



Araştırma

2024; 33 (3): 367-376

PENTİLENETETRAZOLE VE KAINİK ASİT İLE OLUŞTURULAN STATUS EPİLEPTİKUS MODELLERİNDE  
ÖĞRENME VE DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİ  
LEARNING AND BEHAVIORAL CHANGES IN STATUS EPİLEPTICUS MODELS INDUCED BY  
PENTYLENETETRAZOLE AND KAINIC ACID

Derya Deniz KANAN<sup>1</sup>, Füsün Ferda ERDOĞAN<sup>2</sup>, Arzu YAY<sup>3</sup>, Asuman GÖLGELİ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Niğde, Türkiye

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Kayseri, Türkiye

<sup>4</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Kayseri, Türkiye

## ÖZ

En az 30 dakika boyunca devam eden veya nöbetler arası bilincin tam olarak düzelmediği iki veya daha fazla tekrarlayan nöbetler Status Epileptikus (SE) olarak bilinir. Bu çalışmada iki farklı SE modeli oluşturularak, antiepileptik ilaçlardan biri olan Levetirasetam'ın epileptogenez süreci ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma 87 adet, immatür (21 günlük) erkek Wistar sıçanlarla başlamış ancak nöbet sonrası ex olan hayvanlar çıkarıldığında toplam 74 sıçanla deneyler devam etmiştir. Bu sıçanlar altı gruba ayrılmıştır. Pentilentetrazol (PTZ) enjeksiyonu ile epilepsi modeli geliştirilecek gruplara on dakika ara ile 40 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg dozlarında PTZ intraperitoneal olarak verilmiştir. Kainik asit (KA) ile oluşturulan nöbetlerde tek doz 10 mg/kg KA intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Antiepileptik alacak gruplara nöbet gününden başlayarak 14 gün boyunca ip olarak 200 mg/kg dozunda Levetirasetam (Keppra) verildi. SE oluşumundan iki hafta sonra uzamsal öğrenme için Morris su tankı testi, emosyonel öğrenme için yükseltilmiş T labirent testi, davranış değişiklikleri için de açık alan düzeneği kullanılarak değerlendirmeler yapılmıştır. Ayrıca beyin dokusu çıkarılarak histopatolojik analizleri ve apoptotik durumları değerlendirilmiştir.

Açık alan düzeneğinde geçtikleri kare sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yükseltilmiş T labirent testinde pasif sakınmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). Morris su tankı ile yapılan test sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kortekste yapılan histolojik değerlendirmelerde SE geçiren gruplarda dejenerasyon gözlenmiştir. KA ve PTZ grupları karşılaştırıldığında KA ile oluşturulan SE mode-

## ABSTRACT

Status epilepticus (SE) is a recurrent, intermittent or continuous disease lasting 30 minutes without regaining consciousness. This study aims to evaluate the effects of Levetiracetam, one of the antiepileptic drugs, on epileptogenesis process and cognitive functions by creating two different status models.

The study started with 87 twenty-one-day-old immature male Wistar rats, removing the ones dieing after the seizure, continued with 74 rats divided into six groups. Pentylene tetrazole (PTZ) was administered intraperitoneally at 40 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg doses at ten minutes intervals to the groups in which the epilepsy model was to be developed by PTZ injection. In seizures induced by kainic acid (KA), a single dose of 10 mg/kg KA was injected intraperitoneally. Levetiracetam (Keppra) at a dose of 200 mg/kg ip for 14 days starting from the day of seizure was administered to the antiepileptic groups. Two weeks after SE formation, assessments were made using Morris water tank test for spatial learning, elevated T maze test for emotional learning, and open field area for behavioral changes. Besides, brain tissue was removed and histopathologic analysis and apoptotic status were evaluated.

There was no significant difference between the groups regarding the number of squares passed in the open field test. A statistically significant difference was found between the groups in passive avoidance in the elevated T maze test (p<0.05). according to the results of the test with Morris water tank, no significant difference was found between the groups. Histologic evaluations of the cortex showed degeneration in the SE groups. When KA and PTZ groups were compared, the damage in the SE model created with KA was found to be greater than

**Sorumlu Yazar:** Dr. Öğretim Üyesi, Derya Deniz KANAN, deryadenize@yahoo.com, 0000-0002-4357-4966, Ömer Halis demir Üniversitesi, Tıp Fak., Fizyoloji AD, Niğde, Türkiye.

Prof. Dr. Füsün Ferda ERDOĞAN, erdoganfusun@yahoo.com, 0000-0002-6315-7529

Prof. Dr. Arzu Armağan YAY, arzuay@erciyes.edu.tr, 0000-0002-0541-8372

Prof. Dr (Emekli) Asuman GÖLGELİ, aogolgel@gmail.com, 0000-0002-9004-8563

\*: Sunulan makalenin kısmi bir bölümü daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuştur (21-23 Nisan 2017 III. Akdeniz Eczacılık Kongresi). Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSD-09-781 nolu proje ile desteklenmiş Doktora tezi ürünüdür.

Makale Geliş Tarihi : 10.12.2023

Makale Kabul Tarihi: 10.09.2024

indeki hasarın PTZ grubundan daha büyük olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak Levetirasetam, PTZ grubunda KA grubuna göre daha etkili olmuştur ve Levetirasetam tedavisi sonrası apoptoz, KA ve PTZ gruplarında azalmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İmmatür, kainik asit, öğrenme, pentilentetrazol, status epileptikus

## GİRİŞ

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILEA) 2015 yılında Status Epileptikus (SE) tanımını gözden geçirerek; 'SE, ya nöbetin sonlandırılmasından sorumlu mekanizmaların başarısız olması ya da uzun süreli sonuçları olabilen anormal derecede uzamış nöbetlere yol açan bir mekanizmanın başlatılmasından kaynaklanan durum' şeklinde düzenlemiştir.<sup>1</sup> SE'nin beyin hasarı, öğrenme, hafıza ve davranış bozukluklarına sebep olabileceğine dair klinik ve deneysel çalışmalar yapılmasına rağmen,<sup>2</sup> hastalığın epidemiyolojisi, etiyolojisi ve progresyonunu değerlendiren çalışmalar çoğunlukla retrospektiftir ve sınırlıdır.<sup>3</sup> SE, gelişen beyin için oldukça zararlıdır. Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır ve vakaların yaklaşık yarısı iki yaş altındaki çocuklarda görülmektedir.<sup>4</sup> SE'nin patofizyolojisini ve sonuçlarını araştırmak için sıklıkla hayvan modelleri kullanılmaktadır. Hayvan modellerinde oluşturulan epileptik nöbetler insanlardakine benzediğinden, PTZ (pentilentetrazol) primer jeneralize nöbetleri indüklemek için kullanılan en yaygın ajanlardan birisidir.<sup>5</sup> GABA reseptör antagonisti olan PTZ'nin intraperitoneal enjeksiyonu fare, sıçan ve maymunlarda davranışsal nöbetlere neden olmaktadır. Kainik asidin (KA) sistemik veya intraserebral uygulanması akut jeneralize konvulsif duruma ve nöbet kaynaklı beyin hasarına ve artmış nöbet duyarlılığına neden olmaktadır.<sup>6</sup> Bu nöbetler insanda temporal lob epilepsisine benzediğinden KA'ya bağlı epilepsi, bu ve diğer nörolojik hastalıklar için hayvan modeli olarak kullanılmaktadır.<sup>6,7</sup>

