

Yavru Siçanlarda Lamotrijin ve Valproatın Davranış ve Pentilentetrazol ile Oluşturulan Nöbetler Üzerine Etkileri



Dr. Mehmet Fatih GÖL

Comparison of the Effects of Lamotrigine and Valproate on the Pentylenetetrazole-Induced Seizures and Behaviour of Immature Rats

© Mehmet Fatih GÖL,¹ © Füsün Ferda ERDOĞAN,¹ © Ayşegül KÜÇÜK,² © Asuman GÖLGELİ³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Amaç: Epilepsi hastaları özellikle çocuklar davranış bozukluklarına daha yatkındır. Epilepsi ile ilişkili faktörler, psikososyal problemler, tedavi yan etkileri bu tür bozuklukları daha da kötüleştirebilir. Bu çalışmada, yavru siçanlarda (21 günlük erkek) lamotrijin ve valproatın pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetler ve davranış üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Yirmi bir günlük 3 grup wistar albino siçan çalışmaya alındı. Bir ay boyunca valproat grubuna (n=13) 400 mg/kg/gün oral sodyum valproat, lamotrijin grubuna (n=14) 10 mg/kg/gün oral lamotrijin, ve kontrol grubuna (n=14) oral serum fizyolojik uygulandı. Bir ay sonra siçanların davranış özellikleri açık alan testi ile karşılaştırıldı ve tüm siçanlara 100 mg/kg PTZ intraperitoneal (ip) enjekte edilerek bu iki ilacın nöbet üzerine etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Açık alan testinde valproat ve lamotrijin alan siçanların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede emosyonel davranış özellikleri gösterdiği saptandı. Valproat alan grup ile kontrol grubu arasında nöbet özellikleri ve nöbet süresi açısından fark saptanamazken lamotrijin alan grupta jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tonik fazının belirgin şekilde inhibe olduğu ve lamotrijin grubunda nöbet sırasında hayatta kalma süresinin anlamlı derecede diğer iki gruptan daha uzun olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma yavru siçanlarda valproat ve lamotrijinin epilepsiden bağımsız olarak anksiyeteye yol açtığını ve ayrıca lamotrijinin valproattan farklı olarak PTZ ile oluşturulan jeneralize nöbetlerin tonik fazını önlediğini ve siçanların hayatta kalım süresini uzattığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Anksiyete; davranış; lamotrijin; pentilentetrazol ile uyarılan epilepsi; siçan; valproat.

Summary

Objectives: Epileptics, especially children, are more prone to behavioural deficits. Epilepsy related factors, psychosocial problems, treatment side effects may aggravate such deficits. We investigated the effects of lamotrigine and valproate on the behaviour, and pentylenetetrazol (PTZ)-induced seizures on immature rats (21-day-old male).

Methods: Three groups 21 day old wistar albino rats were included in this study. In valproate group (n=13), valproate was administered 400 mg/kg/day orally, in lamotrigine group (n=14) lamotrigine was administered 10 mg/kg/day orally, and in control group (n=14) was taken saline orally. All drugs were administered regularly during one month. The behavioral changes of the rats were evaluated by open field test after one month and 100 mg/kg intraperitoneal PTZ were used for induce the seizures. After injection of the PTZ the seizures were evaluated in three groups.

Results: Valproate and lamotrigine groups have more emotional activity than the control group. The valproate and the control groups were no different in terms of seizure types and durations. In lamotrigine group, the tonic phase of generalized tonic-clonic seizures did not appear, and the survival during seizures were significantly longer.

Conclusion: In this study, demonstrate that valproate and lamotrigine cause anxiety reactions in immature rats and lamotrigine causes longer survival and eliminates the tonic phase of PTZ-induced generalized tonic-clonic seizures.

Keywords: Anxiety; behaviour; lamotrigine; pentylenetetrazol induced epilepsy; rat; valproate.

Geliş (Submitted): 03.01.2018

Kabul (Accepted): 01.06.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Mehmet Fatih GÖL

e-posta (e-mail): m-fatih-gol@hotmail.com



Giriş

Epilepsi nöronlarda tüm beyine yayılabilen anormal epizodik elektriksel aktivite ile sonuçlanan bir bozukluktur. Bu anormal nöronal aktivite etkilenen kişilerde normal kognitif süreçler ve davranış üzerine önemli etkilere sahiptir.^[1,2] Epilepsili kişilerde nörokognitif ve emosyonel süreçler nöronal düzeyde iktal ve interiktal deşarjlardan etkilenir, davranış düzeyinde ise nöbetler kişinin psikososyal fonksiyonlarını etkilemektedir.

