

Penisilinle Oluşturulan Epilepsi Modelinde Pramipeksolün Etkileri: Deneysel Bir Çalışma

The Effects Of Pramipexol In A Penicillin-Induced Epilepsy Model: An Experimental Study

Muhammet Mustafa YILMAZ¹, Petek TİMTİK², Nisa SOYUER³, Aleyna ESEN⁴, Şeyma ÖZSOY⁵

¹Öğretim Görevlisi, Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Tokat, 0000-0001-5935-0644

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 0009-0001-5545-4953

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 0009-0005-7810-1201

⁴Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 0009-0003-2644-5761

⁵Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Tokat, 0000-0003-1783-3618

ÖZET

Amaç: Epilepsi, anormal nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan ve dopaminerjik sistem dahil olmak üzere birçok nörotransmitter mekanizmasıyla ilişkili karmaşık bir nörolojik bozuktur. Çalışmada amacımız, dopamin D2 reseptör agonisti olan pramipeksolün, penisilinle indüklenen sıçan epilepsi modelinde elektrofizyolojik aktivite üzerine etkilerini değerlendirmek ve valproat ile olası etkileşimini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 35 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol, pramipeksol 1 mg/kg, pramipeksol 3 mg/kg, valproat 300 mg/kg ve valproat + pramipeksol 3 mg/kg olmak üzere rastgele beş gruba ayrıldı. Epilepsi modeli intrakortikal penisilin enjeksiyonu ile oluşturuldu. Model oluşturulan ve ilaç uygulanan sıçanlardan 180 dakika boyunca elektrokortikogram (ECoG) kayıtları alındı. Kayıtlarda diken dalga frekansları ve amplitüdları analiz edildi. Elde edilen veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Pramipeksolün 3 mg/kg dozunda uygulandığı grupta diken dalga frekansında anlamlı azalma saptandı. (p=0,012) Valproat (p<0,001) ve valproat + pramipeksol (p<0,001) gruplarında da belirgin antikonvülzan etki gözlemlendi. Ancak iki ilacın kombinasyonunda additif bir etkileşim saptanmadı. Pramipeksol 1 mg/kg dozunda anlamlı bir antikonvülzan etki göstermedi.

Sonuç: Pramipeksol 3 mg/kg dozunda kullanıldığında, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde antikonvülzan etki göstermektedir. Çalışmamızda pramipeksolün valproat ile birlikte kullanımında ek bir terapötik katkı meydana gelmemiştir. Bu bulgular, dopamin D2 reseptörlerinin epileptik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceğini ve dopaminerjik sistemin epileptogenezde etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dopamin, Epilepsi, Pramipeksol

ABSTRACT

Objective: Epilepsy is a complex neurological disorder resulting from abnormal neuronal activity and involving multiple neurotransmitter mechanisms, including the dopaminergic system. This study aimed to evaluate the effects of the dopamine D2 receptor agonist pramipexole on electrophysiological activity in a penicillin-induced rat model of epilepsy and to investigate its possible interaction with valproate.

Methods: Thirty-five male Wistar albino rats were used and randomly divided into five groups: control, pramipexole 1 mg/kg, pramipexole 3 mg/kg, valproate 300 mg/kg, and valproate + pramipexole 3 mg/kg. The epilepsy model was induced by intracortical penicillin injection. Electroencephalogram (EEG) recordings were obtained for 180 minutes, and spike-wave frequencies and amplitudes were analyzed. Data were evaluated using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests.

Results: A significant reduction in spike-wave frequency was observed in the group treated with 3 mg/kg pramipexole (p=0.012). Both valproate (p<0.001) and the valproate + pramipexole (p<0.001) groups exhibited marked anticonvulsant effects; however, no additive interaction between the two drugs was detected. Pramipexole at 1 mg/kg did not show a significant anticonvulsant effect.

Conclusion: Pramipexole at a dose of 3 mg/kg exerts anticonvulsant effects in a penicillin-induced epilepsy model. No additional therapeutic benefit was observed when combined with valproate. These findings suggest that dopamine D2 receptors play an important role in the regulation of epileptic activity and that the dopaminergic system may contribute to epileptogenesis.

