

## Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Deneysel Epilepsi

Dr. Faruk BAĞIRICI, Arş.Gör. M. Ömer BOSTANCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde görülen epilepsi, merkez sinir sisteminin en önemli hastalıklarından birisidir. Büyük bir nöron topluluğunun anormal ve senkron deşarj yapması epileptik nöbetlere neden olmaktadır. Epilepsinin temelindeki moleküler mekanizmaları aydınlatmak amacıyla çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiş ve bir çok kimyasal ajanın epileptik aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Araştırmacıların bir çoğu, aşırı miktarda  $Ca^{++}$  iyonunun hücre içine girişinin epileptik aktivite oluşumunda tetik rol oynadığını ileri sürmektedir. Bizim grubumuz tarafından yapılan birçok çalışmada da, kalsiyum kanal blokeri ajanların deneysel epilepsiyi baskılamaları bu etkiyi doğrulayıcı niteliktedir.

**Anahtar kelimeler:** Deneysel epilepsi, kalsiyum kanal blokerleri

### ✓ Calcium Channel Blockers and Experimental Epilepsy

Epilepsy is one of the most important central nervous system disorder and 1% of the total world population suffers from this disorder. Epileptic seizures results from the synchronized and abnormal discharges of the particular neuronal groups. To elucidate the molecular mechanisms involved in the genesis of epilepsy a wide variety of experimental epilepsy models were developed and a large number of drugs and chemicals tested for their effects on epileptic seizures. Most of the researchers in the field suggested that excessive calcium entry into neurons is the main triggering event in the initiation of epileptic discharges. Results of the studies conducted by our group also support this idea.

**Key words:** Experimental epilepsy, calcium channel blockers

### A. GİRİŞ

Epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde görülen en önemli nörolojik hastalıklardan birisidir<sup>(1)</sup>. Epilepsinin teşhisinde kullanılan elektroensefalogram (EEG) ile ilgili ilk önemli çalışmaları H. Berger yapmıştır. EEG olarak kaydedilen potansiyeller, kaydedici elektrodun altında bulunan binlerce hücreye ait iyon akımlarının cebirsel toplamını yansıtmaktadır. Normalde nöronlar asenkron deşarj yaparlar. Büyük bir nöron topluluğu eşzamanlı (senkron) ve anormal biçimde deşarj yaptığında epileptik nöbetler ortaya çıkar. Senkron deşarj, davranışta iradesiz paroksizmal değişmelere sebep olur. Anormal hücre deşarjının etkenleri arasında; travma, oksijenin yetersizliği, tümörler, enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar sayılabilir. Ne var ki, epileptik hastaların yaklaşık

yarısında herhangi bir sebep bulmak mümkün olamamaktadır<sup>(2)</sup>. Günümüzde kullanılan tedaviler semptomatik olup, kompleks parsiyel epilepsili hastaların yaklaşık yarısında nöbetler kontrol altına alınamamaktadır<sup>(3)</sup>.

Hayvanda nöronal hiperaktivite ve epilepsi meydana getirmek için çok çeşitli kimyasal ve fiziksel faktörler kullanılmaktadır. 1942 yılında Kopeloff ve arkadaşları maymun, köpek ve kedide beyin korteksine alüminyum vermişler, bir süre sonra alüminyum odağında hücre aktivitesinin arttığını ve jeneralize nöbetlere sebep olduğunu görmüşlerdir<sup>(4)</sup>. Aynı yıllarda, köpeklerin beyin korteksine yerleştirilen elektrodlar yoluyla 260 gün süreyle, günde 2-25 kez elektrik şoku verilmiş, sonuçta beyinde vasküler bozukluklar, mikrokanamalar, gliosis ve nöron kaybı

görülmüştür<sup>(5)</sup>. Epileptik insanlarda görülen dejeneratif değişikliklerle ilgili yapılan post-mortem çalışmalarda, hiperaktivite sonucu, beyinde nöron kaybı, glia hücrelerinde çoğalma, kan damarları sayısında artış ve nöronal yapılarda değişiklikler gibi birçok histolojik ve histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir<sup>(6)</sup>.

## B. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Aşırı nöron aktivitesinin görüldüğü en önemli hastalık epilepsidir. Epileptik nöbetler devam ederken beyin dalgalarının frekans ve yüksekliğinde önemli değişmelerin olduğu bilinmektedir<sup>(7)</sup>. Epilepsinin temelindeki mekanizmaları anlamak ve bu hastalığa karşı daha etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir.

### 1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Bu gruptaki modeller, insanda travma veya hematoma sonucu görülen epileptik deşarjların analogudur.

a) Topikal konvulsan uygulamaları:

Penisilin<sup>(8)</sup>, bikukullin<sup>(9,10)</sup>, pikrotoksin<sup>(11)</sup>, strikinin<sup>(12)</sup>, kolinerjik<sup>(13)</sup> ve antikolinerjik maddeler<sup>(14,15)</sup> akut fokal epilepsi oluşturmak için kullanılan ajanlar arasındadır.

b) Akut elektriksel uyarı<sup>(12)</sup>

c) Gama amino butirik asit (GABA) kesilmesi<sup>(16,17)</sup>

d) Neokorteks ve hipokampus dilimleri<sup>(18,19)</sup>

### 2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

a) Kortekse metal grubu maddeler verilmesi

Topikal olarak beyne verilen aliminyum, kobalt, nikel<sup>(20)</sup>, krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, tantal<sup>(21,22)</sup>, berilyum, kurşun<sup>(23)</sup> ve çinko<sup>(24)</sup> basit parsiyel kronik epilepsi oluş-

turmak için kullanılan kimyasal maddelerdir.

b) Temperatür modeli<sup>(25,26)</sup>

Beynin belli bir alanı soğutularak fokal epilepsi oluşturulabilir.

c) Sistemik fokal model<sup>(27)</sup>

Beynin çok az bir kısmına radyasyon uygulanarak meydana getirilir.

### 3. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler genel olarak amigdaller, hipokampus, temporal neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lobdan kaynaklanır.

a) Kainik asit modeli<sup>(28)</sup>

b) Tetanoz toksini modeli<sup>(29)</sup>

c) Prepriform korteks modeli

Fırtınalar alanı denilen bu bölgeye bikukullin, kainik asit, glutamat, aspartat ve NMDA verilmesiyle çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur<sup>(30)</sup>.

d) Tutuşma (kindling) modeli<sup>(31)</sup>

e) Beyin dilimleri modeli<sup>(32)</sup>

### 4. Petit Mal Epilepsi Modelleri

a) Talamusun uyarılması<sup>(33)</sup>

b) Bilateral odak modeli<sup>(34,35)</sup>

Beyin korteksinin her iki tarafına yaygın olarak konvulsan maddeler verilerek oluşturulur.

c) Sistemik penisilin modeli<sup>(36)</sup>

d) Gama-Hidroksi Bütirat (GHB) Modeli<sup>(37)</sup>

e) Opioid peptid modeli<sup>(38)</sup>

f) Genetik model

Wistar ve Sprague-Dawley sıçanlarının % 30 kadarı spontan olarak epilepsi nöbetleri geçirirler<sup>(39)</sup>.

