

Nöronal Koruma ve Epilepsi

Uzm. Dr. Çetin OKUYAZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü

Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü

İletişim:
Çetin OKUYAZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gazi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bölümü
Beşevler/ANKARA

Tel. No: 0312 2141000/6043
e-mail: okuyazc@turk.net

Nöronal Koruma ve Epilepsi

ÖZET Epileptogenezis, santral sinir sisteminde görülen bazı değişikliklerin, nöbet veya epilepsi gelişimini kolaylaştırdığı durumları tanımlayan bir terimdir. Uzamış nöbet aktivitesi, hipoksi, iskemi ve travma gibi bazı bozukluklar nöronal ölüm ve/veya yeniden düzenlenme ile sonuçlanabilir. Bu bozuklukların sonucu olarak epilepsi ve epileptogenezis gelişebilir. Nöronal koruma ise, nöronlardaki zedelenmenin önlenmesi, kurtarılması ve iyileştirilmesidir. Bu nedenle, nöronları koruyucu tedavi yöntemleri, epilepsi ve epileptogenezisin tedavisinde önemli bir role sahiptir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, epileptogenezis, nöronal koruma

Neuroprotection and Epilepsy

ABSTRACT Epileptogenesis is a term that describes some of alterations in central nervous system that leads to a tendency in developing seizures and epilepsy. Some of disorders like, prolonged seizure activity, hypoxia, ischemia and trauma, can result in neuronal death and/or reorganization. As a result of these disorders, epileptogenesis and

epilepsy may occur. Neuroprotection is prevention, salvage, recovery or regeneration of neuronal injury and loss. Thus, neuroprotective strategies have an important role in treatment of epilepsy and epileptogenesis.

Key words: Epilepsy, epileptogenesis, neuroprotection

Akut ya da kronik gelişen zedeleyici bozukluklar, diğer organ sistemlerinde olduğu gibi, merkezi sinir sistemini de etkileyerek, erken ya da geç nöronal ölüme neden olur.^{1,2} Travmatik zedelenme, hipoksi, iskemi ve uzamış ya da tekrarlayan nöbet aktivitesi bu duruma örnek olarak verilebilir. Nöronal koruma ise sözü edilen akut ya da kronik bazı nedenler sonucu oluşan nöronal ölüm ya da yeniden düzenlenme ile sonuçlanan değişikliklerin önlenmesi ve iyileştirilmesi anlamına gelir.¹ Nöronal ölüm yukarıda sözü edilen nedenler sonucu erken ya da geç dönemde gerçekleşebilir. Erken dönemde olan ölüm, genellikle nekroz, geç olanı ise apopitoz olarak adlandırılır.^{1,2} Ancak aynı dokuda akut bir zedelenme sonucu aynı anda hem nekroz hem de apopitoz gözlemlenebilir.¹ Ekstotoksitesite ise, genellikle uyarıcı bir aminoasit olan glutamatın sinaptik aralıkta ve hücre dışı sıvıda birikmesi sonucunda oluşan, nöronların aşırı uyarılması ile karakterize, hücre ölümü ile sonuçlanabilen bir seri olayı ifade eder.¹ Epileptojenez ise normal nöronal bağlantıların epilepsi gelişimine eğilim sağlayacak şekilde değişmesi anlamına gelir.¹

