

## Tavşanlarda Seftriakson ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Nöbetleri Üzerine MK-801'in Antiepileptik Etkisinin İncelenmesi\*

**Mustafa Erim\*\***, **Mustafa Bakar\*\*\***, **Ömer Faruk Turan\*\*\*\***, **Sadık Sadıkoğlu\*\*\*\*\***,  
**İbrahim Bora\*\*\*\*\***, **Mehmet Zarifoğlu\*\*\*\***, **M. Sc. İlker Ercan\*\*\*\*\***,  
**Erhan Oğul\*\*\*\*\***

**ÖZET.** Non kompetitif N-Metil-D-Aspartat antagonistlerinin epileptik nöbetler üzerine terapötik potansiyeli olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada 10 ar tavşandan oluşan çalışma ve kontrol gruplarında subdural olarak verilen seftriakson ile oluşturulan nöbetler üzerine MK-801 in antiepileptik etkisi elektrofizyolojik olarak incelendi. Çalışma grubuna 1 mg/kg MK-801 İM, kontrol grubuna da serum fizyolojik 2 cc İM olarak verildikten sonra her iki gruba da subdural seftriakson uygulanarak nöbet oluşumu gözlemlendi. Tüm bu işlemler boyunca EEG kaydı yapılarak elde edilen veriler daha önceden belirlenen EEG skor şemasına göre değerlendirildi. Sonuç olarak çalışma grubunda elde edilen EEG skorları ile kontrol grubunun EEG skorları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunduğu ve MK-801'in deneysel nöbetleri önleyici etkisinin olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler .MK-801 .seftriakson .EEG .deneysel epilepsi.**

### Antiepileptic Effect of MK-801 on Experimental Epileptic Seizures Induced with Ceftriaxon in Rabbits

**SUMMARY.** It is know that non competitive NMDA antagonists have a therapeutic effect on epileptic seizures. In this study, antiepileptic effects of MK-801 was evaluated on seizures induced by subdural ceftriaxon. 1 mg/kg MK-801 (im) was given to 10 rabbits and 2 cc physiologic saline (im) was given to 10 control rabbits and then 0.01 mg/kg ceftriaxon was given subdurally and then seizures were observed. EEG was recorded evaluated with an EEG score. There was a statistically significant difference on EEG scores between groups. It is concluded that MK-801 is effective as agonist ceftriaxon induced seizures.

**Key Words. MK-801 .seftriakson .EEG .experimental epilepsy.**

Epileptik aktivitenin oluşumunda glutamat ve aspartat gibi eksitator amino asitlerin(EAA) nöronlar üzerinde güçlü uyarıcı etkilerinin olduğu saptanmıştır<sup>1</sup>. Bu EAA'lerin etkilerini bloke eden farmakolojik ajanların tedavide kullanılabileceği düşünülmüş, non kompetitif N- Metil-D-Aspartat(NMDA) antagonistlerinin ve onların en etkili olan MK-801 in epileptik nöbetler üzerine terapötik potansiyeli olduğu gözlenmiştir<sup>2-7</sup>. Kompleks moleküler yapıya sahip olan NMDA reseptörleri santral sinir sisteminde korteks, hipokampusun CA1 bölgesi ve amigdal de yüksek yoğunlukta olup öğrenme, hafıza, epilepsi, iskemik

ve hipoglisemik beyin hasarı ve nöronal plastisite süreçlerinde etkilidir<sup>3,8-13</sup>. Penisilin ve sefalosporin grubu ilaçların intraventriküler veya topik olarak uygulandığında klinik ve elektrofizyolojik olarak nöbet oluşturdukları gösterilmiştir<sup>14</sup>. Bu ajanlarla oluşturulan nöbetler üzerine NMDA reseptör antagonistlerinin antikonvulsan etkileri olduğu ve iskemi modellerinde nöroprotektif özellikleri deney hayvanlarında gösterilmiştir<sup>12,15-18</sup>.

Bu çalışmada tavşanlarda seftriakson ile oluşturulan deneysel epileptik nöbetler üzerine MK-801 in antiepileptik etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan 20 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm tavşanlara EEG kaydı için elektrotların

\* Bu çalışma 13. Ulusal Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde sunuldu.

