



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MODAFİNİLİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KONVULSİF  
EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Hazırlayan  
Şeyma ÖZSOY

Fizyoloji Ana Bilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

Danışman  
Doç. Dr. Fatih Ekici

TOKAT-2011

**MODAFİNİLİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KONVULSİF  
EPILEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 12/09/2011

Jüri Üyeleri (Ünvanı, Adı, Soyadı)

Başkan: Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT

Üye: Doç. Dr. Fatih EKİCİ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ufuk TAŞ

İmzası

.....  
.....  
.....

Bu tez Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12/09/2011 tarih ve 16 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT

Mühür

İmza

.....

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

12/09/2011

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Şeyma ÖZSOY

İmzası



## TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca akademik uygulama anlayışıyla engin tecrübe ve bilgisinden yararlandığım, hoşgörü ve iyi niyetiyle bu tezin hazırlanmasının tüm aşamasında bilgisiyle sınırsızca destek olan değerli danışman hocam **Doç. Dr. Fatih EKİCİ**'ye,

Bölümümüze bilimsel güç katıp birikimlerini bizimle paylaşarak, tecrübe ve bilgisinden faydalandığım değerli hocam **Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN**'a,

Tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı sunan, özverili yaklaşımlarıyla sürekli yanımda olan ve çalışmamın bütünlüğe ulaşmasını sağlayan kıymetli hocam **Yrd. Doç. Dr. Duygu ÇAKIL**'a,

Eğitimim ve tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen ve beraber çalışmaktan keyif aldığım Fizyoloji Bölümü Yüksek Lisans öğrencisi değerli arkadaşlarım **Zeynep KASAP**, **Ayfer ÖZTÜRK** ve **Hatice AYGÜN**'e,

Tez çalışmalarım boyunca manevi destekleriyle her zaman yanımda olan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı değerli hocalarım **Doç. Dr. Şemsettin ŞAHİN** ve **Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT**'a ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma,

Bu süreçteki her adımda sürekli yanımda olan, yardımından ve anlayışından dolayı sevgili eşim **Dr. Zeki ÖZSOY**'a, bana hayatım boyunca verdikleri destek ve sevgiyle yanımda olan sevgili **Ailem**'e ve hayatıma girdiğinden beri her şeyi daha güzel ve anlamlı kılan canım oğlum **Eymen Nezir ÖZSOY**'a,

**Teşekkür ederim...**



## ÖZET

### MODAFİNİLİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KONVÜLSİF EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Epilepsi, santral sinir sisteminde, nöron gruplarının ani, anormal ve aşırı derecede senkronize deşarjları sonucunda ortaya çıkan kronik bir bozukluktur. Epileptogenez oluşumunda; voltaj bağımlı  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  kanalları aktivasyonu, GABAerjik ve adenozerjik inhibisyonda azalma, glutamerjik eksitasyonda artış olmak üzere birçok nörotransmitter veya nöromodülatör etkili olmaktadır.

Modafinil, Food and Drugs Administration (FDA) tarafından narkolepsi ve uyku- apne sendromunda kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. Birçok çalışmalarda doza bağımlı modafinilin, merkezi sinir sisteminde glutamat salınımını artırarak ve GABA nöronlarının aktivitesini inhibe ederek eksitator yönde bir etkinlik oluşturduğunu ayrıca noradrenerjik, histaminerjik ve dopaminerjik reseptörleri aktive ederek inhibitör yönde bir etkinlik oluşturduğunu göstermiştir. Pentilentetrazol (PTZ), merkezi sinir sistemini etkileyen konvülsif bir ajandır ve GABA nöronları inhibitörüdür.

Sunulan çalışmada, modafinilin, sıçanlarda oluşturulan konvülsif epilepsi üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla oluşturulan 5 adet deney grubuna, 7 gün süreyle günde tek doz modafinil (1, 2, 4, 45, 180 mg/kg, i.p), kontrol grubuna ise aynı süre ve eşit hacimde serum fizyolojik verilerek tüm gruplara son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) uygulandı ve epileptik nöbet aktivitesi değerlendirildi. Nöbet aktivitesi; ilk jerk, major nöbet başlangıç süresi ve toplam major nöbet süresi tespit edilerek belirlendi.

Sonuçlara göre; tüm gruplar karşılaştırıldığında 1 mg/kg üzerindeki dozlarda modafinilin ilk jerk süresini arttırdığı, toplam major nöbet süresini azalttığı ve major nöbet başlama süresinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. Bu sonuçlar modafinilin, doza bağımlı olarak konvülsif epilepsiler üzerine antiepileptik etkisi olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Modafinil, Pentilentetrazol, Epilepsi, Jeneralize tonik-klonik nöbet.

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF MODAFINIL ON CONVULSIVE EPILEPSY IN RATS

Epilepsy is a chronic disorder caused by abnormal, sudden and excessive discharges of the neuron groups in the central nervous system. Lots of neurotransmitters and neuromodulators are effective on epileptogenesis; such as voltage sensitive  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  channel activation, decrease in GABAergic and adenosinergic inhibition and increase in glutamatergic excitation.

Modafinil, is an approved drug by Food and Drugs Administration (FDA) for narcolepsy and sleep-apnea syndrome. Several studies have shown that modafinil forms an excitatory effect by enhancing the glutamate release and by inhibiting the GABA neurons activity; also forms an inhibitory effect by activating noradrenergic, histaminergic and dopaminergic receptors in the central nervous system (CNS) in a dose dependent manner. Pentylenetetrazol (PTZ) is a convulsive agent which effects the CNS and inhibits GABA neurons.

In the present study the effects of modafinil on convulsive epilepsy were investigated in rats. Five experimental groups formed for this purpose and were administrated a single dose/day of modafinil for seven days (1, 2, 4, 45, 180 mg/kg, i.p), whereas the control group was administrated an equal amount of normal saline simultaneously, all groups were administrated PTZ (80 mg/kg, i.p) 2 hours after the final dose and the epileptic seizure activity was evaluated. The seizure activity was determined by detecting the first jerk, major seizure onset period and total major seizure period.

According to the results; when all the groups were compared it was detected that modafinil increases the period of the first jerk, decreases the total major seizure period at doses higher than 1 mg/kg and that there was no statistically significant difference between the major seizure onset period. These results imply that modafinil can show a dose dependent antiepileptic effect on convulsive epilepsies.

**Key words:** Modafinil, Pentylentetrazol, Epilepsy, Generalized tonic-clonic seizures

## İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsi Tanımı.....	3
2.1.2. Epilepsi Etyolojisi.....	4
2.1.3. Epilepsi Patafizyolojisi.....	6
2.1.4. Epilepsi Sınıflandırılması.....	10
2.2. EEG ve EcoG.....	12
2.2.1. Alfa Dalgaları.....	13
2.2.2. Beta Dalgaları.....	13
2.2.3. Teta Dalgaları.....	14
2.2.4. Delta Dalgaları.....	14

2.3. Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler.....	15
2.4. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	17
2.4.1. Pentilenetetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Nöbet Modeli.....	19
2.5. Modafinil.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Deney Hayvanları.....	22
3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri.....	22
3.3. Deney Grupları.....	23
3.3. Deney Prosedürü.....	23
3.4. İstatistiksel Analizler.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	29
KAYNAKLAR.....	35

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Epilepsi Etyolojisi (Yurttaş, 1994).....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILEA, 1989).....	11
<b>Tablo 2.3.</b> Deneysel Epilepsi Modelleri (Bambal ve ark., 2011).....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve modafinil verilen gruplarda ilk jerk, major nöbet onset ve toplam major nöbet süreleri karşılaştırması.....	26

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Epilepsiye yol açan neden ve faktörler, hücresel mekanizmalar ve epileptik nöbet tipleri (Ziylan, 2001).....	9
<b>Şekil 2.2.</b> EEG sinyalinin hücresel kaynağı piramidal hücre.....	12
<b>Şekil 2.3.</b> EEG’de kaydedilen beyin dalgaları.....	14
<b>Şekil 2.4.</b> Modafinilin kimyasal yapısı.....	20
<b>Şekil 4.1.</b> İlk jerk süreleri karşılaştırılması.....	27
<b>Şekil 4.2.</b> Major nöbet onset süreleri karşılaştırılması.....	27
<b>Şekil 4.3.</b> Toplam major nöbet süreleri karşılaştırılması.....	28



## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<b><math>\mu</math>V</b>	: Mikrovolt
<b>ACh</b>	: Asetilkolin
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilsoksazol-4-propiyonik asit
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik guanidin monofosfat
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>EcoG</b>	: Elektrokortikografi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EPSPs</b>	: Eksitatör postsinaptik potansiyeller
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	: Gamma amino butirik asit
<b>GABA<sub>A</sub></b>	: Gamma amino butirik asit A reseptörü
<b>GABA<sub>erjik</sub></b>	: Gamma amino butirikasiterjik
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy
<b>IPSPs</b>	: İnhibitör postsinaptik potansiyeller
<b>i.p</b>	: Intraperitoneal
<b>JTKN</b>	: Jeneralize tonik klonik nöbet

<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>K<sub>ATP</sub></b>	: ATP bağımlı K kanalları
<b>MES</b>	: Maksimal elektroşok
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	: Magnezyum
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>PDS</b>	: Paroksizmal depolarizasyon şifti
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PJN</b>	: Primer jeneralize nöbetler
<b>PTZ</b>	: 1,5- pentamethylene; 6,7,8,9 tetrahidro-5 azetpotetrazol (Pentylene tetrazol)
<b>REM</b>	: Rapid eye movement
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi santral sinir sisteminin (SSS) bir kısmının veya tümünün denetlenemeyen aşırı etkinliği ile karakterize olan bir hastalıktır (Guyton ve Hall, 2007). Epilepsi oldukça sık görülen bir hastalık olup, genel popülasyonda görülme sıklığı % 5-10 arasındadır (Ciğer, 2002). Epilepsi nöbetlerini başlatan olay, her bir nöronun paroksizmal depolarizasyonudur. Yeterli sayıda nöron aktive olduğunda nöbetler görülür. Nöronların depolarizasyonu,  $Ca^{+2}$  ve  $Na^{+}$  kanallarının aktivasyonu sonucudur.  $Ca^{+2}$  girişi, bütün nonspesifik katyon kanallarının açılmasına ve dolayısıyla yoğun depolarizasyona yol açar. Ancak, bu daha sonra yine kalsiyum ile aktive olan  $K^{+}$  ve  $Cl^{-}$  kanallarının açılması sonlanır (Ziylan, 2001). Eksitabilitenin ayarlanmasında gamma amino butirikasiterjik (GABAerjik) ve adenzinerjik inhibitör sistemler ve glutamaterjik eksitator sistem önemli rol oynar. Dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin de beyin çeşitli bölgelerinde eksitabilite düzeyinin ayarlanmasına katkılarına olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu sistemler söz konusu etkilerini kısmen, daha önce belirtilen üç sistemle etkileşmek suretiyle yaparlar (Kayaalp, 2002). Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (Ciğer, 2002).

Pentilenetrazol (PTZ), deneysel epilepsi modellerinin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan sistemik konvulsif bir ajandır. Doza ve veriliş tarzına bağlı olarak klonik ya da tonik-klonik konvulsiyonlar oluşturur (Fisher, 1989; Goldman ve ark., 1992). PTZ,  $GABA_A$  reseptör kanalının selektif blokeridir ve merkezi sinir sisteminde GABA aracılı

nörotransmisyonun azaltılması ile ilişkilidir. GABAerjik sistemin inhibisyonu konvülsif nöbet oluşumunda süreyi ve devamlılığını artırır (Bambal ve ark., 2011).