Nöronal ölüm yolları

Nöronal ölüm hipoksi, iskemi, nöbetler, yeniden kanlanma zedelenmesi ve travma sonrası akut ya da geç dönemde gerçekleşebilir.^{1,2} Akut dönemde gerçekleşen ölüm genellikle nekrotik ölümdür. Nekrotik hücre ölümü, pasif, enerji gerektirmeyen, mitokondrilerin zedelenmesi, NA⁺-K⁺ ATPase inhibisyonu ile ortaya çıkan hücre şişmesi ile seyreden, yangısal özellikte hücre ölüm yoludur. Apopitoz ise geç, enerji bağımlı, çeşitli genlerin aktivasyonunu gerektiren, DNA parçalanması ve hücre yapısının sıkışması ile seyreden, çevre dokularda yangıya neden olmayan, hücre ölüm yoludur.² Her ne kadar akut zedelenmelerde nekroz, uzamış zedeleyici nedenler sonucunda apopitotik nöronal ölüm gelişiyor olarak kabul edilse de, her iki olayın aynı anda, aynı etmeğe bağlı olarak gelişmesi de mümkündür.¹ Örneğin akut iskemik zedelenme sırasında iskekiye maruz kalan alanda, nekrotik hücre ölümü gözlenirken, aktif iskeminin görüldüğü sahaya komşu alanlarda apopitozisin geliştiği gösterilmiştir.

Eksitotoksisite

Eksitotoksisite, hipoksik iskemik zedelenme ya da uzamış nöbet aktivitesi sonucu, glutamatın sinaptik aralıkta ya da hücre dışı alanda birikmesi nedeni ile oluşan devamlı uyarılmış durumda olma halidir.¹ Akut hipoksik iskemik hasarda zedelenme yolu, sinaptik aralıktaki glutamatın, presinaptik aralığa enerji gerektiren geri alınmadığı bozulmadır.¹ Eksitotoksisite nedeniyle görülen nöronal ölüm, NMDA ve Kainik asit reseptörlerinin uyarılması aracılığıyla, hücre içine giren Ca²⁺ miktarındaki artışın oluşturduğu, hücre iskeletinde ve fonksiyonlarında bozulma ve hücre metabolik iflas ile açıklanmaktadır.¹ Ancak hücre içi Ca²⁺ miktarı ile nöronal ölüm arasında direkt bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.³

Eksitotoksisiteden sorumlu tutulan glutamat'ın iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki tür reseptörü vardır. İyonotropik glutamat reseptörleri; NMDA (N-metil D-aspartat; NMDAR1, NMDAR2-a,b,c,d-), Kainik asit (GluR5,6,7-KA1,2) ve AMPA (a-amino-3-hidroksi-5-metil-isoxazolpropionat; GluR1,2,3,4) reseptörleridir.¹ İyonotropik glutamat reseptörlerinden AMPA reseptörleri uyarıldığı zaman hücre içine Na⁺ girişi olarak depolarizasyon oluşur. Kainik asit reseptörlerinin uyarılmasının ise, hücre içine direkt Ca girişi neden olduğu düşünülmektedir.¹ NMDA reseptörleri ise eksitotoksisite gelişiminde en çok suçlanan reseptörler olup, uyarılmaları hücre içine Ca²⁺ girişine neden olur.¹ AMPA reseptörleri normalde Ca²⁺a karşı geçirgen değildir, ancak AMPA reseptörlerinden olan glutamat 2 reseptörlerinin genetik ekspresyonunun azalması ile Ca²⁺a karşı geçirgenliğin arttığı yönünde bulgular vardır.⁴ Hatta glutamat 2 reseptörlerinin azalmış ekspresyonunun eksitotoksisite ve hücre içine artmış Ca²⁺ girişinin altında yatan asıl sorumlu neden olduğu bazı otörlerce ileri sürülmektedir (GluR2 Hipotezi).⁴ Ancak yapılan deneysel çalışmalarda NMDA reseptör blokajının AMPA ve Kainik asit reseptör blokajına kıyasla nöronal hasar ve ölümü daha fazla azalttığı gösterilmiştir.³ Dolayısıyla eksitotoksisiteye bağlı nöronal ölümden NMDA reseptörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.³

Bütün bu verilere rağmen, NMDA reseptör blokajı yapan ilaçlar ile sağlanan nöronal koruma her ne kadar umut verici olarak görülsede, gerek insanlarda antiepileptojenik dozun bilinmemesi, gerek NMDA reseptörlerinin bilşsel yetilerde önemli rolleri olması, NMDA reseptör blokerlerinin kullanımını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla NMDA reseptör blokajı, bu gün için hedeflenen sonuçları vermekten uzak olarak görülmektedir.