Levetirasetam (LEV) yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir anti epileptik ilaçtır. LEV'in anti epileptik mekanizması, N-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları ve presinaptik veziküllerde nörotransmitter salınımı ile ilişkili bir protein olan sinaptik vezikül glikoprotein 2A (SV2A) ile ilişkilidir.<sup>8-11</sup> LEV'in, seri nöbetlerin ve konvulsif SE' nin tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar sıklıkla retrospektif ve gözlemsel çalışma verilerine dayanmaktadır. Bu verilere göre SE'nin kesilme oranları % 44-% 94 arasındadır.<sup>12-16</sup> Bununla birlikte, LEV'in çocuk ve yetişkin epilepsi hastalarında öğrenme, bellek ve davranış üzerindeki etkileri hakkında bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada immatür hayvanlarda LEV uygulamasının epileptogenez sürecinde bilişsel ve davranışsal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi'nden (DEKAM) sağlanan 21 günlük (P21) erkek immatür Wistar albino türü toplam 87 sıçan ile çalışma başladı. Rastgele seçilen sıçanlar altı gruba ayrıldı. Nöbet oluşturulan gruplardan ex olan hayvanlar sebebiyle

that in the PTZ group. Levetiracetam was found to be more effective in the PTZ group than in the KA group. Apoptosis was observed to decrease in KA and PTZ groups after levetiracetam treatment.

**Keywords:** Immature, kainic acid, learning, pentylenetetrazole, status epilepticus

çalışma 74 sıçanla devam ettirildi. Toplamda altı grup oluşturuldu. PTZ ile SE oluşturulan grup (PTZ, n=9), KA ile SE oluşturulan grup (KA, n=15), PTZ ile SE oluşturulmuş ve LEV alan grup (PTZ+LEV, n=12), KA ile SE oluşturulmuş ve LEV alan grup (KA+LEV, n=9), sadece LEV alan grup (LEV, n=15), sadece serum fizyolojik alan grup (SF, n=14). Tüm uygulamalar, üniversitenin yerel etik komitesi tarafından onaylandı (15.10.2008 tarih ve 08/50 sayılı onay). Çalışma, 2008 Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'nde belirtilen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Hayvanlar, her kafeste dört veya beş tane olacak şekilde, on iki saat aydınlık-karanlık periyodunun olduğu bir döngüde, yiyecek ve su kısıtlaması olmaksızın 22-24 °C'de bir odaya konuldu. SE oluşturulacak sıçanlara konvülzan olarak PTZ ve KA verildi. PTZ ile SE oluşturulan hayvanlara başlangıçta 40 mg/kg, 10 dakika sonra 20mg/kg ve tekrar 10 dakika sonra 10 mg/kg dozunda PTZ intraperitoneal olarak yapıldı.<sup>17</sup> SE gerçekleşmeyen hayvanlarda 10 dakika ara ile 10 mg/kg dozunda PTZ enjeksiyonu, sıçanlar SE geçirene kadar tekrarlandı. Tek doz KA uygulaması (10 mg/kg) ile KA'ya bağlı SE oluşturdu.<sup>18</sup> SE olarak kabul edilen hayvanlar en az 30 dakika nöbet geçirdi ve deneye alındı. Sıçanlar üç saat gözlenerek, nöbet sonrası kendine gelen hayvanlar tekrar kafeslerine yerleştirildi. Anti epileptik verilecek hayvanlara nöbet gününden başlayarak 14 gün boyunca intraperitoneal olarak 200 mg/kg dozunda Levetirasetam (Keppra 500 mg/kg) enjekte edildi.<sup>19</sup> LEV grubuna 200 mg/kg dozunda LEV, kontrol grubuna da serum fizyolojik enjekte edildi. Sıçanların nöbetlerini değerlendirmek için Racine Skalası kullanıldı.<sup>20</sup> Buna göre yanıt yoksa Evre 0; yüz ve kulakta seğirme hali Evre 1; vücuda yayılan konvulsif seğirme hali Evre 2; arka ayaklar üzerinde şahlanma hali ya da miyoklonik jerkler Evre 3; sıçanın yan pozisyonunda düşmesine eşlenik vahşi koşu ve vahşi sıçrama hali Evre 4; jeneralize tonik-klonik veya ölümcül nöbet hali ise Evre 5 olarak değerlendirildi.

## Davranış Testleri

On dört gün anti epileptik uygulamasının sonunda, 15. gün bütün sıçanlar davranış testlerine alındı. Testler sabah saat 09.00' da uygulandı. Sıçanlar ilk olarak açık alan testine sonra da yükseltilmiş T labirent düzeneğine konuldu. On altıncı gün itibarıyla dört gün süresince Morris su tankı testine alındılar ve yirminci gün final deneyleri yapıldı, sonrasında derin anestezi altında sakrifiye edildiler. Histopatolojik ve apoptoz incelemeleri için hızlı bir şekilde beyinleri çıkarıldı ve formaldehite konuldu.

### Açık Alan Testi

Açık alan düzeneği, kare şeklinde (100x100x30 cm ölçülerinde) tabanı ve kenarları plastik, üzeri açık, tabanı çizgilerle 16 eşit kareye bölünmüş bir kutudur. Test esnasında her bir hayvan tek tek bir köşeden bırakıldı ve açık alanda serbestçe gezmelerine izin verildi. Deneyler yapılırken tripot yardımıyla kamera kayıtları alındı ve analizde bu kayıtlardan faydalanıldı. Beş dakikalık süre içerisinde sıçanların horizontal düzlemdeki hareketleri, vertikal düzlemdeki hareketleri (arka ekstremitelerinde şahlanması=rearing), düzeneğin ortasından geçme sıklığı, düzeneğin orta ve kenarda yer alan karelerinde geçtikleri süre, ön ekstremiteleriyle vücudunda meydana getirdiği temizlenme/-kaçınma hareketleri (grooming), hiç hareket etmeden donma davranışı (freezing) ve defekasyon sayıları değerlendirildi. Deneyler arasında düzenek alkolle temizlendi.