Modafinil (2-difenilmetil-sülfinil-asetamid), FDA tarafından narkolepsi ve uyku- apne sendromunda kullanımı onaylanmış olan bir ilaçtır. Etki mekanizması kesin olarak belli olmamakla birlikte yapılan çalışmalar modafinilin GABA nöronlarının aktivitesini inhibe ettiğini ve glutamat salınımını artırdığını göstermiştir (Ferraro ve ark., 1998). Modafinil uygulanması ile dopaminerjik, noradrenerjik ve histaminerjik aktivitenin de arttığı belirlenmiştir (Ishizuka ve ark., 2003). Bu nörotransmitter değişiklikleri, modafinilin MSS'de eksitatör ya da inhibitör yönde bir etkinlik oluşturabileceği ve konvülsif nöbet aktivitesinin oluşmasında önemli etkinliğe sahip olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, konvülsif epilepsi oluşturmada yaygın olarak kullanılan PTZ modelinde modafinilin doza bağımlı etkisine bakılarak hangi dozun daha etkili olduğunun araştırılması ve sonucunda konvülsif epilepsi nöbetlerin nasıl etkilendiğinin incelenmesi hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİLEPSİ

#### 2.1.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi santral sinir sisteminde, kortikal veya subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur (Ciğer, 2002). Epilepsi beyinde bir dizi aşırı ve kontrolsüz elektriksel aktivite ile karakterizedir. EEG gibi testlerle ya da klinik bir nöbet sonucuyla anlaşılabilir. Nöbet belirtileri; hastanın yaşı, uyku/uyandırma/kasıtlı durumu, aldığı ilaçlar, beyinde anormal elektriksel aktivitenin meydana geldiği bölge gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Beyinde herhangi bir hasar nöbet odağı oluşturabilir. Bu tür hasarlar ciddi travma, tümör, felç, kanama, enfeksiyon ya da gelişimsel anormallikler sonucunda meydana gelebilir (Fisher, 1982).

Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün tahminine göre, epilepsi aktivitesinin ortalama prevalansı genel popülasyonda 1000 de 8,2 kişidir (Ransom ve Blumenfeld, 2007). Epilepsi genç çocuklarda daha sık görülür ve erkeklerde kadınlardan daha fazla ortaya çıkmaktadır. Farklı yaş gruplarında, nöbete sebep olan hasar tipleri farklıdır. Çocuklarda nöbetler; sıklıkla menenjit gibi enfeksiyonlar, konjenital anormallikler ile yüksek ateş ve doğum travması sonucunda ortaya çıkar. Orta yaşta nöbetler; genellikle kafa travması, enfeksiyonlar, alkol, ilaç stimülasyonu veya ilaçla tedavinin yan etkileri ile meydana gelir. Yaşlılardaki nöbetlerden ise; yüksek oranda beyin tümörleri ve inmeler sorumludur (Yurttaş ve ark., 1984).

### 2.1.2. Epilepsi Etiyolojisi

Etiyolojik olarak epilepsiler, idiyopatik (genetik) jeneralize, semptomatik (beyin anomalisi ile bilinen) ve kriptojenik (sebeplere tanımlanamayan) epilepsi olarak ayrılmıştır (Ransom ve Blumenfeld, 2007). **İdiyopatik epilepsiler;** genetik olarak aktarılan yaşla bağlantılı, diğer nörolojik bozukluk ve yapısal patolojilerle ilişkisi olmayan, genellikle iyi huylu epilepsilerdir. **Semptomatik epilepsiler;** nöbetlerin belli bir serebral patolojiden kaynaklandığı genetik (tüberoskleroz gibi) veya sonradan oluşmuş (travmatik yara gibi) bozukluklardır. Semptomatik epilepsinin prognozu; beraberinde diğer nörolojik bozuklukların varlığı ve altta yatan lezyonun özelliğine göre değişir (Engel, 1996). **Kriptojenik epilepsiler;** semptomatik oldukları kabul edilen, fakat etiolojik nedeni ortaya konulamayan epilepsilerdir (Çiğler, 2002). Epilepsileri etiolojik olarak etkileyen birçok etmen Tablo 2.1 de belirtilmiştir (Yurttaş, 1994).

**Tablo 2.1. Epilepsi Etyolojisi (Yurttaş, 1994)**

KAFA TRAVMASI	- Glikojen Depo Hastalıkları
İNTRAKRANİYAL KİTLELER	- Tay-Sachs, Gaucher hastalıkları
SEROBROVASKÜLER HASTALIKLARI	- Metakromatik lökodistrofi
- Kanama	- Kromozom Anomalileri
- İnfarkt	- Down Sendromu, Trizomiler
- Arteriyovenöz Malformasyon	- Herediter Malformasyonlar
- Venöz Tromboflebit	- Sturge-Weber, Tübero skleroz
SEREBRAL ENFEKSİYON	- Nörofibromatoz, Mikrojiiri,
- Menenjit (bakteriyel, viral)	- Megalensefali
- Ensefalit (viral, SSPE)	DEJENERATİF BEYİN HASTALIKLARI
- Apse (serebral, subdural, epidural)	- Alzheimer, Wilson, Huntington,
- Granülom	- Creytsfeldt-Jakob hastalıkları
METABOLİK / SİSTEMİK BOZUKLUKLAR	- Spinoserebellar dejenerasyonlar
- Hipoperfüzyon veya Hipoksi	- Dejeneratif gri ve ak madde hastalıkları
- Kardiyopulmoner arrest	PERİNATAL BEYİN HASARI
- Kalp aritmileri	- Doğum travması, hipoksi, serebral kanama
- Şiddetli hipotansiyon	- Prematürite
- Hipoglisemi	
- Hiponatremi	
- Hipernatremi	
- Hiperozmolar nanketojenik hiperglisemi	
- Hipokalsemi	
- Hipertansif ensefalopati	
- Üremik ensefalopati	
- Hepatik ensefalopati	
- Eklampsi	
- Porfiri	
- Hipertermi	
İLAÇLAR	
- İlaç kesme	
- Antiepileptik, Alkol, Narkotik	
- Doz aşımı	
- Aminophylline, Penicilline, INH	
- Antiepileptik, Antidepressif vb.	
GENETİK HEREDİTER HASTALIKLAR	
- Amino ve üre metabolizması hastalıkları	
- Fenilketanüri vb.	

### 2.1.3. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin mekanizmaları ve santral sinir sisteminin fonksiyonları ile ilgili yoğun çalışmalar, epileptik nöbet oluşumunun epileptik odaktaki bir grup nöronun eksitator ve inhibitör uyarınlardaki dengesizlikten kaynaklandığını öne sürmektedir. Eksitator postsinaptik potansiyeller (EPSPs), inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSPs) üzerine baskın hale geldiğinde anormal yüksek bir depolarizasyon ortaya çıkarır. Bu da bir seri aksiyon potansiyeli oluşturur. Nöronal uyarılmanın aşırı düzeylere çıkması sonucu ortaya çıkan nöbetlerin tetiklenmesi, senkronizasyonu, yayılması ve sonlandırılması için gerekli olan sinaptik, sinaps dışı ve hücre içi mekanizmaların birbirleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Mumenthaler ve ark., 2004).

Epileptik nöronlarda "Paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS)" oluşmaktadır. PDS, EPSP'ye göre çok daha geniş amplitüdüdür. PDS, oluşumunda çok hızlı ve pek çok sayıda aksiyon potansiyeli tarafından oluşur. Bu nöronlarda normal EPSP geliştikten sonra PDS gelişir. PDS muhtemelen fokus içindeki nöronlar arası eksitan bir feed-back sonucudur ve tüm nöronun somadendritik bölgesini kaplar. PDS'nin yarattığı ardışık yüksek frekanslı impuls dizileri bir nörondan diğerine yayılır ve böylece epileptik nöbet veya spike (diken) aktivitesi oluşur. PDS'den sonra hiperpolarizasyon dönemi IPSP'ye benzer. Nöbeti durdurmada yardımcı olan aktif inhibisyonun beynin inhibitor alanlarından gelen feed-back devreler yoluyla olduğu sanılmaktadır (Engle ve ark., 1982).

Epileptogenez oluşumunun altında hangi mekanizmanın yattığı çok iyi bilinmemektedir. Epileptogenez oluşumuyla ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler,



hücrel GABA alımının inhibisyonu, GABA<sub>A</sub> reseptörü başta olmak üzere çeşitli uyarıcı amino asit reseptörlerinin modülasyonu ve adenosin metabolizmasındaki düzenleme ile ortaya çıkan değişiklikler yer alır (Avoli ve ark., 2005; Wendling ve ark., 2002; Wilson ve ark., 1992). Biyojenik aminlerin epileptik nöbetlerin patogeneğinde önemli olduğu, katekolaminlerin antikonvülzan etki gösterdiği bilinmektedir. Alfa, beta adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi nöbet eşiğini düşürmektedir. Siklik nükleotidlerden siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışının nöbetleri önlediği, siklik guanozin mono fosfat (cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, adenosin ve biyojenik aminlerin ise MSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitor etki gösterdikleri bilinmektedir (Durlach, 1987).

Epileptik nöbet oluşumunda aminoasitlerin etkisi incelendiğinde; epilepsili kişilerde inhibitor aminoasitlerden taurinin konsantrasyonunun düşmüş olduğu, glisin artmış olduğu saptanmıştır. Glisinin inhibitor etkisinin yanısıra diğer önemli etkisi glutamatın NMDA reseptörlerine cevabını artırmasıdır. Böylece ekstrasellüler alanda artmış olan glisin glutamatın eksitatör etkisini artırmaktadır (Guilarte, 1989). Eksitatör nörotransmitter olan Asetilkolin (ACh)'nin epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılandığı saptanmıştır. ACh'nin intraventriküler enjeksiyonu nöbetlere neden olmuştur. Endojen ACh serbestlemesinin NMDA reseptörleri ile modüle edildiği ve bu reseptörlerin kolinerjik dendritler üzerine direkt etki ile ACh serbestlemesini arttırdıkları saptanmıştır. ACh ise guanil siklazı aktive ederek veya Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (Albertch ve ark., 1990).