Nöronal yeniden düzenlenme ve Plastisite

Nöronal yeniden düzenlenme, yeni nöron, sinapslar ve eksituar nöronal devrelerin oluşumu ile gerçekleşir.^{1,2} İnsanlarda nöronal yeniden düzenlemenin gösterilmiş en iyi örneği temporal lob epilepsisidir.⁵ Temporal lob epilepsisi ve deneysel status epileptikusta, hipokampusun sırasıyla CA3, CA1 ve CA2 bölgelelerinde skleroz görülür.^{2,5-7} Ayrıca febril konvüziyonlu hastalarda gözlenebilen mezial temporal sklerozun, geçirilen nöbet sayısı arttıkça şiddetlendiğini gösteren araştırma sonuçları da bildirilmektedir.^{2,5} Ancak son yayınlar, mezial temporal sklerozun geçirilen febril konvüziyonların sonucu mu, yoksa mezial temporal skleroz ve febril konvüziyonun var olan bir bozukluğun ortaya çıkış biçimi mi olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur.⁸ Epilepside nöbet süresi uzadıkça ya da nöbet sayısı arttıkça eksitotoksisite artacaktır,³ dolayısıyla nöronal ölüm ve yeniden düzenlenme şiddetlenecektir. O nedenle nöbet aktivitesinin azaltılması yeni epileptojenik değişikliklerin oluşmasını engelleyecektir. Ancak antiepileptiklerin antiepileptojenik etkilerinin, antikonvülzan etkileri ile ilişkili olduğu gibi, bağımsız da olabileceği düşünülmektedir.¹ Yani antiepileptikler antikonvülzan etkilerini göstermeden antiepileptojenik etki yapabilecekleri gibi, antikonvülzan etki gösterip, antiepileptojenik etki göstermeyebilirler. Sonuç olarak ilaçların antikonvülzan etkinlikleri ile antiepileptojenik etkinlikleri birebir örtüşmez.^{1,9} Bu duruma örnek olarak lamotrijin verilebilir. Lamotrijin antikonvülzan etkilerini göstermeden antiepileptojenik etkilerini gösterebilir, diğer bir örnek

ise, henüz geliştirilme aşamasında olan PNU-151774E adlı ilaçtır.⁹

Nöronların hipoksi, iskemi, uzamış nöbet aktivitesi ya da travmalara yanıtları, yaşa göre farklılıklar gösterir. Bu durum nöronal plastisite örneklerinden birini oluşturmaktadır.¹⁰⁻¹³ Olgunlaşmasını tamamlamamış nöronlar, olgunlaşmasını tamamlamış olanlara kıyasla, nöronal hasara karşı daha dirençlidir, ancak konvülsiyona karşı daha hassastır. Uzamış nöbet aktivitesi sonrasında gözlenen yeni aksonal filizlenmeler ve sinaptik yeniden düzenlenmeler küçük çocuklarda büyüklere göre daha az olmaktadır.^{2,6,10-14} Bu durum olgunlaşmasını tamamlamış nöronların yeniden düzenlenebilme yeteneklerinin yetersiz olması ile açıklanmaktadır. Ancak nöronal plastisite ve nöbetlere bağlı gelişen epileptojenisite, son yayınlara göre, sadece yaşla açıklanmayıp, nöronal zedelenmeye sebep olan nedene, nedenin yaygınlığına ve oluşan nöbetin hipokampus dışı yayılımının şiddetiyle de ilişkili olduğu belirtilmektedir.¹⁰ Yine de, nöronları koruyucu tedavi seçenekleri, zedeleyici nedenlere değişik yaşlarda değişik yanıtlar verdiği için, her yaşa göre değişik düzenlenmelidir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, temporal lob epilepsisinde, sıçanlarda uzamış ya da sık tekrarlayan nöbetlerden sonra, metabotropik glutamat reseptörlerinin bazı tiplerinde sayıca artış olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Bu değişikliklerden özellikle metabotropik glutamat reseptör 3'ün sayısındaki artışın, nöbet gelişimini kolaylaştırıldığı ve yeni glionöral bağlantıların gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁵

