

Deneysel Epilepsi Hayvan Modelinde 9-Fenantrol'ün Beyin Elektriksel Aktivitesine Etkisine İlişkin Pilot Çalışma

Pilot Study on the Effect of 9-phenanthrol on Brain Electrical Activity in an Experimental Epilepsy Animal Model

Muhammet Mustafa Yılmaz , Mehmet Akif Düzenli 

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Epilepsi nöbetlerle meydana gelen, dünyada milyonlarca kişinin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar birçok vakada tam bir başarı sağlayamamakta, ilaçların yan etkileri ilaç kullanımını sınırlandırabilmektedir. Bu nedenlerle yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi elzemdir. Epilepsi hastalığına ilişkin çalışmalarda son zamanlarda TRP kanalları dikkat çekmektedir. TRPM4 kanalı, hücre zarında bulunan bir katyon kanalıdır. Beyin, omurilik gibi vücut bölümlerinde tespit edilen TRPM4 kanalı, 9-Fenantrol tarafından inhibe edilmektedir. Çalışmamızda 9-Fenantrol uygulamasının TRPM4 kanal inhibisyonu ile sinir hücrelerinde uyarılabilirliği azaltabileceği, dolayısıyla antikonvülzan etkinlik meydana gelebileceği düşünüldü. 9-Fenantrol'ün deney hayvanları üzerinde sistemik kullanımına ilişkin çok az sayıda makale bulunduğu için az sayıda hayvanla pilot çalışma yapılması uygun görüldü.

Materyal ve metod: Çalışmamızda penisilinle deneysel epilepsi modeli oluşturuldu ve 9-Fenantrol'ün beyin elektriksel aktivitesi üzerine etkileri elektrokortikografi (ECoG) kayıtları ile gözlemlendi. 9-Fenantrol'ün epileptik nöbet aktivitesinde amplitüd ve frekans üzerine olan etkileri sayısal verilere dönüştürüldü, elde edilen bu veriler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Bulgularımız 9-Fenantrol'ün uygulama sonrasında 150. dakikadan itibaren antikonvülzan etki sağladığını gösterdi ($p=0,02$). Ayrıca diken dalgaların bir dakikadaki ortalama amplitüd değerleri kıyaslandığında da 150. dakikada diken dalga amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma meydana geldi ($p=0,005$).

Sonuç: Literatürde yapılan çalışmalar ile elde ettiğimiz bulgular uyumluluk göstermektedir. TRPM4 kanalı inhibe edildiğinde antikonvülzan etkiler görülmekle beraber epileptik nöbetle meydana gelen hasarlar azaltılabilmektedir. Sonuç olarak TRPM4 kanalının epilepsi tedavisinde yeni bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 9-Fenantrol, Elektrofiziyojji, Epilepsi, TRPM4

Abstract

Background: Epilepsy is a chronic disorder characterized by recurrent seizures, affecting millions of people worldwide. The drugs used in its treatment often fail to achieve complete success in many cases, and their side effects can limit their use. For these reasons, developing new therapeutic strategies is essential. In recent studies on epilepsy, TRP channels have attracted increasing attention. The TRPM4 channel is a cation channel located in the cell membrane. It has been detected in various parts of the body, such as the brain and spinal cord, and is inhibited by 9-Phenanthrol. In our study, it was hypothesized that inhibition of the TRPM4 channel by 9-Phenanthrol might reduce neuronal excitability, thereby producing an anticonvulsant effect. Since there are only a few studies investigating the systemic use of 9-Phenanthrol in experimental animals, it was considered appropriate to conduct a pilot study with a small number of animals.

Materials and Methods: In our research, an experimental epilepsy model was induced using penicillin, and the effects of 9-Phenanthrol on brain electrical activity were observed through electrocorticography (ECoG) recordings. The effects of 9-Phenanthrol on the amplitude and frequency of epileptic seizure activity were quantified, and the obtained data were statistically analyzed.

Results: Our findings demonstrated that 9-Phenanthrol exhibited anticonvulsant effects starting from the 150th minute after administration ($p=0,02$). Furthermore, when the mean amplitude values of spike waves per minute were compared, a statistically significant reduction in spike wave amplitudes was observed in the 150th minute ($p=0,005$).

