

Derleme Makalesi– Review Paper

LABORATUVAR HAYVANLARINDA DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

EXPERIMENTAL EPILEPSY MODELS IN LABORATORY ANIMALS

Kayhan ÖZKAN<sup>1</sup>

Özet

Epilepsi; merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün anormal deşarjlar ile nöbetlere yol açan hastalığıdır. Dünya genelinde yaklaşık 70 milyon epilepsi hastası vardır. Hastalık ile mücadelede her geçen gün yeni ilaçlar geliştirilmektedir. Bu nedenle ilaçların insanlarda kullanılmadan önce deneysel hayvan modelleri kullanılarak analiz edilmesi gerekmektedir. Bu derlemede gelişim potansiyeli olan epilepsi ilaçlarının etkinliğinin araştırıldığı laboratuvar hayvanlarında deneysel epilepsi modelleri incelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Epilepsi modelleri, nöbet, ilaç, merkezi sinir sistemi, elektriksel deşarj

Abstract

Epilepsy; disease that causes seizures with abnormal discharges of some or all of the central nervous system. There are approximately 70 million epilepsy patients worldwide. New drugs are being developed every day in the fight against disease. For this reason, drugs should be analyzed using experimental animal models before they can be used in humans. In this review, experimental epilepsy models were investigated in laboratory animals, where the effectiveness of epilepsy drugs with development potential were investigated.

**Keywords:** Epilepsy models, seizure, drug, central nervous system, electrical discharge

Geliş Tarihi (Received Date): 20.08.2019, Kabul Tarihi (Accepted Date):12.03.2020,

Basım Tarihi (Published Date): 31.05.2020

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Turkey. **E-mail:** kayhanozkan@hotmail.com, **ORCID ID:** K.Ö; <https://orcid.org/0000-0002-5956-093X>

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Deneysel epilepsi modelleri

Hastalığa uygun bir modeli oluşturulduktan sonra teşhise yönelik atılacak adımlar hastalığın olası klinik vakalarında hızlı teşhisinin oluşmasına olanak sağlamaktadır. Hayvanlarda uygulanacak tedavilerin başarısı ile muhtemel insan hastalıklarının önlenmesinde etkili müdahale açısından zaman kazanılacaktır. Epilepsinin fizyopatolojik mekanizmasının anlaşılması açısından laboratuvar hayvanları ile elde edilen modellerin simülasyonu uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Campos vd., 2018, ss. 63-86).

Epilepsi; merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün anormal deşarjlar ile karakterize nöbetlere yol açan hastalığıdır. Araştırmacılar deney hayvanlarında epilepsi modelleri oluşturarak hastalığa dair simülasyonlar gerçekleştirmekte ve tedavi seçenekleri aramaktadırlar. Yeni ilaçların ortaya çıkarılması maksadıyla etkinlik analizlerinin ortaya koyulması öncelikli hedefdir. Bu amaçla deneysel epilepsi modelleri oluşturularak hastalığın çeşitli şekilleri hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda spontan olarak epileptik nöbetler görülebilmektedir. Hayvanlarda görülen nöbetler seyrek ve deneysel çalışmalarda kullanılmaları için bazı koşullara haiz olması gerekmektedir. Bu nedenle deneysel çalışmalarda kullanılacak geçerli, araştırmacının bulgularını destekleyebilecek uygun hayvan modelleri geliştirilmiştir.

Epileptogenez yavaş bir süreçtir. Aniden, kendiliğinden tekrarlayan nöbetler ile ortaya çıkmaya başlayabilir (Reddy&Kuruba, 2013, ss. 18284–18318). Piyasada çok sayıda antiepileptik ilaç mevcut olmasına rağmen, hastaların neredeyse yüzde 33'ü nöbet göstermeye devam etmektedir (Branco vd., 2009, ss. 101). Hayvan modellerinin, özellikle de epilepsiyi daha gerçekçi bir şekilde modelleyebilecek yeni modellerin önemi artmaktadır. Bununla birlikte, konvansiyonel testlerin sadece mevcut ilaçlarla benzer özelliklere sahip olan ilaçları tanımladığına ve bu yöntemlerin yeni mekanizmalarla hareket eden ajanları tanımlayamadığına dair artan bir endişe vardır (Löscher, 2011, ss. 359–368; Wahab, Albus, Gabriel, & Heinemann., 2010, ss. 154–159). Epilepsiyi daha iyi anlamak için, hayvan modellerini de daha iyi anlamamız gerekmektedir. Epilepsi çeşitlerini anlayabilmek adına birçok hayvan modelleri kullanılmış ve etken maddeler ile yöntemlerin sonuçları belirlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo-1:** Deneysel epilepsi hayvan modelleri ve modelin oluşturulmasında kullanılan yöntem veya etken gösterilmiştir.

