



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İMMATÜR VE MATÜR RATLARDA STATUS
EPİLEPTİKUS SONRASI APOPİTOZ, NÖRONAL HASAR,
GABA A ALFA-1 SUBÜNİT MİKTARI VE DAVRANIŞ,
ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali SÖNMEZ

KAYSERİ-2014



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İMMATÜR VE MATÜR RATLARDA STATUS
EPİLEPTİKUS SONRASİ APOPİTOZ, NÖRONAL HASAR,
GABA A ALFA-1 SUBÜNİT MİKTARI VE DAVRANIŞ,
ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali SÖNMEZ

**Danışman
Prof. Dr. Füsün F. ERDOĞAN**

KAYSERİ-2014

Bu proje Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2013-4529 nolu kodla desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 EPİLEPSİ.....	3
2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi	3
2.1.2 Epilepsi Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3 Epilepsilerde Sınıflandırma	4
2.1.4. Epilepsi Etyolojisi	7
2.2 STATUS EPİLEPTİKUS	8
2.2.1 Status Epileptikus Epidemiyolojisi	8
2.2.2 Status Epileptikus Etyolojisi	9
2.2.3 Status Epileptikus Fizyopatolojisi.....	9
2.3 EPİLEPTİK NÖBETLER VE NÖRONAL HASAR	10
2.3.1 Apoptoz	11
2.3.2 Nekroz.....	12
2.4. STATUS EPİLEPTİKUS VE HİPOKAMPAL GABA A RESEPTÖRLERİ	15
2.5. ÖĞRENME VE BELLEK.....	17
2.5.1 Öğrenme ve Öğrenme Tipleri	17
2.5.1.1 Bağlantılı Olmayan Öğrenme (Nonassosiatif Öğrenme)	17
2.5.1.2 Bağlantılı Öğrenme (Assosiatif Öğrenme).....	17
2.5.2 Bellek ve Evreleri.....	18
2.5.3 Hipokampus	18
2.5.3.1 Hipokampusun Anatomisi.....	19

2.6. UZAMIŞ EPİLEPTİK NÖBETLERİN KOGNİSYON, EPİLEPTOGENEZ VE HÜCRE HASARI AÇISINDAN MATÜR VE İMMATÜR BEYİNDE ETKİLERİ....	20
2.7. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	24
2.7.1 Kindling Modeli	24
2.7.1.1 Elektriksel Kindling Modeli.....	24
2.7.1.2 Kimyasal Kindling Modeli	25
2.7.2 Status Epileptikus Modeli	25
2.7.3 Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Nöbet Modeli	25
2.8 ÖĞRENME MEKANİZMASI ÜZERİNDE YAPILAN DENEYLER	26
2.8.1 Davranış Testleri	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1 DENEY HAYVANLARI	27
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	28
3.3. STATUS EPİLEPTİKUS OLUŞTURULMASI	28
3.4. DAVRANIŞ TESTLERİ	29
3.4.1. Morris Su Tankı (Morris Water Maze).....	29
3.4.2. Açık Alan Düzeneği (Open Field Area):	30
3.5 DOKU KESİTLERİNİN HAZIRLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	31
3.6 VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKLER	33
4. BULGULAR	34
4.1 AĞIRLIK, NÖBET LATANSI VE ENJEKSİYON SAYISININ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
4.2. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
4.3 HAFIZA VE UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSI	36
4.3.1 Hedefi Bulma Süresi.....	37
4.3.2 Yüzme Hızı.....	38
4.3.3. Yüzme Mesafesi.....	39
4.3.4. Hedef Kadranda Geçirilen Süre	40

4.4 CASPASE, CALPAİN ve GABA A ALFA 1 AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	40
4.4.1 Caspase ile Pozitif Boyanan Hücrelerin Değerlendirilmesi	40
4.4.2 Calpain ile Pozitif Boyanan Hücrelerin Değerlendirilmesi	43
4.4.3 GABA A Alfa 1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	49
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	65
KAYNAKLAR	67
ONAY	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)	5
Tablo 2.	Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)	6
Tablo 3.	Semiyolojik nöbet sınıflaması (SSC)	7
Tablo 4.	Status epileptikus etyolojisi	9
Tablo 3.1.	Deney Grupları	28
Tablo 4.1.	Sıçanların ağırlıkları	35
Tablo 4.2.	Enjeksiyon sayısı ve nöbet latansı	35
Tablo 4.3.	Kontrol ve deney gruplarının açık alan testi parametreleri	36
Tablo 4.4.	Morris su tankı testinde günlere göre hedefi bulma süresi	38
Tablo 4.5.	Morris su tankı testinde günlere göre yüzme hızı (cm/sn)	38
Tablo 4.6.	Morris su tankı testinde günlere ve gruplara göre yüzme mesafesi (cm) ...	39
Tablo 4.7.	Morris su tankı testinde hedef kadranda geçirilen süre (%)	40
Tablo 4.8.	Caspase antikoruna ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)	40
Tablo 4.9.	Korteks ve hipokampusta caspase ile pozitif boyanan hücre sayısı	41
Tablo 4.10.	Calpain (+) boyanan hücre miktarı	42
Tablo 4.11.	Korteks ve hipokampusta calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı	42
Tablo 4.12.	Calpain aktivitesinin gruplar arası ilişkisi	43
Tablo 4.13.	GABA A Alfa 1 antikoruna ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)	50
Tablo 4.14.	GABA A Alfa 1 antikoruna ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)	50

Tablo 4.15. GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)	50
Tablo 4.16. Hipokampus ve kortekste GABA A Alfa 1 (+) hücre sayısı (adet/x20 büyütme)	51

İMMATÜR VE MATÜR RATLARDA STATUS EPİLEPTİKUS SONRASI APOPİTOZ, NÖRONAL HASAR, GABA A ALFA-1 SUBÜNİT MİKTARI VE DAVRANIŞ, ÖĞRENME, HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmada status epileptikus(SE) sonrası erişkin ve adölesan sıçanlarda kognitif ve davranış değişiklikleri, nöronal hasar, GABA A Alfa 1 reseptör miktarının yaş bağımlı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yavru(17 gün), adölesan(45 gün) ve erişkin(150 gün) sıçanlarda pentilentetrazol(PTZ) ile SE oluşturuldu. Adölesan ve erişkin sıçanlara açık alan ve morris su labirenti testi uygulandıktan sonra adölesan , erişkin ve yavru ratlarda histolojik incelemeler yapılarak SE sonrası nöronal hücre hasarını değerlendirmek amacıyla caspase ve calpain aktivitesi, GABA A Alfa 1 reseptör miktarı değerlendirilerek kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: SE sonrası erken dönemde yapılan hafıza, öğrenme ve belleği değerlendiren davranışsal testlerde gerek adölesan gerek erişkin deney grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiksel anlamda farklılık izlenmedi. SE sonrası erişkin sıçanlarda nekrotik morfolojide calpain aracılı nöronal hasar gözlenirken, adölesan ve yavru sıçanlarda calpain aktivitesine rastlanmadı. Yavru sıçanlarda SE sonrası apoptotik morfolojide caspase aracılı nöronal hasar bulguları izlendi. SE sonrası üç deney grubunda GABA A Alfa 1 reseptör sayısı kontrol grubuna nazaran azalmış olup azalma en fazla erişkin deney grubunda izlendi. GABA A reseptör miktarı hipokampusta, kortekse nazaran daha fazla oranda azalmış olarak saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile elde edilen veriler PTZ ile indüklenen SE sonrası erken dönemde öğrenme ve davranış fonksiyonları üzerine olumsuz bir etki görülmezken histolojik olarak nekrozun hakim olduğu caspase ve calpain aracılı nöronal hasara yol açmakta olduğunu, calpain aracılı hücre nekrozunun özellikle erişkin grupta görüldüğü ve caspase bağımlı apoptotik morfolojilerin immatür ratlarda gözlemlendiğini ve GABA A Alfa 1 reseptör sayısında yol açtığı azalmanın ise erişkinde belirgin olduğunu göstermektedir. Status epileptikusa bağlı hücre hasarının yaşı artmasıyla daha belirgin olduğu ve calpain aracılı hücre hasarının gene erişkin grupta belirgin olarak gözlemlendiği ortaya koymaktadır. Status epileptikusa bağlı hücresel etkilenmenin kognisyon ve

davranışa ait uzun dönemdeki etkilerinin anlaşılması için uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Bellek, calpain , caspase, erişkin, GABA, status epileptikus, yavru

THE ASSESSMENT OF BEHAVIOR, LEARNING, MEMORY, APOPTOSIS, NEURONAL DAMAGE AND AMOUNT OF GABA A ALPHA 1 RECEPTOR IN IMMATURE AND MATURE RATS AFTER STATUS EPILEPTICUS

ABSTRACT

Aim: In this study we aimed evaluate to age dependent cognitive and behavioral changes, neuronal damage and the amount of GABA A Alpha 1 in adult and adolescent rats after status epilepticus.

Material and methods: In pups(17 days), adolescent(45 days) and adult(150 days) rats occurred pentylentetrazole induced status epilepticus(SE). After SE adolescent and adult rats underwent open field test and Morris water maze test. After behavioral tests we performed to immature, adolescent and mature rats histological investigation to assess neuronal cell damage (caspase and calpain activity) and amount of GABA A alpha 1 receptor and compared with control groups.

Results: There are no statistically significant differences between control and experimental groups in behavioral tests in early stage after SE. In adult rats observed calpain mediated neuronal damage with necrotic morphology after SE, but in adolescent and pups rats not observed. In rat pups(17 days) observed caspase mediated neuronal damage with apoptotic morphology after SE. In the three experimental groups the amount of GABA A Alpha 1 receptor has decreased compared with control groups. The decrease of amount of GABA A alpha 1 receptor is most highly in adult experimental group. The amount of GABA A alpha 1 receptor in hippocampus decreased to level of higher than in cortex.

Conclusion: This study show that there is no negative impact on learning and behavioral functions in early stage after PTZ-induced SE, but histologically lead to necrosis dominant calpain and caspase mediated neuronal damage., calpain-mediated cell necrosis is seen particularly in the adult group and caspase-dependent apoptotic morphology observed in immature rats. The decreased of GABA A alpha 1 receptor is most higher in the adults. Our study support that status epilepticus induced cell damage is more pronounced with increasing age, and calpain-mediated cell damage that can clearly be observed in the adult group. To understand the long term effect of SE-

dependent neuronal damage on cognition and behavior we need to long-term follow-up study.

Key words: Memory, calpain, caspase, mature, GABA receptor, status epilepticus, immature

KISALTMALAR

AIF	: Apoptosis-inducing factor
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BDZ	: Benzodiazepin
CA	: Cornu ammonis
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DZP	: Diazepam
GABA	: Gamma-amino butirik asit
ILAE	: International League Against Epilepsy
KCC2	: Klor Ko transporter
NMDA	: N metil D aspartat
PTZ	: Pentilentetrazol
RNA	: Ribonükleik asit
SE	: Status epileptikus
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi insanlık tarihinin ilk zamanlarından beri var olan bir durum olup hala sık karşılaşılan ve her yaştaki bireyi etkileyebilen nörolojik bir hastalıktır. Günümüzde dünya çapında yaklaşık 50 milyon insan epilepsi hastalığına sahiptir (1).

