

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**RATLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE CLOXYQUİNİN
ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

DİDEM AYHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof Dr. Aydın HİM

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şerif DEMİR

BOLU, OCAK - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Didem AYHAN tarafından hazırlanan “**RATLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE CLOXYQUİNİN ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 11/01/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Aydın HİM
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Tufan MERT
Uşak Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK
İstanbul Medipol Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK
Düzce Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım 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 02/02/2022 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %7 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 26/04/2019-30 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
DİDEM AYHAN

ÖZET

RATLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE CLOXYQUİNİN ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

DİDEM AYHAN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYDIN HİM)

(İKİNCİ DANIŞMAN: PROF. DR. ŞERİF DEMİR)

BOLU, OCAK - 2022

XIII + 66

Sunulan çalışmada iki porlu potasyum kanal ailesinin bir üyesi olan TRESK (TWIK bağlantılı spinal olarak eksprese edilen potasyum kanalları)'ın spesifik aktivatörü olan cloxyquin ile aktive edilmesinin nöronal membran potansiyelinde stabilizasyon sağlayıp uyarılmayı zorlaştırarak antiepileptik etki gösterebileceği düşünülmüş ve pentilentetrazol ile oluşturulan akut deneysel epilepsi modeli kullanılarak cloxyquinin muhtemel antiepileptik etkileri araştırılmıştır.

Araştırmada yetmiş iki adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır ve sıçanlar rastgele dokuz gruba ayrılmıştır. Gruplara serum fizyolojik, dimetil sülfoksit, valproik asit, pentilentetrazol ve cloxyquinin beş farklı dozu uygulanmıştır. Akut şekilde epilepsi oluşturulup video kayıtları alındıktan sonra hayvanların ilk myoklonik jerke girme, latans ve nöbette kalma süreleri ile geçirdikleri nöbet sayıları, davranışsal skorları ve sağkalım oranları incelenmiştir.

İstatistiksel analiz yapılırken Ki-kare, Shapiro-Wilk, Kruskal Wallis, Mann Whitney U testleri, ROC, basit doğrusal regresyon ve Spearman sıra korelasyon analizleri kullanılmıştır.

Çalışmada nöbet evreleri, ilk myoklonik jerke girme ve latans süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Nöbet evrelerinin daha iyi olması, nöbet sayılarının azlığı ve hiç ölüm vakasının olmaması açısından en anlamlı sonuçlar valproik asit (100 mg/kg) ve cloxyquinin 10 mg/kg'lık dozunun uygulandığı gruplarda görülmüştür. Nöbet süresine göre sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=26.074$; $p<0.001$) ve otuz dört saniyenin altında nöbette kalan hiçbir hayvan ölmemiştir.

Sonuç olarak cloxyquinin 10 mg/kg'lık dozunun epilepsi üzerinde etkinliğe başladığı ve ayrıca nöbette geçirilen sürenin azaltılmasının da ölümleri azaltacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Epilepsi, Pentilentetrazol, Cloxyquin, Valproik asit, TRESK

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIEPILEPTIC EFFECTS OF CLOXYQUIN IN PENTYLENETETRAZOLE INDUCED EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL IN RATS

PHD THESIS

DİDEM AYHAN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

PHYSIOLOGY

(SUPERVISOR: PROF. DR. AYDIN HİM)

(CO-SUPERVISOR: PROF. DR. ŞERİF DEMİR)

BOLU, JANUARY 2022

XIII + 66

In the presented study it is considered that, activation of TRESK (TWIK related spinally-expressed potassium channels), which is member of the the two-pore potassium channel family, with its specific activator cloxyquin may display on antiepileptic effects by stabilizing neuronal membrane potential and making difficult to stimulate. The possible antiepileptic effects of cloxyquine were investigated by using the acute experimental epilepsy model which induced with pentylentetrazole.

Seventy-two male Wistar rats which were randomly divided into nine groups used in study. Saline, dimethyl sulfoxide, valproic acid and five different doses of cloxyquine were administered to the groups. After acute epilepsy was generated and video recordings taken; the first myoclonic jerk, latency and seizure durations, the number of seizures, behavioral scores, survival rates of animals were examined.

Chi-square, Shapiro-Wilk, Kruskal Wallis, Mann Whitney U tests, ROC, simple linear regression and The Spearman rank-order correlation coefficient analyzes were used for statistical analysis.

In the study, there were no statistically differences between the groups in terms of seizure stages, first myoclonic jerk and latency durations. The most significant results in regard to better seizure stages, low number of seizures and not existing any death cases were seen in the groups which valproic acid (100 mg/kg) and 10 mg/kg of cloxyquin were administered. Survival rates according to seizure duration were statistically significant ($\chi^2=26.074$; $p<0.001$) and there was no death under the thirty-four seconds of seizure duration.

As a result, it is though that the dose of 10 mg/kg of cloxyquin starts to be effective on epilepsy and reducing the seizure duration will also reduce deaths.

KEYWORDS: Epilepsy, Pentylentetrazole, Cloxyquin, Valproic acid, TRESK

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	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Epilepsi	4
2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi	4
2.1.2 Epilepsi Prevalansı ve İnsidansı	5
2.1.3 Epilepside Risk Faktörleri ve Epilepsi Etiyolojisi.....	6
2.1.4 Epilepsi Patofizyolojisi.....	9
2.1.5 Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	11
2.1.6 Epilepsinin Sınıflandırılması	14
2.1.7 Epilepsi Sendromu.....	16
2.1.8 Epilepside Tanı ve Tedavi	16
2.1.8.1 Tanı.....	16
2.1.8.2 Tedavi	17
2.1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri	21
2.2 İyon Kanalları ve Epilepsi	23
2.2.1 Na ⁺ Kanalları ve Epilepsi	23
2.2.2 Ca ⁺⁺ Kanalları ve Epilepsi	24
2.2.3 Cl ⁻ Kanalları ve Epilepsi	26
2.2.4 K ⁺ Kanalları ve Epilepsi	26
2.2.4.1 K _{2P} Kanalları ve TRESK	28
2.3 Cloxyquin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Çalışma Gruplarına Uygulanan İşlemler	31
3.1.1 Çalışma Gruplarında Kullanılan Ajanlar	31
3.1.2 Çalışma Gruplarının Video Kaydının Alınması ve Analizi.....	33
3.1.3 Çalışma Gruplarının Davranışsal Skorlaması.....	33
3.2 İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1 Nöbet Sayıları Analizi	36

4.2 Nöbet Evreleri Analizi.....	37
4.3 İlk Myoklonik Jerke Girme Süreleri Analizi	38
4.4 Latans Süreleri Analizi	40
4.5 Nöbet Süreleri Analizi	41
4.6 Sağkalım Analizi	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	55



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. 1853-2016 yılları arasında piyasaya sunulan AEİ'ler	19
Şekil 2.2. Voltaj kapılı Na ⁺ kanallarının yapısı.	24
Şekil 2.3. Voltaj kapılı Ca ⁺⁺ kanallarının yapısı ve işlevi.....	25
Şekil 2.4. K ⁺ kanal ailelerinin α alt birimleri ve yapıları	27
Şekil 2.5. K _{2P} kanallarının yapısı	28
Şekil 2.6. K _{2P} kanal ailesinin filogenetik ağacı	29
Şekil 2.7. Cloxyquinin kimyasal yapısı	30
Şekil 3.1. Sıçanların epileptik nöbet davranışları ve bulundukları evreler	34
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında nöbet sayıları dağılımı.....	37
Şekil 4.2. Çalışma gruplarında nöbet evreleri dağılımı	38
Şekil 4.3. Çalışma gruplarının ilk myoklonik jerke girme sürelerinin ortalamaları	39
Şekil 4.4. Çalışma gruplarının latans sürelerinin ortalamaları (sn)	41
Şekil 4.5. Çalışma gruplarının nöbet sürelerinin ortalamaları (sn).....	42
Şekil 4.6. Sağkalım üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin ROC analizi	43
Şekil 4.7. Nöbet süresi ROC analizi	44

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Epilepsinin pratik klinik tanımı.....	4
Tablo 2.2. Epilepside risk faktörleri	6
Tablo 2.3. Epilepsiyle ilişkili yaygın lokal viral enfeksiyonlar.....	7
Tablo 2.4. Epilepsiyle ilişkili yaygın paraziter enfeksiyonlar	8
Tablo 2.5. ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflandırılması basit versiyonu	12
Tablo 2.6. ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflandırılması genişletilmiş versiyonu	12
Tablo 2.7. ILAE 2017 epilepsi sınıflandırılması	15
Tablo 2.8. Bazı AEİ'lerin etki mekanizmaları.	20
Tablo 2.9. İyon kanalları ve ana fonksiyonları.....	23
Tablo 2.10. K ⁺ kanal aileleri ve ana fonksiyonları	27
Tablo 3.1. Çalışma grupları ve uygulanan ajanlar.....	32
Tablo 3.2. Racine skorlaması.	33
Tablo 4.1. Çalışma gruplarında nöbet geçiren hayvan sayıları dağılımı (n,%).36	
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında nöbet evreleri dağılımı (n,%).	37
Tablo 4.3. Çalışma gruplarının ilk myoklonik jerke girme süreleri (sn).....	39
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının latans süreleri (sn)	40
Tablo 4.5. Çalışma gruplarının nöbet süreleri (sn).....	41
Tablo 4.6. Nöbet süresine göre sağkalım oranları (%).....	45

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

%	: Yüzde
AEİ	: Antiepileptik İlaçlar
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropionik Asit
AP	: Aksiyon Potansiyeli
AUC	: ROC Eğrisi Altındaki Alan
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺⁺	: Kalsiyum İyonu
Cl⁻	: Klor İyonu
CLX	: Cloxyquin
ÇAG	: Çeyrekler Arası Genişlik
dk	: Dakika
DMP	: Dinlenim Membran Potansiyeli
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DRG	: Arka Kök Gangliyonu
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HVA	: Yüksek Voltajla Aktive Olan
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği
IQR	: Çeyrekler Arası Genişlik
ip	: İntraperitoneal
K⁺	: Potasyum iyonu
K_{2P}	: İki Porlu K ⁺ Sızma Kanalları
KARs	: Kainat Reseptörü
K_{Ca}	: Ca ⁺⁺ ile Aktive Edilen K ⁺ Kanalları
kg	: Kilogram
K_{ir} (IRK)	: İçeri Doğrultucu K ⁺ Kanalları
K_{Na}	: Na ⁺ ile Aktive Edilen K ⁺ Kanalları
K_v	: Voltaj Kapılı K ⁺ Kanalları
LTP	: Uzun Süreli Güçlenme
LVA	: Düşük Voltajla Aktive Olan
mg	: Miligram

mGLURs	: Metabotropik Glutamat Reseptörleri
ml	: Mililitre
MÖ	: Milattan Önce
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Milattan Sonra
ms	: Milisaniye
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
mV	: Milivolt
Na⁺	: Sodyum İyonu
nAChR	: Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
Nav	: Voltaj Kapılı Na ⁺ Kanalı
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
NT	: Nörotransmitter
°C	: Santigrat
p	: İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PTZ	: Pentilentetrazol
ROC	: Alıcı İşlem Karakteristikleri
SF	: Serum Fizyolojik
sn	: Saniye
TM	: Transmembran
TRESK	: TWIK Bağlantılı Spinal Olarak Eksprese Edilen K ⁺ Kanalları
VPA	: Valproik Asit
yy	: Yüzyıl
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
δ	: Delta
χ^2	: Ki-kare

TEŞEKKÜR

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve koşullar ne olursa olsun attığım her adımda fikri hür, irfanı hür, vicdanı hür bir birey olmanın ne denli önemli olduğunu bana öğreten sevgili ailem Havva ve Kadir AYHAN'a teşekkürlerimin en büyüğünü sunmayı kendime borç bilirim.

İçinde bulunduğum akademik süreçte desteklerini bir an olsun esirgemeyen sayın danışmanlarım Prof. Dr. Aydın HİM'e ve yaşadığım zorluklarda kendime ve insanlığa olan inancımı her seferinde yenileyen Prof. Dr. Şerif DEMİR'e; istatistiksel analiz sürecinde tüm yoğunluğuna karşın kıymetli vaktini, bilgisini ve ilgisini benden esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Mesut AKYOL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında her türlü desteğini benden hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili çocukluk arkadaşım Y. Müh. Selen ÇAKIR'a ve bana farklı bakış açıları sunan, çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Doktorant Ayşegül YILDIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin teminini sağlayan Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje numarası: 2020.08.02.1446)'ne teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Epilepsi, tahmin edilemeyen ve tekrarlı nöbetlerle normal beyin fonksiyonlarının kesintiye uğradığı nörolojik bir hastalıktır (1). Epidemiyolojik çalışmalara göre küresel boyutta yaklaşık olarak 70 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır ve her yıl 2.4 milyon insan epilepsi tanısı almaktadır (2, 3).

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin (ILAE-International League Against Epilepsy) yaptığı güncel sınıflandırmaya göre epilepsi tipleri fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal, bilinmeyen tip olarak dört ana kategoriye; epileptik nöbetler ise fokal, jeneralize ve bilinmeyen tip olmak üzere üç temel kategoriye ayrılmıştır (1, 4-6).

Epilepsi, tekrarlayıcı spontan nöbetler ve aşırı nöronal aktivasyonla karakterizedir. Epileptik nöbetlerin temelinde beyindeki epileptojenik odakta bulunan nöronların ani, anormal, aşırı ve tekrarlayıcı deşarj yapmaları ve çevrelerindeki nöronları da kendilerine uydurmaları yatar. Epilepsiyle ilgili pek çok çalışma yapılmasına karşın hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Epileptik nöbet oluşumunu hipoglisemi, hiperglisemi, felç, kafa travmaları, akut nörolojik hasarlar, konjenital/gelişimsel hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, trisiklik antidepresanlar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve tümörleri, nöronal migrasyonel bozukluklar, vasküler abnormaliteler, nörofakomatözler gibi faktörler uyarabilmektedir (2, 6-9).

Nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerde görülen mutasyonlar ve bunların sonucunda oluşan işlevsel kayıplar ile nörotransmisyondaki eksitator ve inhibitör dengelerin değişmesi epilepsiye neden olan etkenler arasındadır (10, 11). Bunun yanı sıra GABAerjik, glutamaterjik ve kolinerjik düzenlemelerdeki dengesizlikler de epilepsi patofizyolojisinde rol almaktadır (12-17).

Epilepsi tiplerinin ve nöbetlerinin çeşitliliği, mekanizmasının tam olarak anlaşılamaması, patofizyolojisinin karmaşıklığı hastalığın önlenmesini ve tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır. Epilepsi tedavisinde aktif olarak kullanılan ilaçlar semptomatiktir. Bu ilaçlar başlıca voltaj bağımlı sodyum (Na^+) kanalları ile yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum (Ca^{++}) kanallarını bloke ederek, Gama-Aminobütirik asit (GABA) iletimini arttırarak veya glutamat iletimini azaltarak nöronal olarak aşırı uyarılmayı engellemeye çalışmaktadır (18). Kullanımda olan bu klasik ilaçların etki mekanizmaları sebebiyle uzun vadede yan etkileri

faydalarına baskın gelmektedir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının üçte biri ilaçlara karşı dirençlidir ve tedaviye yanıt vermemektedir. Epilepsinin hastalarda yol açtığı kısıtlılıklar, hastaların yaşam kalitesindeki bozulma, iş gücü kaybı ve tedavi masrafları her yıl hem bireysel zorluklara yol açmakta hem de ülkelerin ekonomilerine büyük yük olmaktadır. Bu sebeple epilepsiyi önleyecek, etkin bir iyileşme sağlayacak yeni nörofarmakolojik tedavi yaklaşımlarının ivedi şekilde geliştirilmesi gerekmektedir.

Eksitator ve inhibitor mekanizmaların arasındaki dengenin sağlanmasında iyon kanalları temel fonksiyon göstermektedir. İyon kanalı ailesi içinde en geniş grup potasyum (K^+) kanallarıdır ve pek çok epilepsi çeşidi bu kanalların disfonksiyonuyla yakından ilişkilidir (19). K^+ kanalları, hücrelerdeki elektriksel aktivitenin düzenlenmesinin yanı sıra nöronal eksitabilitenin kontrolünde, dinlenme membran potansiyelinin belirlenmesinde, aksiyon potansiyelinin hızlı repolarizasyonunun modülasyonunda ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde görev almaktadır (19-21). Bu nedenle nöronal uyarılabilirliğin kontrol altında tutulabilmesinde bu kanallar önemli bir hedef olmaktadır. Spesifik K^+ kanallarının hedeflendiği tedavi yöntemlerinin kullanımının epileptik nöbetlerin engellenmesinde iyi bir strateji olabileceği düşünülmektedir (20).

K^+ kanallarının üyesi olan ve sinir sistemi boyunca yaygın dağılım gösteren K^+ sızma kanalları, dinlenme membran potansiyelinden sorumludur ve nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde önemli bir rol almaktadır. İki porlu potasyum sızma kanalları (K_{2P}) ailesinin bir üyesi olan TRESK (TWIK Related Spinally-expressed K^+ Channel-TWIK bağlantılı spinal olarak eksprese edilen K^+ kanalları) ise beyin, omurilik, arka kök ve trigeminal gangliyondaki nöronlarda yaygın şekilde eksprese edilmektedir (22-26). Daha önce yapılan çalışmalarda TRESK aktivasyonunun hücreden K^+ çıkışını kolaylaştırarak nöronal uyarılmayı zorlaştırdığı ve bu mekanizmayla antinosiseptif etki göstererek hücrelerin sağ kalımı ile gelişiminde görev aldığı bildirilmiştir (27-30) fakat bu kanalların açılmasının epileptik nöbetler üzerine etkisi çalışılmamıştır.

Daha önce bahsedildiği gibi kullanımda olan antiepileptik ilaçların pek çoğu nöronlara Na^+ veya Ca^{++} girişini kısıtlayarak veya Cl^- girişini arttırarak etki etmektedir. Voltaj kapılı K^+ kanallarının etkinliğini arttırarak etki gösteren sadece bir ilaç (31) varken, K^+ kanal ailesinin K_{ir} (Inward rectifier potassium channel-

İçeri doğrultucu K⁺ kanalları) alt grubuna ait kanalları açarak etki eden birkaç ilaç mevcuttur (20).

Tüm bu bilgilerin ışığında, TRESK'in spesifik aktivatörü olan cloxyquin kullanımının nöronal membran potansiyelinde stabilizasyon sağlayıp uyarılmayı zorlaştırarak antiepileptik etki gösterebileceği düşünölmüştür ve bu doğrultuda sunulan çalışmada sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan akut deneysel epilepsi modelinde cloxyquinin epileptik nöbetlerin davranışsal karakteristiği üzerine muhtemel antiepileptik etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

Epilepsi; tahmin edilemeyen ve tekrarlı nöbetlerle normal beyin fonksiyonlarının kesintiye uğradığı, oldukça yaygın görülen, bireysel ve toplumsal açıdan da oldukça zorlayıcı ve maliyetli olabilen önemli bir nörolojik hastalıktır (1, 32-35).

Epileptik nöbet; beyindeki anormal, aşırı ve senkronize nöronal aktivite yüzünden oluşan geçici davranışsal değişikliklerdir (1, 36, 37).

Epilepsinin işlevsel klinik tanımı Tablo 2.1.'de sunulan doğrultuda yapılmaktadır (37).

Tablo 2.1. Epilepsinin pratik klinik tanımı.

Yirmi dört saatten fazla süreyle en az iki uyarılmamış (refleks) nöbet geçirmek
İki uyarılmamış nöbetten sonra gelecek on yıl içinde bir uyarılmamış (refleks) ve genel tekrarlanma riskine benzer (en az %60) daha fazla nöbet geçirmek
Epilepsi sendromu tanısı almış olmak

2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi kelimesi eski Yunanca'da yakalamak, hakim olmak, tutmak, sarsmak anlamlarına gelen *epilambanein* kelimesinden köken almaktadır (38).

Epilepsi; coğrafya, etnik köken ve kültür farketmeksizin dünyadaki tüm toplumlarda görülen ve oldukça eski tarihçeye sahip bir hastalıktır. Epilepsiyle ilgili ilk kayıtlar eski Mezopotamya uygarlığında karşımıza çıkmaktadır ve ilk yazılı kayıtlar da Babil ve Asur yazılarıyla yazılmış tabletlerdir (2, 36, 38, 39).

Eski Mısır, Eski Hint, Eski Çin ve Eski Roma uygarlıklarının hepsinde epilepsiye tanımlayan farklı sözcükler ve kültürlere özgü farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Epilepsiyle ilgili ilk önemli ve modern yaklaşım Hippocrates'e (MÖ 460-375) aittir ve epilepsiye beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Daha sonra Galenus (MS 129-200), Hippocrates'in oluşturduğu kavramlara eklemeler yaparak idiyopatik ve sempatetik epilepsi nöbetlerinin tanımlarını ve açıklamalarını yapmıştır. Yine ilkçağlarda Dioskorides (MS 1. yy) de tedavi yaklaşımlarıyla dikkat çeken hekimler arasında yer almıştır (35, 36).

Ortaçağ'da Avrupa, kilisenin etkisi altında olduğu ve skolastik düşünce egemen hale geldiği için bu dönemde Batı'da önemli tıbbi eserler ortaya çıkmamıştır. Ancak yine bu dönemde İslam düşünürleri ve tıp insanları olan İbn-i Sina (980-1037) ve Ebu Bakir er Razi (865-925) tıp yapıtlarında epilepsiye ve epilepsinin tedavi yaklaşımlarına oldukça geniş şekilde yer vermiştir (36).

Epilepsi çalışmalarında çağdaş adımlar John Hughlings Jackson (1835-1911) ile atılmaya başlanmıştır. Jackson, fokal epilepsi nöbet modelini önermiş ve epilepsinin deşarj yapan lezyonlar olduğunu ifade etmiştir. 20. yy başlarındaki ilk önemli gelişme ise Hans Berger'in EEG tekniğini geliştirmesi ve bu tekniğin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla gerçekleşmiştir (36).