Conclusions: Our findings are consistent with those reported in the literature. Inhibition of the TRPM4 channel has been shown to produce anticonvulsant effects and to reduce the neuronal damage caused by epileptic seizures. In conclusion, the TRPM4 channel may represent a novel therapeutic target in the treatment of epilepsy.

Keywords: 9-Phenanthrol, Electrophysiology, Epilepsy, TRPM4

Sorumlu Yazar: Mehmet Mustafa Yılmaz, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

E-posta: muhammet.yilmaz@gop.edu.tr / **ORCID ID:** 0000-0001-5935-0644

Geliş Tarihi: 12.11.2025 / **Kabul Tarihi:** 09.01.2026

Nasıl Atf Yapılır?: Yılmaz MM, Düzenli MA. Deneysel Epilepsi Hayvan Modelinde 9-Fenantrol'ün Beyin Elektriksel Aktivitesine Etkisine İlişkin Pilot Çalışma. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2026;23(1):x-x. DOI: 10.35440/hutfd.1822467.



Giriş

Epilepsi spontan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır (1). Epilepsi dünyada yetmiş milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (2). Epilepsi tedavi edilmediğinde morbidite, engellilik hatta mortalite ile sonuçlanabilmekle beraber çeşitli tedavi seçenekleri ile bu riskler azaltılabilmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar ile tedavi hedefleri yüzde elli oranda gerçekleştirilebilmektedir (3). İlaç tedavisine dirençli refrakter vakaların oranı yapılan çalışmalara göre %11 ile %51 arası değişmektedir (4). İlaça dirençli vakaların varlığı, tedavide kullanılan ilaçların yan etki profilleri gibi nedenler epilepsi tedavisinde yeni ilaç geliştirme çabalarını canlı tutmaktadır. Epilepsi çalışmalarında son zamanlarda Transient receptor potential (TRP) kanalları dikkat çekmektedir. TRP kanalları çevresel değişikliklere ve uyarılara duyarlı katyon kanalı süper ailesi olarak bilinmektedir ve TRPC, TRPM, TRPV gibi alt aileleri bulunmaktadır (5). TRPM4, hücre zarında yerleşik, seçici olmayan bir katyon kanalıdır (6). TRPM4 kanalları çeşitli memeli türlerinde adrenal bez, mesane, beyin, endotel, kalp, karaciğer, pankreas gibi birçok dokuda bulunmaktadır (7). TRPM4 kanalları beyin arter düz kaslarında eksitasyon ve kasılma fonksiyonu ile ilişkilidir (8,9). TRPM4 kanalları sinir sisteminde geniş alanlarda eksprese olmaktadır. İnsanlarda spinal kordda, beyinde, beyincikte tespit edilen TRPM4 kanalları, fare ve sıçanlarda yine beyin bölgelerinde tespit edilmiştir (10-12). 9-Fenantrol, polisiklik aromatik hidrokarbon kaynaklı benzokinolizinyum derivativesi bir bileşiktir ve toksik etkileri olabilmektedir (13). 9-Fenantrol TRPM4 kanalını tersinir bloke etmektedir (14).