Epilepsi nöbeti "beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerin olması" şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Nöbet bir semptomdur. Epilepsi ise nöbetlerin tekrar etmeye eğilim gösterdiği kronik bir durumdur. Pratik olarak ikiden fazla nöbetin ortaya çıkmasından sonra tanısı konulabilir. Epileptik bir nöbetin 30 dakikadan fazla sürmesi ya da aralarda bilincin açılmadığı 30 dakikadan fazla süren aralıklı nöbetler varlığında status epileptikustan(SE) bahsedilir. Status epileptikus yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili nörolojik bir acildir.

Status epileptikus tipindeki nöbetler hafıza, öğrenme ve davranışta bozukluklara yol açabilmektedir. Status epileptikusun hayvan modellerinde gözlenen birçok anatomik ve fizyolojik değişkenlik, insanlarda meydana gelen SE ile benzer özellikler gösterdiği için SE'nin hayvan modellerinde SE sonrası hafıza, öğrenme, davranış ve nöronal hücre ölümü, hücre hasarı mekanizması değerlendirilebilir (3,4).

İmmatür beyin, matür beyinden nöbetlerin gelişimi ve yayılımı, EEG özelliği, davranışsal özellikler ve yine nöbetlerin neden olduğu sonuçlar bakımından farklılıklar gösterir (5,6). Hayvan deneyleri immatür beynin, matür beyinlere nazaran nöbet

eğiliminin daha fazla olduğunu göstermektedir (7,8). Burada muhtemel sebep olarak inhibitör ve eksitator yapılar arasındaki dengenin olması gereken seviyeye ulaşamaması gösterilmektedir (9,10).

Neonatal dönemde geçirilen nöbetlerin daha yıkıcı olduğuna dair klinik gözlemlerin varlığına rağmen, bazı hayvan çalışmalarında immatür beynin uzamış nöbetlere bağlı uzun dönem yan etkilerine matür beyine oranla daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yine birkaç çalışmada immatür ratlarda, matür ratlara oranla tek bir uzamış nöbet sonrası daha az hücre kaybı ve daha az oranda hafıza, öğrenme ve davranış bozukluğu geliştiği gözlenmiştir (8,11,12). Uzamış nöbetlerin beyine zarar vermesi herhangi bir yaş diliminde görülsede, beyin hasarının kapsamı yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İmmatür beyin, matür beyine nazaran nöbetlere daha duyarlı olmasına rağmen uzamış nöbetler sonrasında matür beyine nazaran immatür beyinde daha az oranda histolojik hasar ve kognisyon bozukluğu meydana gelmektedir. Çocuklukta geçirilen SE sonrası prognoz, erişkin dönemde geçirilen SE sonrası prognoza göre daha iyi olması, hayvan deneyi çalışmalarında konvulzan ajanlar ile oluşturulan SE sonrası immatür beyinlerde daha az histolojik hasar ve daha az davranışsal bozukluk gözlenmesi, immatür beynin matür beyine oranla daha az beyin hasarına duyarlı olduğunu göstermektedir (5).

Çalışmamızda SE sonrası immatür ve matür ratlarda gözlenen değişiklikler hem davranış, öğrenme ve bellek bozukluğunu hem de hücrel hasar mekanizmasının immünohistokimyasal olarak gösterilmesinin yanı sıra ana inhibitör nörotransmitter olan Gamma-amino butirik asit(GABA)'nın subüniti GABA A alfa 1 sayısındaki değişiklikler araştırıldı. Matür ve immatür ratlarda GABA inhibitörü olan pentilentetrazol (PTZ) ile SE oluşturuldu. Status epileptikus oluşturulan deney grubundaki matür ve immatür ratlar yine matür ve immatür ratlardan oluşan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Hafıza, öğrenme ve davranış parametrelerini ölçen Morris su labirenti ve açık alan testinden oluşan nörofizyolojik testler uygulandı. Nörofizyolojik testlerin ardından nöronal hücre hasarı, hücre ölüm mekanizması ve inhibitör bir nörotransmitter olan GABA A alfa 1 miktar tayinini içeren histolojik incelemeler yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİLEPSİ

Epilepsi nöbeti "beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici kendini sınırlayan bulgu ve belirtiler" olarak tanımlanmıştır (2). Nöbet bir semptomdur, epilepsi ise nöbetlerin tekrar etme eğilimi gösterdiği kronik bir durumdur. Pratik olarak tekrarlayıcı (iki ya da daha fazla) ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur. Bir günde ortaya çıkan birden fazla nöbet tek nöbet olarak değerlendirilir, status epileptikus tek nöbet olarak değerlendirilir. Febril konvülziyonlar ve yenidoğan nöbetleri bu tanıma dahil değildir. Tek ya da izole nöbetler; 24 saatlik bir sürede tekrarlayan bir ya da daha fazla epilepsi nöbeti olarak tanımlanmıştır. Aktif epilepsi terimi, son beş yıl içerisinde tedavi alıp almamaya bakılmaksızın en az bir nöbet geçiren hastalar için kullanılmaktadır. Son beş yıl içerisinde tedavisiz ya da tedavi altında nöbetsiz olan hastalar için remisyonda epilepsi terimi uygun görülmektedir (13).

2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi

Tarihsel veriler bir hastalık belirtisi olarak epileptik fenomenlerin ve özellikle de büyük nöbetin oldukça eski dönemlerden beri, çeşitli toplumlarca fark edildiğini göstermektedir. Günümüzde kullandığımız epilepsi sözcüğü eski Yunancada "yakalamak, kavramak" anlamına gelen "épilepsia" eyleminden türetilmiştir ve yalın anlamı "yakalama, tutma" demektir. Tarih boyunca epileptik nöbetleri ifade etmek için farklı toplumlar ve değişik zamanlarda çok sayıda sözcük kullanılmıştır. Bu terimler genellikle büyük nöbetlerin özelliklerine ve mistik açıklamalarına gönderi

yaparlar. Günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullandığımız sar'a" sözcüğü Arapça kökenlidir ve "yere serme" anlamına gelmektedir. Türklerin tarihte epilepsiyi tanımlamakta kullandıkları yazılı ilk sözcük " talgan" ya da "talgan ig" olup Kaşgarlı Mahmud'un XI. Yüzyılda yazdığı Divanü Lügat-it Türk adlı açıklamalı sözlüğünde sar'a karşılığı verilmektedir (14).

2.1.2 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayırımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Ancak epilepsi epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Epilepsi prevalans ve insidans değerleri öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığı daha yüksek bulunmaktadır (15). Bu anlaşılabilir bir bulgudur. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık ile ilgili altyapı yetersizlikleri semptomatik özellikle perinatal sebeplere bağlı olarak epilepsi oranlarının artmasına yol açmaktadır (16).

Gelişmiş ülkelerde genellikle insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmektedir (15). Çok farklı sonuçlar olmasına rağmen gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansı 6/1000 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelere bu ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir (16).

2.1.3 Epilepsilerde Sınıflandırma

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaşma Topluluğu ("International League Against Epilepsy"- ILAE) sınıflama komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması, tüm dünyada genel kabul görmüş ve nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşumunu sağlamıştır (17,18). Ancak günümüzde nöbet fenomeninin anatomik temellerinin anlaşılması video EEG'nin yaygın kullanımı ve cerrahi öncesi yapılan sofistike araştırmalarla sağlanan ilerleme

sayesinde oldukça gelişmiştir ve zaman içerisinde 1981’de önerilen klinik ve elektrografik sınıflaması bu yeni bilgi birikimi sonucunda yetersiz hale gelmiştir. 1998’de Lüders ve ark. tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması (Semiological Seizure Classification, SSC) bu boşluğu doldurmaya yöneliktir (19). ILAE tarafından böyle bir sınıflamanın gerekliliği kabul edilmekle birlikte yaygın kullanımı için kesin bir uzlaş sağlanamamıştır. Son olarak 2010 yılında Uluslararası Epilepsi Topluluğunun (“International League Against Epilepsy”- ILAE) sınıflandırma, terminoloji ve kavramlarda yeni önerileri yayınlanmıştır (20).

Tablo 1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981

I-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1-Motor semptomlu a)Fokal motor b)Yayılan fokal motor c)Versif d)Postural e)Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)	2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu a)Somatosensoryel b)Görsel c)İşitsel d)Olfaktor e)Gustatuvar f)Vertigo hissi
3-Otonomik semptomlu	4-Psişik semptomlu a)Disfazik b)Dismnezik (ör:déja-vu) c>Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması) d)Afektif (korku, öfke vb) e>İlüzyonlar (ör:makropsi) f) Halüsinasyonlar (ör:müzik parçaları)

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu a)Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu b)Otomatizmlerle giden	2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Otomatizmlerle giden
--	--

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

- 1-Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi
- 2-Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi
- 3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II-Jeneralize nöbetler (konvülfik veya non-konvülfik)

A.1-Absans nöbetleri a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Hafif klonik komponentli c)Atonik komponentli d)Tonik komponentli e)Otomatizmliler f)Otonomik komponentli	2-Atipik absans a)Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan b)Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B.Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)	C.Klonik nöbetler
D.Tonik nöbetler	E.Tonik-klonik nöbetler
F.Atonik nöbetler (astatik)	

III-Sınıflandırmayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi)

Tablo 2. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal,parsiyel) epilepsiler ve sendromlar 1.1. İdyopatik (yaş bağı başlangıç) *Santrot temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi *Oksipital paroksizmliler çocukluk çağı epilepsisi *Primer okuma epilepsisi 1.2. Semptomatik *Temporal lob epilepsisi *Frontal lob epilepsisi *Parietal lob epilepsisi *Oksipital lob epilepsisi *Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası *Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar 1.3. Kriptojenik
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar 2.1. İdyopatik (yaş bağı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır) *Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları *Selim yenidoğan konvülsiyonları *Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi *Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) *Jüvenil absans epilepsisi *Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) *Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi *Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler *Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre) *West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) *Lennox-Gastaut sendromu *Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi *Miyoklonik absanslı epilepsi 2.3. Semptomatik 2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili *Erken miyoklonik ensefalopati *(Suppression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati *Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 2.3.2. Spesifik sendromlar
III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler 3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler *Yenidoğan konvülsiyonları

*Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

*Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi

*Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

*Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırdedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)

IV. Özel (özgün) sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

*Febril konvülsiyonlar *İzole nöbet veya izole status epileptikus *Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Tablo 3. Semiyolojik nöbet sınıflaması (SSC)

1-Aura	4- Motor nöbet (a)	5-Özel Nöbetler
• Somatosensoryel aura (a)	• Basit motor nöbet (a)	• Atonik nöbet (a)
• İşitsel aura (a)	-Myoklonik nöbet (a)	• Hipomotor nöbet (b)
• Koku aurası	-Epileptik spazm (a)	• Negatif myoklonik nöbet (a)
• Görsel aura (a)	-Tonik-klonik nöbet	• Astatiknöbet
• Gustatuar aura	-Tonik nöbet (a)	• Akinetik nöbet (a)
• Otonomik aura (a)	-Klonik nöbet (a)	• Afazik nöbet (b)
• Abdominal aura	-Versif nöbet (a)	6-Paroksizmal olay
• Psişik aura	• Kompleks motor nöbet (b)	(a) Sol/ sağ/ aksiyal/ jeneralize/
2-Otonom bulgulu nöbet (a)	- Hipermotor nöbet (b)	bilateral asimetrık
3- Dialeptik nöbet (b)	-Otomotor nöbet (b)	(b) Sol hemisfer/ sağ hemisfer
• Tipik dialeptik nöbet	-Jelastik nöbet	

2.1.4. Epilepsi Etyolojisi

Halen epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekte, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları var olan antikonvülzan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır. İnsanlarda antiepileptik tedavi için hedefleri saptamak oldukça güçtür. Epileptogenez kavramını anlamak, moleküler hedefleri saptayabilmek tedavide esas olacaktır. İnsanlarda epileptogenez çalışmaları çok güç ve etik olmadığından epileptogenezin hayvan modelleri bilimsel ilerleme için çok gereklidir (21).

Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıtlandığı, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması olarak ifade edilir (21).

Epileptogenez bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücresel ve moleküler değişikliklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesi olarak

tariflenebilir. Halen epileptogenezin moleküler mekanizmalarının etyoloji ile ilişkisi, epileptogenez sırasında nöronal ağdaki değişiklik spektrumunun farklı klinik etyolojiler sonucu aynı olup olmadığı, epileptogenezin benzer olup olmadığı gibi önemli sorulara yanıt aranmaktadır (22).

Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik ve semptomatik/kriptojenik epilepsiler için farklıdır. İdiopatik epilepsilerde daha çok serebral maturasyonun erken evrelerinde oluşan genetik bir defekt sorumlu tutulurken semptomatik epilepsiler için saptanan ya da saptanamayan yapısal bir lezyonun varlığı kabul edilir (22).

2.2 STATUS EPİLEPTİKUS

Status Epileptikus tanımı uzamış nöbet aktivitesi şeklinde yapılabilir. Status epileptikus 30 dakika veya daha uzun süreli nöbet aktivitesi veya arasında bilincin açılmadığı iki veya daha fazla ardışık nöbet olarak tanımlanır (23). Uzamış ve tekrarlayan nöbet aktivitesi nöron hasarına yol açar. Operasyonel olarak klinik uygulamada nöbetin 5-10 dakika sürmesi SE tanısı ve tedavisine başlamak için yeterli görülmektedir çünkü bu kadar süre devam eden nöbetler büyük oranda SE'ye dönüşmektedir. SE'ta klinik görünüm, nöbetlerde olduğu gibi çok farklılıklar gösterir. Çeşitli SE sınıflandırmaları önerilmiştir. Pratik bir bakış açısıyla SE konvulzif ve non-konvulzif olarak ikiye ayrılır. Konvulzif SE, non-konvulzif SE'ye göre çok daha sıktır ve kolayca tanı konur. Konvulzif SE, diğer jeneralize nöbetler gibi ya primer jeneralize nöbetlerle karakterizedir ya da bir epileptojenik beyin bölgesinden kaynaklanan sekonder jeneralize tiptedir. Jeneralize konvulzif SE bir tıbbi acildir. Bu nedenle serebral hasarın gelişmesini bir an önce engellemek veya en aza indirmek için hızlı hareket etmek gerekir (24-26).

2.2.1 Status Epileptikus Epidemiyolojisi

Status epileptikus insidansının ABD'de 100.000'de 18 olduğu tahmin edilmektedir. Status epileptikus her yaş grubunda görülmekle birlikte en sık süt çocuğu, küçük çocuklar ve yaşlılarda rastlanılmaktadır. Epilepsi hastalarının %10 ile %20'si yaşamlarının bir döneminde SE geçirirler.

Status epileptikus geçiren hastaların nöbet remisyonuna girmesi daha az beklenir (24-26). Status epileptikusa bağlı mortalite doğrudan SE'tan ziyade etyoloji ile ilişkilidir ve mortalite %20-25 olarak bildirilmiştir (27).

2.2.2 Status Epileptikus Etiyolojisi

İki grupta etyolojiyi inceleyebiliriz. Status epileptikus nedeni olarak yeni bir santral sinir sistemi(SSS) hasarı olmayan grup (statik) ve akut SSS hasarına bağlı olanlar olarak ayırt edilir. Üçte biri idiopatiktir. Status epileptikusun üçte ikisi akut presipite edici faktörlere bağlıdır: sistemik, metabolik bozukluklar, alkol ve ilaç kötü kullanımı, hipoksi, kafa travması, enfeksiyon, inme veya tümöre bağlı serebral lezyonlar.

Tablo 4. Status epileptikus etyolojisi

Grup 1
- Epilepsisi olan hastalarda nöbetlerin tekrarlaması
- Alkol veya ilaç bağımlılığı
- İlaçların ani kesilmesi
- Çeşitli veya belirsiz nedenler
Grup 2
- Metabolik anormallikler: hiponatremi, hipokalsemi, üremi, hipoglisemi, ilaç intoksikasyonu
- Akut serebrovasküler olay
- Santral sinir sistemi neoplazmi
- Akut travma
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları

2.2.3 Status Epileptikus Fizyopatolojisi

Son 20 yıl içerisinde SE konusunda, birçok gelişmeler olmakla birlikte SE patofizyolojisini anlamamıza yönelik gelişmeler sınırlı kalmıştır. Statusu başlatan nörofizyolojik olaylar silsilesinin izole nöbetleri başlatan hadiselerden farklı olmadığı genel kabul görmektedir. Nöbetlerin başlamasının eksitatuvar ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşması muhtemeldir. Bu durum

anormal nöral impulsların ortaya çıkmasına neden olur. Epileptogenezde eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması ile ilgili hipotez GABAerjik fonksiyonların azaldığı şeklindedir. GABA inhibitör nörotransmitter maddeler içinde en önemlisidir ve nöbeti sonlandırmada anahtar rol oynar. Epileptik insan ve hayvanlarda GABAerjik nörotransmisyonun blokajı, artmış eksitasyonun yolunu açar. Glutamaterjik mekanizmaların rolüne gelince, bunlardan NMDA reseptörleri eksitotoksisite gelişiminde en çok suçlanan reseptörler olup, bunların uyarılması ile hücre içine kalsiyum girişine neden olur. Nöron içine aşırı kalsiyum girişi hücre ölümü ile sonuçlanır. Aynı bulgular nöbetler ve SE için de geçerlidir. Dentat granül hücreler üzerindeki GABA A reseptörlerinin elektrofizyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar burada, nöbetlerin süresi uzadıkça, reseptörlerin diazepama(DZP) duyarlılığında belirgin bir değişim gözlenmesi şeklindedir. Bu durum nöronal plastisitenin SE’da da geçerli olduğunu düşündürmektedir (28). GABA A reseptörleri, statusun süresi uzadıkça DZP’a duyarlılıkta önemli bir değişiklik gösterirler. Çalışmalar benzodiazepinlerin(BDZ) ve barbitüratların azalan etkisinin tam tersi olarak ketamin gibi NMDA antagonistlerinin daha etkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu da SE’da GABAerjik inhibisyonun giderek bozulması ile ilişkili gözükmektedir. SE ne kadar uzun sürerse kontrolü o kadar güçtür gerçeği, birbirini izleyen bozukluklar silsilesinin gelişmesi ile ilgili gözükmektedir (29).

Bunlar içinde GABAerjik inhibisyonun bozulması ve NMDA reseptör üzerinden yönlendirilen uyarılmanın serbest kalması sayılabilir. Bu gözlemler birlikte değerlendirildiğinde, nöral ağlarda süregiden nöbet aktivitesinin moleküler ve hücresel düzeyde “plastik” olduğunu kuvvetle telkin etmektedir (29).

2.3 EPİLEPTİK NÖBETLER VE NÖRONAL HASAR

Epileptik nöbetler nöronlardaki hipersenkron aktivitenin yol açtığı geçici fizyolojik disfonksiyonlara yol açarlar. Epilepsinin etyolojisi çoğunlukla tam olarak bilinmez ve kriptojenik ya da idiopatik olarak adlandırılır. Tümör, malformasyon gibi patolojik bir duruma bağlı olarak geliştirse semptomatik olarak adlandırılır. En az 40 çeşit epilepsi sendromu tanımlanmasına rağmen, epilepsi genel olarak jeneralize ve fokal(parsiyel) olmak üzere iki ana başlıkta incelenir. Temporal lob epilepsisi erişkinlerde en sık görülen ve nöbetlerin inatçı bir şekilde devam ettiği epilepsi türüdür. Temporal lob

epilepsili hastaların üçte birinde nöbetler antiepileptik ajanlara dirençlidir. Epilepsi ve beyin hasarı arasındaki bağlantı eskiden beri bilinmekte olup klinik-nöropatolojik korelasyon göstermektedir. İlaça dirençli epilepsi hastaların yaklaşık %70'inde temporal lob patolojisi mevcuttur. Deneysel modeller ve klinik çalışmalar uzamış nöbetlerin ya da SE'un beyinde uzun vadede nöronal hücre ölümüne yol açabileceğini göstermiştir. Hücre kaybı diğer limbik alanlarda,

serebellumda, serebral kortekste yaygın bir şekilde görülebilmesine rağmen en sıklıkla hipokampusun ammon boynuzunda izlenmiştir (30).

Klinik pratikte epilepsinin sonuçlarını ve sebep olan durumları birbirinden ayırt etmek zordur fakat nöbetlerin tetiklediği nöronal hasarların moleküler yollarının mekanizmalarını tanımlamak dikkate alınması gereken bir durumdur. Çünkü bu mekanizmaların daha anlaşılır hale gelmesi epilepsideki hasarı ve kognitif yıkımı sadece azaltmakla kalmayıp aynı zamanda beyin hasarından sonra meydana gelen epileptogenezi etkileyecektir (30).

2.3.1 Apoptoz

İnme ya da SE gibi beyin hasarına ikincil olarak gelişen nöronal hasar ve nöronal ölüm ile ilgili mekanizmalar; programlı hücre ölümünün bir parçası olan apoptoz ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (31). Apoptoz çok hücreli organizmaların normal gelişim sürecindeki hücre ölümünde fizyolojik bir süreçtir (32). Elektron mikroskobu eşliğinde yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda apoptoz, bazı tetikleyici durumlar sonrasında büyüme faktörü aktivasyonunun azalmasıyla beraber hücrede meydana gelen iyi tanımlanmış tipik morfolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. İyi tanımlanmış ana özellikler ise; kromatin ipliklerin bir araya toplanması, hücre içi organel bütünlüğünün korunması ve apoptik cisimcik adı verilen zarla çevrili hücre içeriğinin oluşması şeklinde sayılabilir. Apoptoz düzenli bir moleküler kaskad eşliğinde gerçekleştirilir. Tipik olarak enerji bağımlıdır ve yeni gen transkripsiyonu gerektirir. Apoptozun caspase ve Bcl-2 olmak üzere iki majör gen düzenleyici ailesi vardır (33).