Anormal elektriksel deşarjlar temel kognitif, emosyonel süreçler ve davranışın temelini oluşturan nöronal ağlarda fonksiyonel bozukluklara yol açarak bu nöronal ağların hücre yapılımasında yapısal değişikliklerin oluşumuna ve kalıcı fonksiyonel değişikliklere öncülük eder.^[3,4] Davranışsal/duygusal sendromlar epilepsi hastalarında yaygın olarak gözükmemektedir. Epilepsi hastalarında yaygın olarak görülen davranışsal/duygusal sendromlar arasında depresyon, anksiyete, psikoz ve dikkat eksikliği yer alır. Ayrıca bazı hastalarda iktal deşarjlar korku, anksiyete ve agresyon gibi geçici emosyonel durumlarla birlikte görülmektedir.^[5] Nöbetlerin olumsuz etkilerinin yanı sıra hastaların yaşam tarzlarını etkileyen psikososyal faktörler ve tedavi de istenmeyen kognitif ve davranışsal etkilere yol açabilir. Antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) bu tür morbiditelerin yaygın nedenleri arasında yer almaktadır.^[6,7]

Epilepsi sıklıkla çocukluk çağında başladığından epilepsi ile ilgili morbiditeler çocuklar için özellikle önem taşımaktadır. Epilepsili çocuklar kognisyon ve davranışla ilgili çeşitli problemler açısından önemli riskler ile karşı karşıyadır. Epilepsili çocuklarda görülen kognisyon ve davranışla ilgili problemler epilepsiye neden olan etiyolojik faktörlerle açıklanmasına rağmen iyi kontrol edilemeyen epileptik nöbetlerde zamanla IQ (intelligence quotient)'da progresif azalma, davranış ve psikiyatrik bozuklukların oluştuğunu gösteren deliller mevcuttur. Ancak bu bozuklukların AEİ'lerden, nöbetlerden sorumlu olan altta yatan ensefalopatideki ilerlemeden ya da nöbetlerin bizzat kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir.^[8]

AEİ'lerin psikiyatrik ve davranışlarla ilgili yan etkilerini, bu yan etkilerin gerçek sıklığını belirleyebilmek ve bu ilaçların yan etkilerini birbirleriyle direkt olarak karşılaştırabilmek çeşitli metodolojik faktörlerden dolayı neredeyse imkansızdır. Bu metodolojik güçlükler: farklı gereksinimler nedeniyle

linik çalışmalardaki verilerin niteliğinin düzenlenmesindeki farklılıklar, çalışmalardaki farklı hasta popülasyonları, çalışma planlanmasındaki farklılıklar, istatistiksel problemler olarak sıralanabilir.^[9]

Fenitoin, karbamazepin (CBZ), valproat (VPA), fenobarbital ve benzodiazepinler konvansiyonel AEİ'lerdir. Bu ilaçların kognitif yan etkileri ılımlıdır ve terapötik dozlarda, monoterapide kognitif yan etki riski azalmaktadır.^[10] Bu ilaçların davranışla ilgili etkileri konusunda çelişkili yazılar mevcuttur, bu çelişkili etkilere pozitif ve negatif psikotropik etkiler, VPA'nın ruhsal durumu stabilize edici etkileri ile panik ve obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde faydalı etkilerinin olması örnek gösterilebilir.^[11] Yeni AEİ'lerin daha az yan etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir, ancak bu konuda veriler yetersizdir. Bu ilaçlardan lamotrijin (LTG) ile yapılan çalışmalarda kognitif yan etkilerin konvansiyonel AEİ'lere göre belirgin olarak az olduğu, dikkat, hafıza, afektif semptomlar ve yaşam kalitesi skorlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[12,13] LTG psikolojik iyilik halinde rol oynamakta,^[13] bipolar bozukluk tedavisinde etkili olmakta^[14] ciddi kognitif defisiti olan ya da otistik epilepsili çocuklarda davranış problemlerinin düzelmesine katkıda bulunmaktadır.^[15]

