

Tavşanlarda Kristalize Penisilinle Oluşturulmuş Bir Deneyisel Epilepsi Modeli

Erdal Kalkan¹ Galip Akhan² H. Rifat Koyuncuoğlu² Ahmet Dağtekin³ Halit Karaca⁴
N. Nefi Kara³

¹Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, ISPARTA.

²Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

³Araş.Gör.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, ISPARTA.

⁴Araş.Gör.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

Özet

Deneyisel epilepsi modeli oluşturmak için on adet tavşana topikal, 5 adet tavşana intravenöz ve 5 adet tavşana intramusküler kristalize penisilin verildi. Topikal penisilin verilen tavşanların hepsi, intravenöz verilenlerden ise sadece biri nöbet geçirdi. İntramusküler penisilin verilenlerden hiçbirinde nöbet gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Penisilin, epilepsi, tavşan.

Experimental Seizures Induced by Penicillin in Rabbits

Abstract

Topical, intravenous and intramuscular penicillin was used in order to induce experimental seizures in rabbits. All of ten rabbits used topical penicillin developed seizures. One of the five rabbits in which intravenous penicillin were used and none of the 5 rabbits intramuscular penicillin was used developed seizure.

Key Words: Penicillin, epilepsy, rabbit.

Deneyisel epilepsi modellerinin geliştirilmesi fizyopatolojiye ve tedaviye katkısı olacağından önemlidir. Hayvanlarda ve insanlarda epileptik nöbet oluşturabilecek birçok madde bilinmektedir (1). Bu maddelerden bazıları topikal, bazıları ise parenteral verilince nöbet oluşturur. Epilepsi oluşturan bu maddeler arasında penisilin de vardır (2). Çalışmamızda, Süleyman Demirel Üniversitesi Nörofizyoloji Laboratuvarında, tavşanlarda kristalize penisilini topikal ve parenteral uygulayarak deneyisel epilepsi oluşturduk.

Materyal ve Metod

Çalışmada 30 adet 1500±100 gr ağırlığında, Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı.

Çalışma, birincisi topikal penisilin uygulanması, ikincisi de parenteral penisilin uygulanması şeklinde iki aşamada planlandı.

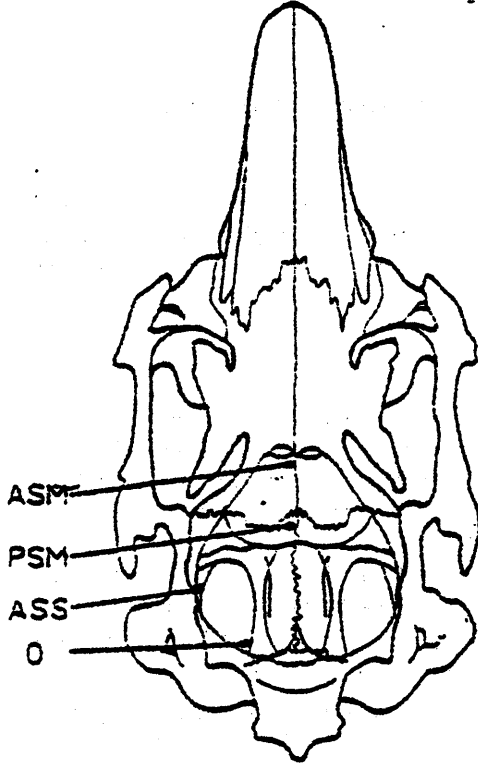
Birinci aşama için 10 adet tavşan tek tek Manier ve Ganglof'un tarif ettiği şekilde hazırlanan operasyon masasına bağlandı (3).

Anestezi için 50 mg/kg ketamin ve 0.5 mg/kg diazepam intramusküler olarak verildi. Anestezi altındaki tavşanların saçlı derisi temizlendi, 5 cm'lik sagittal bir insizyonla saçlı deri kesilerek perikranium sıyrıldı. Tavşanların oksipital korteks, asosiyatif korteks, anterior ve posterior sensorimotor kortekslerine uyan bölgelere dişi turu yardımıyla 0.8 mm çapında duraya kadar birer adet burr-hole açıldı (Şekil 1).