### Yükseltilmiş T labirent Testi (T-Maze)

Yükseltilmiş T labirent üç kollu bir düzenek olup, yerden belirli bir yüksekliktedir.<sup>21</sup> Bu test yardımıyla emosyonel öğrenme ve kısa süreli hafıza değerlendirilir.<sup>17</sup> Hayvanlar, yüzleri kapalı kol duvarına bakacak şekilde yukarıdan bırakıldı ve süre tutuldu. Kapalı koldan açık kola girdiği ilk an kaydedildi. Aynı hayvan tekrar yukarıdan bırakıldı ve yine ilk çıktığı zaman kaydedildi. Üç kez tekrarlanan denemeler sonunda, hayvan açık kola çıkmadıysa 300 saniye beklenerek deney sonlandırıldı.

Üç denemenin ortalamasının alındığı bu işlem sonunda sıçan açık kolun bir kenarına konuldu ve sonrasında kapalı kola girme süresi (kaçma latensi) kaydedildi. Hayvanın kapalı kola girdiği zaman kaydedildi.

### Morris Su Tankı Testi

Uzaysal öğrenmenin değerlendirildiği bu testte, tank 100 cm çapında, 32 cm derinliğinde olup; deney esnasında tankın yarısı süt tozu ile opaklaştırılmış su ile dolduruldu.<sup>22</sup> Tankın içerisine on cm çaplı silindirik şekilde kaçış platformu konuldu. Suyun sıcaklığı 26±2 °C derecede sabitlendi. Tankın etrafına ipucu olması için beyaz, kırmızı, sarı geometrik desenli panolar asıldı. Sıçanlar platformsuz yarı alanda tankın kenarından suya bırakıldı. Birinci denemede sıçanın platformu bulması için iki dakika yüzdürüldü, platformu bulamazsa yardımcı platforma alındı ve 30 saniye burada bekletildi.<sup>23</sup> Deneyler otuzar dakika ara ile günde üç kez yüzdürülerek, toplam dört gün öğrenme periyodu, beşinci gün platformsuz final periyodu olarak yürütüldü. Hayvanın platformu bulma süresi ve platformlu alanda geçirdiği süre kaydedildi.

### Histolojik Analizler

Deney protokolünü takiben beyin dokuları çıkarıldı ve

%10 nötral formalin içinde 24-48 saat boyunca fiksasyon yapıldı.<sup>24</sup> Fiksatif dokulardan uzaklaştırmak için örnekler musluk suyu altında yıkandı ve rutin parafin doku protokolü uygulandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler rutin hematoksil-eozin boyama yöntemi ile boyandı. Gruplar arasındaki fark ışık mikroskobu (BX43, Olympus, Japan) altında incelenerek değerlendirildi.<sup>25</sup>

### Tunel Boyama Yöntemi

Apoptotik hücreleri tespit etmek için terminal transferaz dUTP Nick End Labeling (TUNEL, S7160, Millipore, MA, USA) boyama yöntemi üretici firmanın talimatlarına göre uygulandı. Kesitler nemli ortamda 37°C'de on dakika boyunca 20 µg/ml proteinaz K ile ve ardından bir dengeleme tamponu ile muamele edildi. Terminal deoksinikleotidil transferaz (TdT) ile 37°C'de bir saat inkübasyonun ardından kesitlere on dakika boyunca durdurucu tampon uygulanarak kesitler PBS ile yıkandı. Apoptotik hücreler floresan atışmanlı mikroskop (Olympus BX43 Tokyo, Japonya) altında kör bir gözlemci tarafından değerlendirildi ve apoptotik indeks hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Parametreler normal dağılım göstermediğinden, davranış testlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlı bir fark bulunanlarda, farkın kaynağını belirlemek amacıyla gruplara Post-hoc testi yapıldı. Gruplar arasındaki farklar ortalama ± SD olarak verildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

#### Davranışsal Özellikler

Enjeksiyon uygulamasından 30-75 saniye sonra hayvanlarda nöbet belirtileri gözlenmeye başladı. Hareketlerde hızlanma, kendi etrafında dönme, gezme ve koklama nöbet belirtileridir. Miyokloni ve sonrasında kaçınma davranışları gözlemlendi. Absans nöbet, absans sonrası açılmalar, kuyruk dikleşmesi, bıyık miyoklonilerinde artış gözlemlendi. Ön ekstremitelerde klonus ortaya çıktı. Ardından tonik-klonik nöbetler gözlemlendi. PTZ enjeksiyonu sonucu mortalite %22.2 iken KA enjeksiyonuna bağlı mortalite %22.6 olarak bulundu.

#### Davranış Testleri

Açık alan testinde, horizontal düzlemdeki hareketleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece KA ve LEV grubu kontrole göre daha fazla defekasyon sayısına sahiptir ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 1). Vertikal düzlemdeki hareketleri, düzeneğin ortasından

**Tablo 1.** Açık alan düzeneğinde defekasyon sayısı bakımından tüm grupların karşılaştırılması.

	SF	PTZ	PTZ+LEV	KA	KA+LEV	LEV
n=	14	9	12	15	9	15
Ort. ± SD	0.57±0.85	1.89±2.03	3.42±3.55	2.67±1.84	3.11±2.32	2.73±1.71
Medyan	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Maksimum	2.0	5.0	11.0	6.0	7.0	5.0
Percentile 25	0.0	0.0	0.5	1.0	1.0	1.0
Percentile 75	1.0	4.0	6.0	4.0	5.0	4.0
<b>p*</b>				<b>0.008</b>		

\* Kruskal Wallis testinde p<0.05 anlamlıdır.

geçme sıklığı, düzeneğin orta ve kenarda yer alan karelerinde geçirdikleri süre, temizlenme ve donma davranışı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Defekasyon sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunması ile bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek üzere Tamhane testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda KA ve LEV grupları kontrolden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

Yükseltilmiş T labirent testinde kapalı kolda gezdikleri süreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). Yükseltilmiş T labirentte birinci ve ikinci denemede kapalı kolda geçirilen süreler istatistiksel olarak anlamlı iken, üçüncü denemede kapalı kolda geçirilen süreler istatistiksel açıdan fark göstermemiştir. Birinci ve ikinci denemeye ait farkın da, Tamhane testi sonuçlarına göre

KA grubunda olduğu bulunmuştur (Tablo 4). Açık kolda geçirdikleri süre açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Morris su tankı sonuçlarına göre yüzdürme deneylerinin sadece ikinci gününde ikinci yüzdürme denemesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 5) ve bu anlamlılık gösteren grubun da PTZ+LEV grubu olduğu gözlenmiştir (Tablo 6). Final deneyinin yapıldığı beşinci günde de gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

#### Histolojik Bulgular

Histokimyasal boyamanın ardından, beyin korteksi örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda herhangi bir doku hasarı görülmedi, sınırları net olmasa da korteksin katmanları ayırt edilebildi. Nöronların ve glial hücrelerin normal şekillerini korudukları, çekirdeklerinin belirgin ve ökromatik olduğu göz-

**Tablo 2.** Defekasyon sayısı bakımından gruplar arası farkların gösterilmesi.

	Gruplar	p
Defekasyon sayısı	SF	0.776
	PTZ	0.249
	PTZ+LEV	<b>0.011*</b>
	KA	0.153
	KA+LEV	<b>0.004*</b>
	LEV	

\* Tamhane Testinde  $p<0.05$  anlamlıdır.