Çalışmamızda amacımız sıçanlarda penisilinle oluşturulan epilepsi modeli üzerinde TRPM4 kanal inhibitörü 9-Fenantrol'ün nöbet aktivitesi üzerine etkilerini incelemek idi. Katyon kanalı olan TRPM4 bloke edildiğinde, pozitif yüklü iyonların hücre dışından hücre içine doğru akışının engellenmesiyle hücrenin uyarılma düzeyinin azalabileceği varsayımından yola çıkarak, 9-Fenantrol uygulamasıyla antikonvülzan etki sağlanabileceği öngörüldü. Bu amaç ve hipotez doğrultusunda TRPM4 kanal inhibisyonunun epileptik nöbetler üzerine olan etkileri gözlemlendi. Pilot çalışma yapılmasının nedeni literatürde 9-Fenantrol'ün sıçanlarda in vivo şartlarda sistemik kullanımına ilişkin yeterli sayıda yayın bulunmaması idi. Bu bağlamda, çalışmamız TRPM4 kanallarının epileptik nöbetlerin patofizyolojisindeki potansiyel tedavi rollerini keşfederek yeni terapötik hedeflerin önünü açmayı planlamaktaydı.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza beş adet erkek Wistar Albino sıçan dahil edildi. Deney hayvanlarının standart barınma koşullarında 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, serbest su ve yem erişimi ile bakımları sağlandı. Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan karar no: 2024 HADYK-10, tarih: 12.06.2024 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Deney protokolümüzün temelini, sıçan beyinde epileptiform aktiviteyi tetiklemek ve ardından bu aktivite üzerindeki potansiyel etkileri gözlemek oluşturdu. İlk adım olarak sıçanlardan birkaç dakika boyunca bazal elektrokortikogram kayıtları alındı, sonrasında sol sensörimotor korteks bölgesinden beyne doğrudan intrakraniyal (i.c.) 500 IU Penisilin enjeksiyonu yapılarak nöbet benzeri deşarjlar başlatıldı (15). Bu tetiklemeyi izleyen 30 dakikalık bir bekleme süresinin ardından, test edilecek olan 9-Fenantrol molekülü, dimetilsülfoksit (DMSO) içinde 20mg/ml olacak şekilde çözülerek karın boşluğuna intraperitoneal (i.p.) yoldan 1 mg/kg dozunda uygulandı. 9-Fenantrol için, Piao ve ark.'nın (16) yapmış olduğu çalışmanın in vivo kısmında uygulanan 1 mg/kg dozunun çalışmamızda kullanılması uygun görüldü.

Elektrofizyolojik verilerin toplanabilmesi için deneklere cerrahi bir hazırlık süreci uygulandı. Üretan anestezisi (1,25 g/kg, i.p.) uygulanan hayvanlar, kafa derisine yapılan bir kesi ile sol sensörimotor korteks üzerindeki kafatası kemiği ortaya çıkarılarak stereotaksik cihaza sabitlendi. Kraniotomi bu kemiğin dikkatlice bir tur motoruyla inceltilip kaldırılmasıyla gerçekleştirildi.

Beynin elektriksel aktivitesinin kaydı (ECOG), Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Beyin dokusunun kurumasını, vücut ısısının düşmesini ve aynı zamanda elektriksel gürültüyü (artefakt) en aza indirmek amacıyla cerrahi alan 37°C'lik sıvı vazelin ile perfüze edildi. Korteksten Ag/AgCl elektrotlar aracılığıyla alınan ham elektriksel sinyaller, önce bir amplifikatörde (EEG150B) güçlendirildi, ardından Bipoac MP150 veri toplama sistemi ile dijital formata çevrilerek bilgisayara aktarıldı. Bu süreç "Data Acquisition Systems" (Biopac) yazılımı ile yönetildi ve penisilin enjeksiyonundan sonra toplam 180 dakika boyunca kayıt alındı.

Ham ECOG kayıtları, anlamlı sayısal verilere dönüştürülmek üzere bir dizi işlemle geçirildi. Toplam kayıt süresi, yazılım aracılığıyla birer dakikalık dilimlere ayrıldı. Her bir dilim için epileptiform aktivitenin iki temel göstergesi olan diken dalga sayısı ve bu diken dalgaların ortalama genliği (amplitüdü) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen sayısal verilerin analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Denek sayımızın azlığı, istatistiksel analiz için non-parametrik bir yöntem olan Friedmann testinin seçilmesini

gerektirdi. Yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak normalize edilmiş p değerlerinin 0,05'in altında çıkması durumu istatistiksel yönden anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda penisilin modelinde meydana gelen diken dalgaların birer dakikalık zaman dilimlerinde meydana gelen

