ettiği olayları azaltır ve şu anda üç antiepileptik bu kriterleri karşılamaktadır: felbamat, fenobarbital ve topiramat (69).

2.1.7 Deneyisel Epilepsi Modelleri

Epilepsi tedavisi için muhtemel terapötik ajanların belirlenmesi nöbet modellerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bromürler ve fenobarbital olmak üzere bazı erken dönem tedaviler dışında, klinik amaçlı kullanılan tüm ilaçların nöbet karşıtı aktivitesi, genellikle kemirgenlerde maksimal elektroşok (MES) ve subkutan pentilenetetrazol testleri ve elektriklerle tutuşturulmuş rat kullanılarak akut nöbet modelleri ile tanımlanmıştır. Fakat günümüze kadar elde edilen klinik bulgular, faydalı olsa da bu modellerin herhangi birinin ilaca dirençli nöbetleri olan hastaları etkili bir şekilde kontrol altına alacak tedavileri tanımlayamayacağını göstermektedir (71).

Akut modeller, kimyasal ajanların sistemik veya lokal olarak uygulanması veya elektriksel stimölasyon veya metabolik değişiklikler tarafından indüklenen geçici epileptiform aktiviteyi içerir. Öte yandan, kronik modeller genellikle yapısal yaralanma veya tekrarlayan elektrik stimölasyonu ile oluşturulur veya spontan genetik epilepsi modellerini içerir. Spontan nöbetlerin gözlemlendiği epilepsi modellerinin, epilepsiye yol açan tetikleyici olayları takiben birçok genin aktive olduğu akut ve gecikmiş nöronal hasarın yanı sıra plastisite süreçlerine izin verdiği için insan olaylarını iyi taklit ettiği düşünölmektedir (72).

Sonuç olarak, epileptik nöbetleri düzenleyen nörokimyasal, nörofizyolojik, hücresel ve moleküler mekanizmaları ortaya koymak üzere epileptik aktivitenin modellendiği ve farklı tedavilerin uygulandığı birçok deneysel model geliştirilmiştir. Ayrıca, bu modeller üzerinde yapılan çalışmalar, insan epilepsisindeki mekanizmaların benzerliklerinin araştırılmasında da yararlı olmuştur. Farklı hayvan modelleri, diğerlerinin yanı sıra penisilin ve kobalt gibi kimyasal konvülsif ajanlarla indüklenenler; kindling ve elektroşok gibi elektriksel stimölasyon modelleri ve odyojenik nöbetler veya Papio papio babun modeli gibi genetik modeller olarak sınıflandırılabilir (16).

Bu modeller, bu hastalığın kökeninde yer alan mekanizmaları doğru bir şekilde açıklamaya çalışmıştır; ancak bu kadar çok farklı epilepsi türünün var olmasının arkasındaki neden henüz bulunamamıştır. 1989 yılında Fisher, hastalarda kullanılan sınıflandırmaya benzer bir epileptojenik model sınıflandırması önermiştir: parsiyel epilepsi, tonik klonik konvülsiyonlar ve status epileptikus (SE) (16). 1989 yılında yapılan sınıflandırma genel kabul görmüş ve halihazırda da kullanılmaktadır. Yeni bulgulara dayanarak “ILAE” tarafından sınıflandırma güncellenmiştir. Bu konuda ILAE’nin 2017 yılında yayınladığı sınıflandırmayla birlikte birçok belirleyici faktörün yer almaktadır ve bu sayede epileptik nöbetler daha iyi farklılaşmıştır .

Basit Parsiyel	Akut • Topikal konvülzanlar - Penisilin, bikukulin vb. • Akut elektriksel uyarı • GABA kesilmesi (terki) • Neokorteks dilimleri	Kronik • Kortekse metal verilmesi - Alüminyum hidroksit, kobalt, çinko, demir vb. • Kriyojenik hasar • Gangliosit antikor verilmesi • Sistemik fokal epileptogenezis
Jeneralize tonik-klonik	• Genetik -Işığa duyarlı babunlar -Farede sesle oluşan nöbetler -Paytak fare modeli -Sıçan, gerbil ve drozofila • Maksimal elektrik şoku • Kimyasal konvülzanlar -Pentilentetrazol, penisilin vb. • Metabolik Düzensizlik -Hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarpi, üremi, yüksek temperatur, ilaç kesilmesi	
Kompleks Parsiyel	• Kainik asit, tetanos toksini • Fırtınalar alanına enjeksiyon • Tutuşma Beyin dilimleri	
Jeneralize absans	• Talamusun uyarılması Bilateral odak • Sistemik penisilin γ-Hidroksi-bütirat Intraventriküler opiat vb.	
Status Epileptikus	• Lityum-pilokarpin • Kobalt-homosistein • Rekurrent uyarılma	

Şekil 2.2. Deneysel epilepsi modelleri (73) (BioRender.com ile hazırlanmıştır.)

Kimyasal Modeller

Spontan tekrarlayan nöbetleri izlemek yerine, epileptik kemirgenlerde akut nöbetlerin kimyasal veya elektriksel indüksiyonunun, yeni antiepileptiklerin refrakter spontan tekrarlayan nöbetlere karşı etkinliğini test etmek için bir aracı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (74).

Kemokonvülzanlar

Başta pilokarpin ve kainik asit olmak üzere kemokonvülzanlar uygulanarak spontan tekrarlayan nöbetleri olan kemirgenler kullanılmıştır (75). Genel olarak, bu modellemeler Temporal lob epilepsiye benzemeyi amaçlamaktadır ve bu nedenle kemirgenler, hipokampus veya temporal lobu etkileyen ilk öncül yaralanma (örn. status epileptikus), yaralanma ile spontan nöbetlerin ortaya çıkması arasında bir latent dönem, spontan nöbetlerin kronik göstergesi (genellikle parsiyel ve tonik klonik nöbetler) ve temporal lob epilepsinin karakteristiği olarak kabul edilen histopatolojik değişiklikler dahil olmak üzere insana benzer

bir "klinik öykü" göstermelidir (76–78). Maalesef, kronik epilepsinin hayvan modelleri zaman kısıtlılığı ve maliyetler sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (79).

Kainik asit

Kainik asit, kemirgenlerde temporal lob epilepsiyi modellemek için uygulanan ilk bileşiklerden biridir (80). Sistemik veya intraserebral yolla uygulanması nöronal depolarizasyona ve nöbetlere neden olan, tercihen hipokampusu hedef alan bir L-glutamat analogudur (81). Uygulanan kemirgenler, hipokampal sklerozun belirgin histopatolojik bağlantılarıyla birlikte, çoğunlukla sekonder jeneralize ve değişken sıklıkta tekrarlayan nöbetler gösterirler (82).

Pilokarpin

Pilokarpin bir muskarinik asetilkolin reseptör agonistidir. Pilokarpinin sistemik veya intraserebral uygulaması limbik status epileptikusta biriken nöbetlere neden olur (83,84). Yapısal bozukluklar ve sonrasında spontan tekrarlayan nöbetlerin gelişimi insan kompleks parsiyel nöbetlerine benzemektedir (85). Aslında, insanlarda kompleks parsiyel nöbetlere karşı kullanılan AEİ'ler pilokarpin modelinde spontan nöbetleri de baskılayabilmektedir (86). Ayrıca, insan Temporal lob epilepsi (TLE) ile pilokarpin modeli arasında çeşitli ağ ve nörokimyasal benzerlikler vardır. Örneğin, subikulum hem insan TLE'sinde (87) hem de pilokarpin modelinde interiktal aktivite oluşturabilir (88,89). TLE hastalarında (90,91) yaygın olarak bulunan bilişsel ve hafıza eksiklikleri pilokarpin uygulanan ratlarda da bulunmaktadır (92,93).

Pentilentetrazol (PTZ)

GABA_A reseptör antagonistleri (PTZ, pirotoksin ve bikukulin), NMDA ve kokain gibi farklı konvülsan maddeler kemirgenlerde kimyasal kindlingi indüklemek için kullanılabilir. Bu modeller arasında, PTZ, hayvanlara uygulandığında şiddetli konvülsiyonlar üreten bir GABA_A reseptör antagonistidir, (94) yeni antiepileptik moleküllerin etkilerini incelemek için en yaygın kabul gören hayvan modelidir. PTZ, epilepsinin hem akut hem de kronik hayvan modellerini geliştirmek için kullanılabilir. Örneğin, kemirgenlere eşik dozda (50 ila 100 mg/kg, i.p. veya s.c.) akut PTZ enjeksiyonu miyoklonik sarsıntılara, klonusa ve tonik uzamaya yol açar(95). Bununla birlikte, PTZ'nin daha düşük eşik altı dozlarda (20 ila 40 mg/kg, i.p.) tekrar tekrar uygulanması kindling fenomenini indüklemektedir (96).

Penisilin

Epilepsi çalışmalarında beyin fonksiyon mekanizmalarını araştırmak için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir (15,97). En sık oluşturulan deneysel epilepsi modeli penisilin modelidir (98). Penisilin ile epilepsi indüklemeyi başaran ilk kişiler Walker ve arkadaşlarıdır (99). Penisilin sistematik olarak uygulanabilirken, epileptik nöbetler serebral kortekse uygulanarak oluşturulabilir. Penisilin indüklü deneysel epilepsi modeli, penisilin GABA sistemi ile etkileşimi sonucu GABA'nın inhibisyon etkisini kaldırarak kortikal nöronlarda aşırı deşarjlar sonucu akut fokal epilepsinin gerçekleşmesine sebep olur. Penisilin modeli epilepsi, fokal olarak başlayıp jeneralizeye yayıldığı için klinikteki grand mal epilepsiye benzemektedir (100). Penisilinle indüklenen epilepsi modelinin bir avantajı, penisilini uygulamanın çeşitli yollarının olmasıdır. Oluşturulmak istenen modele bağlı olarak, penisilin uygulaması intraperitoneal, intramüsküler, intravenöz veya intrakortikal olabilir. İntraperitoneal uygulama ile indüklenen model literatürde multifokal model olarak bilinirken, intrakortikal uygulama ile indüklenen model ağırlıklı olarak kortikal olarak bilinmektedir (101).

Penisilin, nöbetin sistemik yayılımını inceleyen araştırmalarda kullanılabilecek iyi bir seçenek olabilen bir nöbet indüksiyon modelidir (102). Bu model ayrıca epileptik fenomende serebellumu içeren mekanizmaları ortaya çıkarmak için de kullanılmaktadır (103).

2.1.8 Kalsiyum ve Epilepsi

Kalsiyum iletişimi birçok fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmada rol oynar. Çoğu fizyolojik işlev, hücresel faaliyetleri yöneten, hücre eylemlerini koordine eden ve hücreler arasında bilgi alışverişi sağlayan çok sayıda sinyal yoluna bağlıdır. Bu sinyal yollarının hiçbiri küçük ama çok işlevli kalsiyum iyonları olmadan düzgün bir şekilde çalışamaz. Kalsiyum iyonları ikinci haberciler olarak hareket edebilir ve bunu yaparak birçok farklı sinyal yolunda yer alırlar. Doğrudan iyon kanallarına bağlanabilir ve aktivitelerini modüle edebilir ya da örneğin kalmoduline bağlanarak ve böylece G proteini ile aktive olan enzimlerin aktivitesini değiştirerek dolaylı olarak hareket edebilirler. Bu G proteinine bağlı yolların çoğu ya fosforilasyon veya defosforilasyon ile işlevsel olarak değiştirilen anahtar transmembran reseptörlerine ve iyon kanallarına yöneliktir ya da farklı proteinlerin transkripsiyon ve translasyonunu düzenler. Kalsiyum iyonlarının hücresel olarak alınması,

voltaja bağı kanallar yoluyla bir akış veya kalsiyum geçirgen kanallar yoluyla düz endoplazmik retikulumdan salınım gibi birçok kaynaktan mümkündür (104–108).

Ca^{2+} iki değerlikli bir katyon olduğundan, membranlar arası hareketleri membranın depolarize edilmesinde özellikle etkilidir ve bu nedenle Ca^{2+} akımlarının Paroksizmal depolarizasyon değişimlerinin altında yatan belirgin depolarizasyonun sürdürülmesindeki olası rolü defalarca varsayılmıştır. Ancak bunun deneysel olarak kanıtlanması üç nedenden dolayı zordur: Protein sentezi ve metabolizması için büyük önemi göz önüne alındığında, sitoplazmik retikulumda önemli miktarda Ca^{2+} depolanır ve deneysel bir preparattaki konsantrasyonundaki herhangi bir değişiklik, onu depolama bölgesinden iyonize serbest fraksiyona hareket ettirebilir, böylece hücre uyarılabilirliği üzerinde karmaşık etkilere yol açabilir ve bu da genellikle çözülmesi zor olan metabolik etkilerle daha da karmaşık hale gelir; Ca^{2+} 'un sinir terminallerinde vezikül füzyonunu teşvik etmedeki rolü, Ca^{2+} konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak membran uyarılabilirliğini değerlendirirken dikkate alınması gereken presinaptik bir etki ekler; ve Ca konsantrasyonu yapay olarak düşürüldüğünde hücre uyarılabilirliğine katkıda bulunan Ca^{2+} 'ya bağlı K akımlarının bir kısmı bozulabilir, böylece Ca^{2+} hareketinin membran boyunca doğrudan etkisini gizleyebilecek dolaylı ve bir şekilde öngörülemez sonuçlara yol açabilir (109).

Literatürde epileptik aktivitenin oluşumunda Ca^{2+} 'un rolüne ilişkin birçok gözlem bulunmaktadır (110). Hücre içine Ca^{2+} akışı epileptik nöronal olayların ilk evresini temsil eder. Deneysel çalışmalar Ca^{2+} 'un hücre dışı konsantrasyonlarında bir azalma olduğunu ortaya koymuştur(111). Nöronda epileptojenik aktivitenin başlamasının, içe doğru bir Ca^{2+} akımı tarafından aktive edilen "intrinsik patlama ateşlemesi" olarak bilinen normal fenomeni içerdiği düşünülmektedir (112). Böylece birden fazla nöronun senkronize patlama ateşlemesine yol açabilir. Bu durum nöbet başlangıcına eşlik ettiği uzun zamandır bilinen ve EEG traselerinde interiktal dikenin altında yatan hücrel anormallik olduğu gösterilen anormal uzun süreli bir aksiyon potansiyeli olan paroksizmal depolarize edici kaymanın (PDK) üretimi ile ilişkilidir (112,113). PDK'lar sinaptik aracılık yoluyla bir nöron ağının senkronizasyonuna da bağlı olabilir. Presinaptik terminale Ca^{2+} akışının nörotransmisyon için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (111,113). De Lorenzo (114) Ca^{2+} 'un presinaptik terminale girdiğini ve nöronlardaki başlıca Ca^{2+} reseptör proteini olan kalmoduline bağlandığını öne sürmüştür. Ca-kalmodulin kompleksi, nörotransmitter salınımı ve nöronal

fonksiyon gibi sinaptik aktivitenin çeşitli yönlerini düzenler. Karbamazepin (KBZ), fenitoin (PHT) ve benzodiazepinlerin Ca-kalmodulin kompleksi tarafından uyarılan protein fosforilasyonunu inhibe ettiğine dair bazı kanıtlar vardır (114). Hücresel düzeyde, AEİ'lerin VGKK ile etkileşerek, GABA metabolizmasını, taşınmasını modüle ederek ve iyonotropik glutamat reseptörlerini etkileyerek nöronal uyarılabilirliği azalttığı bulunmuştur. PHT ve KBZ'nin antikonvülsan etkisinin Ca-VGKK'larla etkileşimden kaynaklandığına dair kanıtlar vardır (111). Schumacher ve arkadaşları çalışmalarında PHT'nin kültürlenmiş hipokampal nöronlarda, nöroblastoma hücrelerinde ve kemirgen talamik nöronlarında düşük voltajla aktive olan Ca^{2+} kanallarını seçici olarak değiştirdiğini göstermiştir (113). PHT'nin L-tipi Ca^{2+} akımını kısmen antagonize ettiği gösterilmiştir. İnsan hipokampal granül hücrelerinde KBZ'nin yüksek voltajla aktive olan akımları inhibe ettiğini de bulmuşlardır. Önemli etkiler elde etmek için gerekli konsantrasyonlar, terapötik serebral spinal sıvı konsantrasyonlarının ve terapötik tüm beyin konsantrasyonlarının üzerindedir.

Nöronların epileptik depolarizasyonlarının Ca^{2+} kanal blokerleri tarafından baskılandığı bulunmuştur (115,116).

2.1.9 Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanalları (VGKK)

2.1.9.1 Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanallarının Yapısı

Ana α_1 Alt Birimi

Kalsiyum kanalları multimerik membran kompleksleridir ve her biri kanal tipini tanımlayan bir ana α_1 alt biriminden oluşur. On farklı α_1 alt birimi tanımlanmıştır ve her biri tek başına ifade edildiğinde bir kanal olarak işlev görebilse de en azından yüksek voltajla aktive olan kanallar durumunda β , $\alpha_2\delta$ ve muhtemelen γ alt birimleriyle bir araya gelirler. Mevcut kanıtlar, düşük voltajla aktive olan kanalların, kalsiyum ve sodyum kanalları arasında potansiyel olarak benzersiz bir özellik olan yardımcı alt birimlerle etkileşime girdiğini göstermektedir. Alt birimin yüksek çözünürlüklü kristal yapısı çözüldükten sonra daha ayrıntılı yapı-fonksiyonel ilişkiler ortaya çıkacak olsa da mevcut anlayış kanalın bir dizi temel özelliğini ve alanını vurgulamıştır (117).

Yardımcı Alt Birimler: β , α_2 , δ ve γ

Yüksek voltajlı kalsiyum kanallarının α_1 alt birimi, hücre içi β alt birimi ve hücre dışı α_2 , δ alt birimi ile 1:1:1 stokiyometrisinde bir araya gelir. β alt birimi tahmin edilen α -helikslere sahiptir ve transmembran segmentleri olmaksızın sitoplazmiktir (118). Dört gen β

alt birimlerini ($\text{Cav}\beta 1$ - $\text{Cav}\beta 4$) kodlar ve her biri alternatif eklemeye tabidir (118,119) , böylece α alt birimlerinin ilişkili olduğu potansiyel izoformların sayısı artar. Tek başına ifade edildiğinde, α_1 alt birimleri işlevsel kalsiyum kanalları üretebilir, ancak zayıflatılmış akım yoğunlukları ve değiştirilmiş biyofiziksel özellikleri vardır (120). β alt birimleriyle birlikte ekspresyonu, hem proteozomlardaki kanal bozunmasının engellenmesini hem de kanalın hücre zarına yerleştirilmesi ile endoplazmik retikulumda (ER) tutulması arasındaki dengede bir kaymayı içeren süreçlerle plazma zarında α_1 alt biriminin trafiğini ve ekspresyonunu artırır (121–123). Belirli bir izoformuna bağlı olarak, $\text{Cav}\beta$ alt birimleri ayrıca kanal aktivasyonunda daha hiperpolarize potansiyellere bir kaymaya neden olabilir ve α_1 ve β alt birimleri birlikte ifade edildiğinde gözlenen akım yoğunluğundaki artışa katkıda bulunan kanalın açılma olasılık faktörlerini artırabilir (124).