Caspase-3 nöbetlerin tetiklediği nöronal hasar ve nöronal hücre ölümünde apoptoz düzenleyicileri arasında en çok çalışılan belirleyicidir. Epileptik nöbetlerden sonra hipokampusta ve ekstrapokampal alanlarda caspase 3'e ait mRNA ve protein sentezi

indüklenmektedir (34,35). Birçok çalışmada nöbet sonrası caspase 3 aktivitesinde artış gösteren bulguların yanı sıra bazı çalışmalarda ise nöbetlerden sonra caspase 3 aktivitesinde artış gösterilememiştir (36,37). Yapılan çalışmalarda apoptotik yolağın aktivitesi, SE gibi nöronal hücre hasarını tetikleyen durumların akut döneminden sonraki epileptogenez sürecinde de devam ettiği gözlenmiştir. Caspase 3 ve caspase 6'nın aktivitesinin belirgin olduğu, özellikle caspase 3'ün

nöronal hasar başlangıcından itibaren bir hafta sonrasına kadar aktif rol oynadığı gözlenmiştir (38,39).

2.3.2 Nekroz

"Nekrotik hücre ölümü" ya da "nekroz" morfolojik olarak hücre hacminin artması, organellerin şişmesi ve plazma membranının yırtılması ve sonrasında hücre içi içeriğinin kaybı ile karakterizedir. Uzun zamandır nekroz; hücre ölümünün sadece kontrolsüz bir formu olarak tanımlanmıştır fakat son yıllarda bu durumun böyle olmadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Nekrotik hücre ölümünün gerçekleşmesi bir takım katabolik mekanizmalar ve sinyal ileti yollarında ince bir şekilde düzenlenme sonucunda meydana gelebileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır. Bu tanımlama konusunda net bir görüş birliği sağlanamamasına rağmen bazı yazarlar " nekroptozis " tanımını daha uygun görmektedirler. Biyokimyasal anlamda nekroptozis kontrolsüz rastgele hücre ölümü ile programlı hücre ölümü arasında bir spektrum olarak tanımlanmaktadır (40,41).

Bazı mediyatörler, organeller ve hücresel süreçler nekrotik hücre ölümünde rol almaktadır fakat bunların birbirleriyle nasıl bir düzen ve ilişkide oldukları hala net olarak anlaşılamamıştır. Nekroza yol açan maddeler hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yine de bu tanımlama eşlenmemiş reaktif oksijen materyalleri, nitrotoksiste, oksidatif stres, lizozomal değişiklikler ve mitokondriyal mebran geçirgenliği gibi mitokondriyal değişiklikleri içermektedir. Bunların varlığında sitozolik kalsiyum konsantrasyonu artmakta olup mitokondriyal aşırı yüklenmeye bağlı calpain ve katepsinler gibi non-caspase proteazların aktivasyonuna yol açmaktadır (42,43). Tamamında olmasada genel olarak nekrotik hücre ölümünün çoğu örneğinde esas rolde serin/treonin kinaz olduğu ortaya konmuştur (44).

Nöbetlerin nöronal hücre ölümünü tetiklediği sayısız çalışmalarla ortaya konmuş olmasına rağmen bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Erişkin beyinde nekroz nöronal ölümün dominant formudur. SE modellerinde apoptoz immatür nöronlarda ana ölüm mekanizması iken nekroz matür nöronlarda ana ölüm mekanizması olarak göze çarpmaktadır. Bu durum maturasyon derecesinin nöbetlerle tetiklenen hücre ölümünün tipini belirlemede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Klasik bir bakışla nekrozun pasif bir süreç olup sistematik şekilde hücre ölüm mekanizmasını gerektirmediğine inanılır. Bu nedenle SE'un deneysel modelleri bize nekrozun bazı aktif formlarının olup olmayacağı konusunda yol gösterecektir (45-47).

SE'un birkaç hayvan deneyi modellerinde erişkin rat beyinde nekrozun; nöronal ölümün dominant formu olduğu gösterilmiştir. Kainik asitin sistemik uygulanması ya da lityum-pilokarpin uygulanarak oluşturulan SE modelinde erişkin ratlarda nekrozun hipokampus, amigdala, entorinal, priform ve frontal korteks gibi beynin farklı alanlarında 24. saat ve 7. günler arasındaki sürede izlendiğini gözlenmiştir (45-47).

Erişkin beyinde nöbetlere bağlı nöronal ölümün esas şekli nekroz iken apoptotik morfolojiler birkaç SE modelinde tanımlanmıştır. Bu nedenle apoptotik mekanizmaların rolü ihmal edilemez (48-50). İmmatür beyinde de epileptik nöbetlerin nöronal hasarı tetiklediği bilinmektedir (51-55). Status epileptikus sonrası immatür beyinde hem apoptotik hem de nekrotik morfolojiler ışık ve elektron mikroskopisi altında tespit edilmişlerdir. 14 günlük ratlarda Apoptoz özellikle hipokampusun dentat girus iç granüler hücrelerde izlenmiştir (51,56). Aynı ratlarda SE'un indüklediği nöronal hasar hipokampusun CA1 piramidal hücre tabakasında yaygın bir şekilde izlenmiştir. Status epileptikustan 24 saat sonra CA1'deki 50 hücrenin 47sinde nekrotik morfoloji saptanmış. 72 saat sonra ise 50 hücrenin tamamında nekrotik morfolojiye rastlanmıştır. Bu veriler; immatür beyinde SE sonrası nöronal hücre hasarının esas şeklinin "nekroz" olduğunu desteklemektedir (57-59).

Deneysel SE modellerinde nekrotik morfolojideki nöronlar; Bax immünreaktivitesi, caspase ekspresyonu ya da caspase bağımsız programlı hücre ölümü sergilemişlerdir (57-59). İlginç olarak temporal lob epilepsili hastalarda hasarlı nöronlarda caspase 3 nükleer ekspresyonu ve Apoptosis-inducing Factor (AIF)'in nükleer translokasyonu izlenmiştir

(60). Bu durum "apoptotik faktörler nekrotik sürece aktif olarak dahil mi?" ya da "bu faktörlerin ekspresyonu yeni bir ölüm mekanizmasına mı işaret ediyor" sorularını akla getirmektedir. Bazı deneysel modellerde caspase inhibitörleriyle nöronal nekrotik sürecin azaltılması, apoptotik faktörlerin nöronal nekrotik süreçte aktif rol oynadığını göstermektedir (56,61-63).

Apoptotik nöronal ölüm, programlı hücre ölümü sürecinde rol alan hücresel programların işe karıştığı aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Sistein proteaz ailesinin üyesi olan caspase'ların sürece dahil olduğu ve genel olarak ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yolağın olduğu bir süreçtir (64). Ekstrinsik yolağın aktif olduğunda ilk basamak Tümör nekroz faktör(TNF) ailesinin ekstrasellüler hücre ölüm reseptörlerinin aktivasyonudur. Tümör nekroz faktör aktive olunca sırasıyla caspase 8'i ve sonrasında caspase 3'ü aktif hale getirmektedir. Caspase 'lar proteolitik etkiyle hücreleri öldürüp, DNA'sını parçalamaktadır. DNA tamir enzimlerini inaktif hale getirmektedirler ve böylece hücrenin iskelet yapısı bozulmaktadır. İntrinsik yolda ise mitokondriler sitokrom c'yi sitozole salarak önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak bu yolda önce caspase 9 sonra da caspase 3 aktif hale gelmektedir (65). Bütün bu çalışmalardan çıkan sonuçlar; bu süreçlerin sadece apoptotik bir süreç olmayıp nekrotik şekilde gerçekleşen nöronal ölümün bir parçası olduğudur (61,63).

İmmatür ratlarda yapılan bazı SE modellerinde hipokampusun CA1 bölgesinde önce caspase 8 ve ardından caspase 3 aktivasyonu izlenmiş, immünohistokimyasal çalışmalarda bu bölgedeki caspase 3 immünreaktivitesindeki nöronlar nekrotik morfoloji sergilemiştir, bu sonuç caspase 3 aktivasyonunun ayrı bir hücre hasarı kavramı değil de nekrotik süreçte eşlik eden bir durum olduğuna işaret etmektedir. Tüm bu bilgiler dolaylı olarak "programlı nekroz" şeklinde adlandırabileceğimiz beyin hasarı modelini ortaya çıkarmaktadır. Erişkin ratlarda kainik asitle oluşturulan SE modelinde iki tip piramidal hücre ölümü izlenmiştir. CA1 bölgesinde erken dönemde nekroz ve sonraki dönemde caspase 3 bağımlı hücre ölümü izlenmiştir. Caspase 3 aktivasyonu izlenmesine rağmen 1. , 3. ve 7. günlerde apoptotik morfolojiye hiç rastlanılmamıştır (47). Yine bu çalışmadan da anlaşılabileceği üzere CA1 bölgesinde nöronal ölümün apoptoz değil de nekrotik yolla gerçekleştiği ortaya çıkmaktadır.

Erişkinlere nazaran, immatür beyinde hasar sonrası apoptoz meydana gelmesi daha olasıdır (66). Bunun gerekçesi yaş bağımlı apoptotik ölüm faktörlerinin az miktarda olmasıyla açıklanabilir (67,68). Yavru ratlarda lityum-pilokarpin ile oluşturulan SE modelinde aynı tip nöbetler iki farklı caspase yolağının iki farklı ölüm biçimine yol açtığı görülmüş. Ekstrinsik yolak CA1 bölgesinde nekroza yol açarken intrinsik yolakta caspase 3 ve 9 aktivasyonu Dentat girusta apoptoza yol açtığı gözlenmiştir. Bu sonucun olası bir açıklaması bu iki nöronal yapının maturasyon derecelerinin farklı olmasıyla izah edilebilir. Yine bu çalışmada dentat girustaki aktif caspase 3 immünreaktivitesi gösteren hücreler immatür özelliklere sahipti. Bu hücreler immatür nöron belirteci olan doublekortin ifade ediyorlardı. İmmatür dentat girus hücreleri apoptoz aracılığıyla nöronal hasar ve ölüme, CA1 bölgesindeki hücrelere nazaran daha duyarlıdır. CA1 piramidal hücreler daha erken dönemde maturasyon sergilemektedir. Bu bulgular ışığında hücre maturasyonunun derecesi hücre ölüm şekliyle ilişkili olabileceği söylenebilir (69-71).

2.4. STATUS EPİLEPTİKUS VE HİPOKAMPAL GABA A RESEPTÖRLERİ

Status epileptikusun kısa nöbetlerden farklı ve uzun süreli olmasının altında yatan temel mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. Ancak birkaç genel bakışta SE'un patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır; hipokampus SE süresince sürekli aktif halde bulunmaktadır. Hipokampusta GABA aracılı inhibitör sistemin baskılanması SE'un ortaya çıkışında kritik bir öneme sahiptir. Glutamaterjik eksitator sinaptik transmisyon SE'un devamında önemli rol oynamaktadır (72).