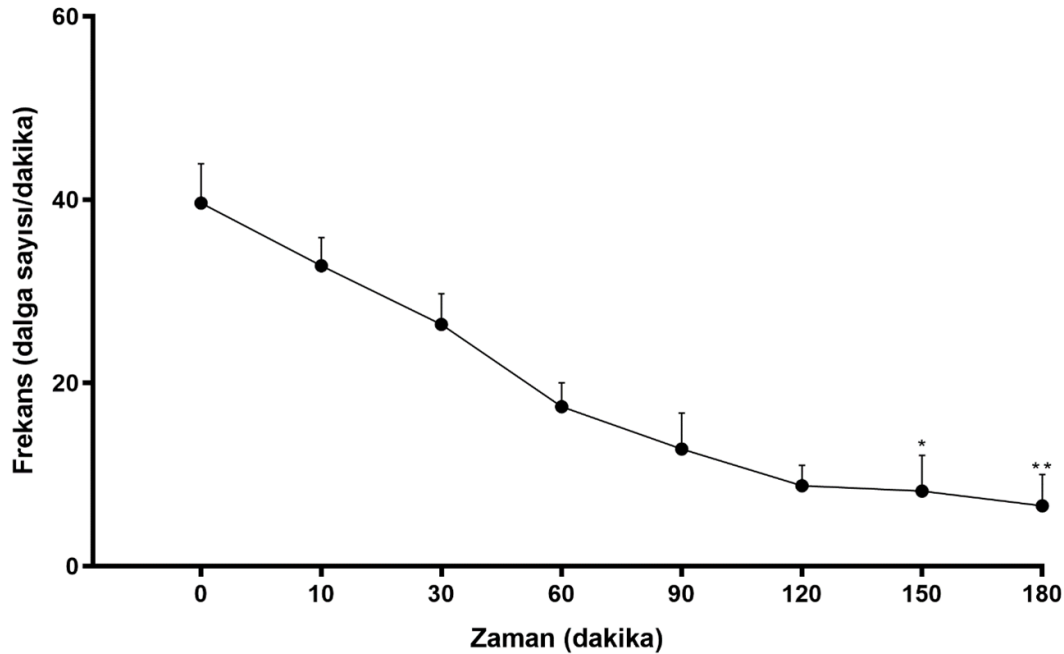
frekans ve ortalama amplitüd değerleri ölçüldü. 9-Fenantrol etken maddesi verilmeden önceki 10 dakikalık kısmın ortalaması ile 9-Fenantrol verildikten sonraki 10., 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dakikalarda birer dakika boyunca ölçülen frekans ve ortalama amplitüd değerleri kıyaslandı. Böylelikle veriler başlangıç değerleriyle tek tek kıyaslanmış oldu. Belirli zamanlardaki dakika frekans ve ortalama amplitüd değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 9-Fenantrol uygulandıktan sonra 10., 30., 60., 120. ve 180. dakikalardaki diken dalga sayıları ve amplitüdüleri

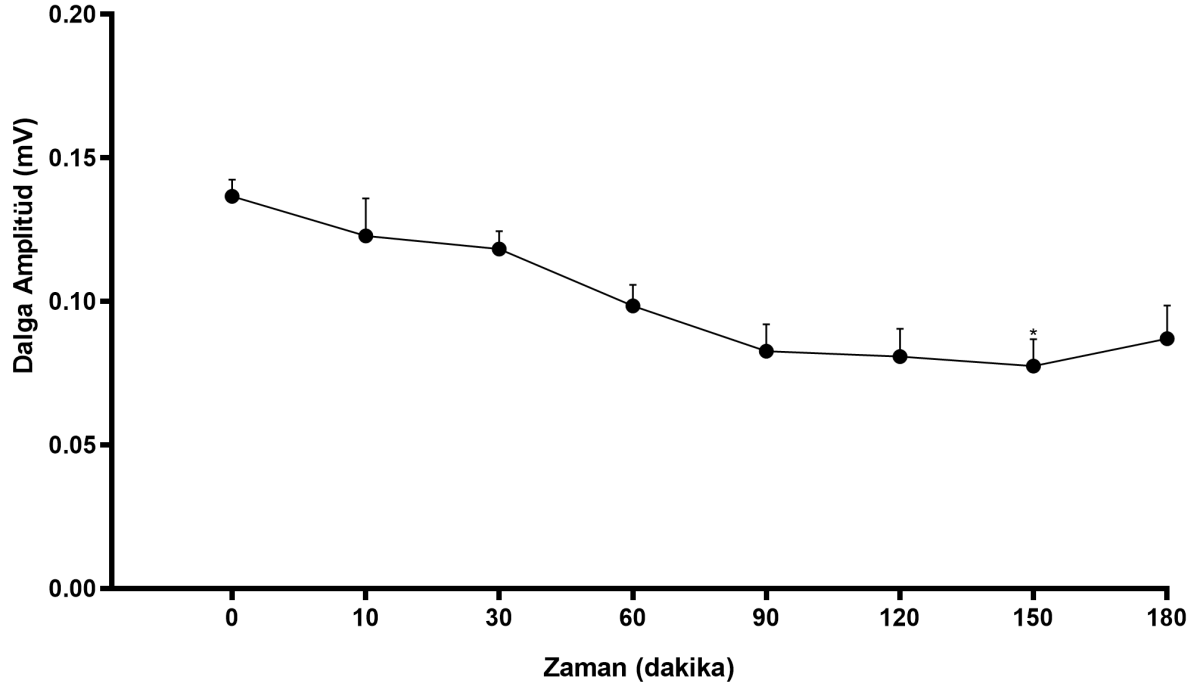
Dakika	10	30	60	120	180
Frekans	32,8±3,056	26,4±3,356	17,4±2,619	8,8±2,223	6,6±3,415
Amplitüd	0,1228±0,013	0,1182±0,006	0,0984±0,007	0,0808±0,010	0,087±0,012

