



SEROTONİN ve EPİLEPSİDE ROLÜ
SEROTONIN AND ROLE IN EPILEPSY

Mehmet TAŞKIRAN

¹Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kayseri

ÖZ

Serotonin (5-HT), merkezi ve periferik sinir sistemindeki birçok fizyolojik rolünün yanı sıra epilepsi üzerinde de önemli rollere sahiptir. Şimdiye kadar 5-HT₁-5-HT₇ olmak üzere serotonine ait yedi reseptör tipi ve bunların alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlere ilave olarak serotonerjik nörotransmisyonunda görev alan ve sinir sonlanmalarından serotoninin geri alınımından sorumlu olan serotonin geri alım taşıyıcı proteinleri de bulunmaktadır.

Genel olarak, serotonin öncülü 5-hidroksitriptofan ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı serotonin seviyelerini yükselten ajanlar ile serotonin reseptör agonistleri hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskılamaktadır. Aksine beyinde 5-HT'nin uzaklaştırılması veya reseptör antagonistlerinin uygulanması ise odyojenik, kimyasal ve elektrikle uyarılan epilepsi modellerinde nöbet eşik değerini düşürdüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörleri ve serotonin geri alım inhibitörleri üzerine odaklanılmıştır. Elde edilen bulgular bu reseptörlerin hem epileptogenezde hem de epileptiform aktivitenin sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

ABSTRACT

Serotonin (5-HT), has important roles in epilepsy as well as its many physiological roles in the central and peripheral nervous systems. By now, seven serotonin receptor types, 5-HT₁-5-HT₇, and their subtypes have been identified. In addition to these receptors, there are serotonin reuptake transporter proteins, involved in serotonergic neurotransmission and responsible for serotonin reuptake from nerve endings.

In general, chemical agents such as serotonin precursors, 5-hydroxytryptophan, and serotonin reuptake inhibitors that increase extracellular serotonin levels and serotonin receptor agonists suppress both focal and generalized seizures. On the other hand, depletion of 5-HT or receptor antagonists reduces the threshold of seizures in audio genic, chemical and electrical induced epilepsy models.

Studies have especially focused on the 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors and serotonin reuptake inhibitors. The results showed that these receptors have important roles in both epileptogenesis and epileptiform activity.

Anahtar kelimeler: Serotonin, deneysel epilepsi modelleri, 5-HT reseptörleri

Keywords: Serotonin, experimental epilepsy models, 5-HT receptors.

Makale Geliş Tarihi : 24.01.2019
Makale Kabul Tarihi: 18.09.2019

Corresponding Author: Dr.Mehmet TAŞKIRAN,
Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, 38039
Kayseri.
Tel.: +90 352 207 6666; 33064
E-mail: mtaskiran@erciyes.edu.tr
Faks: +90 352 437 4933

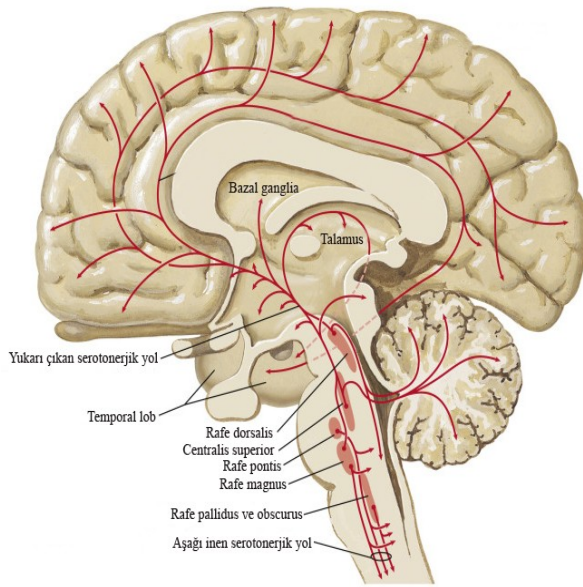
GİRİŞ

Serotonin, periferel sinir sisteminde ve merkezi sinir sisteminde, gelişim, kardiyovasküler sistem, sindirim ve endokrin fonksiyonlar, duyunun kavranması ve saldırıganlık, açlık, cinsellik, uyku, ruh hali, biliş ve hafıza gibi pek çok önemli fizyolojik rollere sahip olan biyojenik monoamin bir moleküldür (1).

