

Epilepsi Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri

Doç. Dr. İ. Tayfun Uzbay
Gülhane Askeri Tıp Akademisi

İletişim:

Doç.Dr. İ. Tayfun Uzbay

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Askeri Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Etilik 06018 ANKARA

Telefon: 0 312-3044764 Fax: 0 312-3234923

e-posta: tuzbay@obs.gata.edu.tr

Epilepsi Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri

ÖZET Epilepsi "inme"den (stroke) sonra en yaygın gözlenen nörolojik hastalıktır ve dünyada elli milyondan fazla epilepsi hastası bulunmaktadır. Epilepsi tek başına bir hastalık olmaktan çok beyin ile ilişkili farklı sendromların birlikte ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur. Epilepsiler beyindeki odakları ve mekanizmaları farklı olabilen çeşitli tiplerde ortaya çıkarlar. Epilepsilerin ilaçla rasyonel bir tedavisi yoktur. İlaçla tedavide epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasının ve/veya yayılmasının önlenmesine yönelik çeşitli antikonvulsan ilaçlar kullanılır. Çoğu epilepsi tipinin mekanizmasının henüz net olarak anlaşılamamış olması ve epileptik nöbetlerin önlenmesine yönelik tedavinin yan etki riski ile birlikte uzun süreli kronik ilaç kullanımını gerektirmesi, rasyonel tedaviye yönelik yeni ve daha spesifik ilaçların

geliştirilmesini önemli kılmaktadır. Etik kurallar gereği insanda deneysel epilepsi çalışmalarının son derece kısıtlı olması, epileptik deney hayvanı modellerinin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Günümüzde insanda gözlenen çeşitli epilepsi alt tiplerinin oluşturulabildiği bir çok deney hayvanı modeli epilepsi araştırmalarında kullanılmaktadır. Epilepsi esas olarak nöroloji biliminin bir araştırma alanıdır. Bununla beraber, özellikle in vivo koşullarda deney hayvanlarında oluşturulan epilepsilerin çoğunda araştırmacılar epileptik nöbetin şiddetini ve nöbet üzerine ilaçların etkisini değerlendirirken deney hayvanının davranışını da gözlemlerler. Bu yönü ile epilepsi aynı zamanda deneysel psikofarmakolojinin de çalışma alanı içine girmektedir. Bu çalışmada epileptik hayvan modelleri ve bu modeller üzerinde nasıl çalışılabileceği ile ilgili güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, epileptik deney hayvanı modelleri, nöbet (tutarık)

Animal models using in epilepsy researches

ABSTRACT Epilepsies are the second most common neurological disorder next to stroke and there are over fifty million epileptic people worldwide. Epilepsy is not a disease, but a collection of diverse syndromes. There are different types of epilepsy that is modulated by different mechanisms and originated from diverse brain regions. A rational drug therapy is not possible for treatment of the epilepsies. Various anticonvulsant agents to protect occurring or spreading the abnormal discharges in the brain are used in treatment of epilepsies. Because the central mechanisms that mediate the epilepsies have not been clearly understood yet and a long-term therapy by giving chronically anticonvulsants may cause some adverse effects, developing the new more selective and effective drugs for treat-

ment of the epilepsies is very important. Various epileptic animal models have been developed for experimental epilepsy studies since ethical considerations get a limitation the neuroscientist's research possibilities on intact human brain. Thus, a lot of animal models of epilepsies have been currently used in epilepsy studies. Epilepsy is a scientific area that basically involves in neurology. However, especially in many in vivo epileptic models of animals, researches observe the behaviors of the animals during epileptic seizure for evaluating the intensity of the seizure and investigating the effect of any drugs on the seizure. In that point, epilepsy also involves in experimental psychopharmacology. In this study, it has been aimed to give current information on the animal models of epilepsy and how can be performed experimental studies on these models.