Bulgularımıza göre 9-Fenantrol uygulandıktan sonraki 150. dakikada (p=0,02) ve 180. dakikada (p=0,005) frekans değeri başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı ve antikonvülzan etki görüldü (Şekil 1). Diken dalgaların bir dakikadaki ortalama amplitüd değerleri kıyaslandığında ise zaman skalasında başlangıç değerlerine göre 150. dakikada (p=0,005) istatistiksel

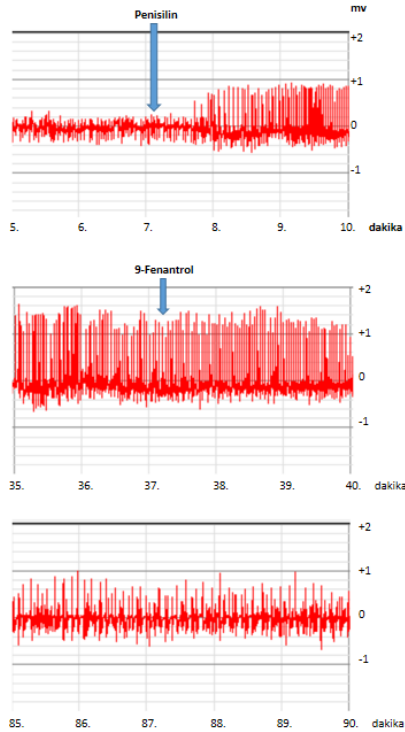
olarak anlamlı ölçüde bir azalma meydana geldi (Şekil 2). Çalışmadan elde edilen elektrokortikogram kayıtlarından birinin sunulduğu Şekil 3'te, penisilin uygulamasından sonra meydana gelen diken dalgalar ve 9-Fenantrol uygulamasıyla elde edilen antikonvülzan etki görülmektedir.



Şekil 1. 9-Fenantrol uygulandıktan sonra zaman skalasındaki 10., 30., 60., 90., 120., 150. Ve 180.dakikalardaki diken dalga frekansları görülmektedir. Veriler başlangıç değerleriyle kıyaslanmış, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar gözlemlenmiştir (*: p<0,05; **: p<0,01)



Şekil 2. 9-Fenanthrol uygulandıktan sonra zaman skalasındaki 10., 30., 60., 90., 120., 150. Ve 180. dakikalardaki ortalama diken dalga amplitüdleri görülmektedir. Veriler başlangıç değerleriyle kıyaslanmış, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlenmiştir (*: $p<0,01$)



Şekil 3. Elektrokortikogram kaydında penisilin uygulaması, 9-Fenanthrol uygulaması ve sonrasındaki durum görülmektedir