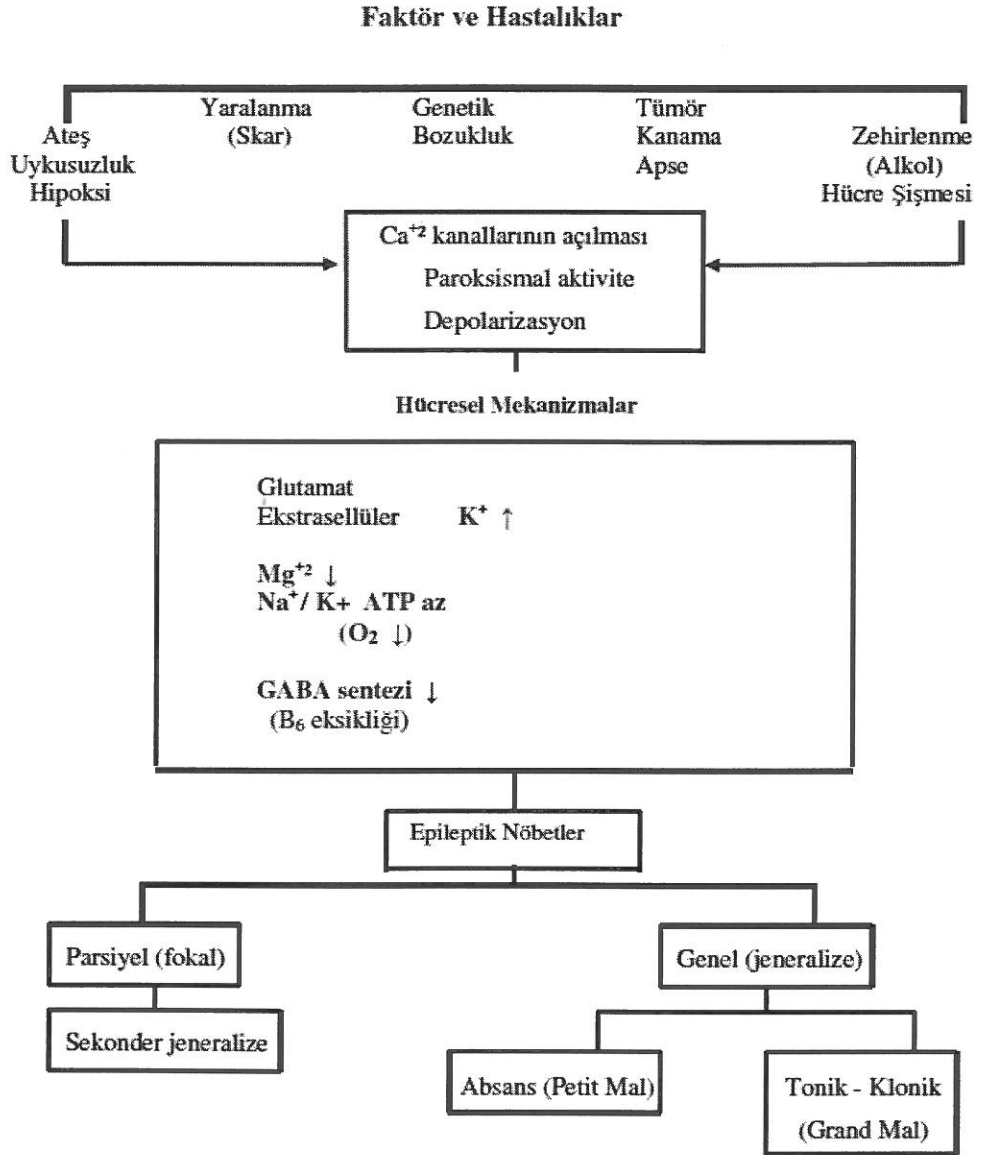
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompası hücre içi Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> miktarını düzenler. Eksitasyon membranın Na<sup>+</sup> ve bazı nöronlarda Ca<sup>+2</sup>'a permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Normal koşullarda, Ca<sup>+2</sup> hücre içinde minimum düzeyde bulunur. Hücre içi Ca<sup>+2</sup> miktarı artışı, nörotransmitter

salınımı ve sinaptik iletiyi bozmaktadır. Hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı hücre hasarının en önemli göstergesidir. Epileptik nöbetlerin oluşumunda beynin en önemli pacemaker merkezi kabul edilen piramidal hücrelerde sınırlı  $Ca^{+2}$  artışının NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna neden olduğu ve  $Mg^{+2}$ 'un da bu reseptörler üzerinden  $Ca^{+2}$  geçişini modüle ettiği gösterilmiştir (Durlach, 1987).

Son yıllardaki çalışmalarda, epileptogenezin moleküler mekanizmaları daha çok reseptör alt gruplarındaki değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu değişikliklerin başında NMDA reseptör aktivasyonu ve  $Ca^{+2}$ 'un hücreye girişi gelmektedir.  $Ca^{+2}$ 'un hücreye girişi; NMDA ve AMPA sinaptik geçişinde bir artışı ve GABAerjik inhibitör sinaptik geçişte azalmayı tetikleyebilir. GABAerjik uyarıcı etkilerdeki artış, aksiyon potansiyeli veya depolarizasyon potansiyelinde artışlara yol açabilir ve sonunda  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Ca^{+2}$  kanalları veya iyon değiş-tokuş mekanizmaları gibi diğer düzenleyici sistemlerde ikincil değişiklikler gelişebilir (Avanzini ve Franceschetti, 2003; Armijo ve ark., 2005; Coulter, 2001; Delorenzo ve ark., 2005; Lerma, 1998; Noebels, 2002). İleri sürülen bu mekanizmalar yoluyla hücre içi depolardan  $Ca^{+2}$  salınımı,  $Ca^{+2}$  /kalmmodulin bağımlı protein kinaz 2, protein kinaz C ve tirozin kinaz gibi hücre içi sinyal yollarında, gen ekspresyonu ve AMPA, NMDA veya GABA'nın reseptör mRNA sentezinde değişiklikler oluşabilir (Aktekin, 2008b).

Nöronal homeostatik plastisite sayesinde hem sinaptik gücü düzenlemek için iyonotropik glutamat reseptörlerinde hem de nöronal uyarılabilirliği sağlamak için voltaj bağımlı iyon kanallarında değişiklikler gerçekleşebilir ve sonuçta nöronların kabul ettiği sinaptik bağlantı sayısı modüle edilebilir (Aktekin, 2008b). Epilepsinin ortaya çıkmasına

yol açan neden ve faktörler, ayrıca nöronal eksitasyon ve eksitasyonun komşu hücrelere yayılması Şekil 2.1 de özetlenmiştir (Ziylan, 2001).



**Şekil 2.1.** Epilepsiye yol açan neden ve faktörler, hücresel mekanizmalar ve epileptik nöbet tipleri (Ziylan, 2001).

#### 2.1.4. Epilepsi Sınıflandırılması

Epilepsinin sınıflandırılması, hastalığın nedeni, ortaya çıkış yaşı, nöbetlerle birlikte olan özellikler, lokalizasyon ve diğer yönler gibi bazı göstergeleri de içeren nitelikte olmalıdır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Komisyonu (ILAE), büyük ölçüde epileptik sendromların tanımlanmasını esas alan Epilepsi ve Epileptik Sendromların sınıflandırılmasını kabul etmiştir (ILAE, 1989).

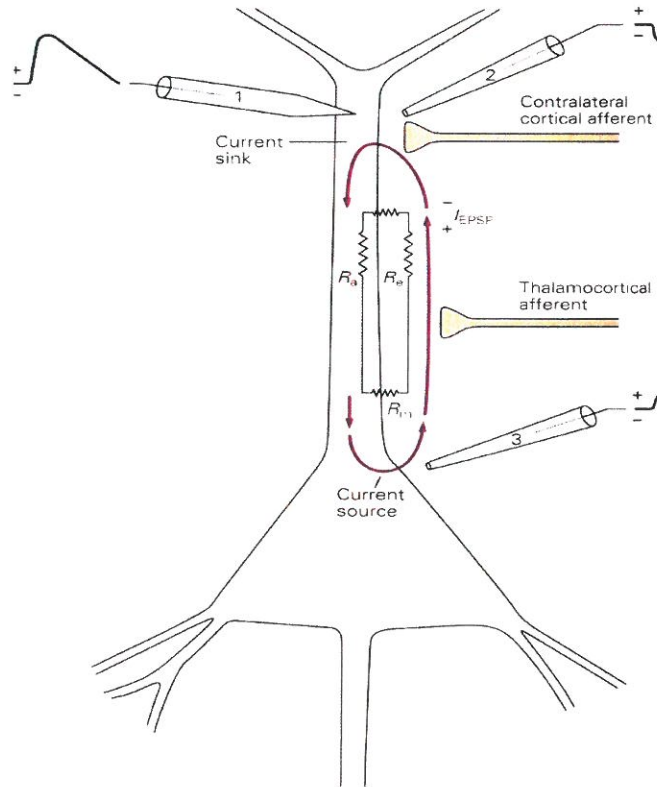
ILAE, 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromları; nöbet tipi, etyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde sınıflandırmıştır (Dreifuss, 1990). Bu sınıflamada lokalizasyona ve özel duruma bağlı olarak ayrıca jeneralize ve jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler olarak dört grup altında toplanmıştır. Gerek jeneralize (tüm beyine yayılan) gerekse lokalizasyonla ilişkili epilepsiler kendi içlerinde nedene yönelik olarak idiyopatik, semptomatik veya kriptojenik olarak ayrılırlar. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması Tablo 2.2 de ayrıntılı olarak verilmiştir (ILAE, 1989).

**Tablo 2.2. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILEA, 1989)**

<p><b>1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve Epileptik sendromlar:</b></p> <p><i>İdiyopatik (Yaşa-bağlı başlangıçlı)</i></p> <p>Sentrot temporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi</p> <p>Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi</p> <p>Primer okuma epilepsisi</p> <p><i>Semptomatik</i></p> <p>Çocukluk çağının kronik progresif 'epilepsia parsiyalis continua'sı (Kojewnikow Sendromu)</p> <p>Özel uyarılma yoluyla ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p>Temporal lob epilepsisi</p> <p>Frontal lob epilepsisi</p> <p>Pariyetal lob epilepsisi</p> <p>Oksipital lob epilepsisi</p> <p><i>Kriptojenik</i></p> <p><b>2. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar</b></p> <p><i>İdiyopatik (Yaşa-bağlı başlangıçlı)</i></p> <p>İyi huylu neotanal ailesel konvülsiyonlar</p> <p>İyi huylu neotanal konvülsiyonlar</p> <p>Sütçocuğunun iyi huylu myoklonik epilepsisi</p> <p>Çocukluk çağı absans epilepsisi (Piknolepsi)</p> <p>Jüvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal epilepsi)</p> <p>Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi</p> <p>Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler</p> <p>Özel aktivasyon modelleri ile uyarılan nöbetlerle giden epilepsiler</p> <p><i>Kriptojenik veya semptomatik</i></p> <p>West sendromu</p> <p>Lenox – Gastaut sendromu</p> <p>Myoklonik astatik nöbetli epilepsi</p> <p>Myoklonik absanslı epilepsi</p> <p><i>Semptomatik</i></p> <p>Nonspesifik etyoloji</p> <p>Erken myoklonik ensefalopati</p> <p>Elektroansefalogramda baskılanma-boşalım (supression- burst) ile giden erken infantil epileptik ensefalopati</p> <p>Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler</p> <p>Spesifik sendromlar (nöbetlerin hastayı getiren veya en belirgin bulgu olduğu hastalıkları içerir)</p> <p><b>3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler ve epileptik sendromlar</b></p> <p><i>Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler</i></p> <p>Neotanal Nöbetler</p> <p>Sütçocukluğunun ciddi myoklonik epilepsisi</p> <p>Yavaş uykuda devamlı diken-dalga aktivitesi ile olan epilepsi</p> <p>Edinilmiş epileptik afazi (Landau – Kleffner sendromu)</p> <p>Diğer belirlenemeyen epilepsiler</p> <p><i>Kesin jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar</i></p> <p><b>4. Özel durumlar: Duruma bağlı nöbetler</b></p> <p>Febril konvülsiyonlar. İzole nöbetler ya da izole status epileptikus. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler</p>
---

## 2.2. EEG ve EcoG

Elektroensefalogram (EEG), saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilen serebral biyoelektriksel aktivitedir. Elektrokortikografi (EcoG) ise beyin korteksi yüzeyinden elektrotlarla direkt olarak kaydedilen beyin dalgalarına denir. EEG, epilepsi tanısının konulmasında, nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. EEG aktivitesinin kaynağı, kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyelleridir (Şekil 2.2). Bu potansiyeller, hücre içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkından oluşurlar ve kortekste toplanarak beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılırlar. Sinaptik aktivitenin eksitator ya da inhibitör olmasına göre postsinaptik membran depolarize ya da hiperpolarize olur (Gökçil, 2008).