5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen Serotonin ilk olarak 1948 yılında Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır (2). Brodie ve Shore, plateletler ve sindirim sistemi üzerine yaptıkları çalışmada, serotoninin nörotransmitter olarak rol oynadığını önermiştir (3). Dahlstroem ve Fuxe ise beyinde serotonin içeren özel çekirdeklerin haritasını çıkartmış ve bu nöron kümelerini serotonerjik sistem olarak adlandırmıştır (Şekil 1) (4)

1. Serotonin Biyosentezi

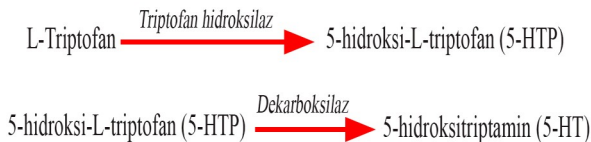
Yaklaşık 70 yıl önce serotoninin kimyasal yapısı bulun-



Şekil 1. Serotonerjik sistem çekirdekleri ve yolakları (5).

du ve sentezlendi (6). Tanımlanmasından sonra özellikle epifiz bezinde serotonin yoğun bir şekilde çalışıldı (7). Serotonin, nöron perikaryonunda L-triptofandan iki farklı enzimatik reaksiyon ile sentezlenmektedir (Şekil 2).

Burada, triptofan, 5-HT öncülü olan 5-hidroksitriptofana (5-HTP) triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir ve daha sonra dekarboksilaz enzimi ile



Şekil 2. Serotonin Biyosentezi (8)

5-HT'ye dekarboksillenir (9). Triptofan hidroksilaz (TPH), merkezi sinir sisteminin serotonin salgılayan hücrelerinde, enterik nöral pleksuslarda, sindirim sisteminin enterokromafin hücrelerinde, çeşitli bağ doku mast hücrelerinde ve epifiz bezinin pinealositlerinde

bulunmaktadır. Sentezlenen serotonin, monoamin oksidaz (MAO) tarafından oksidasyonu engellemek için salınana kadar nöronal veziküllerde depolanmaktadır.

2. Serotonin Reseptörleri

Şimdiye kadar memelilerin merkezi sinir sisteminde yedi reseptör ailesinden oluşan toplam 14 serotonin reseptör alt tipi tanımlanmıştır (5-HT₁- 5-HT₇). 5-HT_{1B/D} reseptörleri çoğunlukla presinaptik, 5-HT_{1A} hem presinaptik hem de postsinaptik, geriye kalan reseptörler ise daha çok postsinaptik dağılım göstermektedir. Serotonerjik nörotransmisyonunda önemli olan bir diğer protein ise 5-HT taşıyıcılarıdır. Serotonerjik sinir sonlarında bulunan bu taşıyıcılar salınan serotoninin geri alınımından sorumludur (10).

3. Serotonin Reseptörlerinin Sınıflandırılması

Serotoninin, merkezi sinir sistemindeki ve periferel organlardaki etkileri, 5-HT reseptörlerinin çoklu aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (11). Ligand kapılı iyon kanalı olan 5-HT₃ dışında diğer tüm reseptörler G-proteini bağımlı reseptörlerdir.

3.1. 5-HT₁ Reseptörleri

Bu reseptör ailesi, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} olmak üzere en geniş reseptör alt tipini içermektedir.