Tartışma

Epilepsi hastalığında mevcut tedaviler tam bir kür sağlayamamaktadır ve yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. TRPM4 kanalları memelilerde beyin, endotel, kalp gibi dokularda bulunan seçici olmayan bir katyon kanalıdır ve 9-Fenanthrol bu kanalı bloke eder (6,7,14). 2023 yılında yapılan bir çalışmada Mundrucz ve ark. (17), fare hilar yosunsu hücrelerinde TRPM4 kanalının antikonvülzan özellik gösterebileceğini kainik asit ile oluşturulan temporal lob epilepsi modeli ile kanıtlamışlardır. Çalışmada 9-Fenanthrol uygulamasının nöronlarda ateşleme frekansını azalttığı yama kenetleme yöntemiyle gözlemlenmiştir, ayrıca TRPM4 aktivitesi ekarte edilen farelerde (*Trpm4*–/–) nöron kaybının daha az olduğu görülmüştür (17). Bu bulgular çalışma hipotezimizi destekler nitelikte olmakla beraber çalışma sonuçlarımız hipotezimizi doğrulayarak, 9-Fenanthrol uygulamasıyla antikonvülzan etkinlik sağlanmıştır. Yang ve ark.'na (18) göre göre TRPM4 kanalı astrositik kalsiyum sinyal yollarında temel roller üstlenerek epilepsiyle ilişkili beyin ödemi, kognitif fonksiyon bozukluğu gibi hasarları azaltmak için tedavi hedef olarak görülebilir. Bulgularımız bu çalışmayla da uyumlu veriler sunmakla beraber, bu çalışmada spesifik olmayan

TRPM4 kanal blokleri kullanıldığından, bizim yapmış olduğumuz çalışma TRPM4 kanalının epileptik nöbetler üzerindeki etkilerini daha net göstermektedir. Yine 2025 yılında yayınlanan güncel bir çalışmaya göre kainik asit ile oluşturulan epilepsi modelinde yeni bir TRPM4 blokleri ilaç olan meklofenamat uygulandığında nöbet frekansının ve süresinin azaldığı gösterilmiştir (19). Yeni bir TRPM4 blokleri ilaç ile antikonvüzan etki görülmüş olması, bu etkinin TRPM4 kanal blokajı ile gerçekleşmesi ve yama kenetleme çalışmalarının nöronal ateşleme dinamiklerini etkiliyor olması (19); TRPM4 kanalının tedavi hedefi olma potansiyelini vurgulayarak hipotezimizi doğrular niteliktedir. TRPM4 inhibisyonu ile antikonvülan etkinliğin görülmesi ise bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız pilot çalışma düzeyinde, kısıtlı sayıda hayvan ile gerçekleştirildiğinden 9-Fenantrol'ün antikonvülan etkinliğinin ve TRPM4 kanalının epilepsi hastalığında tedavi potansiyelinin netlik kazanması için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Araştırmamızın pilot çalışma düzeyinde yapılmasının nedeni literatürde 9-Fenantrol'ün sıçanlarda in vivo şartlarda sistemik kullanımına ilişkin az sayıda yayın bulunması idi. Sadece beş adet hayvan ile yapmış olduğumuz bu çalışmada zamana bağlı veriler başlangıç değerleri ile kıyaslanmıştır. Bu durumun istatistiksel açıdan, farklı gruplarla gerçekleştirilecek ve kontrol grubu ile tedavi grubunun kıyaslanacağı elektrofizyolojik çalışmalardan daha zayıf veriler sağladığı düşünüldüğünde geniş kapsamlı çalışmaların önemi anlaşılmaktadır. Ayrıca çalışmamızda sadece elektrofizyolojik açıdan değerlendirmenin yapılmış olması, histolojik ve biyokimyasal analizler gibi ek analizlerin gerçekleştirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlamalarını oluşturmakla beraber, bulgularımız ileride yapılabilecek araştırmalara temel oluşturma potansiyeline sahip bilgiler sağlamaktadır. Her ne kadar zayıf yönleri bulunsun da çalışmamızın esas önemi keşifsel bir nitelik taşımasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, TRPM4 kanalı epilepsi tedavisinde yeni bir terapötik hedef olmaya aday gösterilebilir. Pilot çalışma seviyesinde gerçekleştirilen bu araştırma, 9-Fenantrol'ün epileptik nöbetlerde antikonvülan etkinliğinin olabileceğini göstermekle beraber yeni araştırmalara kapı aralamıştır. Bu alanda daha önce yapılan çalışmalar ile gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgular birlikte değerlendirildiğinde, TRPM4 kanal inhibisyonunun antikonvülan etkiler sağlayabileceği ve epileptik nöbetin verdiği hasarları azaltıcı etkiler sağlayabileceği anlaşılmaktadır.

* Bu çalışma 2. Uluslararası 21. Yüzyılda Sağlık Bilimleri Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Onam: Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan karar no: 2024 HADYEK-10, tarih: 12.06.2024 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.M.Y, M.A.D.