Deney hayvanlarında davranış değişiklikleri açık alan testi ile değerlendirilebilir. Açık alan testi orijinal çevre ortamında davranış değişikliklerini ve motor yeteneklerini değerlendirmede kullanılır. Bu test, hayvanın yeni ortamı araştırma ve etrafı duvarlarla çevrilerek kaçması önlenmiş bu yeni ortamdaki hoşlanmama duygularının çatışması temeline dayanır. Bu ortamdaki kaynaklanan uyarılar aynı zamanda deney hayvanlarının anksiyete ve araştırma davranışlarını harekete geçirir.^[16] Lokomotor aktivite, araştırma aktivitesi ve korku seviyesi açık alan testinde değerlendirilebilir. Açık alan parametreleri kullanılarak anksiyetenin olup olmadığı anlaşılabilir.^[17]

Çocuklar AEİ'lerin davranışla ilgili yan etkilerine daha hassastırlar ve klinik çalışmalarda AEİ'lerin bu tür yan etkilerinin tam olarak değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu nedenle çalışmamızda konvansiyonel AEİ'lerden VPA ve yeni AEİ grubundan LTG'nin nöbetlerden bağımsız olarak davranış üzerine etkileri ve bu iki antiepileptiğin pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan jeneralize nöbetler üzerine olan etkileri yavru sıçanlarda değerlendirildi. Çalışmamız düzenli oral antiepileptik ilaç kullanımı sonrası yüksek doz PTZ ile indüklenen nöbetler üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır ve özgündür.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (2014-175 sayılı) alınarak Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Önceki deneysel araştırmalar dikkate alınarak istatistiksel olarak anlamlı olan, evreni temsil eden en az sayıda sıçan çalışmaya alındı. 21 günlük erkek 41 adet wistar albino sıçan VPA (n=13), LTG (n=14), kontrol grubu (n=14) olarak 3 gruba ayrıldı. Deney hayvanları 12 saatlik karanlık-aydınlık siklusunda yiyecek ve suyun serbest olduğu ortamda bulunmakta idiler. Tüm deneyler saat 10.00–12.00 arasında oda sıcaklığı 22–24°C iken gerçekleştirildi. Literatüre uygun olarak VPA ve LTG dozu belirlendi.^[18] VPA grubuna 400 mg/kg/gün oral VPA solüsyon, LTG grubuna oral 10 mg/kg/gün LTG süspansiyon şeklinde gavaj ile verildi. Kontrol grubuna ise gavaj ile günde iki doz olarak oral serum fizyolojik uygulandı. Bir ay boyunca tüm denekler her gün aynı dozda ilaç aldılar ve sonrasında sıçanların davranış özellikleri açık alan testi ile karşılaştırıldı.

Açık alan testi

Açık alan plastikten yapılmış, 100x100cm ebatlarında, 16 eşit kareye ayrılmış ve kenarları 30 cm yüksekliğinde yine plastik ile kapatılmış, üzeri açık bir araçtır. Sıçanlar açık alanın aynı köşesinden bırakılarak bu alanı araştırmalarına izin verilir. Hayvanın aktivite seviyesi (lokomotor yanıt) 5 dakika süre içerisinde geçtiği kare sayısı ile araştırma aktivitesi yine aynı sürede iki arka ayağı üzerine kalkarak etrafı inceleme hareketi (rearing) sayısı ile korku seviyesi de 5 dakika süresince bu alan içerisinde yaptığı defekasyon sayısı ile ölçülür.^[17,19] Lokomotor yanıt ve araştırma aktivitesinde artış ile defekasyon sayısındaki azlık emosyonel aktivitede azalma olarak, tersi durum yani lokomotor yanıt ve araştırma aktivitesinde azalma ile defekasyon sayısındaki artış ise anksiyete (emosyonel aktivitede artış) olarak değerlendirilir.^[20,21] Her bir sıçan açık alanda değerlendirildikten sonra araç alkol ile temizlenir, çünkü bir önceki hayvana ait koku daha sonraki hayvanın davranışlarını etkileyebilir.^[22]

Açık alan testi yapıldıktan sonraki gün tüm sıçanlara 100 mg/kg PTZ intraperitoneal enjekte edilerek bu iki ilacın nöbet üzerine etkileri değerlendirildi.^[23] PTZ enjeksiyonundan sonra açığa çıkan nöbetlerin şiddeti aşağıdaki skala ile değerlendirildi:^[16]

Evre 0. Cevap yok

Evre 1. Kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2. Tüm vücutta görülen konvülsif dalga(vücutta görülen hafif şiddette sıçramalar).