Gabaerjik inhibisyonun azalması SE gelişmesine yatkınlık sağlar, GABA inhibisyonundaki artış ise SE'ı baskılamaktadır. Barbitürat ve BDZ'ler SE tedavisinde kullanılmakta olup etkilerini esas olarak GABA A reseptörleri üzerinden gösterirler. Ancak nöbet süresi uzadıkça hastalar BDZ'lere dirençli hale gelirler, sonrasında da barbitüratlar çoğu zaman bu tip dirençli SE'ta kullanılmaktadırlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlara göre GABA A reseptörlerinin farklı izoformları olup bunlar BDZ'lere farklı duyarlılıktadırlar. Barbitüratlara ise aynı duyarlılıktadırlar. İki grup ilacın etkilerinin farklı olmasının altında yatan neden bununla açıklanabilir. Ayrıca GABA A'nın ratlarda SE esnasında hızlı bir şekilde fonksiyonel plastisite

gösterdiği gözlenmiştir. Status epileptikus boyunca nöbetleri sonlandırmada benzodiazepinlerin potensi azalmaktadır (72).

Hayvanlarda SE seyri boyunca diazepama olan duyarlılığın azalmasına hipokampusun dentat girusundaki granüler hücrelerde GABA A reseptörlerinin fonksiyonel özelliklerinin değişimi eşlik etmektedir. Dentat granüler hücrelerdeki GABA A reseptörleri SE boyunca diazepama azalmış duyarlılık eğilimi sergilemektedirler. GABA A reseptörleri SE sırasında birçok antiepileptik ilacın etki ettiği alandır. Bu bilgiler altında hipokampustaki GABA A reseptörlerinin SE esnasında özellik ve fonksiyonlarının değişkenlik gösterdiği düşünülebilir. Bu nedenle GABA A reseptörlerinin fonksiyonel özelliklerini ve SE'un bu reseptörlerin özelliklerini nasıl etkilediğini anlayabilmek aynı zamanda SE'un patogenezi ve tedavisini ortaya koymaya yardımcı olur (72).

GABA SSS'nin majör inhibitör nörotransmitteridir. GABAerjik nöronlardan salınır ve GABA A GABA B GABA C olmak üzere alt tipleri vardır. GABA A reseptörleri SSS'deki hızlı inhibisyonu sağlamada ana role sahiptir. GABA A reseptörlerinin 6 alt sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar α , β , γ , δ , ϵ , π olarak adlandırılmıştır (72).

GABA A'nın farmakolojik özellikleri subunit subtiplerinin kompozisyonlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Benzodiazepinlere olan duyarlılık; alfa subtipinin beta ve gamma subtipiyle olan farklı kombinasyonlarına bağlı olarak değişmektedir (72).

GABA A'nın majör parçaları $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ olup $\alpha 1$ subtipinin doğum sırasında immünreaktivitesi düşüktür ve beyinde sınırlı birkaç alanda bulunmaktadır. Doğumdan sonraki ilk haftalarda miktarı dramatik olarak artar. Buna zıt olarak $\alpha 2$ subtipinin immünreaktivitesi doğum esnasında belirgindir ve beyinde geniş bir alanda yaygın olarak bulunur. Bu veriler GABA A reseptörlerinin postnatal dönemdeki gelişim sürecinde subtiplerinin kompozisyonlarının ve miktarının değiştiğini ve GABA A reseptörlerinin immatür ve matür rat beyinlerinde farklı moleküler yapıya sahip olduklarını göstermektedir (73).

Status epileptikus rat hipokampusundaki GABA A reseptör subtiplerinin normal gelişim sürecindeki ekspresyonunu kısıtlamaktadır. Subtiplerin ekspresyonundaki normal

gelişimsel değışikliğin olmaması durumunda ise (özellikle $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ subtiplerinin arasındaki değışim ilişkisi) uzun vadede bir takım sonuçlara yol açmaktadır. Bunlardan birisi inhibitör sinaptik transmisyon maturasyonunun bozulmasıdır. $\alpha 1$ subtipinin ekspresyonu inhibitör sinapsların dayanıklılığı ile ilgili rol üstlenmiş olup $\alpha 1$ subunit miktarının azalması dendritik sinapsların gelişiminde bozulmaya yol açmaktadır. Buna zıt olarak ise inhibitör sistemin sağlıklı bir şekilde çalışması için $\alpha 2$ subtipinin ekspresyonunda azalma olması gerekmektedir (74).

Status epileptikus gibi eksitasyon durumları $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ subtiplerinin fizyolojik değışikliğini engellemektedir. Bu durum değışik reseptör fenotiplerinin dolayısıyla da değışmiş farmakolojik profillerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (74).

2.5. ÖĞRENME VE BELLEK

2.5.1 Öğrenme ve Öğrenme Tipleri

Öğrenme, insanın doğduğu günden ölünceye kadar devam eden, gelişim düzeyine ve bireysel özelliklerine göre gerçekleşen kapsamlı ve karmaşık süreçler zinciridir. Bilişsel gelişim bebeklikten yetişkinliğe kadar bireyin çevreyi, dünyayı anlama ve düşünme yollarının daha kompleks ve etkili hale gelme sürecidir. Bellek bilgilerin depolanması ve geri çağırılması ile ilgili özel bir bilişsel fonksiyondur. Bu bağlamda bellek, öğrenmenin birinci koşuludur (75). Deneysel yöntemlere bağlı sınıflandırmada iki öğrenme tipi vardır:

2.5.1.1 Bağlantılı Olmayan Öğrenme (Nonassosiatif Öğrenme)

Tek bir uyarının tekrarlanarak veya bir defa uygulanmasıyla oluşur. Bu öğretilmede öğrenilen olay veya informasyonların birbiriyle ilişkisi gerekli değildir. Bağlantılı olmayan öğrenmenin ise habituasyon (alışkanlık) ve sensitizasyon (duyarlılık) olmak üzere iki formu vardır.

2.5.1.2 Bağlantılı Öğrenme (Assosiatif Öğrenme)

Bir uyarın ile başka bir uyarın arasındaki ilişkinin öğrenilmesine veya bir uyarım ile cevap ilişkisinin öğrenilmesine dayanır. Koşullu öğrenme de denilen bu tür öğrenmenin ise klasik koşullandırma ve enstrümental koşullandırma formları vardır (76).

2.5.2 Bellek ve Evreleri

Bellek beynin, öğrenme için gerekli ön koşul olan bilgilerin depolanması ve geri çağırılması yeteneğini gösterir. Bellek 3 temporal evreye ayrılır.

- A) İlk Evre:** Anlık bellek süreci olarak isimlendirilir. Anlık bellek aktif ezberleme olmaksızın kişinin farkında olmadan bilincinde tutabildiği bilgi miktarını gösterir. Anlık bellek uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe saniyeler ya da en fazla dakikalar sürer.
- B) Orta süreli evre:** Bu bellek kelimeler ve olaylar gibi bazı belirli öğeleri kayıt etme ve birkaç dakika veya saatlik beklemeden sonra geri çağırma yeteneğini içerir. Belleğin bu tipi için deklaratif ya da epizodik bellek eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Belleğin bu ikinci evresi, hipokampus ve medial temporal lob içinde parahipokampal bölgenin fonksiyonuna ihtiyaç duyar. Bu evrede hem depolama hem de geri çağırma işlemi yapılır. Bu bellekte saklanan anılar, bellekteki izleri daha sürekli hale getirilmezse zamanla kaybolurlar, sürekli hale getirilirse uzun süreli bellek olarak sınıflandırılır.
- C) Uzun süreli evre:** Remote bellek olarak da adlandırılır. Geçmişe ilişkin bilgiler sorgulanır. Bilgilerin bu uzun süreli hafızaya yerleşimi çok uzun bir süre alır. Bunun için sık tekrar gerekir. Uzun dönemli hafıza hiçbir zaman dolmaz, sınırsız bir kapasitesi vardır. Uzun süreli hafıza sinir sisteminde nöronal bağlantıların kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerini gerektirir (77).

2.5.3 Hipokampus

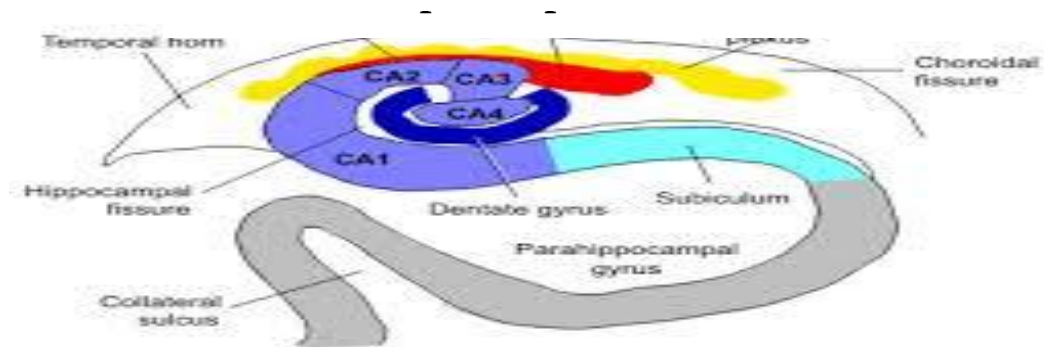
Küçük boyutuna rağmen kognitif işlevler açısından son derece önemli olan bir organdır. Hipokampus ve ona bağlı temporal lob yapıları serebral korteks, amigdala, hipotalamus, mamiller cisim gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız indirekt bağlantılar gösterir ve hipokampal formasyon adını alır. Hemen her türlü duyuşsal deneyim hipokampusun küçük bir kısmını aktive eder. Beynin hangi kısmının bellek ile en yoğun ilişkisi olduğunu araştıran çalışmalar başta hipokampuslar olmak üzere temporal loba işaret etmektedir. Hipokampus bu yapının girdi ünitesi olan subikulum gelen duşal kortikal sinyallerin değişik yollardan geçerek sonunda kendisine döndüğü devrenin merkezi parçasıdır. Kognisyon yönünden büyük önem taşıyan bu devre Papez devresi olarak adlandırılır. Papez devresinde sinyaller serebral korteksten subikulum aracılığıyla

hipokampusa oradan da forniks aracılığıyla mamiller cisime, mamiller cisimden mamillotalamik trakt aracılığıyla talamusa ve son olarak da talamustan singulat girusa ulaşmaktadır. Bu girusta işlenen sinyaller, singulum yoluyla hipokampusa geri dönmektedir. Papez devresinin başlıca işlevi kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir. Bu devre ayrıca serebral korteksin singulat girus aracılığı ile hipokampusu, hipokampusunda hipotalamusu etkilemesine yol açarak bazı duyguların dışa vurulması sırasında ortaya çıkan otonom faaliyetlerin düzenlenmesinde rol almaktadır (78).