Keywords: Dopamine, Epilepsy, Pramipexole

Sorumlu yazar: Muhammet Mustafa YILMAZ, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Tokat, muhammet.yilmaz@gop.edu.tr

Başvuru/Submitted: 11.10.2025 **Kabul/Accepted:** 02.01.2026

Cite this article as: Yılmaz MM, Timtik P, Soyuer N, Esen A, Özsoy Ş. The Effects Of Pramipexol In A Penicillin-Induced Epilepsy Model: An Experimental Study. J TOGU Heal Sci. 2026;6(1):371-379.

GİRİŞ

Epilepsi beyinde meydana gelen anormal nöron aktivitesiyle karakterize nörolojik bir bozukluktur (1). Küratif tedavisi bulunmamakla birlikte farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ile nöbet oluşumunun baskılanması, yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir (1). Epilepsi oluşum mekanizmaları karmaşık ve belirsiz olmakla birlikte inflamasyon, infeksiyon, travmatik beyin hasarı, inme, genetik bozukluklar gibi birçok nedenin epilepsi patogenezinde rol oynayabileceği ifade edilmektedir (2–4). Dopaminerjik yolağın da epileptogenezde rol oynayabileceği bilinmektedir (5). Sıçanlarda limbik epilepsi modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada epileptik nöbetlerle birlikte hipokampus bölgesinde dopamin seviyelerinde artış meydana geldiği görülmüştür (6). Dopamin nöbet eşliğini değiştirebilen bir nörotransmitterdir (4). Epilepsi alt tiplerinden bazılarında hücrelere dopamin alımı bozulmaktadır (7). Dopaminerjik yolakla ilişkili olan substansiya nigra bölgesinin uyarılmasının epileptik nöbetleri azalttığı gösterilmiştir (8). Dopamin, epilepsi ile ilişkilendirilen hipokampus nöronlarında hiperpolarizasyona neden olmaktadır (9). Substansiya nigra bölgesinin GABA ile inhibisyonunun ise absans ve klonik nöbetleri baskıladığı rapor edilmiştir (10). Literatürden elde edilen bu veriler doğrultusunda substansiya nigra bölgesi hem uyarıldığında hem de inhibe edildiğinde antikonvülsan etkilerin meydana çıktığı görülmektedir. Bu birbirine zıt etkilerin meydana gelmesinde reseptör özelinde etkilerin gerçekleşiyor olabileceği tahmin edilebilir.

D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere beş alt tipi bulunan dopamin reseptörleri D1-benzeri ve D2-benzeri reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (11). D1 ve D5 reseptörlerinden oluşan D1-benzeri reseptör grubu siklik AMP miktarını artırarak hücresel yolaklarda aktive edici özellik göstermekteyken; D2, D3 ve D4 reseptörlerinden meydana gelen D2-benzeri reseptör grubu ise hücresel yolakları inhibe edici özellikler taşımaktadır (11). Dopamin D1 ve D2 benzeri reseptörlerinin epileptik nöbetlere ilişkin etkilerinin incelendiği bir çalışmada D1 agonisti etken madde olan SKF-38393'ün prokonvülzan etkileri görülmekle beraber D1 antagonisti SCH-23390 etken maddesi uygulandığında prokonvülzan etkinin tersine döndüğü görülmüştür (12). Dopamin D2 reseptör agonisti bir etken madde olan kuinpirol, pilokarpin ile oluşturulan epilepsi modelinde nöbet başlangıcını geciktirmiştir ve diken dalga frekansını anlamlı ölçüde azaltmıştır (13). Dolayısıyla kabaca D1-benzeri reseptör aktivitesinin prokonvülzan, D2-benzeri reseptör aktivitesinin ise antikonvülzan etki gösterdiği söylenebilir.