Antiepileptojenik tedavi seçenekleri

Daha önce de bahsedildiği gibi antiepileptojenik tedavi nöronları korumak, değişikliğe uğramış olanları iyileştirmek ve kurtarmak esasına dayanır. Nöronal koruma amacı ile bir çoğu henüz deney aşamasında olan çeşitli yöntemler ve ilaçlar denenmektedir. Her ne kadar çeşitli yeni ilaçlar ve yöntemlerle nöronları koruma amaçlansa da bugün için en umut verici olan yaklaşım antiepileptik ilaçlar ile

sağlanılan nöronal korumadır¹. Bu nedenle antiepileptojenik tedavi seçeneklerini, antiepileptik ilaçlarla sağlanan ve diğer yöntemlerle sağlanan nöronal koruma başlıkları altında inceleyeceğiz.

Antiepileptik ilaçlarla sağlanan koruma:¹

Antiepileptik ilaçlar antiepileptojenik-nöronları koruyucu etkilerini belli başlı bazı yollarla gösterirler. Bu yollar; Na⁺ kanalları bloke edilerek tekrarlayıcı özellikteki nöronal ateşlenmenin inhibisyonu, GABA aracılıklı inhibisyonun artırılması, voltaj duyarlı Ca⁺² kanallarının aktivasyonunun ve glutamat aracılıklı uyarılmanın azaltılmasıdır.

Na⁺ kanallarını bloke edenler: Bu gruba dahil olan ilaçlar aksiyon potansiyelinin oluşmasını, nörotansmitter salınımını ve oluşan depolarizasyonun yayılmasını engellerler. Lamotrijinin ratlarda iskemik zedelenmede hipokampal CA1 nöronları üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir.¹⁶

Eski	Yeni
Fenitoin	Felbamat
Karbamazepin	Lamotrijin
Valproik asit	Okskarbazepin
	Topiramamat
	Gabapentin

Ca⁺² kanallarını bloke edenler: Bu ilaçlar hem nörotransmitter salınımını inhibe ederler, hem de Ca⁺² aracılığıyla gelişen nöronal ölümü engellerler.

Etosüksimid	Valproik asit	Zonisamid
Felbamat	Lamotrijin	Topiramamat
		Gabapentin

Glutamat aracılıklı eksitasyonu azaltanlar: Bu gruba dahil olan ilaçlar AMPA, Kainik asit ve NMDA reseptörlerini bloke ederek eksitotoksisiteyi azaltırlar.

	NMDA	AMPA/Kainat
Eski	-	Fenobarbital
Yeni	Felbamat	Topiramamat

GABA aracılıklı inhibisyonu arttırarak etki gösterenler: Bu gruba dahil ilaçlar GABA sentezini arttırarak ve sinaptik geri alınımı azaltarak etki gösterirler.

Eski	Yeni
Barbitüratlar	Gabapentin
Benzodiazepinler	Felbamat
	Topiramamat
	Tiagabin
	Vigabatrin
	Zonisamid