Keywords: Animal models of epilepsies, epilepsy, seizure

GİRİŞ

Epilepsi "inme"den (stroke) sonra en sık görülen nörolojik hastalıktır vesantral sinir sisteminde, kendi kendini sınırlayabilen aşırı elektriksel deşarjların yayılması ile ilişkili, tekrarlayan ve stereotipik karakterde fonksiyonel paroksizmal bir karışıklık olarak tanımlanabilir (Carvey, 1998). Yakın tarihli verilere göre dünyada elli milyondan fazla epilepsi hastası bulunmaktadır (Löscher, 1997). Epilepsi tek başına bir hastalık olmaktan çok beyin ile ilişkili farklı sendromların birlikte ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur. Kafa travmaları, inme ("stroke"), beyindeki hemorajiler, beyinde oluşan bazı infeksiyonlar (menenjit, ensefalitler veya abseler gibi), beyin damarlarındaki bazı yapısal bozukluklar ve tümörler belli başlı epilepsi nedenleri arasında yer alır (Fisher, 1989; Löscher, 1997). Teofilin, izoniazid, trisiklik antidepresanlar, fenotiayazın türevi antipsikotikler ve difenhidramin gibi klinikte kullanılan bazı ilaçlar, kokain ve amfetamin türevleri gibi bağımlılık yapan psikostimülanlar, alkol ve barbitüratların uzun süreli kullanımı sonrası ani olarak kesilmesi, civa ve kurşun gibi ağır metaller, hiperventilasyon ve panik ataklar nöbet eşişini düşürücü ve epilepsilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı faktörler arasındadır (Cavey, 1998). Epileptik odağın

oluşmasından epilepsilerin ortaya çıkmasına kadar bazen yıllar ile ifade edilebilecek kadar uzun latent bir süre geçmektedir ve bu latent sürenin nedeni bilinmemektedir (Annegers ve ark. 1980). Klinik belirtileri ve nörobiyolojik profili birbirinden farklı olabilen bir çok epilepsi alt tipi tanımlanmıştır. Epilepsiler "parsiyel" ve "jeneralize" olmak üzere iki temel alt grupta incelenirler (Scheuer ve Pedley, 1990). Bu ana gruplar da başka epilepsi alt tiplerini içerir. Epilepsilerin uluslararası sınıflandırılması ve alt tiplerin özellikleri Tablo 1'de görülmektedir (Fisher, 1989; Carvey, 1998).

EPİLEPSİNİN ÇÖZÜMÜNE YÖNELİK BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Epilepsilerin rasyonel bir tedavisi yoktur. Epilepsi tedavisinde ana strateji bazı antikonvulsan ilaçlar ile santral sinir sisteminde epilepsiye neden olan anormal elektriksel deşarjların ortaya çıkmasının ve/veya yayılmasının engellenmesidir (Stringer, 1991). Hastaların sürekli ilaç kullanmak zorunda olmalarının getirdiği ekonomik maliyet, ilaç uyuncunun zamanla bozulması, özellikle yaşlı, çocuk ve itirah organlarında sorunlar olan hastalarda daha belirgin olmak üzere; bir çok antiepileptik ilacın gingiva hiperplazisi, aplastik anemi ve

Tablo 1. Epilepsilerin Uluslararası Sınıflandırılması*

| | Görülme Sıklığı (%) |
|--|---------------------|
| Parsiyel (fokal) epilepsiler | |
| Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok) | (% 10) |
| Mötor | |
| Duyusal | |
| Otonomik-viseral | |
| Karışık ("miks") | |
| Kompleks parsiyel nöbetler (psikomotor) | (% 35) |
| Sekonder olarak jeneralize nöbetler | (% 10) |
| Jeneralize epilepsiler (bilinç kaybı var) | |
| Absens (petid-mal) | (% 10) |
| Tonik-klonik (grand-mal) | |
| (tonus artışını izleyen klonik kasılmalar) | (% 30) |
| Myoklonik (ritmik ve spazmlı silkinme ve sıçramalar) | (% 4) |
| Tonik (sadece kas tonusunda artış ile karakterize) | |
| Klonik (sadece klonik spazmlarla karakterize) | |
| Atonik (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı) | |