### 5. Grand Mal (Jeneralize Tonik Klonik Epilepsi Modelleri)

Büyük nöbet diye adlandırılan bu epilepside EEG frekansı 10 Hz kadar olan, aynı ana rastlayan bilateral ritmik deşarjlar ve myoklonik kasılmalar gözlenir<sup>(40)</sup>.

#### Genetik Modeller

1. Işığa duyarlı babun modeli<sup>(41)</sup>

2. Farelerde sesle oluşturulan epilepsi modeli<sup>(12)</sup>

3. Paytak fare modeli<sup>(42,43)</sup>

4. Epileptik fare (E1) modeli<sup>(44)</sup>

5. Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli<sup>(12,45,46)</sup>

a) Maksimal elektroşok (MES) modeli

b) Sistemik konvulsanlarla oluşturulan modeller

Pentilenetetrazol, penisilin, begmerid, bikukullin, pikrotoksin, homosistin ve eksitator aminoasitler verilerek oluşturulur.

c) Metabolik bozukluklar sonucu oluşan epilepsi modelleri

Hipoksi, hipoglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek sıcaklık gibi durumlarda meydana gelen epileptik nöbetlerdir.

#### 6. Status Epileptikus Modelleri

a) Lityum pilokarpin modeli<sup>(47)</sup>

b) Kobalt homosistin modeli<sup>(48,49)</sup>

c) Elektriksel modeller<sup>(50,51)</sup>

### C. KALSİYUM VE EPİLEPSİ

Çeşitli araştırmacılar penisilin<sup>(52)</sup>, eksitator amino asitler<sup>(53)</sup>, pentilenetetrazol<sup>(54)</sup> ve alüminyum kremi uygulayarak yaptıkları çalışmalarda, deney hayvanlarının hipokampuslarında epileptik spike aktivitesi oluşturmuşlar ve bunu kalsiyum iyonunun hücre içine hızlı girişi ile açıklamışlardır. Heinemann ve arkadaşları<sup>(54)</sup> yaptıkları çalışmalarda epileptik paroksizmal depolarizasyon oluşumunu hücre içine aşırı  $Ca^{+2}$  akışına bağlamışlardır. Kalsiyum agonisti Bay K 8644'ün intrasellüler enjeksiyonu paroksizmal nöronal depolarizasyonun amplitüdünü artırmaktadır<sup>(55)</sup>. Kalsiyum iyonu, organizmada enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde, uyarılabilir hücrelerin aktivasyonunda ve kas kasılmasının kontrolünde çok önemli rol oynar<sup>(56)</sup>. Organizmadaki birçok hücrenin aktivasyonunda, hücre içindeki serbest kalsiyum düzeyinin büyük önemi vardır. Kal-

siyum kanal blokerleri temel olarak kalsiyumun hücre içine girişini bloklarlar. Ayrıca, bazıları kalsiyumun hücre içinde inaktif formda depolanmasını artırırken, bazıları da kalsiyumun hücre dışına çıkışını uyarırlar<sup>(57,58)</sup>. Nekrotik hücrelerin yüksek seviyede kalsiyum ihtiva ettikleri tespit edilmiştir<sup>(59-62)</sup>. Ekstrasellüler ortamdan kalsiyumun uzaklaştırılmasıyla da hücre ölümünün azaldığı bildirilmiştir<sup>(63,64)</sup>. Birçok araştırmacı, aşırı kalsiyum birikimi ile nöronal ölümler arasında ilişki kurmuşlardır. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi epileptik nöronal olayların ilk basamağını teşkil eder. Bir nöronun depolarizasyonu, presinaptik voltaja bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarından  $Ca^{+2}$  iyonunun hücre içine girmesine neden olur ve hücre içinde artan  $Ca^{+2}$ , eksitator nörotransmitterlerin, özellikle glutamatın salınımına yol açar ki, bu da daha çok  $Ca^{+2}$  iyonunun postsinaptik eksitator aminoasit kanallarından ve postsinaptik voltaja bağımlı kanallardan hücre içine akışına sebep olur. Glutamat, kimyasal kapılı iyon kanallarını (NMDA, Kainat, Quisqualat), özellikle N-metil D-aspartatı (NMDA) uyararak  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  iyonlarının hücre içine girmesine;  $Na^{+}$  iyonuna bağlı depolarizasyon oluşumuyla voltaja bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılması sonucunda aşırı  $Ca^{+2}$  iyonunun hücre içine girmesine sebep olur. Bu çok miktardaki  $Ca^{+2}$  iyonunun hücre içine girişinin, nöbet esnasında oluşan nöron deşarjını başlatan tetik olduğu düşünülmektedir. Nöbet esnasında ekstrasellüler  $Ca^{+2}$ 'un azaldığı ve intrasellüler  $Ca^{+2}$ 'un arttığı da gösterilmiştir<sup>(65-69)</sup>. Hücreye kalsiyum girişi üç yolla olmaktadır:

Birinci yol voltaja bağımlı kalsiyum kanallarıdır. Kalsiyum kanal blokerleri temel olarak bu kanalları kapatarak hücre dışı kalsiyumun bu kanallardan içeri girişini inhibe ederler ve hücre içi kalsiyumu azaltırlar. Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında fenilal-

kijaminler (verapamil, gallopamil), dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin, nimodipin) ve benzotiazepinler (diltiazem) için ayrı ve özgül reseptörler olduğu tespit edilmiştir.

Hücre içine kalsiyum girişinde ikinci yol norepinefrin ve anjiyotensin ile aktive olan reseptör bağımlı kanallardır. Bazı kalsiyum kanal blokerlerinin bu kanalları da inhibe ettikleri gösterilmiştir.

Kalsiyum girişinde üçüncü yol, sodyum-kalsiyum değiş-tokuş sistemidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin bu sisteme etkileri olmadığı kabul edilmektedir. Tedavide kullanılan fenitoinin, protein fosforilasyonu, nörotransmitter salınımı, kalsiyum birikimine bağlı depolarizasyon gibi, kalsiyumlu ortamda yürütülen nöronal fonksiyonların bir çoğunu bloke ettiği gösterilmiştir. Fenitoin, karbamazepin, benzotiazepinler ve sodyum valproat ile yapılan in vitro çalışmalar, nöbet oluşumunu ve yayılımını önlemede kalsiyum kanal blokajının önemli olabileceğini göstermiştir (57,58,70-77).

#### D. KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kalsiyum kanal blokerlerinin kimyasal olarak sınıflandırılması:

1. **Benzotiazepinler:** Diltiazem

2. **Dihidropiridinler:** Nikardipin, nifedipin, nimodipin, felodipin, nitrendipin, amlodipin, isradipin, niguldipin, aranidipin, barnidipin, benidipin, cilnidipin, efonidipin, elgodipin, lacidipin, lercanidipin, manidipin, nilvadipin, nisoldipin.