Pramipeksol, Parkinson hastalığında güvenle kullanılan, metabolizması hızlı olup idrarla atılan, non-ergot yapıda dopaminerjik bir ilaçtır (14). Çalışmamızda amacımız dopamin D2 agonisti pramipeksolün penisilinle oluşturulan epilepsi modelinde diken dalga frekansı ve amplitüdlere etkilerini iki farklı dozda ve valproat ile etkileşimli olarak incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 35 adet wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Deneysel hayvan çalışması için yerel etik kuruldan izin alındı.(2023-HADYEK-20 numaralı proje) Hayvanlar yedişerli olmak üzere beş gruba

ayrıldı. İlk gruptaki ratlara penisilin 500 IU 2.5 µl intrakranyal (i.c.) verildi, ek bir işlem yapılmadı. İkinci gruptaki hayvanlara penisilin 500 IU (2.5 µl) i.c. verildikten 30 dk sonra pramipeksol 1 mg/kg i.p. uygulandı. Üçüncü gruba penisilin 500 IU (2.5 µl) i.c. verildikten 30 dk sonra pramipeksol 3 mg/kg i.p. uygulandı. Dördüncü grup pozitif kontrol grubuydu ve penisilin verildikten 30 dk sonra valproat 300 mg/kg dozunda i.p. olarak verildi. Beşinci grup etkileşim grubuydu ve penisilin 500 IU (2.5 µl) i.c. uygulandıktan 30 dk sonra pramipeksol 3 mg/kg i.p. ve valproat 300 mg/kg i.p. birlikte verildi.

İlaç dozları ve hayvan gruplarındaki sayılar için daha önce yapılmış çalışmalar baz alındı (15,16). Literatür taramasında 1 mg/kg dozunun çalışmalarda uygulandığı görüldüyse de biz çalışmamızda kullandığımız dozu artırarak tedavi için daha etkin bir doz oluşturabileceğimizi düşündük. Çalışmamızda 1 mg/kg ve 3 mg/kg olmak üzere her iki dozu da uygulayarak hangi dozun daha etkin olduğunu gözlemlemek istedik.

Sıçanlar elektrofizyolojik kayıt işleminden bir gün önce aç bırakıldı. Deney öncesinde sıçanlara üretan 1.25 g/kg (%25'lik çözelti) intraperitoneal (i.p.) yoldan verilerek genel anestezi sağlandı. Anestezi altında sıçanların baş kısmındaki tüyler tıraş edildi ve kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda bistüri ile açıldı. Sol sensorimotor korteks üzerindeki kas ve fasya dokuları uzaklaştırıldı, sonrasında kafatası bir tur motoru yardımıyla destrükte edilerek beyin dokusuna ulaşıldı. Sıçanlar stereotaksi cihazına sabitlendi. Elektrofizyolojik kayıt için gümüş elektrotlar kullanıldı. Kaydedilen elektrofizyolojik aktivite Bipoac MP150 veri toplama sistemi aracılığıyla bilgisayara aktarıldı. Böylelikle sıçanlardan elektrokortikogram (Ecog) kaydı alınmış oldu. Ecog kaydı Biopac yazılımı ile görüntülenerek bilgisayara kaydedildi. Deneyde Ecog aktivitesi penisilin enjeksiyonundan sonra 180 dk boyunca kaydedildi. Beyine penisilin enjeksiyonu, stereotaktik olarak bregmanın 3 mm lateraline, 2 mm posteriyoruna ve 2,5 mm ventraline bir mikroenjektör ile uygulandı. Ecog kaydı birer dakikalık dilimlere ayrıldıktan sonra her bir dakika başına düşen diken dalga sayısı ve diken dalgaların ortalama amplitüdü hesaplandı. Dakika başına düşen amplitüd ve frekans değerleri analiz edilirken, farklılıkların daha net görülebilmesi adına bazale göre yüzdelik değişimler de kıyaslandı.

Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı ile analiz edildi. İki deneye bağımsız grup olduğu için gruplar arasındaki nicel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. Kruskal Wallis testinden sonra farklılıkları belirleyebilmek için ek olarak Man Whitney-U testi yapıldı. Analizlerin sonucuna göre p değeri 0.05'in altında olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Diken dalga amplitüd değerleri kontrol grubunda görece sabit kalırken ilaç uygulanan diğer gruplarda zamanla azalma gösterdi. Tüm zaman dilimlerinin ortalamaları üzerinden

değerlendirildiğinde amplitüd değerleri kontrol grubuna kıyasla valproik asit grubunda daha az idi ($p=0,017$). (Bkz. Tablo 1.)