*Fischer, 1989; Stringer, 1981; Carvey, 1998

kognitif bozukluklar gibi ciddi sayılabilecek yan etkilerinin ortaya çıkması (Stringer, 1991) ve antiepileptik tedavide kullanılan bir çok ilacın antibiyotikler, antikoagulanlar, oral kontraseptifler, salisilatlar, simetidin ve izoniazid gibi bazı önemli ilaç veya ilaç grupları ile etkileşimleri (Stringer, 1991; Bazire, 1996) epilepsi tedavisinde daha rasyonel yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu noktada daha spesifik etkili ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilen yeni ilaçların geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Etik kurallar canlı insan üzerinde epileptik nöbet oluşturmaya izin vermediği gibi nöbetlerin tedavisi için yeni ilaç geliştirme çalışmalarının yapılmasına da önemli kısıtlamalar getirmektedir. Bunun sonucu olarak deneysel epilepsi çalışmalarında bir çok hayvan modeli geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bu modeller üzerindeki çalışmalarda "epilepsilerin nöronal temeli nedir", "pacemaker nerededir", "epileptik nöbetler niçin yayılır ve neden durur", "epilepsinin patolojisi nedir", "epilepsilerin niçin bir latent dönem vardır", "epilepsiler beyin için gerçekten kötü müdür", "nöbetler niçin çeşitlilik gösterir", "niçin bazı antikonvulsanlar bazı epilepsilerde etkili olurken diğerlerinde etkisiz veya kötüleştiricidir", "nöbetlerin önlenmesine yönelik daha selektif ve etkin ilaçlar nasıl geliştirilebilir" ve "yeni ve etkin ilaç araştırmalarına olanak sağlayabilecek daha geçerli hayvan modelleri nasıl geliştirilebilir" gibi epilepsinin çözümüne yönelik sık sorulan bilimsel sorulara (Fisher, 1989) geçerli yanıtlar aranmaktadır.

EPİLEPSİ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ

Bir çok hayvan türünde spontan olarak epileptik nöbetler görülebilmektedir. Ancak bunlar oldukça seyrek ve deneysel çalışmalarda bir model olarak kullanılamaz (Löscher ve Schmidt, 1988). Deneysel çalışmalarda kullanılacak daha geçerli ve uygun hayvan modelleri geliştirilmiştir. Epilepsi çalışmalarında kullanılacak ideal bir hayvan modelinin özellikleri şöyle sıralanmıştır (Löscher ve Schmidt, 1988; De Deyn ve D'Hooge, 1999): Model "in-

sandaki epilepsiye benzer bir tablo sergilemeli", "denekte epileptiform EEG aktivitesi ile ilişkili nöbetler (tutarıklar) gözlenmeli ve kayıt edilebilmeli", "insandakine benzer koşullarda tedaviye yanıt verebilen bir model olmalı", "spontan olarak ortaya çıkar ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize olmalı" ve "klinik hastalığa benzer bir başlangıç yaşına sahip olmalıdır". Bu kriterlere bütünü ile uyan ideal bir hayvan modeli yoktur.

Epilepsi çalışmalarında kullanılabilen hayvan modelleri ile ilişkili olarak bir çok derleme makale yayınlanmış ve bu makalelerde epileptik araştırmalarda kullanılan hayvan türleri ile hangi tip epileptik nöbetin nasıl oluşturulacağı net olarak açıklanmıştır. Epilepsi çalışmalarında kedi, köpek ve rodentler (fare, sıçan ve gerbil) en çok tercih edilen hayvanlar arasındadır. Primatlardan özellikle baboon'lar üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (Löscher ve Schmidt, 1988; Fisher, 1989; De Deyn ve ark. 1992; Malhotra ve ark. 1997; De Deyn ve D'Hooge, 1999). Epilepsi çalışmalarında kullanılan hayvan modelleri ile ilişkili genel bir sınıflandırma ve bazı epilepsi tiplerinin populasyonda görülme sıklığı Tablo 2'de, epilepsi alt tiplerine uygun modeller Tablo 3'te, bazı sistemik olarak uygulanan kimyasal epilepsi oluşturan ajanların kullanıldığı deney hayvanları, verilmiş yolu ve etkin dozları ise Tablo 4'te görülmektedir.