Evre 3. Miyoklonik jerkler, arka ayaklar üzerinde şaha kalkma.

Evre 4. Jeneralize klonik nöbet, bulunduğu pozisyonda dönme.

Evre 5. Ters tarafa dönme, jeneralize tonik-klonik nöbet.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (SPSS) yazılımı (sürüm 16, SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Açık alan testinden elde edilen veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. PTZ ile indüklenen nöbetlere antiepileptik ilaçların etkisinin karşılaştırılması için nöbet latansı ve nöbet süresi açısından karşılaştırmalar unpaired student t-testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

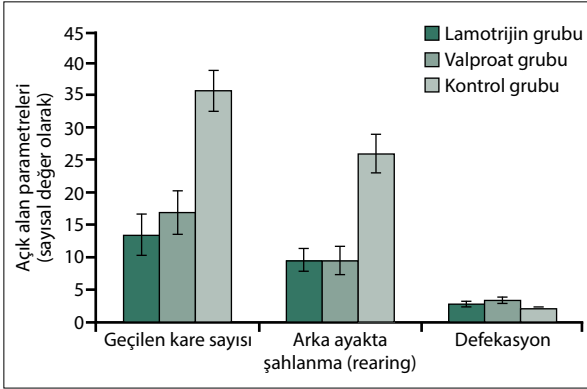
Açık alan testi

Açık alan testinde sıçan tam ortaya bırakıldıktan sonra, açık alanda 5 dakika süre içerisinde geçtiği kare sayısı, arka ayaklar üzerine kalkarak etrafı inceleme hareketinin sayısı ve defekasyon sayısı değerlendirildi. Bir aylık ilaç kullanımından sonra uygulanan açık alan testinde hem VPA hem de LTG alan hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde lokomotor yanıt ve araştırma aktivitesinde azalma saptandı ($p<0.05$). Ortalama defekasyon sayısı VPA grubunda 3.3, LTG grubunda 2.7, kontrol grubunda 2 olarak izlendi ($p>0.05$). Bu bulgular anksiyete ile uyumlu olarak saptandı (Şekil 1).

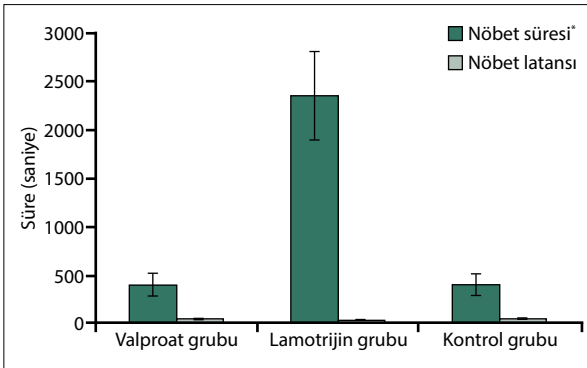
Nöbet özellikleri

Bir aylık düzenli ilaç kullanımı sonrasında VPA alan sıçanların tüylerinde belirgin dökülmeler izlendi. VPA grubundan 3 sıçan ilaç kullanımının 15–20. günleri arasında kafeslerinde ölü olarak bulundu ve çalışmadan çıkarıldı. Araştırmanın ilk aşamasında LTG alan sıçanlar ve kontrol grubu sıçanlarda ölüm izlenmedi.

Araştırmanın ikinci aşamasında 100 mg/kg dozunda intraperitoneal yolla uygulanan PTZ sonrası VPA alan grup ile kontrol grubunda nöbetler evre 4. ve 5 özellikleri göstermiş olup, nöbet evresi ve nöbet süresi (nöbet sırasındaki sağ kalım) açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). LTG alan grupta jeneralize tonik-klonik nöbetlerin (Evre 5) tonik fazının belirgin şekilde inhibe olduğu ve LTG grubunda nöbet sırasında hayatta kalma süresinin anlamlı derecede diğer iki gruptan daha uzun olduğu gözlemlendi. Nöbet latansları ortalama olarak VPA alan grupta 54 saniye(sn), LTG alan grupta 45 sn, kontrol grubunda 57.8 sn saptandı. Gruplar arasında nöbet latansı açısından fark izlenmedi (Şekil 2). PTZ sonrası nöbet geçiren sıçanlarda mortalite %100 olarak saptandı.