Diken dalga frekans değerleri tüm zaman dilimlerinin ortalamaları üzerinden incelendiğinde ise kontrol grubuna kıyasla pramipeksol (PPX) 1mg/kg grubunda anlamlı bir farklılık gözlemlenmezken ($p=0,092$); PPX 3mg/kg grubunda ($p=0,012$), valproat+PPX 3mg/kg grubunda ($p<0,001$) ve valproat grubunda ($p<0,001$) anlamlı derecede diken dalga sayısında azalma görüldü. (Bkz. Tablo 2.)

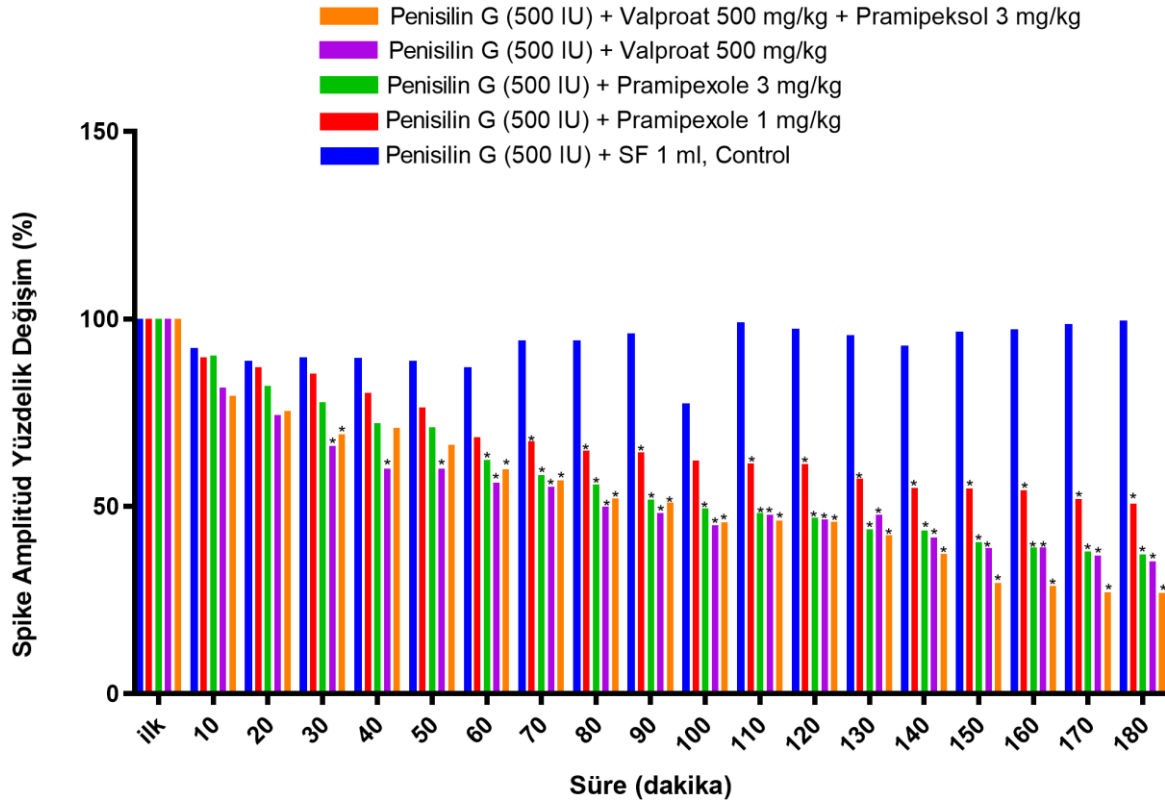
Tablo 1. İlaçlar uygulandıktan sonraki ilk, altmışıncı, yüzyirminci ve yüzsekseninci dakikalarda ölçülen amplitüdlere ve $\pm$ SEM değerleri