- ◆ **5-HT_{1A} reseptörü**, en çok çalışılan reseptör alt tipidir. Özellikle limbik yapılarda, daha yoğun olarak hipokampus, lateral septum, kortikal alanlar ve rafe çekirdeklerinde bulunmaktadır (12). Hüresel seviyede ise, kortikal ve hipokampal piramidal nöronlarda ve kolinerjik ve glutamaterjik nöronlarda bu reseptörlerin varlığı belirlenmiştir (12). Bu reseptörlerin aktivasyonu, G-proteini bağı K⁺ kanallarının açılması sonucu nöronal hiperpolarizasyona neden olmaktadır (13).
- ◆ **5-HT_{1B} reseptörü**, yoğun olarak striatum ve frontal korteksin yanı sıra bazal gangliyon, substantia nigra ve globus pallidusta bulunmaktadır (14). Serotonin sentezinin ve salınımının azaltılması ve serotonin taşıyıcıları tarafından geri alınımının artırılmasından sorumludur (15).
- ◆ **5-HT_{1D} reseptörü**, kaudat putamen, nukleus accumbens, hipokampus, korteks, dorsal rafe ve lokus coeruleusta yoğun olarak bulunmaktadır. Fizyolojik rolleri tam olarak bilinmemesine rağmen, 5-HT_{1B} ile benzer olabileceği düşünülmektedir (12).
- ◆ **5-HT_{1E} reseptörü**, yoğun olarak kaudate putamende, daha az miktarlarda ise amigdala, frontal korteks ve globus pallidusta bulunmaktadır. Adenilat siklaz üzerinde inhibitör bir role sahip olabileceği düşünülmektedir.
- ◆ **5-HT_{1F} reseptörü**, 5-HT_{1E} reseptörü ile benzer homoloji göstermektedir. Dorsal rafe, hipokampus, korteks, striatum, talamus ve hipotalamusta yoğunlaşmıştır (11). Bu reseptörün fizyolojik rolleri hakkında henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

3.2. 5-HT₂ Reseptörleri

5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} olmak üzere üç alt tipi vardır.

Bu reseptör alt tiplerinin fosfoinozitol sinyal sisteminde sorumlu olduğu düşünülmektedir.

- ◆ **5-HT_{2A} reseptörü**, periferel dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca, korteksin piramidal nöronlarında, presinaptik aksonlarda ve GABAerjik ara nöronlarda da bulunmaktadır (12). Genel olarak, vasküler, üriner, sindirim kanalı ve uterus düz kaslarının kasılmasını, platelet kümelenmesini ve kapiller geçirgenliği düzenlemektedir (11). Ayrıca, bazı beyin bölgelerinde bu reseptörün aktivasyonu nöronal uyarılmaya neden olmaktadır (16). 5-HT_{2A} reseptörü, fizyolojik etkisini fosfolipaz C üzerinden inositol fosfat ve hücre içi Ca²⁺ miktarını artırarak gösterir.
- ◆ **5-HT_{2B} reseptörü**, beyincik, dorsal hipotalamus ve medyal amigdala olmak üzere kısıtlı bir dağılıma sahiptir. Sıçanlarda mide fundusunun kasılmasını düzenlediği bilinmektedir (17). Düz kas hücrelerinde de bulunan bu reseptörün aktivasyonu, fosfotidilinositolün hidrolizine neden olmaktadır (18).
- ◆ **5-HT_{2C} reseptörü**, koroid pleksus, serebral korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigra da yoğun olarak bulunmaktadır. Hüresel seviyede ise GABAerjik ara nöronları tercih ettiği bilinmektedir. Bu reseptörün aktivasyonu koroid pleksuslarda fosfolipaz C aktivitesini artırmasının yanı sıra piriform korteksin piramidal nöronlarının depolarizasyonunu sağladığı bilinmektedir (19).

3.3. 5-HT₃ reseptörleri

5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Bu reseptör ailesi özellikle hipokampus, neokorteks, amigdala, hipotalamus, beyin sapı ve enterik sinir sisteminde dağılım göstermektedir. 5-HT₃ reseptörleri, kas ve nöronal nikotinik asetilkolin, glisin ve GABA reseptörlerini içeren ligand-kapılı iyon kanallarının bir üyesidir (20).

3.4. 5-HT₄ Reseptörleri

Yapılan çalışmalar, bu reseptörün özellikle striatum, bazal gangliyonlar ve nukleus accumbens gibi dopamin fonksiyon ile ilişkili olan beyin bölgelerinde yoğun olduğunu ortaya koymuştur (21). Bu reseptörün aktivasyonu nöronal uyandırılabilirlikte artış ve repolarizasyonda azalma ile sonuçlanmaktadır (22). Hipokampal 5-HT salınımı da yine bu reseptörün aktivasyonu ile düzenlenmektedir (23).