Şekil 1. Lamotrijin, valproat ve kontrol gruplarındaki araştırma aktivitesi, motor aktivite ve defekasyon sayısının karşılaştırılması. Her kolon, ortalama±SEM'i temsil eder. Örneklem sayıları valproat grubu için n=10, lamotrijin grubu ve kontrol grubu için n=14. Rear (arka ayaklarında şahlanma) araştırma aktivitesini, açık alanda geçilen kare sayısı lokomotor aktiviteyi, defekasyon ise korku skorunu göstermektedir. Lamotrijin ve valproat gruplarında araştırma aktivitesi (Mann-Whitney U=12.9, p<0.05) ve motor aktivite (Mann-Whitney U=15.5 p<0.05) anlamlı olarak azaldı. Korku skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. SEM: Standard error of mean.



Şekil 2. Lamotrijin, valproat ve kontrol gruplarının nöbet latansları ve sürelerinin karşılaştırılması. Her kolon, ortalama ± SEM'i temsil eder. Örneklem sayıları valproat grubu için n=10, lamotrijin grubu ve kontrol grubu için n=14. Valproat ve kontrol grubuna göre lamotrijin grubunda nöbet sırasında sağkalım daha uzun olarak izlendi(Lamotrijin ve valproat grubunun karşılaştırılmasında t=3,3, p=0.005, lamotrijin ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında t=3,3, p=0.004 olarak hesaplandı). Üç grup arasında PTZ sonrası nöbet latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. SEM: Standard error of mean. *Bir ay süreyle AEİ uygulanmasının ardından 100 mg/kg dozda uygulanan PTZ sonrası gözlenen nöbet süresini göstermektedir. Bu süre aynı zamanda nöbet sırasındaki hayatta kalma süresini göstermektedir (Nöbetler %100 mortal seyretmiştir).

Tartışma

Bu yazıda konvansiyonel AEİ'lerden VPA ve yeni AEİ grubundan LTG'nin nöbetlerden bağımsız olarak yavru sıçanlarda davranış üzerine etkileri ve PTZ ile oluşturulan jeneralize nöbetler üzerindeki etkileri iki aşamalı olarak değerlendirildi. Çalışmanın ilk aşamasında bir aylık düzenli ilaç kullanımını takiben sıçanlara, davranışlarını değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. İkinci aşamada ise bir aylık AEİ ilaç kullanımını takiben yavru sıçanlara intraperitoneal PTZ uygulanarak VPA ve LTG'nin nöbet tipine ve nöbet süresi üzerine etkisi (sağ kalım süresi) değerlendirildi.

Zihinsel engelli olan yetişkinlerde epilepsi prevalansı, genel popülasyondan 20 kat yüksektir.^[24] Bakıcılar (hemşire, hasta bakıcı, aile bireyi vb.) ile yapılan yakın tarihli bir ankette, özellikle uyku hali, hafıza sorunları, depresyon gibi AEİ tedavisinden kaynaklanan yan etkilerin varlığı kaygı uyandırmıştır.^[25] Yapılan bir çalışmada zihinsel engelli olan hastaların zihinsel engelli olmayan hastalara göre, bilişsel yan etkileri bildirme oranının düşük olduğu saptanmıştır.^[26]

Klinikte epileptik kişilerde depresyon, anksiyete, agresyon, psikoz gibi davranış bozukluklarının hangi faktörden kaynaklandığı (nöbetler, psikososyal etkiler, antiepileptik ilaçların yan etkileri v.b) tam olarak bilinmemektedir. Özellikle çocuk hastalar bu tür yan etkilere daha hassastırlar. Zihinsel engelli bireylerde bu durum sıklıkla hekimin gözünden kaçmaktadır.^[26] Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çocuklarda ve zihinsel engelli olanlarda AEİ yan etkileri açısından daha dikkatli olmamız gerektiği yadsınamaz bir gerçektir.