Gruplar	Bazal	60. dakika	120. dakika	180. dakika
Kontrol Grubu	0,0828 $\pm$ 0,0100	0,068 $\pm$ 0,0066	0,0731 $\pm$ 0,0089	0,0733 $\pm$ 0,0072
PPX 1 mg/kg	0,1274 $\pm$ 0,0136	0,0834 $\pm$ 0,0092	0,073 $\pm$ 0,0040	0,0609 $\pm$ 0,0048
PPX 3 mg/kg	0,1643 $\pm$ 0,0179	0,0944 $\pm$ 0,005	0,0704 $\pm$ 0,0029	0,0553 $\pm$ 0,0053
VPA 300 mg/kg	0,0821 $\pm$ 0,0175	0,0486 $\pm$ 0,0031	0,0413 $\pm$ 0,0053	0,0319 $\pm$ 0,0052
VPA 300 mg/kg + PPX 3 mg/kg	0,1286 $\pm$ 0,0161	0,0733 $\pm$ 0,0072	0,0577 $\pm$ 0,0089	0,0383 $\pm$ 0,0123

Tablo 2. İlaçlar uygulandıktan sonraki ilk, altmışıncı, yüzyirminci ve yüzsekseninci dakikalarda ölçülen diken dalga frekansları ve $\pm$ SEM değerleri

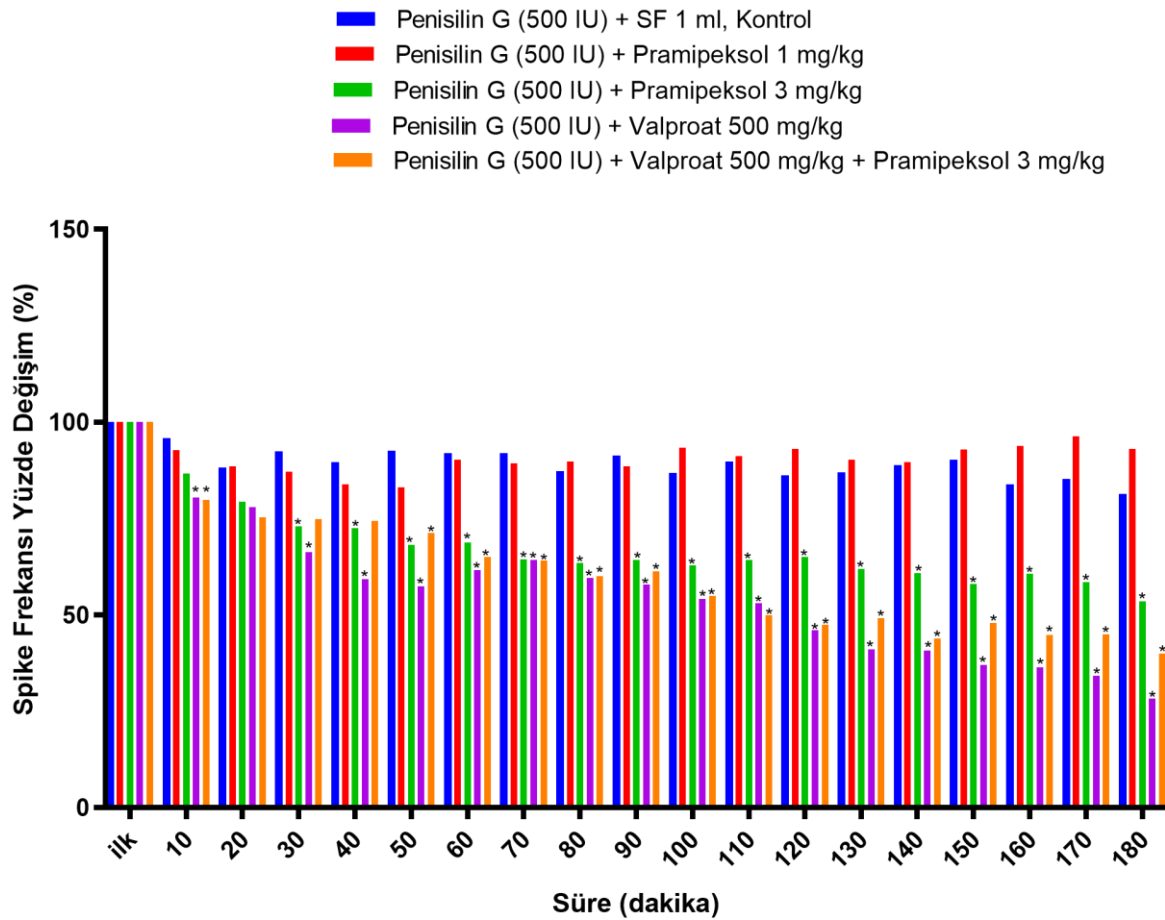
Gruplar	Bazal	60. dakika	120. dakika	180. dakika
Kontrol Grubu	139,0429 $\pm$ 6,553	127,5714 $\pm$ 7,5146	119,8571 $\pm$ 9,5179	113,5714 $\pm$ 10,2
PPX 1 mg/kg	122,3286 $\pm$ 7,9529	108,8571 $\pm$ 6,3898	111,1429 $\pm$ 5,4179	110,7143 $\pm$ 7,4024
PPX 3 mg/kg	149,6429 $\pm$ 4,2894	102,8571 $\pm$ 6,5771	97 $\pm$ 6,8173	79,8571 $\pm$ 7,0758
VPA 300 mg/kg	125,6 $\pm$ 3,6564	77,8571 $\pm$ 6,2045	57,8571 $\pm$ 5,2072	35,5714 $\pm$ 3,8474
VPA 300 mg/kg + PPX 3 mg/kg	124,8429 $\pm$ 7,4612	80,7143 $\pm$ 8,4366	59,2857 $\pm$ 5,7764	50,4286 $\pm$ 8,0618

