

### GİRİŞ

Epilepsi; dünya çapında % 1 prevalansa sahip olan ve en sık görülen nörolojik hastalıklarından birisidir. İlaç tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına rağmen, epilepsiye sahip 50 milyon insanın yaklaşık % 30'unda nöbetler mevcut anti-epileptik ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır (1). Bu nedenle, yeni antiepileptik ilaçların bulunması gerekmektedir ve bunun için deneysel hayvan epilepsi modellerinin kullanılması gerekmektedir.

Epileptik bir nöbet, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından “beyinde bulunan anormal düzeyde aşırı ya da nöronlardaki senkronize aktiviteden kaynaklı, geçici semptomlar” şeklinde tanımlanmıştır. Epilepsiyi ise “kognitif, psikolojik, nörobiyolojik ve sosyal durumun sonuçları ile sürekli bir epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize bir bozukluk” olarak tanımlamıştır (2). Anormal nöron dışarjlarının nedenleri arasında; inme, kanama, travma, vasküler malformasyon, enfeksiyon, metabolik bozukluklar ve hipoksi olmasına rağmen, epilepsi hastalarının yaklaşık yarısında herhangi bir neden bulunmamaktadır (3).

Epileptogenez, “normal” bir beynin epileptik hale geldiği süreci tanımlamaktadır. Epileptogenez sırasında beyin, spontan nöbetlerin ortaya

çıkmasına neden olan hipokampal devrelerin kapsamlı bir şekilde yeniden düzenlenmesi de dahil olmak üzere, birçok nöropatolojik değişikliğe uğrar. Epileptogenezde nöronal ölüm, anormal sinaptik plastisite ve nöroinflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, epilepsiden sorumlu kesin patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak, bilinen antiepileptik ilaçlar sadece antiepileptojenik etkileri olmayan nöbetleri basıkılayabilir. Bu nedenle, epilepsinin moleküler mekanizmalarının anlaşılması, epileptogenez sınırlandırmak için terapötik müdahalelere yol açabilir (4).

Epileptogenezin elektrofizyolojik temellerini ve diğer bilinmeyen taraflarını inceleyerek, etki si daha çok olan antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller üzerinde çalışılmaktadır.

Epilepsi üzerinde yapılacak olan çalışmalarda, seçilmesi gereken modeli, araştırmanın amacı belirler. Yapılan çalışmaların 3 önemli amacı vardır;

1. Temel olaylar arasındaki ilişkilerinin ve gelişiminin belirlenmesi.
2. Mekanizmaları aydınlatma.
3. İlaç geliştirme.

Klinik nöbetlerin çok çeşitli olması (Tablo 1) (5), modellerin hiçbirisinin klinik epilepsiyle birebir aynı olmaması, geliştirilen son metotlara ve bu şartlara daha uygun olacak yeni modeller da kullanılan modeller çok fazladır (6).

Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) ve Wistar Albino Glaxo from Rijswijk (WAG/Rij) sıçan suşları, jeneralize absans epilepsinin genetik hayvan modellerini oluşturmaktadırlar. Duraklama davranışı ile birlikte EEG'de elde edile kayıtlarda bilateral, düzenli diken ve yavaş dalga deşarjları (7-11 Hz) izlenen GAERS ve WAG/Rij suşu sıçanlar, insanda görülen absans epilepsisinin; nörofizyolojik, farmakolojik ve davranışsal özellikleriyle benzer özellikler taşımaktadır (28).

### Status Epileptikus

Status epileptikusta, hasta nöbetlerin arasında bilincine hakim olmadan, nöbetler sık sık tekrarlayarak birbirinin arkasından gelir.

### Lityum-pilokarpin

En çok kullanılan ve bilinen modeldir. Sıçanlara 3 mEq/kg i.p. lityum klorid verilir. En az 20 saatin sonunda, kolinerjik bir madde olan pilokarpin 25-30 mg/kg i.p. uygulanır. Pilocarpin enjeksiyonundan 30 dakika sonra tonik-klonik veya jeneralize klonik nöbetler başlar ve bu nöbetler saatlerce sürer. EEG'nin zaman içindeki yapısı klinik status epileptikus ile aynıdır (12,29).

### Kobalt-hemosistein

Bu modelde sıçanın kafatasına açılan delikten 25 mg toz kobalt duraya yerleştirilir ve sıçan 5 gün iyileşmeye bırakılır. Bu sırada motor nöbetler ve EEG'de çoklu dikenler görülür. 5 günün sonunda 5.5 mmol/kg i.p. homosistein tiolaktan uygulanır. Yaklaşık 30 dk sonra nöbetler ve başla ve 5 dk arayla tonik nöbetler devam eder (29).