Epilepsi Modeli	Etken veya epilepsi oluşturma yöntemi
Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri	Penisilin (Postnova vd., 2010, ss. 176-189), bikukulin (Inostroza vd., 2012, ss. 444), pikrotoksin (Usunoff, Atsev & Tchavdarov, 1969, ss. 444), striknin (Fisher, 1989, ss. 245–278), kolinerjik (Ferguson, Jasper & Laminar, 1971, ss. 377-390), antikolinerjik maddeler (Daniels, Spehlmann, 1973, ss. 83–87), (Campos vd., 2018, ss. 63-86).
	Akut elektriksel uyarı (Kandratavicius vd., 2014, ss. 1693–1705).



	GABA kesilmesi (Brailowsky, Menini, Barrat, & Naquet, 1987, ss. 75-80).
	Neokorteks ve hipokampus dilimleri (McCormick, Connors, Lighthall, & Prince, 1985, ss. 782-806).
Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri	Beyin kabuguna metal uygulanması; alüminyum, kobalt, nikel (Kopeloff, 1960, ss. 500-504), krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, berilyum, kursun, çinko (Chusid & Kopeloff, 1962, ss. 697-700).
	Soğutma (Hanna & Stalmaster, 1973, ss. 918-925).
	Işın verme (Remler, Sigvardt & Marcussen, 1986, ss. 671-676).
Kompleks parsiyel epilepsi modelleri	Kainik asit (Faingold & Browning, 1987, ss. 8-14).
	Tetanoz toksini (Carrea & Lanari, 1962, ss. 342-343).
	Prepiriform korteks (Piredda & Gale, 1982, ss. 205-210).
	Kindling (tutuşma) modeli (Deflorida & Delgado, 1958, ss. 223-229).
Petit mal epilepsi modelleri	Çift taraflı odak (Fisher & Prince, 1977, ss. 608-624), Luitelaar vd., 2014, ss. 167-179).
	Sistemik penisilin (Bloomer, Barton & Maddock, 1967, ss. 121-123).
	Gama-Hidroksi Bütirat (Snead, 1988, ss. 361-368).
	Opioid peptid (Snead & Bearden, 2006, ss. 1031-1033).
	Genetik (Coenen, 1987, ss. 297-301).
	Büyük nöbet (Gloor & Fariello, 1988, ss. 63-68).
	Fotosensitizasyon (Meldrum, 1984, ss. 345-349) odyojenik fare (Seyfried & Glaser, 1985, ss. 143-150).
	Maksimal elektroşok (MES) (Luszczki vd., 2006, ss. 1157-1168).
	Pentilentetrazol, penisilin (Bo, Fonzari, Scotto, & Benassi, 1984, ss. 229-232).

Grand mal (jeneralize tonik klonik) epilepsi modelleri	Etanol (Bağırıcı&Bostancı, 2001, ss. 135-149).
Status epileptikus modelleri	Lityum pilokarpin (Buterbaugh, Michelson & Keyser, 1986, ss. 91-102).
	Kobalt homosistin (Walton & Treiman, 1988, ss. 79-86).
	Elektrik situmilasyonu (Vicedomini & Nadler, 1987, ss. 681- 691), Kandratavicius vd. 2014, ss. 1693-1705).

### *Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri*

Hayvan modelleri, fokal nöbetlerin gelişimi ile antiepileptik tedavinin klinik öncesi değerlendirilmesinde etkili bir faktördür. Modeller üzerinde yapılan çalışmalar, nöbet bozukluklarının patofizyolojisinde rol alan nörotransmitterlerdeki değişiklikleri içerdiğini ortaya koymuştur. Fokal epilepside ard deşarjlar sırasında nöron kaybı şekillenebilir. Birçok antiepileptik ilaç bu nörotransmitter değişimini kontrol ederek etki etmektedir. Geliştirilen antiepileptik ilaçlar, dirençli nöbetlerin azaltılmasında etkili olabilir. Yeni ve mevcut modeller üzerinde devam eden araştırmalar, fokal epilepsinin altında yatan patofizyolojik süreçler hakkındaki bilgilerimizi artırabilir ve tedavi sürecinde mesafe alınabilir.

### *Penisilin modeli*

Bu başlık altında yer alan modeller insanlarda travma sonucunda oluşan epileptiform aktivite ile benzer mekanizmaya sahip olmasını ifade etmektedir. Penisilin emdirilmiş pamuğun rat korteksine topikal uygulanmasının ardından nöbetin tetiklendiği gözlenmiştir (Postnova vd., 2010, ss. 176-189; Matsumoto & Marsan, 1964, ss. 305–326).