EPİLEPSİ ARAŞTIRMALARINDA DENEYSEL ÇALIŞMALAR İÇİN GEREKLİ KOŞULLAR

Deneysel psikofarmakoloji çalışmaları için tanımlanmış etik koşullar epilepsi çalışmaları için de geçerlidir. Bu tip çalışmalara başlamadan önce yerel etik komitelerden izin alınması zorunludur. "Kullanılacak yöntemin kullanılacak deney hayvanına uygunluğu", "ileri sürülen hipotezin ve yapılacak çalışmanın bilime katkı sağlama potansiyeli" ve "yerine kullanılacak daha az eziyet verebilecek bir yöntemin olup olmadığının" sorgulanması etik onay aşamasında göz önüne alınması gereken önemli faktörlerdir. Diğer deneysel psikofarmakoloji çalışmalarında olduğu gibi epilepsi

Tablo 2. Epilepsi Araştırmalarında Kullanılan Modellerle İlişkili Genel Sınıflandırma

| |
|---|
| Elektriksel uyarıya bağlı oluşturulanlar - Fareye maksimal elektrokonvulsif şok uygulama |
| Epileptik nöbet oluşturan kimyasal ajanlar - Pentilentetrazol - Bikukullin - Penisilin - Pikrotoksin - Pilokarpin - Striknin - Gama hidroksi butirat - Beta-karbolinler - Eksitator amino asitler - Alüminyum hidroksit - Çinko sülfat |
| Kronik ilaç veya madde kullanımının ani kesilmesine bağlı oluşturulanlar - Alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan odijojenik nöbetler - Opioid yoksunluk sendromunda gözlenen nöbetler |
| Genetik olarak epilepsiye yatkın hayvan modelleri - Fotosensitif baboonlar - Odijojenik stimulusa duyarlı fare ve sıçanlar - Transgenik fareler - Epileptik köpekler - Genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanlar |
| Kindling çalışmaları - Amigdalanın tekrarlayan elektriksel uyarılması, - Pentilentetrazolün subkonvulsan dozlarda tekrarlayarak uygulanması |

modeli oluşturmak için kullanılacak deney hayvanlarının ve yaşadıkları koşulların da standart olması gereklidir. Dişi hayvanlardaki gebelik olasılığı ve menstrüasyonun özellikle davranışla ilgili parametrelerle doğrudan etkileşmesi erkek hayvanların kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Özellikle epilepsinin davranışsal seviyede değerlendirildiği modellerde kullanılacak deney hayvanlarının barındırıldığı koşulların standardizasyonu da hem etik bir zorunluluktur hem de yapılacak deneysel çalışmaların bilimsel kalitesini doğrudan etkileyen bir faktördür. Çalışmaların uluslararası standartlara uygun yapılabilmesi için deneklerin dış etkenlere karşı izole edilmiş, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusu otomatik olarak ayarlanabilen, ısısı yaklaşık 20 °C ve nemi yaklaşık % 60 civarında sabit tutulabilen laboratu-

varda, uygun kafeslerde ve standart beslenme ile ikamet ettirilmesi son derece önemlidir (National Research Council, 1996).

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİNDE DAVRANIŞSAL DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Deney hayvanlarında çeşitli uyarıcılar aracılığı ile oluşturulan epileptik nöbetlerin şiddetinin ve bu nöbetler üzerine ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde en etkin ve rasyonel yöntem kuşkusuz elektroensefalogram (EEG) ile kayıt alınmasıdır (Niedermeyer, 1987; Fisher, 1989; Malhotra, 1997). EEG üzerinden değerlendirme psikofarmakolojiden daha çok nöroloji ve nörobiyolojinin alanına girer ve deney hayvanının davranışları üzerinden epilepsi değerlendirmelerinin dışında ka-