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

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

5. **Diğer blokerler:**  $\omega$ -conotoksin-MVIIC ve  $\omega$ -conotoksin-GVIA, N-tipi kalsiyum kanallarını;  $\omega$ -conotoksin-MVIIC, FTX (Funnel Spinder Toksin) ve  $\omega$ -agatoksin IVA, P-tipi

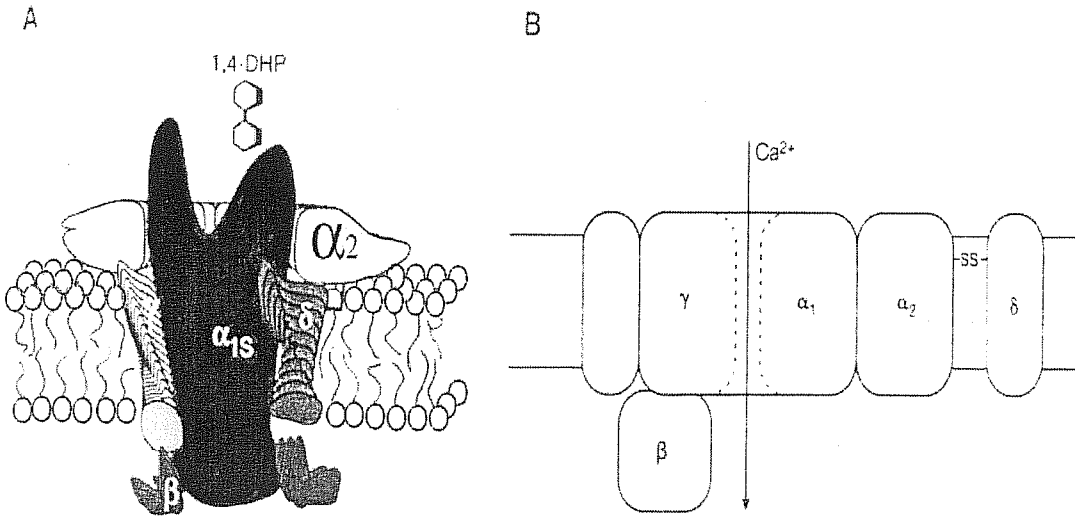
kalsiyum kanallarını; FTX ve  $\omega$ -conotoksin-MVIIC, Q-tipi kalsiyum kanallarını;  $\omega$ -agatoksin IVA, R-tipi kalsiyum kanallarını bloklar.

Dihidropiridinler, birçok nöron ve nöroendokrin hücrede bulunan kalsiyum kanallarını tanımlamak için kullanılan, sentetik organik bileşiklerdir<sup>(78)</sup>. Dihidropiridinler L-tipi kanalın alfa altbirimine bağlanırlar (Şekil 1). Birçok dihidropiridin, L-tipi kanal için çok yüksek afiniteye sahiptir. Bunun dışında mitokondri, kalmodulin, nükleosit taşıyıcısı yerler için de afinitenin olduğu gösterilmiştir. Dihidropiridinlerin bazıları (nikardipin, amlodipine, niguldipin) fizyolojik pH'da kanalda farklı hücresele yayılma gösterebilir. L-tipi kanallara dihidropiridinlerin bağlanması için iki değerli katyonlara ihtiyaç vardır. Dihidropiridinlerin bağlanması sıcaklık, doku ve pH ile değişebilmektedir. Maksimal spesifik bağlama miktarı, pH: 6,5-7,7 arasındadır<sup>(79-81)</sup>.

Diltiazem gibi benzotiazepinler, alfa-1 altbiriminde farklı bağlanma yerlerine sahiptirler ve bu bölgelere dihidropiridinler allosterik olarak bağlanırlar. Bu yerlerle dihidropiridinlerin etkileşimi kuvvetlidir ve ısıya bağımlıdır<sup>(79,82,83)</sup>. Diltiazemin azido kısmı, L-tipi kanalın Alfa 1-altbirimine kovalent bağla bağlanır<sup>(84,85)</sup>.

Verapamil benzeri ajanların etki yerleri ise dihidropiridinlerin ve benzotiazepinlerin etki yerlerinden farklıdır. Fakat, dihidropiridin ve benzotiazepinlerin bağlandıkları yerlere de bağlanırlar.

T-tipi veya N-tipi kalsiyum kanallarının selektif blokerleri çok değerlidir. Bununla beraber nikel'in ( $Ni^{+2}$ ) T-tipi kanallar için kısmen selektivitesi vardır. Kadmiyum ( $Cd^{+2}$ ) L ve T-tipi kanallarda çok güçlü etkiye sahiptir. Ethosüksimid T-tipi kanallar için selektiviteye sahip olabilir. Nöroblastomalı hücrelerde, T-tipi kanallarda, tetrandinin



Şekil . A. L-tipi kalsiyum kanalında dihidropiridinlerin bağlandığı bölge  
B. Kalsiyum kanal altbirimlerinin genel şematik görünümü

kısmen selektiviteye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(86)</sup>. Bazı dihidropiridinler (felodipin, nifedipin) T-tipi kanalları da bloklayabilirler. Fakat bu ilaçlar esas L-tipi kanallar için selektiftirler.

### E. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ VE EPİLEPSİ

Organik kalsiyum kanal blokerlerinin akut konvulsan özellikleri çeşitli deneysel epilepsi modellerinde hayvanlarda<sup>(87-93)</sup> ve insanlarda<sup>(94-96)</sup> çalışılmış, iskemi oluşumunda hücre içi kalsiyum seviyesi artışının çok önemli rol oynadığı bulunmuştur<sup>(97)</sup>. Beyinde dihidropiridin reseptörlerinin olduğu birçok hayvanda otaradyografik olarak gösterilmiştir<sup>(79,98-100)</sup>. Bu nedenle; iskeminin önlenmesinde kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri hücre içine kalsiyum akışını engellediklerinden farmakolojik olarak iskeminin önlenmesinde büyük önem taşırlar<sup>(56)</sup>. Kalsiyum kanal blokerlerinin, lipid tabakasının peroksidasyonunu engelleyerek membranı koruduğu ve hücre kaybına mani olduğu öne

sürülmektedir<sup>(101,102)</sup>. Ayrıca, farklı beyin bölgelerindeki antioksidan etkilerinin farklı olduğu da bildirilmiştir. De Sarro, anti-epileptik etkileri olsa da, olmasa da, kalsiyum kanal blokerleriyle, membrandaki kalsiyum kanalları arasında bir etkileşim olduğunu ve bu ilişkinin modülasyon ilişkisi olabileceğini ileri sürmüştür<sup>(91)</sup>. Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyum kanallarını içten veya dıştan bloklayabilirler. Flunarizin ve dihidropiridinler kalsiyum kanallarını dıştan bloklarlar, zayıf anti-epileptik olan verapamil, diltiazem gibi ilaçlar kanalı içten bloklarlar<sup>(91)</sup>. De Sarro ve arkadaşları bazı kalsiyum kanal blokerlerinin (flunarizin, verapamil, cinnarizin, nisoldipin, nimodipin) hayvan modeli deneysel epilepsilerde anti-epileptik etki gösterdiklerini tespit ettiler<sup>(91,92)</sup>.