Diğer yöntemler

Genetik modülasyon:¹⁷ Nöronları koruyucu etki bu yöntemle hücre zedelenmesine neden olabilecek yollarda etkili olan enzim ya da proteinlerin genetik ekspresyonlarının değiştirilmesi esasına dayanır. Örnekleyecek olursak, serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini azaltmak amacıyla süperoksit dismutaz enzimini kodlayan genin ekspresyonu arttırılabilir. Aynı şekilde, hücre içi Ca²⁺ birikmesini önleyen Calbindin¹⁸ adlı proteinin ya da glutamattan GABA oluşumuna neden olan Glutamik asit dekarboksilaz enzimini kodlayan genlerin ekspresyonu arttırılarak sağlanabilir. Diğer bir yöntem ise, nöronal apopitozda görevli serin proteazlardan olan caspase 1 ve 3 enzimlerini^{17,19} kodlayan genin ekspresyonunun azaltılmasıdır. Sonuç olarak, nöronal nekroz ya da apopitoz aracılığıyla oluşan nöronal ölümden, görevli enzim ya da proteinlerin genetik ekspresyonu arttırılarak ya da azaltılarak nöronal koruma sağlanabilir. Bu gruba diğer bir örnek ise, akut iskemi ya da başka bir neden sonrası ortaya çıkan ve nöronal hasarı engelleyen veya azaltan, sıcak şok proteinlerinin üretimini, genetik ekspresyonları arttırılarak nöronal koruma sağlanabileceği düşünülmektedir.²⁰

Apopitozis ilişkili proteaz inhibitörleri: Nöronal apopitozda önemli pay sahibi olan caspase enziminin inhibisyonu, apopitozisi engelleyip nöronal ölümleri azaltacaktır.¹⁹

Antioksidan tedavi: Tüm dejeneratif hastalıklardaki rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan serbest oksijen radikallerinin azaltılması

nörodejenerasyonu da önler ya da geciktirir. Hayvan çalışmalarının sonuçları, nörodejenerasyonun önlenmesi ya da durdurulmasında umut verici görülse de, insan çalışmaları hayvanlardaki kadar umut verici sonuçlar vermemiştir.²¹ Bu durum serbest radikallerin her hastalıkta farklı bir aşamada, farklı bir hücre organeli üzerinden etki göstermesi ile açıklanmaktadır. Dolayısıyla nöronları koruyucu etkinliği yüksek olan antioksidan bir tedavi rejiminin, birden çok basamağa etkili ve birden çok hücre organelinin zedelenmesini engelleyecek özelliklere sahip olması gerekir. Sonuç olarak, antioksidan ilaçlarla etkin bir nöronal koruma sağlanması için, değişik basamaklarda etkin ilaç ya da ilaçların kombinasyonu ile tedavi düzenlenmelidir.²¹

Hormonlar: Özellikle sex steroidlerinden östradiol ve dehidroepiandesteron'un nöronal koruyucu etkinliği, hem status epileptikusta hem de iskemik zedelenmede, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.²²⁻²⁴

AMPA, Kainik asit ve NMDA reseptör blokerleri: Henüz deneysel aşamada olan, klormetiazol, dizosilpin, musimol, MK-801, HU-211,²⁵ Adenozin,²⁶ memantin²⁷ ve 7-Cl- Kinüreik asit gibi, bir çok molekül mevcuttur. Ancak bunlar gerek insanlardaki en uygun dozun bilinmemesi, gerek istenmeyen yan etkileri dolayısıyla, bugün için klinik kullanıma girmekten uzaktır. Bu ilaçlar arasında, nöronal hasar gelişiminde önemli rolü olan NMDA reseptörleri blokerleri, tedavide ön plana çıkmaktadır. Ancak NMDA reseptörlerinin bilişsel yetiler üzerinde de rolü olduğu için, tedavide kullanılabilirliği azalmaktadır. Fakat 7-Cl-Kinüreik asit salt NMDA reseptörlerini bloke etmeyip, NMDA-Glisin reseptör kompleksine bağlandığı için MK-801 gibi ilaçlarda görülen yan etki profilinin görülmeceği düşünülmektedir.^{28,29} Ayrıca AR-R-15896AR adlı NMDA reseptör blokerinin, MK-801'e kıyasla, reseptöre olan duyarlılığının daha düşük olması nedeni ile, MK-801'deki yan etkilerin görülmeceği iddia edilmektedir.³⁰ Status epileptikusta hemen başlangıçta verilen ketaminin de NMDA reseptör blokajı yaparak, status epileptikusa bağlı nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir.³¹

Anektodal bazı deneysel çalışmalar:

İskemik beyin hasarında, hipoglisemi gelişmesine mücadele etmeden verilen insülin infüzyonunun nöronları koruyucu etkileri olduğu bildirilmektedir.³² İnsülinin bu etkiyi direk nöronlar üzerinde bulunan reseptörler aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Yine çoklu doymamış yağ asitleri³³ ve rekombinant eritropoetinin³⁴ nöronal koruyucu etkileri de gösterilmiştir.