Şekil 2.2. EEG sinyalinin hüresel kaynağı piramidal hücre

EEG'de kaydedilen beyin dalgaları; alfa, beta, teta, delta olmak üzere 4 sınıfa ayrılır. Beyin dalgaları eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve IPSP) cebirsel toplamı sonucu arta kalan sinaptik aktivitenin senkronizasyonu yoluyla oluşur ve yüzeydeki kaydedici elektrot yardımıyla yazdırılır (Şekil 2.3). Korteks yüzeyine yakın nöronal yapıların EPSP'leri EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluştururlar. Ayrıca, yüzeyel IPSP'ler EEG dalgalarının pozitif kısımlarının, derindekiler ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunur (Marangoz, 1997).

### **2.2.1. Alfa Dalgaları**

Saniyede 8-13 Hz arası frekanslardaki ritmik dalgalardır. Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgelerde ölçülmekle birlikte, paryetal ve frontal bölgelerde de gözlenirler. Genlikleri genellikle 50  $\mu$ V civarındadır. Sakin dinlenme durumundaki genç erişkin uyanık kişilerin EEG'sinde bulunurlar ve derin uyku sırasında, gözler açıldığında, duysal uyarılar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı bir aktivite görülür. Bu olaya alfa blokajı veya desenkronizasyon denir (Başar ve ark., 2001; Guyton ve Hall, 2007).

### **2.2.2. Beta Dalgaları**

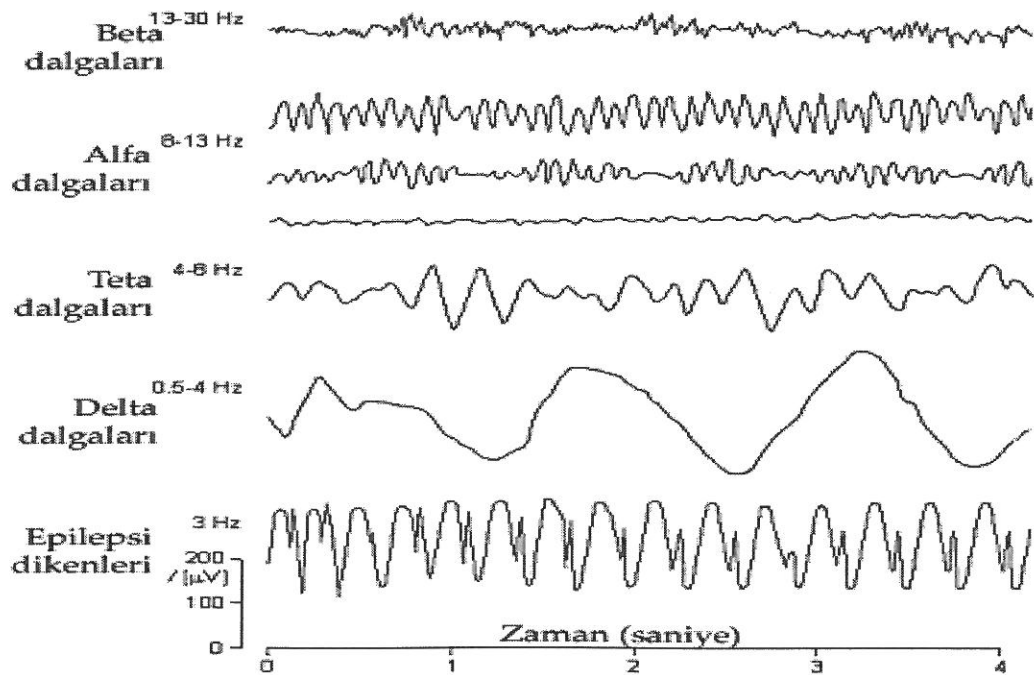
Saniyede 13 Hz'den daha yüksek, 80 Hz'den düşük frekansa sahip ritmik aktivitedir. Amplitüdü 10-20  $\mu$ V'dur. Başlıca beyin paryetal ve frontal alanlarından bu bölgelerin özgül aktivasyonu sırasında kaydedilir. Dikkat odaklanması, zihinsel iş, duysal informasyonun işlenmesi özgül uykunun hızlı göz hareketleri evrelerinde ortaya çıkar (Gökçil, 2008; Guyton ve Hall, 2007).

### 2.2.3. Teta Dalgaları

Saniyede 4-7 Hz arasında sıklığa sahiptirler. Amplitüdü 20-100  $\mu\text{V}$ 'dur. Özellikle çocukların pariyetal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde düşkürlüğü gibi duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilir. Erişkinlerde uykuda fizyolojiktir, uyanık erişkinlerde görülmesi patalojiktir (Guyton ve Hall, 2007).

### 2.2.4. Delta Dalgaları

EEG'nin sıklığı saniyede 3,5 dan az olan tüm dalgalarını içerirler. Amplitüdü 20-200  $\mu\text{V}$ 'dur. Çok derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hasarlarında ortaya çıkarlar (Guyton ve Hall, 2007).



Şekil 2.3. EEG'de kaydedilen beyin dalgaları



### 2.3. JENERALİZE TONİK-KLONİK NÖBETLER

Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler (JTKN) *Grand mal* nöbetler olarak da bilinir. Nöbet, eş zamanlı bilinç kaybının eşlik ettiği, motor ve otonomik bulguların stereotipik dizilerinden oluşmaktadır. Tonik faz, oturan ya da ayakta duran hastanın yere düşmesine sebep olacak derecede ani, devamlı bir kas kasılması ile şekillenir. On-otuz saniye sonra klonik sızramalar ortaya çıkar. Sızramalar iki taraflı ve simetriktr. Bilinç kaybı olur ve süresi değişkendir. Solunum düzensizdir. İdrar kaçırma olabilir. Otonomik olaylar, kalp atımının hızlanması, kan basıncının yükselmesi, yüzün kızarması tükürük artışı, miyozis ve bronşiyal salguların artışı şeklinde ortaya çıkabilir.

JTKN'lerin tonik fazı EEG'de, amplitüdü hızla artan 10 Hz'lik bir ritme sahiptir. Tonik fazın sonuna doğru bu ritm düzensizleşmeye başlar. Klonik fazda, 10 Hz ritmindeki boşalmalar yavaş dalgalarla ya da inaktif aralarla kesintiye uğrarlar. Nöbet sonunda tek tek dikenlerin görülmesi sıktır ve dikenini takiben yavaş bir dalga ortaya çıkar, atipik bir diken-dalga kompleksi oluşturulabilir. Klonik fazı, inaktif düz bir trase izler.

Yapılan son çalışmalarda jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren epilepsi hastalarının fokal bazı beyin bölgelerinde, talamusta, üst beyin sapında, orta prefrontal kortekste, orta beyin arka bölgelerinde, yan parietal kortekste beyin aktivitesinde değişiklikler bulunmuştur (Blumenfeld, 2009; Zhang ve Raichle, 2010).

Patofizyolojik açıdan ele alındığında JTKN'ler üç ayrı alt grupta değerlendirilebilirler.

1. JTKN'ler başlangıçtan itibaren belirgin jeneralize özellikte olabilirler. Bu tip primer JTKN'ler genellikle idiopatik epilepsilerin bulgusudur. Bu formda bu nöbetlerden hemen önce miyoklonik sızramalar oldukça sık görülür.

2. JTKN'ler, sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetlerin bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Bu tür nöbetler iki tip olabilirler. İlkinde parsiyel nöbetler fokal motor, sensoriyel veya diğer tip klinik bulgularla şekillenir. Diğerinde ise nöbetler başlangıçta jeneralize olarak ortaya çıkar, ancak EEG kayıtlarında nöbet öncesinde başlayan bir fokal boşalım bulunur.
3. JTKN'ler multipl, birbirinden bağımsız odakları olan epilepsilerin bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Düzensiz EEG kayıtlarının eşlik ettiği atipik vakalardır (Aicardi, 2007).

JTKN'ler aşağıdaki ortak özellikleri paylaşırlar:

- Bilinç kaybı olur (nöbet tipine göre gelişim şekli ve başlangıcı farklılık gösterebilir).
- Motor hareketler ardışık bir sırayla yaygın tonik kas kontraksiyonunu izleyerek tonik kasılmalara dönüşürler.
- Klinik ve EEG bulguları hemen daima simetriktir (jeneralize deyimiyle belirtilmek istenen).
- Nöbet sonrası dönemde serebral metabolizma ve davranışlarda baskılanma oluşur.
- Atığın süresi ve şiddeti, tutulan kas grupları, otonomik aktivasyonun derecesi, motor aktivitenin ve EEG deki bilateral senkronunun derecesi oldukça değişkendir (Aktekin, 2008a).

## 2.4. DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi hastalığının altında yatan dinamik olaylar bütünlüğünün açıklanması, yeni antiepileptiklerin test edilmesi, uygun tanısal yaklaşımların ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ya da epilepsinin yol açtığı sorunların giderilmesi amacıyla yeni yaklaşımların ortaya konmasında farklı epilepsi modelleri kullanılır. Bu modellerden beklenen özellikler, insandaki durumu davranışsal olarak ve EEG açısından iyi taklit etmesi, tekrarlanabilir olması, niceliksel özelliklerinin olması, bir laboratuardan diğerine değişkenlik göstermemesi, farmakolojik profilinin insana benzer özellikler göstermesidir (Onat, 2008).

Deneysel epilepsi modelleri, konvülsan ilaçların (penisilin, Ba, Co, Fe, Ni, Cd, fluorothyl), GABAerjik antagonistlerin (bikukullin, pikrotoksin, pentilentetrazol), nörotoksinlerin (kainik asid, pilokarpin, tetanos toksini) uygulanması ve lezyon uygulamaları ile ortaya çıkarılabilir. Buna ilaveten bazı uyaranlar ile de nöbet oluşturulur (Sutula, 2004). Deneysel epilepsi modelleri epilepsinin lokalizasyonuna göre basit parsiyel ve kompleks parsiyel epilepsi modelleri ve jeneralize nöbet epilepsi modelleri olmak üzere 3 sınıfta toplamıştır. Tablo 2.3 de deneysel epilepsi modelleri ayrıntılı olarak gösterilmektedir (Bambal ve ark., 2011).