2.1.9.2 Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanallarının Sınıflandırılması

Elektrofizyolojik çalışmalar, ilk olarak Purkinje nöronları ve serebellar granül nöronlarında kaydedilen ve sırasıyla alt tipe özgü organik ve peptit Ca^{2+} kanal blokerlerine ve geçici akıma dirençli olan uzun süreli akım ve ara voltaj bağımlılığına dayanan L-, N-, P/Q-, R- ve T-tipi olarak adlandırılan farklı Ca^{2+} akımlarını ortaya koymaktadır (125,126). L-tipi VGKK ailesinin voltaj kapılı kalsiyum 1.1 (Cav 1.1), Cav 1.2, Cav 1.3 ve Cav 1.4 olmak üzere dört üyesi vardır. P/Q-, N- ve R-tipi sırasıyla Cav 2.1, Cav 2.2 ve Cav 2.3'e karşılık gelir. T-tipi VGKK'ları Cav 3.1, Cav 3.2 ve Cav 3.3'ü içerir (127).

L-tipi VGKK üyeleri, Cav 1.2 ve Cav 1.3, nöronal ateşlemeyi şekillendirir ve gen ifadesinin kontrolünde yer alan Ca^{2+} bağımlı yolları aktive eder (128). N-tipi, P/Q-tipi ve R-tipi VGKK'ları hızlı sinaptik iletimi başlatır ve birincil olarak G proteinleri ve sinaps reseptör proteinleri ile doğrudan etkileşim ve ikincil olarak protein fosforilasyonu ile düzenlenir. T-tipi VGKK'lar, yani Cav 3.1, Cav 3.2 ve Cav 3.3, ritmik olarak ateşlenen hücrelerde aksiyon potansiyellerinin tekrarlayan ateşlemesi için önemlidir ve yukarıda bahsedilen diğer VGKK 'ndan daha hızlı ve daha negatif membran potansiyellerinde aktive ve inaktive edilebilir (125). T-tipi VGKK 'ların ifade ve işlevlerindeki anormallikler, absans nöbeti, epilepsi ve nöropatik ağrı dahil olmak üzere bir dizi nörolojik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (129).

Bazı kanal tipleri belirli dokulara lokalize olurken, diğerleri daha genel olarak ifade edilir. $\text{Cav}1.1$ sadece iskelet kasında eksprese edilir ve membran potansiyeli değişikliklerini sarkoplazmik retikulumdan (SR) kalsiyum salınımına bağlar. $\text{Cav}1.2$ kanalları

kardiyovasküler ve sinir sistemlerinde bulunur ve antihipertansif kalsiyum kanal blokerlerinin hedefidir. Kalpte, SR Ryanodin reseptörü (RyR) / Ca^{2+} salınım kanalları ile yakından ilişkili T-tübüllerinde bulunurlar; burada $\text{Cav}1.2$ kanalları yoluyla Ca^{2+} akışı, Ca^{2+} ile indüklenen Ca^{2+} salınımı yoluyla Ca^{2+} salınımı için RyR'yi aktive eder (130,131). Düz kas $\text{Cav}1.2$ kanalları ve RyR bu kadar yakın lokalize değildir, ancak yine de etkileşime giriyor gibi görünmektedir (132). $\text{Cav}1.2$ kanalları genellikle aksiyon potansiyelleri tarafından aktive edilir. Ancak arteriyel düz kasın, düz kas $\text{Cav}1.2$ kanallarını yapısal olarak aktive etmek için yeterince depolarize edilmiş kararlı durum membran potansiyeline sahip olduğu görülmektedir ve (133) $\text{Cav}1.2$ kanalları $\text{Cav}2$ kanallarına göre kısa açık kalma sürelerine sahiptir, bu nedenle daha az Ca^{2+} akışı oluştururlar (134). Bu küçük Ca^{2+} akışı, yukarıda açıklandığı gibi Ca^{2+} ile indüklenen Ca^{2+} salınımı olmasaydı kalp kası kasılması için bir sorun olurdu (131). $\text{Cav}1.2$ -RyR etkileşimi tam olarak kalp kası kasılması için ayarlanmış olsa da $\text{Cav}1.2$ kanalları tarafından sağlanan Ca^{2+} , $\text{Cav}2$ kanallarının hakim olduğu hızlı nörotransmitter salınımını tetiklemek için çok küçük olabilir (135).

$\text{Cav}1.3$ kanalları genellikle hipofiz hücreleri ve pankreatik adacık hücreleri gibi nöroendokrin hücrelerle ilişkilidir (136,137), ancak kardiyak atriyoventriküler (AV) düğümde de bulunur (138,139). Bu kanalların insülin salınımını tetiklemek için gereken Ca^{2+} 'nın iletilmesinde çok önemli olduğu (137) ve silinmelerinin kardiyak aritmi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (138,139). $\text{Cav}1.4$ kanalları öncelikle retinada bulunur (140) ve bu kanaldaki mutasyonlar eksik X'e bağlı konjenital gece körlüğü ile ilişkilidir (141,142). Mutasyonlar, muhtemelen işlevsel $\text{Cav}1.4$ kanallarının kaybıyla sonuçlanan erken bir durma kodonu oluşturur. Hem $\text{Cav}1.3$ hem de $\text{Cav}1.4$ kanallarının bir özelliği, $\text{Cav}1.2$ kanallarını aktive edenden daha hiperpolarize voltajlarda aktive olma eğiliminde olmalarıdır (143–145). Bu durum $\text{Cav}1.3$ kanalları için normal kardiyak ritmin sürdürülmesinde (138,139) ve $\text{Cav}1.4$ kanalları için aksiyon potansiyeli üretmeyen retinal fotoreseptörler ve bipolar hücrelerde nörotransmitter salınımı için Ca^{2+} sağlamada önemli olabilir (144).

$\text{Cav}2$ kanalları öncelikle nöronaldır ve soma, dendritler ve sinir terminallerinde bulunur. $\text{Cav}2.1$ (P/Q-tipi) ve $\text{Cav}2.2$ (N-tipi) kanalları sinaptik iletimde rol oynayan baskın kalsiyum kanalları gibi görünmektedir (135), ancak $\text{Cav}2.3$ kanalları da bir rol oynayabilir (146). Aksiyon potansiyelleri bu kanalların birincil fizyolojik aktivatörüdür ve elektrokimyasal güçlerin Ca^{2+} 'ı hücre içine çekebildiği aksiyon potansiyelinin repolarizasyon

fazının büyük kısmında açık kalırlar (147). Ancak voltaj bağımlılıkları, aksiyon potansiyeli - 40 mV'a kadar repolarize olmadan önce kanalın kapanmasına yol açar (148). Dolayısıyla Cav2 kanalları, hücreyi Ca^{2+} ile aşırı yüklemekten hücrel süreçleri aktive etmeye yetecek bir Ca^{2+} atımı sağlayacak şekilde ayarlanmıştır, bu da hücrel ölüm yollarını aktive edebilir (149).

Kalsiyum kanalı inaktivasyonunun voltaj bağımlılığı, kanalların aktivasyon için kullanılabilirliğini belirler. Cav1 ve Cav2 kanalları genellikle inaktif olmak için nispeten depolarize bir membran potansiyeline ihtiyaç duyar ($V_m > -60$ mV) (150) ve membran voltajı birkaç saniye boyunca -30 mV'yi aşana kadar tam inaktivasyon gözlenmez (151). Dolayısıyla, istirahat membran potansiyelindeki küçük değişiklikler kanal kullanılabilirliğini büyük ölçüde etkilemez. Öte yandan Cav3 kanalları -60 mV'luk tipik bir dinlenme membran potansiyelinde neredeyse tamamen inaktif olabilir (152). Daha da önemlisi, bu kanallar -60 mV'a hiperpolarize edilmiş voltajlarda aktive edilebilir. Cav3 kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon özellikleri, pacemaker olarak rolleri ve istirahat membran potansiyelinde sabit bir kalsiyum akışını sürdürmeleri açısından çok önemlidir. Kanal aktivasyonu için eşik dinlenme potansiyeline hiperpolarize edildiğinde bir pencere akımı meydana gelirken, tam kararlı durum inaktivasyonu dinlenme potansiyeline depolarize edilen voltajlarda ölçülür. Bu, membran hiperpolarizasyonu (kanalları tamamen deaktif etmek için) veya membran depolarizasyonu (kanalları tamamen inaktif etmek için) ile sonlandırılabilen bir durağan akım oluşturur. Cav3 pencere akımı iskelet kası hücre gelişiminde önemli bir rol oynar (130) ve Cav3 kanal blokerlerinin vazodilatör etkilerini açıklayabilir (153,154).

Cav3 kanallarının pacemaker işlevi, dinlenme potansiyeline hiperpolarize edilmiş voltajlarda inaktivasyondan hızlı bir şekilde kurtulmalarına ve dinlenme potansiyeline yakın aktivasyonlarına dayanır. Bu nedenle, kısa bir hiperpolarizasyon (örneğin, inhibitör postsinaptik potansiyel), membran potansiyeli dinlenmeye doğru toparlanırken bir kalsiyum aksiyon potansiyeli oluşturmak için yeterli Cav3 kanallarını inaktivasyondan kurtarabilir. Bir kez başlatıldığında, Cav3 ve diğer iyon kanalları arasındaki etkileşim kendi kendine devam eden ritmik aktiviteyle sonuçlanabilir (152). Talamik nöronlardaki bu tür sürekli salınımlar uyku sırasında ölçülen "yavaş dalga" EEG aktivitesini oluşturur (155); ancak kontrolsüz salınımların absans (veya petit mal) nöbet aktivitesinin başlatılması ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (155).

Tipi	$\alpha 1$ Alt Birimleri	Spesifik Bloker	Esas Yeri	Fonksiyon
L	Ca _v 1.1	DHP	İskelet Kası	İskelet kasında uyarım-kasılma bağlantısı, transkripsiyonun düzenlenmesi
L	Ca _v 1.2	DHP	Kardiyak , Düz Kas, Nöronal, Adrenal Kromaffin Hücreleri	Kalp ve düz kasta uyarım-kasılma bağlantısı, endokrin salgısı, hücre gövdeleri ve dendritlerdeki nöronal Ca ²⁺ geçişleri, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, transkripsiyonun düzenlenmesi
L	Ca _v 1.3	DHP	Endokrin, Nöronal, Kardiyak, Adrenal Kromaffin Hücreleri	Endokrin salgılama, kardiyak pacemaking, hücre gövdeleri ve dendritlerdeki nöronal Ca ²⁺ transientleri, işitsel transdüksiyon
L	Ca _v 1.4	DHP	Retina	Görsel transdüksiyon
P/Q	Ca _v 2.1	ω -Agatoxin	Nöronal hücreler	Nörotransmitter salınımı, Dendritik Ca ²⁺ geçişi
N	Ca _v 2.2	-CTx-GVIA	Nöronal, Endokrin Hücreler	Nörotransmitter salınımı, Dendritik Ca ²⁺ geçişi
R	Ca _v 2.3	SNX-482	Nöronal hücreler	Nörotransmitter salınımı, Dendritik Ca ²⁺ geçişi
t	Ca _v 3.1	-	Nöronal, kardiyak hücreler,	Ritmik Ateşleme /Pacemaking
t	Ca _v 3.2	-	Nöronal, kardiyak hücreler,	Ritmik Ateşleme /Pacemaking
t	Ca _v 3.3	-	Nöronal hücreler	Ritmik Ateşleme /Pacemaking

Tablo 2.1. Ca²⁺ kanal tiplerinin alt birim kompozisyonu ve fonksiyonu (156)

2.1.9.3 Voltaj Geçişli Kalsiyum Kanalları ve Epilepsi

Nöronlarda hücre içi kalsiyum artışı nöbet aktivitesinin başlamasında ve ilerlemesinde etkilidir (9,157). Voltaj geçişli kalsiyum kanalları (VGKK'ları) yoluyla Ca^{2+} girişi, elektriksel sinyallerini nöronlar, kas hücreleri ve endokrin hücreler dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde hücre içi transdüksiyon kaskadlarına taşır (9,156,158). Kasılma, salgılama, sinaptik iletim, enzim aktivitesi, protein fosforilasyonu / defosforilasyonu, gen transkripsiyonunu düzenler ve hücre sağkalımı ve ölümü ile sinaptik aktiviteye uyarlanabilir yanıtlar dahil olmak üzere çeşitli işlevleri kontrol eder (127). Bu nedenle, VGKK'ları elektriksel uyarılabilirliğin temel sinyal dönüştürücüleridir ve hücre yüzey membranındaki bir aksiyon potansiyelinin elektrik sinyalini hücre içi Ca^{2+} geçişine dönüştürürler. VGKK işlevlerindeki değişiklikler hücrel olaylarda anormalliğe neden olarak patolojik sonuçlara yol açabilir. Nöronlarda VGKK'lar sinaptik iletimi başlatır (156,159,160). Epileptik hastaların rezeke edilen beyin dokusunda ve epileptik hayvan modellerinden alınan örneklerde bazı VGKK alt birimlerinin değişmesi (161), VGKK'ların epilepsiye olası katılımını düşündürmektedir. Bazı çalışmalar VGKK antagonistlerinin ciddi yan etkileri olduğunu veya epilepsi kontrolünde başarısız olduğunu gösterse de (9,162), bazı VGKK antagonistleri hem antikonvülsif hem de nöroprotektif olduğundan, VGKK'lar hala epileptik nöbetlerin tedavisinde umut verici ilaç hedefleri olarak kabul edilmektedir (163–165) (Tablo 2.2).

Ca^{2+} bağımlı sinyal kaskadlarına büyük ölçüde kalsiyum bağlayıcı proteinler (KBP'ler) aracılık eder (166,167) ve fizyolojik koşullarda çok sayıda hücrel ve alt hücrel süreç için gereklidirler. KBP'ler hücrel etkilerini Ca^{2+} bağımlı veya Ca^{2+} bağımsız sinyal mekanizmaları yoluyla gerçekleştirebilirler (168,169). KBP'ler Ca^{2+} bağımlı sinyal iletim yollarına aracılık eder ve Ca^{2+} bağımlı geri bildirim mekanizmalarında VGKK'lar aracılığıyla Ca^{2+} akışını düzenler. Birçok KBP, VGKK özelliklerinin düzenlenmesi yoluyla Ca^{2+} kinetiğini doğrudan değiştirir (127). VGKK'lar bazı nöronlarda (özellikle hipokampal ana hücre ve internöronların alt popülasyonunda) KBP'lerle birlikte lokalize olur (170,171) ve bu nöronlardaki Ca^{2+} , VGKK'lar ve KBP'lerin sinerjisi ile kontrol edilir. İnsan genetik veri tabanlarının ve gelişmiş moleküler teknolojilerin mevcudiyeti ile biriken kanıtlar, KBP aracılı VGKK düzenlemesindeki işlev bozukluklarının insan hastalıklarına yol açan mekanizmalardan biri olabileceğini göstermektedir (172). KBP'ler ayrıca hücre içi kalsiyum

konsantrasyonunun tamponlanmasında rol oynar ve Ca^{2+} ile hücre içi "aşırı yüklenmeye" karşı koyabilir ve nöronları aşırı uyarılma ve nöronal hasardan koruyabilir (173).

Epilepsinin patolojik süreci üç dönemden oluşur: status epileptikus da dahil olmak üzere başlatıcı faktörlerin (örn. doğuştan gelen beyin malformasyonları, edinilmiş yapısal beyin lezyonları vb.) olduğu akut dönem, latent dönem (nöbet olmaz ancak genellikle interiktal ani yükselmeler görülür) ve spontan tekrarlayan nöbetlerin olduğu kronik dönem. VGKK'ler ve KBP'lerin epilepsi patogenezinin tüm aşamalarında yer aldığı bildirilmiştir. Epileptogenez esas olarak latent dönemle (sağlıklı beyin dokusunun hipereksitabl nöronal ağlara dönüşümü) ilgilidir. Nöbet aktivitesinin habercisi olan interiktal sivri uçlar bu dönemde ortaya çıkar (174–176). İnteriktal sivri uçlar yavaş ve hızlı interiktal sivri uçları içerir. Hızlı interiktal dikenlerin oluşumunun önemli ölçüde VGKK aracılı Ca^{2+} akışına bağlı olduğu ve KBP'ler tarafından modüle edilebileceği defalarca gösterilmiştir (175,177–179),

	Fizyolojik Fonksiyon	Epilepsideki Muhtemel Patofizyolojik Etkisi
L-Tipi	Nöronal ateşlemeyi şekillendirirler ve uyarma-transkripsiyon eşleşmesi olarak adlandırılan, gen ekspresyonunun kontrolünde yer alan Ca^{2+} bağımlı yolları aktive ederler (128).	Nöronal uyarılabilirliği kontrol eder ve muhtemelen gen ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla epileptogenezin gen temelini sağlar (128).
P/Q-Tipi	Memeli beyinde baskın olarak presinaptik bir dağılımda yaygın olarak eksprese edilir ve nörotransmitter salınımını modüle etmede önemli bir role sahiptir (180).	Absans epilepsiye neden olan gen mutasyonuna bağlı epileptogenezini inhibe eder (127).
N-Tipi	Nörotransmitter salınımı ve dendritik Ca^{2+} geçişleri sağlar (181).	Hücrealtı organlarda hızlı dağıtım yoluyla nöronal uyarılabilirliği inhibe eder (127).
R-Tipi	Uzun dönem güçlenmeyi ve nörotransmitter salınımını düzenler (182,183).	Nöronal topluluklarda epileptik aktiviteyi tetikler ve epileptogenezini destekler (127).
T-Tipi	Nöronların ritmik ateşlenmesini düzenler (125).	Nöronların aksiyon potansiyellerinin patlama ateşlemesini ve epileptojenik faktörler tarafından indüklenen nöronların plastisitesini kontrol eder ve epileptojenik odak oluşumunu teşvik eder (128).

bu da epilepsinin patolojik sürecinde hem VGKK'lerin hem de KBP'lerin hayati rollerine işaret etmektedir (127).

Tablo 2.2. Epilepsinin patolojik sürecinde voltaja geçişli kalsiyum kanallarının VGKK'larının dağılımı, fizyolojik işlevi ve olası rolleri

2.1.10 Kalsiyum Kanal Blokerleri

2.1.10.1 Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kimyasal Sınıflandırması

1. Benzotiazemler: Diltiazem

2. Dihidropiridinler: Nikardipin, nifedipin, nimodipin, felodipin, nitrendipin, amlodipin, isradipin, nigudipin, aladipin, barnidipin, benidipin, cilnidipin, efonidipin, elgodipin, lasidipin, lercanidipin, manidipin, nilvadipin, nisoldipin.

3. Arilalkilaminler: Verapamil, bepridil, clentiazem, fendilin, gallopamil, mibefradil, prenylamin, semotiadil, terodilin.

4. Piperazin türevleri: Cinnarizin, flunarizin, lidoksazin, lomerizin

5. Diğer blokerler: ω -conotoksin-MVIIC ve ω -conotoksin-GVIA

N tipi Kalsiyum kanalları; ω -conotoksin-MVIIC, FTX (Funnel Spinder Toksini) ve ω -Agarotoksin IVA, P-tipi kalsiyum kanalı; FTX ve ω -konotoksin-MVIIC, Q-tipi kalsiyum kanalları, ω -agatoksin IVA, R-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder (8).