Diken dalga amplitüdlere yüzdelik olarak kıyaslandığında; yetmişinci dakikadan itibaren genel olarak PPX 1mg/kg grubu hariç diken dalga amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubu hariç diğer ilaç uygulanan gruplar arasında elektrofizyolojik kaydın hiçbir döneminde amplitüd değerlerinde yüzdelik olarak bir farklılık bulunmuyordu ($p>0,05$).



Şekil 1. Diken dalga (Spike) amplitüdlerinin ilaç uygulandıktan sonraki yüzde değişimleri. (*: Kontrol grubuna kıyasla $p<0.05$)

Diken dalga yüzdeleri incelendiğinde, ilaçlar uygulandıktan 70 dakika sonra her dört grupta da kontrol grubuna kıyasla diken dalga frekansı bağlamında antikonvülzan etki gözlemlendi ($p<0.05$). Frekanslar yüz yirminci dakikadan itibaren değerlendirildiğinde valproat grubu ve valproat+PPX 3 mg/kg grupları, diğer gruplara kıyasla anlamlı oranda antikonvülzan etkinlik gösterirken ($p<0.05$) pramipeksolün valproat üzerine additif etkisi bulunmamaktaydı ($p>0.05$).



Şekil 2. Diken dalga (Spike) frekanslarının ilaç uygulandıktan sonraki yüzde değişimleri. (*: Kontrol grubuna kıyasla $p < 0.05$)

TARTIŞMA

Oldukça karmaşık olan ve günümüzde hala tam olarak çözümlenememiş durumda bulunan epilepsi etiyopatogeneziyle ilişkili olarak dopaminerjik yolağın etkisi, nöbetlerin inhibisyonunu ve aktivasyonunu sağlayabildiği için bu karmaşıklığa katkı sağlamaktadır (4,5). Epileptik nöbet aktivitesi ile beyinde GABA ve dopamin seviyeleri birlikte artış göstermektedir (6). Bununla beraber, dopaminerjik yolağın önemli bir bölgesi olan substansiya nigra bölgesinde GABA ile sağlanan inhibisyon, antikonvülzan etki sağlamaktadır (10). Dolayısıyla GABA ve dopamin etkileşimlerinin epileptik nöbet üzerine etkileri birbirinden bağımsız, farklı mekanizmalar üzerinden de gerçekleşmektedir. Dopamin, CA1 bölgesindeki hipokampus nöronlarında membran potansiyelini düşürmekte ve ard-hiperpolarizasyonu uzatmaktadır, dolayısıyla dopaminin epileptik aktiviteyi azaltabileceği ifade edilmektedir (9). Dopaminin antikonvülzan etkinliğinin reseptör düzeyinde incelenmesi sonucunda, D2 benzeri dopamin reseptörü uyarıldığında antikonvülzan etki görüldüğü daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Literatür bilgileri doğrultusunda, çalışmamızda kullandığımız D2 agonisti pramipeksolün teorik olarak antikonvülzan etki göstermesi beklenmekteydi. Bulgularımızda pramipeksol 3 mg/kg dozunda kullanıldığında antikonvülzan etki sağlanarak