Tablo 3. Epilepsi Tiplerine Uygun Hayvan Modelleri*

| |
|--|
| Akut basit (simple) parsiyel epilepsi oluşturma |
| Konvulsan ajanların uygulanması |
| - Penisilin, bikukulin, pikrotoksin, strikknin |
| Akut elektriksel stimülasyon uygulama |
| GABA-withdrawal |
| Kronik basit (simple) parsiyel epilepsi oluşturma |
| Kortikal olarak metallerin implante edilmesi |
| - Alüminyum hidroksit, kobalt, çinko, demir |
| Kompleks parsiyel epilepsi oluşturma |
| Konvulsan ajanların uygulanması |
| - Kainik asid, tetanoz toksini, kindling |
| Beyin slayslarında çalışmalar |
| - Rodent hippokampal slaysları, izole hücre preparatları |
| Jeneralize tonik-klonik nöbet oluşturma |
| Genetik |
| - Fotosensitif baboon'lar, odiyojenik stimulusa duyarlı fareler, genetik olarak epilepsiye eğilimli sıçanlar, Mongolian gerbil |
| Maksimal elektroşok uygulama |
| Kimyasal ajanlar |
| - Pentilentetrazol, pikrotoksin, bikukulin, penisilin |
| Metabolik olaylar |
| - Hipoksi, hipoglisemi, hiperbarik oksijen, üremi, ilaç kesilmesi yüksek temperatur |
| Jeneralize absens (petid-mal) nöbet oluşturma |
| - Talamik stimülasyon, sistemik penisilin, gamahidroksibutirat |

* Uygulamalar hakkında daha geniş bilgi için bakınız Fisher, 1989.

lr. EEG epileptik nöbetlerin değerlendirilmesi için insanlarda ve deney hayvanlarında en etkin ve güvenilir yöntem olmakla beraber, EEG kayıt olanağının bulunmadığı durumlarda kullanılabilecek, epileptik nöbetin şiddetini ve özelliklerini saptamaya yönelik en az EEG kadar objektif davranışsal değerlendirme yöntemleri de geliştirilmiştir. Kontrol ve test edilen ilaç gruplarında, epileptik "uyaranın verilmesini izleyerek nöbetlerin ortaya çıkmasına kadar geçen zamanın saptanması (onn-set time)", "epileptik nöbetlerin var veya yok şeklinde değerlendirilerek yüzde sıklıklarının saptanması" ve "oluşan nöbetlerin davranışsal düzeyde skorlanarak şiddetinin saptanması" epileptik çalışmalarda kullanılan başlıca değer-

lendirme yöntemlerindedir. Kolay uygulamaları ve kayıt için ilave alete gereksinim göstermemeleri nedeniyle nöbetlerin latent sürelerinin ve skorlanarak şiddetlerinin saptanması özellikle rodentlerdeki epilepsilerin değerlendirilmesinde sık kullanılır. Burada en önemli nokta özellikle skorlamalar için tarafsız (hangi gruba ilaç hangi gruba kontrol solüsyonu verildiğini bilmeyen ve gözlenen deney hayvanında ortaya çıkabilecek epileptik nöbetlerin davranışsal paternini de çok iyi bilen) gözlemcilerin çalışmaya katılmasıdır.

Epileptik nöbetlerin latent süreleri üzerinden değerlendirmeye örnek olarak laboratuvarımızda gerçekleştirilen bazı çalışmaları (Uz-bay ve ark. 1994; Kaputlu ve Uz-bay, 1997) ör-

Tablo 4. Bazı sistemik kimyasal konvulsanların uygulandığı deney hayvanları, verilış yolları ve etkin dozları*

| İlaç | Denek | Veriliş yolu ve Dozu |
|-------------|--------|---|
| PTZ | Fare | 85 mg/kg, s.c. 50-75 mg/kg, i.p. |
| | Sıçan | 50 mg/kg, i.v. 70 mg/kg, s.c. 40-50 mg/kg, ip; |
| | Kedi | 20 mg/kg, i.v. |
| Penisilin | Sıçan | 600. 00 IU, i.m. |
| | Kedi | 300. 00 IU, i.m. |
| Pikrotoksin | Fare | 3. mg/kg, s.c. |
| | Köpek | 2. mg/kg, i.v. |
| Bikukulün | Fare | 2. mg/kg, s.c. |
| | Maymun | 0,3 mg/kg, i.v. |
| Striknin | Fare | 1. mg/kg, sc. |