2.1.10.2 Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Etki Bölgelerine Sınıflandırması

Cav1 Kanal (L-Tipi) Blokerleri

En sık reçete edilen kalsiyum kanal blokerleri Cav1 kanallarını, özellikle de kalp ve düz kasta yüksek oranda eksprese edilen Cav1.2 kanallarını hedef almaktadır. En sık reçete edilen üç ilaç sınıfı fenilalkilaminler (PAA; örn. verapamil), benzodiyazepinler (örn. diltiazem) ve dihidropiridinlerdir (DHP; örn. nifedipin veya amlodipin). Bu ilaçlar hipertansiyon, anjina, konjestif kalp yetmezliği ve erken doğum gibi çok çeşitli patolojiler için reçete edilmektedir (184–186). Düşük yan etki insidansına sahiptirler (185) ve bu özellikle gebelikte önemlidir (187). Her bir ilaç sınıfı, α_1 alt birimi üzerinde benzersiz engelleme mekanizmalarına aracılık eden farklı bölgelere bağlanır (188). PAA'ların bloke etmesi kullanıma bağlıdır ve bu da blok oluşmadan önce kanalın açılması gerekliliğiyle açıklanmaktadır. Böylece, aktivasyon kapısı kapalı kanalların bloke olmasını önlemek için PAA bağlanma bölgesini gizleyebilir (188). Öte yandan, DHP'ler kullanıma bağlı çok az blok gösterir ya da hiç göstermez (189). Bu blokör sınıfı, tercihen inaktive duruma bağlanarak inhibe ediyor gibi görünmektedir (189,190). İnaktivasyon depolarizasyon tarafından tercih

edildiğinden, Cav1 kanallarının DHP'lere afinitesi membran depolarizasyonu ile önemli ölçüde artar (189,190). Bu iki ilaç sınıfının farklı blokaj mekanizmaları farklı klinik kullanımları belirlemektedir. PAA'ların kullanıma bağlı blokajı onları aritmilerin tedavisinde daha iyi hale getirirken, vasküler düz kasın depolarize dinlenme potansiyeli, DHP'lerin kardiyak kasılmayı etkilemeden tercihen periferik direnci azaltmasının (yani kan basıncını düşürmesinin) bir nedeni gibi görünmektedir (184).

Düz kasta ifade edilen Cav1.2 kanal ek varyantı (Cav1.2b) da tercihli DHP bloğuna dahil görünmektedir. Cav1.2b izoformunun DHP'ler tarafından Cav1.2a izoformundan daha güçlü bir şekilde bloke edildiği gösterilmiştir, ancak DHP bloğunun voltaj bağımlılığı iki izoform için benzerdir (191,192). Dolayısıyla, DHP'lerin kardiyak fonksiyonu olumsuz etkilemeden kan basıncını düşürme kabiliyeti hem vasküler düz kasın depolarize dinlenme potansiyelinden hem de düz kas hücreleri tarafından ifade edilen daha yüksek afiniteli izoformdan kaynaklanıyor olabilir. Cav1.2 kanalları da beyin boyunca yüksek oranda ifade edilir, ancak hiperpolarize nöronal dinlenme potansiyeli bu kanalları inhibisyonundan korumaktadır (193).

Cav1.3 ve Cav1.4 kanalları DHP'ler için Cav1.2 kanallarından daha düşük bir duyarlılığa sahiptir (143–145). Bu düşük afiniteli blok daha düşük afiniteli bağlanmanın bir sonucu değildir bu da DHP bağlanmasının bloğa dönüştürülmesinin Cav1.3 kanallarında daha az etkili olduğu sonucuna yol açmıştır (143). Hem Cav1.3 hem de Cav1.4 kanallarının DHP bloğu, Cav1.2 kanallarında olduğu gibi voltaja bağlıdır (143,144). Cav1.3 ve Cav1.4 kanallarının bloke edilmesi için daha yüksek DHP konsantrasyonları gerekmesine rağmen, bloke edici konsantrasyonlar Cav2 kanallarına göre önemli ölçüde düşük kalmaktadır (194). Cav1.3 veya Cav1.4 kanallarının DHP antagonistleri için yüksek afiniteye sahip olmaması bir şanstır, çünkü her bir kanal tipinin bloke edilmesi kabul edilemez yan etkilere yol açabilirdi. Knockout fareler, Cav1.3 kaybının bradikardi (yavaş kalp hızı) ve işitme kaybıyla sonuçlandığını gösterirken (195,196), doğal olarak oluşan Cav1.4 mutasyonları görme bozukluğuna neden olur (141,142).

Cav2 (P/Q-, R- ve N-Kanal) Blokerleri

Cav2 kanalları ile Cav1 veya Cav3 kanalları arasındaki bir fark, Cav2 kanal sınıfının üyelerini ayırt edebilen seçici engelleyicilerin tanımlanmış olmasıdır. Bu spesifik bloke ediciler genellikle yırtıcı omurgasızların (yani koni salyangozları ve örümcekler)

zehirlerinden izole edilen küçük peptit toksinleridir. Bu toksinlerden ilk tanımlanan ω -konotoksin GVIA (197) olup, daha sonra spesifik bir Cav2.2 (N-tipi) kalsiyum kanalı engelleyicisi olduğu bulunmuştur (198,199). ω -Konotoksin MVIIA da spesifik olarak Cav2.2 kanallarını bloke eder (200). Cav2.1 (P/Q-tipi) kanalları, ω AgaIVA adı verilen huni ağ örümceği zehirinin bir bileşeni tarafından spesifik olarak bloke edilir (201). ω -Konotoksin MVIIC, Cav2.2 (N-tipi) kanallarını da hedef alan bir Cav2.1 kanal blokeridir (202).

Cav3 (T-Kanalı) Blokerleri

Şu anda spesifik Cav3 kanal blokerleri mevcut değildir. Mevcut blokerler tipik olarak çeşitli kanallar ve reseptörler için eşit veya daha yüksek afiniteye sahiptir (152,203) ve bu heterojenlik Cav3 kanallarının bu ilaçların terapötik hedefi olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırmıştır.

Mibefradil antihipertansif bir ilaç olarak onaylanmış ve 2 yıl sonra geri çekilmiştir (204). Mibefradilin olumlu bir yönü, Cav3 kanallarının antihipertansif tedaviler için bir hedef olarak potansiyel rolünü vurgulamaktır ancak yukarıda tartışıldığı gibi, heterojen bağlanma, Cav3 kanallarının ilgili hedef olduğu sonucuna kesin olarak varmayı zorlaştırmaktadır. Mibefradilin terapötik konsantrasyonunun 0,5-1 μ M olduğu düşünülmektedir ki bu da bazı potasyum kanallarını, sodyum kanallarını, Yüksek Voltajlı Aktivasyon kalsiyum kanallarını, klorür kanallarını ve Cav3 kanallarını etkileyen aralıktadır (204). Bununla birlikte, mibefradilin Cav3 kanalları üzerindeki etkisi, iki değerlikli katyon konsantrasyonu ve türü, tutma potansiyeli ve sıcaklık dahil olmak üzere bloğu değerlendirmek için kullanılan deneysel koşullar nedeniyle karmaşıktır (205).

Mibefradil kan-beyin bariyerini geçmez, ancak bariyeri geçen diğer Cav3 kanal blokerleri önemli AEİ'lerdir (152). Etosüksimid ve methyl-phenylsuccinimide içeren bu ilaçlar, EEG'de gözlenen 3-Hz diken-dalga deşarjları ile karakterize edilen genelleştirilmiş absans nöbetlerini kontrol etmek için reçete edilir (155). Cav3 kanal katılımına ilişkin kanıtlar arasında çeşitli hayvan modellerinde Cav3 akım yoğunluğu ile nöbetler arasında pozitif bir korelasyon (196) ve bu tür nöbetlerin karakteristiği olan 3-Hz ritmik aktiviteyi oluşturmak için Cav3 kanallarının aktif olması gerektiği gözlemi yer almaktadır (155). Son zamanlarda absans nöbetlerinin oluşumunu ve sürdürülmesini açıklamak için ayrıntılı bir model önerilmiştir (206). Bu model, kortikotalamik bağlantının, GABA_B reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun ve talamik Cav3 kanallarının nöbet aktivitesini senkronize etme ve

sürdürmedeki önemli rolünü vurgulamaktadır. Cav3 kanal blokerleri, artmış kortikal aktiviteyi sürdürmeye yardımcı olan talamustaki düşük eşikli sivri uçları baskılayarak bu tür nöbet aktivitesini bastırmaya yardımcı olur (193).

2.1.10.3 Dihidropiridinler

Dihidropiridinler, piridin bazlı moleküllerden oluşan bir gruptur. Kimyasal olarak, hidrojenlenmiş N-hetero-aromatik üyelerden oluşan bir ailedir. Siklik kondenzasyon tipi reaksiyon olan Hantzsch piridin sentezi yoluyla sentezlenebilen 2,6,3,5 ve 1,4'te konumlandırılmış farklı süstitüentlere sahip çeşitli türevlerin varlığı bilinmektedir (207). 1,4- Dihidropiridinlerin (DHP) etkileri kırk yılı aşkın bir süredir açık ve tatmin edici olarak bilinmektedir ve daha yeni çalışmalar ve teoriler hala devam etmektedir (208). DHP'lerin 1,4-dihidronikotinamid ile olan analogisi, model bileşikler olarak moleküler mekanizmaların incelenmesinde olası kullanımlarını teorize etmiştir. Yeni kardiyovasküler ilaçların geliştirilmesi için temel oluşturdukları varsayılmaktadır (209,210). Günümüzde yaygın olarak kullanılan bir dizi ilaç 1,4-DHP halka benzeri kalsiyum kanal blokerleri taşımaktadır (211–213). Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler) esas olarak vazodilatör etkiden sorumludur ve anjina pectoris tedavi rejimlerinde klinik olarak geniş kabul görmeleriyle bilinirler. Bu ilaç sınıfının, başta kalp olmak üzere periferik ve serebral kan dolaşımından sorumlu olan çeşitli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Yukarıda belirtilen etkilerin dışında, KKB'ler her tür baş ağrısı, ülser, tüberküloz, antioksidanlar, kistik fibroz ve farklı tümör formlarının ana akımında etkilidir. Bu ek etkiler, bunların tedavi alanındaki uygulamalarını genişletmiş ve bu da bu sınıfa yeni ilaçların dahil edilmesine yol açmıştır. Bu ilaçların uygulanması çoğunlukla oral veya intravenöz yollarla gerçekleştirilir.

Kalsiyum kanal antagonistleri, Ca^{2+} iyonlarının akışını kısıtlamak için nükleus, pankreas ve vasküler düz kaslarda bulunan L tipi voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarına bağlanarak çalışır. Birincil fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, bu ilaçlar başlıca iki sınıfa ayrılır: Non-dihidropiridinler ve Dihidropiridinler. Birinci tip ilaçlar hem sinoatriyal (SA) hem de AV düğümler üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir, bu da kalp kaslarının kasılması ve iletimi üzerinde yavaşlatıcı bir etkiye yol açar, bu da hipertansiyon, hipoksi tedavisinde ve aritmilerin kontrolünde kullanılır. İkincisi için kanıtlar, yeterisiz olsa da hipertansiyon, migren ve intrakraniyal kanama sonrası yararlı olan miyokard ve diğer periferik vazodilatörleri doğrudan etkilediklerini göstermektedir (214).

Çeşitli DHP model bileşikleri, etkileyici farmakolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda klinik çalışmalarda kullanılmıştır (215). Hipotansif, antimikrobiyal, antikoagülan, antioksidan, antitüberküler, antikonvülsan, antiülser, nöroprotektif ve antimalaryal etkiler de diğerlerinin yanı sıra bildirilmiştir (216). Bir kalsiyum kanal blokeri olan izradipin, her tiyazide ek olarak veya hipertansiyon için tek başına tedavi olarak kullanılır (217). Nisoldipin anjina pectoris, felç ve bazı böbrek problemlerinde endikedir (218). Peroral veya intravenöz yolla uygulanan nikardipin, kan basıncını kontrol etmek için ve anjina vakalarında kısa süreli bir tedavi ajanıdır (219). Nimodipin, subaraknoid kanama durumlarında ve diğer bazı beyin yaralanmalarında endikedir ve vazospazmı yönetmek için gözlenir. Etkilerini damarları genişleterek serebral bölgede kan akışını artırarak gösterir. Yaşlı grupta, bilişsel eksiklik durumlarını iyileştirdiği görülmüştür (220).

2.1.10.4 Lasidipin

Lasidipin, voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek transmembran kalsiyum akışını azaltan lipofilik bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür. Kalsiyum kanalı bloke edici etkisi, nifedipine kıyasla yavaş başlangıçlı ve uzun süre etkilidir. Lasidipin, kalp dokusu yerine vasküler düz kas için seçicilik gösterir; miyokardiyal kontraktileti ve AV iletimi azaltmak için gereken doz, sıçanlarda ortalama kan basıncında %25'lik bir azalmaya neden olandan 50 kat daha yüksektir. Stabil kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda iki adet 4 mg'lık lasidipin dozunun AV fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (221).

Lasidipin, periferik ve koroner arterlerin vazodilatasyonu yoluyla kan basıncını düşürür. Kısa süreli uygulamada bu, genellikle uzun süreli kullanımda kaybolan refleks taşikardi ile sonuçlanır. Çoklu doz çalışmalarında, günde bir kez uygulanan 2 ila 6 mg lasidipin, ambulator izleme ile değerlendirildiği üzere kan basıncında 24 saatlik kontrol sağlamıştır, ancak gece diyastolik kan basıncındaki azalma 5 çalışmanın 3'ünde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Lasidipinin hipotansif etkisi egzersiz sırasında da devam etmiştir. Lasidipin 4 ila 6 mg/gün, hipertansiyonlu hastalarda ST segment depresyonunu ve ventriküler aritmileri başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır. GB-blokerleri propranolol veya atenolol ile uygulandığında, kan basıncında klinik olarak anlamlı bir düşüş meydana gelmiştir. Diğer kalsiyum kanal blokerleri ile ortak olarak, lasidipin in vitro ve

hayvanlarda vasküler koruyucu ve antiaterosklerotik özelliklere sahip olabileceğini düşündüren bir dizi etki göstermiştir (221).

Diğer dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri gibi, lasidipin de dihidropiridin bağlanma bölgesi ile etkileşimi yoluyla voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek transmembran kalsiyum akışını azaltır. Bu, L-tipi kalsiyum kanallarını eksprese eden bir vasküler düz kas hücre hattında ve izole sıçan aortunda sitostolik serbest kalsiyumda potasyum iyonu ile uyarılan artışın inhibisyonu ile gösterilmiştir Potasyum iyonu ile indüklenen kalsiyum iyonu akışının inhibisyonu ve potasyum iyonu ile uyarılan kasılmanın inhibisyonu için konsantrasyon-yanıt eğrileri izole sıçan aortunda 2.8,3.8,4.6 ve 10.1 nmoL, sırasıyla uyguladığında lasidipin için üst üste bindirilebilirdi. Bununla birlikte, lasidipinin kalsiyum kanal bloke edici aktivitesi yavaş gelişmiş ve vasküler düz kas hücrelerinde ve izole sıçan ve tavşan arterlerinde tekrarlanan yıkamadan sonra bile devam etmiştir (222–225). Bu durum nifedipin, nitrendipin (222,224–226) ve isradipin (223) ile görülen hızlı başlangıçlı ve kısa süreli kalsiyum kanal blokajının aksine ve amlodipin (222,225) ve nisoldipin ile görülen yavaş başlangıçlı ve uzun süreli blokaja benzerdir (226). Lasidipin yüksek oranda lipofiliktir ve plazma membranına derinlemesine nüfuz ederek yakınında bir ilaç rezervuarı dihidropiridin bağlanma bölgesi (227) oluşturabilir plazma membranı dışındaki bir doku kompartmanında spesifik olmayan bağlanma yoluyla etki gösterebilir (228).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2023/11 karar nolu etik onay alınmıştır.

Deney süresince sıçanların bakımı ve refahı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlandı. Sıçanların besin ve su erişimi ad libitum gerçekleştirildi. Hayvanların kafeslerinin bulunduğu odanın sıcaklığı 20-25 °C, nemi %45-60 ve sirkadiyan ritm 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı.

Araştırmada 63 adet iki - dört aylık erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Kullanılan hayvan sayısı güç (power) analizi yapılarak ve benzer çalışmalar göz önüne alınarak istatistiksel olarak anlamlı ve kabul edilebilir minimum değerlere göre belirlendi.

Çalışma sonucunda hayvanların penisilin gruplarında ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı, diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği, PTZ gruplarında ise ilk myoklonik jerke girme süreleri, jeneralize tonik-klonik nöbete girme (latens) süreleri, nöbette kalma süreleri, davranışsal skorları ve sağkalım oranları analiz edildi.

3.1 Çalışma Gruplarına Uygulanan İşlemler

3.1.1 Çalışma Gruplarında Kullanılan Ajanlar

Çalışmada Penisilin gruplarına 2,5 µl intrakortikal penisilin intraperitoneal enjeksiyon ile oluşturulan akut epileptik nöbet modeli kullanıldı. Penisilin GABA sistemi ile etkileşimi sonucunda GABA'nın inhibisyon etkisini ortadan kaldırarak kortikal nöronlarda aşırı deşarjlar sonucu akut fokal epilepsi indükleyen kimyasal olarak kullanılmaktadır (229).

Çalışmada PTZ gruplarına, GABA_A reseptör blokeri olan PTZ 50 mg/kg doz intraperitoneal enjeksiyon ile oluşturulan akut epileptik nöbet modeli kullanıldı. PTZ, yaygın olarak kemirgenlerde akut ve şiddetli nöbetleri indükleyen kimyasal olarak kullanılmaktadır (94).

Tablo3.1.'de gösterildiği gibi sıçanlar her grupta n=7 hayvan olmak üzere 9 farklı gruba randomize şekilde ayrıldı.