**Tablo 3.** Yükseltilmiş T labirentte tüm grupların gösterdiği davranışlar (Tablonun ilk kısmı Tmaze birinci denemede kapalı kolda geçirilen süreye ait verileri, tablonun alt kısmı Tmaze ikinci denemede kapalı kolda geçirilen süreye ait verileri göstermektedir).

	SF	PTZ	PTZ+LEV	KA	KA+LEV	LEV
n=	14	9	12	15	9	15
Ort. $\pm$ SD	192.86 $\pm$ 135.45	184.44 $\pm$ 117.77	248.25 $\pm$ 90.54	87.33 $\pm$ 133.28	182.22 $\pm$ 140.74	129.93 $\pm$ 125.69
Medyan	300.0	212.0	300.0	7.0	300.0	60.0
Minimum	5.0	6.0	85.0	3.0	11.0	12.0
Maksimum	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
Percentile 25	11.0	75.0	198.5	3.0	46.0	40.0
Percentile 75	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
<b>p*</b>	<b>0.013</b>					
Ort. $\pm$ SD	282.5 $\pm$ 46.11	260.11 $\pm$ 92.7	279.25 $\pm$ 71.88	151.33 $\pm$ 129.5	239.44 $\pm$ 120.21	206.93 $\pm$ 122.89
Medyan	300.0	300.0	300.0	95.0	300.0	300.0
Minimum	130.0	24.0	51.0	8.0	21.0	8.0
Maksimum	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
Percentile 25	300.0	300.0	300.0	30.0	300.0	102.0
Percentile 75	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
<b>p*</b>	<b>0.030</b>					

\* Kruskal Wallis testinde  $p<0.05$  anlamlıdır.

**Tablo 4.** Tmaze birinci ve ikinci denemede kapalı kolda geçirilen süreler bakımından grupların karşılaştırılması.

	Gruplar	p
Tmaze 1. denemede kapalı kolda geçirilen süre (sn)	PTZ+LEV	0.963
	PTZ	0.979
	SF	<b>0.015</b>
	KA+LEV	0.984
	LEV	0.125
Tmaze 2. denemede kapalı kolda geçirilen süre (sn)	KA	0.329
	PTZ	<b>0.026</b>
	SF	0.052
	PTZ+LEV	0.822
	KA+LEV	0.983
	LEV	

\* Tamhane Testinde  $p<0.05$  anlamlıdır.

**Tablo 5.** Morris su tankında ikinci gün ikinci yüzdürme denemesinde platformu bulma süreleri.

	SF	PTZ	PTZ+LEV	KA	KA+LEV	LEV
n=	14	9	12	15	9	15
Ort. ± SD	58.36±47.45	39.67±45.75	28.42±24.03	48.33±28.68	49.56±35.23	24.13±24.61
Medyan	51.5	21.0	16.5	40.0	41.0	13.0
Minimum	5.0	8.0	6.0	8.0	13.0	2.0
Maksimum	120.0	120.0	80.0	120.0	120.0	81.0
Percentile 25	17.0	12.0	11.0	32.0	19.0	5.0
Percentile 75	120.0	28.0	43.0	62.0	68.0	38.0
<b>p*</b>				<b>0.044</b>		

\* Kruskal Wallis testinde  $p < 0.05$  anlamlıdır.

**Tablo 6.** Morris su tankında ikinci gün ikinci yüzdürme denemesinde platformu bulma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

2.gün 2.denemede platformu bulma süresi (sn)	Gruplar	p
	SF	0.596
	PTZ	<b>0.048</b>
	PTZ+LEV	0.661
	KA	0.853
	KA+LEV	0.05
	LEV	0.05

\* Tamhane Testinde  $p < 0.05$  anlamlıdır.

lendi (Şekil 1).

PTZ ve KA ile oluşturulan SE gruplarında kortekste doku dejenerasyonu tespit edildi. Özellikle nöronlarda küçülme ve piknotik çekirdekler görüldü, ayrıca nöron ve glial hücrelerin sayısının azaldığı tespit edildi (Şekil 1). KA ve PTZ grupları karşılaştırıldığında, KA ile oluşturulan SE modelindeki hasarın PTZ grubundan daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

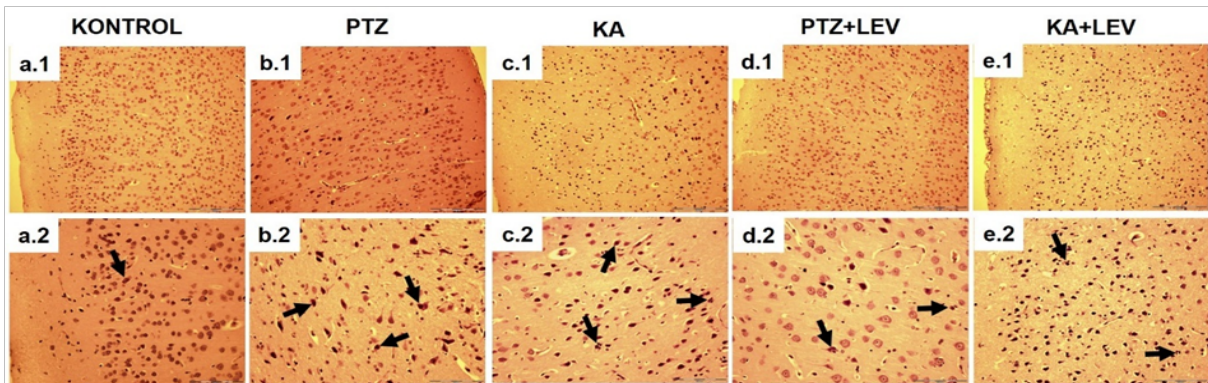
PTZ+LEV grubunda, LEV'in terapötik etkisi görüldü, doku hasarının kısmen giderildiği tespit edildi (Şekil 1). Bununla birlikte hem nöronlarda hem de glial hücrelerde yapısal bozulma gözlemlendi. KA+LEV grubunda ise kor-

teksteki hasarın devam ettiği, hücrelerde yoğun kromatin ve sitoplazma tespit edildi. Bu sonuçlara dayanarak LEV'in, PTZ grubunda KA grubuna göre daha etkili olduğu bulundu.