hipotezimiz doğrulandı. Literatürde pramipeksolün sıçanlarda 1 mg/kg dozunda kullanıldığı görüldüğünden (16) çalışmamızda pramipeksol 1 mg/kg dozunda da kullanıldı. Bununla beraber pramipeksol; diken dalga yüzde frekans değişimlerinde beklenen antikonvülzan etkiyi 1 mg/kg dozunda göstermedi ve ek olarak 3 mg/kg doz uyguladığımız başka bir deney grubu oluşturmuş olmamız, sonuçlarımızın tutarlılığı açısından çalışmamıza katkı sağladı. Çalışmamızda valproat beklendiği gibi antikonvülzan etki gösterdi ancak valproat ile pramipeksolün etkileşim grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir additif etki gözlemlenmedi. Dopamin ve valproik asit, sadece dopaminerjik sistem ya da sadece sodyum kanalları üzerinden etki göstermemekle birlikte; ERK (Extracellular signal regulated kinases) yolağı, mTOR (Mammalian target of rapamycin) yolağı gibi farklı sinyal yolları ve reseptörler üzerinden de etki gösterebilmektedir (17,18). Çalışmamız GABAerjik yolak üzerinden etki gösteren penisilin modeli ile gerçekleştirildiği için, ilaç etkileşiminde additif etkinin gerçekleşmeme nedenini tam olarak açıklayacak düzeyde değildir. Additif etkilerin meydana gelmemesinin nedeni farklı sinyal yolları üzerinden gerçekleşebilecek olası etkileşimler olabileceğinden, bu olası etkileşimlerin aydınlatılması için daha geniş kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda sadece bir model ile epilepsinin araştırılması, biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerin çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

Teşekkür; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimine teşekkür ederiz.

Finansal Destek; bu çalışma T.C. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2023-A1-02 çağrı kodlu 37532 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması; yoktur.

Etik Onay; çalışmamız için etik kurul izni alınmıştır (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan deneyleri Yerel Etik kurulu, 15/11/2023 tarih ve 2023-HADYEK-20 numaralı proje).

Aydınlatılmış Onam; gerekli olmamıştır.

Yazar Katkıları; Öğr. Gör. Dr. Muhammet Mustafa YILMAZ: Makale yazımı, deney planı, canlı hayvanlar üzerinde deneylerin gerçekleştirilmesi.

Petek TİMTİK: Makale yazımı, projenin yürütülmesi, deney planlanması, deneylerin gerçekleştirilmesi.

Nisa SOYUER: Makale yazımı, deney planlanması, deneylerin gerçekleştirilmesi.

Aleyna ESEN: Makale yazımı, deney planlanması, deneylerin gerçekleştirilmesi.

Doç.Dr. Şeyma ÖZSOY: İstatistiksel analizlerin yapılması.

Açıklamalar; çalışmamız daha öncesinde herhangi bir kongrede sözlü bildiri olarak sunulmamıştır.