Gruplar	Uygulanan İşlemler	Hayvan Sayısı
Grup 1	– 0.2 ml SF enjeksiyonu – 30 dk video kaydı	n=7
Grup 2	– 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu – 180 dk EKoG kaydı	n=7
Grup 3	– 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepam verildikten 5 dk sonra 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu – 180 dk EKoG kaydı	n=7
Grup 4	– 4 mg/kg (1 ml) intraperitoneal olarak lasidipin verildikten 60 dk sonra 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu – 180 dk EKoG kaydı	n=7
Grup 5	– 4 mg/kg (1 ml) intraperitoneal olarak Lasidipin verildikten 55 dk sonra 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepamdan 5 dk sonra da 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu – 180 dk EKoG kaydı	n=7
Grup 6	– 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu – 30 dk video kaydı	n=7
Grup 7	– 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepam verildikten 5 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu – 30 dk video kaydı	n=7
Grup 8	– 4 mg/kg (1 ml) intraperitoneal olarak lasidipin verildikten 60 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu – 30 dk video kaydı	n=7
Grup 9	– 4 mg/kg (1 ml) intraperitoneal olarak Lasidipin verildikten 55 dk sonra 5 mg/kg (0,1 ml) intraperitoneal olarak diazepamdan 5 dk sonra da 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu – 30 dk video kaydı	n=7

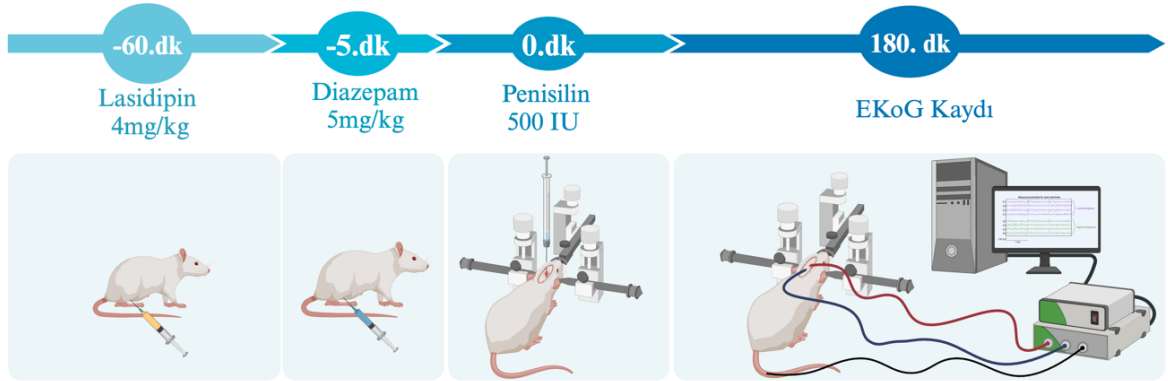
Tablo 3.1. Çalışma grupları ve uygulanan ajanlar.

3.2 Penisilin ile İndüklenen Nöbet Modeli ve Elektrokortikogram (EKoG) Kaydı

Penisilin ile indüklenen nöbet modeli ve elektrokortikogram (EKoG) kaydı Penisilin ile indüklenen nöbet modeli, nöbetler sırasında elektrofizyolojik epileptiform aktiviteyi değerlendirmek için (2) tek doz penisilinin (500 IU) intra-kortikal enjeksiyonu ile akut olarak

indüklendi. Üretan anestezisinden (1.25 g/kg, ip) sonra sıçan stereotaksik aparata yerleştirildi. Kafa derisi rostral/kaudal düzlemde açıldı, kafatasının sol sensorimotor korteks üzerindeki kısmı sol serebral korteksi ortaya çıkarmak için çıkarıldı. İki Ag-AgCl yuvarlak elektrot aşağıdaki koordinatlara göre sol somatomotor kortekse yerleştirildi; bunlardan pozitif elektrot Bregma'nın 2 mm anterioruna ve negatif elektrot Bregma'nın 3 mm posterioruna yerleştirildi. Ek olarak, toprak elektrodu kuyruğa yerleştirilmiştir. Epileptik odak, aşağıdaki koordinatlara göre bir Hamilton mikroenjektör ile sol sensorimotor kortekse 1 mm derinlikte 500 IU penisilin (2 µl hacim) intrakortikal enjeksiyonu ile indüklenmiştir; AP: - 1 mm, L: 1,5 mm, V: 1 mm. EKoG aktivitesi bir veri toplama sistemi (ML856 PowerLab 26 T, ADInstruments, Bella Vista, Avustralya) tarafından kaydedilmiştir. Bazal EKoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan önce 10 dakika boyunca kaydedilmiş ve kayıt penisilin enjeksiyonunu takiben 160 dakika daha devam etmiştir. Elektrotlardan iletilen sinyaller 1024 Hz hızında sayısallaştırıldı ve 0,1-50 Hz aralığında filtrelendi. Ardından, epileptiform aktivitenin frekansı ve genliği bir yazılım (ADInstruments, LabChart 8.1) kullanılarak çevrim dışı olarak analiz edilmiştir (Şekil 2).

PENİSİLİN DENEY GRUPLARI ZAMAN ÇİZELGESİ



Şekil 3.1. Penisilin ile indüklenen deneysel epilepsi modeli zaman çizelgesi

(BioRender.com ile hazırlanmıştır.)

3.3 PTZ Deney Gruplarının Video Kaydının Alınması ve Analizi

PTZ enjeksiyonunun ardından sıçanlar 25x29x30cm şeffaf ve kapaklı pleksiglas kutuya yerleştirildi ve hayvanların davranışları video kamera ile 30 dakika süreyle kaydedildi. Davranış kayıtlarının videoları o gün izlendi ve parametreler Modifiye Racine

skalasına göre değerlendirildi(17,230). İlk miyoklonusa kadar geçen süre, hayvanın pleksiglas kutuya yerleştirilmesinden ani, kısa, şok benzeri bir ilk kasılma (ikinci aşamaya giriş) sergileyene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Latens, hayvanın pleksiglas kutuya yerleştirilmesinden jeneralize bir tonik klonik nöbet gelişene kadar (4. aşamaya giriş) geçen süre olarak hesaplandı. Nöbet süresinin bitişi, tonik klonik nöbetin sona erdiği ve hayvanın postürünü düzelttiği an olarak belirlendi. Birden fazla nöbet geçiren hayvanlar için nöbet süresi, tüm nöbetlerin toplam süresiydi. Ölüm zamanı hayvanların son nefesine göre belirlendi (Şekil 3).

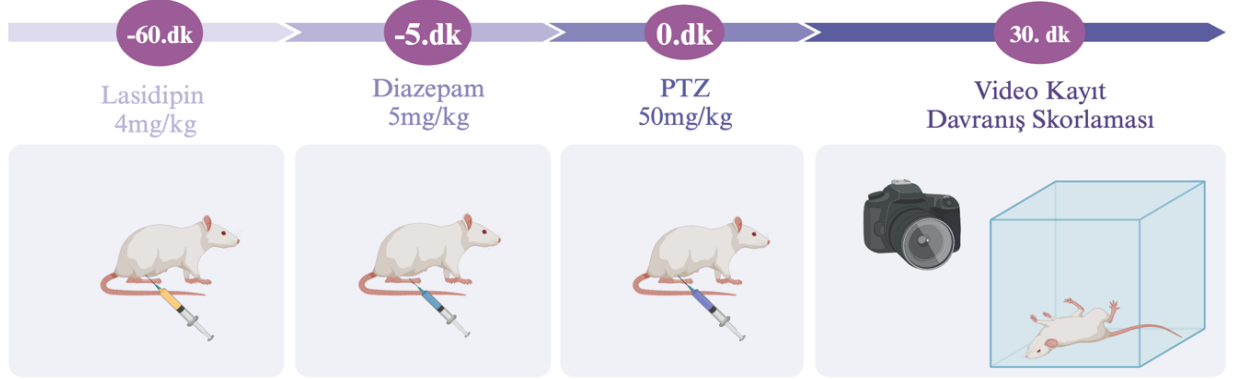
3.3.1 Çalışma Gruplarının Davranışsal Skorlaması

Sıçanlarda nöbet evresi bir video kamera ile kaydedildi ve Tablo 3.2'de gösterildiği gibi Modifiye Racine skoruna (17,230) göre belirlendi. Sıçanlarda nöbet davranışı ve aşamaları Tablo 3.2 'de gösterilmektedir.

Evreler	Davranışsal Cevap
Evre 0	Konvülsiyon yok
Evre 1	Ani davranış durması ve/veya hareketsiz bakış
Evre 2	Ağız ve göz ile yüz sarsıntısı
Evre 3	Miyoklonik sarsıntılar
Evre 4	Hayvan oturma pozisyonunda kalırken tonik-klonik nöbet
Evre 5	Oturur pozisyon kaybı ile birlikte tonik-klonik nöbet
Evre 6	Şiddetli tırmanma ve zıplama ile birlikte tonik-klonik nöbet
Evre 7	Ölümcül nöbet

Tablo 3.2. Modifiye Racine davranış skorlama tablosu

PTZ DENEY GRUPLARI ZAMAN ÇİZELGESİ



Şekil 3.2. PTZ ile indüklenen deneysel epilepsi grupları zaman çizelgesi
(BioRender.com ile hazırlanmıştır.)

3.4 İstatistiksel Analiz

Penisilin ile indüklenen deney modelinde yer alan her hayvan için elde edilen kayıtlardan epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (LabChart v.8.1, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları 30'ar dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. İlk epileptiform aktivite ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi ve farklı gruplar post hoc Dunn çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edildi. Analizlerde Graphpad (versiyon 9.0.0) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Elektrokortikografik Bulgular

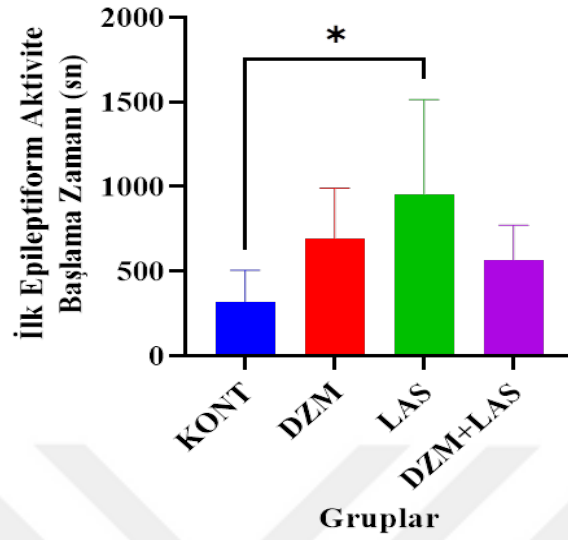
4.1.1 İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Zamanı

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 110–608 saniyeler arasında görülmeye başlandı (Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.). Gruplar ilk epileptiform aktivite başlama zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,017$).

Gruplar	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
KONT	318,9	187,6	110	608	0,017
DZM	690,6	300,4	207	1064	
LAS	955,4*	559	330	1857	
LAS+DZM	564,4	206,4	292	800	

Tablo 4.1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. SD (serbestlik derecesi) **KONT grubuna göre anlamlı*

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde LAS grubunun ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü ($p=0,010$). Buna ek olarak DZM ve DZM+LAS grubunun latens ortalamaları KONT grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,213$ ve $p=0,556$).



Şekil 4.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı ($p<0,05$).

4.1.2 Lasipidin Kullanımının 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 (Şekil 4.2.). Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga sıklığı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 31-180 dakikaları arasında grupların ortalama diken dalga sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Fakat 0-30 dakikaları arasında alınan diken dalga sıklığı kayıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,314$). Gruplardan alınan 180 dakikalık EKG kayıtlarından elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına ait istatistiksel veriler ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 0-30 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,314$) (Tablo 4.2.).

Gruplardan alınan verilerin sonuçlarına göre, 31-60 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.2.). DZM ve LAS gruplarının DDS ortalamalarının

KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,013$ ve $p=0,045$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

EKoG kayıtlarının 61-90 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.2.). DZM ve LAS gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; $p<0,05$ ve $p=0,006$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

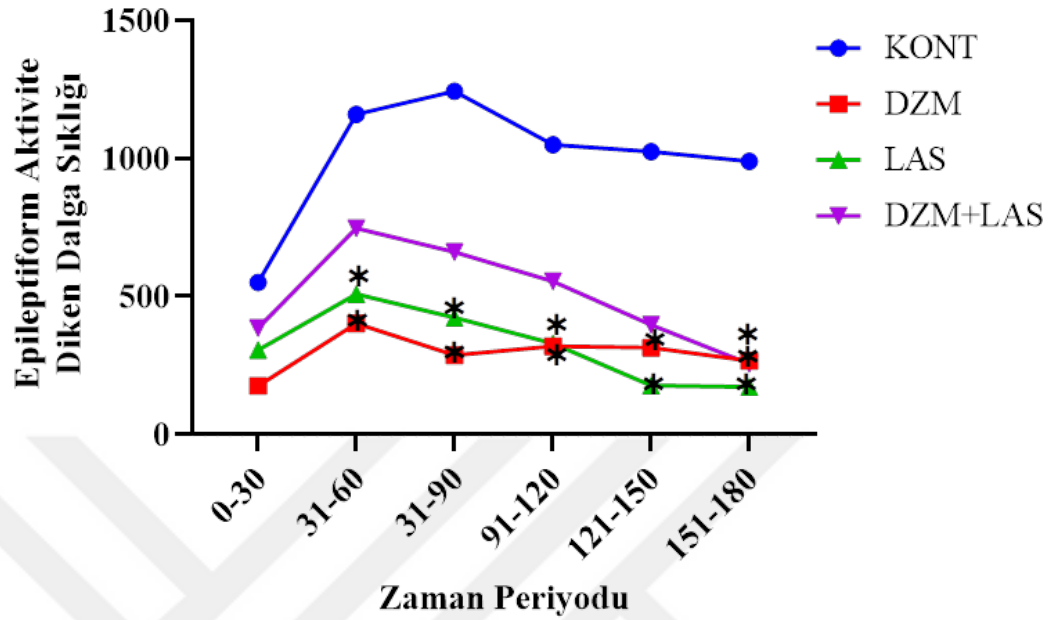
EKoG kayıtlarının 91-120 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p=0,008$) (Tablo 4.2.) DZM ve LAS gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,012$ ve $p=0,014$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

EKoG kayıtlarının 121-150 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($P=0,017$) (Tablo 4.2.). DZM ve LAS gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,023$ ve $p=0,004$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

EKoG kayıtlarının 151-180 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($P=0,012$) (Tablo 4.2.). DZM, LAS ve DZM+LAS gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,020$ $p=0,006$ ve $p=0,018$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulguların özeti Şekil 4.2.'te verilmiştir.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Maks	p
0-30	KONT	550,4	376,8	105,0	1210,0	0,314
	DZM	175,4	270,7	0,0	763,0	
	LAS	305,1	486,5	0,0	1279,0	
	DZM+LAS	386,1	317,7	23,0	832,0	
31-60	KONT	1159,3	402,6	675,0	1619,0	<0,05
	DZM	402,0*	522,8	0,0	1261,0	
	LAS	508,6*	583,4	0,0	1380,0	
	DZM+LAS	747,4	391,8	73,0	1171,0	
61-90	KONT	1243,3	679,3	681,0	2696,0	<0,05
	DZM	286,3*	381,8	0,0	931,0	
	LAS	423,4*	439,3	0,0	1129,0	
	DZM+LAS	660,3	215,5	444,0	969,0	
91-120	KONT	1049,4	507,5	239,0	1841,0	0,008
	DZM	321,9*	375,0	0,0	977,0	
	LAS	329,0*	371,8	0,0	951,0	
	DZM+LAS	554,7	352,2	45,0	973,0	
121-150	KONT	1024,0	794,5	217,0	2606,0	0,017
	DZM	314,0*	393,1	0,0	892,0	
	LAS	176,9*	277,4	0,0	780,0	
	DZM+LAS	396,6	300,9	2,0	790,0	
151-180	KONT	988,9	958,8	109,0	2618,0	0,012
	DZM	267,0*	351,2	0,0	917,0	
	LAS	172,0*	265,1	0,0	733,0	
	DZM+LAS	255,0*	249,2	5,0	623,0	

Tablo 4.2. 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 **KONT grubuna göre anlamlı*



Şekil 4.2. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı değerleri ($p < 0,05$) (*KONT grubuna göre anlamlı)

4.1.3 LAS 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/dk (min-maks) değerleri hesaplanarak grupların her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik ortalama değerleri ve gruplar arası farklılıkları içeren bulguların özeti Şekil 4.3. ve Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga genlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Elde edilen değerler penisilin uygulaması sonrası 0-60 ve 151-180 dakikaları arasında tüm gruplardan alınan ortalama diken dalga genlikleri bakımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.3.). Fakat 61-150 dakikaları arasında gruplarının diken dalga genlikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

0-30 dakikalık arasında alınan EKoG kayıtlarında DZM, LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,452$, $p=0,453$ ve $p=0,990$).

31-60 dakikalık arasında alınan EKoG kayıtlarında DZM, LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,070$, $p=0,508$ ve $p=0,977$).

EKoG kayıtlarının 61-90 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,035$) (Tablo 4.3.). DZM gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,029$). LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,457$ ve $p=0,695$).

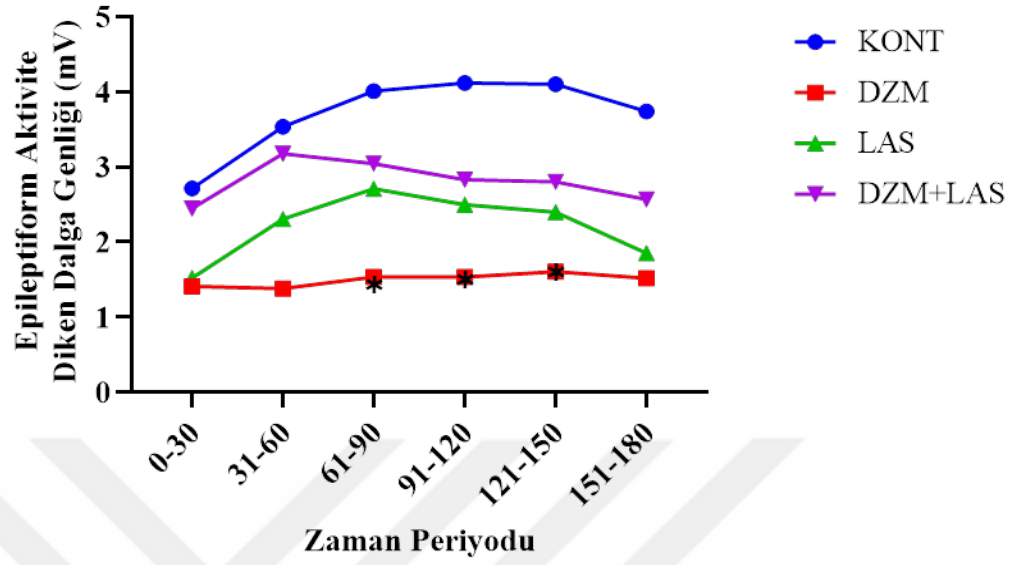
EKoG kayıtlarının 91-120 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,018$) (Tablo 4.3.). DZM gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,020$). LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,260$ ve $p=0,463$).

EKoG kayıtlarının 121-150 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,027$) (Tablo 4.3.). DZM gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,027$). LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,220$ ve $p=0,455$).

151-180 dakikalık arasında alınan EKoG kayıtlarında DZM, LAS ve DZM+LAS gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,121$, $p=0,226$ ve $p=0,617$).