Günümüz modern tıbbında epilepsinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da mevcut bilgi birikimi doğrultusunda ulaşılan ve ulaşılabilecek kazanımlar epilepsi hastaları için umut vadetmektedir.

2.1.2 Epilepsi Prevalansı ve İnsidansı

Epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki tüm dünya genelinde yaklaşık olarak 70 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır ve her yıl ortalama 2.4 milyon insan epilepsi tanısı almaktadır (2, 3, 34, 40-42).

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi epilepside de insidans değerleri düşükken prevalans değerleri yüksektir (36).

Yaş, epilepsi insidansı ve prevalansı ile yakından ilişkilidir (34, 43). Epilepsi insidansı genel olarak neonatal ve yetmiş beş yaş üstü bireylerde daha yüksek, genç erişkinlerde daha düşük bulunmuştur (34, 43-45).

Cinsiyetin epilepsi oluşumu üzerine doğrudan bir etkisinin olduğu düşünülmemektedir ancak epilepsi insidansı noktasında cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Epilepsi insidansı kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olmaya meyillidir (34, 43). Bunun sebebinin kadın cinsiyet hormonlarının nöronal eksitabiliteyi etkilemesinden, özellikle östrojenin prokonvülsan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (46).

Gelişmekte olan ülkelerdeki epilepsi insidans ve prevalanslarının gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelere göre daha az olduğu saptanmıştır (36).

2.1.3 Epilepside Risk Faktörleri ve Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsi için bilinen pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri travmatik beyin yaralanmalarından viral enfeksiyonlara kadar çok geniş bir yelpazede yer almaktadır (2, 3, 6, 7, 9, 47-49). Çeşitli viral enfeksiyonlarda epilepsi dahil nörolojik bozuklukların gelişimi uzun süreli komplikasyonlar olarak görülmektedir. Paraziter enfeksiyonlarda ise, parazitlerin beynin damarlarını istila etmeye meyilli olmaları nöbet oluşumuna sebebiyet vermektedir (2).

Epilepside risk faktörleri Tablo 2.2.'de, epilepsiyle ilişkili lokal viral enfeksiyonlar Tablo 2.3.'te, epilepsiyle ilişkili yaygın paraziter enfeksiyonlar ise Tablo 2.4.'te özetlenmiştir (2).

Tablo 2.2. Epilepside risk faktörleri.

Risk Faktörleri	Açıklamalar
Aile geçmişi	–
Epilepsiyle ilişkili nörolojik bozukluklar	Otizm, öğrenme zorlukları, migren, depresyon, serebral palsi
Felçler	Konjenital veya sonradan edinilen
Kafa travmaları	Subdural/epidural/intraparankimal hemoraji, dural delici yaralanmaları, kafatası kırıkları
Konjenital/gelişimsel bozukluklar	Doğumsal metabolizma sorunları, Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Rett sendromu
MSS enfeksiyonları	Menenjit, ensefalit, parazitik enfeksiyonlar (örn; <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Onchocerca volculus</i>)
MSS tümörleri	Gangliogliomlar, ganglionörositomalar, disembriyoplastik nöroepitelial tümörler, meningiomalar, benign/malign tümörler
Nörodejeneratif bozukluklar	Çeşitli demanslar, ilerleyici myoklonik epilepsiler, nöronal seroid lipofusinoz
Nörofakomatözler	Tübero skleroz, Sturge-Weber sendromu
Nöronal migrasyonel bozukluklar	Fokal kortikal displazi, lisensefali, hemimegalensefali, skizensefali, periventriküler nodüler heterotopya, subkortikal heterotopya
Vasküler malformasyonlar	Kavernomalar, arteriovenöz malformasyonlar

Tablo 2.3. Epilepsiyle ilişkili yaygın lokal viral enfeksiyonlar.

Hastalık	Lokasyon
Batı Nil virüsü	Afrika, Avrupa, Orta Doğu, Doğu ve Orta Asya, Okyanusya, Kuzey Afrika
Dang Humması	Amerika'nın tropik bölgeleri, Afrika, Asya ve Okyanusya
Japon ensefaliti	Güney ve Güneydoğu Asya
Kene kaynaklı ensefalit	Kuzey Avrasya (Orta Avrupa'dan Sibirya'ya kadar)
Kırım Kongo kanamalı ateşi	Afrika ve Hindistan
Kolorado kene humması	Batı Amerika ve Kanada
Kuduz	Global
Kunjin virüsü	Okyanusya
Louping ill virüsü	Kuzey İngiltere
Murray Vadisi ensefaliti	Avustralya ve Papua Yeni Gine
Powassan ensefaliti	Kuzey Amerika ve Kanada

Tablo 2.4. Epilepsiyle ilişkili yaygın paraziter enfeksiyonlar.

Protozoa	
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malarya
<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Afrika uyku hastalığı
<i>Trypanosoma gambiense</i>	
<i>Toxoplasmosis gondii</i>	Toksoplazmozis
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas hastalığı
<i>Naegleria fowleri</i>	Primer amibik ensefalit
<i>Acanthamoeba spp</i>	Granülatöz amibik ensefalit
Nematod	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Yayılmış strongyloidiasis
<i>Trichinella</i>	Trişinoz
Trematod	
<i>Schistosoma mansoni</i>	Şistozomiyaz
<i>Schistosoma haematobium</i>	
<i>Schistosoma japonicum</i>	
Sestod	
<i>Taenia solium</i>	Sistiserkoz
<i>Taenia multiceps</i>	Coenurosis
<i>Echinococcus granulosus</i>	Kist hidatik

Epilepsi etiyolojisine odaklanması hastalığın prognozunun ve tedavi yöntemlerinin belirlenerek hastalık yönetiminin uygun şekilde yapılabilmesi için kritik bir öneme sahiptir.

ILAE'nin 2017'de yapmış olduğu düzenlemeye göre epilepsi etiyolojisinin yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen olmak üzere altı ana başlık altında toplanmasına karar verilmiştir (4, 6).

Yapısal etiyoloji; nörogörüntüleme teknikleriyle incelenebilmektedir. Felç, travma, enfeksiyon kaynaklı veya genetik temelli yapısal anomaliler epilepsiyle oldukça yakından ilişkili olabilmektedir (4, 6).

Genetik etiyoloji; genlerdeki ve/veya gen kopyalarındaki bilinen veya tahmin edilen mutasyonlar epilepsiye yol açabilmektedir. Bu mutasyonların etkilediği genlerin hepsi tam olarak aydınlatılamamıştır (6).

Enfeksiyöz etiyoloji; enfeksiyon kaynaklı etiyolojide dünya çapında menenjit, ensefalit, tüberküloz, HIV ve konjenital enfeksiyonlar en sık rastlanan örneklerdir (6).

Metabolik etiyoloji; metabolik bozuklukların çoğu epilepsiyle ilişkilidir ve vakaların büyük bir kısmında metabolik bozukluklar genetik defektlerden kaynaklanmaktadır (6).

İmmün etiyoloji; epilepsilerin bir kısmı immün bozuklukların neticesinde ortaya çıkmaktadır. Antibadi aracılı limbik ensefalitler en çok bilinen immün kaynaklı epilepsi sebeplerindendir (4, 6).

Bilinmeyen etiyoloji; sebebi anlaşılamayan tip etiyolojidir ve bu kategoride çok sayıda hasta bulunmaktadır (6).

Epilepsinin etiyolojik sınıflandırılması yapılırken yukarıda bahsedilenlerin yanı sıra farklı sistematik modeller de kullanılmaktadır. Buna göre epilepsi etiyolojisi; idiyopatik, semptomatik, kriptojenik ve uyarılmış olmak üzere dört kategoride toplanmıştır (8, 50, 51). İdiyopatik epilepside genetik bir yatkınlık bulunmakta fakat patolojik ve/veya nöroanatomik bir anormallik bulunmamaktadır. Semptomatik epilepsinin enfeksiyon, travma, tümör gibi patolojik veya sistemik genetik defekt kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Kriptojenik epilepside semptomatik bir yapı bulunmakta ancak bunun nedeni bilinmemektedir. Uyarılmış epilepside ise herhangi bir patolojik veya nöroanatomik anomali bulunmamakta ve çoğu vakada kalıtsal etken gözlenmemektedir. Bu tip etiyolojide epileptik nöbetler özgül çevresel faktörler veya sistemik etkenler tarafından tetiklenmektedir (50, 52).

2.1.4 Epilepsi Patofizyolojisi

Gen mutasyonları sonucu meydana gelen anormal yapıdaki iyonik kanal işlevleri epilepsi patofizyolojisinde rol almaktadır. Pek çok epilepsi türünde oldukça karmaşık, monogenetik ve poligenetik mekanizmalar mevcuttur (53). Tek gen kaynaklı epilepsilerin birçoğunda iyon kanallarını kodlayan genlerde mutasyon görülmektedir. İyon kanallarında görülen bu mutasyonlar nörotransmisyonadaki eksitator ve inhibitör dengelerin değişmesine ve işlevsel kayıplara sebep olmaktadır (7, 10, 11, 54).

İyon kanallarındaki bu mutasyonların yanı sıra GABA_Aerjik, glutamaterjik ve kolinerjik düzenlemelerdeki değişiklikler de epilepsi patofizyolojisinin altında yatan sebeplerdendir (12, 14-17, 55-57).

Eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması hipereksitabiliteye sebep olan en açık ve bilinen mekanizmadır. Yetişkin beynindeki bu mekanizma, glutamaterjik nörotransmisyonunda artmaya ve/veya GABA_Aerjik nörotransmisyonunda azalmaya yol açmaktadır (14).

GABA, serebral kortekste temel inhibitör nörotransmitterdir (15, 16, 55, 58) ve bu fonksiyonunu reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. GABA'nın GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç tane reseptörü bulunmaktadır. GABA_A ve GABA_C reseptörleri iyonotropik, GABA_B reseptörü ise metabotropiktir. GABA_A ve GABA_C reseptörleri hızlı sinaptik inhibisyonu düzenleyen Cl⁻ kanallarıdır ve fizyolojik olarak birbirlerinden farklı olmalarına karşın her ikisi de transmitter kapılı iyon kanalı ailesinin üyeleridir. GABA_B reseptörleri ise heterotrimerik G proteinleriyle eşleşir ve K⁺ kanallarında iletimi arttırır. GABA_B reseptörleri yavaş ve uzun inhibitör sinyaller üretir (58). GABA_Aerjik depolarizasyon aynı zamanda voltaj kapılı K⁺ kanallarını aktive ederek ve voltaj kapılı Na⁺ kanallarını inaktive ederek hücre eksitabilitesini azaltmakta, inhibitör etkilere katkıda bulunulmasını sağlamaktadır (15). Pek çok çalışma GABA_Aerjik fonksiyonlardaki yetersizliklerin epilepsiyle sonuçlandığını göstermektedir (59). GABA_Aerjik inhibisyon nöronal ağlardaki temel frenleyici mekanizmadır. Paroksizmal aktivitelerin oluşmasını ve yayılmasını engellemekle birlikte çoğunlukla epileptik nöbetleri de hafifletmektedir (60).

Glutamat, yetişkin beynindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir ve pek çok prosesin normal işleyişi için gereklidir. Glutamatın sinaptik yarığa Ca⁺⁺ bağımlı presinaptik salınımı nöronal depolarizasyona sebep olmaktadır (12). Artmış glutamaterjik aktivite glutamat reseptörlerinin aşırı stimülasyonuna ve nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır. Pek çok epilepsi çeşidinin glutamaterjik aktivitedeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (12, 61). Glutamatın iyonotropik ve metabotropik reseptörleri bulunmaktadır. AMPA, NMDA ve kainat (KARs) reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir. Nörotransmitterlerin NMDA veya AMPA reseptörlerine bağlanmasıyla birlikte iyon kanalları açılmakta ve membran Na⁺, Ca⁺⁺ ve K⁺ iyonlarına karşı geçirgen hale gelmektedir. AMPA reseptörleri hızlı eksitatör nörotransmisyonundan

sorumluyken NMDA reseptörleri ise yavaş postsinaptik eksitator potansiyellere aracılık etmektedir (12, 14, 57). AMPA reseptörleri, epileptik nöbetlerin başlamasında öncelikli öneme sahiptir. Epilepside tekrarlı odaklarla oluşan ikincil sinaptik aktivite; hücre içi Ca^{++} iyon seviyesini arttırarak, gen transkripsiyonu ve sinyalizasyonda görev alan kinazların aktivasyonuna sebep olmakta ve bu değişiklikler sinapslardaki AMPA reseptörlerinin işlevlerindeki kaymalarla birlikte sinaptik aktiviteyi ve glutamat salınımı daha da arttırabilmektedir (62). Epileptiform deşarjların ortadan kaldırılmasında AMPA reseptörlerinin inhibisyonu NMDA reseptörlerinin inhibisyonundan daha etkilidir (14). Kainat reseptörlerinin nöronal sinyallemedeki rolü daha az anlaşılmış olmakla birlikte eksitator nörotransmisyonun hem presinaptik hem de postsinaptik modülasyonunda yer alabilmektedir (12, 63). Metabotropik glutamat reseptörlerinin de (mGLURs) epileptogenezle ilişkisi vardır. Bu reseptörlerin aktivasyonu membran depolarizasyonu yaratmakta (postsinaptik grup I mGLURs) veya transmitter salınımını azaltmaktadır (presinaptik grup II ve grup III mGLURs) (14).

Kolinerjik düzenlemedeki değişiklikler de epileptik nöbetlerin başlamasını tetikleyebilmektedir. Yapılan araştırmalarda nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) antagonistlerinin AEİ olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (21).

2.1.5 Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epilepsi nöbetlerinin ve çeşitlerinin sınıflandırılması uygun tanı ve tedavinin yapılabilmesi, klinikte ve araştırma sahalarında ortak dilin kullanılabilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Epilepsi nöbetlerindeki ortak özellik, beyin bölgelerindeki nöronlarda görülen artmış uyarılabilirlik, anormal ateşleme ve tekrarlı aşırı senkronizasyondur (54). Bu epileptojenik odaklardaki uyarılmalar çevrelerindeki normal hücreleri de etkileyerek kendilerine uydururlar.

Epilepsi nöbetleri için sınıflandırma uzun zamandır mevcuttur ancak ilk modern sınıflandırma önerisi 1964'de yapılmıştır ve bu sınıflandırma 1970'lerde uluslararası düzeyde oldukça popülerleşmiştir (4, 64, 65). Nöbet sınıflandırmasında ilk güncelleme 1981'de ILAE tarafından yapılmıştır ve bu güncellemeler 1985, 1989 ve 2010'da kısmi olarak devam etmiştir (66-68). Ancak zaman içerisinde fikir konsensüse ulaşmak zorlaştıkça güncellenmiş sınıflandırma ihtiyacı doğmuş ve bunun üzerine ILAE tarafından 2014'te epilepsinin ve

epilepsiyle ilişkili kavramların yeni tanımları geliştirilip yayınlanmıştır. Epilepsi ve nöbet tipleri sınıflandırmasının son hali 2017 yılında (4-6, 37, 69), yenidoğanların nöbet tipleri modifikasyonu ise 2020 yılında (70) yapılmıştır.

Tablo 2.5.'te ILAE'nin 2017 yılına ait epilepsi nöbet sınıflandırmasının basit versiyonu, Tablo 2.6'da ise genişletilmiş versiyonu sunulmuştur (5).

Tablo 2.5. ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflandırılması basit versiyonu.

Fokal Başlangıç		Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç
Farkında	Farkındalık etkilenmiş	Motor Tonik-klonik Diğer motor Motor olmayan (Absans)	Motor Tonik-klonik Diğer motor Motor olmayan (Absans)
Motor Motor olmayan			
Fokal başlayıp bilateral tonik-klonik hale gelen			Sınıflandırılmayan

Tablo 2.6. ILAE 2017 nöbet tiplerinin sınıflandırılması genişletilmiş versiyonu.

Fokal Başlangıç		Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç
Farkında	Farkındalık etkilenmiş	Motor Tonik-klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik-tonik-klonik Myoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar Motor olmayan Tipik Atipik Myoklonik Gözkapağı myoklonisi	Motor Tonik-klonik Epileptik spazmlar Motor olmayan Sınıflandırılmayan
Motor Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Myoklonik Tonik Motor Olmayan Otonomik Hareketlerde duraksama Kognitif Emosyonel Duyusal			
Fokal başlayıp bilateral tonik-klonik hale gelen			

Fokal başlangıçlı nöbetler beynin tek hemisferiyle sınırlıyken jeneralize başlangıçlı nöbetlerde beynin her iki hemisferi de etkilenir (54, 69).

A. Fokal (Parsiyal) Başlangıçlı Nöbetler

Beynin tek hemisferindeki bir grup nöron deşarjı sonucu oluşan nöbetlerdir. Bu nöbet tipi yayılmadan sönebilir veya korteksin diğer bölgelerine yayılabilir. Fokal başlangıçlı nöbetler bilinç farkındalığı değişmezse basit, değişirse kompleks parsiyal nöbet olarak adlandırılır. Fokal nöbetler karşı hemisfere de yayılırsa bilinç kaybı görülür (36, 54, 69, 71-73).

a) Basit Parsiyal (Farkında) Nöbetler

Bilincin bozulmadığı nöbet tipidir. Bu nöbetler görülen semptomlarına göre dört ana kategoride toplanabilir (36, 71-73). Bunlar;

- Motor semptomlu (Fokal motor, versif, fonator ve postural)
- Somatosensöriyel semptomlu
- Otonomik semptomlu
- Psişik semptomlu

b) Kompleks Parsiyal (Farkındalık Etkilenmiş) Nöbetler

Bilincin bozulduğu nöbet tipidir. Genel olarak epileptik odak temporal lob kaynaklıdır. Bu nöbetteki bilinç bulanıklığı nöbetin başından itibaren başlayabilir veya basit parsiyal olarak başladıktan sonra görülebilir (36, 71-73).

B. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler

Beynin her iki hemisferinin de etkilendiği ve bilinç kaybının olduğu nöbetlerdir (54, 69)

a) Absans (Petit-mal) Nöbetler

Çocukluk çağında görülen ve genelde puberteden sonra sıklığı azalan veya tamamen sona eren nöbetlerdir. Bu nöbetlerin süresi kısadır (5-30 sn) ancak sık sık tekrar edebilmektedir. Nöbet ani şekilde başlar, hasta donup kalır ve boş bakar (74).

b) Myoklonik Nöbetler

Beyindeki epileptik deşarjlar sonucu oluşan myoklonik jerklerdir. Ekstremitelerde ani, kısa süreli ve şok benzeri kasılmalar görülür (74).

c) Tonik Nöbetler

Katı, şiddetli kas spazmlarıyla birlikte hastanın opistotonus postürünü aldığı ve genel olarak 30 sn veya daha kısa süren nöbetlerdir (74).

d) Klonik Nöbetler

Tekrarlı ritmik jerklerle karakterize nöbet tipidir. Çoğunlukla süt çocukları başta olmak üzere çocuklarda görülür (74).

e) Tonik-Klonik (Grand-mal) Nöbetler

En sık görülen ve oldukça ağır seyri olan bir nöbet tipidir. Ani bilinç kaybıyla birlikte vücut ve ekstremiteler kaslarının şiddetli kasılması sonucu hastanın yere düşmesiyle başlayan rijit aşama tonik fazdır. Tonik kasılmada aksiyal kaslarda ilk olarak fleksiyon, ardından ekstansiyon olur. Tonik faz süresince solunum baskılanır, solunum kaslarının kasılması zorlu ekspirasyona neden olduğu için ağlama veya çığlık sesine benzer bir ses çıkar, hasta bu esnada dilini ısırabilir. Tonik faz boyunca EEG’de yüksek sıklıklı spike aktivitesi görülür. Vücuttaki kasılmalar düzensiz kas seğirmelerine dönüp hırıltılı solunumun başlamasıyla birlikte klonik faza geçilir. Bu fazda tükürük salgısı artar, mesanenin kontrolü kaybolabilir. Tonik-klonik nöbet sonrası hastalarda yorgunluk gözlenir (74).

f) Atonik Nöbetler

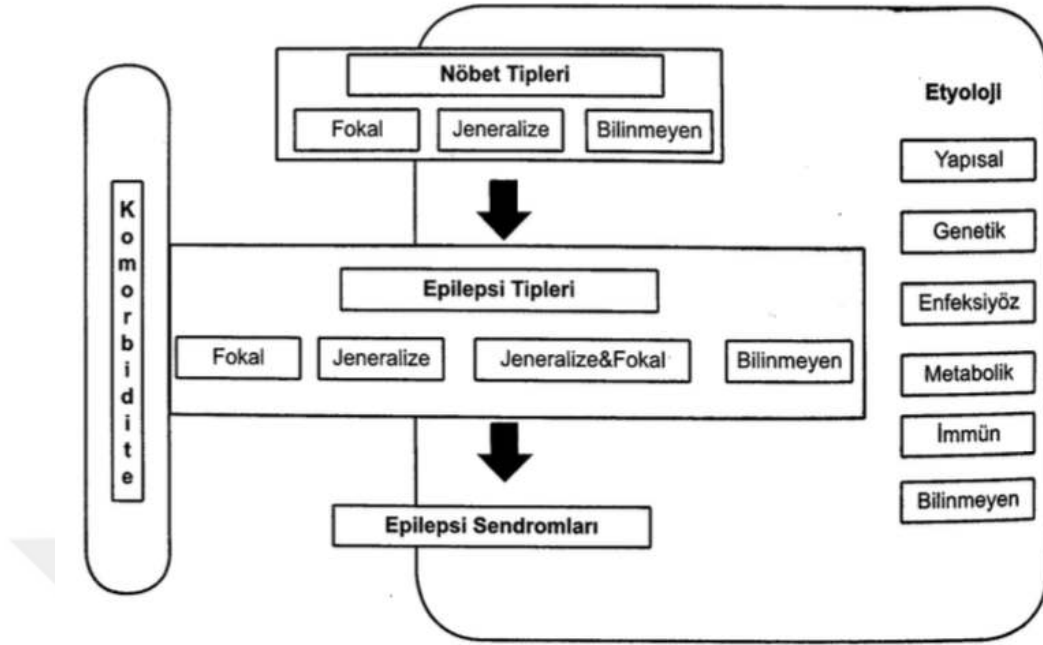
Postural tonusta ani azalma veya kayıpla karakterizedir. Nöbet başladığında hasta aniden yere düşer (74).