Penisilin kedilerde (Prince & Farrell, 1969, ss. 309-310) ve ratlarda (Fariello, 1976, ss. 217-222) parenteral uygulamasında generalize nöbetler gelişmiştir. Ratlarda parenteral penisilin ile indüklenen nöbetler az miktarda klinik absans nöbete benzerlik gösterir. Bununla birlikte, kedilerde parenteral penisilin G uygulaması ( $\geq 300.000$  IU / kg) tonik klonik nöbetler ile sonuçlanmıştır. Epileptik aktivite ilacın uygulanmasından 1 saat sonra başlamış ve 6-8 saat devam etmiştir. EEG'de ise klinik diken dalga aktivitesi ani olarak ortaya çıkmıştır (Chen, Huang & How, 1986, ss. 533-540; Walton & Treiman, 1988, ss. 79-86).

Penisilin konvulsiyon etki gösterme süresinin GABA reseptörleri ile yarışmacı bir şekilde bağlantıya geçmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca GABAerjik inhibitör sistemi bloklayarak etki göstermesinin yanı sıra nöron kaybı oluşturur (Macdonald & Barker, 1977, ss. 720-721).

### *Bikukulin modeli*

Bikukulinin lokal ve sistemik uygulaması gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda sensorimotor kortekste topikal uygulamadan sonra akut basit fokal epilepsiyi tetiklediği gözlenmiştir (Campbell & Holmes, 1984, ss. 239-246). Bicuculline kullanılarak kronik basit parsiyel nöbetlerin tetiklendiği bir başka çalışma Remler tarafından geliştirilmiştir. Bu model, fokal ve



generalize epilepsinin özelliklerini bir arada taşır ve sistemik fokal epileptogenez olarak adlandırılmıştır (Remler, Sigvardt & Marcussen, 1986. ss. 671-676; Curtis, Duggan, Felix, & Johnston, 1970, ss. 1222-1224).

#### *Pikrotoksin modeli*

Pikrotoksin sistemik olarak memelilere uygulandığında minimal ve maksimal nöbetleri indüklemiştir. Sıçanlarda 8 mg / kg dozlarda uygulandıktan sonra hiperaktivite, vücut titremeleri ardından jeneralize tonik-klonik nöbetler şekillenmiştir (Deyn, Hooge, Marescau, & Pei, 1992, ss. 87-110).

Pikrotoksin, GABA-A reseptör kompleksindeki klorür iyonofor ile yakından ilişkili olan pikrotoksin bağlama bölgesine bağlanarak etkisini gösteren bir GABA antagonisti olduğu bilinmektedir (Olsen, 1982, ss. 245-277). Klasik antikonvülsanların koruyucu etkisi pikrotoksin kaynaklı nöbetlere karşı incelenmiştir (Levesque & Avoli, 2013, ss. 2887-2899).

#### *Striknin modeli*

Striknin İ.V. enjeksiyonu ile güçlü bir jeneralize nöbet modeli üretilebilir. Striknin GABA benzodiazepin reseptörleri ile etkileşime girerek etkisini gösterir. Striknin, glisine karşı antagonist etki gösterir ki glisin, beyin sapı ve omurilikte inhibitör nörotransmitterdir. Striknin, glisin reseptörünün rekabetçi olmayan bir inhibitörü olarak görev yapar (Fisher, 1989, ss. 245-278).

#### *GABA kesilmesi*

Babunlara intrakortikal olarak kronik (7 gün) GABA infüzyonunun ardından etkileri araştırılmıştır. Fotosensitiv hayvanlara GABA uygulanması, aralıklı ışık uyarımı sağlandığı sırada paroksizmal deşarjlar üretmiştir. Babunların kronik GABA alımının ani olarak kesilmesi neticesinde epileptojenik aktivite gelişmiştir (Brailowsky, Menini, Barrat, & Naquet, 1987, ss. 75-80).

#### *Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri*

##### *Beyin kabuğuna metal uygulanması*

Maymun korteksine alüminyum, kobalt, nikel, krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, berilyum, kursun ve çinko gibi metallerin uygulanması basit parsiyel kronik epilepsi oluşturmuştur (Kopeloff, 1960, ss. 500-504). Çinko modeli epilepside hem hipokampus hemde serebellumda önemli ölçüde nöron kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir (Chusid & Kopeloff, 1962, ss. 697-700).

##### *Soğutma modeli*

Korteksin belirli bir bölümünün soğutulması sonucunda epileptiform aktivitenin ortaya çıkmaktadır (Hanna & Stalmaster, 1973. ss. 918-925). Bu model korteksin bir kısmının ısı değişimine maruz bırakılması sonucu epileptiform aktivitenin oluşturulması esasına dayanmaktadır.