**Tablo 2.3. Deneysel epilepsi modelleri (Bambal ve ark., 2011)****1. Basit Parsiyel epilepsi modelleri**

- İnhibitör amino asit blokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitrikinin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- Kortikal olarak implante edilen metaller (alumin jel, kobalt, çinko, demir)
- Akut odaksal elektrik uyarımı
- Eksitator (glutamat agonistleri; kainat, domoik asit, quisqualat, N-metil-D-Aspartat NMDA, asetilkolin agonistleri, lityum-pilokarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- GABA yoksunluğu
- Kriyojenik hasar oluşturma

**2. Kompleks Parsiyel epilepsi modelleri**

- Tetanus toksini
- Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu
- Sistemik quisqualik asit
- Sistemik domoik asit
- Sistemik pilokarpin veya soman uygulanımı
- Area tempesta enjeksiyonları
- Kindling
- Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller (Otx-/-fare, transgenik "jerky" fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler)

**3. Jeneralize nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) epilepsi modelleri**

- Maksimal elektrosok nöbetleri (MES)
- Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan modeller
  - Glutamat agonistleri (domoik asit, NMDA, quisqualik asit, kainik asit)
  - GABA antagonistleri (Pentilentetrazol, bikukullin, piktotoksin)
  - Glutamik asit dekarboksilaz inhibitörleri (tiosemikarbazid, 3-merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin, 4-deoksipiridoksin, teofilin, sitrikinin) kullanılmaktadır
- Absans modelleri
  - Kimyasal olarak indüklenen hayvan modelleri (kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu, gamma hidroksi bütirat, sistemik düşük doz PTZ, bikukullin, CO2 yoksunluk nöbetleri, vb.)
  - Tek gen mutasyonları ile oluşturulan fare modelleri (letharjik, stargezer, tottering, leaner, mocha, ducky)
  - Poligenetik sıçan modelleri (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS), Wistar Albino Glaxo from Rijswijk (WAG/Rij))

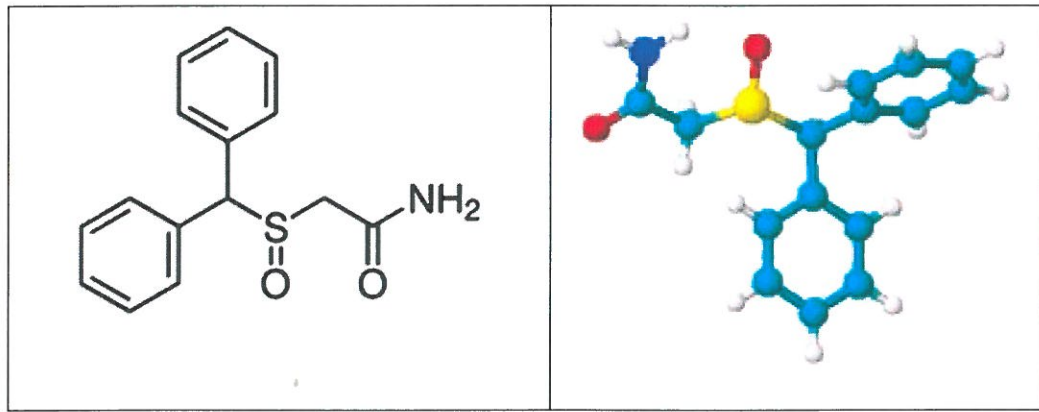
### 2.4.1. Pentilentetrazol (PTZ) İle Oluşturulan Nöbet Modeli

Hayvan modellerinde Primer jeneralize epileptik nöbetlerin (Pjn) oluşturulmasında insanlardakine benzer olması nedeniyle PTZ en çok kullanılan ajanlardandır (Berkovic ve Schfeer, 1999). PTZ (1,5- pentamethylene; 6, 7, 8, 9 tetrahidro- 5 azetpotetrazol) bir tetrazol derivesidir ve merkezi sinir sistemini etkileyen konvülsif bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber kompetitif olmayan GABA<sub>A</sub> reseptör antagonistidir ve GABA aracılı Cl<sup>-</sup> iyonunun hücre içine girişini bloke ederek etki göstermektedir. PTZ, EEG de bilateral senkron 7-9 Hz lik diken ve yavaş dalgalara yol açar (Onat, 2008; Velisek ve ark., 1990). Cl<sup>-</sup> kanallarındaki allosentrik etkileşim aracılığıyla GABA bağlantılı Cl<sup>-</sup> akımını bloke ederek nöronal membran depolarizasyonu ile nöbet aktivitesinin sürekliliği ve yayılımına yol açar. Ayrıca PTZ, glutamat NMDA reseptörlerini aktive eder. NMDA voltaja bağımlı olarak Mg iyonları ile katyon kanallarını bloke ederek aktive olur ve voltaja bağımlı K<sup>+</sup> iyonlarını hücre dışına çıkararak hücre içi Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonun artırmasıyla eksitator postsinaptik potansiyellerin oluşmasına neden olur (Dingledine ve ark., 1999). NMDA ile bağlantılı ileti, PTZ ile indüklenen jeneralize tonik-klonik nöbetlerin oluşumunda önemlidir (Ahmed ve ark., 2005; Velisek ve ark., 1990).

### 2.5. MODAFİNİL

Modafinil, 2-[(difenilmetil)sülfinil] asetamid, gündüz aşırı uyku ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılan uyanıklık artırıcı yeni bir ajandır (Şekil 2.4). Klinikte narkolepsi tedavisinde kullanılan bir santral noradrenerjik reseptör agonistidir (Mignot ve Nishino, 2005). Yapılan çalışmalar doza bağımlı modafinilin serebral

kortekste, accumbens çekirdeğinde, medyal preoptik bölgede ve posterior hipotalamusta GABA nöronlarının aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (Ferraro ve ark., 1996; Tanganelli ve ark., 1992). Modafinil, GABA ve glutamat salınımını düzenlediği gibi, EEG’de yüksek frekanslı alfa dalgalarını artırırken delta ve teta dalga aktivitesini azaltır (Ivanenko ve ark., 2003; Walsh ve ark., 2004).



**Şekil 2.4.** Modafinilin kimyasal yapısı

Son araştırmalar modafinilin gündüz aşırı uyku hali (ve yorgunluk) narkolepsi hastalığı dışında idiyopatik hipersomnia, gece uyku bozukluğu, obstrüktif uyku apnesi, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, miyotonik distrofi, depresyon, şizofreni, dikkat eksikliği, kokain bağımlılığı ve yoksunluğu hastalıklarının tedavisinde de etkin olduğunu belirtilmektedir (Adler ve ark., 2003; DeBattista ve ark., 2003; Ivanenko ve ark., 2003; MacDonald ve ark., 2002; Pack ve ark., 2001; Rammohan ve ark., 2002; Rosenthal ve Bryant, 2004; Swanson ve ark., 2006; Walsh ve ark., 2004).

Modafinilin etki mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır (Rugino ve Samsok, 2003). Uyanıklığı artırıcı etkisini kısmen serotoninerjik mekanizmalar üzerinden GABA salınımını inhibe ederek gösterir (Moachon ve ark., 1996).

Hipotalamusun posteriyorida yer alan tuberomamiller çekirdeklerdeki uyanıklığı aktive eden histaminerjik nöronların aktivitesini artırır. Bu etkisini kısmen anterior hipotalamustaki ventrolateral preoptik bölgenin inhibisyonu yoluyla gösteriyor olabilir. Lateral hipotalamusta uyku ve uyanıklık artırıcı hipokretin içeren nöronların aktivitesini artırarak REM uykusunun süresini sınırlayabilir (Shneerson, 2000). Modafinil striatum ve accumbens çekirdeğinde dopamin, ventrolateral preoptik nukleus ve hipotalamusta noradrenalin, amigdala ve frontal kortekste serotonin seviyelerini artırır (Dopheide ve ark., 2007; Ferraro ve ark., 2002; Gallopin ve ark., 2004; Murillo-Rodríguez ve ark., 2007). Alfa ve beta adrenerjik reseptörleri ve dopamin reseptörleri üzerinden uyanıklığı ve aktiviteyi artırıcı olabilmektedir (Wisor ve ark., 2001).

Modafinil'in yarılanma ömrü 10-15 saattir. Plazma proteinlerine yaklaşık % 60 oranında bağlanır (Moachon ve ark., 1996). Cinsiyete özgü farklılıklar (menapoz, menstrüasyon gibi) ve kontraseptiflerin kullanımı modafinilin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyebilir (Harris ve ark., 1995).

Yapılan çalışmalara göre modafinilin yan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı vb.), diürez, taşikardi, çarpıntı, sinirlilik, uyku bozukluğu ve uykusuzluktur (Repantis ve ark., 2010).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu araştırma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alınarak (2010-HADYEK-026), Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi.

Çalışmamız, Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında sabit ısılı bir odada ( $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusunda, yiyecek ve su alımları serbest bırakılan 250-300 gr ağırlığında, 42 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılarak gerçekleştirildi.

#### 3.2. KİMYASAL MADDELER VE UYGULANIŞ ŞEKİLLERİ

**Modafinil:** 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide

**Moleküler formülü** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$

**Moleküler ağırlığı** : 273,35 g/mol

**Uygulanma şekli** : 1, 2, 4, 45, 180 mg/kg dozlarında intraperitoneal uygulandı. Çözücü olarak serum fizyolojik kullanıldı.

**PTZ (Pentilentetrazol):** 1,5- pentamethylene; 6, 7, 8, 9 tetrahidro- 5 azetpotetrazol

**Moleküler formülü** :  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4$

**Moleküler ağırlığı** : 138,17 g/mol

**Uygulanma şekli** : 80 mg/kg dozda intraperitoneal uygulandı.

Çözücü olarak serum fizyolojik kullanıldı.



### 3.3. DENEY GRUPLARI

Deney grupları, aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

**Grup 1 (Kontrol Grubu) :** 7 gün günde tek doz serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

**Grup 2 :** 7 gün günde tek doz modafinil (1 mg/kg, i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

**Grup 3 :** 7 gün günde tek doz modafinil (2 mg/kg, i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

**Grup 4 :** 7 gün günde tek doz modafinil (4 mg/kg, i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

**Grup 5 :** 7 gün günde tek doz modafinil (45 mg/kg, i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

**Grup 6 :** 7 gün günde tek doz modafinil (180 mg/kg, i.p) uygulanan ve son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) verilen grup (n=7).

### 3.4. DENEY PROSEDÜRÜ

Deney gruplarına ayrı ayrı sırasıyla 1, 2, 4, 45, 180 mg/kg i.p modafinil 1 hafta süreyle her gün aynı saatte günde tek doz ve kontrol grubuna da aynı süre içerisinde eşit hacimde serum fizyolojik verilerek, tüm gruplara son dozdan 2 saat sonra PTZ (80 mg/kg, i.p) uygulandı. Epileptik nöbet aktivitesi, PTZ uygulanmasından sonra 30 dk. boyunca, ilk jerk, major nöbet başlangıç süresi ve toplam major nöbet süreleri açısından değerlendirildi. PTZ uygulanması ile yapılan skorlama şu şekildedir (Mares ve ark., 1990):

Evre 0. Cevap yok

Evre 0.5. Atipik davranış

Evre 1. Jeneralize myoklonik jerk

Evre 2. Atipik minimal nöbetler

Evre 3. Doğrulma refleksinin korunduğu minimal nöbetler

Evre 4. Tonik fazın olmadığı Major nöbetler

Evre 5. Jeneralize tam major tonik-klonik nöbetler

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi. Modafinil verilen ve verilmeyen gruplarda PTZ ile oluşturulan nöbet aktivitesi değerlendirilmesinde; ilk jerk süresi, major nöbet latansı ve toplam major nöbet süresi sonuçları istatistiksel olarak Oneway ANOVA ve sonrasında Post Hoc LSD testi ile değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Tüm sıçanlarda 80 mg/kg PTZ verilerek jeneralize tonik klonik nöbet aktivitesi oluşturuldu. Nöbet aktivite değerlendirmesinde ilk myoklonik jerk; ani kas spazmı, bazen eşlik eden kuyruk hareketleri ve hayvanın kafasında titremelere bakılarak tespit edildi. Fasiyal ve ön ekstremitte kaslarının klonuslarına eşlik eden klonik jerkleri takiben ön ve arka ekstremitenin eksitasyonu ile doğrulma refleksinin kaybı major nöbet onsetsi (başlangıç) olarak ve toplam major nöbet süresi de major nöbet başlangıcından tekrar doğrulma refleksinin kazanılmasına kadar geçen süre olarak tespit edildi.

**İlk jerk süresi;** kontrol grubunda  $110\pm35$  sn, 1 mg/kg verilen modafinil grubunda  $122\pm81$  sn, 2 mg/kg verilen modafinil grubunda  $200\pm59$  sn, 4 mg/kg verilen modafinil grubunda  $205\pm57$  sn, 45 mg/kg verilen modafinil grubunda  $210\pm119$  sn, 180 mg/kg verilen modafinil grubunda  $194\pm63$  sn olarak bulundu (Tablo 4.1). İlk jerk süresinde oluşan artış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 2, 4, 45, 180 mg/kg modafinil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) ve ayrıca 1 mg/kg modafinil grubu ile 4 mg/kg ve 45 mg/kg modafinil grupları karşılaştırıldığında oluşan artış süresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.1).