**1. Dihidropridinlerin Epilepsiye Etkileri:** Dihidropridin grubundan nifedipin, hücre zarında dihidropiridin bağlanma yerine tutunup kalsiyumun voltaja bağımlı kanallardan hücre içine girişini önleyerek etki eder<sup>(103)</sup>. Kalsiyum kanal blokerlerinden nimodipinin periferik sinir hasarlarında fonk-

siyonel iyileşme yaptığı<sup>(104,105)</sup>, periferik sinirinin travmatik lezyonlarında, nifedipinin rejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir<sup>(106)</sup>. Bir dihidropiridin türevi olan nimodipin, ratlarda 4 farklı doz ve 5 farklı epilepsi modelinde çalışılmış, 15 dakika önce nimodipinle yapılan ön tedavinin; aminofilin, elektroşok, pentilenetrazol, aminofilin+elektroşok ve aminofilin + pentilenetrazol ile indüklenen epilepsiyi önemli bir şekilde baskıladığı görülmüştür<sup>(106)</sup>. Straub ve arkadaşları  $Mg^{+2}$  süz epilepsi modelinde, nifedipinin hipokampal dilimlerde hem epileptiform alan potansiyeli altındaki alanın büyüklüğünü, hem de bu potansiyellerin tekrarlanma sayısını baskıladığını, oysa, neokortikal dilimlerde yalnızca epileptiform alan potansiyellerinin görüldüğü alanda bir baskılama yaptığını göstermişlerdir<sup>(108)</sup>. Yine aynı araştırmacılar, hipokampustaki epileptiform alan potansiyellerinin baskılandıktan sonra tekrar ortaya çıktığını gözlemlemiş ve epileptogenezis için farklı bir potansiyel öneme sahip L-tipi  $Ca^{+2}$  kanallarının, neokortikal ve hipokampal dokularda farklı formlarda L-tipi kanallar olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(108)</sup>. Voltaja bağımlı kalsiyum kanal blokleri nifedipin, NMDA agonisti verilmesiyle oluşturulmuş neokortikal nöronal hasarı hafifletmiştir<sup>(109)</sup>. Ratların kafalarına 55 °C sıcaklıktaki suyun 10 dakika boyunca fıskiye şeklinde uygulanmasıyla oluşturulan epileptik nöbetler fenobarbital (Pb) ile baskılanırken, nifedipin etkisiz kalmıştır<sup>(110)</sup>. Nikardipin, pentilenetrazolle oluşturulan nöbetlere karşı anlamlı antikonvülsan etki göstermiştir<sup>(111,112)</sup>. Rat beyin dilimlerine uygulanan kalsiyum agonisti Bay K 8644'ün potasyum artışına sebep olduğu ve buna bağlı olarak noradrenalin, asetilkolin, 5-hidroksitriptamin, aspartat ve glutamatın serbestlenmesinin arttığı, bu durumun ise bir dihidropiridin olan nifedipin tarafından önlendiği ileri sürülmüştür<sup>(113-117)</sup>.

## 2. Arilalkilaminlerin Epilepsiye Etkileri:

Bir arilalkilamin türevi olan verapamilin, hem kalsiyum kanallarını bloklayarak, hem de lipid tabakayı koruyarak hücre ölümünü engellemiş olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(118)</sup>. Pentilenetrazolle oluşturulan nöbetlerde, sıçan beyin sinaptozomlarında serbest kalsiyum konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve ryodipinin bu artışı anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir<sup>(119)</sup>. Rat motor korteksine penisilin uygulanarak fokal epilepsi oluşturulan çalışmada, intraventriküler olarak verilen verapamil, interiktal epileptiform deşarjın amplitüd ve frekansını azaltmış, hatta çoğu kez tamamen ortadan kaldırmıştır<sup>(88)</sup>. İlaçlara dirençli epilepsinin tedavisi için insandan çıkarılan neokortikal temporal lobdan hazırlanan dilim preparatlarında, kendiliğinden meydana gelen spikeler, post-sinaptik potansiyeller, non-NMDA glutamat subreseptörlerinin,  $GABA_A$  reseptörlerinin bloklanması ve verapamil uygulanmasıyla geri dönüşümlü olarak baskılanmıştır<sup>(120)</sup>. Verapamil neokortikal dilimlerde oluşturulan  $Mg^{+2}$  süz epilepsi modelinde,  $GABA_A$  antagonisti bikukullin tarafından indüklenen epileptiform alan potansiyellerini baskılamıştır<sup>(121)</sup>. Glisin reseptör blokleri olan sitrikininin, hipokampal ve neokortikal dilim preparasyonlarına verilmesiyle oluşturulan epileptik deşarjlar, L-tipi  $Ca^{+2}$  kanal blokleri olan verapamil tarafından baskılanmıştır<sup>(122)</sup>. Yeni doğan sıçanların doku kültürlerindeki nöronlarda, pentilenetrazol ile paroksizmal depolarizasyon oluşturulmuş, papaverin derivesi verapamil bu depolarizasyonu ortadan kaldırdığı halde, piperazin derivesi flunarizin etkilememiştir<sup>(123)</sup>.

## 3. Piperazin Türevlerinin Etkileri:

Flunarizin, nitrendipinin beyin membranlarında bağlandığı yerlere yüksek afinite ile bağlanır<sup>(124)</sup>. Flunarizinin fenitoine benzer tarzda, vol-

taja bağımlı sodyum kanalları ile etkileşime girdiği ileri sürülmüştür. Farelerde pentilenetetrazol ile indüklenmiş epilepsi ve maksimal elektriksel şok epilepsisine karşı valproik asit (VPA) ve flunarizinin birlikte uygulanması önemli derecede artırılmış koruma sağlamıştır<sup>(125)</sup>. Kan beyin bariyerini geçebilen kalsiyum kanal modülatörü olan flunarizinin de, düşük  $Mg^{+2}$  modeli epilepsi ve bikukullin modeli epilepside epileptiform alan potansiyellerini baskıladığı bildirilmiştir<sup>(121)</sup>. Flunarizin; farelerde D-L allilglisin<sup>(126)</sup>, bikukullin<sup>(127)</sup> ve ses stimülasyonu<sup>(90)</sup> ile oluşturulan tonik nöbetlere karşı etkili olmuştur. Flunarizin sıçanlarda ve köpeklerde aktif nöbetleri bloklarken<sup>(93)</sup>, ışığa hassas maymunlarda da myoklonusa karşı kısmi koruma sağlamıştır<sup>(90)</sup>. Genel olarak flunarizinin antikonvulsan profili fenitoin gibi ilaçlara benzerdir. İlaç, antikonvulsan dozunda çok az nörolojik toksisiteye neden olmaktadır.

**4. Diğer Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Kombine Kullanımlar:** Diltiazem ve nifedipin, farelerde maksimal elektroşok ile oluşturulan nöbetlere karşı, difenilhidantoin ve karbamazepinin etkilerini belirgin şekilde güçlendirmişlerdir<sup>(128)</sup>. Başka bir çalışmada, spontan olarak beliren veya bikukullin ile meydana getirilen paroksizmal depolarizasyon değişikliklerinin verapamil ve flunarizin ile blokladığı görülmüştür<sup>(129,130)</sup>. Paroksizmal deşarjların verapamil ve flunarizin ile baskılandığı hipokampus nöronlarında da gösterilmiştir<sup>(123,131-133)</sup>.

Kindling modeli epilepside flunarizin ile yapılan ön tedavi, nöbetleri ilk 3 hafta boyunca anlamlı bir şekilde azaltırken, nifedipinle yapılan ön tedavi nöbetleri tamamen bloklamıştır<sup>(134)</sup>.