3.5. 5-HT₅ Reseptörleri

5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (24). Yaygın olarak serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve beyincikte bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, 5-HT_{5A} reseptörünün adenil siklaz aktivitesinin inhibisyonunda bir role sahip olabileceğini göstermektedir (25).

3.6. 5-HT₆ Reseptörleri

Bu reseptör, striatum, amigdala, nukleus accumbens, hipokampus, korteks ve olfaktör tüberkülde bulunmaktadır (26). Ayrıca, serebral korteks ve hipokampusteki serotonerjik nöronlarla inerve edilen GABAerjik nöronlarda da varlığı tespit edilmiştir. Bu bulgu ile 5-HT₆ reseptörünün GABAerjik nöronlar aracılığıyla diğer nörotransmitter sistemleri ile etkileşim içinde olabileceği iddia edilmektedir.

3.7. 5-HT₇ Reseptörleri

5-HT_{7A-7D} olmak üzere 4 alt tipi tanımlanmıştır (27). Ancak, dokulardaki dağılımı ve fonksiyonları hakkında henüz net bir bilgi yoktur. Yine de depresyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (28).

4. Epilepside Serotonin Rolü

Serotonin ve epilepsi arasında bir ilişkinin olabileceği fikri ilk olarak 1957 yılında Bonnycastle tarafından ortaya atılmıştır (29). Genel olarak, 5-HTP ve 5-HT geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı serotonin seviyelerini yükselten ajanların hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskıladığı aksine beyinde 5-HT'nin uzaklaştırılması ise odyojenik, kimyasal ve elektrikle uyarılan epilepsi modellerinde nöbet eşik değerini düşürdüğü bilinmektedir (30,31).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin deneysel epilepsi modellerinde uygulanması nöbetlere karşı koruyucu etki sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, sıçanlarda bikukulin ile oluşturulan nöbetlerde ve hipokampal nöbetlerde seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin koruyucu etki gösterdiğini ve nöbet eşik değerini artırdığını ortaya koymuştur (32,33).

Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda (GEPR) yapılan çalışmada serotonin konsantrasyonunda bir azalmanın olduğu gözlemlenirken (34), serotonerjik nörotransmisyonun uyarılmasıyla GEPR, maksimal elektroşok (MES), PTZ ve bikukulin uygulaması sonucu oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde serotoninin artan konsantrasyonlarının nöbetleri engellediği gözlemlenmiştir (31). Reseptör düzeyinde ise şimdiye kadar yapılan çalışmalar, özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörlerinin epileptogenezde ve epilepsinin devam ettirilmesinde önemli rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

5-HT_{1A} reseptörlerinin baskılayıcı olduğu ve nöronal aktivite üzerinde inhibitör etkiler oluşturduğu bilinmektedir (35-37). Rafe nukleuslarında 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonu, serotonerjik nöronların inhibisyonunu sağlar ve 5-HT salınımını ve nörotransmisyonunu azaltır. Aksine, hipokampuste postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu 5-HT nörotransmisyonunu artırır (38). 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu, potasyum iletkenliğinin artmasıyla ilişkili membran hiperpolarizasyon yanıtını ortaya çıkarır (39) ve in vitro nöbet modellerinde olduğu gibi çeşitli in vivo deneysel çalışmalarda antikonvülzan etkilere sahiptir. Jahan ve ark.'nın fareler ile yapmış oldukları çalışmada curcuminin PTZ modelinde serotonin reseptörleri üzerinde iki farklı etkisinin olabileceği fikri ortaya konulmuştur. İlk olarak curcuminin serotonin konsantrasyonunu artırması sonucu 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₄ reseptörlerinin aktivasyonu ile nöbet aktivitesini azaltmasıdır. Diğer taraftan doğrudan 5-HT₇ reseptörüne etki etmesi sonucu ise nöbet aktivitesinde artışın olmasıdır (40). Moreau ve ark., (41) seçici 5HT_{1A} antagonisti olan (S)-UH-301 ile farelerde yapmış oldukları iki farklı akut epilepsi modelinde doza bağımlı olarak anti-konvülzan aktivite sergilediğini ifade etmişlerdir. Aksine Graf ve ark. (37) ise, WAG/Rij sıçanlarda seçici 5-HT_{1A} antagonisti WAY-100635'in spontan olarak meydana gelen spike-dalgı boşalmalarına (SWDs) neden olduğunu ve davranışsal semptomların insanlardaki absans epilepsi ile benzer olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise, 5-HT_{1A} agonisti 8-OH-DPAT, kainik asit ile