\*\* Uzm. Dr.; Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

\*\*\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD

\*\*\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD

\*\*\*\*\*Araş. Gör. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyoistatistik ABD

\*\*\*\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji ABD

Geliş Tarihi: 18.1.1996

Kabul Tarihi: 27.8.1996

3. Shervin A, Robitalle Y, Quesney F, Olivier A, Villemure J: Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology* 38:920-923, 1988.
4. Meldrum BS, Chapman A, Patel S: Competitive NMDA antagonists as -drugs. In: *The NMDA receptors*. Ed. By J.C. Watkins and G.L. Collinbrige. Oxford University Press, 1989 pp 207-216.
5. Wong EHF, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL: The anticonvulsant MK-801 is a potent N-Methyl-D-Aspartate antagonist. *Proc Natl Acad Sci.* 83:7104-7108, 1986.
6. Croucher MJ, Collins JF, Meldrum BS: Anticonvulsant action of excitatory aminoacid antagonist. *Science* 216:899-901, 1982.
7. Meldrum B: Possible therapotic applications of antagonists of excitatory aminoacids neurotransmitters. *Clin. Science* 68:113-122, 1985.
8. Cotman CV, Monaghan DT, Ottersen OP, Mathisen JS: Anatomical organisation of excitatory amino acid receptors and their pathway. *Trends in neurosciences.* 10(7):273-279, 1987.
9. Sharif NA, Nunes JL, Whiting RL: Pharmacological characterisation of the N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) receptor channel in rodent and dog brain and rat spinal cord using H3 MK-801 binding. *Neurochemical Res.* 16(5):563-569, 1991.
10. Dingledine R, McBain C, McNamara JO: Excitatory aminoacid receptors in epilepsy. *Trends in pharmacological sciences (Special rep.)* 1991; 49-54.
11. Collinbridge GL, Singer W: Excitatory aminoacid receptors and synaptic plasticity. *Trends in pharmacological sciences (Special report)* 1991; 42-48.
12. Meldrum BS, Evans MC, Swan JC: Protection against hypoxic ischemic brain damage with excitatory amino acid antagonists. *Med Biol* 65:153-157, 1987.
13. Willits J, Balster RL, Leander JD: The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences (Special report)*. 62-66, 1991.
14. Tufan F, Sadıkoğlu S, Dalgıç A, Bora İ, Zarıfoğlu M, Balkır N: Nimodipine has no effects on ceftriaxone induced epileptogenic focus in rabbits. *Marmara Medical Journal* 8(1):6-10, 1995.
15. Taberner PV: The anticonvulsant activity of ketamine against seizures induced by pentylenetetrazole and mercaptopropionic acid. *Eur J Pharmacol.* 39:305-311, 1976.
16. Czucwar SJ, Meldrum BS: Protection against chemically induced seizures by 2 amino-7-phosphonoheptanoic acid. *Eur J Pharmacol.* 83:335-338, 1983
17. Sagratella S, Passarelli F: An EEG investigation on the effects of phencyclidine on pentylenetetrazole convulsions in rats and rabbits. *Arch int Pharmacodyn. Ther.* 266:294-307, 1983.
18. Hayes BA, Balster RL: Anticonvulsant properties of phencyclidine like drugs in mice. *Eur J Pharmacol.* 117:121-125, 1985
19. Walton NY, Treiman DM: Motor and electroencephalographic response of refractory status epilepticus in rats treatment with MK-801, Diazepam or MK-801 plus diazepam. *Brain Res.* 553:97-104, 1991
20. Sparenberg S, Brennecke LH, Jaax NK: Dizocilpine(MK-801) arrests status epilepticus and prevents brain damage induced by soman. *Neuropharmacology* 31 (4):357-367, 1992.
21. Ehler CL, Kaneko WM, Wall TL: Effects of Dizocilpine (MK-801) and ethanol on the EEG and event related potentials in rats. *Neuropharmacology* 31 (4):369-378, 1992.
22. Velisek L, Veresova S: Excitatory amino acid antagonists and pentylenetetrazole induced seizures during ontogenesis. The effects of MK-801. *Psychopharmacology* 104: 510-514, 1991.
23. De Sarro GB, De Sarro A: Anticonvulsant properties of non competitive antagonists of NMDA receptor in genetically epilepsy prone rats. Comparison with Cppene *Neuropharmacology* 32(1):51-58, 1993
24. Corda MG, Orlandi M, Lecca D: Decrease in gabaergic function induced by pentylenetetrazole kindling in rats: Antagonism by MK-801. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics.* 262(2):792-800, 1992.
25. Roçkhöld RW, Oden G, Ho IK: Glutamate receptor antagonists block cocaine-induced convulsions and death. *Brain Res. Bull.* 27:721-723, 1991.