Yeni bir antiepileptik ilaç olan lamotriginin (LTG; 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine) fokal epilepsinin ya da se-

konder generalize olmayan epilepsinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. LTG'nin etkisi için önerilen temel mekanizma, voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloklaması ve nöron membranlarını stabilize ederek glutamat serbestlenmesini inhibe etmesidir. Lamotrigine'nin karbamezapin ve organik kalsiyum kanal blokeri olan verapamille etkileşimi, düşük  $Mg^{+2}$ la indüklenen epilepside analiz edilmiş, epilepsinin organik kalsiyum antagonistleri tarafından spesifik olarak baskılandığı görülmüştür<sup>(135)</sup>. Eşik altı konsantrasyonlarda hiçbir etkisi olmayan lamotrigine, karbamezapin ve verapamilin eşik altı konsantrasyonları kombine uygulandığında, alan potansiyellerinin tekrarlanma oranında bir azalma görülmüş, bu kombine kullanımdan elde edilen sonuçlar, bu maddelerin kalsiyum kanallarının aynı alt tipi üzerine ortak etkileri sebebiyle olabileceğini göstermiştir<sup>(135)</sup>.

Ratlarda in vivo tek motor korteks nöronlarında yapılan çalışmada, tekrarlanan organik kalsiyum kanal blokeri D890 enjeksiyonları, lokal penisilin uygulanarak oluşturulan paroksizmal depolarizasyon değişikliklerinin amplitüdlerini azaltmıştır<sup>(136)</sup>.

Dentat granül hücrelerinden köken alan hipokampal mossy lifleri, erken postnatal periyotta gelişir ve bir çok patolojik süreçlere karışır. Konvulsanların varlığında yetiştirilmiş prematüre ratlardan hazırlanan hipokampus dilimlerinde yapılan elektrofizyolojik ve histokimyasal analizler iktal burstleri etkilemeden, L-tipi  $Ca^{+2}$  kanallarının farmakolojik olarak bloklanmasıyla, mossy liflerinin anormal gelişiminin inhibe edildiğini, stratum oriense ve dentat moleküler tabakaya ektopik innervasyonun engellendiği gösterilmiştir<sup>(137)</sup>.

Bilindiği gibi bursting aktivite konvülsiyonların karakteristik özelliğidir. Farelerin serebral korteksinde değişik şekillerde mey-

dana getirilen burstig aktivitenin, ibe-riotoksin (IBTX) tarafından baskılanması burstig aktivitenin oluşumunda kalsiyumla aktive olan yüksek iletkenlikli K<sup>+</sup> kanallarının sorumlu olduğunu göstermektedir<sup>(138)</sup>. Kalsiyumla aktive olan küçük iletkenlikli K<sup>+</sup> kanalının özgül bir blokleri olan apamin ise bursting aktiviteyi baskılamamaktadır<sup>(138)</sup>.

Organik kalsiyum kanal blokerlerinin fonksiyonel özellikleri, epileptik olmayan aktivite deneylerinde test edildiklerinde, ne aksiyon potansiyellerini ve ne de eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyelleri etkilemedikleri tespit edilmiştir<sup>(123,139)</sup>.

Rat hipotalamik nöronlarında yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinden bazılarının etkinlik derecesi şu şekilde sıralanmıştır: Flunarizin > nikardipin > nifedipin > nimodipin > diltiazem<sup>(140-142)</sup>.

Bizim laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda; sıçanların somatomotor korteksine intrakortikal yolla uygulanan nikardipin<sup>(143)</sup>, nifedipin<sup>(144)</sup>, flunarizin<sup>(145)</sup> ve verapamilin<sup>(146)</sup>, penisilin G ile oluşturulan epileptiform aktiviteyi baskıladıkları elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin etkinlik sırası da; flunarizin > verapamil > nikardipin > nifedipin olarak tespit edilmiştir.

Geliş tarihi : 09.01.2001

Yayına kabul tarihi : 20.02.2001

Yazışma adresi:

Dr. Faruk BAĞIRICI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

55139, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epilepsy: Frequency, Causes and consequences. New York, Demos, 1990.
2. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER,

Schwartz JH, Jessell TM, (Eds). Principles of Neural Science. Third Ed. New York, Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 1991; 777-791.

3. Shin C, McNamara JO. Mechanism of epilepsy. Annu Rev Med 1994; 45: 379-389.
4. Kopeloff JM, Barrera SE, Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. Am J Psychiat 1942; 98: 881-902.
5. Neuburger KT, Whitehead R, Rutledge EK, et al. Pathologic changes in the brain of dogs given repeated electrical shocks. Amer J Mental Sci 1942; 204: 381-387.
6. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston, Little Brown, 1954.
7. Lockart JS, Ward AA Jr. Epilepsy: A window to brain mechanisms. New York, Raven Press, 1980.
8. Walker AE, and Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. Arch Surg 1945; 50: 69-73.
9. Tan Ü, Marangoz C, Şenyuva F. Electroencephalographic effects of topically applied oubain, epinephrine and bicuculline. Arch int Pharmacodyn 1997; 226: 21-29
10. Campbell AM, and Holmes O. Bicuculline epileptogenesis in the rat. Brain Res 1984; 323: 239-246.
11. Usunof G, Atsev E, Tchavdarow D. On the mechanisms of picrotoksin epileptic seizures (macro-and micro-electrode investigations). Electroenceph Clin Neurophysiol 1969; 27: 144.
12. Fisher RS. Animal models of epilepsies. Brain Res Rev 1989; 14: 245-278.
13. Ferguson JH, and Jasper HH, Lamina DC. Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. Electroenceph Clin Neurophysiol 1971; 30: 337-90.
14. Daniels JC, and Spehlman R. The convulsant effect of topically applied atropine. Electroenceph Clin Neurophysiol 1973; 34: 83-87.
15. Tan Ü, Şenyuva F, Marangoz C. Electroencephalographic effects of topically applied scopolomine. Epilepsia 1978; 19: 223-232.