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Maks	p
0-30	KONT	2,7	0,9	1,4	4,0	0,058
	DZM	1,4	1,0	0,3	2,9	
	LAS	1,5	1,0	0,7	3,6	
	DZM+LAS	2,4	1,1	1,2	4,4	
31-60	KONT	3,5	2,1	2,1	6,8	0,089
	DZM	1,4	0,9	0,5	2,6	
	LAS	2,3	1,8	0,6	6,2	
	DZM+LAS	3,2	1,4	1,2	5,2	
61-90	KONT	4,0	2,7	1,2	8,8	0,035
	DZM	1,5*	1,2	0,3	3,6	
	LAS	2,7	1,8	0,5	6,2	
	DZM+LAS	3,0	1,6	0,9	5,5	
91-120	KONT	4,1	2,4	2,1	8,7	0,018
	DZM	1,5*	1,2	0,3	3,5	
	LAS	2,5	1,6	0,4	5,3	
	DZM+LAS	2,8	1,2	0,8	4,6	
121-150	KONT	4,1	2,5	2,1	8,9	0,027
	DZM	1,6*	1,4	0,2	4,1	
	LAS	2,4	1,4	0,4	4,8	
	DZM+LAS	2,8	1,6	0,7	4,9	
151-180	KONT	3,7	2,7	0,8	8,9	0,125
	DZM	1,5*	1,4	0,3	4,0	
	LAS	1,9*	0,9	0,8	3,1	
	DZM+LAS	2,6*	1,7	0,6	5,4	

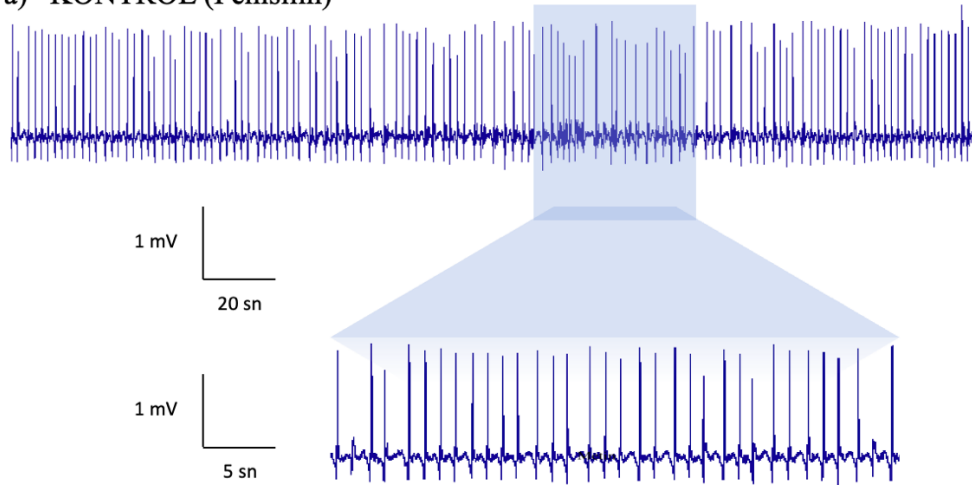
Tablo 4.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait p değeri. *KONT grubuna göre anlamlı



Şekil 4.3. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-180 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği değerleri ($p < 0,05$) (*KONT grubuna göre anlamlı).

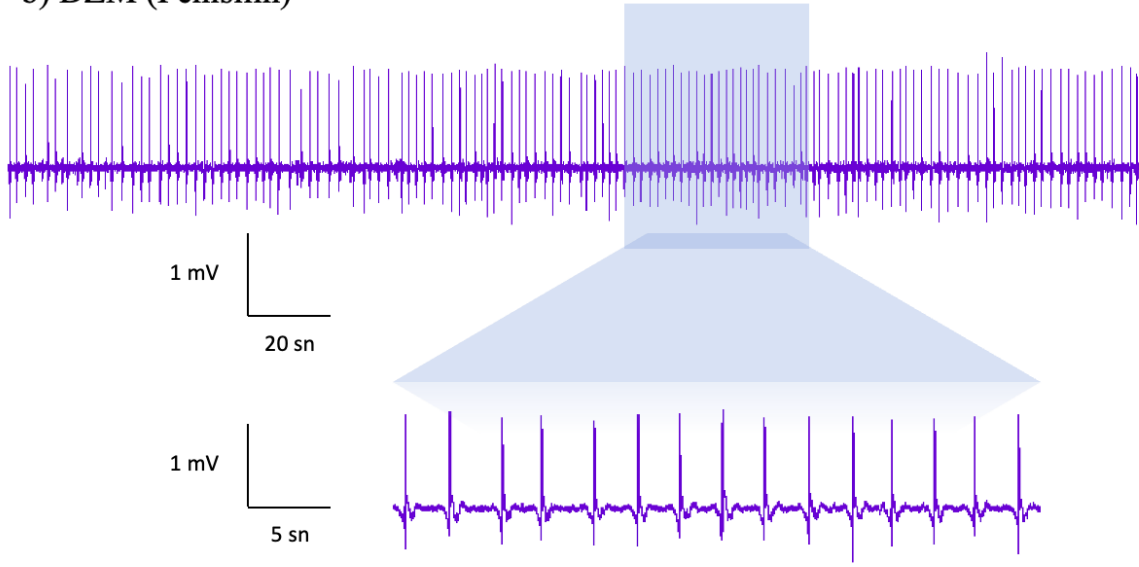
EKoG görüntülerine ait 400 ve 80 saniyelik kesitler KONT grubu (Şekil 4.4.), DZM Grubu için (Şekil 4.5.) şekil LAS grubu için (Şekil 4.6.) DZM+LAS grubu için (Şekil 4.7.)’de gösterilmiştir.

a) KONTROL (Penisilin)



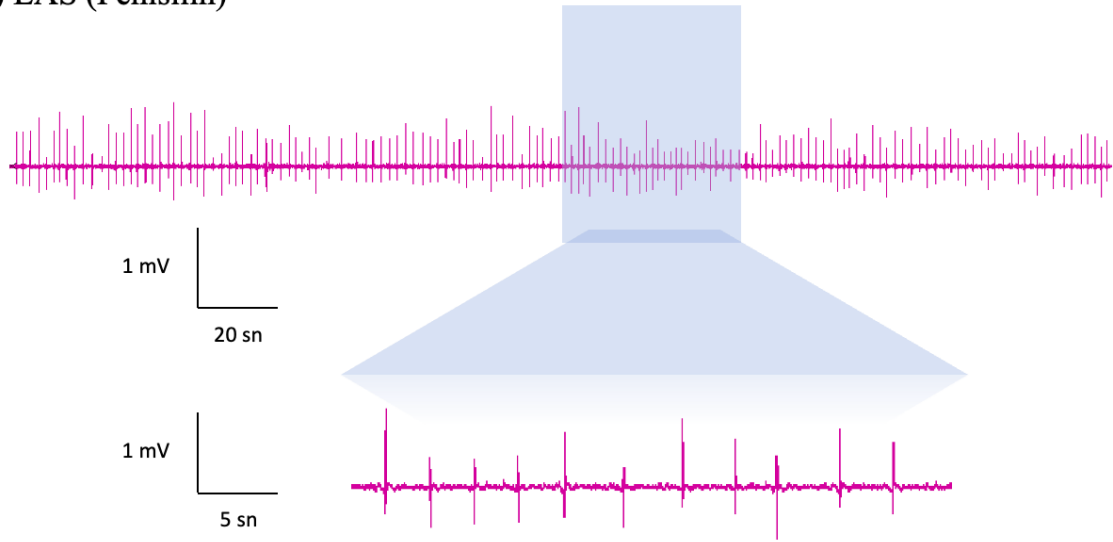
Şekil 4.4. KONT grubuna ait ECoG kesiti

b) DZM (Penisilin)



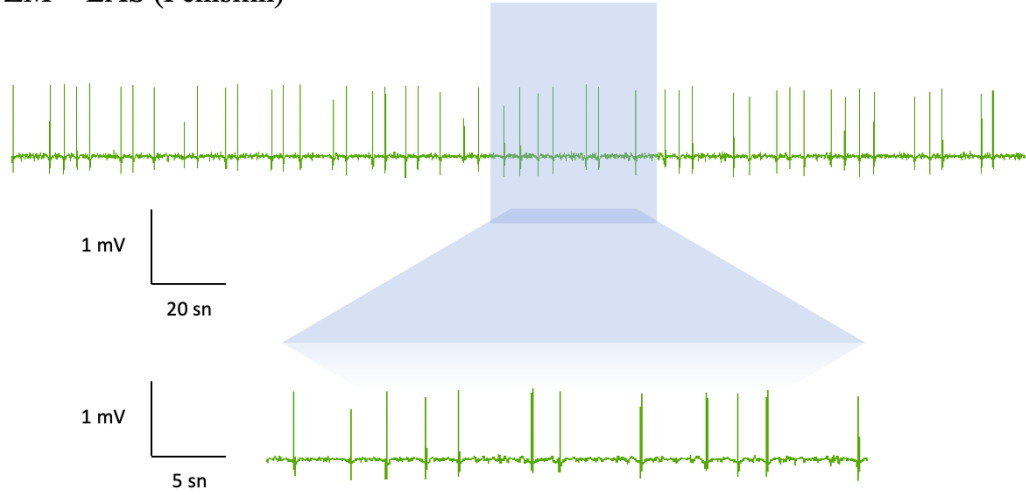
Şekil 4.5. DZM grubuna ait EKoG kesiti

c) LAS (Penisilin)



Şekil 4.6. LAS grubuna ait EKoG kesiti

d) DZM + LAS (Penisilin)



Şekil 4.7. DZM+LAS grubuna ait EKG kesiti

4.2 Davranış Parametreleri

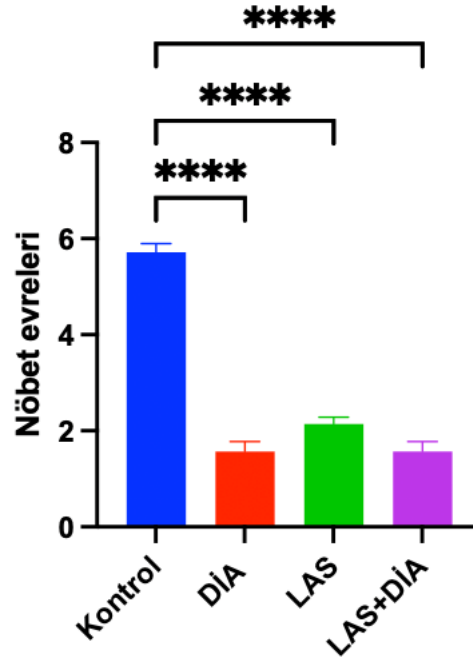
Salin uygulaması yapılan grupta anlamlı sonuca varılamadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

4.2.1 Nöbet Evresi

Gruplar arasında nöbet evresi değerlendirildiğinde DZM, LAS, DZM+LAS deney grupları Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) yüksek olduğu görüldü. Buna ek olarak grup DZM ve DZM+LAS değerleri grup LAS'a göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.4.) (Şekil 4.8.)

NÖBET EVRESİ	ORTALAMA± SD (MİN-MAX)	p
KONT	5,71± 0,48 (5-6)	-
DZM	1,57±0,53 (1-2)	<0,05
LAS	2,14 ±0,37 (2-3)	<0,05
DZM+LAS	1,57± 0,53(1-2)	<0,05

Tablo 4.4. PTZ gruplarına ait ilk nöbet evresi; ortalama, SD (Standart Sapma) ve min-max (minimum-maximum) değerleri.



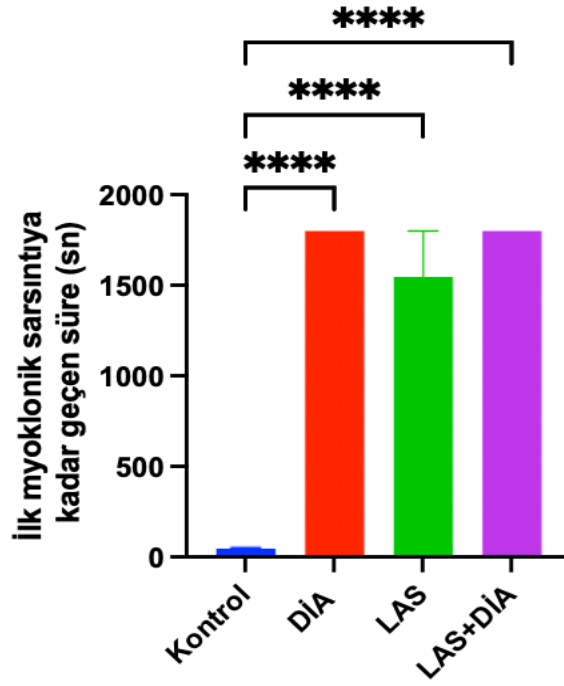
Şekil 4.8. Nöbet evreleri ($p < 0,05$) (*KONT grubuna göre anlamlı)

1.1.1 İlk Myoklonik Jerkin Başlama Süresi

Gruplar arasında ilk myoklonik jerkin başlama süresi değerlendirildiğinde Kontrol grubu DZM, LAS, DZM+LAS deney gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak grup LAS ve DİA+LAS grup DZM'ya göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.5.)(Şekil 4.9.) .

İlk Myoklonik Jerkin Başlama Süresi	ORTALAMA± SD (MİN-MAX)	p
KONT	47,71±11(35-66)	-
DZM	1800±0	<0,05
LAS	1548±666,4 (37-1800)	<0,05
DZM+LAS	1800±0	<0,05

Tablo 4.5. PTZ gruplarına ait ilk myoklonik jerk başlama süresi ortalama, SD ve min-max değerleri



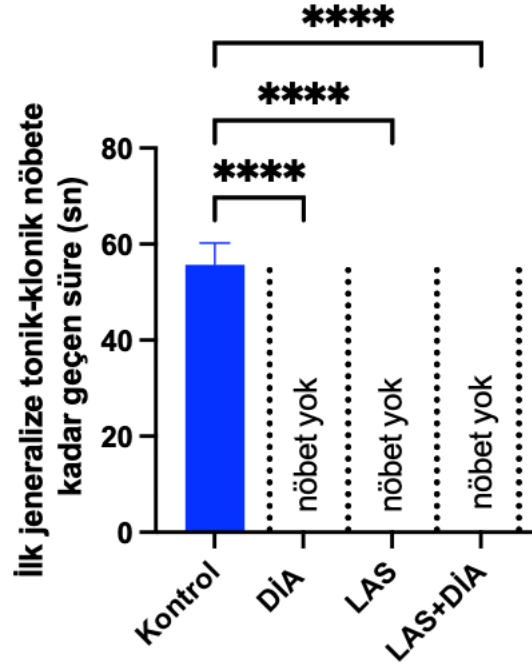
Şekil 4.9. İlk myoklonik sarsıntıya kadar geçen süre ($p<0,05$) (*KONT grubuna göre anlamlı)

1.1.2 İlk Jeneralize Tonik Klonik Nöbete Kadar Geçen Süre

Gruplar arasında ilk jeneralize tonik-klonik nöbete kadar geçen süre değerlendirildiğinde Kontrol grubu DZM, LAS, DZM+LAS deney gruplarıyla karşılaştırıldığında deney gruplarında nöbet görülmediği ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Tablo 4.6.) (Şekil 4.10.).

İlk Jeneralize Tonik Klonik Nöbete Kadar Geçen Süre	ORTALAMA± SD (MİN-MAX)	p
KONT	55,71±12 (43-75)	-
DZM	0±0	<0,05
LAS	0±0	<0,05
DZM+LAS	0±0	<0,05

Tablo 4.6. PTZ gruplarına ait ilk jeneralize tonik klonik nöbete kadar geçen süre; ortalama, SD ve min-max değerleri



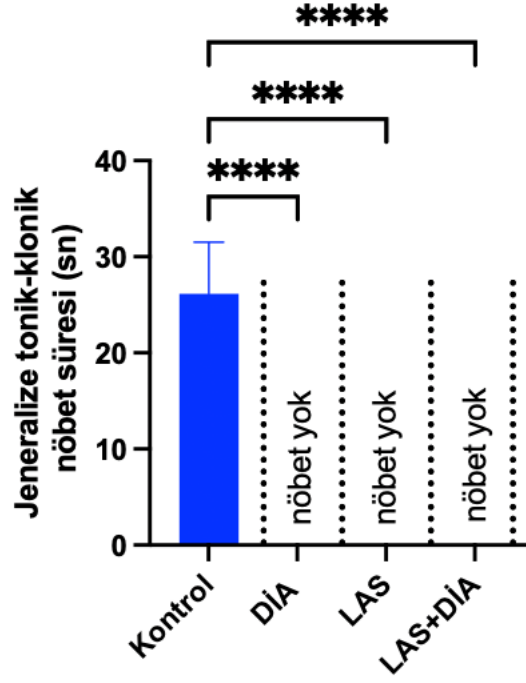
Şekil 4.10. İlk jeneralize tonik-klonik nöbete kadar geçen süre ($p<0,05$) (*KONT grubuna göre anlamlı)

4.2.2 Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Süresi

Gruplar arasında jeneralize tonik-klonik nöbet süresi değerlendirildiğinde Kontrol grubu DZM, LAS, DZM+LAS deney gruplarıyla karşılaştırıldığında deney gruplarında nöbet görülmediği ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Tablo 4.7.) (Şekil 4.11.).

Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Süresi	ORTALAMA± SD (MİN-MAX)	p
KONT	26,14±14,21 (12-47)	-
DZM	0±0	<0,05
LAS	0±0	<0,05
DZM+LAS	0±0	<0,05

Tablo 4.7. PTZ gruplarına ait ilk jeneralize tonik klonik nöbet süresi; ortalama, SD ve min-max değerleri



Şekil 4.11. Jeneralize tonik-klonik nöbet süresi

4.2.3 Ölüm Durumu

Deney gruplarındaki hayvanlarda ölüm görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, altta yatan bir nörolojik bozukluğun içsel nöbet eşiğinin düşmesine yol açarak spontane tekrarlayan nöbetlere eğilimi artırdığı heterojen nörolojik durumlardan oluşan bir hastalık grubudur (52). Epileptik nöbetlerin semptomatik tedavisi için 20'den fazla AEİ bulunmasına rağmen, epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde farmakoterapiye dirençli nöbetler görülmektedir. Bu tür ilaca dirençli epilepsisi olan hastaların erken ölüm, yaralanma, psikososyal işlev bozukluğu ve yaşam kalitesinde azalma riskleri artmaktadır. Bu nedenle daha etkili tedavilerin geliştirilmesi acil bir klinik ihtiyaçtır (231). Aynı anda hem penisilin hem de PTZ modeli ile oluşturulmuş iki epilepsi modeli üzerinde lasidipin uygulamasının bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk örneğinin olması sebebiyle çalışmamız özgünlüğünü korumaktadır.

İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı açısından kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarda en olumlu sonucu LAS grubu vermiş olup kontrol grubuna göre süreyi azaltmıştır. Etki sırasına göre grup sıralaması yapıldığında ise LAS, DZM, DZM+LAS gruplarıdır. Diken dalga sıklığı açısından kontrol grubu ve ikili karşılaştırmalara göre DZM, LAS grubu 60-180. dk arasında, DZM+LAS grubu ise 151-180. dk arasında anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. Olumlu etkiye göre grupların sıralanışı DZM, LAS, LAS+DZM şeklindedir. Diken dalga genliği açısından kontrol grubu ve ikili karşılaştırmalara göre 60-180. dk arasında DZM grubu istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken diğer deney gruplarında (LAS ve DZM+LAS), 0-180. Dk arasında kontrol grubuna göre sürenin daha az olduğu görülmesine rağmen ancak anlamlı fark bulunamamıştır. Olumlu etkiye göre sıralama yapıldığında ise DZM, LAS, LAS+DZM şeklindedir.