2.5.3.1 Hipokampusun Anatomisi

Hipokampus, temporal lobun iç yüzeyinde bulunan ve önden arkaya doğru yay çizerek uzanan yaklaşık 4 cm uzunlukta bir yapıdır. Hipokampus yapısal özelliklerinden ve beyin sapı ile ilişkisinden yola çıkılarak küre şeklinde bir baş, üniform bir gövde ve ince bir kuyruk olmak üzere üç kısımda incelenir. Hipokampal baş beyin sapının önünde bulunmaktadır. Hipokampal gövde beyin sapına komşuluk gösterir. Bu bölge hipokampusun elektrofizyolojik ve kognitif korelasyonlar oluşturmak üzere kantitatif amaçlı histopatolojik ve MRG incelemelerinde kullanılabilecek en güvenli bölgedir. Hipokampal kuyruk beyin sapının arkasında bir yay oluşturmaktadır. Gövde ve kuyruk üzerinde alveus adı verilen bir yapı bulunur. Alveus hipokampal aksonların izlediği ana eferent yolu oluşturmaktadır. Bu yapı daha sonra beyne uzana ve forniks adı verilen akson demetlerini meydana getirmektedir. Hipokampusun gövdesi birbirine kenetlenmiş U-şeklinde iki yapıdan, ammon boynuzu (cornu ammonis) adı verilen (ters -U) ve dentat girustan (normal-U) oluşmaktadır (78).

Hipokampusun anatomisi



Resim 1: Hipokampusun anatomik yapısı

Bu iki yapı dar bir hipokampal yarık(sulkus) ile birbirinden ayrılmıştır. Ammon boynuzu, kendisini oluşturan nöronların farklı görünüm ve bağlantıları nedeniyle CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak adlandırılan ve aralarında kademeli bir geçiş bulunan dört alt alanda incelenmektedir. Bu bölgelerin histolojik ayrımı kabaca aşağıdaki yapısal kriterlere paralellik göstermektedir. Subikuluma komşu olan CA1 Ammon boynuzunun yan kolunu yapar ve bu alanların en büyüğüdür. CA2 Ammon boynuzunun iç ve yan arasında yer alan üst büküntüyü oluşturur. CA3, Ammon boynuzunun dentat girusun içine doğru giriş yaptığı büküntüsünde yerleşmiş olup iç kolu yapar ve CA4 ise Ammon boynuzunun dentat girus içerisinde bulunan kısmıdır. Dentat girus ammon boynuzunun CA4 bölgesini çevrelemekte, CA1, CA2, CA3 ve subikulumdan hipokampal yarıkla ayrılmaktadır (78).

2.6. UZAMIŞ EPİLEPTİK NÖBETLERİN KOGNİSYON, EPİLEPTOGENEZ VE HÜCRE HASARI AÇISINDAN MATÜR VE İMMATÜR BEYİNDE ETKİLERİ

İnfant ve çocuklar, erişkinlerle karşılaştırıldığında nöbet açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. Çocukluk çağında geçirilen birçok nöbet benign olması ve uzun dönemde etkilerinin fazla olmamasına rağmen, deneysel hayvan modellerinden elde edilen veriler güçlü bir şekilde sık veya uzamış nöbetlerin gelişmekte olan beyinde uzun vadede sekellere yol açtığını göstermektedir. Bazı nöbetler nöronal hücre kaybına yol açmaktan ziyade kortikal ağ yapı ve bağlantılarında fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Sonuç olarak nöbetlerin yarattığı etkiler yaş ile oldukça bağlantılıdır. Nöbetler immatür nöronların yapılanmasında, migrasyonunda, sinaps oluşumu gibi durumlarda yaş ile bağlantılı olarak farklılık göstermektedir. Bu farklı etkinin insan beyninin erken gelişimsel döneminde de söz konusu olması önemli bir durumdur. Geçirilen bir nöbet; sonraki nöbetin oluşumunu tetikleyip ve gelişim sürecinde değişikliklere yol açıp epileptogeneze yatkınlık sağlamaktadır (79). Kortikal bağlantıların gelişimi sürecinde; immatür hücrelerin küçük ya da organize olmamış bağlantılar evresinden, aktif ve organize olmuş, fazlaca sinaps oluşturmuş yapılar haline geldiği bir geçiş dönemi söz konusudur. Bu geçiş evresi birtakım ekstrinsik ve intrinsik faktörler tarafından yönetilirler. Nöbetler bu faktörleri etkileyerek kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. GABA, erişkin beyninde kortikal yapı ve bağlantılarında majör inhibitör sistem olup immatür dönemde eksitator role sahiptir, çünkü immatür yapılarda

hücre içi klor miktarı matür yapılara göre daha fazladır. Depolarizasyondan hiperpolarizasyona geçiş intrasellüler klor miktarıyla ilişkili olup, intrasellüler klor miktarı yaşa bağlı olarak değişmektedir. Hücre içi klor miktarı ve dolayısıyla GABA'nın inhibisyon etkinliği yaş ile birlikte Klor Ko-Transporter(KCC2)'ın artmış maturasyonuna ve fonksiyonuna bağlıdır. Çünkü hücre içi klor konsantrasyonu Klor Ko-Transporter ile belirlenmektedir.KCC2, GABAerjik sinaps yoğunluğu ve hücre içi klor konsantrasyonu GABAerjik inhibisyonun etkinliğini belirleyen faktörlerdir (79).

Hayvan deneyleri immatür beyinin SE ya da tekrarlayan nöbetler sonrası patofizyolojik sonuçlar açısından matür beyine göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (80). Erişkin hayvanlarda SE, hipokampusun CA1,CA2 ve dentat girusunda hücre kaybına yol açmaktadır (81). Hücre kaybının yanı sıra uzamış nöbetler ya da SE erişkin beyinde sinaps reorganizasyonunu ve hipokampustaki CA3, CA1 gibi bölgelerindeki hücre aksonlarında "yosunsu lifler" adı verilen anormal büyümelere yol açmaktadır (82-84). Bunlara ilaveten SE adult ratlarda uzun vadede öğrenme, hafıza ve davranış alanında defisitlere yol açmaktadır (85-87). Buna zıt olarak SE sonrası hipokampustaki hücre kaybı yönünden postnatal iki haftadan daha küçük ratlar, erişkinlere nazaran daha az duyarlıdır (88-90). Hipokampustaki hücre kaybı SE'un bir sonucu olup postnatal 2. haftadan daha erken dönemde olması muhtemel değildir (89,91).

Herhangi bir sebeple oluşan hasara karşı direnç gösteren immatür beyin buna paralel olarak nöbetin oluşturduğu hasarlara da aynı direnci göstermektedir. İmmatürlerin hipokampusundaki nöronlar anoksik hasarlara daha az duyarlıdır ve erişkinlere nazaran anoksik ortamın zararlı etkilerine daha fazla direnç gösterir (92). Birkaç faktör immatür beyini matür beyine nazaran SE'nin oluşturduğu hasarlara karşı daha az duyarlı hale getirmektedir (80). İmmatür beyin, glutamatin toksik etkilerine karşı matürlere oranla daha az duyarlıdır (93-95). Bunun muhtemel sebebi, immatür beyinlerde hücre içine kalsiyum girişinin daha az oluşudur. Bu göreceli direnç aktif sinapsların daha az yoğunlukta olmasından kaynaklanmaktadır, ayrıca daha az enerji tüketimi ve hasar sonrası hücre ölümüne yol açan biyokimyasal kaskadların henüz etkin matüritede olmaması diğer sebeplerdir. Buna ilaveten yenidoğan beyinin daha fazla konsantrasyonlarda "Brain Derived Neurotrophic Factor" (BDNF) bulundurması, nöbetlerle ilişkili olan proinflamatuvar sitokinlerin immatürlerde daha az olması, SE süresince GABA sentezinin erişkinlere nazaran immatürlerde daha iyi korunmuş olması

gibi nöroprotektif faktörler immatür beyinin matür beyine göre SE ve diğer hasarlara karşı daha dirençli olmasını sağlamaktadır (96-98).

Status epileptikusun yarattığı davranışsal etkiler hayvanın SE geçirdiği yaş ile ilişkilidir. Status epileptikus geçiren erişkin hayvanlarda öğrenme, bellek, davranış konusunda önemli defisitler oluşmaktadır. Oysa postnatal iki haftadan daha küçük ratlar SE sonrası daha az öğrenme, hafıza ve davranış bozukluğu sergilemektedir (87). Yine benzer olarak adult ratlarda SE sonrası spontan nöbet geçirme olasılığı, immatür ratlarda SE sonrası spontan nöbet geçirme olasılığından daha fazladır (99). Status epileptikus sonrası genç ratlarda glutamat ve GABA reseptörlerinde değişiklik olduğu bildirilmiştir. Zhang ve ark genç ratlardaki SE'un GABA A reseptör subuniti olan $\alpha 1$ 'de artmış ekspresyona yol açtığını bildirmişlerdir. Oysa $\alpha 1$ subunitindeki değişiklik erişkin ratlarda SE sonrası tam zıttı olarak gerçekleşmiştir (100). Özetle sıçan deneylerinden sağlanan önemli veriler gösteriyor ki; uzamış nöbetler postnatal iki haftadan küçük ratlarda, erişkinlere nazaran daha az hücre kaybına yol açmaktadır. Hücre kaybına karşı azalmış duyarlılık muhtemelen immatür nöronların glutamat toksisitesine karşı azalmış hassasiyeti ile ilişkilidir.

Ancak nöbetlerin tetiklediği hücre kaybının olmaması; immatür ratlarda uzamış nöbetlerin kalıcı değişikliklere yol açmayacağı anlamına gelmez. Glutamat ve GABA subunit konfigürasyonunda değişiklik olması ve farklılaşmış ekspresyonu, SE sonrası gözlenen değişikliklerden sadece birkaçıdır. Araştırmacılar için önemli olan hangi değişikliklerin daha zararlı olduğunu tanımlayıp bunları önlemeye çalışmaktır (79).

Klinik ve laboratuvar çalışmaları hayatın erken döneminde geçirilen nöbetlerin davranış problemleri ve artmış epileptogeneze yol açtığını göstermektedir. Deneysel sıçan modellerinde nöbetlerin doğurduğu sonuçlar yaş, etyoloji, nöbet süresi ve nöbet sıklığına bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir. İmmatür ratlarda rekürren nöbetler uzun dönemde öğrenme ve hafıza ile ilgili bozukluklara yol açmaktadır. Bu davranış değişiklikleri nöronal konnektivite, dendritik morfoloji, eksitator ve inhibitör reseptörlerin subunitleri, iyon kanalları ve nörogenezisteki değişikliklere paralel olarak ortaya çıkar. Bu değişiklikler hücre kaybı olmaksızın meydana gelir. Kognitif bozukluk ve beyinde meydana gelen değişiklikler çok iyi gösterilmesine rağmen, nöbetin sebep olduğu hasar tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Son çalışmalar, hücre düzeyinde

anormallikler ve buna paralel gelişen davranış değişikliği üzerinde durmaktadırlar (101).

Uzamış nöbetlerin yol açtığı hücre kaybına immatür beyinlerin daha dirençli olmasının bir sebebide glutamatın immatür beyinlerde matürlere nazaran daha az toksik olmasıdır. Mark ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada hipokampusun CA1 bölgesinde hücre içine kalsiyum girişinin yaş ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (102).

Postnatal 1-3. Günlerde glutamatın hücre içi kalsiyum miktarını minimal artırırken, postnatal 21-25. Günlerde glutamatın hücre içi kalsiyum miktarını oldukça fazla miktarda artırdığı ve hücrelerde şişmeye yol açtığı izlendi (102).