16. Brailowsky S, Menini C, Silva-Barrat, et al. Epileptogenic Gama-aminobutyric acid withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett* 1987; 74: 75-80.
17. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, et al. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res* 1988; 442: 175-179.
18. McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, et al. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 1985; 54: 782-806.
19. Schwartzkroin PA, Turner DA, Knowles WD, et al. Studies of human and monkey "epileptik" neocortex in the in vitro slice preparation. *Ann Neurol* 1983; 13: 249-257.
20. Kopeloff LM. Experimental epilepsy in the mouse. *Proc Soc Exp Biol med* 1960; 104: 500-504.
21. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenetic effect of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Applied Physiol* 1962; 17: 697-700.
22. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: A model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978; 4: 329-336.
23. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenetic effect of metal powder implants in motor cortex of monkeys. *Inter J Neuropsychiat* 1967; 3: 24-28.
24. Donaldson J, St-Pierre T, Minnich J, et al. Seizures in rats associated with divalent cation inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. *Can J Biochem* 1971; 49: 1217-1224.
25. Hanna GK, and Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology* 1973; 23: 918-925.
26. Loiseau H, Averet N, Arrigoni F, et al. The early phase of cryogenic lesions: an experimental model of seizures updated. *Epilepsia* 1987; 28: 251-258.
27. Remlér MP, and Marcussen WH. Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia* 1986; 27: 35-42.
28. Faingold CL. Seizures induced by convulsant drugs. In: Jobé JP and Laird II HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, The Humana Press, 1987; 215-276.
29. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science* 1962; 137: 342-343.
30. Piredda S, Gale K. Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. *Brain Res* 1986; 377: 205-210.
31. Alonso-DeFlorida F, Delgado JMR. Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. *Am J Physiol* 1958; 193: 223-229.
32. Wong RKS, Traub RD, and Miles R. Epileptogenic mechanisms as revealed by studies of the hippocampal slice. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press, 1984; 253-275.
33. Hunter J, and Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1949; 1: 305-324.
34. Fisher RS, and Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 42: 608-624.
35. Marcus EM, and Watson CW. Bilateral symmetrical epileptonic foci in monkey cerebral cortex: mechanisms of interactions and regional variations in capacity for synchronous spike slow wave discharges. *Arch Neurol* 1968; 19: 99-116.
36. Prince DA and Farrell D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology* 1969; 19: 309-310.
37. Snead III OC. Gama-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia* 1988; 29: 361-368.
38. Snead III OC, Bearden LJ. Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucin enkephalin. *Science* 1980; 210: 1031-1033.

39. Coenen AML, Luijtelaar ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res* 1987; 1: 297-301.
40. Gloor P, and Fariello RG. Generalized epilepsy : some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends neurosci* 1988; 11: 63-68.
41. Meldrum BS, Wilkins AJ. Photosensitive epilepsy in man and the baboon: Integration of pharmacological and pscophysical evidence. In: Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy 1* 1984; 51-77.
42. Seyfried TN, Glaser GH. A rewiev of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 143-150.
43. Noebels JL, Sidman RL. Inherited epilepsy: Spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering . *Science* 1979; 204: 1334-1336.
44. Suzuki J. Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the E1 mouse. *Experientia* 1976; 15: 336-338.
45. Ribak CE. Epilepsy and the cortex: anatomy. In: Peters A (Ed). *Cerebral Cortex*. Vol. 9. New York, Plenum, 1991; 427-483.
46. Laird II HE, and Jobe PC. The genetically epilepsy-prone rat. In: Jobe PC and Laird II HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, Humana Press. 1987; 57-94.
47. Walton NY, and Treiman DM. Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. *Exp Neurol* 1988; 101: 267-275.
48. Freed WJ. Selective inhibition of homocystein-induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. *Epilepsia* 1985; 26: 30-36.
49. Hurd RW, Hammond EJ, and Wilder BJ. Homocystein induced convulsions: enhancement by vitamin B6 and inhibition by hydrazine. *Brain Res* 1981; 209: 250-254.
50. Vicedomini JP, and Nadler JV. A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol* 1987; 96: 681-691.
51. McIntyre DC, Stokes KA, and Edson N. Status epilepticus following stimulation of a kindled hippocampal focus in intact and commissurotomized rats. *Exp Neurol* 1986; 94: 554-570.
52. Pumain R, Kurcewicz I, Luvel, J. Fast extracellular calcium transient: involvement in epileptic processes. *Science* 1983; 222: 177-179.
53. Heineman U, Pumain R. Effects of tetratoxin on changes in extracellular free calcium induced by repetitive electrical stimulation and iontophoretic application of excitatory amino acids in sensimotor cortex of cats. *Neurosci Lett* 1981; 21: 87-91.
54. Heinemann U, Lambert JDC. Changes in extracellular calcium and magnesium concentration and their consequences for development of seizure activity. In: *Neurotransmitter, seizures and epilepsy*. New York, Raven press, 1986: 65-73.
55. Pledger GQ, Sackellares JC, Treiman DM, et al. Flunarizine for treatment of partial seizures: results of a concentration-controlled trial. *Neurology* 1994; 44: 1830-1836.
56. Weiner DA. Calcium Channel Blockers. North America. *Med Clin*, 1988; 72. 83-115.
57. Katz AM. Basic cellular mechanisms of action of the calcium channel blockers. *Am J Cardiol* 1985; 55: 2-9.
58. Ferlinz J. Nifedipine in myocardial ischemia, systemic hypertension and other cardiovascular disorders. *Ann intern Med* 1986; 105: 714-729.
59. Farber JL. The role of calcium in cell death life. *Sci* 1981; 29: 1289-1295.
60. Siesjö BK. Cell damage in the brain: speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 155-185.
61. Yanagihara T, McCall JT. Ionic shift in cerebral ischemia. *Life Sci* 1982; 30: 1921-1925.
62. Hossmann KA, Paschen W, Csiba L. Relationship between calcium accumulation and recovery of cat brain after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 346-353.
63. Schanne FAX, Kane AB, Young EE, et al. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979 ; 206: 700-702.

64. Hansen AK, Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. *Acta Physiol Scand* 1981; 113: 437-445.
65. Bağırcı F. Kompleks parsiyel epilepsi oluşum mekanizmaları. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1999; 16: 325-333.
66. Caspers H, Speckmann EJ, Lehmenkühler A. D.C. potentials of the cerebral cortex. Seizure activity and changes in gas pressure. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 107: 127-178.
67. Heinemann U. Changes in the neuronal micro environment and epileptiform activity. In: Wieser HG, Speckmann EJ, Engel J, (Eds.). *The epileptic focus*. London, Paris, John Libbey, 1987; 27-44.
68. Lücke A, Speckmann EJ, Altrup U, et al. Decrease of free calcium concentration at the outer surface of identified snail neurons during paroxysmal depolarization shifts. *Neurosci Lett* 1990; 12: 190-193.
69. Speckmann EJ, Walden J, Bingmann D. Contribution of calcium ions to epileptogenesis. *Journal of Basic and Clinical Physiol Sens Pharmacol* 1990; 1: 95-105.
70. Yaari Y, Pincus JH, Argov Z. Phenytoin and transmitter release at the neuromuscular junction of the frog. *Brain Research* 1979; 160: 470-487.
71. Gage PW, Lonergan M, Torda TA. Presynaptic and postsynaptic depressant effect of phenytoin sodium at the neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1980; 69: 119-121.
72. Pineus JH, Lee SH. Diphenylhydantoin and calcium, relation to norepinephrine release from brain slices. *Arch Neurol* 1973; 29: 239-244.
73. Smith ML, Auer RN, Siesjö B.K. The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2-10 min of forebrain ischemia. *Acta Neuropathol* 1984; 64: 319-332.
74. De Lorenzo RJ. Phenytoin: Calcium and Calmodulin-dependent protein phosphorylation and neurotransmitter release. In: Glaser GH, Penry JK, Woodburg DM (Eds.). *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*. New York, Raven Press, 1980; 339-414.
75. De Lorenzo RJ. Calmodulin systems in neuronal excitability: a molecular approach to epilepsy. *Ann Neurol* 1984; 16: 104-105.
76. Greenberg DA, Cooper EC, Carpenter L. Phenytoin interacts with calcium channels in brain membranes. *Ann Neurol* 1983; 16: 616-617.
77. Taff W, De Lorenzo RJ. Micromolar-affinity benzodiazepine receptors regulate voltage-sensitive calcium channels in nerve terminal preparations. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81: 3118-3122.
78. Dunlop K, Luebke JI, Turner TJ. Exocytotic Ca<sup>2+</sup> channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* 1995; 18: 89-98.
79. Glossman H, Ferry DR, Goll A. Calcium channels: basic properties revealed by radioligand binding studies. *J Cardiovasc Pharm* 1985; 7: 20-30.
80. Janis RA, Silver PJ, Triggle DJ. Drug action and cellular calcium regulation. *Adv Drug Res* 1987; 16: 309-591.
81. Kenny BA, Kilpatrick AT, Spedding M. Quantification of the affinity of drugs acting at the calcium channel. In: McCormack JG, Cobbold PH (Eds.). *Cellular Calcium: A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 1991; 267-282.
82. Galizzi JP, Borsotto M, Barhanin J, et al. Characterization and photoaffinity labeling of receptor sites for the calcium channel inhibitors d-cis-diltiazem, bepridil, desmethoxyverapamil and PN200-110 in skeletal muscle transverse tubule membranes. *J Biol Chem* 1986; 261: 1393-1397.
83. Mir AK, Spedding M. Calcium antagonist properties of diclofurime isomers. II. Molecular aspects: allosteric interactions with dihydropyridine recognition sites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 469-477.
84. Vaghy PL, Striessnig J, Miwa K, et al. Identification of a novel 1,4-dihydropyridine and phenylalkylamine binding polypeptide in calcium channel preparations. *J Biol Chem* 1987; 262: 14337-14342.