Çalışmamızın davranış parametreleri değerlendirildiğinde;

- Nöbet evreleri kontrol grubuna göre DZM,LAS,DZM+LAS gruplarında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.
- İlk jerkin başlama süresi DZM, LAS, DZM+LAS gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun görülmesi nöbet başlangıcını uzattığını göstermiştir.
- Jeneralize tonik-klonik nöbet süresi gruplar arasında değerlendirildiğinde DZM, LAS, DZM+LAS gruplarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek olduğunun görülmesi hem lasidipinin hem de diazemin nöbet süreleri üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir.

- Nöbet başlangıcı değerlendirildiğinde DZM, LAS, DZM+LAS gruplarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun görülmesi hem diazemin hem de lasidipinin epilepside nöbetlerin başlama süresini uzattığını göstermiştir.

Bu çalışma, bir kalsiyum kanal blokeri olan lasidipinin Penisilin ve PTZ ile indüklenen konvülsiyonlar üzerindeki antiepileptik aktivitesini hem EKG hem de davranış parametreleriyle değerlendiren, ratlar üzerinde uygulanan ilk çalışmadır.

Epilepsi tedavi yöntemlerini optimize etmek için yeni ilaçlar her zaman arayış içinde olmuştur. GABA agonistleri ve kalsiyum blokerleri, PTZ ile indüklenen konvülsiyonlar üzerindeki faydalı etkileri açısından incelenmiştir ve bu nedenle bu çalışmada, bir kalsiyum kanal blokeri olan lasidipin, epilepsinin iki standart modeli olan Penisilin ve PTZ'ye karşı kullanılmıştır (16). Çalışmalar, yüksek doz sistemik penisilin ile oluşturulan çok odaklı ve en sık kullanılan modellerden biri (232) olduğunu ve AEİ geliştirmek için yapılan araştırmalarda en fazla kullanılan kimyasal modellemenin PTZ olduğunu göstermiştir (233). Uygulanan ilacın etkinliğini değerlendirirken her iki modelde kantitatif ve kalitatif yöntemler güvenilir sonuç elde etme amacıyla kullanılmıştır. Çalışmamızda, 4 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan lasidipin, kontrol grubuna kıyasla konvülsiyon parametrelerinin evrelerinde kayda değer bir azalma göstermiştir.

Ca^{2+} 'nın epileptogenezde önemli bir rol oynadığını gösteren birçok araştırma bulunmaktadır (234–239). Epileptik aktivite sırasında ekstraselüler kalsiyum azalmakta ve Ca^{2+} 'daki azalma patlama ateşlemesinin başlamasından hemen önce meydana geldiği ve nöbet deşarjlarının ilk birkaç saniyesi içinde kararlı bir düşüş sağladığı belirtilmektedir (234–236). Fenitoin ve karbamazepin gibi bazı antikonvülsanlar, kalsiyum iyonlarının geçişini engelleyerek nöronal kalsiyum kanallarının işlevini doğrudan etkilemektedir (235). Ayrıca, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri deneysel olarak oluşturulan farklı nöbetlerde (235,237–239) ve kendiliğinden diken-dalga deşarjları gösteren yaşlı Wistar sıçanlarında, konvülsif olmayan epilepside antikonvülsan özellikler göstermiştir (239). Tersine, L tipi kalsiyum kanal ve DHP agonisti BAY 8644 enjekte edilen hayvanlar jeneralize tonik-klonik nöbetler geliştirmektedir (235,240). Bu durum deneysel koşullarda piridin reseptörleri

tarafından modüle edilen voltaja bağı kalsiyum kanallarının, epileptogeneze ve epileptiform aktivitesinin sürdürülmesine katkıda bulunduğı ifade edilmektedir.

DHP türevi nimodipin, diğ er bazı beyin yaralanmaları ile subaraknoid kanama durumlarında endikedir ve vazospazmı yönettiğı gözlemlenmiştir. Damarları genişleterek serebral bölgede kan akışını artırarak etkilerini hızlandırmaktadır. Yaşlı grupta, bilişsel eksiklik durumlarını iyileştirdiğine tanık olunmaktadır (220).

Kalsiyum kanal blokerleri, kalp veya damar dü z kası ve pankreasta bulunan uzun süre etkili, L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyumun hücre içine girişini önlerler. Fizyolojik etkileri bakımından temel olarak sınıflandırıldığında iki temel kategoriye ayrılırlar; dihidropiridinler (örn. amlodipin, nifedipin, felodipin, nikardipin) ve dihidropiridin olmayanlar (örn. verapamil ve diltiazem) (241).

Dihidropiridinlerden amlodipinin farelerde PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde tonik klonik nöbet süresini azaltarak önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (242). Diğ er bir çalışmada 1 mg/kg amlodipin ve 50 mg/kg sodyum valproat kombinasyonu miyoklonik sarsıntıların başlangıcını tek başına ilaçlara kıyasla geciktirdiğı, 2 ve 4 mg/kg amlodipin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klonik konvülsiyonların başlama süresini artırdığı, kombinasyon grubunun ise, tek başına tedavi gruplarına kıyasla klonik konvülsiyonların geciktirdiğı görülmüştür. İki doz amlodipin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klonik konvülsiyonların süresini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (243). Yine aynı modelde PTZ ile indüklenen klonik sarsıntının başlama süresi, 4 mg/kg ve 8 mg/kg dozlarındaki nifedipin ile 2 mg/kg dozundaki nifedipine kıyasla önemli ölçüde uzamıştır. Ayrıca 1 mg/kg dozundaki diazepam sarsıntının başlangıç süresini önemli ölçüde uzatırken, daha yüksek dozlardaki (2 mg/kg ve 4 mg/kg) diazepamın sarsıntının başlangıç süresini azaltması ve 2 mg/kg dozundaki nifedipin ile karşılaştırılabilir hale geldiğı görülmüştür. Yine, nifedipin diazepam ile birlikte uygulandığında, klonik sarsıntının başlangıç süresi önemli ölçüde artmıştır (244). Rodger C. ve ark. (245)'nin çalışmasında da flunarizinin antikonvülsan etkisi, farelerde PTZ ile indüklenen latens süresi ve nöbet sıklığı bakımından nifedipin ile karşılaştırılmıştır. Nifedipinin her iki parametrede de antikonvülsan aktiviteye sahip olduğı, ancak flunarizinin sadece nöbet latensinde antikonvülsan bir etkiye sahip olduğı bulunmuştur. Lasidipinin antiepileptik etkinliğini araştıran bir çalışmada PTZ ile indüklenen deney gruplarında (valproat, lasidipin) nöbet latensi, miyoklonik sarsıntı süresi, klonus, Straub kuyruğı süreleri

değerlendirilmiştir ve latens süresi artarken diğer parametrelerin azaldığı ve toplamda % 45.8 oranında koruma sağladığı görülmüştür (246). Bu çalışmalarla benzer şekilde 4 mg/kg lasidipin, 5 mg/kg diazepam ve bu iki etkenin birlikte kullanıldığı deney gruplarımızda kontrol grubuna göre; ilk myoklonik jerkin görüldüğü süre artarken, nöbet evresi, ilk jeneralize tonik – klonik nöbete kadar geçen süre, jeneralize tonik klonik nöbet süresi anlamlı düzeyde azalmıştır.

Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil PTZ ile indüklenen deneysel epilepsi modelinde 5. evre nöbet süresinde önemli bir azalmaya yol açmış, 5. evreye geçiş latensini artırmıştır. Verapamil ve verapamil + nalokson gruplarında tüm nöbet parametreleri üzerinde daha yüksek inhibitör etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Verapamil uygulanan hayvanların nöbet evresi ve beşinci evre süresi verapamil + nalokson grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer deneysel epilepsi modeliyle indüklenen başka bir çalışmada 20 mg/kg'a kadar uygulanan diltiazemin antiepileptik özellik göstermediği ancak 100 mg/kg etosüksimid ile birlikte uygulanan grupta nöbet aktivasyonunu baskılayarak antiepileptik etki göstermiştir (247). Deneysel çalışmamızda kullandığımız etken madde olan lasidipin, dihidropiridin ailesinden olmasına rağmen bu grup ilaçlarla aynı etkinin görülmesinin nedeni verapamil ve diltiazemin aynı lasidipin gibi L tipi kalsiyum kanallarına yüksek afinite göstererek etki göstermesi olabilir (248).

Penisilin ile indüklenen deney modellerinde dihidropiridinlerden nimodipin uygulaması EKG verilerinde inhibisyona neden olarak antikonvülsan etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (249). Aynı modelle oluşturulan başka bir çalışmada nimodipin tedavi grubunda nöbet gelişimini engelleyici etkiler görülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla nöbetlerin frekans ve amplitüdlere önemli ölçüde azalmış ve davranışsal nöbetin derecesi hafıflemiştir. Ancak 20. dakika sonrası ve kontrol grubu arasında penisilin ile indüklenen nöbetin etkileri açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu deney sonucunda, kalsiyum antagonistinin penisilin ile indüklenen epileptik sıçanlar üzerinde inhibitör etkiler gösterdiğini, ancak nöbet yayılımını önlemediğini ortaya koymuştur (250). Nikardipin ile oluşturulan penisilin modelinde ise penisilinin konvülsan aktivitesi intrakortikal nikardipin enjeksiyonundan 1 dakika sonra kaybolmuş ve 4-5 dakika inhibisyon gözlenmiştir (251). Yine aynı model ile oluşturulan çalışmada flunarizin uygulaması 3-4 dakika boyunca diken

dalgalarda inhibisyona neden olmuştur. İnhibisyonun ardından 4 dakika boyunca frekansta belirgin azalma saptanmıştır. Bu çalışma flunarizinin elektrokortikogram üzerindeki depresan etkisini göstermektedir (252). Çalışmamızın bulgularında da 4 mg/kg lasidipin diken dalga sıklığı, diken dalga genliğini azaltırken ve latens süresini uzattığı belirtilmiştir. Bu etki çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Lasidipin gibi flunarizinin de dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri olması nedeniyle aynı yolak üzerinden etki göstermiş olabilir. Ancak flunarizinin antikonvülsan etkilerinin fokal epilepsi modellerinden çok jeneralize nöbetler üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Flunarizinin Ca^{2+} hareketleri üzerinde doğrudan etkisi göz ardı edilmemekle birlikte nöronlardaki Na^+ akımlarını azaltmasından da kaynaklandığı öne sürülmektedir. Fluazinin hızlı Na^+ içe akımının konsantrasyona ve frekansa bağlı inhibisyonu ve beyinde in vivo olarak ilgili konsantrasyonlara ulaşması, bu etkinin antikonvülsan etkinliğinden sorumlu temel mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir (253).

Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinin penisilin ile indüklenen deneysel epilepsi üzerinde çalışmalar mevcuttur. Bağırıcı ve ark (254)'nın çalışmasında sıçan korteksine verapamil enjeksiyonu, epileptiform aktiviteyi 1 ila 5 dakikalık süreyle baskıladığı ve 3-4 dakika süreyle ortalama spike frekansının baskılanmaya devam ettiği görülmekle birlikte söz konusu alanda kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda kullandığımız lasidipin, dihidropiridin ailesinden olmasına rağmen verapamil gibi L tipi kalsiyum kanallarına etki etmektedir. Her iki ilaç da benzer etkiyi benzer yoldan göstermiş olabilir ancak aynı etki göstermesine rağmen latens süresini uzatması, diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği bakımından etkileri lasidipinin daha fazladır. Bu durumun nedeni de verapamilin kan-beyin bariyerini çok az geçmesi ve beyne çok az nüfuz etmesi sonucu yeterince etkinlik gösterememesi olabilir (255).

Lasidipin dışında kalsiyum kanal blokerleri birçok farklı deneysel epilepsi modelinde farklı değerlendirme yöntemleriyle antikonvülsan özellikleri test edilmiştir. Değerlendirme parametresi bakımından davranış skorlaması yapılan birçok çalışma mevcuttur. Örneğin bir çalışmada voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokerleri (flunarizin, verapamil, nifedipin) sıçanlarda hipokampusa kinolinik asit ve kainik asit enjeksiyonu veya hipokampal kindling ile indüklenen limbik nöbetleri modüle etme yetenekleri davranış değerlendirmesi ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda 40 mg/kg flunarizin, kinolinik asit ile indüklenen toplam

nöbet sayısını ve nöbetlerde geçirilen toplam süreyi büyük oranında azaltmıştır; 60 mg/kg'da her iki parametre de kuvvetli biçimde azalırken, 80 mg/kg'da kainik asit ile indüklenen nöbetler etkilenmemiştir. Kırk ve 60 mg/kg flunarizin hipokampal kaynaklı sıçanları konvülsiyonlardan korumuştur. Yirmi ve 40 mg/kg nifedipin, 20 ve 40 mg/kg hem kinolinat hem de kainat tarafından indüklenen nöbetler üzerinde etkisiz bulunmuştur. Bununla birlikte, 20 mg/kg'da, tutuşturulan hayvanların çoğunluğu evre 5'ten korunmuş ve 40 mg/kg'da tam koruma sağlanmıştır. Verapamil, 40 mg/kg'da, kinolinik asit tarafından indüklenen toplam nöbet sayısını ve nöbetlerde geçirilen toplam süreyi azaltmış, ancak kainat tarafından indüklenen nöbetler ve evre 5 nöbetler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür (256). Ashish ve ark'nın çalışmasında MES kaynaklı nöbetler üzerinde farklı dozlarda uygulanan nifedipinin etkileri araştırılmıştır. Değerlendirmede, tonik fleksiyon, tonik fleksiyon uzama, klonik konvülsiyon, postetanik depresyon parametreleri kullanılmıştır. Nifedipin, 100 µg/100g dozunda i.p. uygulandığında etki görülmezken 200µg/100g dozunda uygulandığında, tonik arka bacak uzatma süresini azaltmıştır ancak bu değerlerde anlamlı bir değişiklik görülmezken, tonik arka bacak ekstansör bileşeninin azaldığı tespit edilmiştir. Bunlara dayanarak, Nifedipin'in güçlü bir antiepileptik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (257). Bir diğer çalışmada 3 mg/kg lasidipin MES ile indüklenen deneysel epilepsi modelinde tonik arka bacak fleksiyonu, tonik arka bacak ekstansiyonu, klonus, postiktal depresyon süreleri değerlendirilmiştir ve lasidipinin standart ilaca (valproat) kıyasla MES kaynaklı konvülsiyonlara karşı %51,3 oranında koruma sağladığını ortaya koymuştur (246).

Değerlendirme parametresi olarak kullanılan yöntemlerden biri de EKoG yöntemidir. Dihidropiridin kalsiyum antagonistleri nimodipin ve nikardipin, tavşanda elektrokortikal şok ile indüklenen nöbetlerde potansiyel antikonvülsanlar olarak fenitoin ile karşılaştırılmıştır. Kümülatif olarak 440 µg/kg nimodipin, nöbet deşarjını anlamlı düzeyde düşürürken, benzer bir etki elde etmek için toplam 1 mg/kg nikardipin uygulanmasına rağmen anlamlı etki görülmemiştir. Yedi mg/kg fenitoin kümülatif dozu nöbet deşarjını baskılamıştır. Dihidropiridinler tarafından modüle edilen Ca^{2+} kanallarının elektrokortikal şok ile indüklenen nöbetlerde baskılayıcı rol oynadığını göstermiştir (258). Bir diğer çalışmada nimodipininden dalga sıklığı ve genliği EEG ile değerlendirilmiştir. Nimodipin uygulamasından sonra diken dalga sıklığı ve genliği bazı tavşanda azalırken bazı tavşanlarda

ise arttığı bazısında da herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. İkinci adımda diazepam ile birlikte nimodpin uygulanmıştır, EEG bulguları dört tavşanda kaybolurken birçoğunda azalan minimal epileptik aktivite göstererek kombine uygulamanın daha anlamlı sonuç verdiği görülmüştür. Bağırıcı F.'un tez çalışmasında da kalsiyum kanal blokeri olarak verapamil, flunarizin, nifedipin ve nikardipin kullanılmıştır. Elde edilen EKG verilerine göre verapamil, ortalama spike sayısını % 70-75 ve spike yüksekliğini 5-6 dakika içinde %45-60 oranında önemli ölçüde inhibe ettiği, flunarizin ise spike sıklığı 3-4 dakika, spike yüksekliğini 2-3 dakika kadar etkilemiş, spike sıklığı %60-65 ve spike yüksekliğini %50-55 oranında baskıladığı saptanmıştır. Nifedipinin tüm dozları pik yüksekliğini %45-55 oranında antiepileptik etkide bulunmuştur. Nikardipin grubunda spike sıklığını %35-45, spike yüksekliğini ise %45-55 oranında azaltmıştır ve 50 ve 100 μ M dozları, 10 μ M dozundan daha etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamız sonucunda lasidipinin latens süresi diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği üzerinde diğer dihidropiridin kanal blokerlerinden daha uzun süreli etkili olduğu görülmüştür, lasidipin diğer türevlerine oranla yüksek oranda lipofilik özellik göstererek plazma membranına nüfuz etmesi ve dihidropiridin bağlanma bölgesi oluşturarak (228) daha uzun süreli etki sağlamış olabilir. Bu hipotezi doğrulamak veya reddetmek için daha ileri biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalar gerekli olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir kalsiyum kanal blokeri olan lasidipinin, yarışmalı bir mekanizma ile kalsiyum iyonlarının akışını bloke ettiği bilinmektedir. Bu çalışmada, lasidipinin antiepileptik bir ajan olarak olası yeteneği değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ilacın penisilin ve PTZ ile indüklenen nöbetlere karşı koruma sağladığını göstermiştir. Bulgularımız, epilepsi koşullarında nöbetlere karşı koruma sağlamada lasidipinin etki mekanizmasının anlaşılmasında daha ileri çalışmalar için yol gösterici olma niteliktedir. Etkinliğini desteklemek ve lasidipinin antiepileptik etki mekanizması için çeşitli epilepsi modelleri üzerinde daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmada lasidipinin kalsiyum kanalları üzerindeki etkisinin, nöbet modeli oluştururken beyin bölgelerinin etkilenme düzeyinin veya kullanılan hayvanların kan değerlerindeki değişimin görüntülenememesi çalışmayı sınırlandırmıştır. Öneri olarak, deney modeli oluşturulurken genetiği değiştirilmiş hayvan kullanımı, modelin sağlıklı bir biçimde oluşturulmasını sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Dichter MA, MH. The Epilepsies and Convulsive Disorders,. Harrison's Principles of Internal Medicine; 1994. 2229 p.
2. Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazçiçek E. The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Jul 15;77(6):412–7.
3. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol*. 2003 Jan;2(1):33–42.
4. Brailowsky S, García O. Ethanol, GABA and epilepsy. *Arch Med Res*. 1999;30(1).
5. Takahashi E, Niimi K. Modulators of voltage-dependent calcium channels for the treatment of nervous system diseases. Vol. 4, Recent Patents on CNS Drug Discovery. 2009.
6. Kiura Y, Hanaya R, Serikawa T, Kurisu K, Sakai N, Sasa M. Involvement of Ca²⁺ Channels in Abnormal Excitability of Hippocampal CA3 Pyramidal Cells in Noda Epileptic Rats. *J Pharmacol Sci*. 2003;91(2):137–44.
7. M. Waszkielewicz A, Gunia A, Szkaradek N, Sloczynska K, Krupinska S, Marona H. Ion Channels as Drug Targets in Central Nervous System Disorders. *Curr Med Chem*. 2013;20(10).
8. F. Bağırıcı, M. Bostancı. Kalsiyum Kanal Blokerleri Ve Demeysel Epilepsi. *J Exp Clin Med*. 2009;18.
9. Larkin JG, Besag FMC, Cox A, Williams J, Brodie MJ. Nifedipine for Epilepsy? A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Epilepsia*. 1992;33(2).
10. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. Vol. 71, *Drugs*. 2011.
11. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011 Jun;20(5):359–68.
12. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):1005–12.
13. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali H, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone, the major constituent of nigella sativa seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences*. 2016;21(2).
14. Engel J, Schwartzkroin PA. What Should Be Modeled? In: *Models of Seizures and Epilepsy*. 2006.
15. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Modelos experimentales en epilepsia. Vol. 25, *Neurologia*. 2010.
16. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. 1989 Jul;14(3):245–78.
17. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijcklaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiol Behav*. 2009 Dec;98(5):579–86.
18. Contreras D. Experimental models in epilepsy. In: *Revista de Neurologia*. 2000.