İnce uçlu bir bistüri ile dural insizyon yapıldı ve 1 mm çapında vida elektrodlar bu deliklere yerleştirildi (Şekil 2). Referans elektrodlar her iki kulağa, toprak elektrod ise kuyruğa yerleştirildi. Elektrodların uçları Esoeto Biomedica Sirius dijital EEG cihazına bağlandı. Operasyon bittikten ve anestezi etkisi geçtikten iki saat sonra tavşanların normal elektrokortikogramları kaydedildi. Böylece operasyonun ya da anestezi maddenin oluşturabileceği epileptik aktiviteden uzaklaşmış oldu. Daha sonra sol posterior sensorimotor korteksteki vida elektrod çıkarılarak buraya yaklaşık olarak 60 bin ünite potasyum penisilin G damlatıldı. Vida elektrod hemen

üstüne monte edildi. Elektrofizyolojik ve klinik nöbet gözlemlendi.

İkinci aşamada 5 tavşana kulak venasından toplam bir milyon ünite/kg dozunda kristalize penisilin beşer dakikalık aralıklarla 3 defa parenteral verildi. Üç tavşanda büyük olasılıkla potasyumun kardiyo toksik etkisine bağlı olarak kardiyak arrest oldu. Bir tavşanda ağız kenarından çekilmelerle başlayıp sağa lokalize olan tonik klonik nöbetler gelişti. Bir tavşanda ise belirgin bir nöbet ve elektrofizyolojik paroksizmal aktivite bozukluğu gözlenmedi. Beş tavşana aynı dozda ilaç intramusküler verildi. Birgün takip edilen bu tavşanlarda belirli bir klinik veya elektrofizyolojik nöbet gözlenmedi.



Şekil 1. Tavşan kafasında elektrodların yerleşimi.

ASM:Anterior Sensorimotor Alan
PSM:Posterior Sensorimotor Alan
O:Oksipital Alan

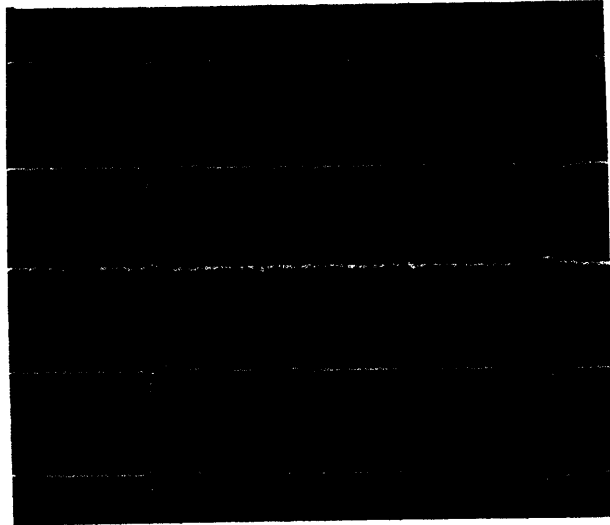
Kontrol grubunda on adet tavşanda aynı cerrahi işlem ve anestezi kullanıldı. Kayıtlar yapıldıktan sonra topikal olarak serum fizyolojik damlatılarak klinik ve elektrofizyolojik nöbet gelişip gelişmediği izlendi.