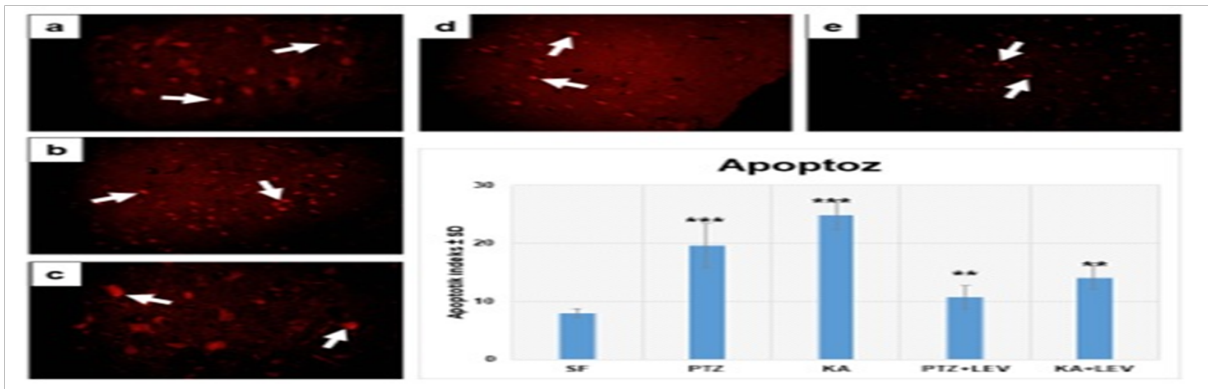
#### Apoptozis

Apoptotik hücreler sayılarak apoptotik indeks belirlendi (Şekil 2). Buna göre PTZ ve KA gruplarında apoptotik hücrelerin kontrole kıyasla önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (\*\* $p < 0.001$ ).

LEV tedavisini takiben, PTZ ve KA gruplarına kıyasla PTZ + LEV ve KA+LEV gruplarında apoptoz azalmıştır (\*\* $p < 0.001$ ). KA+LEV grubunda apoptotik indeks



**Şekil 1.** Beyin korteksinin histopatolojik incelemesi. Hematoksilen-eozin. Oklar hasarlı hücreleri gösterir. Ölçek çubukları: 200 µm (a1, b1, c1, d1, e1); 100 µm (a2, b2, c2, d2, e2).



**Şekil 2.** Apoptotik indeks ve apoptotik hücrelerin dağılımı (a: kontrol, b: PTZ, c: KA, d: PTZ+LEV, e: KA+LEV). Oklar apoptotik hücreleri gösterir. Ölçek çubukları: 100 µm

PTZ+LEV grubuna göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 2). Apoptotik bulguların histopatolojik sonuçları desteklediği görüldü.

## TARTIŞMA

Epilepside gözlenen anormal nöronal aktivite, normal bilişsel ve davranışsal süreçleri de etkilemektedir.<sup>26</sup> Konvülsif SE-nin erken sonlandırılmasının kardiyak ve solunumsal komplikasyon riskini azalttığı,<sup>27</sup> böylece çocukların yoğun bakım ünitesine girme riskini azalttığı<sup>27,28</sup> ve çocuklar arasında mortalitede azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>29</sup> Konvülsif ve konvülsif olmayan SE-nin insanlarda beyin hasarı, nöro-görüntüleme yöntemleri ve deneysel modellerde nöron kaybı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>30</sup> SE-nin erken durdurulmaması, geri dönüşü olmayan nöronal hasar ve SE-nin metabolik ve solunum bozukluklarının neden olduğu komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur.<sup>29,31</sup> Tüm bu nedenlerden dolayı, SE-nin patofizyolojisinin aydınlatılması önemlidir.

Çalışmada KA ve KA+LEV grupları kontrole göre daha hareketli bulunsu da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Eksitator mediatör glutamatın analogu olan KA'nın uyarıcı etkisi nedeni ile kontrole kıyasla hareketin artması beklenen sonuçtur. Matür ve immatür sıçanlarda KA-bağımlı SE sonrasında açık alanda araştırmacı/keşif aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.<sup>32,33</sup> Sunulan çalışmada KA grubunda defekasyon sayısının diğerlerine göre daha yüksek bulunması da destekler niteliktedir.

Yükseletilmiş T labirent deneylerine bakıldığında, KA alan grubun kapalı koldan kontrole kıyasla önemli ölçüde daha kısa sürede çıktığı gözlenmiştir. Buna karşılık KA+LEV grubunun kapalı koldan çıkış süreleri kontrol grubuna benzemektedir. Burada da uyarıcı nitelikteki KA'nın etkileri gözlenirken, tedavi alan grupta daha sakin yanıtlar gözlenmektedir. Sonuçlarımızla uyumlu olarak literatürde epilepsi tedavisinin nöbetleri azaltarak veya durdurarak kognitif performansı olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.<sup>34,35</sup>

Morris su tankında yapılan uzaysal öğrenme testlerinde, PTZ ve KA alan grupların kontrol sıçanlara göre platformu daha erken bulduğu gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. PTZ+LEV grubu, ikinci gün ikinci yüzdürme denemesinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer günlerde herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Dolayısıyla buradaki anlamlılık davranışsal olarak çok net bir cevap oluşturmamaktadır. Toplamda on üç yüzdürme denemesinden sadece birisinde anlamlılık çıkması, cevabın net olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir. Genel olarak Morris su tankı ile yapılan uzaysal öğrenme test sonuçlarına göre, PTZ ve KA ile gerçekleştirilen SE-nin uzaysal öğrenmeyi bozmadığını söyleyebiliriz.