*Fisher, 1989'dan alınmıştır. s.c. subkutan; i.p. intraperitoneal; i.v. intravenöz

nek verebiliriz. Bu çalışmalardan birinde farelere 85 mg/kg pentilentetrazol ve 2 mg/kg strikninin intraperitoneal olarak injeksiyonunu izleyerek "ilk myoklonik silkinmelerin", "jeneralize klonik nöbetlerin" ve "tonik jeneralize ekstensiyonların" geliş süreleri saptanmıştır ve nitrik oksid sentaz inhibitörü L-NAME'in bu süreleri uzatarak antiepileptik aktivite gösterdiği ileri sürülmüştür (Kapatlu ve Uzbay, 1997). Diğer çalışmada ise alkol yoksunluk sendromunda sıçanlarda ortaya çıkan odiojenik epileptik nöbetlerin latent süresinin bromokriptin ön tedavisi ile uzadığını ve etkinin haloperidol ile bloke edildiğini gösterilmiştir (Uzbay ve ark. 1994). Epileptik nöbetlerin şiddetinin skorlanarak değerlendirilmesine de pentilentetrazol ve alkol yoksunluk sendromu esnasında ortaya çıkan epileptik nöbetler üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmaları örnek verebiliriz. Pentilentetrazol (50-75 mg/kg) injeksiyonunu izleyerek rodentlerde ortaya çıkan epileptik nöbetlerin şiddeti için şöyle bir skorlama kullanılabilir (Loskata ve ark. 1974; Asanuma ve ark. 1995): Nöbet yok= 0 puan, hafif seyirmeler, silkinmeler ve sıçramalar= 1 puan, belirgin seyirmelerle ve sıçramalarla birlikte motor kayıp= 2 puan, jeneralize myoklo-

nik jerklerle birlikte motor kayıp= 3 puan, denek ayakları üzerinde iken tonik-klonik nöbet geçirme= 4 puan, tonik-klonik nöbet ile birlikte righting refleksin kaybı= 5 puan, letal (öldürücü) nöbet geçirme= 6 puan. Pentilentetrazol injeksiyonunu izleyerek en fazla 50 dakika kadar hayvanı gözlemek değerlendirme için yeterli bir süredir (Asanuma ve ark. 1995).

Odiyojenik nöbetler rodentlerde alkolle fiziksel bağımlılık geliştiğini gösteren en objektif ve kolay değerlendirilebilen semptomlardan biridir (Majchrowicz, 1975; Morriset ve ark. 1990). Odiyojenik epileptik nöbetlerin oluşturulması için alkol yoksunluğa sokulmuş rodentlere 60 saniye süre ile 100 dB şiddetinde zil sesi uygulanır. Fiziksel bağımlılık gelişmiş olan deneklerin % 50-80'inde gelişen fiziksel bağımlılığın şiddeti ile orantılı olarak vahşi koşu ile başlayan ve letal de olabilen şiddetli tonik-klonik nöbetler ile karakterize epileptik bir tablo gözlenir (Morriset ve ark. 1990; Uzbay ve Kayaalp, 1995; Uzbay ve ark. 1997; Uzbay ve ark. 1998; Uzbay ve ark. 2000).

Odiyojenik nöbetlerin şiddetinin belirlenmesinde de şöyle bir skorlama tablosu kullanılabilir (Uzbay ve ark. 1997; Uzbay ve ark. 2000): Nöbet yok= 0 puan, sadece vahşi koşu