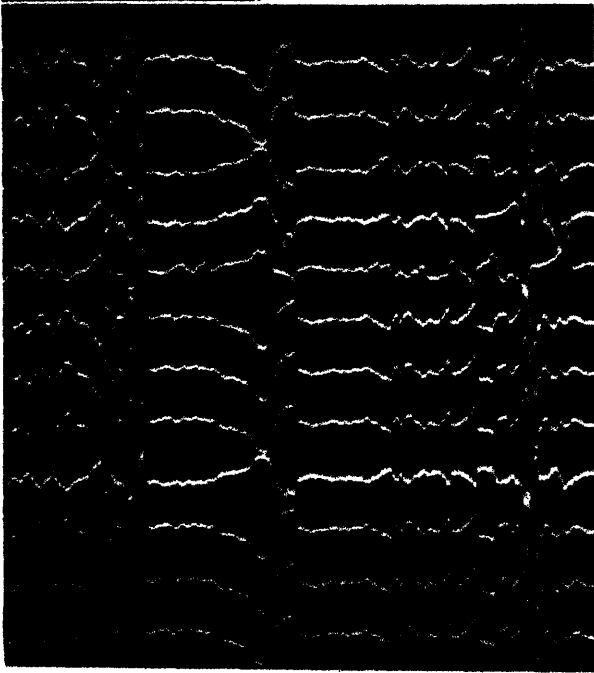
Şekil 2. Tavşanda yerleştirilmiş vida elektrodların görünüşü.

Bulgular

Topikal penisilin uygulanan tavşanlar ilaç verildikten ortalama 6 ± 4 dk. sonra fokal, 12 ± 6 dk. sonra jeneralize nöbet geçirdiler. Topikal penisilin uygulaması sonucunda nöbet geçirmeyen tavşan yoktu. En erken 2 dakika içinde, en geç 10 dakika içinde fokal başlayıp jeneralize olan nöbet gözlemlendi. Nöbet geçiren tavşanların elektrokortikogramlarında spike (Şekil 3) ve yüksek amplitüdü keskin karakterli yavaş dalga boşalmaları gözlemlendi (Şekil 4). Tavşanların % 80'inde status epileptikus gelişti.



Şekil 3. Peryodik spike boşalmaları.



Şekil 4. Yüksek amplitüdü, keskin karekterli yavaş dalga boşalimleri.

Damar yoluyla kristalize Penisilin G verilen tavşanlarda fraksiyone verilmesine rağmen potasyuma bağlı kardiyak arrest gelişme oranı oldukça yüksekti (% 60). Hayatta kalan 2 tavşandan sadece birinde nöbet gözlemlendi. İntramusküler uygulama hiçbir tavşanda nöbet oluşturmadı. Kontrol grubunda elektrofizyolojik ve klinik olarak hiçbir tavşanda nöbet gözlemlenmedi.

Tartışma

Deneyisel fokal epilepsi modelleri değişik tiplerde olabilir. Akut modeller bir kimyasal maddenin ya da elektriksel akımın beyne uygulanmasıyla oluşturulur. Bu durumda epileptik fokus konvülsan madde kaldığı sürece aktivitesini sürdürebilir. Kronik epilepsi modelleri alüminyum jeli ya da kobaltın kortekse implantasyonu ile oluşturulmaktadır. Kronik epilepsi modelinde spontan, paroksizmal ve kronik nöbetler oluşturulabilir (4). Kindling modelinde limbik yapılara belirli aralıklarla nöbet eşliğinin altında uyaranlar verildiğinde zaman içinde spontan epileptik nöbetler gelişebilmektedir (5). Modelimiz kimyasal yolla oluşturulan akut modeldir. İlaç tatbikinden çok kısa bir süre sonra nöbetler başlamış ve bu nöbetler durmamıştır.

Epilepsi fizyopatolojisinde nöronal senkron aktivitenin aşırı derecede artmış olması sorumlu tutulmaktadır. Beyin korteksindeki bir grup nöronun epileptik deşarj oluşturması iki varsayım ile açıklanır:

1-Epileptik nöron varsayımı: Buna göre, epileptik fokusta bulunan nöronlardaki membran özellikleri değiştiğinden normalden farklı deşarj şekilleri oluşmaktadır.