PTZ verilen SE grubunun açık alan testinde anlamlı bir davranış değişikliği gözlenmemiştir. Literatürde matür sıçanlarda elektriksel kindling yönteminin<sup>36</sup> ve immatür ratlarda tekrarlayan PTZ-bağımlı nöbetlerin<sup>37</sup> açık alan keşif aktivitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan başka bir çalışmada PTZ bağımlı SE'nin, doğal anksiyete tepkilerini inhibe ettiği, kısa vadede hiperaktiviteye ve disinhibisyona yol açtığı, fakat davranışsal değişikliklerle

rin genellikle geçici olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> PTZ kindling sonrası açık alan testinde keşif aktivitesinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>38</sup> Bu keşif aktivitesindeki azalmanın anksiyete varlığını gösterdiği bildirilmiştir.<sup>38</sup>

PTZ ile SE geçiren grupta emosyonel öğrenme açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde lokomotor cevap ve ayağa kalkmada azalmanın, defekasyonda artmanın sıçanlarda emosyonel aktiviteyi artırdığını yorumlayan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>39</sup> Sunulan çalışmada PTZ'ye bağlı SE oluşumunun uzaysal hafızayı bozmadığı gözlenmiştir. Literatürde immatür hayvanlarda SE sonrası uzaysal hafıza çalışmaları konusunda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Stafstrom ve ark. puberte öncesi (yaklaşık 35 günlük) statusa maruz kalan hayvanlarda davranışsal ve bilişsel bozulmanın olmadığını bildirmişlerdir.<sup>33</sup> Liu ve ark. yirmi günlükken pilokarpin ile status oluşturulan sıçanların Morris su tankında kontrollerden daha yavaş olduklarını ama öğrenme düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu gözlemişlerdir.<sup>40</sup> Farklı bir çalışmada 45 günlükken status geçiren hayvanların, tıpkı erişkin dönemde geçirilen status gibi, hiçbir zaman kontrol grubun seviyesine ulaşamadıkları bildirilmiştir.<sup>41</sup> Sağlıklı yetişkin hayvanlarla yapılan çalışmalarda, SE'nin uzamsal öğrenme ve hafızada uzun vadeli eksikliklere sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> PTZ kindling modelinde, Morris su tankı ile yapılan çalışmalarda uzaysal öğrenme bozukluğu ve davranış değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Bu tartışmalara açıklık getirebilmek için PTZ ile SE oluşturulan hayvanlarda hem akut hem de kronik dönemde Morris su tankı çalışması yapılmalıdır. Bizim bulgularımız akut döneme ait olup, bu modelde akut dönemde uzaysal hafızanın bozulmadığı yönündedir. Ayrıca beynin maturasyonu ile birlikte SE'nin şiddetinin hipokampusu bağlı uzaysal öğrenmeyi bozduğu bilinmektedir. Bu durumu immatür hayvanların daha kolay tolere etmiş olabileceği şeklinde yorumlamaktayız.

LEV prelinik profili açısından ümit vadeden yeni antiepileptik ilaçlardan biridir. LEV'in seri nöbetler ve konvülsif SE tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği raporlanmış, ayrıca ağırlıklı olarak retrospektif ve gözlemsel çalışma verilerine dayanarak, konvülsif SE'nin kesilme oranları %44 ile %94 arasında bildirilmiştir.<sup>12,13,15,16</sup> LEV'in dirençli parsiyel nöbetler, juvenil miyoklonik epilepsi ve jeneralize idiyopatik tonik-klonik nöbet tedavisinde monoterapi ve ek tedavi olarak kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur.<sup>16,44</sup>

Deneysel modeller kullanılarak, LEV'in odyojenik nöbetleri azalttığı ve amigdala ateşlemesiyle indüklenen epileptogenez sürecini geciktirdiği gösterilmiştir.<sup>45</sup> SE süresince LEV uygulamasının nöbet aktivitesinin süresini azalttığı bildirilmiştir.<sup>46-49</sup> Bununla birlikte, SE sonrası dönemde subkronik LEV uygulamasının epileptogenez sürecini engellemediği bildirilmiştir.<sup>19</sup> LEV'in pilokarpin ile indüklenen nöbetlere karşı güçlü etkinlik gösterdiği ve ortalama nöbet sıklığını azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>50-52</sup>

LEV ile yapılan çalışmalarda, çeşitli hayvan nöbet modellerinde nöbetten koruyucu ve güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>51,53</sup> Ayrıca, ataksiyojenik yan etki ve sedasyondan yoksun LEV dozlarının, kindling hayvan modellerinde antiepileptojenik etkiler ürettiğini göster-

ren çalışmalar da mevcuttur.<sup>48</sup> Bütün bu sonuçlar göstermektedir ki, LEV sadece epilepsinin semptomatik tedavisinde kullanılan bir ilaç değil aynı zamanda bu hastalığın önlenmesinde de kullanılan bir farmakolojik ajandır. Bu çalışmada da terapötik etkisini görmekteyiz. Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde KA ve PTZ ile oluşturulan SE gruplarında kortekste doku dejenerasyonu tespit edilmiştir. KA ve PTZ grupları karşılaştırıldığında, KA ile oluşturulan SE modelindeki hasarın PTZ grubundan daha fazla olduğu bulundu. PTZ ve PTZ+LEV grupları karşılaştırıldığında, PTZ+LEV grubunda doku hasarının kısmen giderildiği gözlenmiştir. Bu da LEV'in terapötik etkisini göstermektedir. Ancak LEV, KA grubunda PTZ grubunda olduğu kadar etkili bulunamadı, KA+LEV grubunda korteksteki hasarın devam ettiği gözlemlendi. Sonuç olarak tedavide LEV, KA grubuna göre PTZ grubunda daha etkili bulundu. Tunel yöntemi ile apoptozis değerlendirilmiştir. İki farklı kimyasal madde ile oluşturulan epilepsi modellerinde apoptozise uğrayan hücre sayıları karşılaştırılmıştır. Literatüre bakıldığında genelde hipokampus bölgesinde hücre ölümünden bahsedilmektedir ancak sunulan çalışmada değerlendirilen bölge kortekstir. PTZ ve KA gruplarında apoptotik hücrelerin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. PTZ'nin sebep olduğu apoptozis genellikle PTZ-kindling modellerinde değerlendirilmiştir. Rusya'dan bir grup bilim adamının yaptığı bir çalışmada tek başına PTZ enjeksiyonunun değil, ancak PTZ-kindling modelinin sıçanların serebral korteksinde, hipokampusunda ve serebellumunda kaspaz-3 aktivasyonunu uyardığı bildirilmektedir.<sup>54</sup> Kainik asitle yapılan bir çalışmada da, *Gastrodia elata* (Orchidaceae) adı verilen bir Çin bitkisinin, apoptozisi, mikroglia aktivasyonunu, serbest oksijen radikallerini ve SE'yi azalttığı ve zarara karşı koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>55</sup> LEV tedavisini takiben PTZ+LEV ve KA+LEV gruplarında PTZ ve KA gruplarına göre apoptozun azaldığı gözlenmiştir. KA+LEV grubunda apoptotik indeks PTZ+LEV grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu durum literatürle uyumlu olarak PTZ'nin ancak kindling yönteminde ciddi apoptozise yol açabileceğini göstermektedir. Sıçanlara sadece bir gün PTZ uygulaması kortekste KA'nın oluşturduğu etki kadar büyük görünmemektedir. Ancak PTZ'nin tekrarlayan dozları ile bu durum mümkün olmaktadır. Sonuç olarak apoptotik bulgular histopatolojik sonuçları desteklemektedir.