2.1.6 Epilepsinin Sınıflandırılması

ILAE’nin 2017 sınıflandırmasına göre epilepsi tipleri fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal, bilinmeyen olmak üzere dört sınıf altında toplanmaktadır (4, 6). Tablo 2.7.’de epilepsi sınıflandırılması sunulmuştur (36).

Hastalara tanı konulurken EEG ve MRI bulgularıyla da desteklenen klinik alt yapı göz önünde bulundurulmalıdır (75).

Tablo 2.7. ILAE 2017 Epilepsi sınıflandırılması.



Fokal epilepside nöbetler tek hemisferde gerçekleşmekle birlikte tek odaklı veya çok odaklı olabilmektedir. Nöbet tipleri; fokal farkında, fokal farkındalık etkilenmiş, fokal motor, fokal motor olmayan, fokal başlayıp bilateral tonik klonik hale gelen olmak üzere geniş bir aralıkta bulunmaktadır. İnteriktal EEG kaydı tipik olarak fokal epileptiform deşajları gösterir (6).

Jeneralize epilepside nöbetler beynin her iki hemisferine de yayılmaktadır (5). Bu tip epilepside görülen nöbetler; absans, myoklonik, atonik, tonik ve tonik-kloniktir. Jeneralize epilepsi hastalarının EEG'lerinde tipik olarak jeneralize diken dalgalar gözlenmektedir (6).

Kombine jeneralize ve fokal epilepside hastalarda fokal ve jeneralize nöbetler görülmektedir. İnteriktal EEG kayıtlarında hem jeneralize diken dalgalar hem de fokal epileptiform deşajlar gözlenebilmektedir ancak tanı için epileptiform aktivite gerekli değildir (6).

Bilinmeyen tip epilepside ise hastanın epilepsi olduğu anlaşılmakta ancak yeterli bilgi olmadığı için nöbet çeşidinin ne olduğuna karar verilememektedir. Hastaların EEG kayıtları bilgilendirici olmayabilir veya normal olabilir. Buna benzer sebeplerden nöbet başlangıcı bilinmeyen hastalarda görülen epilepsinin bilinmeyen tip olduğu teşhisi konulmaktadır (6).

2.1.7 Epilepsi Sendromu

Nöbet tiplerinin ve sıklıklarının bütün halinde bir araya geldiği, tanısı için ek EEG ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinin gerektiği; yaş, aile geçmişi, etiyoloji gibi bağımlı özelliklere sahip bulgular kümesidir (36).

ILAE tarafından yapılmış resmi bir sendrom sınıflandırması bulunmamakla birlikte çocukluk absans epilepsisi, West sendromu, Dravet sendromu gibi pek çok iyi bilinen sendrom çeşiti vardır (6).

2.1.8 Epilepside Tanı ve Tedavi

2.1.8.1 Tanı

Epilepsi tanısı koyulurken, epileptik nöbet olduğu düşünülen bir veya daha fazla proksimal olgudan sonra hastalar klinik değerlendirmeye birlikte sağlık geçmişi, fiziksel muayene, EEG ve nörogörüntüleme dahil olmak üzere çok basamaklı bir tanısal süreçten geçirilmelidir (1, 76). Epilepsinin altında yatan sebeplerin doğru teşhisi, özellikle epilepsiye eşlik eden komorbidite varlığında çok boyutlu uygulama kriterleri ve farklı araştırmalar gerektirdiği için kompleks olabilmektedir (76).

Epilepsi tanısında ilk basamak mevcut olgunun epileptik bir nöbet mi yoksa nöbeti taklit eden bir durum mu olduğunu belirlemektir. Gerçek bir nöbeti taklit nöbetten ayırmak özellikle olguya tanık olunmamışsa veya tanık olan kişilerin bildirimleri hatalıysa oldukça zor olabilir (1, 76).

Hastanın tıbbi öyküsü ve nörolojik muayenenin de dahil olduğu tam bir fiziksel muayene epilepsi ve nöbet tiplerinin tanısında temel taşları oluşturmaktadır (1, 54). Hastanın medikal öyküsü alınırken kendisinin ve ailesinin epilepsi geçmişi, bilinen hastalıkları, daha önce geçirilmiş nöbet mevcudiyeti ve geçirilen nöbetin özellikleri ayrıntılı olarak öğrenilmelidir (1, 54, 76). Bundan sonra yapılan genel fiziksel muayene hastanın içinde bulunduğu durumun değerlendirilmesinde önemliyken, nörolojik muayene serebral patolojik durumların varlığı hakkında bilgi edinilmesinde önemlidir (1, 54).

Tüm bu klinik aşamalardan sonra nöbet varlığı düşünülen hastanın EEG'sinin çekilmesi klinik bulguları destekleyen güçlü bir yardımcı tanı fırsatı sunduğu için önemli bir basamaktır. EEG; kafa derisine yerleştirilen elektrotlar ile beyin elektriksel aktivitesinin kaydedilmesidir (36, 54). İlk nöbetten sonra kırk sekiz saat içinde çekilen EEG'lerde epileptiform veya non-epileptiform anomaliler %71 oranında yakalanabilmektedir. Eğer ilk rutin EEG normal çıkarsa

uykuda çekilecek EEG ile vakaların %13-35'inde epileptiform deşarjlar farkedilebilmektedir (1). Ancak özellikle nöbetlerin frontal veya temporal lobta başladığı durumlarda EEG, tekrarlı şekillerde normal çıkabilmektedir (54). Her normal EEG'nin epilepsi varlığını dışlamayacağı gibi her anormal EEG'nin de epilepsi belirtici olmadığı unutulmamalıdır.

Tanıda kullanılacak diğer yardımcı yöntemlerden biri de nörogörüntülemedir. Nörogörüntüleme sayesinde epileptojenik lezyonların saptanması ve uygulanacak stratejilerin belirlenmesi kolaylaşmaktadır (1). Özellikle dirençli epilepsisi olan cerrahi hastalarının tanılanmasında gittikçe önem kazanan bir uygulama haline gelmektedir (77). MRI, temel görüntüleme modelidir ve provoke edilmemiş nöbetle tanıli hastaların %14-35'inde epileptojenik lezyonları saptayabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise, en kolay ulaşılabilir görüntüleme tekniğidir ancak pek çok epileptojenik anomaliyi tespit edememektedir. BT ile gözden kaçırılan vakaların yaklaşık %57'si MRI ile tanımlanabilmektedir (1). Epileptojenik lezyonların belirlenmesi hastalığın prognozunda ve tedavi yöntemlerinin belirlenerek hastalığın seyrinin yönetilmesi hususunda önemli girdiler sağlar.

Belirgin nöbet sonrasında ve/veya koborbidite gibi spesifik durumlardan şüphelenildiğinde hekim kan testlerine başvurmayı seçebilmektedir (1, 76).

Genetik testler ise son dönemlerde genetik sekanslama tekniklerinin gelişmesiyle birlikte epilepsinin saptanması açısından rutin tanılamada kullanılmaya başlanmıştır. Epilepsi için mevcut genetik testlerin kullanımına hasta fenotipi, test uygunluğu ve testin maliyeti göz önünde bulundurularak karar verilmektedir (1, 78, 79).

2.1.8.2 Tedavi

Epilepsinin tedavisinde kullanılan yöntemler ampiriktir ve deneme yanılma usulüne göre uygulanmakta, kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) da epileptogenez sürecine değil, iktogeneze (nöbet profilaksisi) etki etmektedir (36, 80, 81). Bunun yanı sıra yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalara göre epilepsi hastalarının %30'u yoğun ve doğru şekilde yapıyor olmasına karşın ilaç terapisine yanıt vermemektedir (35, 42, 45, 54, 81-83).

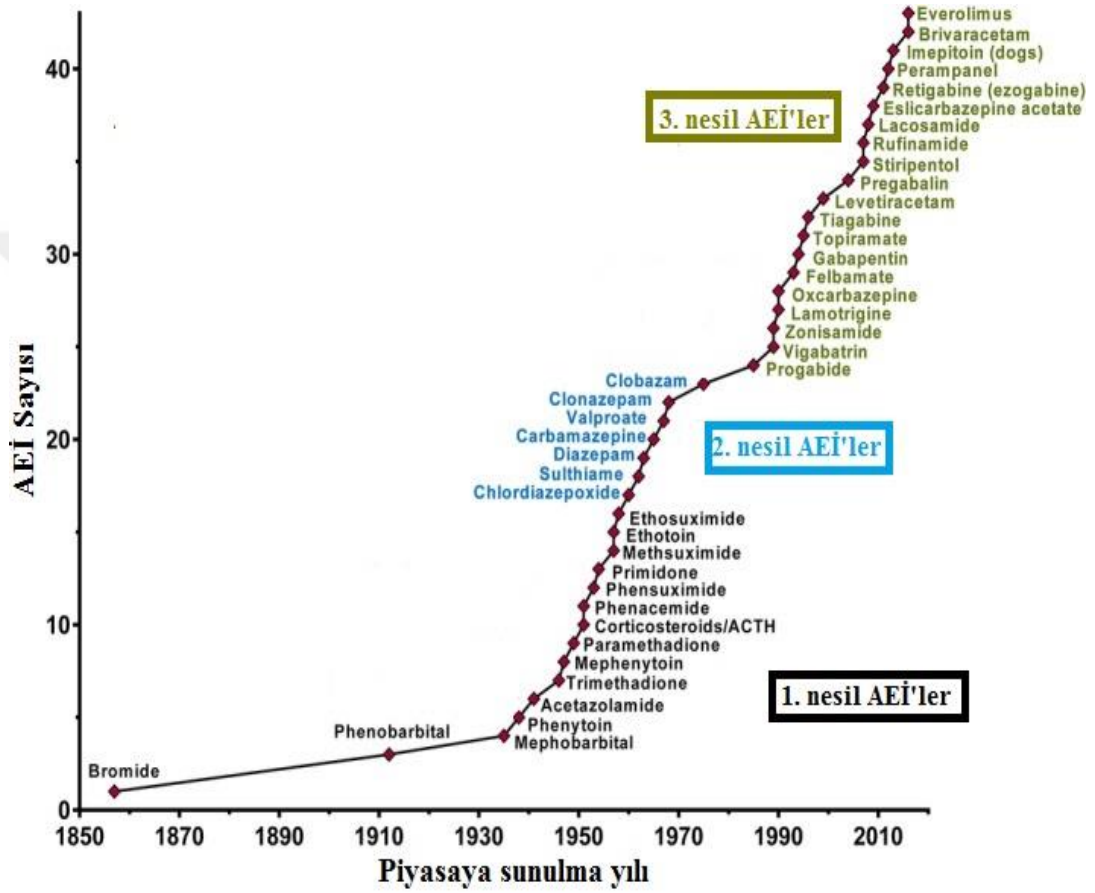
Antiepileptik ilaç kullanımına epilepsi tanısından emin olunduktan sonra uzman doktor gözetiminde başlanmalıdır. AEİ başlanmasına genellikle ikinci nöbetten sonra karar verilir fakat hastada nörolojik bir bozukluk varsa, EEG ve

nörogörüntüleme patoloji bulunuyorsa, hasta tekrar nöbet geçirme ihtimalini göze alamıyorsa, hastanın mesleği risk oluşturuyorsa (şoför, ağır vasıta operatörü gibi) ilk nöbetten sonra da AEİ başlanabilmektedir. İlaç tedavisine başlamadan önce hastanın kendisi, aile bireyleri ve doktoru arasında tedavinin faydaları ve riskleri açık şekilde görüşülmelidir.

Farmakolojik yaklaşımda bulunulurken kişiye özel tedavi yönteminin seçilmesi en uygundur. Bu doğrultuda hastanın yaşı, cinsiyeti, yaşam tarzı, epilepsi ve nöbet tipi, komorbidite varlığı, diğer medikal durumlar, ilacın etkinliği, özellikleri ve olası yan etkileri göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır (45, 54, 84, 85).

Genel prensip olarak tedavi sürecine yan etkilerden sakınmak için ilacın düşük dozuyla başlanır, ihtiyaç halinde doz düzenli aralıklarla artırılır. Ancak tedavide temel amacın mümkün olan en düşük dozla nöbet kontrolünün yapılması olduğu unutulmamalıdır. Eğer ilk ilaç başarısız olursa tedaviye ikinci bir ilacın eklenmesi tercih edilebilir ve daha sonra ilk ilacın geri çekilip çekilmeyeceğine karar verilir (54).

Tarihsel olarak AEİ'leri üç jenerasyona ayırıp sınıflandırmak mümkündür. İlk jenerasyonun piyasaya sunulması 1857-1958 arasında olmuştur. Bunlar; potasyum bromür, fenobarbital (PB), fenitoin (PHT), primidon (PRM), trimetadion ve etosüksimid (ESM) de dahil olmak üzere temelde barbitürat yapısının modifiye edilmesiyle geliştirilmiş ilaçlardır. İkinci nesil ilaçlar ise 1960-1975 yılları arasında sunulmuştur ve kimyasal olarak barbitüratlardan farklıdır. Bu ilaçlar; karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) ve benzodiazepinlerdir. Üçüncü nesil ilaçların devri ise 1980'lerde progabıt, vigabatrin (VGB), tiagabin (TGB) gibi hedeflerine seçici olarak bağlanabilen mekanizmaya sahip akıllı ilaçların tasarlanmasıyla başlamıştır (86, 87). Şekil 2.1.'de 1853'ten 2016'ya kadar olan zaman dilimi aralığında dünya genelinde piyasaya sunulan AEİ'ler (35), Tablo 2.8.'de ise bazı AEİ'lerin etki mekanizmaları gösterilmiştir (36).



Şekil 2.1. 1853-2016 yılları arasında piyasaya sunulan AEİ'ler.

Tablo 2.8. Bazı AEİ'lerin etki mekanizmaları.

Antiepileptik ilaçlar	Mekanizmaları
Benzodiazepinler (BZD)	GABA _A reseptörlerinin aktivitesini artırır
Brivarasetam (BRV)	Beyinde SV2A sinaptik vezikül proteinine bağlanır, sinaptik vezikül salınımını azaltır
Diazepam (DZP)	GABA _A reseptörlerinin aktivitesini artırır
Etosüksimid (ESM)	T tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder
Felbamat (FBM)	NMDA reseptörlerini baskılar
Fenitoin (PHT)	Na ⁺ kanallarının inaktivasyon süresini uzatır, presinaptik nörona Ca ⁺⁺ girişini azaltır
Fenobarbital (PB)	Postsinaptik nöron hücrelerinde GABA _A kanallarının açık kalma süresini artırır
Gabapentin (GBP)	Voltaj kapılı Ca ⁺⁺ kanal ünitelerine bağlanır
Karbamazepin (CBZ)	NMDA reseptörlerini bloke eder
Klobazam (CLB)	GABA reseptörlerine ait Cl ⁻ kanallarının açık kalma sıklığını artırır
Klonazepam (CLZ)	GABA _A reseptörlerinin aktivitesini artırır
Lakozamid (LCM)	Voltaj kapılı Na ⁺ kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır
Lamotrijin (LTG)	N ve L tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder
Lavetirasetam (LEV)	Beyinde SV2A sinaptik vezikül proteinine bağlanır, sinaptik vezikül salınımını azaltır
Okskarbazepin (OXC)	NMDA reseptörlerini bloke eder
Perampanel (PER)	AMPA reseptörlerini inhibe eder
Pregabalin (PGB)	Voltaj kapılı P, Q, N tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder
Retigabin (RTG)	KCNQ tipi K ⁺ kanallarını açar
Tiagabin (TGB)	GAT-1'i inhibe eder, GABA'nın presinaptik geri alımını azaltır
Topiramet (TPM)	Voltaja duyarlı Ca ⁺⁺ ve Na ⁺ kanallarını bloke eder, kainat ve AMPA reseptörleri ile karbonik anhidraz enzimini inhibe eder
Valproik asit (VPA)	GABA _A erjik inhibisyonu güçlendirir, Na ⁺ kanallarını inhibe eder, glutamaterjik eksitasyonu azaltır
Vigabatrin (VGB)	GABA transaminazı inhibe eder

Çalışma mekanizmaları sebebiyle tüm AEİ'lerin merkezi sinir sistemi üzerine istenmeyen etkileri bulunmaktadır. AEİ'lerin uyku hali, yorgunluk, baş dönmesi, bulantı, döküntü, aşırı duyarlılık gibi hafif ve erken başlangıçlı yan etkilerinin yanı sıra uzun süreli kullanımlarda anemi, böbrek yetmezliği, osteoporoz, depresyon, duyu durum bozuklukları gibi pek çok ağır yan etkileri de gözlenmektedir (45, 88).

Tek başına veya kombine olarak verilen uygun dozdaki en az iki AEİ denemesinin de başarısız olduğu, uzun vadeli nöbetsizlik haline ulaşamayan hastalar ilaç tedavisine dirençli olarak tanımlanmaktadır (1, 89). İlaça dirençli epilepsinin tedavi seçenekleri arasında; başka AEİ'lerin denenmesi, epilepsi cerrahisi, diyet terapileri ve vagal sinir stimülasyonu bulunmaktadır. Bu seçeneklerin içinde epilepsi cerrahisi uzun vadeli nöbet kontrolü için en makul fırsatı sunmaktadır ancak hastaların az bir kısmı bu seçenek için uygun adaydır (1). Cerrahi açıdan başarılı olabilecek hastaların total yüzdesinin tüm kohort için maksimum %2 olduğu düşünülmektedir (89).

2.1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri

İnsanlarda görülen farklı epilepsi çeşitleri farklı deneysel modeller kullanılarak deney hayvanları üzerinde oluşturulabilmektedir. Bu modeller beyin fonksiyonlarının hem normal hem de anormal mekanizmalarını araştırmak için kullanılabilir (7, 90, 91). Çok sayıda deneysel epilepsi modeli bulunmakla birlikte bütün kriterleri karşılayan tek model mevcut değildir. İdeal epilepsi modelinde olması gereken ölçütler aşağıdaki gibidir (92);

- Spontan tekrarlayıcı nöbetler mevcut olmalı
- Modelde görülen EEG, ilgili epilepsiyle uyumlu olmalıdır
- İnsandaki epilepsiye benzer nöbetler olmalı
- Nöbet frekansı kullanılan ilaçların etkisini ölçmeye yetecek degerde olmalı
- Antiepileptik ajanların etkin beyin ve plazma düzeyleri insandaki benzer nöbeti engelleyecek seviyede olmalıdır.

Deneysel epilepsi modelleri basit parsiyal, kompleks parsiyal, jeneralize tonik-klonik, jeneralize absans ve status epileptikus nöbet modelleri olmak üzere beş ana kategoride toplanabilir (7, 93).

a) Basit parsiyal nöbet modelleri

- İnhibitör aminoasit türevi blokör (penisilin, striknin, pikrotoksin, bikukulin) uygulanması
- Akut elektrik uyarısı
- GABA inhibisyonu
- Eksitator ajan (glutamat ve asetilkolin agonistleri, kainik asit) uygulanması
- Kriyojenik hasarlama
- Metallerin (alüminyum, demir, kobalt) kortekse implantasyonu

b) Kompleks parsiyal nöbet modelleri

- Kainik asit modeli
- Tetanus toksin modeli
- Area tempestas enjeksiyonu
- Tutuşma (kindling) modeli
- Pilocarpinin sistemik uygulanması
- Domoik asitin sistemik uygulanması

c) Jeneralize tonik-klonik nöbet modelleri

- Maksimal elektroşok nöbetleri (MES)
- Genetik modeller
- Sistemik kimyasal konvülzan (kainik asit, domoik asit, PTZ, pikrotoksin, bikukulin, teofilin, striknin, risinin) uygulanması
- Metabolik deranjmanla oluşturulan modeller

d) Jeneralize absans nöbet modelleri

- Talamik stimülasyon
- Sistemik penisilin uygulanması
- Gama hidroksi bitürat, sistemik düşük doz PTZ uygulanması
- Bilateral kortikal odak oluşturma
- İntraventricüler opiat uygulanması
- Genetik modeller

e) Status epileptikus nöbet modelleri

- Lityum-pilocarpin modeli
- Kobalt-homosistein modeli
- Tekrarlı uyarılma

2.2 İyon Kanalları ve Epilepsi

İyon kanalları; Na^+ , Ca^{++} , Cl^- veya K^+ iyonlarının geçişi için seçici porlar oluşturan transmembran proteinleridir (94).

Nöronlar arasındaki iletişim dengesi eksitator ve inhibitör sistemler arasındaki döngüler sayesinde düzenlenmektedir. Hem eksitator mekanizmalardaki aktivitenin artması hem de inhibitör mekanizmalardaki aktivitenin azalması bu dengeyi bozabilmekte ve epileptik deşarjlara sebep olabilmektedir. Nöronların birbirleriyle iletişimi ve elektrofizyolojik eksitabilitelerinin altında iki temel mekanizma yatmaktadır. Bunlar aksonal iletme aracılık eden aksiyon potansiyelleri ve hücreler arası sinyal transdüksiyonunu sağlayan sinaptik iletidir. İyon kanalları bu proseslere temel oluşturmaktadır ve herhangi bir mutasyon indüklü kanal malfonksiyonu beyni doğrudan etkileyebilmekte ve epileptik nöbetleri indükleyebilmektedir (94).