KAYNAKÇA

1. Luo, H., Ding, X., Zhang, J., & Xiao, N. (2025). Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions on anxiety, depression, and quality of life in patients with epilepsy: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1624276. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1624276>
2. Klein, P., Dingledine, R., Aronica, E., Bernard, C., Blümcke, I., Boison, D., Brodie, M. J., Brooks-Kayal, A. R., Engel Jr, J., Forcelli, P. A., Hirsch, L. J., Kaminski, R. M., Klitgaard, H., Kobow, K., Lowenstein, D. H., Pearl, P. L., Pitkänen, A., Puhakka, N., Rogawski, M. A., ... Löscher, W. (2018). Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*, 59(1), 37-66. <https://doi.org/10.1111/epi.13965>
3. Mukhtar, I. (2020). Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure*, 82, 65-79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.015>
4. Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. *Synapse (New York, N.Y.)*, 22(2), 159-194. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199602\)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C)
5. Bozzi, Y., & Borrelli, E. (2013). The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00157>
6. Meurs, A., Clinckers, R., Ebinger, G., Michotte, Y., & Smolders, I. (2008). Seizure activity and changes in hippocampal extracellular glutamate, GABA, dopamine and serotonin. *Epilepsy Research*, 78(1), 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.10.007>
7. Ciumas, C., Wahlin, T.-B. R., Espino, C., & Savic, I. (2010). The dopamine system in idiopathic generalized epilepsies: Identification of syndrome-related changes. *NeuroImage*, 51(2), 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.051>
8. Sabatino, M., Ferraro, G., Vella, N., & La Grutta, V. (1990). Nigral influence on focal epilepsy. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 20(3), 189-201. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(05\)80154-6](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80154-6)
9. Suppes, T., Kriegstein, A. R., & Prince, D. A. (1985). The influence of dopamine on epileptiform burst activity in hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, 326(2), 273-280. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90036-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90036-8)
10. Deransart, C., Lê-Pham, B.-T., Hirsch, E., Marescaux, C., & Depaulis, A. (2001). Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: Evidence for seizure specificity of the nigral control. *Neuroscience*, 105(1), 203-211. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00165-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00165-8)
11. Martel, J. C., & Gatti McArthur, S. (2020). Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01003>
12. Turski, W. A., Cavalheiro, E. A., Ikonomidou, C., Bortolotto, Z. A., Klockgether, T., & Turski, L. (1990). Dopamine control of seizure propagation: Intranigral dopamine D1 agonist SKF-38393 enhances susceptibility of seizures. *Synapse*, 5(2), 113-119. <https://doi.org/10.1002/syn.890050205>
13. Wang, H., Zhao, Y., Zhang, D., Li, J., Yang, K., Yang, J., & Li, B. (2024). Neuroprotective effects of quinpirole on lithium chloride pilocarpine-induced epilepsy in rats and its underlying mechanisms. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01694-x>
14. Wilson, S. M., Wurst, M. G., Whatley, M. F., & Daniels, R. N. (2020). Classics in Chemical Neuroscience: Pramipexole. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(17), 2506-2512. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00332>
15. Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Gaziosmanpasa University, Faculty of Health Science, Tokat, Turkey, Kasap Acungil, Z., Nacar, T., & Department of Physiology, Yuksek Ihtisas University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. (2022). Effect of Resveratrol on a Penicillin-Induced Epilepsy Model in Rats. *Archives of Epilepsy*, 28(2), 78-84. <https://doi.org/10.54614/ArchEpilepsy.2022.18291>
16. Lorenc-Koci, E., & Wolfarth, S. (1999). Efficacy of pramipexole, a new dopamine receptor agonist, to relieve the parkinsonian-like muscle rigidity in rats. *European Journal of Pharmacology*, 385(1), 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00704-91](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00704-91).

17. Du Q, Chen Z, Feng Z, Li Y, Xu L, Lin Y, vd. Valproic acid promotes transcriptional activation of Drd2 by mediating histone acetylation to inhibit the mTOR–Pttg1 signaling axis and exerts anti-PitNETs activity. *Phytomedicine*. 141:156707.
18. Litvinova SA, Voronina TA, Kondrakhin EA, Gaydukov IO, Davletshin AI, Vasileva EV, vd. ERK1/2 kinases and dopamine D2 receptors participate in the anticonvulsant effects of a new derivative of benzoylpyridine oxime and valproic acid. *Eur J Pharmacol*. 903:174150.