##### *Işın verme modeli*

Klinik ve elektrofizyolojik parametreler açısından sağlıklı ratlarda serebral hemisfere uygulanan 0,25cc radyasyon sonucunda 3-6 ay sonra kan beyin bariyeri bütünlüğü bozulmaktadır. Bu aşamada basit parsiyel epilepsi ortaya çıkmaktadır (Remler, Sigvardt & Marcussen, 1986. ss. 671-676).

## **1.2.Kompleks parsiyel epilepsi modelleri**

### *Kainik asit modeli*

Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu kompleks parsiyel nöbetlere yol açmaktadır (Faingold & Browning, 1987, ss. 8-14). Kainik asit uygulaması ile temporal lob epilepsi modeli oluşturulan çalışmalar epileptogenez ve iktogenezin altında yatan moleküler, hücresel ve farmakolojik mekanizmaların anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır (Ari vd., 1978, ss. 419-420; Levesque & Avoli, 2013, ss. 2887-2899).

### *Tetanoz toksini modeli*

Tetanoz toksini gram pozitif, aneorob, sporlu bir bakteri olan Clostridium tetani'nin salgıladığı 151 kd ağırlığında polipeptid zincirli bir toksindir. Toksin ağızdan alındığında mide suyu ve proteolitik enzimlerle inaktive olur, ağız yoluyla infeksiyon yapmaz. Ancak sistemik olarak hücre membranlarını parçalar, membran lipidlerini hasara uğratar ve hemolizin karakterindedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada kortekse enjekte edilen tetanoz toksini konvulziyonlara neden olmuştur (Carrea & Lanari, 1962, ss. 342-343).

### *Prepriform korteks modeli*

Bikukulin, karbakol veya kainik asidin pikomol seviyelerinde tek doz ve tek taraflı olarak, derin prepiriform korteks mikroenjeksiyonundan sonra ayrı bir bölgeden bilateral motor nöbetlerinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bikukulin veya kainik asit derin prepriform kortekse mikro enjekte edildiğinde, n-metil-D-aspartat (NMDA) tarafından aktive edilen reseptörlerin spesifik bir antagonisti olan 2-amino-7- fosfono heptanoik asitin, klonik nöbetlerin insidansını azalttığını göstermektedir. Bu veriler derin prepriform korteks kaynaklı nöbetleri uyarmak için amino asit reseptörlerinin uyarıcı aktivasyonun olduğunu göstermektedir (Piredda&Gale, 1982, ss. 205-210).

### *Kindling (tutuşma) modeli*

Kindling, beynin fokal elektriksel stimülasyonu ile üretilen bir epilepsi hayvan modelidir. Tutuşma modeli insan epileptogenezine nasıl katkıda bulunabileceğine dair bir hipotez ortaya koymuştur ve mevcut mekanizmaların altında yatan elektriksel situmilasyonu inceler. Temel olarak tutuşma beynin çeşitli bölümlerinde tekrarlayan aktivitenin elektriksel uyarıyı güçlendirmesi sonucu ortaya çıkar (Deflorida & Delgado, 1958, ss. 223-229).

## **1.3.Petit mal epilepsi modelleri**

### *Çift taraflı odak modeli*

Çift taraflı odak modeli; beyin korteksinin her iki tarafına kovulsiyon özelliğine sahip maddeler verilerek oluşturulan modele verilen isimdir. Epileptiform aktivite önce kortekste ortaya çıktı ve daha sonra derin yapılarına yayılmıştır. Zaman zaman, subkortikal yapılarda fokal deşarjlar görülebilir, ancak bunlar genellikle kortekse yayılmamıştır (Fisher & Prince, 1977, ss. 608-624).

### *Sistemik penisilin modeli*

Basit parsiyal epilepsinin akut modelinde anlatıldığı gibi penisilin kortekse lokal uygulanması akut epilepsinin oluşmasına neden olmaktadır. Penisilin GABA reseptörlerine bağlanarak etkinliğini bloke etmektedir ve beyinde anormal elektriksel deşarjlar ortaya çıkarmaktadır. Kedilerde petit mal epilepsisi penisilin uygulanmasından hemen sonra, klinik ataklar olarak ortaya çıkan genelleşmiş ani ve dalga deşarjlarının deneysel bir modelini temsil eder (Bloomer, Barton & Maddock, 1967, ss. 121-123).

### *Gama-Hidroksi Bütirat modeli*

Gama-Hidroksi Bütirat (GHB) doğal olarak GABA metabolitleri içerir. GHB uygulanan hayvanlarda myoklonik kasılmalar, pupiller dilatasyon gözlenmiştir. Bu davranış anormalliklerinin ardından EEG’de belirlenebilen nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu dalgalar petit mal epilepsi modelini temsil etmektedir (Snead, 1988, ss. 361–368).