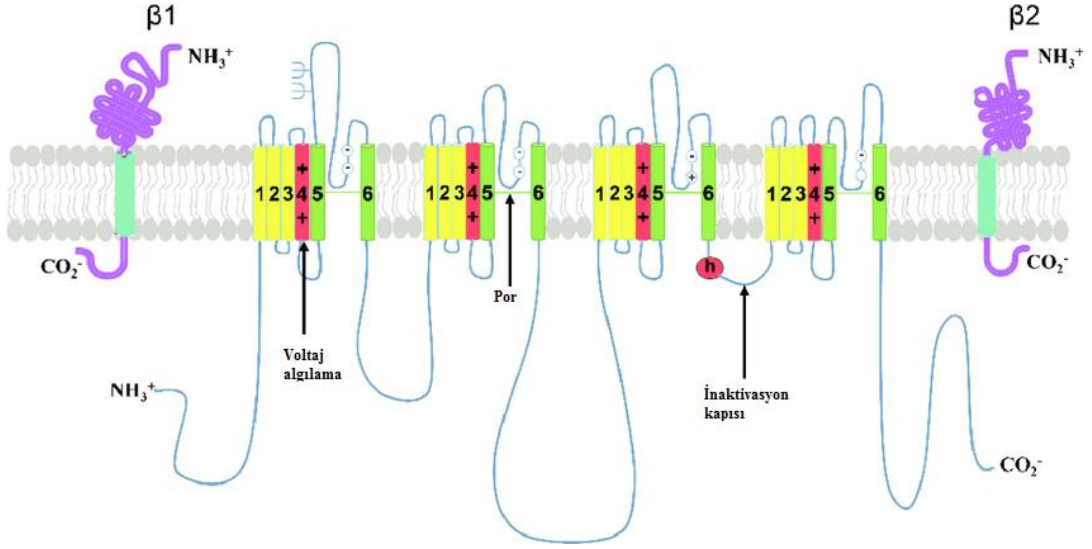
Tablo 2.9.'da iyon kanallarının ana fonksiyonları özetlenmiştir (95).

Tablo 2.9. İyon kanalları ve ana fonksiyonları.

İyon Kanalı	Ana Fonksiyon
Na^+	Aksiyon potansiyelinin başlaması ve yayılması
K^+	K^+ akışının, aksiyon potansiyelinin ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesi
Ca^{++}	Nöronal eksitabilite
Cl^-	Dinlenim membran potansiyelinin korunması ve hücre hacminin düzenlenmesi

2.2.1 Na^+ Kanalları ve Epilepsi

Beyindeki voltaj kapılı Na^+ kanalları bir adet büyük α alt ünitesi ve daha büyük olmak üzere iki adet β alt ünitelerinden oluşmaktadır (95-97). α alt birimi dört adet homolog bölgeden (I-IV) oluşmaktadır ve her birimde altı adet transmembran segment (S1-6) bulunmaktadır (21, 98). Şekil 2.2.'de voltaj kapılı Na^+ kanallarının yapısı sunulmuştur (99).



Şekil 2.2. Voltaj kapılı Na⁺ kanallarının yapısı.

Voltaj kapılı iyon kanalları en eski ve korunmuş gen ailesi tarafından kodlanmaktadır. Memelilerde dokuz adet gen Na⁺ kanallarının α alt birimini, dört adet gen β alt birimini kodlamaktadır. SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A ve SCN9A genleri sırasıyla Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.6 ve Nav 1.7 kanal alt ünitelerini kodlamaktadır (95, 97, 98, 100).

Vertebrallardaki Na⁺ kanalları depolarizasyona cevap olarak açılır ve sonrasında 1-2 ms içinde inaktive olur. Bu hızlı inaktivasyon prosesi nöronal devrelerdeki aksiyon potansiyellerinin tekrarlı ateşlemesinin başlaması ve iletilmesi ile sinir ve kas hücrelerindeki eksitabilitenin kontrolü için gereklidir (21, 96, 101). Uyarılabilir hücrelerdeki kritik fonksiyonları sebebiyle Na⁺ kanallarındaki mutasyonlar genetik epilepsi dahil olmak üzere pek çok genetik temelli hastalıklarda rol oynamaktadır (96).

2.2.2 Ca⁺⁺ Kanalları ve Epilepsi

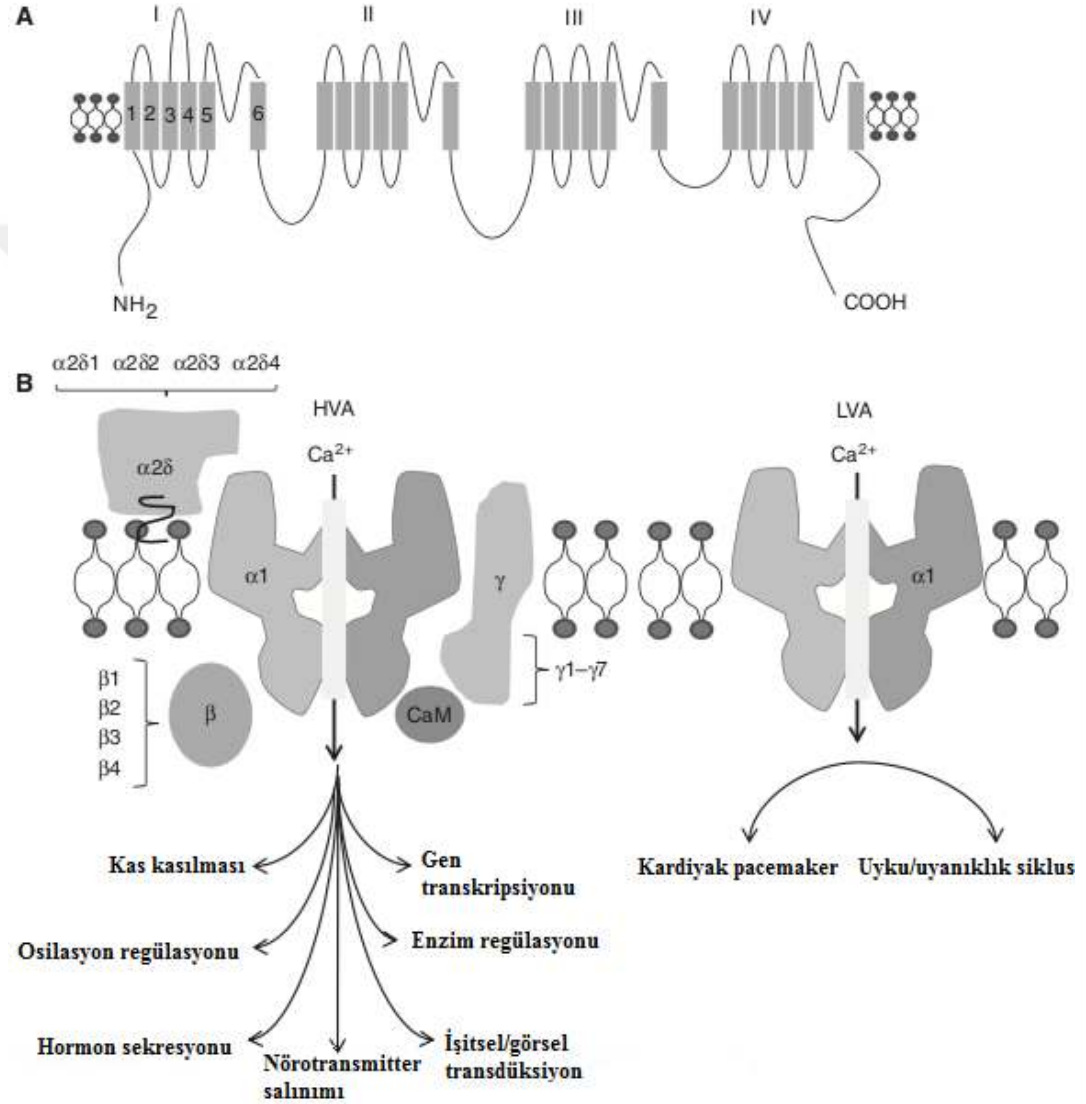
Önemli bir sekonder haberci olan Ca⁺⁺, normal beyin fonksiyonlarında vital rol oynamaktadır (99).

Voltaj kapılı Ca⁺⁺ kanalları memeli merkezi sinir sisteminde yaygın şekilde eksprese edilmektedir. Nöronal eksitabilite, sinaptik ileti, nörotransmitter salınımı, gen ekspresyonu, nörolojik yapının gelişimi gibi pek çok proseste rol almaktadır (21, 102-104).

Voltaj kapılı Ca⁺⁺ kanalları düşük voltajla aktive olan (LVA) ve yüksek voltajla aktive olan (HVA) kanallar olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. T tipi Ca⁺⁺ kanalları olarak da adlandırılan LVA kanalları sadece α_1 alt biriminden

oluşmaktadır ve membran voltajı pozitiften -70 mV değerine kadar aktive olmaktadır. HVA kanalları ise α_1 , β , $\alpha_2\delta$, γ alt birimlerinden oluşmaktadır ve L, N, P ve Q tipi olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Membran voltajı pozitiften -20 mV değerine kadar aktiflenmektedir (102).

Şekil 2.3'te voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının yapısı ve işlevi sunulmuştur (102).



Şekil 2.3. Voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının yapısı ve işlevi. A) α_1 alt ünitesinin membran topolojisi. B) HVA ve LVA kanal komplekslerinin şematik gösterimi.

a) LVA Tipi (T Tipi) Ca^{++} Kanalları

Talamusta yaygın olarak bulunmaktadır. Nöronların ritmik ateşlenmesinin düzenlenmesinde görev almaktadır. Talamokortikal ağdaki hipereksitabilite sonucu jeneralize absans nöbetler görülmektedir (99, 104).

b) HVA Tipi Ca^{++} Kanalları

L tipi Ca^{++} kanalları; nöronal ateşlemede rol almaktadır. Epileptik diken dalgaların sıklığı ve süresi üzerinde etkileri bulunmaktadır.

P/Q tipi Ca^{++} kanalları; nörotransmitter salınımında rol almaktadır. Bu kanallardaki fonksiyon kayıpları epileptik diken dalgalara ve absans epilepsi oluşumuna neden olmaktadır.

N tipi Ca^{++} kanalları; nörotransmitter salınımında rol almaktadır. Tekrarlı status epileptikus oluşumuyla ilişkilidir.

R tipi Ca^{++} kanalları; uzun süreli güçlenmede (LTP) ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde rol almaktadır. Epileptiform aktivitenin tetiklenmesi ve nöbet duyarlılığının artışı üzerinde etkileri bulunmaktadır (99, 104).

2.2.3 Cl^- Kanalları ve Epilepsi

Beyinde yaygın şekilde bulunan ClC-2 Cl^- kanallarını kodlayan CLCN2 genindeki mutasyonlar normal Cl^- akışını bozarak intraselüler Cl^- birikimine sebep olmakta, böylece bu iyonun transmembran gradyanını düşürerek GABA aracılı inhibitör cevabı azaltmakta ve epilepsi oluşumuna neden olmaktadır (105).

2.2.4 K^+ Kanalları ve Epilepsi

K^+ kanalları, insan vücudundaki tüm hücrelerde bulunmaktadır. Bu kanallar yetmişden fazla gen tarafından kodlanmaktadır ve iyon kanalı ailesi içindeki en geniş gruptur (19, 20, 106, 107). Beyindeki nöronal ve non-nöronal hücrelerdeki elektriksel aktivitenin yanı sıra hücrel işleyişle alakalı pek çok süreçten sorumludur. Nöronal eksitabilitenin kontrolünde, dinlenim membran potansiyelinin belirlenmesinde, aksiyon potansiyelinin hızlı repolarizasyonunun modülasyonunda, nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde, Ca^{++} homeostazının regülasyonunda, iyon milyösünün kontrolünde ve tüm transmembran transport mekanizmalarında K^+ kanalları önemli rol oynamaktadır (19-21, 106, 108, 109). K^+ kanallarının aktivitesindeki herhangi bir değişiklik dinlenim membran potansiyeli, eksitabilite, aksiyon potansiyelinin şekli ve süresi, hücre hacminin düzenlenmesi gibi pek çok hücrel prosesi etkilemektedir (110).

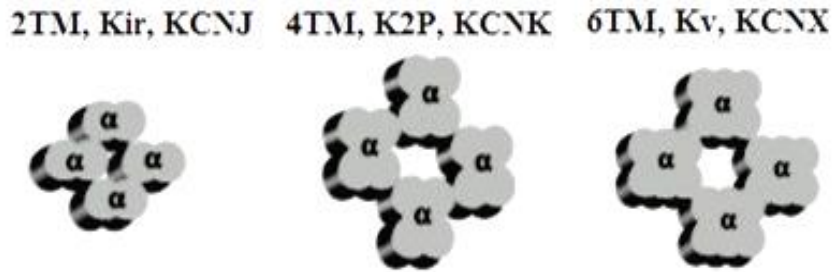
K^+ kanallarının alt aileleri ve ana fonksiyonları Tablo 2.10.'da özetlenmiştir (107).

Tablo 2.10. K⁺ kanal aileleri ve ana fonksiyonları.

Alt Aile	Ana fonksiyon
Voltaj kapılı K ⁺ kanalları (K _v)	Dışa K ⁺ akışının düzenlenmesi, aksiyon potansiyelinin regülasyonu, nörotransmitter salınımının modülasyonu, nöronal eksitabilitenin kontrolü
İçeri doğrultucu K ⁺ kanalları (K _{ir})	Dinlenim membran potansiyelinin kontrolü, hücre eksitabilitesinin regülasyonu
Na ⁺ ile aktive edilen K ⁺ kanalları (K _{Na})	Gecikmiş dışa K ⁺ akışının düzenlenmesi, ateşleme hızının adaptasyonuna katkı
Ca ⁺⁺ ile aktive edilen K ⁺ kanalları (K _{Ca})	Nöronal ateşleme düzeylerinin ve devrelerinin regülasyonu
İki porlu K ⁺ sızma kanalları (K _{2P})	Dinlenim membran potansiyelinin stabilizasyonu, nöronal eksitabilitenin ve ateşleme düzeylerinin dengelenmesi

K⁺ kanalları dört adet α alt biriminden oluşmaktadır. α alt birimleri iki, dört veya altı adet transmembran (TM) bölge içermesine göre farklılık göstermektedir. K_{ir} alt ailesinde (KCNJ) iki, K_{2P} alt ailesinde (KCNK) dört, K_v alt ailesinde (KCNX) ise altı adet transmembran bölge bulunmaktadır (20).

K⁺ kanal ailelerinin α alt birimleri ve yapıları Şekil 2.4.'te gösterilmiştir (20).



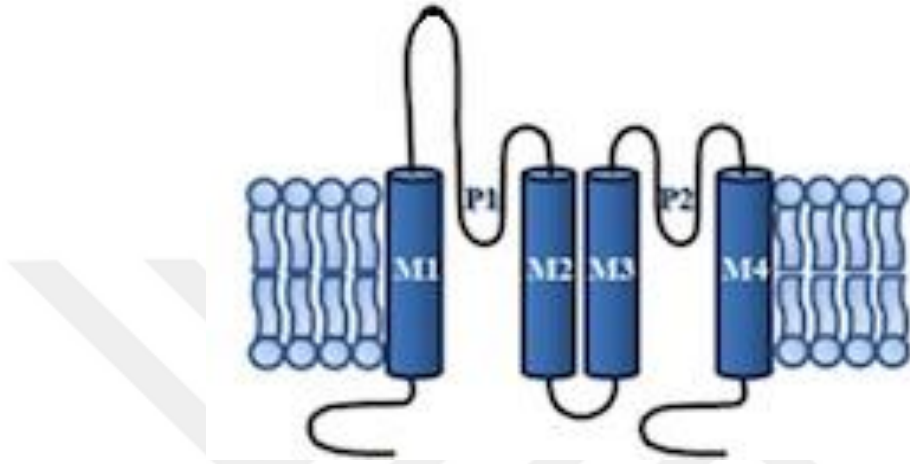
Şekil 2.4. K⁺ kanal ailelerinin α alt birimleri ve yapıları.

Pek çok epilepsi çeşidi K⁺ kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan kanal disfonksiyonu ve bozulmayla yakından ilişkilidir (19, 107).

Nöronal eksitabilitenin kontrolü hem K⁺ kanallarının intrinsik aktivitesiyle hem de etkinliklerinin reseptör aracılı düzenlenmesiyle gerçekleşmektedir. Bu kanalların açılması ve K⁺ iyonunun hücre dışına akışı nöronal eksitabiliteyi azaltarak nöbet benzeri aktiviteyi durdurabilmektedir (19, 20). Buna göre spesifik olarak K⁺ kanallarının hedeflendiği yeni ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi tedavi için iyi bir strateji olabilir. Mevcut AEİ'ler içinde etki mekanizmasını K⁺ kanallarını açarak gösteren tek ilaç Retigabin'dir (20).

2.2.4.1 K₂P Kanalları ve TRESK

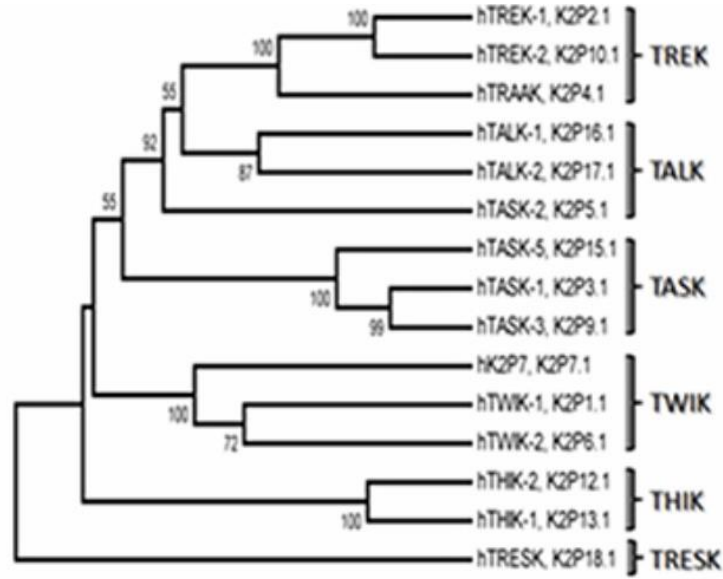
K₂P kanalları, iki porlu K⁺ sızma kanallarıdır. Bu kanallardaki her bir alt ünite dört transmembran segmentten ve iki adet por bölgesinden oluşmaktadır. Bu porlardan ilki birinci ve ikinci, diğeri ise üçüncü ve dördüncü transmembran segmentlerde yer almaktadır (23, 111). Şekil 2.5.'te K₂P kanallarının yapısı sunulmuştur (112).



Şekil 2.5. K₂P kanallarının yapısı. M: Transmembran bölgesi, P: Por bölgesi.

K₂P kanalları, membran potansiyelini K⁺ iyonunun denge potansiyeline yakın seviyede tutar, hücrelerde dinlenim membran potansiyelini stabilize eder, nöronların eksitabilitesini ve ateşleme düzeylerini dengeler (20, 23-25, 111, 113, 114).

K₂P kanalları mevcut amino asit sekanslarının benzerliğine göre sınıflandırılır (111). Bu kanallar on beş üyeden oluşur ve TREK1, TREK2, TRESK, TRAAK, TASK3, TWIK1 olmak üzere altı alt familyaya ayrılır (110, 112, 114, 115). Şekil 2.6.'da K₂P kanal ailesinin filogenetik ağacı sunulmuştur (112).



Şekil 2.6. K_{2P} kanal ailesinin filogenetik ağacı.

K_{2P} kanallarının aktivitesi genel olarak membran potansiyelindeki değişikliklerden etkilenmemekte ancak hücre içi ve hücre dışı pH, sıcaklık, membran gerimi, hipoksi, sinyal yolları gibi fizyolojik mediyatörlerin yanı sıra çeşitli farmakolojik ajanlar tarafından regüle edilmektedir (111, 115).

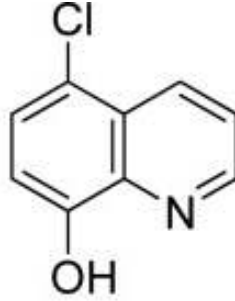
TRESK (TWIK Related Spinally-expressed K⁺ channels) diğer isimleriyle KCNK18 veya K_{2P}18.1 kanalları, iki porlu K⁺ sızma kanallarıdır ve K_{2P} ailesinin en son tanımlanan üyesidir (22-24, 110). TRESK, KCNK18 geni tarafından kodlanır ve insanda omurilik, beyin, beyincik, beyin kökü, arka kök gangliyonları, trigeminal gangliyonlar, testisler, timus, dalak ve akciğerlerde eksprese edilir (25, 110, 115). TRESK, diğer K_{2P} üyelerine amino asit dizisi açısından daha az benzerlik gösterir (<%34) (111).

TRESK kanalları dinlenim membran potansiyelinin kontrolünde ve hücrel eksitabilitenin düzenlenmesinde rol almaktadır (25, 114).

TRESK, Gq proteiniyle eşleşmiş reseptörlerin uyarılması ve bunu takip eden hücre içi Ca⁺⁺ artışından sonra direkt olarak kalsiyum-kalmodulin bağımlı bir fosfataz olan kalsinörin tarafından aktive edilmektedir (25, 110, 114-117).

2.3 Cloxyquin

Cloxyquin, halojenlenmiş 8-hidroksikinolin türevidir (118) ve kimyasal yapısı Şekil 2.7’de sunulmuştur (119).



Şekil 2.7. Cloxyquinin kimyasal yapısı.

Cloxyquin, antiameboik, antibakteriyel, antifungal ve antitüberküloz aktiviteleri bulunan bir kimyasaldır (22, 24, 118, 120-122).

Cloxyquin, K_{2P} kanal ailesinden seçici olarak TRESK’i hedef almaktadır (24) ve bu kanalı aktive etmektedir (22, 24). Cloxyquin, TRESK’i Ca^{++} /kalsinörin bağımsız mekanizmalarla aktive etmektedir. Etki mekanizmasını protein kinaz C yolağı üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (22, 24, 115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26/04/2019 tarihli ve 30 sayılı kararı ile 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 72 adet iki aylık erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Kullanılan hayvan sayısı güç (power) analizi yapılarak ve benzer çalışmalar göz önüne alınarak (123-128) istatistiksel olarak anlamlı ve kabul edilebilir minimum değerlere göre belirlendi.

Çalışma sonucunda hayvanların ilk myoklonik jerke girme süreleri, jeneralize tonik-klonik nöbete girme (latans) 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 GABA_A reseptör antagonisti olan pentilentetrazolün (PTZ) (123, 125, 126, 129-131) 50 mg/kg dozunun intraperitoneal (ip) enjeksiyonu ile oluşturulan akut epileptik nöbet modeli kullanıldı (124, 131, 132). PTZ, yaygın olarak kemirgenlerde akut ve şiddetli nöbetleri indükleyen kimyasal olarak kullanılmaktadır (125, 126, 130, 133, 134).