Liu ve arkadaşları postnatal 10, 20, 30 ve 60 günlük ratlarda unilateral olmak üzere hipokampusun CA1 bölgesine eşit miktarda glutamat enjekte etmişler, diğer hipokampusu ise eşit miktarda salin enjekte etmişler. Ratlar yedi gün sonra öldürülüp, hipokampal hücre kaybı incelenmiş; ortaya çıkan hipokampal hasarın yaş ile oldukça ilişkili olduğunu görmüşler. 10 günlük ratlarda hücre kaybının en az olduğu, 30 ve 60 günlük ratlarda ise aynı oranda olup oldukça fazla hücre kaybının olduğunu tespit etmişler (94). Kubova ve arkadaşları lityum-pilokarpin ile 12 ve 25 günlük ratlarda SE oluşturup hafıza bozukluğunu değerlendirmek için açık alan (open field) testi ve emosyonel davranışı değerlendirmek için yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) ve morris su labirenti test uygulamış. 12 günlükken SE geçiren ratlarda SE sonrası uygulanan testler; 25 günlükken SE geçiren ratlara nazaran daha başarılı bulunmuş (103). Liu ve arkadaşları 20 günlük ratlarda lityum-pilokarpin ile SE oluşturup morris su labirenti testi uygulamışlar, kontrol grubundan daha kötü sonuçlar elde etmişler. Aynı testi ratlara öğrettikten sonra tekrarlamışlar; 20 günlük ratlar bu sefer kontrol grubuna yakın sonuçlar elde etmişler. Aynı testi 40 günlük ratlara öğretip tekrar uyguladıklarında kontrol grubundan daha kötü sonuçlar elde etmişler (104). Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde şu şekilde özetleyebiliriz: SE'un matür ve immatür beyinde uzun dönemde davranış, hafıza ve öğrenme konusunda farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. SE SSS'nin majör inhibitör sistemi olan GABA'yı olumsuz etkilemektedir. Status epileptikus matür ve immatürlerde farklı derecelerde hücre hasarına yol açmaktadır.

2.7. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi hastalığının altında yatan dinamik olaylar bütünü 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. Filogenetik bakımdan insan ile diğer memeliler arasında kaçınılmaz yapısal ve işlevsel farklılıkların olmasına rağmen ortak temel mekanizmaların varlığı bu modellerden yararlanmamızın temel nedenidir ve insanlığın gelişim basamaklarında bu modellerde yapılan çalışmaların ağırlıklı rolleri vardır. Bu deneysel çabalar, kısa süreli ve tek uyarılarla tetiklenen nöbetleri kapsayan akut nöbet (iktogenez) modelleri ya da belirli bir süreci kapsayan, örneğin status epileptikusun tetiklenmesi ile gelişen kronik epilepsi yani epileptogenez modelleri şeklinde olabilir. Spontan nöbetlerin izlendiği epilepsi modellerinin, epilepsiye yol açan tetikleyici olayı takiben birçok genin aktive olduğu, akut ve gecikmiş nöronal hasarla beraber, aksonal ve dendritik plastisitenin gerçekleştiği bir sürece olanak tanınması nedeniyle, insanlarda görülen olayları iyi taklit ettikleri kabul edilir. Hayvan modellerinde beklenen özellikler; insandaki durumu davranışsal olarak ve EEG açısından iyi taklit etmesi, tekrarlanabilir olması, niceliksel özelliklerinin olması, bir laboratuardan diğerine farklılık göstermemesi, farmakolojik yapısının insana benzer özellikler göstermesidir. Örneğin yaşla ilişkili olarak izlenen durumlar, hayvan modellerinde taklit edilebilmektedir (105).

2.7.1 Kindling Modeli

Nöral plastisite fenomeni olan kindling ilk kez Graha Goddard tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır (106). Böylece tekrarlayan periyodik elektriksel uyarılar ile sıçanlarda epileptogenez, nörogenez ve öğrenme üzerine birkaç on yılı etkileyen bir deneysel yaklaşım süreci başlamış oldu. Santral sinir sisteminin limbik yapılar gibi belli bazı bölgelerine tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarı verilmesi epileptogenez sürecini başlatmaktadır.

2.7.1.1 Elektriksel Kindling Modeli

Fokal başlayan ve giderek konvulzif nöbet oluşturma özelliği ile epileptogeneze yaklaşım sağlayan kindling, tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarılar ile ortaya

ıkan nöbetlerle karakterize, sekonder jeneralize temporal lob epilepsi modelidir. Kindlingde temel mekanizma, SSS'nin özellikle limbik alanlar gibi belli bazı yapılara art-deşarj oluşturacak eşik şiddetinde elektriksel ya da kimyasal bir uyarının uygulanmasıyla, epileptogenez sürecinin başlatılarak, EEG'de progresif olarak yayılan ve büyüyen art-deşarjlar ve sonunda konvulzif motor yanıtların tetiklenmesidir (107,108).

2.7.1.2 Kimyasal Kindling Modeli

Pentilentetrazol'n eşikaltı dozlarda (20-30 mg/kg) sistemik yoldan gün aşırı ya da haftada birkaç kez olacak şekilde 1-2 ay boyunca uygulanmasıyla, davranışsal ve elektriksel aktivitenin ilerleyişi sonucu gelişen epileptogenez modelidir. Davranışsal değişiklikler fasial seyirmelerle başlayıp, n ekstremitte klonusu, geri geri giderken düşme, jeneralize konvulziyon ve/veya status epileptikus ile karakterizedir.

Nöbetlerin derecelendirmesi, 1. evreden başlayıp 5. evreye kadar giden davranış değerlendirme cetveli ile yapılır (108).

2.7.2 Status Epileptikus Modeli

Bu model ile ortaya çıkan tablonun, akut nöbetlerin ardından hipokampusta, özellikle dentat girus gibi örselenmeye duyarlı alanlarda hasarlanma, buna eşlik eden yosunsu liflerin filizlenmesi, nöronal yeniden yapılanma, davranışsal anormallikler şeklindeki belirtileri ile insanda görülen temporal lob epilepsisi modelini iyi taklit ettiği kabul edilir (109,110). Birçok uygulama ile örneğin pilokarpin, kainik asit, hipertermi, uzun süreli elektriksel uyarı gibi, status epileptikus süreci oluşturmak mümkündür.

2.7.3 Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Akut Nöbet Modeli

Pentilentetrazoln intraperitoneal ya da subkutan enjeksiyonu fare, sıçan ve maymunda davranışsal nöbetler oluşturur. Genelde ilk nöbet enjeksiyondan sonraki 20 dakika içinde ortaya çıkar. Bu yöntemde test hayvanlarının %97'sinden fazlasında konvulziyon yaratacak PTZ dozu fare ya da sıçan için 60-120 mg/kg'dır (108). Pentilentetrazol fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde çözdürülerek subkutan ya da intraperitoneal yoldan uygulanır.

Pentilentetrazol'ün Etki Mekanizması

Pentilentetrazol nonkompetitif bir GABA reseptör antagonistidir ve tekrarlayan PTZ enjeksiyonu giderek uzun süren nöbetlerin gelişmesine neden olur. Pentilentetrazol GABA A'nın pikrotoksin bağlanma bölgesine etki eder, GABA aracılı klor girişini bloke etmesi ile membran depolarizasyonu oluşturur ve devamında nöbet aktivitesinin güçlenip, sürdürülmesine yol açar (111).

2.8 ÖĞRENME MEKANİZMASI ÜZERİNDE YAPILAN DENEYLER

Geliştirilmiş davranış testleri ve elektrofizyolojik modeller, öğrenme, hafıza işlevleri deneysel olarak çalışılmasına izin veren güvenilir metotlardır.

2.8.1 Davranış Testleri

Davranış testleri kemirgen hayvanlarda spasyal öğrenme ve hafıza performansının tespit edilmesi için geliştirilmiştir. Deney hayvanlarında kullanılan öğrenme testleri; T-labirent, kompleks labirent, sıçanlarda ayak şoku testi, şartlı zıtlasma testi, dört levha testi, merdiven testi, sıçanlarda pasif sakinme testi, Skinner kutusu, morris yüzme testi, açık alan testi ve delikli tahtadır.

Morris yüzme testi spasyal öğrenme ve hafızanın incelenmesinde kullanılan yöntem hem referans hem de çalışan hafızanın test edilmesini sağlar. Açık alan testi hayvanların spontan motor aktivitesini değerlendiren bir davranış testidir. Çevreyi keşfetme davranışı, otonom fonksiyonları ve motor aktiviteyi değerlendirmede kullanılır (112).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada 20 adet 150 günlük erişkin (matür), 20 adet 45 günlük adölesan ve 12 adet 17 günlük yavru (immatür) Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Sıçanlar 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde serbest şekilde ulaşabilecekleri yem ve su ile beslendiler. Tüm deneyler sıçanların sirkadiyen ritm değişikliklerinden etkilenmemesi için öğleden sonra aynı saatte yapıldı. Deneyler Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 13.02.2013 tarih ve 13/36 sayılı onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Sıçanlar kontrol ve status epileptikus grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu; erişkin kontrol (n=10) ve adölesan kontrol (n=10) grubu olarak, status epileptikus grubu ise erişkin status epileptikus (n=10) ve adölesan status epileptikus (n=10) grubu olarak oluşturuldu. Caspase aktivitesi literatür bilgileri doğrultusunda status epileptikus meydana geldikten yedi gün sonrasında kaybolması dikkate alındı. Deney ve kontrol gruplarına uygulanan öğrenme ve davranış testleri 7 gün sürdüğü için SE'tan 24 saat sonraki caspase 3 aktivitesini değerlendirmek amacıyla ilave olarak kontrol grubu (n=6) ve deney grubu (n=6) olmak üzere 12 adet immatür sıçan kullanıldı. Yavru (immatür) sıçanlar GABA A Alfa 1 düzeyi, calpain aktivitesi yönünden adölesan ve erişkin sıçanlarla karşılaştırılarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. Deney Grupları

Çalışma grupları		n= hayvan sayıları
Deney	Erişkin status epileptikus	10
	Adölesan status epileptikus	10
	Yavru status epileptikus	6
Kontrol	Erişkin kontrol	10
	Adölesan kontrol	10
	Yavru kontrol	6

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

150 günlük erişkin sıçanlara, 45 günlük adölesan sıçanlara ve 17 günlük yavru sıçanlara intraperitoneal serum fizyolojik (SF) ya da PTZ enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon dönemi ve bütün çalışma takvimi süresince hayvanlar kafeslerinde barındırıldı. Enjeksiyonların tamamlanmasından 24 saat sonra deney grubundaki yavru sıçanlara caspase aktivitesini değerlendirmek amacıyla nörofizyolojik testler uygulanmadan Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda sıçanların beyin dokusu kesitleri hazırlandı. Enjeksiyonların tamamlanmasından 72 saat sonra ise erişkin ve adölesan sıçanlara sırasıyla Morris yüzme testi, açık alan testi uygulandı. Nörofizyolojik testler sonrasında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda erişkin ve adölesan sıçanların beyin dokusu kesitleri hazırlandı.