### *Opioid peptid modeli*

Lösin enkefalin, beyinde doğal olarak oluşan ve beyindeki opioid reseptörü için doğal ligandlardan biri olduğu kabul edilen bir pentapeptittir. Lösin enkefalin uygulamanın ilk 60 saniyesinde paroksizmal elektriksel deşarj ortaya çıkmıştır (Snead & Bearden, 2006, ss. 1031–1033).

### *Genetik model*

Petit mal epilepsi insanlarda 2-15 yaş aralığında sıklıkla görülür ve 7 yaşlarında pik seviyelerde hastalık seyrederek. Bu durum kız çocuklarında erkeklere oranla daha fazla görülür (Coenen, 1987, ss. 297-301).

### *Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri*

#### *Büyük nöbet modeli*

Genelleştirilmiş epilepsiler, her ikisi de klinik görünümüleriyle ilgili olarak homojen bir grup oluşturmaz ve kanıtlanmış etiyolojik temeli henüz açıklanamamıştır. İlk olarak büyük ve küçük nöbetler arasında ayırım yapmak gerekmektedir. Büyük jeneralize nöbetlerin prototipi genelleşmiş tonik-klonik konvülsiyon, genel olarak büyük gerçek ataklardan oluşmaktadır (Gloor & Fariello, 1988, ss. 63-68).

#### *Fotosensitizasyon modeli*

GABAerjik ajanlar ışığa duyarlı papio papio ırkı babunda akut antikonvülsan aktivitesi için değerlendirildi. Bu babun türü genetik olarak ışığa duyarlı epileptik aktivite göstermektedir. Hayvanlar primatlara uygun olarak tasarlanmış sandalyeye oturtuldu ve stroboskopik stimülasyon ile tonik klonik nöbetleri kayıt edildi. Nöbet duyarlılık seviyelerine bağlı olarak jeneralize myoklonik tip paroksizmal deşarjlar gösterdiler ve bu deşarjlar her iki hemisfere yayılır (Meldrum, 1984, ss. 345-349).

#### *Odyojenik fare modeli*

Çalışmalarda en fazla tercih edilen odyojenik fare DBA12J ve SJL1J cinsi genetik sese duyarlı olan modellerdir. 100-130 dB aralığındaki seslere duyarlı olan fareler, bu ses frekansları ile epilepsi nöbetleri geçirmektedirler (Seyfried & Glaser, 1985, ss. 143-150).

#### *Maksimal elektroşok (MES) modeli*

Maksimal elektroşok (MES) modeli grand mal nöbetlerin mekanizmasının anlaşılması kullanılan ve bu yönde ilaçların geliştirilmesi için kullanılmaktadır. MES bir maddenin nöron bağlantılar boyunca nöbet oluşumunu veya nöbeti engelleme potansiyelini ortaya çıkarabilir. Bu model farelerin arka bacaklarına elektrotlar bağlanarak yeteri kadar elektrik sinyalleri verilerek oluşturulmuştur (Luszczki vd., 2006, ss. 1157–1168).

#### *Pentilentetrazol modeli*

Pentilentetrazol (PTZ), parenteral yoldan verildiğinde farelerde, sıçanlarda, kedilerde ve primatlarda konvülsif etkilere sahip olan bir tetrazol türevidir (Ari vd., 1978, ss. 419–420). PTZ uygulamadan hemen sonra devam eden ve generalize tonik-klonik nöbetlere yol açabilen miyoklonik kasılmaları oluşturur. EEG’de çoklu diken dalgası görülür.

#### *Bir tonik-klonik model olarak sistemik penisilin*

Penisilin yukarıda korteks üzerine uygulandığında akut fokal nöbetler üretebilen bir ajan olarak aktarılmıştır (Bo vd. 1984, ss. 229-232). İnsanlarda klinik olarak sistemik penisilin yüksek dozlarda kullanımı miyoklonik jeneralize tonik-klonik nöbetler üretebilir ve ensefalopatiye yol açabilir.

#### *Etanol modeli*

Etanol (Etil alkol), merkezi sinir sistemini baskılayarak çeşitli davranışsal eylemlerin depresanıdır. Düşük kan konsantrasyonlarında davranışsal uyarımlar bozulur ve 0,08 g/dl'den yüksek konsantrasyonlarda ise motor becerilerini önemli ölçüde sekteye uğrar. Kronik alkol tüketiminin aniden kesilmesi, telafi edici fizyolojik değişimin maskeleymesini önler ve bir dizi nörolojik işaret ve semptom olarak bilinen alkol yoksunluk sendromu gelişir. İnsanlarda alkol yoksunluk sendromu, görmede bulanıklık, tremor, kas sertliği ve nöbetleri ortaya çıkarır (Bağırıcı & Bostancı, 2001, ss. 135-149).