Tablo 3.1.'de gösterildiği gibi sıçanlar her grupta n=8 hayvan olmak üzere 9 farklı gruba randomize şekilde ayrıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik (SF), vehicle kontrol grubuna cloxyquini çözerken kullanılan dimetil sülfoksitin (DMSO) % 0.1'lik derişimi, pozitif kontrol grubuna referans antiepileptik ilaç olan valproik asitin (VPA) 100 mg/kg'lık dozu (135-137), PTZ grubuna 50 mg/kg PTZ, diğer gruplara ise doz-cevap ilişkisini ortaya çıkarmak için cloxyquinin sırasıyla 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg olmak üzere beş farklı dozu intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubu ve PTZ grubu hariç tutularak diğer tüm gruplara ilgili ajanların uygulanmasından 30 dakika sonra intraperitoneal olarak 50 mg/kg dozda PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Cloxyquinin doz-cevap ilişkisini belirlemek için kullanılan dozlar daha önce başka bir çalışmada kullanılan 1 mg/kg'lık dozu (122) referans alınarak oluşturuldu.

Tablo 3.1. Çalışma grupları ve uygulanan ajanlar.

Gruplar	Uygulanan İşlemler	Hayvan Sayısı
Grup 1 (Kontrol/SF)	0.2 ml SF enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 2 (Vehicle Kontrol/DMSO)	% 0.1 DMSO enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 3 (Pozitif Kontrol/VPA)	100 mg/kg VPA enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 4 (PTZ)	50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 5 (CLX 0.1)	0.1 mg/kg cloxyquin enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 6 (CLX 0.5)	0.5 mg/kg cloxyquin enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 7 (CLX 1)	1 mg/kg cloxyquin enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 8 (CLX 5)	5 mg/kg cloxyquin enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8
Grup 9 (CLX 10)	10 mg/kg cloxyquin enjeksiyonu 30 dk sonra 50 mg/kg PTZ enjeksiyonu 30 dk video kaydı	n=8

3.1.2 Çalışma Gruplarının Video Kaydının Alınması ve Analizi

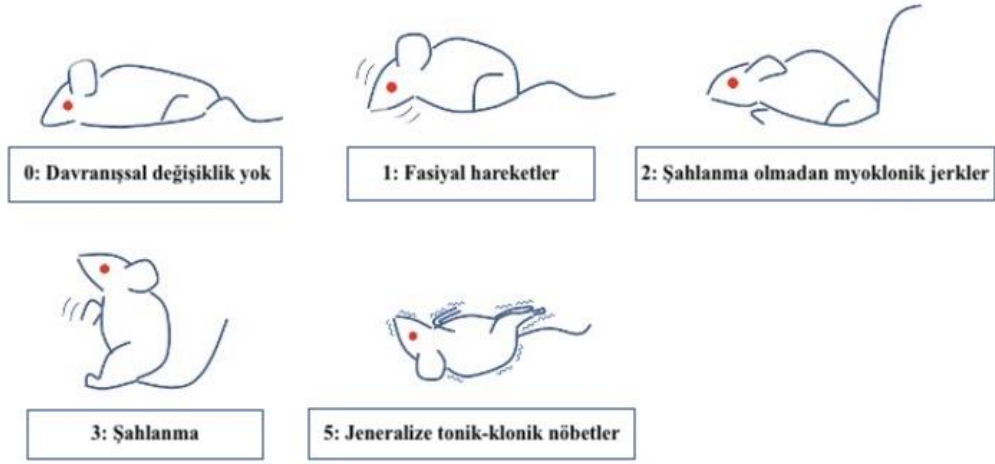
PTZ enjeksiyonunu takiben sıçanlar 25x29x30 cm büyüklüğünde şeffaf ve kapaklı pleksiglas kutulara konuldu ve 30 dk boyunca video kamera ile hayvanların davranış kayıtları alındı. Davranış kayıtlarının videoları aynı gün içerisinde izlenerek Racine skorlamasının (138, 139) önerdiği doğrultuda parametrelerin değerlendirilmeleri yapıldı. İlk myoklonik jerke girme süresi, hayvanın pleksiglas kutuya konulmasından ani, kısa süreli, şok benzeri ilk kasılmasını gösterene kadarki süre olarak (Evre 2'ye giriş) hesaplandı. Latans, hayvanın pleksiglas kutuya konulduğu andan jeneralize tonik-klonik nöbet geçirene kadar geçen süre olarak (Evre 5'e giriş) hesaplandı. Nöbet süresinin bitişi, tonik-klonik nöbetlerinin bitip hayvanın postürünü düzelttiği an olarak belirlendi, birden fazla nöbet geçiren hayvanlarda nöbet süresi tüm nöbetlerin toplam süresi olarak verildi. Ölüm zamanı hayvanın verdiği son nefese göre belirlendi.

3.1.3 Çalışma Gruplarının Davranışsal Skorlaması

Video kamera ile davranış kayıtları alınan sıçanların geçirdikleri nöbetlerin evreleri Tablo 3.2.'de sunulan ve güncel olarak kullanılan Racine skorlamasına (138, 139) göre belirlendi. Sıçanların epileptik nöbet davranışları ve bulundukları evreler ise Şekil 3.1.'de şematize edilmiştir (126).

Tablo 3.2. Racine skorlaması.

Evreler	Davranışsal Cevap
Evre 0	Davranışsal değişiklik yok
Evre 1	Kulak ve bıyık seğirmelerinin eşlik ettiği fasiyal hareketler
Evre 2	Şahlanma olmaksızın myoklonik jerkler
Evre 3	Şahlanma ile myoklonik jerkler
Evre 4	Postür kaybının eşlik ettiği klonik konvülsiyonlar
Evre 5	Jeneralize tonik-klonik nöbetler
Evre 6	Ölüm



Şekil 3.1. Sıçanların epileptik nöbet davranışları ve bulundukları evreler.

3.2 İstatistiksel Analiz

Deney hayvanlarından video kaydı ile gözlem yoluyla toplanan sürekli değişkenlerin (myoklonik jerke girme, latans, nöbet ve ölüm süresi) normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İncelenen değişkenlerin hiçbirinin normal dağılmadığı görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sürekli değişkenler için ortanca (ÇAG-Çeyreklikler Arası Genişlik/ IQR-InterQuartile Range) değerleri verildi. Kategorik değişkenleri tanımlamak için n (%) kullanıldı. Deney gruplarına göre kategorik değişkenlerin dağılımını inceleyebilmek için çapraz tablolar oluşturuldu, uygun tablolarda ki-kare değeri hesaplandı. Çalışma grupları arasında sürekli değişken ortanca farklılıklarını belirleyebilmek için Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı. Çalışmanın amacına uygun olarak her bir deney grubunun PTZ ve VPA grupları ile karşılaştırmak için Mann Whitney U testine başvuruldu. Sağkalım üzerinde etkili olabilecek sürekli değişkenleri ve olası kesim noktalarını belirleyebilmek için ROC (Receiver Operating Characteristic-Alıcı işlem karakteristikleri) analizi uygulandı. ROC analizi sonrasında sağkalımı belirlemek için kullanılabilecek nöbet süresi değişkeni için kesim noktası, bu noktadaki duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplandı. Kesim noktasına göre sağkalım durumu çapraz tablosu oluşturuldu, sağkalım oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım üzerinde etkili olan nöbet süresi ile diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. Olası tahmin modelini kurabilmek için basit doğrusal regresyon analizi yapıldı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için Ms-Excel 2010 ve IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, IBM Corp.) kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

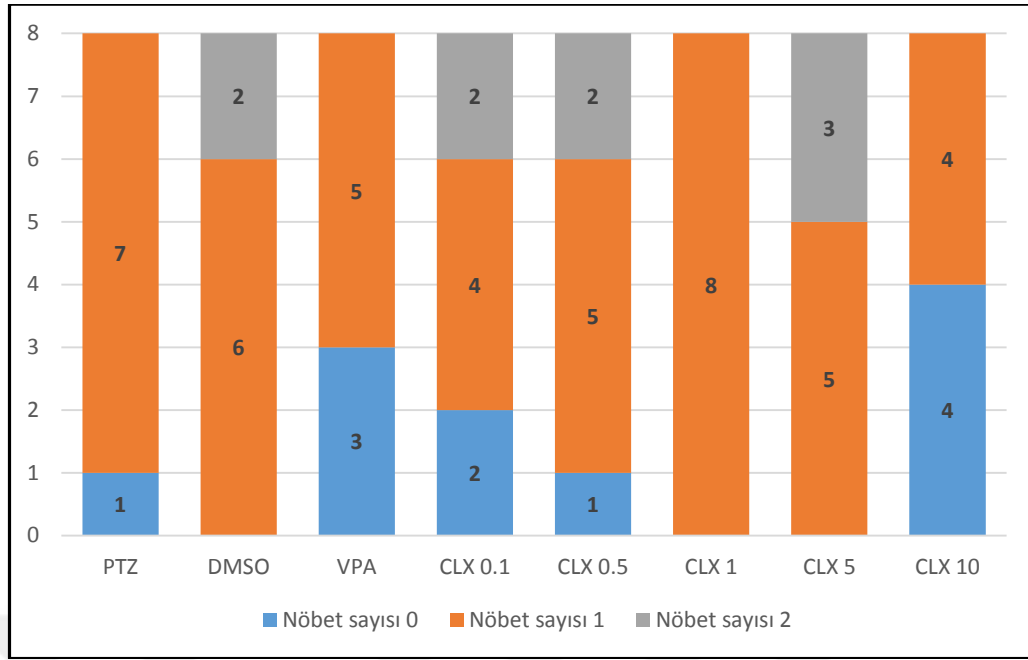
Araştırmada, her grupta 8 adet olmak üzere toplamda 72 adet sıçan ile çalışıldı ancak kontrol grubuna sadece serum fizyolojik verildiği ve epilepsi modeli oluşturulmadığı için yapılan analizlere bu grup dahil edilmedi. Epilepsi modelini oluşturduktan sonra, deney sırasında toplam 10 sıçan öldü. Nöbetten çıkamayıp ölen 10 sıçanın ölüm süreleri 242-591 sn aralığında değişirken, ölüm süresi ortancası 333.0 (ÇAG=173.3) sn olarak hesaplandı. En yüksek oranda ölüm vakası PTZ grubunda görülürken, VPA ve CLX 10 mg/kg gruplarında ölüm olmadı. DMSO, CLX 0.1 mg/kg ve CLX 5 mg/kg gruplarında 1'er ölüm görülürken, CLX 0.5 mg/kg ve CLX 1 mg/kg gruplarında ise 2'şer ölüm görüldü.

4.1 Nöbet Sayıları Analizi

Oluşturulan deney modelinde, gözlem süresi (30 dk) boyunca bazı sıçanlar hiç nöbet geçirmezken, bazı sıçanlar ise 2 nöbet geçirdi. Nöbet sayıları incelendiğinde; en az nöbet geçiren gruplar sırasıyla 4 tane (%50) 0 nöbet ve 4 tane (%50) 1 nöbet ile CLX 10 mg/kg grubu ve 3 tane (%37.5) 0 nöbet ve 5 tane (%62.5) 1 nöbet ile VPA grubuydu. En çok nöbet gözlenen gruplar ise yine sırasıyla 8'er nöbet ile DMSO, CLX 5 mg/kg, CLX 1 mg/kg ve 7 nöbet ile CLX 0.5 mg/kg olarak belirlendi. Çalışma gruplarına göre nöbet sayıları dağılımı Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında nöbet geçiren hayvan sayıları dağılımı (n, %).

Grup	0 Nöbet	1 Nöbet	2 Nöbet	TOPLAM
PTZ	1 (12.5)	7 (87.5)	0 (0.0)	8 (100.0)
DMSO	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	8 (100.0)
VPA	3 (37.5)	5 (62.5)	0 (0.0)	8 (100.0)
CLX 0.1 mg/kg	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	8 (100.0)
CLX 0.5 mg/kg	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	8 (100.0)
CLX 1 mg/kg	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
CLX 5 mg/kg	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100.0)
CLX 10 mg/kg	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
TOPLAM	11 (17.2)	44 (68.8)	9 (14.1)	64 (100.0)



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında nöbet sayıları dağılımı.

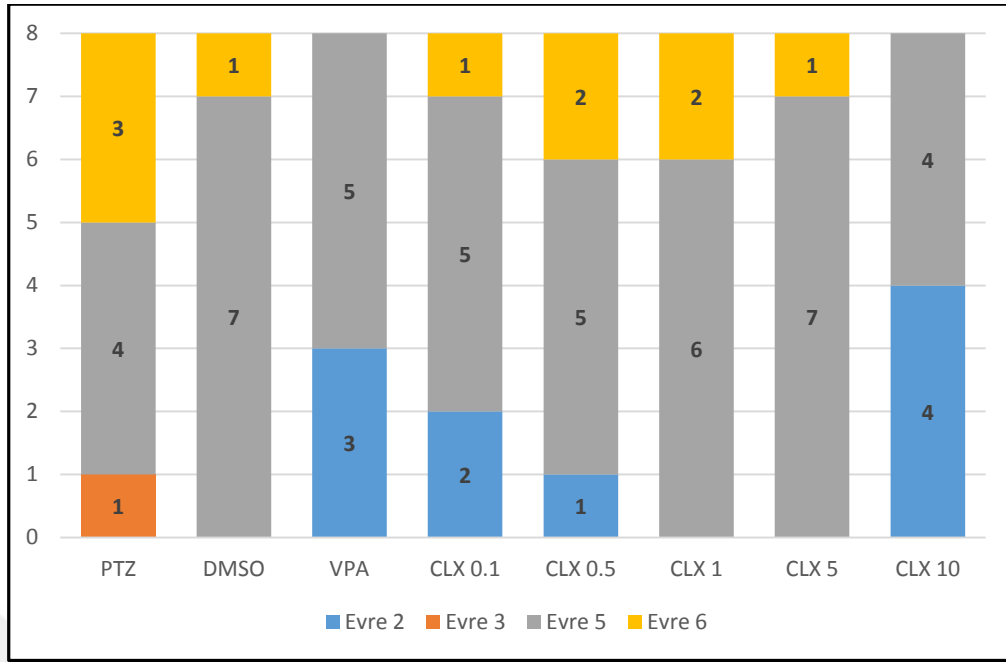
Tüm sıçanların 11'i nöbet geçirmemişken, 44 sıçan 1 nöbet ve 9 sıçan ise 2 nöbet geçirdi. Ölen 10 sıçanın geçirdiği nöbet sayısı ile hayatta kalanların geçirdiği nöbet sayıları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($\chi^2=5.460$; $p=0.065$).

4.2 Nöbet Evreleri Analizi

Araştırmadaki sıçanların hepsinde davranışsal cevap oluştu. En sık görülen nöbet evresi Evre 5 ($n=43$, %67.2) olarak gözlemlendi. Evre 0, Evre 1, Evre 4 ise hiçbir grupta gözlenmedi. Dağılımlar Tablo 4.2. ve Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında nöbet evreleri dağılımı (n, %).

Grup	Evre 2	Evre 3	Evre 5	Evre 6	TOPLAM
PTZ	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	8 (100)
DMSO	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)
VPA	3 (37.5)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	8 (100)
CLX 0,1 mg/kg	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	1 (12.5)	8 (100)
CLX 0,5 mg/kg	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	8 (100)
CLX 1 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	8 (100)
CLX 5 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)
CLX 10 mg/kg	4 (50.0)	0 (0.)	4 (50.0)	0 (0.0)	8 (100)
TOPLAM	10 (15.6)	1 (1.6)	43 (67.2)	10 (15.6)	64 (100)



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında nöbet evreleri dağılımı.

Her grup için yeterli sayıda hayvan olmadığı için istatistiksel olarak analiz edilememekle birlikte en kötü sonuçlar PTZ (3 ölüm), CLX 0.5 mg/kg (2 ölüm) ve CLX 1 mg/kg (2 ölüm) gruplarında görüldü. Hiç ölüm vakası olmaması ve diğer gruplara göre daha çok sayıda düşük nöbet evresi görülmesi açısından en olumlu sonuçların ise CLX 10 mg/kg (4 Evre 2) ile VPA (3 Evre 2) gruplarında olduğu belirlendi.

4.3 İlk Myoklonik Jerke Girme Süreleri Analizi

Araştırma gruplarında ilk myoklonik jerke girme süreleri incelendiğinde en düşük sürenin 50 sn, en uzun sürenin ise 582 sn olduğu görüldü. İlk myoklonik jerke girme süresi ortancası 88.5 (IQR=49.0) sn olarak hesaplandı. Çalışma gruplarından hiçbirinin ilk myoklonik jerke girme süresi açısından PTZ grubu ile anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Tüm gruplarda ilk myoklonik jerke girme süresi ortancası istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$). Dağılımlar Tablo 4.3.'te sunulmuştur.

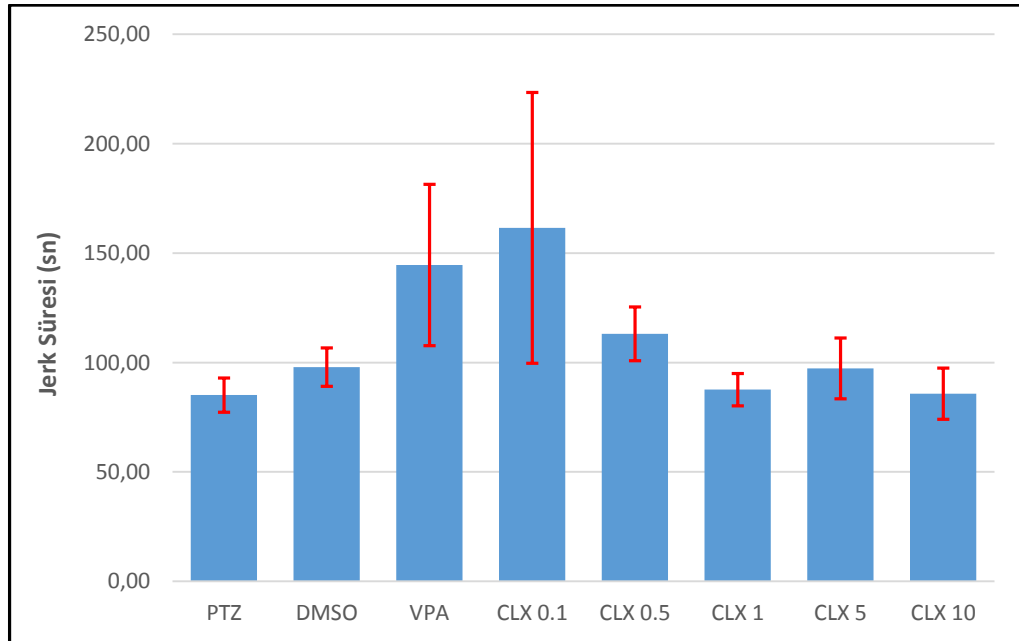
Araştırma kapsamındaki gruplardan elde edilen ilk myoklonik jerke girme sürelerini kullanımda olan VPA ile karşılaştırmak deney gruplarını mevcut tedavi ile karşılaştırma şansı vereceğinden önemlidir. Bu nedenle tüm grupların ilk myoklonik jerke girme süreleri VPA grubu ile karşılaştırıldı. VPA grubunda ilk myoklonik jerke girme süresi ortancası 95.5 sn iken CLX 0.5 mg/kg grubunda ilk jerke girme süresi ortancası VPA grubundan 15 sn'den daha uzun olmasına karşın

aradaki fark anlamlı değildi ($Z=0.053$; $p=0.959$). İlk myoklonik jerke girme süresi açısından tüm grupların VPA ile benzer sonuçlar verdiği, aralarındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Dağılımlar Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının ilk myoklonik jerke girme süreleri (sn).

Grup	En az	En Çok	Ortanca (IQR)	PTZ'den Farklılık (Z; p)	VPA'dan Farklılık (Z; p)
PTZ	62	121	83.5 (38.8)	–	$Z=1.315$; $p=0.195$
DMSO	68	129	99.5 (47.8)	$Z=1.210$; $p=0.234$	$Z=0.525$; $p=0.645$
VPA	79	357	95.5 (137.0)	$Z=1.315$; $p=0.195$	–
CLX 0.1 mg/kg	71	582	80.5 (100.0)	$Z=1.000$; $p=0.328$	$Z=1.053$; $p=0.328$
CLX 0.5 mg/kg	70	163	115.0 (69.0)	$Z=1.787$; $p=0.083$	$Z=0.053$; $p=0.959$
CLX 1 mg/kg	66	117	84.0 (42.0)	$Z=0.316$; $p=0.798$	$Z=1.261$; $p=0.234$
CLX 5 mg/kg	60	173	89.5 (59.8)	$Z=0.421$; $p=0.721$	$Z=0.945$; $p=0.382$
CLX 10 mg/kg	50	130	70.0 (66.5)	$Z=0.105$; $p=0.959$	$Z=1.470$; $p=0.161$
GENEL	50	582	88.5 (49.0)		

Anlaşılabilirliği arttırmak için myoklonik jerk süreleri ortalama ve standart hata çubukları ile Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Grafiğin doğru olarak okunabilmesi ve anlaşılabilmesi için ortanca yerine ortalama değerleri kullanıldı.



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının ilk myoklonik jerke girme sürelerinin ortalamaları (sn).