### Rekurrent uyarılma

Sıçanda hipokampusun fimbria bölgesine; süresi 10 sn, frekansı 20 Hz, aralığı 30 sn olan 0.3 ms süreli monofazik dalga uyarılarından elektrik verilir. Yaklaşık 7-8 saat sonunda nöbetler başlar (29).

### Sonuç

Epilepsi, nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen, tek bir belirli özelliği olmayan, klinik

özellikleriyle tanımlanan nörolojik bozukluklar grubudur. Bundan dolayı; epileptogenezisin altında yatan hücresel, moleküler değişikliklerin bulunmasına gerek vardır. Günümüzde kullanılan birçok ilaca direnç geliştiğinden, epilepsinin tedavisi için yeni ve alternatif tedavi edici yaklaşımların belirlenmesi gerekmektedir. Tüm bunlar için klinik epilepsiye iyi uyarlanmış deneysel hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Dolayısıyla deneysel çalışmalarda kullandığımız modellerin, insanda görülen epilepsinin patofizyolojik alt yapısını yansıtmaması son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Deneysel modeller, epilepsi, nöbet,

### KAYNAKLAR

1. Epilepsy. World Health Organization Available at: [http://www.who.int/news\\_room/factsheets/detail/epilepsy](http://www.who.int/news_room/factsheets/detail/epilepsy). (Accessed: 10th August 2018).
2. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1):27-33.
3. Noebels JL, Avoli M, Rogawski M, Olsen R, Delgado-Escueta AV. "Jasper's basic mechanisms of the epilepsies" workshop. *Epilepsia* 51(Suppl. 5), 1-5 (2010).
4. Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy. *Med Hypotheses* 2011;76(2):184-6.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
6. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia* 2010;25:181-8.
7. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):37-42.
8. Contreras D. Experimental models in epilepsy. *Elsevier Academic Press, USA. Revista de Neurologia* 2000;30:370-376.
9. McCandless DW, FineSmith RB. Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease, II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies*. 1992: Vol 22.
10. Sarkisian MR. Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy Behavior* 2001;2:201-216.
11. Engel JJ, Schwartzkroin PA. What Should Be Modeled? In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, (eds):- *Models of Seizures and Epilepsy*. San Diego, Elsevier Academic Press, 2006;1-14.
12. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi* 1997;14(3):147-86.
13. Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL, (Eds). Mo-

dels of seizures and epilepsy. Elsevier Academic Press 2006;345-350.

14. Bethmann K, Fritschy JM, Brandt C, Löscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABAA receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008;31:169-187.
15. Yildirim M, Marangoz C. Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain research*. 2006 Jul 12;1099(1):183-8.
16. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 1989;14:245-278.
17. Nolte MW, Löscher W, Herden C, Freed WJ, Gernert M. Benefits and risks of intranigral transplantation of GABAproducing cells subsequent to the establishment of kindling-induced seizures. *Neurobiol Dis* 2008;31:342-354.
18. Loiseau H, Averet N, Arrigoni E, Cohadon F. The early phase of cryogenic lesions: an experimental model of seizures updated. *Epilepsia*. 1987 Jun;28(3):251-8.
19. Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL, (Eds). Models of seizures and epilepsy. Elsevier Academic Press 2006:345-350.
20. Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 2):65-74.
21. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25:295-330.
22. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004;73:1-60.
23. Carçak N, Ferrandon A, Koning E, et al. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:33-43.
24. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:281-294.
25. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 2002;50:203-219.
26. Coppola G, Arcieri S, D'Aniello A, et al. Levetiracetam in submaximal subcutaneous pentylentetrazol-induced seizures in rats. *Seizure* 2010;19:296-299.
27. Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 1998;55:27-57.
28. Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:542-549.
29. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004;73:1-60.
30. Erbas O, Yilmaz M, Korkmaz HA, Bora S, Evren V, Peker G. Oxytocin inhibits pentylentetrazol-induced seizures in the rat. *Peptides*. 2013 Feb 1;40:141-4.
31. Erdogan MA, Yusuf D, Erdogan A, Erbas O. Levodropropizine suppresses seizure activity in rats with pentylentetrazol-induced epilepsy. *Epilepsy research*. 2019 Feb 1;150:32-7.