19. Eastman CL, Verley DR, Fender JS, Temkin NR, D'Ambrosio R. ECoG studies of valproate, carbamazepine and halothane in frontal-lobe epilepsy induced by head injury in the rat. *Exp Neurol*. 2010 Aug;224(2):369–88.
20. CHAPPELL Brian & CRAWFORD Pamela D. Sorular ve Cevaplarla Epilepsi. Ankara: Kapital Medya; 2000.
21. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurg*. 2016 Jun 1;90:685–90.
22. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010 Jan 1;17(1):103–8.
23. Cawthorne T. Julius caesar and the falling sickness. *Laryngoscope*. 1958;68(8).
24. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* (1979). 1980;210(4466).
25. G F, E H. “Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns.” *Archiv fur Anatomie und Physiologie Wissenschaftliche Medicin*. 1870;37.
26. Donaldson HH, Beck, v. Marxow F, Gotch, Horsley, Danilewsky. Die Bestimmung der Localisation der Gehirn-und Ruckenmarksfunktionen vermittelt der elektrischen Erscheinungen. *Am J Psychol*. 1892;4(3).
27. Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain Dev*. 2017 Jun 1;39(6):457–63.
28. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen - Siebente Mitteilung. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1933;100(1).
29. Friedland GW, Thurber BD. The birth of CT. Vol. 167, *American Journal of Roentgenology*. 1996.
30. Shorvon SD AFGR. The causes of epilepsy. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
31. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jun 1;5(6):a022426–a022426.
32. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Vol. 46, *Epilepsia*. 2005.
33. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the <scp>ILAE</scp> 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr 8;58(4):531–42.
34. Nowack WJ. Book Review: Epilepsy: Frequency, Causes, and Consequences, by W. Allen Hauser and Dale C. Hesdorffer. Published in 1990 by Demos Publications, New York, 378 pages, \$74.75. *J Child Neurol*. 1991;6(4).
35. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. Vol. 127, *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013.
36. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3).
37. Engel J. Report of the ILAE classification core group. In: *Epilepsia*. 2006.

38. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: Characteristics and associations. *Pediatr Neurol.* 2011;45(1).
39. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2012;16(2).
40. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr 1;58(4):512–21.
41. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Jan 1;139:73–9.
42. OĞUZ OSMAN ERDİNÇ. Epileptik Nöbet ve Epilepsilerin Sınıflandırılması. In: PRATİKTE NÖROLOJİ: EPİLEPSİ. Oxford: Nobel Tıp Kitabevi; 2017. p. 10–4.
43. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009;41(2).
44. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: Precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet.* 2009;18(19).
45. Vera-González A. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: *Epilepsy.* 2022.
46. Blümcke I, Aronica E, Miyata H, Sarnat HB, Thom M, Roessler K, et al. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2016;57(3).
47. Valeta T. Structural (Symptomatic) Focal Epilepsy. In: *The Epilepsy Book: A Companion for Patients.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 71–5.
48. Angel MJ, Young GB. Metabolic Encephalopathies. Vol. 29, *Neurologic Clinics.* 2011.
49. Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, Johnson AL. MEDICAL SCIENCE. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *The Lancet.* 1990;336(8726).
50. Samokhvalov A V., Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Vol. 51, *Epilepsia.* 2010.
51. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. Vol. 5, *Biomarkers in Medicine.* 2011.
52. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders.* 2021;23(1).
53. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. Vol. 278, *Journal of Internal Medicine.* 2015.
54. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. Vol. 13, *Epilepsy Currents.* 2013.
55. Zigmond MJ, Rowland LP, Coyle JT. Neurobiology of brain disorders: Biological basis of neurological and psychiatric disorders. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders.* 2014.

56. Fritschy JM. E/I balance and GABAA receptor plasticity. *Front Mol Neurosci.* 2008;1.
57. van Luijckelaar G. M. Steriade: Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy E. F. Pace-Schott, M. Solms, M. Blagrove and S. Harnad (eds): *Sleep and Dreaming: Scientific Advances and Reconsiderations.* Genes Brain Behav. 2004 Apr;3(2):125–6.
58. Schwartzkroin PA, Mueller AL. Electrophysiology of Hippocampal Neurons. In 1987. p. 295–343.
59. Berkovic SF. Genetics of Epilepsy in Clinical Practice. *Epilepsy Curr.* 2015 Jul 1;15(4):192–6.
60. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Oct;5(10):a022822.
61. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. Vol. 3, *Nature Reviews Neuroscience.* 2002.
62. Holmes GL, Ben-Ari Y. Seizures in the developing brain: Perhaps not so benign after all. Vol. 21, *Neuron.* 1998.
63. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. Vol. 21, *Current Opinion in Genetics and Development.* 2011.
64. Flynn S, Babi MA. Anticonvulsants. In: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* Elsevier; 2017. p. 176–92.
65. Noebels J. Pathway-driven discovery of epilepsy genes. *Nat Neurosci.* 2015;18(3).
66. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *The Lancet.* 2006 Apr;367(9516):1087–100.
67. Rout SK, Kar DM. A review on antiepileptic agents, current research and future prospectus on conventional and traditional drugs. Vol. 3, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2010.
68. Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers: Potential in the treatment of epilepsy. Vol. 15, *CNS Drugs.* 2001.
69. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Kewser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed. Vol. 41, *Epilepsia.* 2000.
70. Sobieszek G, Borowicz KK, Kimber-Trojnar Z, Małek R, Piskorska B, Czuczwar SJ. Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol J Pharmacol.* 2003;55(5):683–9.
71. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res.* 2017;42(7).
72. Prof. Dr. İbrahim Hakkı Bora, Prof. Dr. S. Naz Yeni, Prof. Dr. Candan Gürses, editors. *Deneysel Epilepsi Modelleri.* In: *Epilepsi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 54.
73. Cafer MARANGOZ. *Deneysel Epilepsi Modelleri.* OMÜ Tıp dergisi. 1997;14(3):147–86.
74. Blanco MM, Dos Santos JG, Perez-Mendes P, Kohek SRB, Cavarsan CF, Hummel M, et al. Assessment of seizure susceptibility in pilocarpine epileptic and nonepileptic Wistar rats and of seizure reinduction with pentyleneetetrazole and electroshock models. *Epilepsia.* 2009;50(4).

75. Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro EA. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. In: *Epilepsy Research*. 2002.
76. Kandratavicius L, Rosa-Neto P, Monteiro MR, Guiot MC, Assirati JA, Carlotti CG, et al. Distinct increased metabotropic glutamate receptor type 5 (mGluR5) in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Hippocampus*. 2013;23(12).
77. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. In: *Progress in Brain Research*. 2002.
78. Lothman EW, III EHB. Epileptogenic Effects of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1993;34.
79. Kandratavicius L, Alves Balista P, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Animal models of epilepsy: Use and limitations. Vol. 10, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014.
80. Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, Miller MA, Thacker HL, Snyder PW. Mesial temporal lobe epilepsy: Pathogenesis, induced rodent models and lesions. Vol. 35, *Toxicologic Pathology*. 2007.
81. Nadler JV, Perry BW, Cotmon CW. Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 1978;271(5646).
82. Raedt R, Van Dycke A, Van Melkebeke D, De Smedt T, Claeys P, Wyckhuys T, et al. Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: Characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(5).
83. De A. Furtado M, Braga GK, Oliveira JAC, Del Vecchio F, Garcia-Cairasco N. Behavioral, Morphologic, and Electroencephalographic Evaluation of Seizures Induced by Intrahippocampal Microinjection of Pilocarpine. *Epilepsia*. 2002;43.
84. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Research*. 1983;9(3).
85. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous I Recurrent Seizures. *Epilepsia*. 1991;32(6).
86. Leite JP, Cavalheiro EA. Effects of conventional antiepileptic drugs in a model of spontaneous recurrent seizures in rats. *Epilepsy Res*. 1995;20(2).
87. Wozny C, Kivi A, Lehmann TN, Dehnicke C, Heinemann U, Behr J. Comment on "On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro". Vol. 301, *Science*. 2003.
88. Knopp A, Kivi A, Wozny C, Heinemann U, Behr J. Cellular and network properties of the subiculum in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Comparative Neurology*. 2005;483(4).
89. Mudò G, Jiang XH, Timmusk T, Bindoni M, Belluardo N. Change in neurotrophins and their receptor mRNAs in the rat forebrain after status epilepticus induced by pilocarpine. *Epilepsia*. 1996;37(2).
90. Kandratavicius L, Monteiro MR, Hallak JE, Carlotti CG, Assirati JA, Leite JP. Microtubule-associated proteins in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities and their relation with granular cell layer dispersion. *Biomed Res Int*. 2013.

91. Pauli E, Hildebrandt M, Romstöck J, Stefan H, Blümcke I. Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. *Neurology*. 2006;67(8).
92. Leite JP, Nakamura EM, Lemos T, Masur J, Cavalheiro EA. Learning impairment in chronic epileptic rats following pilocarpine-induced status epilepticus. In: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1990.
93. Faure JB, Marques-Carneiro JE, Akimana G, Cosquer B, Ferrandon A, Herbeaux K, et al. Attention and executive functions in a rat model of chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(5).
94. Orloff MJ, Williams HL, Pfeiffer CC. Timed Intravenous Infusion of Metrazol and Strychnine for Testing Anticonvulsant Drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1949;70(2).
95. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*. 1992 Jul;12(2):87–110.
96. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci*. 2012;1(SUPPL.58):1–12.
97. Fernández Guardiola A, Tapia R, Brailowsky S, Rodríguez R, Luján M, Ramírez R, et al. Experimental models of epilepsy. Vol. 128, *Gaceta médica de México*. 1992.
98. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. *Cell Metab*. 2008;8(6).
99. WALKER AE. CONVULSIVE FACTOR IN COMMERCIAL PENICILLIN. *Archives of Surgery*. 1945;50(2).
100. Wong CM, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37).
101. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Marquez S, Lopez M, Custodio V, Paz C. In Vivo Experimental Models of Epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;10(4).
102. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*. 1986;92(3).
103. HUTTON JT, FROST JD, FOSTER J. The Influence of the Cerebellum in Cat Penicillin Epilepsy. *Epilepsia*. 1972;13(3).
104. Greer PL, Greenberg ME. From Synapse to Nucleus: Calcium-Dependent Gene Transcription in the Control of Synapse Development and Function. Vol. 59, *Neuron*. 2008.
105. Hartmann J, Konnerth A. Determinants of postsynaptic Ca²⁺ signaling in Purkinje neurons. Vol. 37, *Cell Calcium*. 2005.
106. Hawk JD, Abel T. The role of NR4A transcription factors in memory formation. Vol. 85, *Brain Research Bulletin*. 2011.
107. Tanaka K. Alteration of second messengers during acute cerebral ischemia - Adenylate cyclase, cyclic AMP-dependent protein kinase, and cyclic AMP response element binding protein. Vol. 65, *Progress in Neurobiology*. 2001.
108. Bading H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. Vol. 14, *Nature Reviews Neuroscience*. 2013.

109. Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. *The Treatment of Epilepsy*. Wiley; 2015.
110. Kułak W, Sobaniec W, Wojtal K, Czuczwar SJ. Calcium modulation in epilepsy. Vol. 56, *Polish Journal of Pharmacology*. 2004.
111. Speckmann EJ, Straub H, Köhling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. *Neuropsychobiology*. 1993;27(3).
112. de Falco FA, Bartiromo U, Majello L, Di Geronimo G, Mundo P. Calcium Antagonist Nimodipine in Intractable Epilepsy. *Epilepsia*. 1992;33(2).
113. Schumacher TB, Beck H, Steinhäuser C, Schramm J, Elger CE. Effects of phenytoin, carbamazepine, and gabapentin on calcium channels in hippocampal granule cells from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(4).
114. DeLorenzo RJ. A molecular approach to the calcium signal in brain: relationship to synaptic modulation and seizure discharge. Vol. 44, *Advances in neurology*. 1986.
115. Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol*. 1999;14(1).
116. Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. Vol. 37, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1997.
117. Rajakulendran S, Hanna MG. The role of calcium channels in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(1).
118. Ruth P, Röhrkasten A, Biel M, Bosse E, Regulla S, Meyer HE, et al. Primary structure of the β subunit of the DHP-sensitive calcium channel from skeletal muscle. *Science* (1979). 1989;245(4922).
119. Castellano A, Wei X, Birnbaumer L, Perez-Reyes E. Cloning and expression of a neuronal calcium channel β subunit. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(17).
120. Perez-Reyes E, Kim HS, Lacerda AE, Horne W, Wei X, Rampe D, et al. Induction of calcium currents by the expression of the $\alpha 1$ -subunit of the dihydropyridine receptor from skeletal muscle. *Nature*. 1989;340(6230).
121. Buraei Z, Yang J. The β Subunit of Voltage-Gated Ca^{2+} Channels. *Physiol Rev*. 2010 Oct;90(4):1461–506.
122. Altier C, Garcia-Caballero A, Simms B, You H, Chen L, Walcher J, et al. The Cav β subunit prevents RFP2-mediated ubiquitination and proteasomal degradation of L-type channels. In: *Nature Neuroscience*. 2011.
123. Waithe D, Ferron L, Page KM, Chaggar K, Dolphin AC. β -subunits promote the expression of CaV2.2 channels by reducing their proteasomal degradation. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(11).
124. Dolphin AC. Subunits of Voltage-Gated Calcium Channels. *J Bioenerg Biomembr*. 2003 Dec;35(6):599–620.
125. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. Vol. 16, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2000.
126. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature*. 1985;316(6027).

127. Xu JH, Tang FR. Voltage-dependent calcium channels, calcium binding proteins, and their interaction in the pathological process of epilepsy. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. 2018.
128. Ma H, Cohen S, Li B, Tsien RW. Exploring the dominant role of Cav1 channels in signalling to the nucleus. Vol. 33, Bioscience Reports. 2013.
129. Sallan MC, Visa A, Shaikh S, Nager M, Herreros J, Cantí C. T-type Ca²⁺ Channels: T for targetable. Vol. 78, Cancer Research. 2018.
130. Bijlenga P, Liu JH, Espinos E, Haenggeli CA, Fischer-Lougheed J, Bader CR, et al. T-type α_1H Ca²⁺ channels are involved in Ca²⁺ signaling during terminal differentiation (fusion) of human myoblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(13).
131. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: Structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. Vol. 42, Cardiovascular Research. 1999.
132. Jaggar JH, Wellman GC, Heppner TJ, Porter VA, Perez GJ, Gollasch M, et al. Ca²⁺ channels, ryanodine receptors and Ca²⁺-activated K⁺ channels: A functional unit for regulating arterial tone. In: Acta Physiologica Scandinavica. 1998.
133. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Vol. 259, American Journal of Physiology - Cell Physiology. 1990.
134. Elmslie KS. Identification of the single channels that underlie the N-type and L-type calcium currents in bullfrog sympathetic neurons. Journal of Neuroscience. 1997;17(8).
135. Turner TJ, Adams ME, Dunlap K. Multiple Ca²⁺ channel types coexist to regulate synaptosomal neurotransmitter release. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(20).
136. Safa P, Boulter J, Hales TG. Functional Properties of CaV1.3 (α_1D) L-type Ca²⁺ Channel Splice Variants Expressed by Rat Brain and Neuroendocrine GH3 Cells. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(42).
137. Scholze A, Plant TD, Dolphin AC, Nürnberg B. Functional Expression and Characterization of a Voltage-Gated CaV1.3 (α_1D) Calcium Channel Subunit from an Insulin-Secreting Cell Line. Molecular Endocrinology. 2001;15(7).
138. Zhang Z, Xu Y, Song H, Rodriguez J, Tuteja D, Namkung Y, et al. Functional Roles of Ca_v 1.3 (α_1D) Calcium Channel in Sinoatrial Nodes. Circ Res. 2002 May 17;90(9):981–7.
139. Mangoni ME, Couette B, Bourinet E, Platzer J, Reimer D, Striessnig J, et al. Functional role of L-type Cav1.3 Ca²⁺ channels in cardiac pacemaker activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(9).
140. Morgans CW, Gaughwin P, Maleszka R. Expression of the α_1F calcium channel subunit by photoreceptors in the rat retina. Mol Vis. 2001 Aug 22;7:202–9.
141. Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Pearce WG, Koop B, Fishman GA, et al. Loss-of-function mutations in a calcium-channel α_1 -subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. Nat Genet. 1998 Jul;19(3):264–7.
142. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BHF, et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. Nat Genet. 1998;19(3).

143. Koschak A, Reimer D, Huber I, Grabner M, Glossmann H, Engel J, et al. $\alpha 1D$ (Cav1.3) Subunits Can Form L-type Ca^{2+} Channels Activating at Negative Voltages. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(25).
144. Koschak A, Reimer D, Walter D, Hoda JC, Heinze T, Grabner M, et al. $Ca_v 1.4\alpha 1$ Subunits Can Form Slowly Inactivating Dihydropyridine-Sensitive L-Type Ca^{2+} Channels Lacking Ca^{2+} -Dependent Inactivation. *The Journal of Neuroscience*. 2003 Jul 9;23(14):6041–9.
145. Xu W, Lipscombe D. Neuronal $Ca_v 1.3\alpha 1$ L-Type Channels Activate at Relatively Hyperpolarized Membrane Potentials and Are Incompletely Inhibited by Dihydropyridines. *The Journal of Neuroscience*. 2001 Aug 15;21(16):5944–51.
146. Gasparini S, Kasyanov AM, Pietrobon D, Voronin LL, Cherubini E. Presynaptic r-type calcium channels contribute to fast excitatory synaptic transmission in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(22).
147. Park D, Dunlap K. Dynamic regulation of calcium influx by G-proteins, action potential waveform, and neuronal firing frequency. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(17).
148. Lee HK, Elmslie KS. Gating of single N-type calcium channels recorded from bullfrog sympathetic neurons. *Journal of General Physiology*. 1999;113(1).
149. Toescu EC. Activity of voltage-operated calcium channels in rat cerebellar granule neurons and neuronal survival. *Neuroscience*. 1999;94(2).
150. Boland LM, Bean BP. Modulation of N-type calcium channels in bullfrog sympathetic neurons by luteinizing hormone-releasing hormone: Kinetics and voltage dependence. *Journal of Neuroscience*. 1993;13(2).
151. Jones SW, Marks TN. Calcium currents in bullfrog sympathetic neurons: II. Inactivation. *Journal of General Physiology*. 1989;94(1).
152. Perez-Reyes E. Molecular Physiology of Low-Voltage-Activated T-type Calcium Channels. *Physiol Rev*. 2003 Jan 1;83(1):117–61.
153. Gustafsson F, Andreassen D, Salomonsson M, Jensen BL, Holstein-Rathlou NH. Conducted vasoconstriction in rat mesenteric arterioles: Role for dihydropyridine-insensitive CA^{2+} channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2 49-2).
154. VanBavel E, Sorop O, Andreassen D, Pfaffendorf M, Jensen BL. Role of T-type calcium channels in myogenic tone of skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(6 52-6).
155. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. Vol. 63, *Annual Review of Physiology*. 2001.
156. Catterall WA. Voltage-Gated Calcium Channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Aug 1;3(8):a003947–a003947.
157. Steinlein OK. Calcium signaling and epilepsy. Vol. 357, *Cell and Tissue Research*. 2014.
158. Spitzer NC. Calcium: First messenger. Vol. 11, *Nature Neuroscience*. 2008.
159. Catterall WA, Few AP. Calcium Channel Regulation and Presynaptic Plasticity. Vol. 59, *Neuron*. 2008.
160. Tsien RW, Lipscombe D, Madison D V., Bley KR, Fox AP. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. Vol. 11, *Trends in Neurosciences*. 1988.