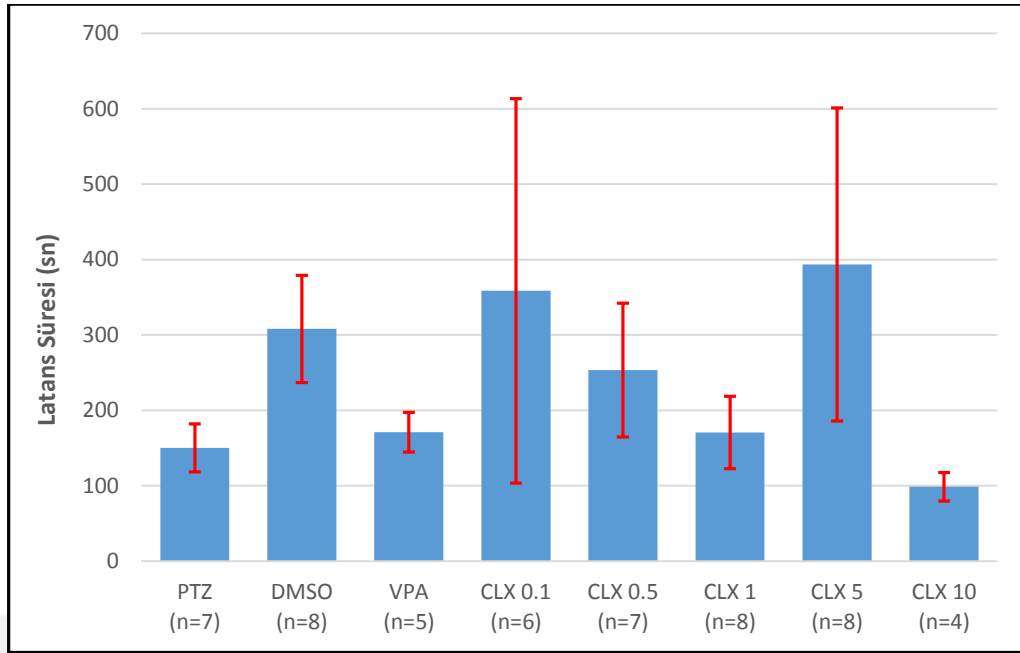
4.4 Latans Süreleri Analizi

Araştırma gruplarında latans süreleri incelendiğinde en düşük latans süresinin 71 sn, en uzun latans süresinin ise 1763 sn olduğu görüldü. Tüm grupların latans süresi ortancası 127.0 (IQR=145.5) sn olarak belirlendi. Çalışma gruplarının tümünün latans süresi açısından PTZ ve VPA grubu ile benzer olduğu belirlendi. Başka bir ifade ile tüm gruplarda latans süresi ortancası istatistikel olarak benzerdi ($p>0.05$). Çalışma gruplarının latans süreleri Tablo 4.4.'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının latans süreleri (sn).

Grup	En az	En Çok	Ortanca (IQR)	PTZ'den Farklılık (Z; p)	VPA'dan Farklılık (Z; p)
PTZ	103	231	168.0 (116.5)	–	Z=0.731; p=0.530
DMSO	118	598	244.0 (407.3)	Z=1.852; p=0.072	Z=1.025; p=0.354
VPA	71	280	123.0 (168.0)	Z=0.731; p=0.530	–
CLX 0.1 mg/kg	93	1633	106.0 (400.0)	Z=0.072; p=0.945	Z=1.278; p=0.247
CLX 0.5 mg/kg	86	666	129.0 (418.0)	Z=0.767; p=0.456	Z=0.406; p=0.755
CLX 1 mg/kg	75	476	116.5 (145.0)	Z=0.116; p=0.955	Z=0.732; p=0.524
CLX 5 mg/kg	75	1763	136.0 (457.5)	Z=0.694; p=0.536	Z=0.366; p=0.724
CLX 10 mg/kg	73	155	83.5 (63.3)	Z=1.134; p=0.315	Z=1.960; p=0.063
GENEL	71	1763	127.0 (145.5)		

Myoklonik jerk süresi grafiğine benzer şekilde, anlaşılabilirliği arttırmak amacıyla latans süreleri de ortalama ve standart hata çubukları ile birlikte Şekil 4.4.'te sunulmuştur.



Şekil 4.4. Çalışma gruplarının latans sürelerinin ortalamaları (sn).

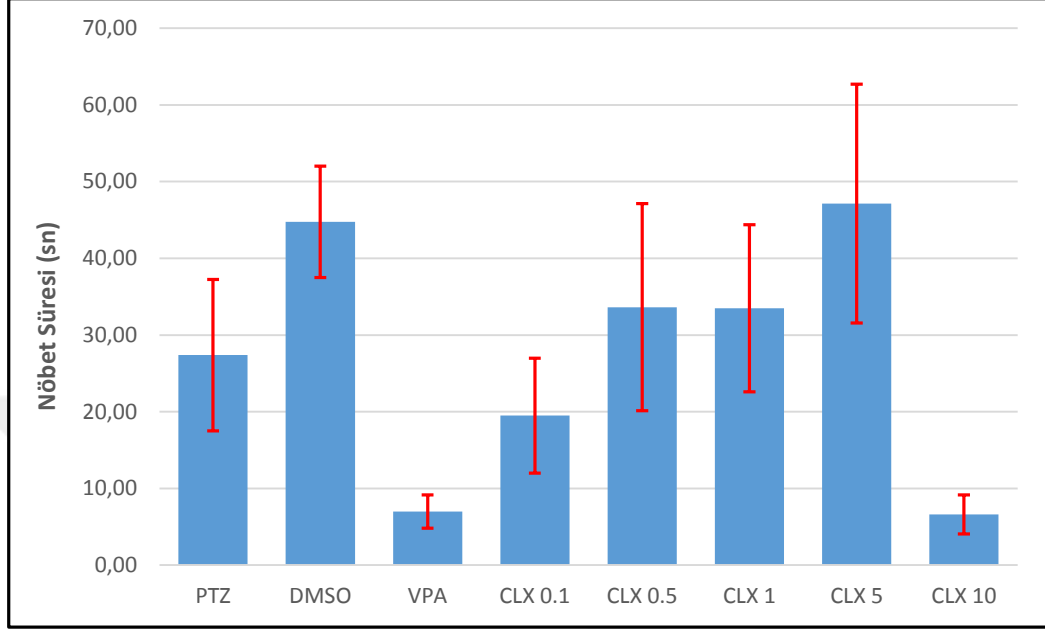
4.5 Nöbet Süreleri Analizi

Araştırma gruplarında nöbet süreleri incelendiğinde; 0 (nöbet geçirmedi)-127 sn aralığında değiştiği ve nöbet süresi ortancasının 13.0 (IQR=42.8) sn olduğu hesaplandı. Çalışma gruplarının tümü nöbet süresi açısından PTZ grubu ile benzerdi ($p>0.05$). VPA grubu ile karşılaştırıldığında; DMSO ($p<0.001$), CLX 1 mg/kg ($p=0.021$) ve CLX 5 mg/kg ($p=0.003$) gruplarının nöbet süresi ortancalarının VPA grubundan anlamlı miktarda yüksek olduğu, diğer grupların nöbet süresi ortancasının ise VPA grubundan farksız olduğu ($p>0.05$) bulundu. Çalışma gruplarının nöbet süreleri Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarının nöbet süreleri (sn).

Grup	En az	En Çok	Ortanca (IQR)	PTZ'den Farklılık (Z; p)	VPA'dan Farklılık (Z; p)
PTZ	0	14	8.5 (12.8)	–	Z=1.271; p=0.234
DMSO	14	68	51.5 (38.3)	Z=1.471; p=0.161	Z=3.275; p<0.001
VPA	0	69	11.5 (51.3)	Z=1.271; p=0.234	–
CLX 0.1 mg	0	63	13.0 (29.8)	Z=0.053; p=0.959	Z=1.445; p=0.161
CLX 0.5 mg	0	113	14.5 (48.3)	Z=0.526; p=0.645	Z=1.909; p=0.065
CLX 1 mg	9	86	15.0 (52.8)	Z=0.789; p=0.442	Z=2.238; p=0.021
CLX 5 mg	12	127	28.0 (76.0)	Z=1.525; p=0.130	Z=2.802; p=0.003
CLX 10 mg	0	16	6.0 (12.8)	Z=1.176; p=0.279	Z=0.055; p=0.959
GENEL	0	127	13 (42.8)		

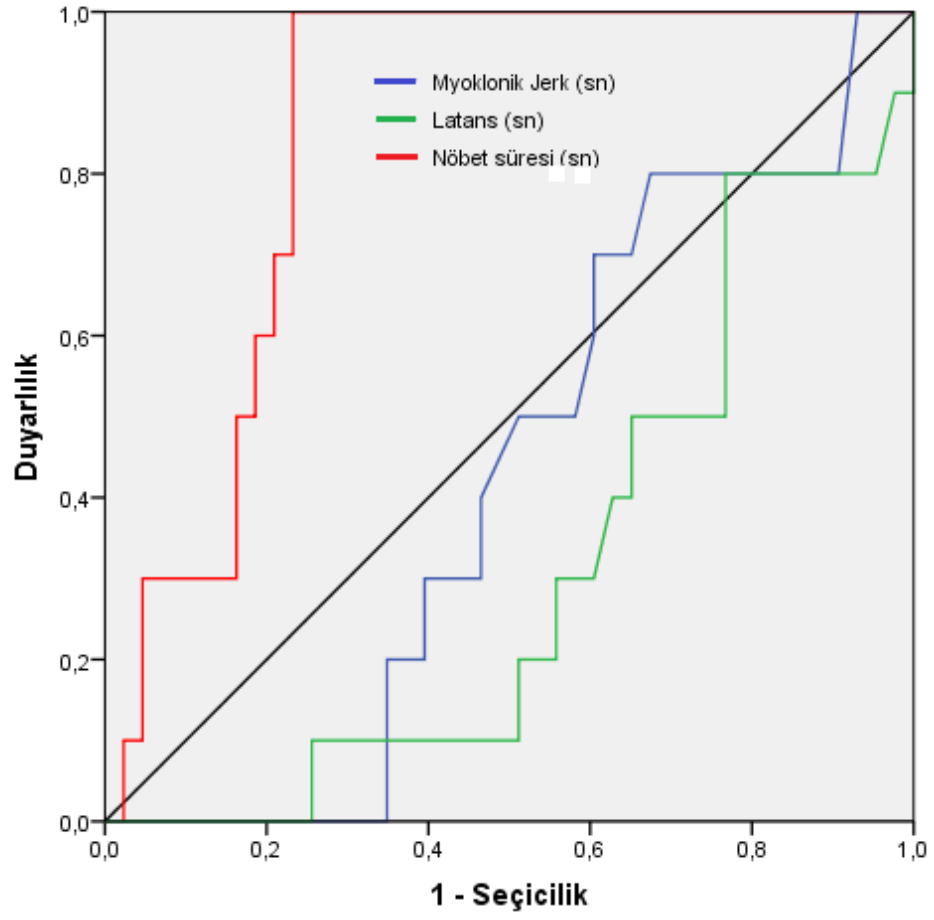
Nöbet süreleri de myoklonik jerk ve latans süreleri grafiğine benzer şekilde, anlaşılabilirliği arttırmak amacıyla ortalama ve standart hata çubukları ile birlikte Şekil 4.5.'te sunulmuştur.



Şekil 4.5. Çalışma gruplarının nöbet sürelerinin ortalamaları (sn).

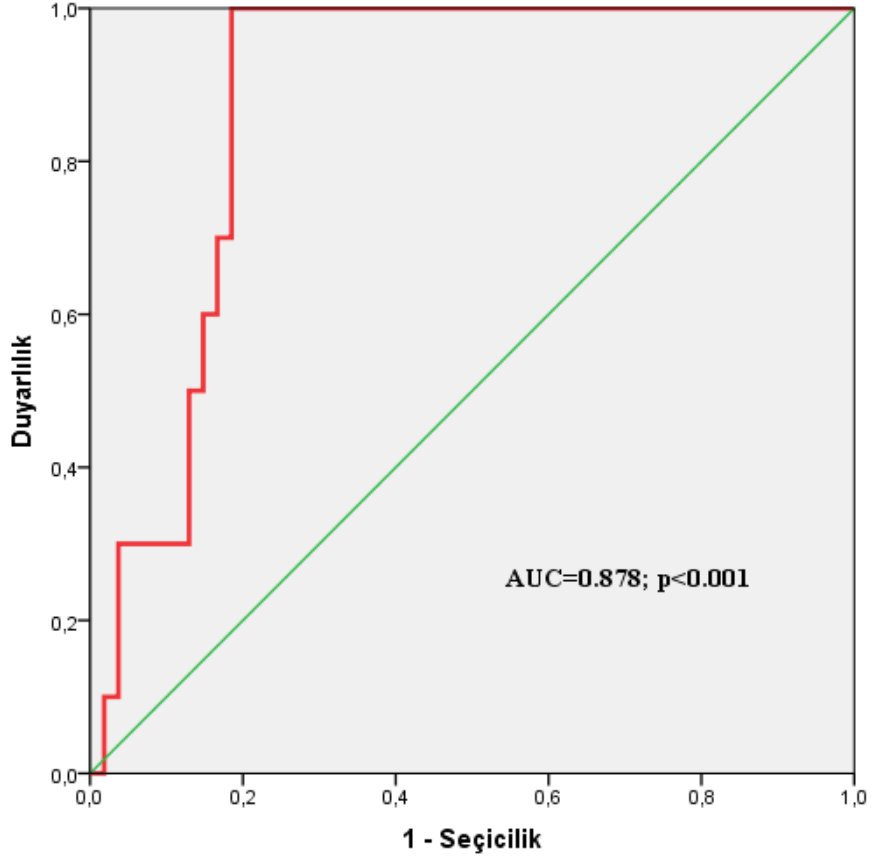
4.6 Sağkalım Analizi

Ölüm üzerine etkili olabileceği düşünülen ilk myoklonik jerke girme, latans ve nöbet süreleri için ROC analizi yapıldı. Analizde, ROC analizlerinde genelde kullanılan olumsuz durum (ölüm) yerine olumlu durum (sağkalım) referans alındı, tüm hesaplamalar sağkalımı belirlemek üzerine yapıldı. Analiz sonucunda oluşan ROC grafiği incelendiğinde ilk myoklonik jerke girme ve latans sürelerinin sağkalımı belirlemede anlamlı olmayacağı (sırasıyla $AUC=0.426$; $p=0.467$ ve $AUC=0.314$; $p=0.069$), nöbet süresinin ise sağkalımı belirleme için kullanılabileceği ($AUC=0.847$; $p=0.001$) belirlendi. Bu değişkenlerin analizi Şekil 4.6.'da sunulmuştur.



Şekil 4.6. Sağkalım üzerine etkili olabilecek değişkenlerin ROC analizi.

Sağkalımı belirlemek için kullanılabileceği bulunun nöbet süresi için yeniden ROC analizi yapıldı, kesim noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplandı. Nöbet süresi ROC eğrisi Şekil 4.7.'de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Nöbet süresi ROC eğrisi.

Yapılan hesaplama göre nöbet süresi için kesim noktası ≥ 34 sn olarak bulundu. Nöbet süresi < 34 sn olan deney hayvanlarının yaşadığı, nöbet süresi ≥ 34 sn olan deney hayvanlarının ise ex oldukları görüldü. Nöbet süresi için belirlenen 34 sn kesim noktası olarak kullanıldığında, sağkalım için yapılacak tahminlerde duyarlılığın %100.0 ve seçicilik değerinin ise %81.5 olduğu hesaplandı.

Nöbet süresi için belirlenen < 34 sn ve ≥ 34 değerlerine göre nöbet süresi yeniden kodlandı. Ex olanların tamamının nöbet süresi ≥ 34 sn bulundu. 34 sn'den daha kısa nöbet geçiren hiçbir hayvanın ex olmadığı görüldü. Hayatta kalan deney hayvanlarının 10'u (%18.5) 34 sn veya daha uzun süre nöbet geçirmişti. Hayatta kalan 54 deney hayvanından 44'ünün nöbet süresi 34 sn'den daha azdı. Nöbet süresine göre sağkalım oranları Tablo 4.6.'da verilmiştir. Nöbet süresine göre sağkalım oranı istatistiksel olarak da anlamlı şekilde farklıydı ($\chi^2=26.074$; $p<0.001$).

Tablo 4.6. Nöbet süresine göre sağkalım oranları (%).

Sağkalım Durumu	Nöbet Süresi		Toplam
	<34 sn	≥34 sn	
Ex	0 (%0.0)	10 (%100.0)	10 (%100.0)
Hayatta	44 (%81.5)	10 (%18.5)	54 (%100.0)
Toplam	44 (%68.8)	20 (%31.2)	64 (%100.0)

Sağkalım üzerindeki en önemli etken olan nöbet süresini değiştirebilecek (üzerinde etkili olabilecek) değişkenleri belirleyebilmek için, nöbet süresinin bağımlı, ilk myoklonik jerke girme süresi, latans süresi ve nöbet sayısının bağımsız değişken olduğu basit doğrusal regresyon modeli kuruldu. Kurulan regresyon modelinde hiçbir bağımsız değişkenin modele katkısı anlamlı değildi ($p>0.05$). Bağımlı değişken üzerinde etkili olabilecek bağımsız değişken regresyon modeli ile belirlenemediğinden, olası ilişkileri yalın halde görebilmek için aynı değişkenleri kullanan Spearman sıra korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon analizi sonucunda da herhangi bir değişkenin nöbet süresi ile anlamlı bir korelasyonu olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

PTZ, primer epilepsiyi taklit ettiği rapor edilen ve kimyasal indüklü epilepsi nöbeti oluşturmada en sık tercih edilen kimyasaldır (140-145). PTZ'nin çalışma mekanizmasının GABA_A reseptör blokajıyla ilişkili olarak GABA aracılı Cl⁻ akışını engellemesi sonucu olduğu düşünülmektedir (140, 146). Böylece bu blokaj, nöbet aktivitesinin yayılmasına sebep olan nöronal membran depolarizasyonunu indükler (140, 143, 147, 148).

Obay BD ve arkadaşları (124) yapmış oldukları çalışmada sıçanlara 50 mg/kg PTZ uyguladıktan ortalama 4 dk sonra tonik-klonik nöbetleri gördüklerini bildirmişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızda 168 sn olarak belirlenen latans süresi ortancasına göre daha yüksektir. Uygulama dozu ve şekli açısından bir fark olmamasına karşın latans süreleri arasında farklılık gözlenmesinin sebebinin sıçanlardaki bireysel farklılıklar olabileceği düşünülmektedir. Zhang B ve arkadaşları (130) ise yaptıkları çalışmada sıçanlara 75 mg/kg dozda PTZ verdikten birkaç dakika sonra klonik veya tonik nöbetleri gözlemlediklerini söylemişlerdir. Çalışma sonucunda PTZ grubunun latans süresini 101.2 sn olarak belirlemişlerdir. Zhang B ve arkadaşlarının (130) deneylerindeki latans süresinin bizim çalışmamızdan daha kısa olmasının sebebinin daha yüksek doz kullanarak akut model oluşturmaları olduğu düşünülmektedir. Tüfekçi A ve arkadaşları (132) çalışmalarında kullandıkları sıçanlara 50 mg/kg dozda PTZ uygulayarak akut epilepsi modelini oluşturduklarını belirtmişlerdir. Rauca C ve arkadaşları (149), yapmış oldukları bir çalışmada sıçanlara 48 mg/kg dozda PTZ uyguladıklarını ve uygulama sonucunda ağırlıklı olarak Evre 4 veya Evre 5 skalasında davranış sonuçları aldıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ağırlıklı olarak Evre 5'in gözlenmiş olması Rauca C ve arkadaşlarının (149) bildirdiği sonuçla uyumludur. Eor JY ve arkadaşları (150) yaptıkları çalışmada farelerde 40 mg/kg dozda intraperitoneal PTZ uygulamasının; Karabulut S ve arkadaşları (151) ise 60 mg/kg dozda intraperitoneal PTZ uygulamasının akut epilepsi oluşturduğunu söylemişlerdir. Rathor N ve arkadaşları (152), çalışmalarında farelere 60 mg/kg dozda subkutan PTZ uygulayarak oluşturdukları akut epilepsi modelinde latans süresini 642.38 sn, nöbet süresini 19.50 sn olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda 168 sn olan latans süresi ve 8.5 sn olan nöbet süresi Rathor N ve arkadaşlarının (152) çalışmasıyla uyumlu

görünmemektedir. Uygulanan PTZ dozları birbirine yakın olsa da uygulanan hayvanların farklı olması çalışmalar arasındaki farklılığın nedenini açıklayabilir. Lotfy DM ve arkadaşları (153), yapmış oldukları bir çalışmada PTZ gruplarındaki sıçanlara intraperitoneal olarak 75 mg/kg dozda PTZ vererek latans süresi ortalamasını 1.10 dk, nöbet süresi ortalamasını 13.67 dk; PTZ ve VPA'yı birlikte verdikleri gruptaki latans süresi ortalamasını ise 2.36 dk, nöbet süresi ortalamasını 0 dk bulduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki PTZ grubunun uzun nöbet süresi ve kısa latans açısından literatürle uyumlu olduğu bildirilmiştir (154-56). Bizim çalışmamızdaki PTZ grubunun latans süresi ortancası 168 sn ve nöbet süresi ortancası da 8.5 sn'dir. Aradaki bu farklılığın iki çalışmadaki PTZ doz farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızdaki PTZ ve VPA'nın birlikte verildiği grubun latans ortancası 123 sn iken nöbet süresi ortancası 11.5 sn'dir. Latans süresi açısından sonuçlar birbirine yakın olmakla birlikte karşılaştırılan çalışmadaki 0 olan nöbet süresinin bizim çalışmamızda 11.5 sn olmasının sebebinin VPA'daki doz farklılığı olduğu düşünülmektedir. Lotfy DM ve arkadaşlarının (153) yapmış olduğu çalışmada sıçanlara beş gün süreyle 150 mg/kg VPA (157) uygulanırken bizim çalışmamızda her hayvana tek sefer olmak üzere 100 mg/kg dozda VPA uygulanmıştır.

VPA; iyi tolere edilebilen, geniş spektrumlu, jeneralize ve fokal epilepsi tedavisinde ilk tercih edilen ve en sık kullanılan ilaçtır (140, 158-164). VPA, *Valeriana officinalis*'in bir bileşeni olan valerik asitin türevi olarak bir asır önce sentezlenmiştir. 1961'e kadar temel olarak organik bileşenlerin çözücüsü olarak kullanılmıştır. Bir seri kellin türevinin VPA içinde çözünmesinin sistematik şekilde gösterimi VPA'nın antikonvülsan özelliğinin tesadüfi şekilde keşfine sebep olmuştur (158, 159). VPA'nın antiepileptik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte GABA_A reseptörlerinin bu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. VPA'nın GABA üretimini arttırıp, GABA transaminazı azaltarak eksitator nörotransmisyonu inhibe ettiği öngörülmektedir (140, 163, 165, 166).