Yapılan çalışmalar VPA'nın duygu-durum düzenleyici ve anksiyeteyi azaltıcı etkilerini ortaya koymuştur.^[27] Bu çalışmalar erişkinlerde VPA'nın anksiyete azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir, ancak yavru hayvanlarda ve çocuklarda konuyla ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Açık alan testinde ise bizim çalışmamızda olduğu gibi VPA'nın farelerde lokomotor aktiviteyi azalttığına dair veriler mevcuttur.^[28] LTG ise yine erişkinlerden elde edilen veriler davranış üzerine sağlıklı kişilerde CBZ ve VPA'dan daha az yan etkisi bulunduğunu göstermiş,^[18,19] epilepsili çocuklarda ise LTG'nin davranış üzerinde iritabilitenin azalması gibi olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.^[29]

LTG ile yapılan hayvan çalışmalarında ise şartlı emosyonel cevap testinde erişkin sıçanlarda LTG'nin anksiyolitik etkisi

gösterilmiştir, ancak yavru sıçanlar değerlendirilmemiştir. Aynı çalışmada VPA'nın böyle bir etkisi bulunmadığı^[30] ve LTG'nin intaperitoneal olarak 6 günlük uygulamasından sonra açık alan testinde yavru sıçanların motor performanslarında herhangi bir etkilenme olmadığı gösterilmiştir.^[31] Klinik çalışmalardan elde edilen veriler özellikle LTG'nin mental retarde, otistik ve hiperaktif epilepsili çocuklarda nöbetler ve davranış üzerine olumlu etkileri olduğunu ve bu etkinin nöbet sıklığındaki azalma ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir.^[29,32] Çalışmamızın ilk aşamasında bir aylık düzenli ilaç kullanımını takiben sıçanların davranışları için yapılan açık alan testinde VPA ve LTG grubunda, kontrol grubuna göre lokomotor aktivite ve araştırma aktivitesi anlamlı derecede azalmış olarak saptandı. Defekasyon sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış mevcut idi. Sonuçta her iki antiepileptiğin de yavru hayvanlarda nöbet etkisinden bağımsız olarak anksiyeteye yol açtığı izlendi.

2017 yılında yayınlanan bir derleme yazısında antiepileptiklerin yan etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, sekiz çalışmada antiepileptiklerin entellektüel disabilite üzerine etkisi incelendiği belirtilmiştir. Bu çalışmalardan dört tanesinde LTG entellektüel disabilite üzerine etkisiyle ilgili olup, sadece bir çalışmada LTG'nin yan etki olarak emosyonel değişiklik yaptığı izlenmiştir.^[33,34]

Literatürden anlaşıldığı gibi antiepileptik ilaçların çocuk ve erişkinlerde sağlıklı ve epileptik bireylerde davranış üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir, bu konuda yapılan çalışmalar halen yetersiz görülmektedir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında PTZ ile indüklenen nöbet üzerine VPA ve LTG'nin etkinliği değerlendirildi. PTZ kloro bağlı tip A γ -aminobütirik asit (GABA) reseptör blokajı yaparak nöbet oluşturmaktadır.^[35] PTZ ile indüklenen nöbetler genetik kökenli nöbetler dışında jeneralize epilepsi modelini oluşturur.^[36] Konvansiyonel AEI VPA nöronal düzeyde GABA konsantrasyonunu artırarak ve sodyuma bağlı aksiyon potansiyeli oluşumunu inhibe ederek deşarjların yayılımını önler. LTG eksitator nörotransmitter salınımını önleyerek, sodyum, kalsiyum kanallarını bloke ederek membran stabilizasyonu sağlayarak ve dopamin, serotonin, asetil kolin geri alımını bloke ederek etkilidir, ayrıca GABAerjik aktivite gösterir.^[30] Bu çok yönlü etki mekanizması ile nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda etkili olmaktadır. LTG'nin tonik-klonik nöbetlerin tonik fazını belirgin şekilde inhibe ettiği, erişkin ve gelişmekte olan hayvanlarda PTZ ile oluşturulan nöbet mo-

delinde bildirilmiştir.^[37] VPA ile yapılan önceki çalışmalarda ise doza bağlı olarak önce arka ekstremitelerde, daha yüksek dozlarda ise ön ekstremitelerde tonik ekstansiyonun ortadan kalktığı saptanmıştır.^[38] Bizim çalışmamızda bir aylık düzenli terapötik dozlarda oral uygulanan VPA tedavisinden sonra tüy dökülmesi gibi yan etkiler görülürken, PTZ ile oluşturulan jeneralize nöbetlerde sağ kalım süreleri ile nöbet evresi açısından VPA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. LTG ise nöbetin tonik fazını önlemek ve belirgin olarak hayatta kalma süresini uzatmaktadır.