oluşturulan deneysel modelde nöbetlerin sayısını ve süresini azaltmıştır (42). Absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda, 5-HT_{1A} reseptörünün aktivasyonu ise nöbetlerin daha da şiddetlenmesine neden olmaktadır (43). Ortaya çıkan bu durum, oluşturulan epilepsi modelinin farklı mekanizmalar üzerinden etki etmesi ve absans epilepsiyeye bağlı olarak ortaya çıkan farklı patolojik şartlar sonucu, 5-HT_{1A} reseptörünün negatif olarak düzenleme yapmasıyla ve 5-HT_{1A} reseptörünün presinaptik veya postsinaptik dağılımlarının (44) etkili olabileceği fikri ile açıklanmıştır.

5-HT_{2C} reseptörü de 5HT_{1A} reseptörüne benzer şekilde literatür çalışmaları ışığında modele, uygulanan maddeye ve doza göre farklı sonuçlar içerdiği bilinmektedir. 5-HT_{2C} reseptörü, IP3 ve DAG yolakları aracılığıyla hücre içi kalsiyum miktarını ve GABA ile glutamatın salınımını artırmaktadır (36,40). Genel olarak, 5-HT_{2C} reseptörünün uyarılması serotonerjik nörotransmisyonu düzenlemekte ve nöronal ağın aşırı uyarılabilirliğini ve nöbet aktivitesini baskıladığı bilinmektedir (45). 5-HT_{2C} reseptöründen yoksun farelerde yapılan çalışmalar, odyojenik nöbetlere karşı çok fazla duyarlı olduğunu göstermektedir (46). Bu fareler aynı zamanda, tonik veya klonik tip jeneralize nöbetlerin oluşumunda daha düşük eşik değer göstermektedir. Elde edilen bu verilerle, nöronal ağ uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde ve MSS boyunca nöbetin yayılmasında serotonin ve 5-HT_{2C} reseptörünün bir rolü olduğu ortaya çıkmaktadır. 5-HT_{2C} agonisti olan 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI), Groggy (GRY, Genetik olarak oluşturulan absans epilepsisi) sıçanlarda SWD'lerin frekansını azaltmıştır. Benzer şekilde tez çalışmamızda tercih edilen DOI, penisilinle uyarılmış deneysel epilepsi modelinde doza bağımlı olarak epileptik aktiviteyi baskılamıştır (47). 5-HT_{2C} agonistleri meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) ve 3-fluoro-methyl-phenyl piperazine monohydrochloride sıçan substantia nigra içine enjekte edildiğinde de, nöbet aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum, substantia nigra içindeki 5-HT_{2C} reseptörlerinin nöbetin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (48). 5-HT_{2C} reseptör antagonisti metiserjid penisilinle uyarılmış deneysel modelde, doz arttıkça epileptik aktivitenin şiddetini artırmıştır (47). Metiserjid ile yapılan bir başka çalışmada ise düşük dozlarda anti-epileptik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (49). Literatür çalışmalarına göre, 5-HT_{2C} reseptörü de farklı etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Daha öncede belirtildiği gibi 5-HT_{2C} reseptörünün aktivasyonu hem GABA hem de glutamat salınımını ile sonuçlanmaktadır. Ortaya çıkan bu zıt etkilerin, uygulanan kimyasal ajanın dozuna bağlı olarak GABA ve glutamat salınma oranına etki etmesi ve bu reseptörlerin beyindeki dağılımlarının farklı olmasından kaynaklı olabileceği fikrini oluşturmaktadır.