Son yıllarda, inme tedavisinde önerilmekte olan doku plazminojen aktivatörünün de, proteolitik etkisinden bağımsız olarak, etkilenmiş nöronların yaşam süresini uzatarak nöronal koruma sağladığı yönünde bulgular vardır.³⁵

Deneysel olarak sıçanlarda yapılan ve iske mi gelişmeden ya da nöbet aktivitesi başlamadan önce başlatılan sınırdaki hipoksinin, beyin metabolizması üzerine olan etkileri aracılığıyla, devam eden nedene bağlı hasarı azalttığı gösterilmiştir.^{36,37} Ayrıca yine sıçanlarda yapılan başka bir çalışma, beyne uygulanan radyasyonun nöbetlere bağlı gelişen sinaptik yenden düzenlenmeler ve nöronal filizlenmeleri önlediğini göstermiştir.³⁸ Bir başka çalışmada ise, nöbetlerden önce uygulanan elektroşok uygulamasının nöbetin yayılmasını azalttığı ancak nöronal yeniden düzenlenme ve epileptojenez etkilemediği gösterilmiştir.³⁹ Diğer bir araştırma ise, TRH'nin eksitotoksik hipokampal nöronal ölümü engellediği gösterilmiştir.⁴⁰

İskemiye bağlı nöronal hasarın hem erken hem de geç dönemde, başa uygulanan hipotermi ile azaltılabileceği,⁴¹ özellikle bu yolla hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda ve açık kalp cerrahisi hastalarında nöronal koruma sağlanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Epilepsi her yaşta görülebilen, tedavisi uzun ve güç bir hastalıktır. Özellikle epileptojenez ve nöronal koruma gibi kavramlar göz önüne alındığında, tedavi sırasında sadece nöbet kontrolünün hedeflenmemesi gerekliliği açıktır. Antiepileptik tedavi düzenlenirken nöronal koruma ve antiepileptojenez mutlaka göz önüne alınmalıdır. Çocukluk çağı absans ve rolandik epilepsileri dışarda tutulduğu za-

man, epilepsinin ilerleyici bir hastalık olduğu söylenebilir.² Epilepsinin ilerleyici bir hastalık olduğu ilkesi ile hasta izlenmeye başlanıldığı zaman, antiepileptojenik tedavi seçenekleri şu an olduğundan daha fazla ön plana geçecektir. Ancak bugün için, epileptik hastalarda uygulanan nöronal koruyucu tedavi seçenekleri, umut edileni vermekten uzaktır.