- 161.Lie AA, Blümcke I, Volsen SG, Wiestler OD, Elger CE, Beck H. Distribution of voltage-dependent calcium channel beta subunits in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 1999;93(2).
- 162.Sander JWAS, Trevisol-Bittencourt PC. Nifedipine as an add-on drug in the management of refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 1990;6(1).
- 163.Otoom S, Hasan Z. Nifedipine inhibits picrotoxin-induced seizure activity: Further evidence on the involvement of L-type calcium channel blockers in epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20(2).
- 164.Nicita F, Spalice A, Papetti L, Nikanorova M, Iannetti P, Parisi P. Efficacy of verapamil as an adjunctive treatment in children with drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Seizure*. 2014;23(1).
- 165.Narayanan J, Frech R, Walters S, Patel V, Frigerio R, Maraganore DM. Low dose verapamil as an adjunct therapy for medically refractory epilepsy – An open label pilot study. *Epilepsy Res*. 2016;126.
- 166.Yap KL, Ames JB, Swindells MB, Ikura M. Diversity of conformational states and changes within the EF-hand protein superfamily. *Proteins: Structure, Function and Genetics*. 1999;37(3).
- 167.Schaub MC, Heizmann CW. Calcium, troponin, calmodulin, S100 proteins: From myocardial basics to new therapeutic strategies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(1).
- 168.Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor proteins: Generating diversity in neuronal Ca²⁺ signalling. Vol. 8, *Nature Reviews Neuroscience*. 2007.
- 169.Burgoyne RD, O'Callaghan DW, Hasdemir B, Haynes LP, Tepikin A V. Neuronal Ca²⁺-sensor proteins: Multitalented regulators of neuronal function. Vol. 27, *Trends in Neurosciences*. 2004.
- 170.Xu JH, Long L, Tang YC, Hu HT, Tang FR. Cav1.2, Cav1.3, and Cav2.1 in the mouse hippocampus during and after pilocarpine-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2007 Mar;17(3):235–51.
- 171.Xu JH, Yang ZB, Wang H, Tang FR. Co-localization of L-type voltage dependent calcium channel alpha 1D subunit (Ca(v)1.3) and calbindin (CB) in the mouse central nervous system. *Neurosci Lett*. 2014 Feb 21;561:80–5.
- 172.Nejatbakhsh N, Feng ZP. Calcium binding protein-mediated regulation of voltage-gated calcium channels linked to human diseases. In: *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011.
- 173.Kuchukhidze G, Wieselthaler-Hözl A, Drexel M, Unterberger I, Luef G, Ortler M, et al. Calcium-binding proteins in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015;56(8).
- 174.Staley K, Hellier JL, Dudek FE. Do interictal spikes drive epileptogenesis? Vol. 11, *Neuroscientist*. 2005.
- 175.Dudek FE, Rogawski MA. Calcium Currents Burst Back: A Possible Role for Dendrites in Epileptogenesis. *Epilepsy Curr*. 2007;7(5).
- 176.Staley KJ, White A, Dudek FE. Interictal spikes: Harbingers or causes of epilepsy? Vol. 497, *Neuroscience Letters*. 2011.
- 177.Staley KJ, Dudek FE. Interictal Spikes and Epileptogenesis. *Epilepsy Curr*. 2006;6(6).
- 178.Spacey SD, Materek LA, Szczygielski BI, Bird TD. Two novel CACNA1A gene mutations associated with episodic ataxia type 2 and interictal dystonia. *Arch Neurol*. 2005;62(2).

179. Oliver AP, Carman JS, Hoffer BJ, Wyatt RJ. Effect of altered calcium ion concentration on interictal spike generation in the hippocampal slice. *Exp Neurol*. 1980;68(3).
180. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet*. 2001;358(9284).
181. Cain SM, Snutch TP. Voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(SUPPL. 5).
182. Dietrich D, Kirschstein T, Kukley M, Pereverzev A, Von Der Brélie C, Schneider T, et al. Functional specialization of presynaptic Cav2.3 Ca²⁺ channels. *Neuron*. 2003;39(3).
183. Kamp MA, Krieger A, Henry M, Hescheler J, Weiergräber M, Schneider T. Presynaptic 'Ca_v 2.3-containing' E-type Ca²⁺ channels share dual roles during neurotransmitter release. *European Journal of Neuroscience*. 2005 Mar;21(6):1617–25.
184. Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC. Update on the use of calcium antagonists on hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16.
185. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: From hemodynamics to outcomes. In: *American Journal of Hypertension*. 2002.
186. Papatsonis DNM, Van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2003;82(1).
187. Papatsonis DNM, Van Geijn HP, Adèr HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstetrics and Gynecology*. 1997;90(2).
188. Striessnig J, Grabner M, Mitterdorfer J, Hering S, Sinnegger MJ, Glossmann H. Structural basis of drug binding to L Ca²⁺ channels. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(3).
189. Sanguinetti MC, Kass RS. Voltage-dependent block of calcium channel current in the calf cardiac Purkinje fiber by dihydropyridine calcium channel antagonists. *Circ Res*. 1984;55(3).
190. Bean BP. Nitrendipine block of cardiac calcium channels: High-affinity binding to the inactivated state. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(20 I).
191. Welling A, Ludwig A, Zimmer S, Klugbauer N, Flockerzi V, Hofmann F. Alternatively Spliced IS6 Segments of the α_{1C} Gene Determine the Tissue-Specific Dihydropyridine Sensitivity of Cardiac and Vascular Smooth Muscle L-Type Ca²⁺ Channels. *Circ Res*. 1997 Oct;81(4):526–32.
192. Hu H, Marban E. Isoform-specific inhibition of L-type calcium channels by dihydropyridines is independent of isoform-specific gating properties. *Mol Pharmacol*. 1998 May;53(5):902–7.
193. Elmslie KS. Calcium channel blockers in the treatment of disease. *J Neurosci Res*. 2004 Mar 15;75(6):733–41.
194. Jones S, Jacobs L. Dihydropyridine actions on calcium currents of frog sympathetic neurons. *The Journal of Neuroscience*. 1990 Jul 1;10(7):2261–7.
195. Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, Stephan K, Bova S, Chen H, et al. Congenital Deafness and Sinoatrial Node Dysfunction in Mice Lacking Class D L-Type Ca²⁺ Channels. *Cell*. 2000 Jul;102(1):89–97.

196. Zhang Y, Mori M, Burgess DL, Noebels JL. Mutations in High-Voltage-Activated Calcium Channel Genes Stimulate Low-Voltage-Activated Currents in Mouse Thalamic Relay Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2002 Aug 1;22(15):6362–71.
197. Olivera BM, Gray WR, Zeikus R, McIntosh JM, Varga J, Rivier J, et al. Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails. *Science* (1979). 1985;230(4732).
198. Jones SW, Marks TN. Calcium currents in bullfrog sympathetic neurons: I. Activation kinetics and pharmacology. *Journal of General Physiology*. 1989;94(1).
199. Plummer MR, Logothetis DE, Hess P. Elementary properties and pharmacological sensitivities of calcium channels in mammalian peripheral neurons. *Neuron*. 1989;2(5).
200. Olivera BM, LeCheminant GW, Griffin D, Zeikus R, McIntosh JM, Gray WR, et al. Neuronal Calcium Channel Antagonists. Discrimination between Calcium Channel Subtypes Using co-Conotoxin from *Conus magus* Venom. *Biochemistry*. 1987;26(8).
201. Mintz IM, Venema VJ, Swiderek KM, Lee TD, Bean BP, Adams ME. P-type calcium channels blocked by the spider toxin ω -Aga-IVA. *Nature*. 1992;355(6363).
202. Hillyard DR, Monje VD, Mintz IM, Bean BP, Nadasdi L, Ramachandran J, et al. A new conus peptide ligand for mammalian presynaptic Ca^{2+} channels. *Neuron*. 1992;9(1).
203. Heady TN, Gomora JC, Macdonald TL, Perez-Reyes E. Molecular Pharmacology of T-type Ca^{2+} Channels. *Jpn J Pharmacol*. 2001;85(4):339–50.
204. Krayenbühl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreicher M, Dayer P. Drug-drug interactions of new active substances: Mibefradil example. Vol. 55, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1999.
205. Martin RL, Lee JH, Cribbs LL, Perez-Reyes E, Hanck DA. Mibefradil block of cloned T-type calcium channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;295(1).
206. Destexhe A. Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABA(B) receptors. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(21).
207. Kreutzer D, Ritter CA, Hilgeroth A. Novel nonsymmetrical 1,4-dihydropyridines as inhibitors of nonsymmetrical mrp-efflux pumps for anticancer therapy. *Pharmaceuticals*. 2020;13(7).
208. Cataldi M, Bruno F. 1,4-dihydropyridines: the multiple personalities of a blockbuster drug family. *Transl Med UniSa*. 2012;4.
209. Pajuste K, Rucins M, Domracheva I, Sobolev A, Pikun N, Plotniece M, et al. Data for the cytotoxicity, self-assembling properties and synthesis of 4-pyridinium-1,4-dihydropyridines. *Data Brief*. 2020;33.
210. Rucins M, Plotniece A, Bernotiene E, Tsai WB, Sobolev A. Recent approaches to chiral 1,4-dihydropyridines and their fused analogues. Vol. 10, *Catalysts*. 2020.
211. van der Vossen AC, Cransberg K, de Winter BCM, Schreuder MF, van Rooij-Kouwenhoven RWG, Vulto AG, et al. Use of amlodipine oral solution for the treatment of hypertension in children. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(3).
212. Palatnick W, Jelic T. Calcium channel blocker and beta blocker overdose, and digoxin toxicity management. Vol. 22, *Emergency medicine practice*. 2020.

213. Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, et al. 1,4-Dihydropyridine Derivatives: Dihydronicotinamide Analogues - Model Compounds Targeting Oxidative Stress. Vol. 2016, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016.
214. Yu L, M M, Lina M, Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48).
215. Ninan AR, Babbar R, Dhiman S, Singh TG, Kaur K, Dhiwan V. A systematic review on 1, 4-dihydropyridines and its analogues: An elite scaffold. Vol. 12, *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022.
216. Khedkar S, Auti P. 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2014;14(3).
217. Nagasamy Venkatesh D, Meyyanathan SN, Shanmugam R, Kamatham SS, Campos JR, Dias-Ferreira J, et al. Physicochemical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic characterization of isradipine tablets for controlled release. *Pharm Dev Technol*. 2021;26(1).
218. Chavan RB, Lodagekar A, Yadav B, Shastri NR. Amorphous solid dispersion of nisoldipine by solvent evaporation technique: preparation, characterization, in vitro, in vivo evaluation, and scale up feasibility study. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(4).
219. Sadler WD, Hunt N, Nelson K, Adelmann E, Mazurek P, Bassin BS. Calcium Channel Blocker Intoxication: A Critical Care Transport Perspective. *Air Med J*. 2021;40(1).
220. Grewal AK, Singh TG, Singh N. Potential herbal drugs for ischemic stroke : A review. *Plant Arch*. 2020;20.
221. Lee CR, Bryson harriet M. Lacidipine. *Drugs*. 1994 Aug;48(2):274–96.
222. Spampinato S, Bachetti T, Carboni L, Ratti E, Van Amsterdam FThM, Ferri S. Ca²⁺ channel blocking activity of lacidipine and amlodipine in A7r5 vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*. 1993 Jan;244(2):139–44.
223. Godfraind T, Salomone S. Functional interaction of lacidipine with calcium channels in vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 11.
224. Micheli D, Collodel A, Semeraro C, Gaviraghi G, Carpi C. Lacidipine: A calcium antagonist with potent and long-lasting antihypertensive effects in animal studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15(4).
225. Giacometti A, Micheli D, Gaviraghi G, Trist DG. Quantification of the calcium antagonism of lacidipine by kinetic analysis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1994;269(1).
226. Pfaffendorf M, Mathy MJ, Van Zwieten PA. In vitro effects of nifedipine, nisoldipine, and lacidipine on rat isolated coronary small arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;21(3).
227. Herbette LG, Gaviraghi G, Tulenko T, Mason RP. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. *J Hypertens*. 1993;11.
228. Salomone S, Godfraind T. Radioligand and functional estimates of the interaction of the 1,4-dihydropyridines, isradipine and lacidipine, with calcium channels in smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1993;109(1).
229. Tsuda A, Ito M, Kishi K, Shiraishi H, Tsuda H, Mori C. Effect of penicillin on GABA-gated chloride ion influx. *Neurochem Res*. 1994 Jan;19(1):1–4.

- 230.Taskiran AS, Tastemur Y. The role of nitric oxide in anticonvulsant effects of lycopene supplementation on pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in rats. *Exp Brain Res.* 2021;239(2).
- 231.Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul 15;72(3):606–38.
- 232.Prince DA, Farrell D. “Centrencephalic” spike and wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. , 19, . *Neurology.* 1969;19:309–10.
- 233.Straw RN, Mitchell CL. The effect of pentylenetetrazol on bioelectrical activity recorded from the cat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1967;168(2).
- 234.Lux HD, Heinemann U. Ionic changes during experimentally induced seizure activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1978;(34).
- 235.Meyer FB. Calcium, neuronal hyperexcitability and ischemic injury. Vol. 14, *Brain Research Reviews.* 1989.
- 236.McNamara JO. The neurobiological basis of epilepsy. In: *Trends in Neurosciences.* 1992.
- 237.Speckmann EJ, Walden J, Bingmann D. Functional implication of calcium-ions in epileptic seizures. Antiepileptic effects of organic calcium antagonists. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research.* 1989;39(1 A).
- 238.Dolin SJ, Hunter AB, Halsey MJ, Little HJ. Anticonvulsant profile of the dihydropyridine calcium channel antagonists, nitredipine and nimodipine. *Eur J Pharmacol.* 1988 Jul;152(1–2):19–27.
- 239.van Luijckelaar ELJM, Ates N, van der Staay FJ. The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;48(3).
- 240.Shelton RC, Grebb JA, Freed WJ. Induction of seizures in mice by intracerebroventricular administration of the calcium channel agonist BAY k 8644. *Brain Res.* 1987;402(2).
- 241.McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. 2023.
- 242.Kamiński RM, Mazurek M, Turski WA, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. Amlodipine enhances the activity of antiepileptic drugs against pentylenetetrazole-induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;68(4).
- 243.B. R, M. J, P. K. Effect of calcium channel blocker as anticonvulsant and its potentiating effect when used along with sodium valproate in pentylenetetrazole induced seizures in Albino rats. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2018 Mar 23;7(4):714.
- 244.C. M, S. VP, I. S. Anticonvulsant effect of nifedipine, dizepam and in combination on pentylenetetrazol induced experimental models of epilepsy on albino rats. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2017 Oct 25;6(11):2577.
- 245.Rodger C. Protective effect of flunarizine and nifedipine alone and in combination with anticonvulsant drugs against PTZ-induced seizures in mice. *Neuropharmacology.* 1993 Mar;32(3):257–63.
- 246.Pushpa V H, Jayanthi M. K, Mallikarjun S, Ramith Ramu. Anticonvulsant Activity of Lacidipine against Mes- and Ptz-Induced Seizures. *Int J Life Sci Pharma Res.* 2022.

247. Palizvan MR, Ghaznavi-Rad E. Naloxane enhanced inhibitory effect of verapamil on seizure induced by pentylenetetrazol in male rats. *Res Pharm Sci*. 2014;9(4):295–9.
248. Łszczki JJ, Trojnar MK, Trojnar MP, Kimber-Trojnar Z, Szostakiewicz B, Zadrozniak A, et al. Effects of three calcium channel antagonists (amlodipine, diltiazem and verapamil) on the protective action of lamotrigine in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Pharmacological Reports*. 2007;59(6).
249. Bağırici F, Bostanci MO. Anticonvulsive effects of nimodipine on penicillin-induced epileptiform activity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2006;66(2):123–8.
250. Hwang Jang Hoe, Choi Chang Rak. Effects of Nimodipine on Seizure Pattern and Electroencephalography of Penicillin-Induced Temporal Epileptic Rat. *J Korean Neurosurg Soc*. 1993;22(3):413–8.
251. Bağırici F, Gokce FM, Marangoz C. Depressive effect of nicardipine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosci Res Commun*. 1999 May;24(3):149–54.
252. F. BAĞIRICI, F.M. GÖKÇE, Ş. DEMİR, C. MARANGOZ. The Effect Of Flunarizine On Penicillin Model Epilepsy İn Rats. *J Exp Clin Med*. 2009;16(4).
253. Fischer W, Kittner H, Regenthal R, De Sarro G. Anticonvulsant Profile of Flunarizine and Relation to Na⁺ Channel Blocking Effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004 Feb 27;94(2):79–88.
254. Bağırici F, Genç F., Marangoz C. Penisilin Modeli Deneysel Epilepside Verapamilin Antikonvulsan Etkisi. *J Exp Clin Med*. 1999;16(3).
255. Köhling R, Lehmenkühler A, Nicholson C, Speckmann EJ. Superfusion of verapamil on the cerebral cortex does not suppress epileptic discharges due to restricted diffusion (rats, in vivo). *Brain Res*. 1993 Oct 29;626(1–2):149–55.
256. Vezzani A, Wu HQ, Stasi MA, Angelico P, Samanin R. Effect of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats. *Neuropharmacology*. 1988 May;27(5):451–8.
257. Raina J, Ashish J, Wadagvalkar P. ANTICONVULSANT EFFECTS OF NIFEDIPINE ON MES INDUCED SEIZURES. *Int J Curr Pharm Res*. 2018 May 17;10(3):37.
258. Zivanovic D, Stanojlovic O, Susic V, Stojanovic J. The effects of phenytoin and phenobarbital on seizures induced by imipenem/cilastatin in rats. *Acta Neurol Belg*. 2004 Mar;104(1):20–6.