Daha çok entorinal korteks, hipokampusun CA1 bölgesi, amigdala, substantia nigra ve beyin sapında dağılım gösteren 5-HT₃ reseptörü genel olarak inhibitör özellikte olan bir reseptördür. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, farklı sonuçların olduğu göze çarpmaktadır. Bu reseptörün doğrudan aktivasyonu özellikle kortikal seviyede tabaka I' de yer alan GABAerjik nöronlar üzerinden nöbet eşik değeri artırdığı ifade edilirken (50), bir başka araştırmacı ise 5-HT₃ reseptörünün akti-

vasyonunun hipokampuste noradrenalin salınımını inhibe ettiğini ve böylece nöbet eşik değerinde bir azalmanın olduğunu belirtmiştir (51,52). Ancak, 5-HT₃ reseptörünün 5-HT ile etkileşimi Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ gibi katyon kanallarının açılması ile sonuçlandığı ve bu durum ise ekstatör postsinaptik potansiyellere neden olarak epileptik aktivitenin başlamasına neden olduğu bilinmektedir (53). 5-HT₃ antagonisti, ondansetron ile yapılan bir çalışmada, doza bağlı olarak epileptik nöbetlere karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (54). Bir başka araştırmacı ise (55), aynı model, kimyasal ajan ve doz ile yapmış oldukları çalışmada ise herhangi bir etkiye sahip olmadığını gözlemlemiştir. Gholipour ve ark. (50) 'nın yapmış oldukları çalışmada ise 5-HT₃ reseptör antagonisti granisetron yüksek dozlarda prokonvülzan aktivite gösterirken, 5-HT₃ reseptör agonisti SR57227'nin PTZ modelinde nöbet eşik değeri artırdığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, 5-HT₃'ün epilepsi üzerindeki koruyucu etkisinde farklılık gösterse de, ağırlıklı olarak 5-HT₃ reseptörünün antagonizmasının antikonvülzan etki sağladığını ortaya koymaktadır. Diğer taraftan 5-HT₃ reseptörünün diğer serotonin reseptör ailesinin üyelerinden farklı olarak ligand bağımlı iyon kanalı özelliğinde olması Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ iyonları üzerinden daha hızlı depolarizasyonun oluşmasına (56) katkı sağlayarak nöbetler üzerinde daha hızlı etkinin ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer serotonin reseptörü 5-HT₇'nin genel olarak agonisti tarafından uyarılması nöbet aktivitesinde artış ile sonuçlanırken antagonisti tarafından inhibe edilmesi nöbet aktivitesinde baskılayıcı etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yang ve ark'nin yapmış oldukları çalışmada, 5-HT₇ reseptör agonisti AS19, temporal lob epilepsisinde nöbet sayısını artırırken, antagonisti olan SB269970 ise aksine nöbet sayısında bir azalmayı sağlamıştır (57). Benzer şekilde 5-HT₇ reseptör antagonisti SB258719 ile yapılan çalışmada, absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda spike-dalga boşalmalarının sayısında azalmanın olduğu bilinmektedir (37). Bu çalışmanın aksine, 5-HT₇ reseptörünün depleyonu farelerde nöbet eşik değerinde azalma ile sonuçlanmıştır (58). Bu iki çalışmadan elde edilen farklı sonuçların nedeni olarak, SB258719'nin G-proteini bağımlı olmayan yolakları da uyarabileceği bundan dolayı çelişkili sonuçların meydana gelebileceği ifade edilmektedir (59).