KAYNAKLAR

1. SL Moshe, JF Decker: Neuroprotection and Epilepsy; American Epilepsy Society-Neurology Treatment Updates, 19-1-2000, (Bknz not)
2. MD Privitera: The Progressive Nature of Epilepsy as a Consideration in Patient Management Decisions; Medical Education Collobrative, 26-6-2000, (Bknz not)
3. RL Michaels, SM Rothman: Glutamate Neurotoxicity in vitro: Antagonist Pharmacology and Intracellular Calcium Concentrations; The Journal of Neuroscience, 1990, 10(1): 283-292
4. DE Pellegrini-Giampietro, JA Gorter, MVL Bennet et al: The GluR2 Hypothesis: Ca-Permeable AMPA Receptors in Neurological Disorders, Trends in Neuroscience, Vol 20, No 10, 1997, 464-470
5. GD Jackson, BR Chambers, SF Berkovic: Hippocampal Sclerosis: Development in Adult Life, Developmental Neuroscience, 1999, 21: 207-214
6. EF Sperber, KZ Haas, MT Romero et al: Flurothyl Status Epilepticus in Developing Rats: Behavioral, Electrophysiological, Histological and Electrophysiological Studies, Developmental Brain Research, 1999, 116, 59-68
7. T Sutula, G Casino, J Cavazos et al: Mossy Fiber Synaptic Reorganization in the Epileptic Human Temporal Lobe, Annals of Neurology, 1989; 26: 321-330
8. MJ Koep: Hippocampal Sclerosis: Cause or Consequence of Febrile Seizures, Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry, Editorial, 2000; 34: 716-717
9. R Maj, RG Fariello, G Ukmar et al: PNU-15177E Protects Against Kainat-Induced Status Epilepticus and Hippocampal Lesions in The Rat, European Journal of Pharmacology, 1998, 359(1): 27-32
10. R Sankar, D Shin, AM Mazaratti et al: Epileptogenesis After Status Epilepticus Reflects Age - and Model - Dependant Plasticity, Annals of Neurology, 2000, Vol 48, No 4, 580-589
11. SL Moshe: Seizures Early in Life, Neurology, 2000, 55 (Suppl 1), 15-20
12. M Constantine-Paton: The Plastic Brain, Neurobiology of Disease, 2000, 7, 515-519
13. H Stephan, F Anderman, P Chauvel et al: Plasticity and Epilepsy, Advances in Neurology, 1999, p: 1-5
14. SL Moshe: Brain Injury With Prolonged Seizures in Children and Adults, Journal of Child Neurology,