var= 1 puan, sadece tonik nöbet var= 2 puan, 90 saniyeden daha az süre tonik-klonik nöbet geçirme= 3 puan, 90 saniyeden daha fazla süre ile tonik-klonik nöbet geçirme= 4 puan, nöbet esnasında deneğin ölmesi= 5 puan. Pentilentetrazol ile indüklenen ve alkol yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan odiojenik nöbetlerin değerlendirilmesine yönelik olarak yukarıda tanımlanan skorlama yöntemleri kullanılarak laboratuvarımızda henüz tamamladığımız bir çalışmada, non-steroid antiinflamatuvar bir ilaç olan dipironun (novaljin) hem pentilentetrazol ile hem de alkol yoksunluğuna bağlı olarak indüklenmiş nöbetlerin şiddetini doza bağımlı ve anlamlı bir şekilde azalttığını gözlemiştik (Ergün ve ark. henüz yayınlanmamış çalışma).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Uyarıyı izleyerek nöbetlerin ortaya çıkış süresi (on set time) ortalama \pm standart hata olarak ifade edilir. Skorlama yolu ile nöbet şiddetinin belirlenmesinde her bir denek için elde edilen skorlar toplanarak sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilebileceği gibi, gruplardaki medyan skorlar alınarak sonuçlar medyan değer olarak da ifade edilebilir. Bunun dışında gruplarda nöbet geçiren veya geçirmeyen hayvanların %'si üzerinden de değerlendirme yapılabilir. Ortalama \pm standart hata olarak ifade edilen değerlerin istatistiksel analizinde eğer iki grup karşılaştırılıyorsa Student'in t testi veya Wilcoxon testi gibi testler kullanılabilir. Medyan değer olarak ifade edilen sonuçların Mann-Whitney U-testi ile, % ile ifade edilen değerlerin ise ki kare testi ile analiz edilmesi önerilir (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 1990).

KAYNAKLAR

Annegers JF, Grabow JD, Groover RV ve ark. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*-1980; 30: 683-689.

Asanuma M, Ogawa N, Nishibayashi S ve ark. Effects of repeated injection of cyclosporin A on pentilentetrazol-induced convulsion and cyclophilin mRNA levels in rat brain. *Neurochem Res*-1995; 20: 101-105.

Bazire S. Psychotropic Drug Directory-The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire. Quay Books, London-1996; 37-43.

Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. Oxford University Press, New York-1998; 185-211.

De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, et al. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*-1992; 12: 87-110.

De Deyn PP, D'Hooge R. Animal models of focal epilepsy. *Acta Neurol Belg*-1999; 99: 222-225.

Ergün H, Uzbay İT, Çelik T, Kayır H, Yeşilyurt Ö, Tulunay FC. Dipyrone inhibits ethanol withdrawal and pentilentetrazol-induced seizures in rats. *Drug Dev Res*-(yayınlanmak üzere sunuldu).

Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*-1989; 14: 245-278.

Kaputlu I, Uzbay İT. L-NAME inhibits pentilentetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res*-1997; 753: 98-101.

Loskota WJ, Lomax P, Rich ST. The gerbil as a model for the study of the epilepsies. *Epilepsia*-1974; 15: 109-115.

Löscher W, Schmidt D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res*-1988; 2: 145-181.

Löscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*-1997;239-258.

Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia*-1975; 43: 1993-1996.

Malhotra J, Velpandian T, Gupta YK. A simple device for recording seizure activity in rats. *Met Find Exp Clin Pharmacol*-1997; 19: 47-51.

Morriset RA, Rezvani AH, Overstreet D ve ark. MK-801 potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats. *Eur J Pharmacol*-1990; 176: 103-105.

National Research Council (Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences). Guide for the and Use of Laboratory Animals. National Academy Press, Washington D.C. 1996.

Niedermeyer E. Epileptic seizure disorder. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* ed by E Niendenmeyer, FL da Silva. 2nd edition. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-1987; 405-510.

Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *New Engl J Med*-1990; 323: 1468-1474.

Stringer JL. Drugs for seizure disorders (Epilepsies). In: *Human Pharmacology: Molecular to Clinical* ed by LB Wingard, TM Brody, J Lerner et al. Wolfe Publishing Limited International Student Edition, London-1991; 360-372.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 3. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi-Ankara, 1990.

Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. Pharmacol Biochem Behav-1994; 49: 969-974.

Uzbay IT, Kayaalp SO. A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. Pharmacol Res-1995; 31: 37-42.

Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığıt EE ve ark. Nitric oxide

synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. Life Sci-1997; 61: 2197-2209.

Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyığıt EE ve ark. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. Drug Alcohol Depend-1998; 53: 39-47.

Uzbay IT, Yeşilyurt Ö, Çelik T ve ark. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. Behav Brain Res-2000; 153-159.