SONUÇ

Epilepsi, Dünyada ve Ülkemizde yaygın olarak görülen önemli nörolojik bir hastalıktır. Epilepsinin oluşmasında pek çok faktör rol oynadığı gibi epileptogenezin de sürdürülmesinde sinir sistemindeki pek çok yolak rol oynamaktadır. Bu yollardan biri olan serotoninin epilepsi üzerinde kesin role sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, bu derlemede belirtilen ve literatürdeki diğer çalışmalar da incelendiğinde her bir reseptörün birbiriyle çelişkili sonuçlar içerebildiği gözlenmiştir. Kullanılan model, tercih edilen kimyasal ajan, bu ajanın dozu veya kullanılan hayvanın cinsi, farklı sonuçların elde edilmesinde etkili olmaktadır. İleride yapılacak olan çalışmalarda, meydana gelen bu farklılıkların nedenini anlamak serotoninin epilepsi tedavisinde daha etkin rol oynamasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31 (3): 187-199.
2. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948c; 176(3): 1243-1251.
3. Brodie BB, Shore PA. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann. N.Y Acad Sci* 1957; 66(3): 631-642.
4. Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 1964; 232: 1-55.
5. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. 13 - Telencephalon. In: *Netter's Atlas of Neuroscience (Third Edition)*, Felten, DL, MK O'Banion, and MS Maida, Editors. 2016; Elsevier: Philadelphia. pp. 295-352.
6. Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 1953; 175(1): 157-161.
7. Cardinali DP, Hyypä MT, Wurtman RJ. Fate of intracisternally injected melatonin in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1973; 12(1): 30-40.
8. Muller CP, Jacobs B. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. 2009; United States of America: Elsevier Science.
9. Hamon M, Bourgoin S, Mestikawy S, Goetz C. Central Serotonin Receptors. In: *Handbook of Neurochemistry*, Lajtha, A, Editor. 1984; Springer US: New York. pp. 107-143.
10. Hensler JG. Chapter 3.5 - Serotonin in Mood and Emotion. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Müller, CP and BL Jacobs, Editors. 2010; Elsevier. pp. 367-378.
11. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46(2): 157-203.
12. Algül A, Alpay MA, Semiz ÜB, Çetin M. *Reseptörler. Kitap: Reseptörler, Yazar: Yüksel, N. 2010; Türkiye Psikiyatri Derneği: Ankara. ss. 66-71.*
13. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1997; 36(4-5): 589-599.
14. Bruinvels AT, Palacios JM, Hoyer D. Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT1D compared to 5-HT1B binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 347 (6): 569-582.
15. Sari Y. Serotonin1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(6): 565-582.
16. Aghajanian GK. Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom, FR and DJ Kupfer, Editors. 1995; Raven Press: New York. pp. 1451-1459.
17. Choi DS, Maroteaux L. Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT2B receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett* 1996; 391(1-2): 45-51.
18. Kursar JD, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M. Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine2B receptor. *Mol Pharmacol* 1994; 46(2): 227-234.
19. Koek W, Jackson A, Colpaert FC. Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT2/5-HT1C receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16(1): 95-105.
20. Ortells MO, Lunt GG. Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends Neurosci* 1995; 18(3): 121-127.
21. Patel S, Roberts J, Moorman J, Reavill C. Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in rat brain. *Neuroscience* 1995; 69(4): 1159-1167.
22. Roychowdhury S, Haas H, Anderson EG. 5-HT1A and 5-HT4 receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1994; 33(3-4): 551-557.
23. Ge J, Barnes NM. 5-HT4 receptor-mediated modulation of 5-HT release in the rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol* 1996; 117(7): 1475-1480.
24. Grailhe R, Amlaiky AN, Ghavami A, et al. Human and mouse 5-HT5A and 5-HT5B receptors: Cloning and functional expression. *J Neurosci Res* 1994; 20 (1-2) 1160.
25. Francken BJ, Jurzak M, Vanhauwe JF, et al. The human 5-HT5A receptor couples to Gi/Go proteins and inhibits adenylate cyclase in HEK 293 cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 361(2-3): 299-309.
26. Kohen R, Metcalf MA, Khan N, et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT6 serotonin receptor. *J Neurochem* 1996; 66(1): 47-56.
27. Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin 7, 1D and 1F receptors: effects of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006; 88(1-3): 265-274.
28. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, et al. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology* 2009; 205(1): 119-128.
29. Bonnycastle DD, Giarman NJ, Paasonen MK. Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *Br J Pharmacol Chemother* 1957; 12(2): 228-231.
30. Prendiville S, Gale K. Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia* 1993; 34(2): 381-384.
31. Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW, et al. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci* 1996; 59(21): 1763-1771.
32. Pasini A, Tortorella A, Gale K. The anticonvulsant action of fluoxetine in substantia nigra is dependent upon endogenous serotonin. *Brain Res* 1996; 724 (1): 84-88.
33. Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Hasegawa H. Prolonged but not acute fluoxetine administration produces its inhibitory effect on hippocampal seizures in rats. *Psychopharmacology* 1995; 118(3): 305-309.
34. Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, et al. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as

- detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(2): 533-540.
35. Gharedaghi MH, Seyedabadi M, Ghia JE, et al. The role of different serotonin receptor subtypes in seizure susceptibility. *Exp Brain Res* 2014; 232(2): 347-367.
 36. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem* 2007; 100(4): 857-873.
 37. Graf M, Jakus R, Kantor S, et al. Selective 5-HT_{1A} and 5-HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett* 2004; 359(1-2): 45-48.
 38. Clarke WP, Yocca FD, Maayani S. Lack of 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277(3): 1259-1266.
 39. Beck SG, Choi KC. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA3 hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. *Neurosci Lett* 1991; 133(1): 93-96.
 40. Arbabi Jahan A, Rad A, Ghanbarabadi M, et al. The role of serotonin and its receptors on the anticonvulsant effect of curcumin in pentylenetetrazol-induced seizures. *Life Sci* 2018; 211: 252-260.
 41. Moreau JL, Griebel G, Jenck F, et al. Behavioral profile of the 5HT_{1A} receptor antagonist (S)-UH-301 in rodents and monkeys. *Brain Res Bull* 1992; 29(6): 901-904.
 42. Lopez-Meraz ML, Gonzalez-Trujano ME, Neri-Bazan L, et al. 5-HT_{1A} receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology* 2005; 49(3): 367-375.
 43. Theodore WH. Does serotonin play a role in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2003; 3(5): 173-177.
 44. Ohno Y, Sofue N, Imaoku T, et al. Serotonergic modulation of absence-like seizures in groggy rats: a novel rat model of absence epilepsy. *J Pharmacol Sci* 2010; 114(1): 99-105.
 45. Applegate CD, Tecott LH. Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT_{2C} receptors: a behavioral analysis. *Exp Neurol* 1998; 154(2): 522-530.
 46. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374(6522): 542-546.
 47. Taskiran M, Tasdemir A, Ayyildiz N, et al. The effect of serotonin on penicillin-induced epileptiform activity. *Int J Neurosci* 2018: 1-11.
 48. Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, et al. Serotonin(2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* 2000; 36(3): 205-221.
 49. Mirski MA, Ziai WC, Chiang J, et al. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure* 2009; 18(1): 64-70.
 50. Gholipour T, Ghasemi M, Riazi K, et al. Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: Modulation by nitric oxide. *Seizure* 2010; 19(1): 17-22.
 51. Blandina P, Goldfarb J, Walcott J, Green JP. Serotonergic modulation of the release of endogenous norepinephrine from rat hypothalamic slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256(1): 341-347.
 52. Hiramatsu M, Ogawa K, Kabuto H, Mori A. Reduced uptake and release of 5-hydroxytryptamine and taurine in the cerebral cortex of epileptic El mice. *Epilepsy Res* 1987; 1(1): 40-45.
 53. Zhao H, Lin Y, Chen S, et al. 5-HT₃ receptors: A potential therapeutic target for epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(1): 29-36.
 54. Mishra A, Goel RK. Chronic 5-HT₃ receptor antagonism ameliorates seizures and associated memory deficit in pentylenetetrazole-kindled mice. *Neuroscience* 2016; 339: 319-328.
 55. Li B, Wang L, Sun Z, et al. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *PLOS ONE* 2014; 9(4): e93158.
 56. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, et al. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254(5030): 432-437.
 57. Yang Z, Liu X, Yin Y, et al. Involvement of 5-HT(7) receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2012; 685(1-3): 52-58.
 58. Witkin JM, Baez M, Yu J, et al. Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res* 2007; 75(1): 39-45.
 59. Matthys A, Haegeman G, Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P. Role of the 5-HT₇ receptor in the central nervous system: From current status to future perspectives. *Mol Neurobiol* 2011; 43(3): 228-253.