2-Anormal sinirsel devreler varsayımı: Burada nöronlarda bir değişiklik olmayıp, sadece epileptik fokusu oluşturan nöronların meydana getirdiği anormal sinirsel devreler vardır (6).

Bu iki varsayım aslında birbirleriyle ilgilidir. Penisilin inhibitör postsinaptik potansiyeli (IPSP) bloke etmekte, fakat eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP) etkilememektedir. IPSP bloke olunca dendritlerden akan akım kısa devre olmakta ve başlangıç segmentinde ardarda gelen deşarjları tetiklemektedir. Penisilin IPSP'yi bloke etmesi GABA'nın inhibisyon etkisini bloke etmesiyle olmaktadır. Bu etkisini GABA reseptörlerine kompetitif yolla bağlanarak oluşturmaktadır (2). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda epilepsi oluşunun açıklanması anormal sinirsel devreler varsayımı ile ilgili olabilir.

Epileptik nöronların deşarjı anında ekstrasellüler potasyum (K^+) konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir. Ekstrasellüler K^+ artışının epileptik fokusu aktive edebileceği, transmitter salgısını arttırabileceği ve normal nöronda epileptik aktiviteyi başlatabileceği ileri sürülmüştür. Fakat iyon selektif K^+ elektrotları ile yapılan çalışmalarda normal beyin ile epileptik beyindeki K^+ iyon konsantrasyonunun farklı olmadığı, interiktal burst aktivitesi esnasında K^+ 'da geçici bir artış olduğu gösterilmiştir (4). Bundan dolayı burst deşarjını izleyen K^+ artışı, burst oluşması için bir neden olmayıp burstün oluşturduğu bir sonuç olarak kabul edilmektedir (6). İleriki çalışmalarda K^+ ve K^+ dışındaki iyonlarla tamponlanmış penisilin preparatlarının topikal epilepsi oluşturma modellerinin karşılaştırılması uygun olacaktır.

Parenteral penisilin uygulaması ile ratlarda epileptik nöbet oluşturulmaktadır. Literatürde tavşanlarda parenteral penisilin ile nöbet oluşturulması sadece bir yayında bildirilmiştir (7). Fakat burada penisilin G'nin sodyum tuzu kullanılmıştır. Biz nöbet oluşturacak dozdaki K^+ penisilin G'nin kardiyotoksik olduğunu gözledik. Bu nedenle ileriki çalışmalar Na penisilin G ile

yapılmalıdır. Çalışmamızda intramusküler penisilin G'nin nöbet oluşturmadığını gözledik (2).

Kaynaklar

- 1-Longo VG. *Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Rabbit Brain Research. Volume II. Newyork: Elsevier, 1962; 1-13.*
- 2-Curtis DR, Game CJA, McCulloch RM, Maclachalan RM. *Convulsive action of penicillin. Brain Research 1972; 43: 242-5.*
- 3-Monier M, Gangloff H. *Atlas for stereotaxic brain research. Rabbit Brain Research. Volume I. Newyork: Elsevier; 1961; 8-26.*
- 4-Tan Ü. *Epileptik nöronlar. Doğa Bilim Dergisi 1984; 8 (2): 282-94.*
- 5-Wada JA, Sato M. *Generalized convulsive seizures induced by daily stimulation of the amygdala in cats: correlative electroencephalographic and behavioral features. Neurology 1975; 24: 565-74.*
- 6-Tan Ü. *Epileptik nöronun membran dinamiği. Tübitak Epilepsi Sempozyumu (Ankara) kitabı 1981: 7-14.*
- 7-Domenico PD, Gallitto G, Musolino R, Bonanzinga M, Perri RD. *Epilessia da penicillina nel coniglio: studio comparativo degli effetti di diazepam e clordemetildiazepam. Bollettino Chimico Farmaceutica 1986; 125 (6): 172-9.*

Yazışma Adresi:
Yrd.Doç.Dr. Erdal Kalkan
SDÜ Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

32040/ISPARTA