85. Naito K, McKenna E, Schwartz A, et al. Photoaffinity labeling of the purified skeletal muscle calcium antagonist receptor by a novel benzothiazepine, azidlobutyryl diltiazem. *J Biol Chem* 1989; 264: 21211-21214.
86. Liu QY, Karpinski E, Rao MR, et al. Tetrandine: a novel calcium channel antagonist inhibits type 1 calcium channels in neuroblastoma cells. *Neuropharmacology* 1991; 30: 1325-1331.
87. Wauquier A, Ashton D, Clincke G, et al. "Calcium entry blockers" as cerebral protecting agents: comparative activity in tests of hypoxia and hyperexcitability. *Jpn J Pharmacol* 1985; 38: 1-7.
88. Walden J, Speckmann EJ, Witte OW. Suppression of focal epileptiform discharges by intracerebroventricular perfusion of a calcium channel antagonist. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1985; 61: 299-309.
89. Walden J, Speckmann EJ. Suppression of recurrent generalized tonic-clonic seizure discharges by intraventricular perfusion of a calcium antagonist. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988; 69: 353-362.
90. De Sarro GB, Nistico G, Meldrum BS. Anticonvulsant properties of flunarizene on reflex and generalized models of epilepsy. *Neuropharmacology* 1986; 25: 695-701.
91. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G. Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 247-256.
92. De Sarro GB, De Sarro A, Federico F, et al. Anticonvulsant properties of some calcium antagonists on sound-induced seizures in genetically epilepsy prone rats. *Gen Pharmacol* 1990; 21: 769-778.
93. Vezzani A, Wu HQ, Stasi MA, et al. Effect of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats. *Neuropharmacology* 1988; 27: 451-458.
94. Overweg J, Ashton D, de Beukelaar F, et al. Add-on therapy in epilepsy with calcium entry blockers. *Eur Neurol* 1986; 25: 93-101.
95. Varadi G, Lory P, Varadi M, et al. Acceleration of activation and inactivation by the Beta subunit of the skeletal muscle calcium channel. *Nature* 1991; 352: 159-162.
96. Vanden BG, De Beukelaar F, Wauquier A. Calcium entruj-blockade and epilepsy. In: Godfrain, T., Vanhoutte, P.M., Govoni, S. and Padetti, R. (Eds.). *Calcium entry blockers and tissue protection*. Raven Press, New York, 1985; 229-236.
97. Flayn CJ, Farooqui AA, Horocks LA. Ischemia and Hypoxia. In: Siegel GJ, et al. (Eds.). *Basic Neurochemistry, Molecular cellular and Medical Aspects*, Raven Press, New York, 1989; 783.
98. Belleman P, Shade A, Towart R. Dihydropyridine receptors in rat brain labelled with (3H) nimodipine. *Proc natn Acad Sci* 1983; 80: 2356-2360.
99. Supavilai P, Karobath M. The interaction of (3H) PY 109-110 With calcium channel binding sites in the rat brain. *J Neural Trans* 1984; 60: 149-167.
100. Turner TJ, Goldin SM. Calcium channels in rat brain synaptosomes: identification and pharmacological characterization: high affinity blockade by organic Ca<sup>++</sup> channel blockers. *J Neurosci* 1985; 5: 841-849.
101. Herbelte LG, Katz AM. Molecular model for the binding of 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists to their receptors in the heart: drug "imaging" in membranes in considerations for drug desingn. In: Venter JC, Triggle D. (Eds.). *Structure and physiology of the slow inward calcium channel*. Alan Rliss inc, New York, 1987; 89.
102. Terasa G, Carvalho AP, Oliveira CR. Antioxidant effect of calcium antagonists on microsomal membranes isolated from different brain areas. *European Journal of Pharmacology* 1991; 204: 315-322.
103. Sorkin EM, Clissold S. Nicardipine. *Drugs* 1987; 33: 296.
104. Van der Zee C, Schuurman T, Traber J, et al. Oral administration of nimodipine accelerates functional recovery following peripheral nerve damage in the rat. *Neuroscience* 1987; 83: 143-148.