#### *Status epileptikus modelleri*

##### *Lityum pilokarpin modeli*

Status epileptikus deneysel epilepsi modelinin tercih edilmesindeki temel amaç bazı tekrarlayan epileptik aktivitelerin simüle edilmesi ve tedaviye yönelik seçeneklerin araştırılmasıdır (Buterbaugh, Michelson & Keyser, 1986, ss. 91-102).

##### *Kobalt homosistin*

Homosistein güçlü bir tonik klonik nöbet üretebilen ajan olarak tanımlanmıştır (Freed, 1985, ss. 30-36). Walton yaptığı çalışmada sıçanların kafatasını delerek duraya 25 mg toz kobalt uygulaması yapmıştır. Hayvanların kafatasları yaklaşık 5 gün sonra iyileşir; bu sırada EEG diken dalgaları veya davranışsal motor nöbetleri belirgindir (Walton & Treiman, 1988, ss. 79-86; Löscher, 2011, ss. 359–368).



*Elektrik situmilasyon modeli*

Sıçanlarda status epileptikus modeli oluşturmak için bazı deneyler yapılmıştır (Vicedomini & Nadler, 1987, ss. 681- 691). Bu çalışmalarda limbik elektrik stimülasyonu 18 sıçanın 4'ünde miyoklonik kasılmaları üretti. 3 Hayvanda ise tonik klonik hareketler olmadan status epileptikus şekillendi. Vicedomini'nin yaptığı bir çalışmada ise 10 saniye boyunca 0.3ms monofazik akım verilen hayvanlarda 7 saat sonra status epileptikus gelişmiştir. Bu durum hipokampal odağın uyarılmasından da kaynaklanabilir (Porter vd., 1984, ss. 293-305).

Laboratuvar hayvanlarında uygulanan epilepsi modelleri, nörokimyasal ajanlar, elektriksel stimülasyon araçları, termal veya hipoksik uygulamalar, travmatik yaralanmalar ve odyojenik kaynaklı nöbetleri içermektedir. Genel olarak tüm modellerin ortak özelliği ise hastalığa insanlarda gelişen nöbetlere en yakın temsile sahip olmasıdır.

## 2. SONUÇ

Laboratuvar hayvan modelleri epilepsi hastalığına bakış açımızı geliştirmede önemli bir rol oynamıştır. Bu sayede epileptogenezin temel mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olabilmekteyiz. Hayvan modelleri, geçmiş yıllarda fenitoin sodyumun antikonvülsan etkisinin keşfinden bu yana, spesifik nöbetleri azaltmak ve gelişimini önlemek için ilaçların etkinliğini belirlemede önemli bir rol oynamıştır. Gelişen teknoloji ile deney hayvanları merkezlerinin donanımlarını revize etmeleri ile birlikte modelleme çalışmaları daha çok gelişmiştir. Bu modellerin gelişimi ile birlikte nöbet oluşum mekanizmalarındaki farklılıkları analiz etmemize izin vermiştir. Ancak hastalığın tüm tiplerini aynı hayvanlarda simüle eden bir hayvan modeli tasarlamak son derece zordur. Hastalığın farklı alt tiplerine karşı geliştirilmesi planlanan etken maddelerin mekanizmalarını çözümlmek buna bağlıdır. Bu nedenle modellerin sınıflandırılması gereklidir.

Epilepsi hastalığı ile mücadelede uygun etken maddelerin belirlenmesi adına birtakım hayvan modellerine ihtiyacımız olmaktadır. Nöbet mekanizmasının altında yatan moleküler olayları açıklayabilmek ve problemin kaynağına yönelik ilaç seçenekleri sunmak için modelleme yapılması aşikardır. Bu konuda yapılan tüm çalışmalarda daha az yan etkisi olan ve hastalığa direnç geliştirmeyen preparatların ortaya çıkarılması esasına dayanmaktadır. Prensipte hangi model oluşturulduysa o epilepsi türünün mekanizmasını anlamaya yönelik girişimler bu modellerin ana deseninde yer almaktadır. Yani tüm epilepsi modellerinin bir arada bulunduğu deneysel çalışma imkanı yoktur. Bazı durumlarda, örneğin olası antikonvülsan ilaçların araştırılması, düşük maliyet ve kolaylık gerektirir. Bir maddenin verilmiş yöntemi araştırma konusu olan ilgili modelin niteliğini değiştirebilir. Diğer bir deyişle kimyasal ajanlarla bir den fazla epilepsi oluşturulabilir. Penisilini farklı uygulama yolları ile hayvanlara tatbik ettiğimizde basit parsiyel, jeneralize miyoklonik, jeneralize tonik klonik veya generalize absans epilepsi oluşabilir. Beyinde uzun sürede meydana gelebilecek kimyasal olayların temelini araştırdığı çalışmalarda ise tutuşma modelleri en uygun olanlardır. Sonuç olarak epilepsinin mekanizmasını araştırmak için birden fazla modelin uygun şartlarda, uygun hayvan modeline uyarlanarak hastalığın simüle edilmesi hedef amaç olmalıdır. Her yeni model araştırmasında mekanizmaların işlevini anlayabilmek için çok sayıda çalışma yapmak gerekmektedir. Moleküler mekanizmaların rolünü ortaya koyarak modellerin her birinden öğrenilen temel bulgular ile modelin güçlü ve zayıf yönleri ayrıntılı olarak el alınmalıdır. Epilepsi modellerinin her birinden elde edilen bulguların yorumlanması zor olabilir. Çalışmaya konu