Literatürde PTZ ile indüklenen status epileptikus modelinde 40 mg/kg intraperitoneal PTZ uygulandıktan sonra 20 mg/kg ek doz yapılmış ve sonrasında nadiren 10 mg/kg ek dozlara ihtiyaç duyulmuştur. 120 mg/kg kümülatif doz sadece %10 sıçana uygulanmıştır ve tüm sıçanlarda status epileptikus oluşturulmuştur.^[21] Diğer bir çalışmada ise PTZ toplam dozu 70-80 mg/kg olduğunda status epileptikusun indüklendiği ve saatler sürdüğü bildirilmiştir.^[39] Çalışmamızda 100 mg/kg intraperitoneal PTZ uygulanmıştır. Mortalitenin %100 olmasının ve nöbetlerin çok uzun sürmemesinin nedeni PTZ dozunun yüksek olması ve kronik oral antiepileptik ilaç kullanımı sonrası uygulanması olabilir. Yani kronik terapötik dozlarda oral uygulanan antiepileptik ilaçlar, akut yüksek doz intraperitoneal uygulanan PTZ'nin oluşturduğu iktogenezisi baskılamakta yetersiz kalmaktadır.

Sonuç olarak yavru sıçanlarda bir ay süre ile oral uygulanan VPA ve LTG sonrası lokomotor yanıt ve araştırma aktivitesinde azalma saptanmıştır ($p<0.05$). PTZ ile indüklenen jeneralize nöbetlere karşı ise LTG grubunda özellikle evre 5 nöbetin tonik fazını ortadan kalktığı ve nöbet sırasında hayatta kalım süresinin uzadığı görülmüştür ($p=0.004$). VPA alan grupta ise nöbet tipi (Evre 4-5 nöbet) ve nöbet sırasında hayatta kalma süresi açısından kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Bu bulgulara göre yavru hayvanlarda jeneralize tonik-klonik nöbetlerde LTG nöbet kontrolünde VPA'dan daha etkilidir, ancak davranış üzerine yan etkiler açısından VPA ile benzerlik göstermekte ve her iki ilaç da yavru hayvanlarda anksiyeteye yol açmaktadır.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.F.E., A.G.; Dizayn: F.F.E., A.G., A.K.; Veri Toplama veya İşleme: M.F.G., A.K.; Analiz ve Yorumlama: M.F.G., F.F.E., A.K.; Literatür Arama: M.F.G., F.F.E.; Yazan: M.F.G., F.F.E.