- 105.** Kappelle AC, Bravenboer B, Traber J, et al. The  $Ca^{+2}$  antagonist nimodipine counteracts the onset of an experimental neuropathy in streptozotocin induced, diabetic rats. *Neuroscience Research Communications* 1992; 10: 95-104.
- 106.** Küçük M, Tunalı G, Taşçı N, et al. Ratlarda periferik sinir zedelenmesinde nifedipinin etkisi. XI. Gevher Nesibe Tıp Günleri Bildirileri Kongre Özetleri Kitabı. Kayseri, 19-22 Nisan 1993; 59.
- 107.** Chakrabarti A, Saini HK, Garg SK. Dose-finding study with nimodipine: a selective central nervous system calcium channel blocker on aminophylline induced seizure models in rats. *Brain Res Bull* 1998; 45: 495-499.
- 108.** Straub H, Köhling R, Frieler A, et al. Contribution of L-type calcium channels to epileptiform activity in hippocampal and neocortical slices of guinea-pigs. *Neuroscience* 2000; 95: 63-72.
- 109.** Weiss JH, Hartley DM, Koh J, et al. The calcium channel blocker Nifedipine attenuates slow excitatory amino acid neurotoxicity. *Science* 1990; 247: 1474-1477.
- 110.** Ullal GR, Satishchandra P, Shankar SK. Effect of antiepileptic drugs and calcium channel blocker on hyperthermic seizures in rats: animal model for hot water epilepsy. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996; 40: 303-308.
- 111.** Moron MA, Yaksh TL. The anticonvulsant effect of systemically administered calcium channel antagonists. Eastern Student Research Forum - Amerikan Medical Association Education and Research Foundation. Miami, FL. 1988.
- 112.** Moron MA, Stewens CW, Yaksh TL. The antiseizure activity of dihydropyridine calcium channel antagonists in the conscious rat. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1990; 252: 1150-1155.
- 113.** Middlemiss DN. The calcium channel activator, BAY K 8644, enhanced  $K^{+}$ -evoked efflux of acetylcholine and noradrenaline from rat brain slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1985; 331: 114-116.
- 114.** Middlemiss DN, Spedding MA. Functional correlate for the dihydropyridine binding site in rat brain. *Nature* 1985; 314: 94-96.
- 115.** White EJ, Bradford HF. Enhancement of depolarization induced synaptosomal calcium uptake and neurotransmitter release by Bay K 8644. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2193-2197.
- 116.** Bolger GT, Weissman BA, Skolnick P. The behavioural effects of the calcium agonist BAY K 8644 in the mouse: Antagonism by the calcium antagonist nifedipine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1985; 328: 373-377.
- 117.** Peterson EN. Bay K. 8644 induces a reversible spasticity-like syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 130: 323-326.
- 118.** Demir Ş, Genç O, Bağrıncı F, et al. Sıçan hipokampusunda çinkonun sebep olduğu hücre ölümüne verapamilin etkisi. *O.M.Ü. Tıp Der* 1996; 13: 19-26.
- 119.** Karpova MN, Antonikov NM, Pankov OLU, et al. Organic calcium antagonists verapamil and flunarizine prevent increase of free calcium in synaptosomes of the rat brain during corazol kindling. *Biull Eksp Biol Med* 1992; 114: 252-254.
- 120.** Köhling R, Lücke A, Straub H, et al. Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients. *Brain* 1998; 121 (Pt 6): 1073-1087.
- 121.** Straub H, Köhling R, Lücke A, et al. The effects of verapamil and flunarizine on epileptiform activity induced by bicuculline and low  $Mg^{2+}$  in neocortical tissue of epileptic and primary non-epileptic patients. *Brain Res* 1996; 16 733: 307-311.
- 122.** Straub H, Köhling R, Speckmann EJ. Strychnine-induced epileptiform activity in hippocampal and neocortical slice preparations: suppression by the organic calcium antagonists verapamil and flunarizine. *Brain Res* 1997; 773: 173-180.
- 123.** Bingmann D, Speckmann EJ, Baker RE, et al. Differential antiepileptic effects of the organic calcium antagonists verapamil and flunarizine in neurons of organotypic neocortical explants

- from newborn rats. *Exp Brain Res* 1988; 72: 439-442.
- 124.** Leysen JM, Gommeron W. In vitro binding profile of drugs used in migraine. In: Amery WK, Van Nueten JM, Wauquier A. *The Pharmacological Basis of Migraine Therapy*. Pitman, London, 1984; 255-267.
- 125.** Joseph S, David J, Joseph T, Indian J. Additive anticonvulsant effect of flunarizine and sodium valproate on electroshock and chemoshock induced seizures in mice. *Physiol Pharmacol* 1998; 42: 383-388.
- 126.** Ashton D, Wauquier A. Effects of some antiepileptic, neuroleptic and gabaminergic drugs on convulsions induced by D, L-allylglycine. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11: 221-226.
- 127.** Wauquier A, Ashton D, Clincke G, et al. Anticonvulsant profile of flunarizine. *Drug Dev Res* 1986; 7: 49-60.
- 128.** Czuczwar SJ, Chodkowska A, Kleinrok Z, et al. Effects of calcium channel inhibitors upon the efficacy of common antiepileptic drug. *European J Pharmacol* 1990; 176: 75-83.
- 129.** Straub H, Baker RE, Bingman D, et al. Spontaneously appearing burst discharges in hippocampal and neocortical neurons (in vitro) suppression by the calcium antagonist verapamil and flunarizine. *Pflügers Arch* 1991; 418, Suppl. 1, R14.
- 130.** Straub H, Danz C, Speckmann EJ. Depressive effects of organic calcium antagonists on bicuculline induced epileptic activity in hippocampal and neocortical neurons. In: Speckmann EC, Gutnick MJ(Eds.). *Epilepsy and inhibition*. Urban and Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1992; 255-270.
- 131.** Aicardi G, Schwartzkroin PA. Suppression of epileptiform burst discharges in CA3 neurons of rat hippocampal slices by the organic calcium channel blockers verapamil. *Exp Brain Res* 1990; 81: 288-296.
- 132.** Straub H, Baker RE, Bingmann D, et al. Suppression of spontaneous occurring burst discharges by verapamil in archicortical and neocortical neurons (in vitro). *Eur J Neurosci* 1990; 3: 127.
- 133.** Moraidis I, Bingmann D, Lehmenkühler A, et al. Caffeine induced epileptic discharges in CA3 neurons of hippocampal slices of the guinea pig. *Neurosci Lett* 1991; 129: 51-54.
- 134.** Serra M, Dazzi L, Monica C, et al. Reversal by flunarizine of the decrease in hippocampal acetylcholine release in pentylenetetrazole-kindled rats. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58: 145-149.
- 135.** Von Wegerer J, Hesslinger B, Berger M, et al. Calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur neuropsychopharmacol* 1997; 7: 77-81.
- 136.** Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica (Suppl.)* 1992; 150: 41-46.
- 137.** Ikegaya Y. Abnormal targeting of developing hippocampal mossy fibers after epileptiform activities via L-type Ca<sup>2+</sup> channel activation in vitro. *J Neurosci* 1999; 19: 802-812.
- 138.** Jin W, Sugaya A, Tsuda T, et al. Relationship between large conductance calcium-activated potassium channel and bursting activity. *Brain Res* 2000; 860: 21-28.
- 139.** Witte OW, Speckmann EJ, Walden J. Motor cortical epileptic foci in vivo; actions of a calcium channel blocker on paroxysmal neuronal depolarisations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1987; 66: 43-55.
- 140.** Akaike N, Kostyuk PG, Osipchuk YV. Dihydropyridine sensitive low threshold calcium channels in isolated rat hypothalamic neurones. *J Physiol* 1989; 412: 181-195.
- 141.** Tytgat J, Vereecke J, Carmeliet E. Differential effects of verapamil and flunarizine on cardiac L-type and T-type Ca channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337: 690-692.

142. Van Skiver DM, Spires S, Cohen CJ. Block of T-type calcium channels in guinea pig atrial cells by cinnarizine. *Biophys J* 1988; 53: 233.
143. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Depressive effect of nicardipine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosci Res Commun* 1999; 24: 149-154.
144. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Nifedipinin sıçanda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsiye etkisi. *Fırat Üniv Sağ Bil Der (Tıp)* 1999; 13: 88-94.
145. Bağırıcı F, Gökçe FM, Demir Ş, Marangoz C. Calcium channel blocker flunarizine suppresses epileptiform activity induced by penicillin in rats. *Neurosci Res Commun (Baskıda)*.
146. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Penisilin modeli deneysel epilepside verapamilin antikonvulsan etkisi. *O.M.Ü. Tıp Der* 1999; 16: 204-212.