VPA'nın hem akut (167-169) hem de kronik (170-174) uygulanmasının kronik PTZ epilepsi modelinde gösterdiği antikonvülsan etkinin varlığı pek çok çalışma tarafından bildirilmiştir (140, 162, 175-177). Genel olarak bu çalışmalar nöbetlerin fokal bileşenlerinin (Evre 1-3) jeneralize bileşenlerine göre (Evre 4 ve 5) VPA'ya daha dirençli olduğu sonucuna varmıştır.

Literatür incelendiğinde, çalışmalarda kullanılan VPA dozlarının bizim çalışmamızda kullanılan doza kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Löscher J ve arkadaşları (172), yapmış oldukları çalışmada VPA'nın 200 mg/kg dozunun günde üç kez kronik şekilde uygulanmasının nöbet parametrelerinde ciddi düşüş sağladığını göstermişlerdir. Serrelta A ve arkadaşları (162), çalışmalarında amigdalaya uygulanan 400 mg/kg dozda VPA'nın jeneralize nöbetleri; 600 mg/kg ve üstü dozda VPA'nın ise fokal nöbetleri bastırdığını belirtmişlerdir. Lotfy DM ve arkadaşları (153), 150 mg/kg dozda VPA'yı sıçanlara beş gün boyunca uyguladıktan sonra latans, nöbet süresi ve nöbet evresi bakımından literatürle uyumlu (157) sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Sefil ve arkadaşları (140), yaptıkları bir çalışmada sıçanlara 300 mg/kg VPA verdikten sonra altı sıçandan sadece iki tanesinin myoklonik jerk geçirdiğini, hiç jeneralize nöbet görülmediğini ve nöbet şiddetlerinin azaldığını göstermişlerdir. Li ZP ve arkadaşları (178), 200 mg/kg VPA uyguladıkları hayvanların yarısında hafif şiddette nöbet görüldüğünü, 300 mg/kg dozda VPA'da ise hayvanların tamamında nöbetin engellendiğini bildirmişlerdir. Cloix JF ve arkadaşları (179), farelerde kullanılan 150 mg/kg dozda VPA'nın latans süresini uzattığını belirtmişlerdir. Jellet AP ve arkadaşları (161) ile Bolanos AR ve arkadaşları (180), sıçanlarda yapmış oldukları çalışmalarda 250 mg/kg dozda VPA'yı terapötik doz olarak kullanarak literatürle uyumlu sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki gibi 100 mg/kg dozda VPA ile çalışılmasına karşın anlamlı sonuçlara ulaşan birkaç çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki Sadek B ve arkadaşlarının (135) 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarda VPA kullanarak her iki dozda da nöbetlere karşı anlamlı bir koruma sağladıklarını belirttikleri çalışmadır. Coppola G ve arkadaşları (137) da çalışmalarında 110 mg/kg referans dozda VPA (136) kullanarak jeneralize klonik nöbet latans ortalamalarını PTZ, VPA ve kendi ilaçlarını uyguladıkları grup da dahil olmak üzere tüm gruplarında uzun bulduklarını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada jeneralize tonik-klonik nöbet latans ortalamalarını anlamlı şekilde farklı bulduklarını ve VPA ile kullandıkları ilaçların bu hususta örtüştüğünü söylemişlerdir. Çalışmamızda Sadek B ve arkadaşları (135) ile Coppola G ve arkadaşlarının (137) kullanmış oldukları dozları kullanmamıza karşın farklı sonuçlar elde etmemizin sebebinin sıçanların fizyolojik karakteristiklerindeki ve ilaç hassasiyetlerindeki farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Sonuçta sunulan çalışmadaki VPA etkinliğinin beklenen şekilde

gözlenmemiş olmasının temel olarak hem düşük dozda uygulanmasından hem de uygulama sıklığının tek seferle sınırlı kalmasından kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.

DMSO, toksik ve terapötik ajanların çoğunun içinde çözünebilir olduğu aprotik bir çözücüdür. Biyolojik membranlar boyunca hem kendisinin hızlı penetre olma özelliği bulunmakta hem de çözücüsü olduğu maddelerin daha iyi penetre olmasını sağlamaktadır. DMSO'nun sistemik toksisitesi düşüktür (181).

Carletti F ve arkadaşları (182) ile Panahi Y ve arkadaşlarının (183) yapmış oldukları çalışmalarda DMSO'nun doz bağımlı antiepileptik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın latans süresi açısından DMSO'nun VPA'ya göre daha etkin çalışmış olması ilk olarak akla sunulan çalışmanın bu çalışmalarla uyum göstermiş olabileceğini getirirse de aslında VPA'nın düşük dozda beklenen etkiye ulaşamamış olmasının DMSO'nun daha etkiliymiş gibi görünmesine sebebiyet verdiği düşünülmektedir.

İyon kanalları içerisinde geniş yer tutan K^+ kanallarındaki disfonksiyonun pek çok epilepsi çeşidiyle ilişkisinin olduğu bilinmektedir (19). Nöronal uyarılabilirliğin kontrol altında tutulmasında önemli bir rol oynayan bu kanalların hedeflendiği tedavi yaklaşımlarının iyi bir strateji olabileceği düşünülmektedir. K_{2P} kanal ailesinin üyesi olan TREK kanallarının epilepsiyle olan ilişkisine dair literatürde yeterli çalışma bulunmamasına karşın diğer K^+ kanallarının epilepsiyle olan ilişkileri üzerine yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Özellikle TREK-1 kanallarıyla ilgili çalışmalar öne çıkmaktadır.

Heurteaux C ve arkadaşları (184), yaptıkları çalışmada TREK-1'in korteks ve talamik nukleustaki yüksek seviyedeki ekspresyonu ile GABA_Aerjik kortikal ve hipokampal internöronlardaki kolokalizasyonunun piramidal hücre aktivitesine inhibitör etkide bulunması sebebiyle (185, 186) epileptik nöbetlerin kontrolünde TREK-1 kanalının muhtemel önemi olduğuna dikkat çekmişlerdir. Çalışmalarında TREK-1 nakavt farelerin kainik asit ve PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetlerine karşı daha savunmasız olduklarını ancak TRAAK nakavt farelerde bu tarz artmış epilepsi hassasiyeti olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlara göre TREK-1 kanalının epileptogenezin anlaşılması ve nörokoruyucu stratejilerin geliştirilmesi için anahtar hedef olabileceğini önermişlerdir. Vivier D ve arkadaşları (187), yapmış oldukları çalışmada TREK-1'in seçici bir agonistinin in vitro ortamdaki analjezik aktivitesini göstererek TREK-1'in nöroprotektif yanıt oluşturduğunu

bildirmişlerdir. Li XL ve arkadaşları (188), çalışmalarının sonucunda nöron ve mikrogliya hücrelerindeki TREK-1 ekspresyon değişikliklerinin bu kanalı depresyon komorbidi olan temporal lob epilepsisinin tedavisi için terapötik bir hedef haline getirdiğini göstermişlerdir. Harinath ve arkadaşları (189), kafein ve teofilinin insan TREK-1 kanallarını doz bağımlı olarak inhibe etmesinin membran eksitabilitesini arttırıp konvülsiyonları indüklediğini bildirmişlerdir. Young CC ve arkadaşları (190), yaptıkları çalışmada temporal lob epilepsisinin sklerotik odaklarındaki granül hücrelerinin eksitabilitesinin K_{ir2} ekspresyonundaki artışa bağlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlara göre epilepsideki hipereksitabilitenin düzenlenmesinde, granül hücrelerindeki K^+ akışının düzenlenmesi gibi lokal adaptif mekanizmaların katkısının olabileceğini belirtmişlerdir.

Cloxyquin; TRESK'in spesifik aktivatörüdür (22, 24, 191). TRESK, arka kökün primer sensöri nöronlarında (DRG) bolca eksprese edilmektedir ve bu nöronlardaki K^+ akışına katkıda bulunmaktadır (191, 192). Kang D ve Kim D (193), yapmış oldukları tek kanal çalışmasında DRG nöronlarındaki K^+ akışının temel bileşeninin TRESK tarafından sağlandığını göstermişlerdir. TRESK kanalları, DRG nöronlarının eksitabilitesinin regülasyonunda da önemli rol oynamaktadır (192-194). Dobler T ve arkadaşları (195) yapmış oldukları moleküler çalışmada, Tulleuda A ve arkadaşları (28) farmakolojik mediyatörler kullanarak, Guo Z ve Cao YQ (196), TRESK kanalını geçici olarak aşırı eksprese ederek TRESK'in primer sensöri nöronlarının regülatörü olduğunu göstermişlerdir. Weir GA ve arkadaşları (197), yapmış oldukları çalışma sonucunda TRESK'in artmış ekspresyonunun nöronal eksitabilitenin kontrolünde görev aldığını söylemişlerdir. TRESK'in fizyolojik ve patofizyolojik nosisepsiyonun modülasyonunda rol aldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (110, 115). Lengyel M ve arkadaşları (191), yaptıkları çalışmada cloxyquinin kimyasal analoglarını sentezleyip TRESK ve diğer K_{2P} kanallarında test etmişlerdir. Kullandıkları seçici analog maddenin TRESK'i inhibe ederek hücre depolarizasyonuna ve artmış eksitabiliteye neden olduğunu göstermiş, TRESK kanallarının migren ve nöropatik ağrıda potansiyel hedef olabileceğini bildirmişlerdir. Tulleuda A ve arkadaşları (28), çalışmalarında nöropatik ağrı modelinde artmış TRESK ekspresyonunu göstermişlerdir. Lafrenière RG ve arkadaşları (25), TRESK'deki bir mutasyonun işlevsel olmayan bir kanal

segmentinde dominant negatif etki gösterdiğini ve bu mutasyonun da migren hastalarında görüldüğünü belirtmişlerdir. Guo Z ve arkadaşları (198), nakavt fareler kullanarak yaptıkları çalışmada TRESK'in eksitabiliteyi kontrol ederek trigeminal nosisepsiyonu modüle ettiğini göstererek TRESK'in genetik kaybının baş ağrısı gelişiminin olasılığını arttırdığını söylemişlerdir. Lengyel M ve arkadaşları (199), TRESK kanal aktivasyonunun sensöri nöronlarda kapsaisin duyarlılığını azalttığını ve TRESK'in farmakolojik manipülasyonunun nosiseptörlerin TRPV1 aracılı fonksiyonlarını etkilediğini göstermişlerdir. Pettingill P ve arkadaşları (200), yaptıkları çalışmada migren hastalarındaki F139WfsX2 mutasyonlu nosiseptörlerde TRESK fonksiyon kaybının olduğunu, bu mutasyonun düzeltilmesinin yükselmiş nöronal eksitabiliteyi tersine çevirdiğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada cloxyquinin *in vitro* insan ağrı modelinde nosiseptörlerin spontan ateşlenmesini azalttığını bildirmişlerdir. Cloxyquinin epilepsiyle ilişkisi daha önce çalışılmamıştır fakat cloxyquinin hem anti-inflamatuar etkileri hem de TRESK kanalları üzerine etkisi ve TRESK kanallarının da yukarıda bahsedildiği üzere eksitabilite ve ağrı üzerine olan etkileri, cloxyquinin epilepsi üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir.

Ölen sıçanların olası ölüm sebeplerinin nöbet şiddeti ve süresine bağlı olarak kardiyak ve solunumsal ritm ve fonksiyon bozuklukları, kandaki oksijen seviyesindeki düşüş, otonomik disfonksiyonlar, beyin sapıyla ilişkili sebepler ve status epileptikus olabileceği düşünülmektedir (201, 202).

Sunulan çalışmada VPA'nın ve cloxyquinin 10 mg/kg dozunun uygulandığı gruplarda hiç ölüm vakasının olmaması, nöbet sayısının az olması ve bu grupların nöbet evresi bakımından en ılımlı sonuçları vermiş olmaları epilepsi nöbetleri üzerinde her iki kimyasalın da benzer etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha önce de belirtildiği üzere VPA'nın düşük dozda kullanılması antiepileptik etkinliğinin efektif şekilde gözlenmesini engellemiştir. Bu koşulda 10 mg/kg cloxyquinin düşük doz VPA ile benzer etkilerinin olabilme ihtimalinin mevcudiyetinden bahsetmek daha doğru olacaktır.

Çalışmamızda nöbette geçirilen sürenin sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Nöbet süresi 34 sn altında olan hiçbir hayvanın ölmemesi, nöbette geçirilen sürenin azaltılmasının epileptik nöbetlere bağlı ölümleri engellemek açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçların ışığında, sunulan çalışmanın bir ön çalışma olarak baz alınarak daha yüksek ve farklı dozlarda cloxyquinin uygulandığı ve aynı zamanda nöbette kalım süresini azaltmaya yönelik bir protokolün kullanıldığı yeni ve ileri çalışmaların yapılmasının hem literatürdeki boşlukların doldurulmasına katkıda bulunacağını hem de epileptogenezin anlaşılma sürecine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıda belirtildiği şekildedir;

1. Valproik asit (100 mg/kg) ve cloxyquin 10 mg/kg gruplarında hiç ölüm vakası olmamıştır.
2. Ölen sıçanlarla hayatta kalanların arasında geçirilen nöbet sayıları açısından anlamlı fark bulunamamıştır.
3. Valproik asit (100 mg/kg) ve cloxyquin 10 mg/kg gruplarındaki nöbet sayılarının diğer gruplara göre daha az olduğu bulunmuştur.
4. Diğer gruplara göre daha çok sayıda düşük nöbet evresi görülmesi açısından en olumlu sonuçlar valproik asit (100 mg/kg) ve cloxyquin 10 mg/kg gruplarında görülmüştür.
5. İlk myoklonik jerke girme süresi açısından tüm gruplar ile valproik asit ve pentilentetrazol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
6. Latans süresi açısından tüm grupların pentilentetrazol ve valproik asit grupları ile benzer olduğu belirlenmiştir.
7. Nöbet süresi açısından pentilentetrazol ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Valproik asit ile karşılaştırıldığında dimetil sülfoksit ($p<0.001$), cloxyquin 1 mg/kg ($p=0.021$) ve cloxyquin 5 mg/kg ($p=0.003$) gruplarının nöbet sürelerinin ortancaları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
8. İlk myoklonik jerke girme ve latans sürelerinin sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.
9. Nöbet süresinin sağkalımı belirlemede kullanılabileceği belirlenmiştir. Nöbet süresi <34 sn olan sıçanların yaşadığı; ≥ 34 sn olanların ise öldükleri görülmüştür.
10. Nöbet süresine göre sağkalım oranı istatistiksel olarak da anlamlı şekilde farklı ($\chi^2=26.074$; $p<0.001$) bulunmuştur.
11. Nöbet süresi üzerine etkili olabileceği düşünülen ilk myoklonik jerke girme süresi, latans ve nöbet sayısı değişkenlerinin nöbet süresine anlamlı katkıda bulunmadığı belirlenmiştir.

12. Cloxyquinin 10 mg/kg'lık dozunun temel alınarak yeni doz gruplarının oluşturulduğu ileri bir çalışmanın konu üzerinde daha aydınlatıcı etkisi olabileceği düşünölmektedir.
13. Nöbet süresini azaltmaya yönelik yeni ve etkin yöntemlerin belirlenmesi amacıyla yapılacak ileri çalışmaların önemli olduğu düşünölmektedir.
14. Akut yerine kronik deneysel yöntemlerin benimsendiği bir çalışma planının daha güvenilir sonuçlar verebileceği öngörölmektedir.
15. Farklı deneysel epilepsi modellerinde ve etik olarak mümkün maksimum hayvan sayısında cloxyquin uygulamalarının yapılmasının bilimsel açıdan destekleyici olabileceği düşünölmektedir.
16. Sunulan konuda moleküler çalışmaların yapılmasının, ilgili biyokimyasal ve elektrofizyolojik parametrelerin kullanılmasının güçlü veri desteği sağlayarak multifaktöriyel bir bakış açısı sağlayabileceği öngörölmektedir.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, Curtis M et al. Epilepsy. Nat Rev Dis Primers. 2018;3(4):1-24.
2. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. Neurol Clin. 2016;34(4):837-47.
3. Pitkänen A, Nodde-Ekane XE, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers-Toward etiology and pathology specificity. Neurobiol Dis, 2019;123:42-58.
4. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139:73-9.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-30.
6. 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;58(4):512-21.
7. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri. J Clin Exp Invest. 2011;(1):118-23.
8. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon. 2003;49(7):426-78.
9. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota:1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453-58.
10. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26(8):983-1004.
11. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. J Child Neurol. 2009;24(8):15-23.
12. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(8):a022863.
13. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. Epilepsia. 2009;50(7):1697-716.
14. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Glove F. Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. Epilepsy Res. 2014;108(6):995-1012.
15. Khazipov R, Valeeva G, Khalilov I. Depolarizing GABA and Developmental Epilepsies. CNS Neurosci Ther. 2015;21(2):83-91.
16. Kaila K, Ruusuvuori E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. Curr Opin Neurobiol. 2014;26:34-41.
17. Mazarati A, Sankar R. Common mechanisms underlying epileptogenesis and the comorbidities of epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(7):a022798.

18. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurol Clin.* 2009;27(4):967-92.
19. D'Adamo MC, Catacuzzeno L, Giovanni GD, Franciolini F, Pessia M. K⁺ channelopathy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:134.
20. Köhling R, Wolfart J. Potassium channels in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(5):a022871.
21. Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacol Rev.* 2018;70(1):142-73.
22. Wright PD, Weir G, Cartland J, Tickle D, Kettleborough C, Cader MZ, et al. Cloxyquin (5-chloroquinolin-8-ol) is an activator of the two-pore domain potassium channel TRESK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(2):463-8.
23. Yoo SH, Liu J, Sabbadini M, Au P, Xie G, Yost CS. Regional expression of the anesthetic-activated potassium channel TRESK in the rat nervous system. *Neurosci Lett.* 2009;465(1):79-84.
24. Lengyel M, Dobolyi A, Czirják G, Enyedi P. Selective and state-dependent activation of TRESK (K_{2P} 18.1) background potassium channel by cloxyquin. *Br J Pharmacol.* 2017;174(13):2102-13.
25. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med.* 2010;16(10):1157-61.
26. Lafrenière RG, Rouleau GA. Migraine: Role of the TRESK two-pore potassium channel. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(11):1533-6.
27. Zhou J, Yang CX, Zhang JY, Wang HB. Intrathecal TRESK gene recombinant adenovirus attenuates spared nerve injury-induced neuropathic pain in rats. *Neuroreport.* 2013;24(3):131-6.
28. Tulleuda A, Cokic B, Callejo G, Saiani B, Serra J, Gasull X. TRESK channel contribution to nociceptive sensory neurons excitability: Modulation by nerve injury. *Mol Pain.* 2011;7:30.
29. Lauritzen I, Zanzouri M, Honoré E, Duprat F, Ehrengreuber MU, Lazdunski M, et al. K⁺-dependent cerebellar granule neuron apoptosis. *J Biol Chem.* 2003;278(34):32068-76.
30. Meuth SG, Bittner S, Meuth P, Simon OJ, Buddle T, Wiendi H. TWIK-related acid-sensitive K⁺ channel 1 (TASK 1) and TASK3 critically influence T lymphocyte effector functions. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14559-70.
31. Faulkner MA, Burke RA. Safety profile of two novel antiepileptic agents approved for the treatment of refractory partial seizures: ezogabine (retigabine) and perampanel. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):847-55.
32. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative, Summary'. Geneva, 2019.
33. Fisher RS, Boas WE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definition Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.

34. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalance and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
35. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):114-9.
36. Bora İH, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi. Genişletilmiş 2. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
37. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
38. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-8.
39. Reynolds EH, Trimble MR. Epilepsy, psychiatry, and neurology. *Epilepsia*. 2009;50(3):50-5.
40. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):2-26.
41. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-90.
42. Lukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar J. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*. 2018;70(2):284-93.
43. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Research*. 2009;85(1):31-45.
44. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):216-23.
45. Shin HW, Jewells V, Hadar E, Fisher T, Hinn A. Review of Epilepsy-Etiology, Diagnostic Evaluation and Treatment. *Int J Neurorehabilitation Eng*. 2014;1(3):doi:10.4172/2376-0281.1000130.
46. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*. 2015;28:3-11.
47. Löscher W. The holy grail of epilepsy prevention: Preclinical approaches to antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology*. 2020;167:107605.
48. Schmidt D, Sillanpää. Prevention of epilepsy: issues and innovations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(11):95.
49. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *The Lancet*. 2011;378(9808):2028-38.
50. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7.
51. Akdağ G, Algin Dİ, Erdinç OO. *Epilepsi. Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(Özel Sayı 1):35-41.
52. Erkeç ÖE, Arihan O. Pentilentetrazol Tutuşma Epilepsi Modeli. *Epilepsi*. 2015;21(1):6-12.
53. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21(3):325-32.

54. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6):a022426.
55. Khazipov R. GABAergic Synchronization in Epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(2):a022764.
56. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. Nat Neurosci. 2015;18(3):367-72.
57. Wong M. Advances in the Pathophysiology of Developmental Epilepsies. Semin Pediatr Neurol. 2005;12(2):72-87.
58. Chebib M, Johnston GAR. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26(11):937-40.
59. Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. J Physiol. 2013; 591(4):753-64.
60. Trevelyan AJ, Schevon CA. How inhibition influences seizure propagation. Neuropharmacology. 2013;69:45-54.
61. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(1):1-22.
62. Seeburg DP, Feliu-Mojer M, Gaiottino J, Pak DT, Sheng M. Critical role of CDK5 and Polo-like kinase 2 in homeostatic synaptic plasticity during elevated activity. Neuron. 2008;58(4):571-83.
63. Lerma J, Marques JM. Kainate receptors in health and disease. Neuron. 2013;80(2):292-311.
64. Gastaut H, Cavenes WF, Landolt H, Lorentz De Haas AM, McNaughton FL, Magnus O, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1964;5:297-306.
65. Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1970;11(1):102-12.
66. Angeles DK. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures-From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981;22(4):489-501.
67. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. Epilepsia. 2011;52(6):1058-62.
68. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.
69. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(6):48.
70. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia. 2020;doi:10.1111/epi.16815.
71. Oral RD. Dirençli epilepsi gelişiminde risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa. 2016;109s.