## SONUÇ

Bu çalışma sonucunda, literatürde kısıtlı olan immatur hayvan çalışmalarına yenisi eklenmiştir. İmmatur hayvanlarda eş zamanlı olarak hem KA hem de PTZ ile SE oluşturularak, nöbet özelliklerinin karşılaştırılması mümkün olmuştur. Levetirasetamın, KA ve PTZ ile SE geçiren immatur hayvanlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Tüm bu işlemlerin ardından davranış, öğrenme ve hafıza testlerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Bu bağlamda literatüre hem KA hem de PTZ ile nöbet geçiren immatur hayvan sonuçları eklenmiştir. KA ve PTZ'nin, immatur korteksi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda beynin spesifik bölgeleri değerlendirilebilir. Sonraki çalışmalarda immatur hayvanlarda, Levetirasetamın beynin özellikle hangi bölgesine etki ettiği araştırılabilir. Daha fazla hayvan sayısı ile hem akut hem de kronik dönemde ya-

pılabilecek çalışma, Levetirasetam'ın tedavisi konusunda oldukça net bilgiler verecektir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Başkanlığından (Tarih: 15.10.2008, Sayı: 09 (08/50)) onay alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş onam:** Deneysel hayvanları için Etik Komite Onayı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** : Fikir- AG, FFE; Tasarım-AG, DDK; Denetleme-AG, FFE; Kaynaklar-AG, FFE; Malzemeler-AG, FFE; Veri Toplanması ve/veya işlenmesi-DDK, AY; Analiz ve/veya yorum-DDK, AY, AG; Literatür taraması-DDK; Yazıyı yazan - DDK; Eleştirel inceleme-AG, FFE.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bölümü tarafından TSD-09-781 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## Teşekkür

Çalışmanın deneysel aşamalarının gerçekleştirildiği Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi (DEKAM) çalışanlarına teşekkür ederiz.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Experimental Animals Ethics Committee of Erciyes University (Date: 15.10.2008, Number: 09 (08/50)).

**Informed Consent:** Ethics Committee Approval was obtained for experimental animals.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept-AG, FFE; Design-AG, DDK; Supervision-AG, FFE; Resources-AG, FFE; Materials-AG, FFE; Data Collection and/or Processing-DDK, AY; Analysis and/or Interpretation- DDK, AY, AG; Literature Search- DDK; Writing Manuscript- DDK; Critical Review- AG, FFE.

**Declaration of Interests:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Funding:** This study was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Department with project number TSD-09-781.

**Acknowledgements:** We thank the staff of Erciyes University Experimental and Clinical Research Center (DEKAM) where the experimental stages of the study were carried out.

## KAYNAKLAR

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus- Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi: 10.1111/epi.13121.
2. Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, et al. Intellectual Prognosis of Status Epilepticus in Adult Epilepsy Patient: Analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *Epilepsia* 2005;46(9):1502-1509. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.05005.x.
3. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, et al. Adult tonic-clonic convulsive status epilepticus over the last 11 years in a resource-poor country: a tertiary referral centre study from southern Thailand. *Epileptic Disord*. 2013;15(3):255-261. doi:10.16

- 84/epd.2013.0604.
4. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997;38:907-914. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01256.x.
  5. Ziylan YZ, Ateş N. Age-related changes in regional pattern of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by pentylene tetrazol. *Neurosci Lett.* 1989;96:179-184. doi:10.1016/0304-3940(89)90054-2
  6. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 1985;14(2):375-403. doi:10.1016/0306-4522(85)90299-4.
  7. Nadler JV, Perry BW, Gentry C, Cotman CW. Degeneration of hippocampal CA3 pyramidal cells induced by intraventricular kainic acid. *J Comp Neurol* 1980;192:333-359. doi:10.1002/cne.901920209.
  8. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43, 9-18. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.24501.x.
  9. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The Synaptic Vesicle Protein SV2A is the Binding Site for the Antiepileptic Drug Levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(26), 9861-9866. doi:10.1073.pnas.0308208101.
  10. Madeja M, Margineanu DG, Gorji A, et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology* 2003; 45, 661-671. doi:10.1016/S0028-3908(03)00248-X.
  11. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca<sup>2+</sup> current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 2001;306, 5-8. doi:10.1016/S0304-3940(01)01884-5.
  12. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 110-115. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.030.
  13. Singh K, Aggarwal A, Faridi M, Sharma S. IV levetiracetam versus IV phenytoin in childhood seizures: a randomized controlled trial. *J Pediatr Neurosci* 2018; 13:158. doi:10.4103/jpn.JPN\_126\_17
  14. McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure* 2012; 21:529-534. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.010
  15. Chakravarthy S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 959-963. doi:10.1016/j.jocn.2014.12.013.
  16. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): a prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam—pilot study. *Epilepsy Res* 2015; 114:52-58. doi:10.1016/j.epilepsyres.2015.04.013
  17. Erdoğan F, Gölgeli A, Arman F, Ersoy AÖ. The effects of pentylene tetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory, and learning in rats. *Epilepsy Behav* 2004; 5:388-393. doi:10.1016/j.yebeh.2004.03.001.
  18. Ortiz RM, Kärkkäinen I, Huovila A.-PJ, Honkaniemi J. ADAM9, ADAM10 and ADAM15 mRNA levels in the rat brain after kainic acid-induced status epilepticus. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005;137:272-275. doi:10.1016/j.molbrainres.2005.03.008.
  19. Brandt C, Glien M, Gastens AM, et al. Prophylactic treatment with levetiracetam after status epilepticus: Lack of effect on epileptogenesis, neuronal damage, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology*, 2007, 53:207-221. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.001.
  20. Wixey JA, Chand KK, Pham L, et al. Therapeutic potential to reduce brain injury in growth restricted newborns. *J Physiol.* 2018; 596:5675-5686. doi:10.1113/JP275428
  21. Carvalho-Netto EF, Nunes-de Souza RL. Use of the elevated T-maze to study anxiety in mice. *Behav Brain Res* 2004;148:119-132. doi:10.1016/s0166-4328(03)00184-0.
  22. Elalmis DD. Pentilentetrazol ve Kainik asit ile oluşturulan status epileptikus modellerinde immatür sıçanlarda levetirasetam'ın öğrenme, hafıza ve davranış üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. [Doktora Tezi]. Erciyes Üniversitesi, 2010, Kayseri.
  23. Hedges H. Maze procedures: The radial arm and water maze compared. *Cognitive Brain Res.* 1996;3 (3-4):167-181. doi:10.1016/0926-6410(96)00004-3.
  24. Mete M, Aydemir I, Unsal UU, Collu F, Vatandas G, Gurcu B ve ark. Neuroprotective effects of Oleocanthal, a compound in virgin olive oil, in a rat model of traumatic brain injury. *Turk Neurosurg.* 2018;28(6):858-865. doi:10.5137/1019-5149.JTN.21417-17.2.
  25. Aydemir I, Özbey C, Özkan O, Kum Ş, Tuğlu Mİ. Investigation of the effects of bisphenol-A exposure on lymphoid system in prenatal stage. *Toxicol Ind Health.* 2020 Jul;36(7):502-513. doi: 10.1177/0748233720941759.
  26. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S21-6. doi:10.1212/wnl.58.8\_suppl\_5.s21
  27. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345:631-7 doi: 10.1056/NEJMoa002141.
  28. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591-600. doi:10.1056/NEJMoa1107494.
  29. Gañza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, et al. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol* 2018;