Kaynaklar

1. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357(9251):216–22. [CrossRef]
2. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):S21–6. [CrossRef]
3. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(1):44–50. [CrossRef]
4. Marsh L, Morrell MJ, Shear PK, Sullivan EV, Freeman H, Marie A, et al. Cortical and hippocampal volume deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(5):576–87. [CrossRef]
5. Devinsky O, Tarulli A. Progressive cognitive and behavioral changes in epilepsy. In: Devinsky O, Westbrook L, editors. *Epilepsy and developmental disabilities*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002. p. 133–49.
6. Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2002;3(5S):49–53. [CrossRef]
7. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003;4:25–38. [CrossRef]
8. Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997;38(1):12–30. [CrossRef]
9. Glauser TA. Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:25–32. [CrossRef]
10. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5:560–5. [CrossRef]
11. Ketter T, Post R, Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S53–67.
12. Meador K, Loring D, Ray PG, Murro AM, King D, Perrine K, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1177–82. [CrossRef]
13. Aldenkamp A, Arends J, Bootsma H, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43(1):19–26. [CrossRef]
14. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(11):841–50. [CrossRef]
15. Ettinger AB, Weisbrot DM, Saracco J, Dhoon A, Kanner A, Devinsky Y. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998;39(8):874–7. [CrossRef]
16. Grecksch G, Becker A, Rauca C. Effect of age on pentylenetetrazol-kindling and kindling-induced impairments of learning performance. *Pharmacol Biochem Be* 1997;56(4):595–601.
17. Huang LT, Yang SN, Liou CW, Hung PL, Lai MC, Wang CL, et al. Pentylenetetrazol-induced recurrent seizures in rat pups: time course on spatial learning and long-term effects. *Epilepsia* 2002;43(6):567–73. [CrossRef]
18. Røste LS, Taubøll E, Berner A, Isojärvi JI, Gjerstad L. Valproate, but not lamotrigine, induces ovarian morphological changes in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2001;52(6):545–52. [CrossRef]
19. Harro J, Häidkind R, Harro M, Modiri A-R, Gillberg P-G, Pähkla R, et al. Chronic mild unpredictable stress after noradrenergic denervation: attenuation of behavioural and biochemical effects of DSP-4 treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;10(1):5–16. [CrossRef]
20. Mechan AO, Moran PM, Elliott MJ, Young AM, Joseph MH, Green RA. A study of the effect of a single neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; “ecstasy”) on the subsequent long-term behaviour of rats in the plus maze and open field. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;159(2):167–75. [CrossRef]
21. Erdoğan F, Gölgeli A, Arman F, Ersoy AÖ. The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory, and learning in rats. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):388–93. [CrossRef]
22. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiol Behav* 1982;29(5):785–7. [CrossRef]
23. Haugvicová R, Kubová H, Mares P. Does vigabatrin possess an anticonvulsant action against pentylenetetrazol-induced seizures in developing rats? *Physiological research* 2002;51(4):363–70.
24. Emerson E, Glover G, Copeland A. Health Checks for People with Learning Disabilities. *Learning Disability Observatory* 2008/9 & 2009/10. Durham: Improving Health & Lives: Learning Disabilities Observatory; 2010.
25. Thompson R, Linehan C, Glynn M, Kerr MP. A qualitative study of carers’ and professionals’ views on the management of people with intellectual disability and epilepsy: a neglected population. *Epilepsy Behav* 2013;28(3):379–85. [CrossRef]
26. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: an extended follow-up. *Seizure* 2015;29:34–40. [CrossRef]
27. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85(3):259–66. [CrossRef]
28. Rao S, Rajesh K, Joseph T. Effect of antiepileptic drugs valproic acid, carbamazepine and ethosuccimide on exploratory behaviour in mice. *Indian J Exp Biol* 1991;29(2):127–30.
29. Buchanan N. The efficacy of lamotrigine on seizure control in 34 children, adolescents and young adults with intellectual and physical disability. *Seizure* 1995;4(3):233–6. [CrossRef]
30. Mirza N, Bright J, Stanhope K, Wyatt A, Harrington N. Lamotrigine has an anxiolytic-like profile in the rat conditioned

- emotional response test of anxiety: a potential role for sodium channels? *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180(1):159–68.
31. Mikulecká A, Kubová H, Mares P. Lamotrigine does not impair motor performance and spontaneous behavior in developing rats. *Epilepsy Behav* 2004;5(4):464–71. [\[CrossRef\]](#)
 32. Uvebrant P, Bauzienne R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994;25(6):284–9. [\[CrossRef\]](#)
 33. Copeland L, Meek A, Kerr M, Robling M, Hood K, McNamara R. Measurement of side effects of anti-epileptic drugs (AEDs) in adults with intellectual disability: A systematic review. *Seizure* 2017;51:61–73. [\[CrossRef\]](#)
 34. McKee J, Sunder T, FineSmith R, Vuong A, Varner J, Hammer A, et al. Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* 2003;4(4):386–94. [\[CrossRef\]](#)
 35. Atack JR, Cook SM, Hutson PH, File SE. Kindling induced by pentylenetetrazole in rats is not directly associated with changes in the expression of NMDA or benzodiazepine receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65(4):743–50. [\[CrossRef\]](#)
 36. Franke H, Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70(2-3):291–303. [\[CrossRef\]](#)
 37. Staňková L, Kubová H, Mareš P. Anticonvulsant action of lamotrigine during ontogenesis in rats. *Epilepsy Res* 1992;13(1):17–22. [\[CrossRef\]](#)
 38. Tulloch I, Walter D, Hown G, Howe S. The relationship between plasma concentration of valproic acid and its anticonvulsant and behavioural effects in the rat. *Neuropharmacology* 1982;21(6):555–62. [\[CrossRef\]](#)
 39. Deng Y, Wang M, Wang W, Ma C, He N. Comparison and effects of acute lamotrigine treatment on extracellular excitatory amino acids in the hippocampus of PTZ-kindled epileptic and PTZ-induced status epilepticus rats. *Neurochem Res* 2013;38(3):504–11. [\[CrossRef\]](#)