**Major nöbet başlangıç süresi;** kontrol grubunda  $269\pm165$  sn, 1 mg/kg verilen modafinil grubunda  $388\pm270$  sn, 2 mg/kg verilen modafinil grubunda  $595\pm363$  sn, 4 mg/kg verilen modafinil grubunda  $483\pm234$  sn, 45 mg/kg verilen modafinil grubunda  $436\pm324$  sn, 180 mg/kg verilen modafinil grubunda  $521\pm292$  sn olarak bulundu (Tablo 4.1). Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Şekil 4.2).

**Toplam Major nöbet süresi ise;** kontrol grubunda  $1136\pm503$  sn, 1 mg/kg verilen modafinil grubunda  $669\pm799$  sn, 2 mg/kg verilen modafinil grubunda  $437\pm527$

sn, 4 mg/kg verilen modafinil grubunda  $359\pm388$  sn, 45 mg/kg verilen modafinil grubunda  $503\pm486$  sn, 180 mg/kg verilen modafinil grubunda  $200\pm355$  sn olarak bulundu (Tablo 4.1). Gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile 2, 4, 45, 180 mg/kg modafinil grupları arasında oluşan toplam major nöbet süresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.3).

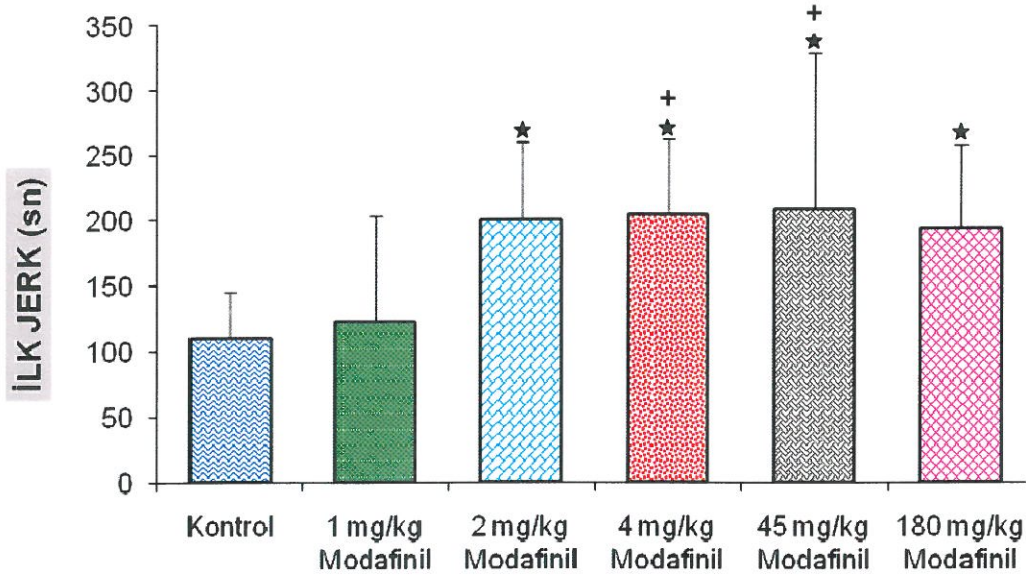
**Tablo 4.1.** Kontrol ve modafinil verilen gruplarda ilk jerk, major nöbet onset ve toplam major nöbet süreleri karşılaştırması

Grup	İlk Jerk Süresi (sn)	Major Nöbet Onset (sn)	Toplam Major Nöbet Süre (sn)
Kontrol (PTZ)	$110\pm35$	$269\pm165$	$1136\pm503$
1 mg/kg Modafinil	$122\pm81$	$388\pm270$	$669\pm799$
2 mg/kg Modafinil	$200\pm59$ (★)	$595\pm363$	$437\pm527$ (★)
4 mg/kg Modafinil	$205\pm57$ (★,+)	$483\pm234$	$359\pm388$ (★★)
45 mg/kg Modafinil	$210\pm119$ (★,+)	$436\pm324$	$503\pm486$ (★)
180 mg/kg Modafinil	$194\pm63$ (★)	$521\pm292$	$200\pm355$ (★★)

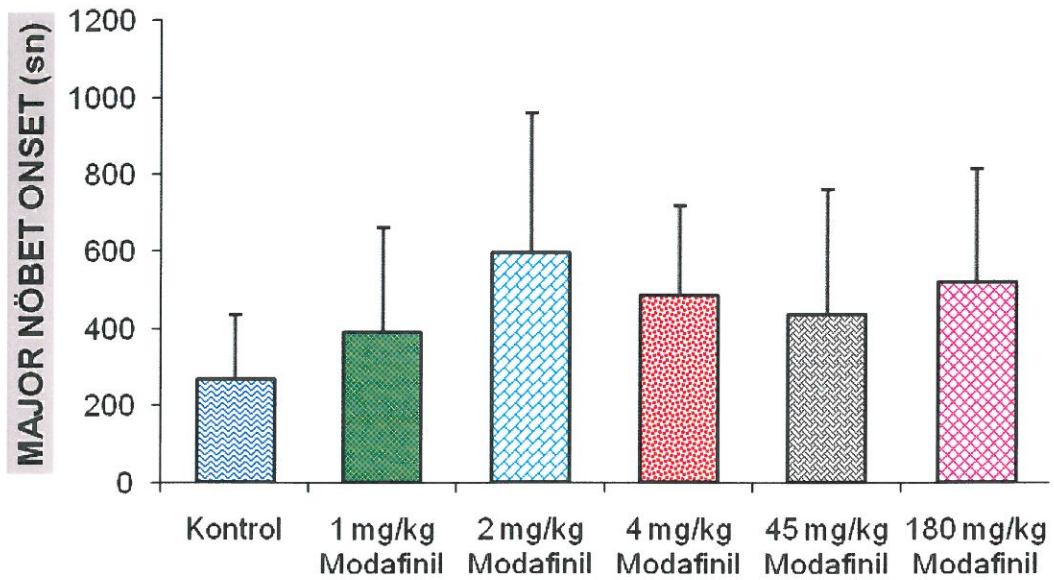
(★) : Kontrol grubu ile istatistiksel fark ( $p<0,05$ )

(★★) : Kontrol grubu ile istatistiksel fark ( $p<0,01$ )

(+) : 1 mg/kg modafinil grubuna göre fark ( $p<0,05$ )

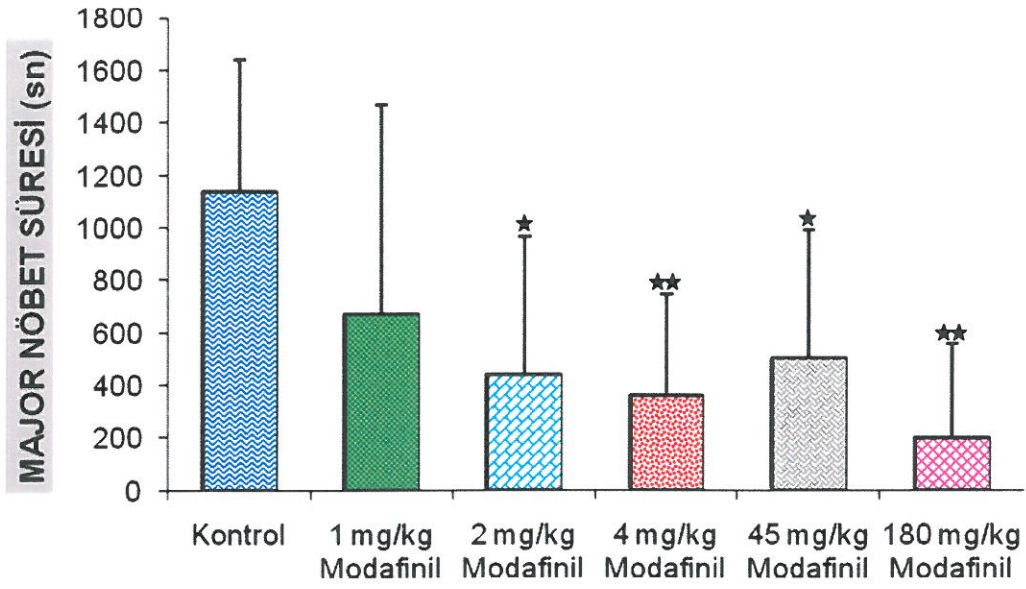


**Şekil 4.1.** İlk jerk süreleri karşılaştırılması. Kontrol grubuna göre; 2, 4, 45, 180 mg/kg modafinil grupları istatistiksel olarak anlamlı ( $\star p < 0,05$ ), yine 4 ve 45 mg/kg modafinil grubu ile 1 mg/kg modafinil grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ( $+p < 0,05$ ) bulunmuştur.



**Şekil 4.2.** Major nöbet onset süreleri karşılaştırılması. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.





**Şekil 4.3.** Toplam major nöbet süreleri karşılaştırılması. Kontrol grubu ile 2, 4, 45, 180 mg/kg modafinil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ ).

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde hem epilepsinin sebepleri hem de tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda en fazla deneysel epilepsi modellerinin geliştirilmesi üzerinde durulmuştur. En çok kullanılan modellerden biri de PTZ modelidir. Yaptığımız çalışmada PTZ ile deneysel epilepsi modeli oluşturarak modafinilin etkisine bakıldı. PTZ (80 mg/kg, i.p) verilmesinin ardından 30 dk boyunca nöbet aktivitesi değerlendirildi. Bulduğumuz sonuçlara göre 2, 4, 45 ve 180 mg/kg modafinil dozlarında major onsette istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmazken, ilk jerk süresi istatistiksel olarak anlamlı artmış ( $p<0,05$ ), major nöbet süresi ise istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgulara göre; 2 mg/kg ve üzerindeki dozlarda modafinil verilen sıçanlarda kontrol grubuna göre PTZ uygulanmasından sonra nöbet aktivitesinde ilk jerk daha geç başlamış ve toplam major nöbet süresi azalmıştır. Yani modafinilin epileptik nöbet eşiğini artırdığı ve oluşan nöbet şiddetini hafiflettiği görülmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda modafinilin; adrenerjik ve dopaminerjik reseptörleri aktive ettiği, histamin ve glutamat salınımını artırdığı ayrıca GABA salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2007; Huang ve ark., 2008; Ishizuka ve ark., 2003). Chen ve ark. yaptığı çalışmada; PTZ-kindling ve Maksimal elektroşok (MES) epilepsi modeli oluşturarak, deney gruplarına 22.5, 45, 90, 180 mg/kg intraperitoneal modafinil farklı dozlarda verdiklerinde düşük dozlarda (22.5, 45, 90 mg/kg) modafinil verilen deney grubunda MES modelde tonik nöbet süresinin azaldığı, PTZ-kindling modelde ise miyoklonik jerk ve nöbete başlama sürelerinin arttığı, nöbet şiddetinin azaldığı görülmüştür. 180 mg/kg dozda modafinil verildiğinde PTZ-kindling modelde major nöbet süresini arttırdığı MES modelde ise tersi etki oluşturarak major nöbet süresini azalttığı görülmüştür. MES ve PTZ-kindling modellerinde modafinil aynı