72. Luders H, Acharya J, Baumgartner C. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
73. Engel J. Classifications of the International League Against Epilepsy: Time for reappraisal. *Epilepsia*. 1998;39(9):1014-17.
74. Gurnett CA, WE Dodson. Definitions and Classification of Epilepsy. In: Shorvon SA, Perucca E, Engel J, editors. *The Treatment of Epilepsy*, 3rd edition. Oxford:Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2009.p.1-20.
75. Johannessen SI, Ben-Menachem Elinor. Management of Focal-Onset Seizures. *Drugs*. 2006;66(13):1701-25.
76. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-98.
77. Demir AB, Bora İ. Epilepsi cerrahisinde endikasyonlar ve hastanın hazırlanması. *Türk Nöroşirurji Derg*. 2014;24(2):153-60.
78. Mefford HC. Clinical genetic testing in epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2015; 15(4):197-201.
79. Poduri A. When should genetic testing be performed in epilepsy patients? *Epilepsy Curr*. 2017;17(1):16-22.
80. Turgut HM, Gökçil Z, Hamamcıoğlu K, Odabaşı Z. Epileptik Hastalarda İlaç Kesimi Sırasında Relapsı Etkileyen Faktörler. *Epilepsi Dergisi*. 2006;12(2):61-8.
81. Shetty AK, Upadhy D. GABA-ergic cell therapy for epilepsy: Advances, limitations and challenges. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;62:35-47.
82. Radzik I, Miziak B, Dudka J, Chrościńska-Krawczyk, Czuczwar SJ. Prospects of epileptogenesis prevention. *Pharmacol Rep*. 2015;67(3):663-8.
83. Kwan P, Arzimanoglou, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
84. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
85. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *Br Med J*. 2014;348:g254.
86. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4):657-78.
87. Löscher W. Animal models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res*. 2017;42:1873-88.
88. Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, Mazarati A, Ryvlin Ph, Sankar R, et al. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities-the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2014;31:43-7.
89. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017; 264(8):1811-24.
90. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia*. 2010;25(3):181-88.
91. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia*. 2009;50(7):37-42.

92. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *J Exp Clin Med.* 1997;14(3):147-86.
93. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* 1989;14(3):245-78.
94. Lerche H, Jurkat-Rott, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet.* 2001;106(2):146-159.
95. Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, et al. Ion Channels Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2017;33(4):455-77.
96. Catterall WA. Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy. *Neurochem Res.* 2017;42(9):2495-504.
97. Musto E, Gardella E, Møller RS. Recent advances in treatment of epilepsy-related sodium channelopathies. *Eur J Pediatr Neurol.* 2020;24:123-8.
98. Catterall WA, Llena MJ, El-Din TMG. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:133-54.
99. Zhang S, Zhu Y, Cheng J, Tao J. Ion Channels in Epilepsy: Blasting Fuse for Neuronal Hyperexcitability. In: Al-Zwaini IJ, Albadri BAM, editors. *Epilepsy-Advances in Diagnosis and Therapy.* 2019;doi:10.5772/intechopen.83698.
100. Menezes LFS, Júnior EFS, Tibery DV, Carneiro LA, Schwartz EF. Epilepsy-Related Voltage-Gated Sodium Channelopathies: A Review. *Front Pharmacol.* 2020;11: 1276,doi: 10.3389/fphar.2020.01276
101. Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of Sodium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(6):a022814.
102. Rajakulendran S, Hanna MG. The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(1):a022723.
103. Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):395-403.
104. Xu JH, Tang FR. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2735.
105. Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(8):428-33.
106. Niday Z, Tzingounis AV. Potassium Channel Gain of Function in Epilepsy: An Unresolved Paradox. *The Neuroscientist.* 2018; 24(4):368-80.
107. Villa C, Combi R. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:81.
108. Jan LY, Jan YN. Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signalling. *Journal Physiol.* 2012;590(11):2591-9.
109. Maljevic S, Lerche H. Potassium channels: a review of broadening therapeutic possibilities for neurological diseases. *J Neurol.* 2013;260(9):2201-11.
110. Enyedi P, Czirják G. Properties, regulation, pharmacology, and functions of the K_{2P} channel, TREK. *Pflugers Arch.* 2015;467:945-58.

111. Cziráj G, Tóth ZE, Enyedi P. The two-pore domain K⁺ channel, TRESK, is activated by the cytoplasmic calcium signal through calcineurin. *J Biol Chem.* 2004;279(18):18550-8.
112. Zúñiga L, Zúñiga R. Understanding the Cap Structure in K2P Channels. *Front Physiol.* 2016;7:228.
113. Hughes S, Foster RG, Peirson SN, Hankins MW. Expression and localisation of two-pore domain (K2P) background leak potassium ion channels in the mouse retina. *Sci Rep.* 2017;7: 46085.
114. Kollert S, Dombert B, Döring F, Wischmeyer E. Activation of TRESK channels by the inflammatory mediator lysophosphatidic and balances nociceptive signalling. *Sci Rep.* 2015;5:12548.
115. Mathie A, Veale EL. Two-pore domain potassium channels: potential therapeutic targets for the treatment of pain. *Pflugers Arch.* 2015; 467(5):931-43.
116. Cziráj G, Enyedi P. TRESK Background K⁺ Channel Is Inhibited by Phosphorylation via Two Distinct Pathways. *J Biol Chem.* 2010;285(19):14549-57.
117. Enyedi P, Veres I, Braun G, Cziráj G. Tubulin Binds to the Cytoplasmic Loop of TRESK Background K⁺ Channel *In Vitro*. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e97854.
118. Cherdtrakulkiat R, Boonpangrak S, Sinthupoom N, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Derivatives (halogen, nitro and amino) of 8-hydroxyquinoline with highly potent antimicrobial and antioxidant activities. *Biochem Biophys Rep.* 2016;6:135-41.
119. Lawung R, Cherdtrakulkiat R, Nabu S, Prachayasittikul S, Isarankura-Na-Ayudhya C, Prachayasittikul V. Repositioning of 8-Hydroxyquinoline derivatives as a new promising candidate for combating multidrug resistant *Neisseria Gonorrhoeae*. *EXCLI J.* 2018;17:840-6.
120. Latosińska JN, Latosińska M, Tomczak MA, Seliger J, Žagar V. Supramolecular synthon pattern in solid clioquinol and cloxyquine (APIs of antibacterial, antifungal, antiaging and antituberculosis drugs) studied by ³⁵Cl NQR, ¹H-¹⁷O, and ¹H-¹⁴N NQDR and DFT/QTAIM. *J Mol Model.* 2011;17:1781-1800.
121. Kolehmainen E, Salo H, Korpela J. Gelatin Behavior of 5-Chloro-8-hydroxyquinoline, and Antituberculosis Agent in Aqueous Alcohol Solutions. *Antibiotics.* 2012;1:17-24.
122. Zhang J, Nadtochiy SM, Urciuoli WR, Brookes PS. The cardioprotective compound cloxyquin uncouples mitochondria and induces autophagy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(1):H29-38.
123. Erkeç ÖE. Farelerde PTZ ile İndüklenen Akut Nöbet Modelinde Nesfatin-1'in Doza Bağlı Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Epilepsi.* 2021;27(2):73-7.
124. Obay BD, Taşdemir E, Tümer C, Bilgin HM, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides.* 2008;29(3):448-55.
125. Wong M, Wozniak DF, Yamada KA. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects. *Exp Neurol.* 2003;183(1):87-99.
126. Shimada T, Yamagata K. Pentylenetetrazole-Induced Kindling Mouse Model. *J Vis Exp.* 2018;136:56573.

127. Esmaili Z, Heydari A. Effect of acute caffeine administration on PTZ-induced seizures threshold in mice: Involment of adenosine receptors and NO-cGMP signaling pathway. *Epilepsy Res.* 2019;149:1-8.
128. Heydari A, Davoudi S. The effect of sertraline and 8-OH-DPAT on the PTZ induced seizure threshold: role of the nitrergic system. *Seizure.* 2017;45:119-24.
129. Squires RF, Saederup E, Crawley JN, Skolnick P, Paul SM. Convulsant potencies of tetrazoles are highly correlated with actions on GABA/benzodiazepine/picrotoxin receptor complexes in brain. *Life Sci.* 1984;35(14):1439-44.
130. Zhang B, Wong M. Pentylentetrazole-induced seizures cause acute, but not chronic, mTOR pathway activation in rat. *Epilepsia.* 2012;53(3):506-11.
131. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Curr Protoc Neurosci.* 2012;58(1):9.37.1-12.
132. Tüfekçi A, Koyuncuoğlu HR, Kırbaş S, Yılmaz HR, Kırbaş A. The effects of pregabalin on cerebral cortical oxidative stress of rats on pentylentetrazole induced epileptic seizure. *Epilepsi.* 2013;19(1):7-14.
133. Holmes GL, Albala BJ, Moshé SL. Effect of a single brief seizure on subsequent seizure susceptibility in the immature rat. *Arch Neurol.* 1984;41(8):853-5.
134. Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro EA. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Res.* 2002;50(1-2):93-103.
135. Sadek B, Saad A, Schwed JS, Weizel L, Walter M, Stark H. Anticonvulsant effects of isomeric nonimidazole histamine H₃ receptor antagonists. *Drug Des Devel Ther.* 2016;3633-51.
136. Löscher W, Hönack D, Fassbender CP, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. III. Pentylentetrazol seizure models. *Epilepsy Res.* 1991;8:171-89.
137. Coppola G, Arcieri S, D'Aniello A, Nessana T, Verrotti A, Signoriello G, et al. Levetiracetam in submaximal subcutaneous pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Seizure.* 2010;19(5):296-9.
138. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972;32(3):281-94.
139. Koyuncuoğlu T, Vızdıklar C, Üren D, Yılmaz H, Yıldırım Ç, Atal SS, ve ark. Obestatin improves oxidative brain damage and memory dysfunction in rats induced with an epileptic seizure. *Peptides.* 2017;90:37-47.
140. Sefil F, Arık AE, Acar MD, Bostancı MÖ, Bağirici F, Kozan R. Interaction between carbenoxolone and valproic acid on pentylentetrazole kindling model of epilepsy. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):10508-14.
141. Lukasiuk K, Wilczynski GM, Kaczmarek L. Extracellular proteases in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;96:191–206.
142. Sefil F, Bağirici F, Acar MD, Marangoz C. Influence of carbenoxolone on the anticonvulsant efficacy of phenytoin in pentylentetrazole kindled rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2012;72:177–84.
143. Malhi SM, Jawed H, Hanif F, Ashraf N, Zubair F, Siddiqui BS et al. Modulation of c-Fos and BDNF protein expression in pentylentetrazole-kindled mice following the treatment with novel antiepileptic compound HHL-6. *Biomed Res Int.* 2014;2014:876712.

144. Gilbert ME, Goodman JH. Chemical Kindling. In: Pitkänen A, Philip A, Solomon LM, editors. Models of Seizures and Epilepsy. Chapter 31. Elsevier Academic Press; 2006. p. 379–91.
145. Khedhaier WBC, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Circadian variation in anticonvulsant activity of valproic acid in mice. Biomed Pharmacother. 2017;95:25-30.
146. Bahcekapili N, Akgun-Dar K, Albeniz I, Kapucu A, Kandil A, Yagiz O et al. Erythropoietin pretreatment suppresses seizures and prevents the increase in inflammatory mediators during pentylenetetrazole-induced generalized seizures. Int J Neurosci. 2014;124:762–70.
147. Sejima H, Ito M, Kishi K, Tsuda H, H Shiraishi. Regional excitatory and inhibitory amino acid concentrations in pentylenetetrazol kindling and kindled rat brain. Brain Dev. 1997;19:171–5.
148. Hansen SL, Sperling BB, Sanchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28:105–13.
149. Rauca C, Zerbe R, Jantze H. Formation of free hydroxyl radicals after pentylenetetrazol-induced seizure and kindling. Brain Res. 1999;847:347-51.
150. Eor JY, Tan PL, Son YJ, Kwak MJ, Kim SH. Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure. Epilepsy Res. 2021;169:106506.
151. Karabulut S, Taskiran AS. Effect of Pre-Treatment with Acetaminophen on Hippocampal Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Parameters in PTZ-Induced Acute Seizure Mice Model. Neurochem J. 2021;15(1):79–85.
152. Rathor N, Arora T, Sachin Manocha S, Patil AN, Mediratta PK, Sharma KK. Anticonvulsant activity of Aloe vera leaf extract in acute and chronic models of epilepsy in mice. J Pharm Pharmacol. 2013;66:477-85.
153. Lotfy DM, Safar MM, Mohamed SH, Kenawy SA. Effect of valproic acid alone or combined with low dose gamma irradiation in modulating PTZ-induced convulsions in rats involving AKT/m-TOR pathway. Life Sci. 2018;212:261-6.
154. Rajabzadeh A, Bideskan A, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghiri H. The effect of PTZ-induced epileptic seizures on hippocampal expression of PSA-NCAM in offspring born to kindled rats. J Biomed. Sci. 2012;19:56.
155. Saha L, Bhandari S, Bhatia A, Banerjee D, Chakrabarti A. Anti-kindling effect of bezafibrate, a peroxisome proliferator-activated receptors alpha agonist, in pentylenetetrazole induced kindling seizure model J Epilepsy Res. 2014;4:45-54.
156. Hussein YA, Mansour DF, El-Denshary EE, Nada SA, Mohamed YA. Yeast beta-glucan and alpha-lipoic acid combination counteracts methylmercury neurotoxicity in rats. Int J Pharm Res Bio Sci. 2014;3(6):283-311.
157. Guzmán D, Vázquez I, Mejía G, Ruiz N, Pérez R, Angel D et al. Effect of valproic acid on levels of GABA and glutamic acid in pentylenetetrazole-damaged rat brain. Proc West Pharmacol Soc. 2003;46:48-50.
158. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy - long-term experience in therapy and side effects. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(2):285-92.

159. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):210-8.
160. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:553-64.
161. Jellett AP, Jenks K, Lucas M, Scott RC. Standard dose Valproic acid does not cause additional cognitive impact in a rodent model of intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;110:88-94.
162. Serralta A, Barcia JA, Ortiz P, Durán C, Hernández ME, Alós M. Effect of intracerebroventricular continuous infusion of valproic acid versus single i.p. and i.c.v. injections in the amygdala kindling epilepsy model. *Epilepsy Res.* 2006;70(1):15-26.
163. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;16:669-94.
164. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002;16:695-714.
165. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev.* 2003;9:199-216.
166. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol.* 1999;58:31-59.
167. Albertson T, Peterson S, Stark L. Anticonvulsant drugs and their antagonism of kindled amygdaloid seizures in rats. *Neuropharmacology.* 1980;19: 643-52.
168. Albright P, Burnham W. Development of a new pharmacological seizure model: effects of anticonvulsants on cortical- and amygdala-kindled seizures in the rat. *Epilepsia.* 1980;21:681-9.
169. Löscher W, Jäckel R, Czuczwar S. Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy. *Exp Neurol.* 1986;93: 211-26.
170. Young N, Lewis S, Harris Q, Jarrott B, Vajda F. The development of tolerance to the anticonvulsant effects of clonazepam, but not sodium valproate, in the amygdaloid kindled rat. *Neuropharmacology.* 1987;26:1611-4.
171. Löscher W, Fisher J, Nau H, Hönack D. Marked increase in anticonvulsant activity but decrease in wet-dog shake behaviour during short treatment of amygdala-kindled rats with valproic acid. *Eur J Pharmacol.* 1988;150: 221-32.
172. Löscher W, Fisher J, Nau H, Hönack D. Valproic acid in amygdala-kindled rats: alterations in anticonvulsant efficacy, adverse effects and drug and metabolite levels in various brain regions during chronic treatment. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250:1067-78.
173. Mana M, Kim C, Pinel J. Tolerance to the anticonvulsant effects of carbamazepine, diazepam, and sodium valproate in kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;41:109-13.
174. Mana M, Kim C, Pinel J, Jones C. Tolerance to the anticonvulsant effects of carbamazepine, diazepam, and sodium valproate in kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;41:121-26.
175. Dziki M, Honack D, Loscher W. Kindled rats are more sensitive than non-kindled rats to the behavioural effects of combined treatment with MK-801 and valproate. *Eur J Pharmacol.* 1992;222:273-8.

176. Löscher W, Honack D. Effects of the competitive NMDA receptor antagonist, CGP 37849, on anticonvulsant activity and adverse effects of valproate in amygdala-kindled rats. *Eur J Pharmacol.* 1993;234:237-45.
177. Mori N, Ohta S. Comparison of anticonvulsant effects of valproic acid entrapped in positively and negatively charged liposomes in amygdaloid-kindled rats. *Brain Res.* 1992;593:329-31.
178. Li ZP, Zhang XY, X Lu, Zhong MK, Ji YH. Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int.* 2004;44:263-70.
179. Cloix JF, Tahi Z, Martin B, Hévor T. Selection of two lines of mice based on latency to onset of methionine sulfoximine seizures. *Epilepsia.* 2010;51(1):118-28.
180. Bolanos AR, Sarkisian M, Yang Y, Hori A, Helmers SL, Mikati M et al. Comparison of valproate and phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology.* 1998;51(1):41-8.
181. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Vet.* 1986;76(1):61-90.
182. Carletti F, Ferraro G, Rizzo V, Cannizzaro C, Sardo P. Antiepileptic effect of dimethyl sulfoxide in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett.* 2013;546:31-35.
183. Panahi Y, Monnazah MA, Vafaei G. Study of the use of dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in the administration of antiepileptic drugs. *Stud Med Sci.* 2020;31(4):316-324.
184. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, Blondeau N, Duprat F, Mazzuca M et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J.* 2004;23:2684-95.
185. Hervieu GJ, Cluderay JE, Gray CW, Green PJ, Ranson JL, Randall AD et al. Distribution and expression of TREK-1, a two-pore-domain potassium channel, in the adult rat CNS. *Neuroscience.* 2001;103(4):899-919.
186. Talley EM, Solorzano G, Lei Q, Kim D, Bayliss DA. Cns distribution of members of the two-pore-domain (KCNK) potassium channel family. *J Neurosci.* 2001;21(19):7491-505.
187. Vivier D, Soussia IB, Rodrigues N, Lolignier S, Devilliers M, Chatelain FC et al. Development of the First Two-Pore Domain Potassium Channel TWIK-Related K⁺ Channel 1-Selective Agonist Possessing in Vivo Antinociceptive Activity. *J Med Chem.* 2017;60(3):1076-88.
188. Li XL, Tang CY, Wang S, Zhao M, Wang XF, Li TF et al. Regulation of TWIK-related K⁺ channel 1 in the anterior hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy with comorbid depression. *Epilepsy Behav:E&B.* 2021;121(Part A):108045.
189. Harinath S, Sikdar SK. Inhibition of human TREK-1 channels by caffeine and theophylline. *Epilepsy Res.* 2005;64:127-35.
190. Young CC, Stegen M, Bernard R, Müller M, Bischofberger J, Veh R W et al. Upregulation of inward rectifier K⁺ (Kir2) channels in dentate gyrus granule cells in temporal lobe epilepsy. *J of Physiol.* 2009;587(17):4213-33.
191. Lengyel M, Erdélyi F, Pergel E, Bálint-Polonka Á, Dobolyi A, Bozsaki P et al. Chemically Modified Derivatives of the Activator Compound Cloxyquin Exert Inhibitory Effect on TRESK (K2P18.1) Background Potassium Channel. *Mol Pharmacol.* 2019;95:652-60.
192. Lengyel M, Czirják G, Jacobson DA, Enyedi P. TRESK and TREK-2 two-pore-domain potassium channel subunits form functional heterodimers in primary somatosensory neurons. *J. Biol. Chem.* 2020;295(35):12408-25.

193. Kang D, Kim D. TREK-2 (K2P10.1) and TRESK (K2P18.1) are major background K⁺ channels in dorsal root ganglion neurons *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291:138-46.
194. Verkest C, Häfner S, Prado PA, Baron A, Sandoz G. Migraine and Two-Pore-Domain Potassium Channels *The Neuroscientist*. 2021;27(3):268-84.
195. Dobler T, Springauf A, Tovornik S, Weber M, Schmitt A, Sedlmeier R et al. TRESK two-pore-domain K1 channels constitute a significant component of background potassium currents in murine dorsal root ganglion neurones. *J Physiol*. 2007;585:867-79.
196. Guo Z, Cao YQ. Over-expression of TRESK K(1) channels reduces the excitability of trigeminal ganglion nociceptors. *PLoS One*. 2014;9(1):e87029.
197. Weir GA, Pettingill P, Wu Y, Duggal G, Ilie AS, Akerman CJ et al. The Role of TRESK in Discrete Sensory Neuron Populations and Somatosensory Processing. *Front. Mol. Neurosci*. 2019;12:170.
198. Guo Z, Qiu CS, Jiang X, Zhang J, Li F, Liu Q et al. TRESK K⁺ Channel Activity Regulates Trigeminal Nociception and Headache. *eNeuro*. 2019;6(4):0236-19.
199. Lengyel M, Hajdu D, Dobolyi A, Rosta J, Czirja'k G, Dux M et al. TRESK background potassium channel modifies the TRPV1-mediated nociceptor excitability in sensory neurons. *Cephalalgia*. 2021;41(7):827-38.
200. Pettingill P, Weir GA, Wei T, Wu Y, Flower G, Lalic T et al. A causal role for TRESK loss of function in migraine mechanisms. *BRAIN*. 2019;142:3852-67.
201. Emir GK, Ünal Y, Öztürk DA, Kutlu G. Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm(SUDEP): Bir Olgu Sunumu. *Epilepsi*. 2018;24(1):37-40.
202. Çelik RGG, Özkara Ç. Otonom Semptomlu Nöbetler ve Epilepside Beklenmeyen Ani Ölümler (SUDEP). *Turk J Neurol*. 2019;25:109-16.