olan modelde gerçekleşecek nöbet tipleri birebir olarak insanlardaki hastalık bulgularını yansıtıp yansıtmadığı sorulmalıdır. Hayvan türleri arasındaki farklılığın önemi, EEG bulgularının örtüşmesi gibi temel noktalar ayrıntılı ele alınmalıdır.

Tüm bu verilerin ışığında elde edilen laboratuvar hayvanlarında deneysel epilepsi modeli çalışmalarındaki kazanımlar hastalığa yönelik yeni ve kolay ulaşılabilir ajanların ortaya çıkarılmasında kılavuz görevi görmelidir.

### 3. KAYNAKLAR

Ari, Y.B., Lagowska, Y., Salle, S.G., Tremblay, E., Ottersen, O.P., Naquet, R. (1978). Diazepam pretreatment reduces distant hippocampal damage induced by intra-amygdaloid injections of kainic acid. *Eur J Pharmacol*, 52: 419–420. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90302-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90302-3).

Bağırıcı, F., Bostancı, M. (2001). Kalsiyum kanal blokerleri ve deneysel epilepsi. *OMÜ Tıp Dergisi*, 18: 135-149.

Bloomer, H.A., Barton, L.J., Maddock, J.R. (1967). Penicillin-induced encephalography in uremic patients, *J Am Med Assoc*, 200: 121-123. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03120150077011>.

Bo, G.P., Fonzari, M., Scotto, P.A., Benassi, E. (1984). Parenteral penicillin epilepsy: tolerance to subsequent treatments. *Exp Neurol*, 85: 229-232. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(84\)90177-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90177-8).

Brailowsky, S., Menini, C., Barrat, C.S., Naquet, R. (1987). Epileptogenic gammaaminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett*, 74: 75-80 <https://doi.org/10.1111/ane.12671>.

Branco, C.M.M., Alves, G.L., Figueiredo, I.V., Falcao, A.C., Caramona, M.M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 31: 101. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.2.1338414>.

Buterbaugh, G.G., Michelson, H.B., Keyser, D.O. (1986). Status epilepticus facilitated by pilocarpine in amygdala kindled rats. *Exp. Neural*, 94: 91-102. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90274-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90274-8).

Campbell, A.M., Holmes, O. (1984). Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res*, 323: 239-246. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90294-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90294-4).

Campos G, Fortuna A, Falcão A, Alves G. (2017). In vitro and in vivo experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for



pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 146:63-86. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.008.

Carrea, R., Lanari, A. (1962). Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*, 137: 342-343. <https://doi.org/10.1126/science.137.3527.342>.

Chen, R.C., Huang, Y.H., How, S.W. (1986). Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*, 92: 533-540. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90295-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90295-5).

Chusid, J.G., Kopeloff, L.M. (1962). Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Appl Physiol*, 17: 697-700. <https://doi.org/10.1152/jappl.1962.17.4.697>.

Coenen, A.M., Luijtelaa, E.V.L. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*, 1: 297-301. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90005-2).

Curtis, D.R., Duggan, A.W., Felix, D., Johnston, G.A.R. (1970). GABA, bicuculline and central inhibition. *Nature*, 226: 1222-1224. <https://doi.org/10.1038/2261222a0>.

Daniels, J., Spehlmann, R. (1973). The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 34: 83-87. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90155-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90155-7).

Deflorida, A.F., Delgado, J.M. (1958). Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala. *Am J Physiol*, 193: 223-229. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1958.193.1.223>.

Deyn, D.P., Hooge, D.R., Marescau, B., Pei, Y.Q. (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*, 12: 87-110. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90030-w](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90030-w).

Faingold, C.L., Browning, R.A. (1987). Mechanisms of anticonvulsant drug action. II. Drugs primarily used for absence epilepsy. *Eur J Pediatr*, 146: 8-14. <https://doi.org/10.1007/bf00647274>.

Fariello, R.G. (1976). Parenteral penicillin in rats: an experimental model for multifocal epilepsy. *Epilepsia*, 16: 217-222. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1976.tb03399.x>.



Ferguson, J.H., Jasper, H.H., Laminar, D.C. (1971). Studies of acetylcholine-activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 30: 377-390. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(71\)90252-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(71)90252-5).