- 75: 410–8. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4382.
30. Avdic U, Ahl M, Chugh D, et al. Nonconvulsive status epilepticus in rats leads to brain pathology. *Epilepsia* 2018; 59:945–958. doi:10.1111/epi.14070
  31. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017; 44: 65–73. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.001.
  32. Holmes GL, Thompson JL, Marchi TA, Feldman DS. Behavioral effects of kainic acid administration on the immature brain. *Epilepsia* 1988;29:721-730. doi:10.1111/j.1528-1157.1988.tb04226.x.
  33. Stafstrom CE, Chronopoulos A, Thurber S, Thompson JL, Holmes GL. Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia* 1993;34:420-432. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02582.x.
  34. Martin P, Maestu F, Sola RG. Effects of surgical treatment on intellectual performance and memory in a Spanish sample of drug-resistant partial onset-temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2002;11:151-6. doi:10.1053/seiz.2001.0618.
  35. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. *Pediatr Neurosurg* 2003;38:195-205. doi:10.1159/000069099.
  36. Holmes GL, Chronopoulos A, Stafstrom CE, et al. Effects of kindling on subsequent learning, memory, behavior, and seizure susceptibility. *Dev Brain Res* 1993;73:71-7. doi:10.1016/0165-3806(93)90047-e.
  37. Huang LT, Yang SN, Liou CW, et al. Pentylentetrazol-induced recurrent seizures in rat pups: time course on spatial learning and long-term effects. *Epilepsia* 2002;43:567-73. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.29101.x.
  38. Franke H, Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylentetrazol-kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:291-303. doi:10.1016/s0091-3057(01)00612-8.
  39. Mechan A, Moran P, Elliot J, Young A, Joseph M, Green A. 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* 2002;159:167-75. doi:10.1007/s002130100900.
  40. Liu Z, Gatt A, Werner SJ, Mikati MA, Holmes GL. Long-term deficits following pilocarpine seizures in immature rats. *Epilepsy Res.* 1994;19:191-204. doi:10.1016/0920-1211(94)90062-0.
  41. Leite JP, Nakamura EM, Lemos T, Masur J, Cavalheiro EA. Learning impairment in chronic epileptic rats following pilocarpine-induced status epilepticus. *Braz J Med Biol Res* 1990b;23:681-683.
  42. Hort J, Brozek G, Komarek V, Langmeier M, Mares P. Interstrain differences in cognitive functions in rats in relation to status epilepticus. *Behav. Brain Res.* 2000;112:77-83. doi:10.1016/s0166-4328(00)00163-7.
  43. Mortavazi F, Ericson M, Story D, Hulce V, Dunbar G. Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylentetrazole-kindled rats. *Epilepsy Behav* 2005;7:629-638. doi:10.1016/j.yebeh.2005.08.019.
  44. Lyseng-Williamson, K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011;71:489–514. doi.org/10.2165/11204490-000000000-00000.
  45. Löscher W, Hönack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 1998;284, 474-479.
  46. Itoh K, Inamine M, Oshima W, Kotani M, Chiba Y, Ueno M, et al. Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levetiracetam. *Brain Res.* 2015;1608, 225–234. doi:10.1016/j.brainres.2015.03.005.
  47. Lee DS, Ryu HJ, Kim JE, Choi HC, Kim YI, Song HK, et al. The effect of levetiracetam on status epilepticus-induced neuronal death in the rat hippocampus. *Seizure* 2013;22, 368–377. doi:10.1016/j.seizure.2013.02.005.
  48. Oliveira AA, Nogueira CRA, Nascimento VS, Aguiar LMV, Freitas RM, Sousa FCF, et al. Evaluation of levetiracetam effects on pilocarpine-induced seizures: cholinergic muscarinic system involvement. *Neurosci.Lett.* 2005;385, 184–188. doi:10.1016/j.neulet.2005.05.048.
  49. Zheng Y, Moussally J, Cash SS, Karnam HB, Cole AJ. Intravenous levetiracetam in the rat pilocarpine-induced status epilepticus model: behavioral, physiological and histological studies. *Neuropharmacology* 2010;58, 793–798. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.12.007.
  50. Glien M, Brandt C, Potschka H, Löscher W. Effects of the novel antiepileptic drug levetiracetam on spontaneous recurrent seizures in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43, 350–357 doi:10.1046/j.1528-1157.2002.18101.x.
  51. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1998;353: 191–206. doi:10.1016/s0014-2999(98)00410-5.
  52. Klitgaard H, Matagne A, Grimee R, Vanneste-Goemaere J, Margineanu DG. Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2003;12:92–100. doi:10.1016/s1059131102001930.
  53. Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A, Noyer M, Marescaux C. Effects of Levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995;22:207-213. doi:10.1016/0920-1211(95)00077-1.
  54. Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii AM, Gulyaeva NV. Pentylentetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neurosci Behav Physiol.* 2004;34(1):45-47. doi:10.1023/b:neab.0000003246.26997.10

55. Hsieh CL, Chen CL, Tang NY, Chuang CM, Hsieh CT, Chiang SY, et al. *Gastrodia elata* BL mediates the suppression of nNOS and microglia activation to protect against neuronal damage in kainic acid-treated rats. *Am J Chin Med* 2005;33:599-611. doi: 10.1142/S0192415X0500320X