Literatür Tarama: M.M.Y, M.A.D.

Tasarım: M.M.Y, M.A.D.

Veri toplama: M.M.Y, M.A.D.

Analiz ve yorum: M.M.Y, M.A.D.

Makale yazımı: M.M.Y, M.A.D.

Eleştirel incelenmesi: M.M.Y, M.A.D.

Çıkar Çatışması: Yazar(lar), çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A 1919B012428262 başvuru numaralı proje kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2015;17(3):243-53.
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):689-701.
3. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Semin Neurol*. 2018;38(02):191-9.
4. Bartolini E, Ferrari AR, Lattanzi S, Pradella S, Zaccara G. Drug-resistant epilepsy at the age extremes: Disentangling the underlying etiology. *Epilepsy Behav*. 2022;132:108739.
5. Wang R, Tu S, Zhang J, Shao A. Roles of TRP Channels in Neurological Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:e7289194.
6. Launay P, Fleig A, Perraud AL, Scharenberg AM, Penner R, Kinet JP. TRPM4 Is a Ca²⁺-Activated Nonselective Cation Channel Mediating Cell Membrane Depolarization. *Cell*. 2002;109(3):397-407.
7. Mathar I, Jacobs G, Kecskes M, Menigoz A, Philippaert K, Vennekens R. TRPM4. In: Nilius B, Flockerzi V, editors. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels: Volume I* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cited 2024 May 17]. p. 461-87. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_18
8. Brayden JE, Earley S, Nelson MT, Reading S. TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL (TRP) CHANNELS, VASCULAR TONE AND AUTOREGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(9):1116-20.
9. Earley S, Waldron BJ, Brayden JE. Critical Role for Transient Receptor Potential Channel TRPM4 in Myogenic Constriction of Cerebral Arteries. *Circ Res*. 2004;95(9):922-9.
10. Malhotra S, Castilló J, Negrotto L, Merino-Zamorano C, Montaner J, Vidal-Jordana A, et al. TRPM4 mRNA expression levels in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2013;261(1-2):146-8.
11. Schattling B, Steinbach K, Thies E, Kruse M, Menigoz A, Ufer F, et al. TRPM4 cation channel mediates axonal and neuronal degeneration in

- experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med.* 2012;18(12):1805-11.
12. Yoo JC, Yarishkin OV, Hwang EM, Kim E, Kim DG, Park N, et al. Cloning and characterization of rat transient receptor potential-melastatin 4 (TRPM4). *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;391(1):806-11.
 13. Guinamard R, Hof T, Del Negro CA. The TRPM4 channel inhibitor 9-phenanthrol. *Br J Pharmacol.* 2014;171(7):1600-13.
 14. Grand T, Demion M, Norez C, Mettey Y, Launay P, Becq F, et al. 9-Phenanthrol inhibits human TRPM4 but not TRPM5 cationic channels. *Br J Pharmacol.* 2008;153(8):1697-705.
 15. Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Gaziosmanpasa University, Faculty of Health Science, Tokat, Turkey, Kasap Acungil Z, Nacar T, Department of Physiology, Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. Effect of Resveratrol on a Penicillin-Induced Epilepsy Model in Rats. *Arch Epilepsy.* 2022;28(2):78-84.
 16. Piao H, Takahashi K, Yamaguchi Y, Wang C, Liu K, Naruse K. Transient Receptor Potential Melastatin-4 Is Involved in Hypoxia-Reoxygenation Injury in the Cardiomyocytes. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0121703.
 17. Mundrucz L, Kecskés A, Henn-Mike N, Kóbor P, Buzás P, Vennekens R, et al. TRPM4 regulates hilar mossy cell loss in temporal lobe epilepsy. *BMC Biol.* 2023;21:96.
 18. Yang T, Lin Z, Yu M, Li Y, Chen J, Liu Y, et al. SUR1-TRPM4 Regulates Aquaporin-4 Subcellular Localization by Astrocytic Endfeet Calcium Signals Following Status Epilepticus. *Glia.* 2025;73(10):2057-76.
 19. Kövesdi E, Mundrucz L, Gyéresi A, Deák M, Gaszner B, Pironet A, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug meclofenamate mitigates kainic acid-induced seizures via TRPM4 inhibition. *Brain Commun.* 2025;7(3):fcaf229.