- 1998, (13(Suppl 1): S3-S6)
15. E Aronica, EA VanVliet, OA Mayboroda et al: Upregulation of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype Mglur3 and Mglur5 in Reactive Astrocytes in A Rat Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy, *European Journal of Neuroscience*, 2000, Vol 12, 2333-2344
 16. Rc Crumrine, K Bergstrand, At Cooper Et Al: Lamotrigine Protects Hippocampal Ca1 Neurons From Ischemic Damage After Cardiac Arrest, *Stroke*, 1997, Vol 28, No 11; 2230-2237
 17. RM Sapolsky, GK Steinberg: Gene Therapy Using Viral Vectors for Acute Neurologic Insults, *Neurology*, 1999, 53; 1922-1931
 18. UV Nageri, I Mody, M Jeub et al: Surviving Granule Cells of The Sclerotic Human Hippovamous Have Reduced Ca Influx Because of A Loss of Calbindine-D in Temporal Lobe Epilepsy, *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20(5): 1831-1836
 19. RM Friedlander: Role of Caspase 1 in Neurologic Disease, *Archives of Neurology*, 2000, Vol 57, 1273-1275
 20. MA Yenari, SL Fink, GH Sun et al: Gene Therapy with HSP72 is Neuroprotective in Rat Models of Stroke and Epilepsy, *Annals of Neurology*, 1998, 44(4): 584-591
 21. N Delanty, MA Ditcher: Antioxidant Therapy in Neurologic Disease, *Archives of Neurology*, 2000, Vol 57, 1265-1270
 22. T Maurice, VI Phan, A Urani et al: Neuroactive Neurosteroids As Endogenous Effectors for The Sigma Receptor: Pharmacological Evidence and Therapeutic Opportunities, *Japanese Journal of Pharmacology*, 1999, 81; 125-155
 23. S Reibel, V Andre, S Chassagnon et al: Neuroprotective Effects of Chronic Estradiol Benzoate Treatment on Hippocampal Cell Loss Induced by Status Epilepticus in Female Rat, *Neuroscience Letters*, 2000, 281; 79-82
 24. J Veliskova, L Velisek, AS Galanopoulou et al: Neuroprotective Effects of Estrogens on Hippocampal Cells in Adult Female Rats After Status Epilepticus, *Epilepsia*, 41, Suppl 6, S30-35, 2000
 25. MG Filbert, JS Forster, CD Smith et al: Neuroprotective Effects of HU-211 on Brain Damage Resulting from Soman-Induced Seizures, *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 890: 505-514
 26. E Ongini, M Adami, C Ferri et al: Adenosine A2A Receptors and Neuroprotection, *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 825: 30-48
 27. KK Jain: Evaluation of Memantine for Neuroprotection in Dementia, *Experimental Opinion Investigation Drugs*, 2000, 9(6); 1397-1406
 28. DG McGregor, DI Graham, TW Stone: The attenuation of Kainate Induced Neurotoxicity by Chlor-methiazole and Its Enhancement by Dizocilpine, Muscimol, and Adenosine Receptor Agonists, *Experimental Neurology*, 1997, 148, 110-123
 29. HQ Wu, FG Salituro, R Schwarcz: Enzyme-Catalyzed Production of The Neuroprotective NMDA Receptor Antagonist 7-Cl-Kynureic Acid in The Rat Brain in vivo, *European Journal of Pharmacology*, 1997, 319, 13-20
 30. GC Palmer, EF Cregan, P Bialobok et al: The Low Affinity, Use-Dependant NMDA Receptor Antagonist AR-R 15896AR. An Update of Progress in Stroke, *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 890: 406-420
 31. DG Fujikawa: Neuroprotective Effect of Ketamine Administered after Status Epilepticus Onset, *Epilepsia*, 1995, 36(2), 186-195
 32. CL Völl, RN Auer: Insulin Attenuates Ischemic Brain Damage Independent of Its Hypoglycemic Effect, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1991, 11; 1006-1014
 33. ML Brines, P Ghezzi, S Keenan et al: Erythropoietin Crosses The Blood-Brain Barrier to Protect Against Experimental Brain Injury, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 12, 97(19): 10526-10531
 34. I Lauritzen, N Blondeau, C Heurteaux et al: Polyunsaturated Fatty Acids Are Potent Neuroprotectors, *EMBO J*, 2000, 17,19(8); 1784-1793
 35. YH Kim, JH Park, SH Hong et al: Neuroprotective Neuroprotection by Human Recombinant Tissue Plasminogen Activator, *Science*, 1999, 284(5414): 647-650
 36. MR Emerson, SR Nelson, FE Samson et al: A Global Hypoxia Preconditioning Model: Neuroprotection Against Seizure-Induced Specific Gravity Changes and Brain Damage in Rats, *Brain Research Protocols*, 1999, 4; 360-366
 37. C Rauca, R Zerbe, H Jantze et al: The importance of Free Hydroxyl Radicals to Hypoxia Preconditioning, *Brain Research*, 2000, 868; 147-149
 38. JM Parent, E Tada, JR Fike: Inhibition of Dentate Granule Cell Neurogenesis with Brain Irradiation Does Not Prevent Seizure Induced Mossy Fiber Synaptic Reorganization in The Rat, *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19(1); 4508-4519
 39. V Andre, A Ferrandon, C Marescaux et al: The lesional and Epileptogenic Consequences Of Lithium Pilocarpine Induced Status Epileptikus Are Affected By Previous Exposure to Isolated Seizures: Effects Amygdala Kindling and Maximal Electroshocks, *Neuroscience*, 2000, Vol 99, No 3; pp 469-481
 40. M Pizzi, F Boroni, M Beranese et al: *European Journal of Pharmacology*, 1999, 370; 133-137
 41. AJ Gunn, TR Gunn, MI Gunning et al: Neuroprotection with Prolonged Head Cooling Started Before Postschismic Seizures in Fetal Sheep, *Pediatrics*, 1998, 102(5): 1098-1106
- Not: 1 ve 2 numaralı kaynaklar <http://www.medscape.com> adresli sitenin nöroloji sayfasında bulunan epilepsi veritabanındaki, "Amerikan Epilepsi ile Savaş Derneği"nin sürekli tıp eğitimi makalelerinden alınmıştır.