Fisher, R.S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*, 14: 245–278. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(89\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0165-0173(89)90003-9).

Fisher, R.S., Prince, D.A. (1977). Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42: 608-624. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90279-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90279-6).

Freed, W.J. (1985). Selective inhibition of homocysteine-induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. *Epilepsia*, 26: 30-36. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05185.x>.

Gloor, P., Fariello, R.G. (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci*, 11: 63-68. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90166-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90166-x).

Hanna, G.R., Stalmaster, R.M. (1973). Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology*, 23: 918-925. <https://doi.org/10.1212/wnl.23.9.918>.

Inostroza, M., Cid, E., Menendez, de la Prida, L., Sandi, C. (2012). Different emotional disturbances in two experimental models of temporal lobe epilepsy in rats. *PLoS One*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038959>.

Kandratavicius, L., Balista, A.P., Aguiar, C.L., Ruggiero, R.N., Umeoka, H., Cairasco, G.N. (2014). Animal Models of Epilepsy: Utility and Limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10: 1693–1705. <https://doi.org/10.2147/NDT.S50371>.

Kopeloff, L.M. (1960). Experimental epilepsy in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med*; 104: 500-504. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80076-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80076-4).

Levesque, M, Avoli, M. (2013). The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev*, 37: 2887–2899. <https://doi.org/10.3949/ccjm.51.2.293>.

Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20: 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>.

Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. (2013). New avenues for antiepileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 12:757–776. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z.



Luijtelaar GV, Onat FY, Gallagher MJ. (2014). Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis.* 72: 167–179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014.

Luszczki, J.J., Czuczwar. M., Gawlik, P., Pozniak, S.G., Czuczwar, K., Czuczwar, S.J. (2006). 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *J Neural Transm*, 113: 1157–1168. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0417-y>.

Macdonald, R.L., Barker, J.L. (1977). Pentylenetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature*, 267: 720-721. <https://doi.org/10.1038/267720a0>.

Matsumoto, H., Marsan, C. (1964). Cortical Cellular Epilepsy: Phenomena in Experimental Ictal Manifestations. *Exp Neurol*, 326: 305–326. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(64\)90025-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(64)90025-1).

McCormick, D.A., Connors, B.W., Lighthall, J.W., Prince, D.A. (1959). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol*, 54: 782-806. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.4.782>.

Meldrum, B. (1984). GABAergic agents as anticonvulsants in baboons with photosensitive epilepsy. *Neurosci Lett*, 3: 345-349. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90537-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90537-8).

Olsen, R.W. (1982). Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 22: 245-277. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.22.040182.001333>

Piredda, S., Gale, K. (1982). Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. *Brain Res*, 377: 205-210. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90859-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90859-0).

Porter, R.J., Cereghino, J.J., Gladding, G.D., Hessie, B.J., Kupferberg, H.J., Scoville, B. (1984). Antiepileptic drug development program. *Clev Clin Quart*, 51: 293-305.

Postnova, S., Finke, C., Jin, W., Schneider, H., Braun, H.A. (2010). A computational study of the interdependencies between neuronal impulse pattern, noise effects and synchronization. *J Physiol Paris*, 104:176-189. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2009.11.022>.

Prince, D.A., Farrell, D. (1969). Centrencephalic spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology*, 19: 309-310.



Reddy, D.S., Kuruba, R. (2013). Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*, 14: 18284–18318. <https://doi.org/10.3390/ijms140918284>.

Remler, M.P., Marcussen, W.H. (1986). Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia*, 27: 35-42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03498.x>.

Remler, M.P., Sigvardt, K., Marcussen, W.H. (1986). Pharmacological response of systemically derived focal epileptic lesions, *Epilepsia*, 27: 671-677. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03594.x>.

Seyfried, T.N., Glaser, G.H. (1985). A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia*, 26: 143-150. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05398.x>.

Snead, O., Bearden, L. (2006). Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucine enkephalin. *Science*, 210: 1031–1033. <https://doi.org/10.1126/science.6254150>.

Snead, O.C. (1988). Gamma-Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia*, 29: 361–368. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb03732.x>.

Usunoff, G., Atsev, E., Tchavdarov, D. (1969). On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizure (macro- and micro-electrode investigations). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 27: 444. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.218>.

Vicedomini, J.P., Nadler, J.V. (1987). A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol*, 96: 681- 691. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90229-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90229-9).

Wahab, A., Albus, K., Gabriel, S., Heinemann, U. (2010). In search of models of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*, 51: 154–159. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02632.x>.

Walton, N.Y., Treiman, D.M. (1988). Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res*, 2: 79-86. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(88\)90023-x](https://doi.org/10.1016/0920-1211(88)90023-x).