zamanda  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör antagonisti, dopaminerjik  $D_1$  ve  $D_2$  reseptör antagonisti ve histaminerjik  $H_1$  reseptör antagonisti ilaç verilerek; MES modelinde yalnızca adrenerjik  $\alpha_1$  reseptör aracılığıyla modafinilin antiepileptik etki gösterdiği, PTZ-kindling modelinde ise modafinil antiepileptik etkisini adrenerjik  $\alpha_1$  ve histaminerjik  $H_1$  reseptörleri ile düzenlendiği gösterilmiştir. Modafinilin antiepileptik etkileri MES modelinde adrenerjik  $\alpha_1$  reseptör antagonisti terazosin ile antagonize olurken PTZ-kindling modelinde ya terazosin ya da histaminerjik  $H_1$  reseptör blokörü pyrilamine tarafından antagonize olması, fakat  $\alpha_2$ ,  $D_1$  ve  $D_2$  reseptör antagonistlerinin antiepileptik etki göstermemesi, adrenerjik  $\alpha_1$  ve histaminerjik  $H_1$  reseptörlerinin modafinilin antiepileptik etkisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Chen ve ark., 2007). Bu sonuçlara göre; modafinilin 22.5, 45, 90 mg/kg dozlarındaki PTZ-kindling modelinde miyoklonik jerk süresini arttırması, MES modelinde ise tonik nöbet süresini azaltması yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Epileptogenezisin patafizyolojisi ile noradrenalin, dopamin ve histamin reseptörlerinin ilişkili olduğu uzun zamandan beri kabul edilmektedir (Leurs ve ark., 1998; Weinshenker ve Szot, 2002). Epilepsi nöbetinin sonlanmasında endojen opioidlerde olduğu gibi histaminin de rolü olduğunun ileri sürülmesi (Yokoyama ve ark., 1992) üzerine histamin  $H_1$  reseptör antagonisti olan doksepinin  $^{11}\text{C}$  ile işaretlenmesiyle yapılan PET görüntülemesinde epilepsi odağı tarafından serebral kortikal histamin  $H_1$  reseptörlerinde %10-15 düzeyinde bir artış olduğu gözlenmiştir (Karabacanak ve Şenol, 1999).

Periferik ve santral sinir sisteminde nöromodülatör ve nörotransmitter olan histamin, periferal sistemde çeşitli alerji, astım, rinit, atopik dermatit gibi önemli bir rol oynar (Hill, 1990). Öte yandan, histaminerjik nöron sistemi,  $H_1$ ,  $H_2$  ve  $H_3$  reseptörleri



aracılığıyla uyku-uyanıklık döngüsü, duygu, iştah kontrolü, lokomotor aktivite, stres ile ilgili davranış, nöroendokrin etkileşimler, öğrenme ve bellek de dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlar üzerine etkilidir (Brown ve ark., 2001; Schwartz ve ark., 1991; Leurs ve ark., 1998). H<sub>1</sub> reseptörlerinin histaminin antikonvülsif etkisine aracı olduğu belirtilmektedir (Kamei ve ark., 1998). Pirilamin, difenhidramin, metapirilen ve klorfeniramin gibi H<sub>1</sub> reseptör antagonistleri beyin bariyerini geçen ve uykuyu artırıcı etkileri olan insan ve ratlarda nöbet geçirilmesini tetikleyen (Kamei ve ark., 2000), ratlarda nöbetleri arttıran (Yokoyama ve ark., 1996) ve PTZ-kindling nöbet eşiğini farelerde azaltan ilaçlardır. Genetik olarak H<sub>1</sub> reseptörleri olmayan ve uykudan uyanıklığa geçişleri daha az olan farelerin (Huang ve ark., 2006) PTZ ile oluşturulan nöbetleri daha hızlıdır (Chen ve ark., 2003). Jin ve ark. yaptıkları bir çalışmada; sıçanlara birinci kuşak H<sub>1</sub> reseptör antagonisti diphenhydramine ve ikinci kuşak H<sub>1</sub> reseptör antagonisti fexofenadine verip sonrasında PTZ-kindling nöbeti oluşturmuşlar ve diphenhydramine verilen grup fexofenadine ile karşılaştırıldığında nöbet şiddeti artmıştır. Birinci kuşak histamin H<sub>1</sub> reseptör antagonisti beyinde histamin H<sub>1</sub> reseptörünü bloklayarak PTZ-kindling nöbetleri artırdığını bulmuşlardır (Jin ve ark., 2004).

Modafinilin önemli ölçüde histamin salınımını uyardığı ve tuberomamiller nukleusta c-fos immunoreaktivitesini güçlendirdiği tespit edilmiştir (Ishizuka ve ark., 2003; Scammell ve ark., 2000). Oreksinerjik nöronlar tuberomamiller nukleusta yoğun olarak bulunurken sınırlı bir bölgede de histaminerjik nöronların hücre gövdeleri bulunur ve tuberomamiller nukleustan oreksin 1 ve oreksin 2 reseptörleri çıkar. Tuberomamiller nukleus beyinde histaminin nöronal kaynağıdır ve bu hücreler uyanıklık teşvik etmek için gereklidir. Çünkü histamin inhibitörlerinin veya

antihistaminiklerin uyanıklılığı azalttığı bulunmuştur (Lin ve ark., 1994). Ishizuka ve ark. yaptığı çalışmada; modafinili intracerebroventriküler enjekte ettiklerinde histamin salınımı arttırdığını ancak direkt tuberomamiller nukleusa enjekte ettiklerinde ise histamin salınımını uyarmadığını görmüşlerdir (Ishizuka ve ark., 2003). Modafinil, uyanıklık düzenlenmesinde rol oynayan tuberomamiller nukleus ve perifornikal alandaki oreksin nöronlarında c-fos immunoreaktivitesini artırır. Scammell ve ark. yaptıkları çalışmada striatum ve diğer birçok bölgelerdeki nöronlarda modafinil indüklenmiş c-fos immunoreaktivitesini bulmuşlardır (Scammell ve ark., 2003).

Son zamanda tuberomamiller nukleusa uygulanan derin beyin stimülasyonunun histaminerjik sistemi aktive ettiği ve PTZ nöbetleri inhibe etmek için desenkronizasyonu uyardığı belirlendi. Tuberomamiller nukleusa derin beyin stimülasyonunun antiepileptik etkisi aynı zamanda H<sub>1</sub> reseptör antagonisti tarafından engellenmiştir (Nishida ve ark., 2007).

Modafinilin, dopamin taşıyıcısına da zayıf olarak bağlanarak dopaminerjik iletimi arttırdığına dair kanıtlar vardır (Mignot ve ark., 1994). Dopamin agonistleri ya da amfetamin gibi dopaminerjik iletimi uyaran ilaçlar ile tedavi sonrasında, yapılan çalışmalarda modafinilin c-fos immunoreaktivitesini arttırdığı tüm bölgelerde fos artmıştır. (Cole ve ark., 1992; Wirtshafter, 1998). Aynı zamanda modafinilin mikrodializ yöntemiyle ölçülen GABA akışkanlığını korteks, striatum ve posteriyor hipotalamusta azalttığı bulunmuştur (Ferraro ve ark., 1998). Posterior hipotalamustan salınan GABA, tuberomamiller nukleusun inhibe olmasıyla uykuyu teşvik eder, dolayısıyla modafinil etkisiyle hipotalamusta GABAerjik aktivitenin azalması uykusuzluğu artırır (Scammell ve ark., 2000).

Ferraro ve ark., modafinilin GABA salınımı üzerindeki etkilerini araştırmak için 3 ayrı alt bölgede (striatum, globus pallidus ve substansia nigra) dual prob mikrodializ tekniği kullanmışlar ve modafinilin striatal ve pallidal GABA salınımını azalttığı fakat nigral GABA salınımında etkili olmadığını ayrıca talamusun ayrı alt bölgelerinde glutamat salınımını artırdığını bulmuşlardır (Ferraro ve ark., 1998). Uyanık ratta yapılan benzer bir mikrodializ çalışmaları sonucunda modafinilin medial preoptik alanda ve posterior hipotalamusta GABA salımını azalttığı ve glutamat salımını artırdığı gösterilmiştir (Ferraro ve ark., 1996). Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde modafinilin etkilerinin altındaki nörokimyasal mekanizmasının lokal GABAerjik inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir; bu da eksitatör glutamat iletiminin preoptik ve posterior hipotalamik nukleuslarında yer alan uyku/uyanıklık siklusunu düzenleyen nöronal ağların glutamat tarafından aktive edilmesini sağlamaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalar glutamatın medial preoptik alanda da nöronal aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir, örneğin uzun süre uyuyan farelerde artmış ekstrasellüler glutamat seviyeleri bildirilmiştir (Disbrow ve Ruth, 1984). Azuma ve ark., mikrodializ tekniğini kullanarak medial preoptik alanda da glutamat iletiminin dinamik olarak uyanıklık durumlarındaki değişimlerde rol oynadığını bulmuşlardır (Azuma ve ark., 1996).

Yine yapılan bir çok çalışmada modafinil; noradrenalin taşıyıcısını modüle ederek (Madras ve ark., 2006), noradrenalin geri alımını bloke edebildiği (Gallopın ve ark., 2004) ve santral noradrenerjik iletiyi arttırdığı tespit edilmiştir (Duteil ve ark., 1990). Adrenerjik sistemin de epilepside önemli bir rol oynadığını bildirilen birçok çalışmada  $\alpha_1$  reseptör aktivasyonunun tipik olarak antikonvülzan etki gösterdiğini ve  $\alpha_1$  reseptör inhibisyonunun prokonvülzan olduğunu göstermiştir (Chauvel ve Trottier,

1986; Weinshenker ve Szot, 2002; Wisor and Eriksson, 2005). Bu bilgilerden yola çıkarak modafinilin antiepileptik etkisini gerek noradrenalin taşıyıcısını modüle ederek gerekse noradrenalin reuptakeni bloke ederek oluşturabileceği söylenebilir.

Yaptığımız çalışma öncesi; modafinilin GABA inhibitörü ve glutamat eksitatörü olması nedeniyle, modafinil dozunun artırılmasıyla konvülsif nöbetleri artırabilecek (prokonvülzan) potansiyelde olabileceği ya da noradrenerjik ve histaminerjik aktiviteyi artırarak antiepileptik etkili olabileceği düşünülmekte ancak bu etkilerden hangisinin ağır basacağını merak etmekteydik. Bulduğumuz sonuçlara göre ise modafinil ilk jerk süresini uzatarak ve toplam major nöbet süresini azaltarak epileptik aktiviteyi azaltıcı etki göstermiş ve bu durum bize modafinilin etki mekanizmasında GABA inhibitörü ve glutamat eksitatörü etkisinden daha ağırlıklı olarak noradrenerjik ve histaminerjik aktiviteyi artırdığını düşündürmektedir.

Elde edilen sonuçlara göre; modafinilin PTZ ile oluşturulan konvülsif nöbetlerde ilk jerk süresini uzatması ve toplam major nöbet süresini azaltması, modafinilin epileptik nöbet eşikini artırdığını ve nöbet şiddetini azalttığını göstermekte dolayısıyla epilepsi tedavisinde kullanılarak etkili olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılacak çalışmaların sayısının artırılması ve modafinilin klasik kullanımın yanı sıra antiepileptik ilaç olarak kullanıma girmesinin epilepsi tedavisinde yeni bir yaklaşım kazandıracağına ayrıca kombine antiepileptik tedavilerle kullanımının denenmesine ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

- Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18:287-293.
- Ahmed MM, Arif M, Chikuma T, Kato T. Pentylentetrazol-induced seizures affect the levels of prolyl oligopeptidase, thimet oligopeptidase and glial proteins in rat brain regions, and attenuation by MK-801 pretreatment. *Neurochem Int.* 2005; 47(4):248-59.
- Aicardi J, Guerrini R, Arzimanoglou A. Aicardi's epilepsy in children. 2007; 2:105-114.
- Aktekin B. Jeneralize tonik-klonik nöbetler. *Epilepsi. Nobel tıp kitabevleri.* 2008a; 10.4:119-125.
- Aktekin B. Nöronal uyarılabilirliğin kontrolü: Uyarıcı ve inhibi edici sinaptik geçiş. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2008b; 2:15-27.
- Alberch J, Arenas E, Arroyos AR, Marsal J. Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. *Neurochem Int.* 1990; 1:107.
- Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM et al. Ion channels and epilepsy. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(15):1975-2003.
- Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol.* 2003; 2(1):33-42.
- Avoli M, Louvel J, Pumain R et al. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol.* 2005; 77(3):166-200.

- Azuma S, Kodama T, Honda K, Inoué S. State-dependent changes of extracellular glutamate in the medial preoptic area in freely behaving rats. *Neurosci Letts*. 1996; 214:179–182.
- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri. *Klin Den Ar Derg*. 2011; 2(1):118-123.
- Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*. 2001; 39(2-3):241-248.
- Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Current opinion in neurology*. 1999; 12:177–182.
- Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, Motelow JE, Enev M et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic clonic seizures. *Brain*. 2009; 132:999–1012.
- Brown RE, Stevens DR, Hass HL. The physiology of brain histamine. *Progr. Neurobiol*. 2000; 63:637–672.
- Chauvel P, Trottier S. Role of noradrenergic ascending system in extinction of epileptic phenomena. *Adv. Neurol*. 1986; 44:475-487.
- Chen Cr, Qu Wm, Qiu Mh, Xu Xh, Yao Mh, Urade Y, Huang Z. Modafinil exerts a dose-dependent antiepileptic effect mediated by adrenergic alpha1 and histaminergic H1 receptors in mice. *Neuropharmacology*. 2007; 53(4):534-41.
- Chen Z, Li Z, Sakurai E, Izadi Mobarakeh J, Ohtsu H, Watanabe T, Inuma K, Yanai K. Chemical kindling induced by pentylenetetrazol in histamine H(1) receptor gene knockout mice (H(1)KO), histidine decarboxylase-deficient mice

- (HDC(/\_)) and mast cell-deficient W/W(v) mice. *Brain Res.* 2003; 968:162-166.
- Ciğer A. Erişkinlerde Epilepsi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ders notları. 2002; 5:115-118.
- Cole AJ, Bhat RV, Patt C, Worley PF, Baraban JM. D1 dopamine receptor activation of multiple transcription factor genes in rat striatum. *J Neurochem.* 1992; 58:1420-1426.
- Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol.* 2001; 45:237-252.
- DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR, Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2003; 4:1057-1064.
- Delorenzo RJ, Sun DA, Deshpande LS. Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: the calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2005; 105(3):229-266.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. "The glutamate receptor ion channels". *Pharmacol. Rev.* 1999; 51(1):7-61.
- Disbrow JK, Ruth JK. Differential glutamate release in brain regions of long and short sleep mice. *Alcohol.* 1984; 1:201-203.

- Dopheide MM, Morgan RE, Rodvelt KR, Schachtman TR, Miller DK. "Modafinil evokes striatal [(3)H]dopamine release and alters the subjective properties of stimulants". *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 568(1-3):112–23.
- Dreifuss FE. The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia.* 1990; 31(3):3-10.
- Durlach J, Poenaru S, Rouhani S, Bara M, Guiet-Bara A. The control of central neuronal Hyperexcitability in Magnesium Deficiency. *Nutrients and Brain Function. Central neuronal Excitability and magnesium Deficiency.* 1987; 48.
- Duteil J, Rambert FA, Personnier J, Hermant JF, Gombert R, Assous E. Central alpha 1-adrenergic stimulation in relation to the behaviour stimulating effect of modafinil; studies with experimental animals. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 180:49-58.
- Engel JJ. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996; 26(1):141-50.
- Engle JJ, Kuhl DE, Phelps ME, Chandall PH. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol.* 1982; 12:529.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K. The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neuroscience Letters.* 1998; 253:135–138.
- Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Tomasini MC, Rambert FA, Antonelli T. "Differential enhancement of dialysate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression". *J. Neurosci. Res.* 2002; 68(1):107–12.



- Ferraro L, Tanganelli S, O'connor WT, Antonelli T, Rambert F, Fuxe K. The vigilance promoting drug modafinil increases dopamine release in the rat nucleus accumbens via the involvement of a local GABAergic mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 306:33–39.
- Fisher RS. Animal models of epilepsie. *Brain Res Rev.* 1989; 14:245-78.
- Fisher RS. Seizure disorder. In: Zieve PD, Burton JR, Barker LR eds. *Principles of ambulatory medicine.* Baltimore: Williams and Wilkins. 1982; 824-840.
- Gallopin T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. 2004; 27(1):19–25.
- Goldman H, Berman RF, Hazlett J, Murphy S. Cerebrovascular responses to pentylenetetrazol: time and dose dependent effects. *Epilepsy Res.* 1992; 12:227-42.
- Gökçil Z. Epilepside elektroensefalografi. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2008; 38:475-499.
- Guilarte TR. Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research.* 1989; 14:889.
- Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji.* 11. Baskı. Yüce Yayınları & Nobel Tıp Kitabevleri Yayınları. 2007; 693-694.
- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs.* 1995; 50:222-239.
- Hill SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharmacol. Rev.* 1990; 42:45–83.

- Hirshkowitz M, Black J. Effect of adjunctive modafinil on wakefulness and quality of life inpatients with excessive sleepiness-associated obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a 12-month, open-label extension study. *CNS Drugs*. 2007; 21:407-416.
- Huang Q, Zhang L, Tang L, Wang L, Wang Y. Modafinil modulates GABA-activated currents in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research* 1208. 2008; 74-78.
- Huang ZL, Mochizuki T, Qu WM, Hong ZY, Watanabe T, Urade Y, Hayaishi O. Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103:4687-4692.
- ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30:389-399.
- Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, Yamatodani A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci. Lett*. 2003; 339:143-146.
- Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med*. 2003; 4:579-582.
- Jin CL, Chen Z, Zhang LS, Guo Y, Zhang LY, Yanai K. Effects between the first-and second-generation histamine H1-antagonists on seizure development of pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004; 33(3):209-12.
- Kamei C, Ishizawa K, Kakinoki H, Fukunaga M. Histaminergic mechanisms in amygdaloid-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res*. 1998; 30:187-194.

- Kamei C, Ohuchi M, Sugimoto Y, Okuma C. Mechanism responsible for epileptogenic activity by first-generation H<sub>1</sub>-antagonists in rats. *Brain Res.* 2000; 887:183-186.
- Karabacanak N, Şenol S. Nörotransmitterlere yönelik işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri. *Klinik Psikiyatri.* 1999; 2:143-152.
- Kayaalp O. Antiepileptik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 10.Baskı. 2002; 1008-1010.
- Lerma J. Kainate receptors: an interplay between excitatory and inhibitory synapses. *FEBS Lett.* 1998; 430(1-2):100-104.
- Leurs R, Blandina P, Tedford C, Timmerman H. Therapeutic potential of histamine H<sub>3</sub> receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; 19:177–183.
- Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur J Neurosci.* 1994; 6:618–625.
- MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 2002; 59:1876-1880.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, Johnson R, Livni E, Spencer TJ, Bonab AA, Miller GM, Fischman AJ. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J. Pharmacol.* 2006; 319:561-569.
- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü Tıp Dergisi* 1997; 14:147-186.
- Mares P, Mirvaldova H, Belska M. Influence of a new antiepileptic drug ORG 6370 on metrazol-induced seizures in rats during ontogenesis. *Physiol Bohemoslov.* 1990; 39(3):199-205.

- Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. 1994; 17:436–437.
- Mignot E, Nishino S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. 2005; 28:754–763.
- Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, Matinier D. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Drugs Today*. 1996; 32:327-337.
- Mumenthaler M, Mattle H, Taub E. *Neurology*. Thieme, New York. 2004; 131:179-185.
- Murillo-Rodríguez E, Haro R, Palomero-Rivero M, Millán-Aldaco D, Drucker-Colín R. "Modafinil enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens and increases wakefulness in rats". *Behav. Brain Res*. 2007; 176(2):353-7.
- Nishida N, Huang ZL, Mikuni N, Miura Y, Urade Y, Hashimoto N. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylenetetrazol model. *Exp. Neurol*. 2007; 205:132-144.
- Noebels JL. Sodium channel gene expression and epilepsy. *Novartis Found Symp*. 2002; 241:109-120.
- Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008; 4:37-43.
- Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1675-1681.
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple

- sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:179-183.
- Ransom CB, Blumenfeld H. Acquired epilepsy: cellular and molecular mechanisms. In: *Molecular Neurology*. Ed. Waxman SG. Elsevier Academic Press, Burlington. 2007; 347-370.
- Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*. 2010; 62(3):187-206.
- Rosenthal MH, Bryant SL. Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27:38-43.
- Rugino TA, Samscock TC. Modafinil in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2003; 29:136-42.
- Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J. Neurosci*. 2000; 20:8620-8628.
- Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pallard H, Rust M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol. Rev*. 1991; 71:1-51.
- Shneeerson JM. Excessive daytime sleepiness. In: *Handbook of sleep Medicine*. Blackwell Science, USA, Canada; Australia. 2000; 110-135.
- Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Research*. 2004; 60:161-171.
- Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, Biederman J. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-

- deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:137-147.
- Tanganelli S, Fuxe K, Ferraro L, Janson AM, Bianchi C. Inhibitory effects of the psychoactive drug modafinil on gamma-aminobutyric acid outflow from the cerebral cortex of the awake freely moving guinea-pig. Possible involvement of 5-hydroxytryptamine mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 1992; 345:461-465.
- Velisek L, Kusa R, Kulovana M, Mares P. Excitatory amino acid antagonists and pentylenetetrazol-induced seizures during ontogenesis: I. The effects of 2-amino-7-phosphonoheptanoate. *Life Sci*. 1990; 46:1349-1357.
- Walsh JK, Randazzo AC, Stone KL, Schweitzer PK. Modafinil improves alertness, vigilance, and executive function during simulated night shifts. 2004; 27:434-439.
- Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol. Ther*. 2002; 94:213-233.
- Wendling F, Bartolemei F, Bellanger JJ et al. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*. 2002; 15(9):1499-508.
- Wilson WA, Stasheff S, Swartzwelder S et al. The role of NMDA receptors in in vitro epileptogenesis. *Epilepsy Res Suppl*. 1992; 8:157-165.
- Wirtshafter D. D1 dopamine receptors mediate neuroleptic induced Fos expression in the islands of Calleja. *Synapse*. 1998; 28:154-159.

- Wisor JP, Eriksson KS. Dopaminergic-adrenergic interactions in the wake promoting mechanism of modafinil. *Neuroscience*. 2005; 132:1027-1034.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I et al. Dopaminergic role in stimulant induced wakefulness. *J Neurosci*. 2001; 21:1787-94.
- Yokoyama H, Inuma K. Histamine and seizure: implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 1996; 5:321-330.
- Yokoyama H, Onodera H, Maeyama K et al. Histamine levels and maximal electroshock seizure in mice: The effects of an  $\alpha$ -fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1992; 346:40-45.
- Yurttaş O, Yaltkaya K, Balkan S. *Nöroloji Ders Kitabı*. Ankara. 1994; 217-218.
- Zhang DY, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6:15–28.
- Ziylan YZ. *Sinir Sistemi. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi*. Ed.: Refik Yiğit. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 316-317.