3.3. STATUS EPİLEPTİKUS OLUŞTURULMASI

Pentilentetrazol ile status epileptikus modeli oluşturmak için status epileptikus grubuna PTZ 35 mg/kg'dan ilk doz yapıldı. Status epileptikus meydana gelinceye kadar PTZ dozları 10 mg/kg olmak üzere tekrarlandı. İlk doz ile ikinci doz arasındaki süre 10 dakika; sonraki dozlar arasındaki süre ise beş dakika olacak şekilde ayarlandı. Pentilentetrazol enjeksiyonu sonrasında hayvanlar 50x20x25 santimetre büyüklüğündeki plastik kafese konuldu ve 30 dakikalık gözlem süresince nöbet skorlaması aşağıdaki gibi yapıldı (113) :

Evre 0: yanıt yok

Evre 1: kulaklar ve yüzde seyirmeler

Evre 2: vücuda yayılan konvulzif dalga

Evre 3: myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

Evre 5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler

Evre 4 veya evre 5 nöbetin ilk görüldüğü andan itibaren 30 dakika boyunca nöbetin devam ettiği durumlar ya da evre 4 veya evre 5 nöbet olduktan sonra maksimum beş dakika aralarla myoklonilerin, klonilerin en az 30 dakika devam ettiği durumlar status epileptikus kabul edildi. Kontrol grubuna ise %0.9 serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi.

3.4. DAVRANIŞ TESTLERİ

3.4.1. Morris Su Tankı (Morris Water Maze)

Morris su tankı özellikle sıçan, fare gibi kemirgenlerde yer bulma yetisini (spasyal öğrenme) değerlendirmek için tercih edilen bir düzendir. Sıçanların uzamsal öğrenmeleri test etmek amacıyla 131 cm çapında, 44 cm derinliğinde Morris su tankı kullanıldı. Deneyler için tank içerisindeki su üniversal konsantre renk pastası (DİNÇKİM) ile renklendirildi. Su sıcaklığı $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ derece olarak ayarlandı. Öğrenmenin test edilmesi periyodunda 10 cm çapında ve silindirik şeklinde bir platform suyun bir cm altında kalacak şekilde, havuz kenarından 10 cm uzaklıkta yerleştirildi. Su yüzeyindeki sıçanın görüş alanında olacak şekilde üç ayrı yönde duvarlara siyah ve siyah ile kontrast oluşturacak şekilde beyaz, kırmızı, sarı geometrik desenli panolar platformun bulunduğu kadranın arka ve yan duvarlarına asıldı. Su tankı hayali dört kadrana ayrıldı ve sıçanlar platformun bulunmadığı kadrarlardan sırası ile bırakıldı. İlk denemelerde sıçanın platformu bulması için bir dakika yüzmesine izin verilerek platformu bulması beklendi, platformu bulmayı başaramayan sıçanlar yardımıyla platforma alındı. Platformda 20 saniye boyunca kalması sağlandı. Sıçanlar morris su tankına öğleden sonra 14.00-17.00 saatleri arasında atıldı. Her bir kadrana arasında

20'şer dakika aralık bırakılarak günde dört yüzdürme yapıldı. Ardışık dört günün ardından öğrenme periyodu olan beşinci gün platform kaldırıldı. Platformun bulunduğu kadranın tam karşısından tankın duvarına bakacak şekilde bırakıldı. Değerlendirme için sıçanların platformu bulma süreleri, hedef kadranda geçirilen süreler, ortalama yüzme hızları ve katedilen yol görüntülü kayıt sistemi ve “ethovision” programı (NOLDUS) ile kayıt altına alındı ve analiz çıktıları alınarak %'si cinsinden eğerleri istatistiksel olarak değerlendirildi.



Resim 2. Sıçanların Uzamsal Öğrenmeleri Test Edildiği Morris su tankı

3.4.2.Açık Alan Düzeneği (Open Field Area):

100x100x30 cm ebatlarında, zemini 16 eşit kareye ayrılmış pleksiglastan yapılmış kare şeklinde bir düzeneğe sıçanlar hep ortadan olacak şekilde bırakıldı. Değerlendirme için sıçanların beş dakikalık test süresince arka ekstremitelerin üzerine yükselme sayısı, kaşınma sayısı, hareketsiz kalma (donma) sayısı, defekasyon sayısı, geçtiği çizgi sayısı not edilerek platformun periferinde ve merkezinde geçirdiği süreler videoya kaydedilerek hesaplandı. Her bir deneme sonrasında alan %70'lik alkol ile temizlendi.

Açık Alan Testinde Davranış Ölçütleri:

Donma davranışı (Freezing): En az 8 sn sıçanın solunum dışında hiçbir hareket yapmaması donma davranışı olarak kabul edildi.

Ayağa kalkma davranışı (Rearing): Sıçanın alt ekstremiteleri üzerinde en az 3 sn süreli durması olarak kabul edildi.

Temizlenme davranışı (Grooming): Sıçanın en az 10 sn süresince ekstremiteleri ve vücudunu yalayarak yaptığı davranış olarak kabul edildi



Resim 3. Açık alan testi

3.5 DOKU KESİTLERİNİN HAZIRLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Davranış testleri sonrası genel anestezi altında (Xylazine(2mg/kg)-ketaminhydrochloride (15 mg/kg)) göğüs kafesi açılan sıçanların kalbi izole edilerek sol ventrikülüne bir kanül yerleştirildikten sonra, sağ atriyum kesildi. Sol ventriküle yerleştirilen kanül vasıtasıyla beyin dokusu önce 50 mL SF ile sonra 50 mL %10'luk formalin solüsyonu ile sabit basınç altında perfüze edildi. Perfüzyon işlemi biter bitmez beyin dokusu bütün halde çıkartılarak %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu.

Çalışmada beynin hipokampus bölgesi ve korteksi incelendiğinden beyin dokuları bregmadan itibaren koronal kesitler halinde alınarak hazırlandı. Her bir hayvana ait doku parçaları kasetler içerisine yerleştirilerek %10'luk formaldehit solüsyonunda (bu solüsyon her gün yenilenmek suretiyle) beş gün kadar tespit edildi. Beşinci günün sonunda dokular 24 saat süreyle akarsu altında yıkandı. Takiben %70 alkolden başlayarak %80, %96, %100 alkollerden geçirilerek dehidre edilen dokular metil benzoatta iki gün süreyle bekletildi. Bu sürenin sonunda benzollerden geçirilen dokular paraplastta bloklandı. Çalışmada kullanılan sıçanların hipokampus ve korteksini içeren bloklardan lizin ile kaplanmış olan lamalara belirli aralıklarla (50-100 µm) beş mikron

kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerin bir serisine genel yapıyı belirlemek için Kluver-Barrera yöntemi, diğer serilerine ise Streptavidin Biotin Kompleks (Strept-ABC) immunoperoksidaz tekniği uygulandı. Her bir parametre için bir lamda üç örnek olmak üzere dört lamda 12 örnek içeren seriler hazırlandı. Genel yapının belirlenmesi için ve çalışmada üç çeşit antikor (Calpain 1, caspase 3 ve GABA Receptor $\alpha 1$) kullanıldığından her bir doku parçasından 16 adet seri preparat (toplamda 960 kesit) hazırlandı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden sonra kesitler PBS’de çalkalanacak ve methanol ya da PBS’de hazırlanmış %0,3- %3’ lük H_2O_2 ile muamele edildi ve tekrar PBS’de yıkandı. Ayrıca kullanılan antikorun özelliğine göre tripsin, proteaz ya da sitrat buffer kullanılarak doku antijeninin yeniden kazanımı sağlandı. Tekrar PBS ile dört kez yıkamayı takiben nonspesifik bağlanmaları önlemek için kesitler beş dakika bloking solüsyonu ile bir nem odası içinde inkube edildi. Uygun dilusyonlarda hazırlanmış primer antikorlar kesitler üzerine eklendi ve kullanılacak antikora göre nem odasında oda ısısında bir saat veya 4 °C’de bir gece inkube edildi. Negatif kontroller olarak alınan doku örnekleri ise primerantikorsuz PBS veya nonimmun serum (rabbit, Mouse veya goatIg) ile muamele edildi. İnkubasyonu takiben PBS’te 3 kez yıkanan kesitler, biotinlenmiş sekonder antikor ile 20 dakika oda ısısında inkube edilip, tekrar 3 kez PBS ile yıkandıktan sonra da enzim konjugatlı streptavidinde 20 dakika muamele edildi. Tekrar 3 kez PBS ile yıkandıktan sonra 5–20 dakika kromojen solüsyonunda (DAB) bekletildi. Gill’in Hematoksilen’inde 3 dakika boyandıktan sonra çeşme suyunda mavileşinceye kadar yıkandı. Alkol ve ksilol serisinden geçirilip üzerine yapıştırıcı (entellan) damlatılıp lamelle kapatıldı. Kahverengi presipitasyonun görülmesi sonucunda reaksiyon pozitif olarak değerlendirildi ve ışık mikroskopunda incelenerek fotoğraflandı. Preparatların değerlendirilmesinde öncelikle hipokampusun CA1, CA2, CA3 ve dentat girus bölgeleri ve kortekste pozitif boyanan hücrelerin sayısı hesaplandı. Hesaplama yapılırken hipokampusun CA1 bölgesi ışık mikroskopunda x20 büyütme ile beş kesit, CA2 bölgesi 2 kesit, CA3 bölgesi 3 kesit, dentat girus 4 kesit ve korteks 4 kesitte incelenerek ilgili antikorla pozitif boyanan hücre sayıları kaydedildi. Olympus BX51 model mikroskopta göreceli olarak değerlendirildi ve fotoğraflandı. Bu çalışmada belirtilen ilgili antikorlarla boyanan hücre sayısı; ışık mikroskopunda x20lik büyütme ile kesit başına hesaplanan hücrelerin sayısal toplamını ifade etmektedir.

3.6 VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKLER

İstatistik metodları SPSS for Windows (ver 15.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Açık alan testi parametrelerinin değerlendirilmesinde; grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Morris Yüzme Testi parametrelerinin değerlendirilmesinde; grupların birbiriyle karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), gruplar arası karşılaştırmada tekrarlı varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) kullanılmıştır. GABA A Alfa 1 ve caspase antikorlarının grupların birbiriyle karşılaştırılarak değerlendirilmesinde veri dağılımının normal olduğu durumlarda independent samples testi, veri dağılımının anormal olduğu durumlarda Mann-Whitney testi kullanıldı. Testlerin normalitesi Shapiro-Wilk ile değerlendirildi. Calpain antikor seviyelerini değerlendirirken çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi uygulandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi.

4. BULGULAR

Pentilentetrazol ile status epileptikus modeli oluşturulan sıçanlarda yaş bağımlı olarak açık alan testi ile davranış, Morris su labirenti testi ile uzamsal öğrenme ve hafızanın değerlendirildiği ayrıca ışık mikroskopunda beyin doku kesitlerinde caspase, calpain ve GABA A alfa 1 aracılığı ile hücre hasarı ve epileptogeneze yatkınlığının araştırıldığı bu çalışmada veriler dört ana başlık altında toplanmıştır.

4.1 AĞIRLIK, NÖBET LATANSI VE ENJEKSİYON SAYISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan sıçanlar ağırlıkları karşılaştırıldığında erişkin status epileptikus grubu ile erişkin kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.889$). Adölesan status epileptikus grubu ile adölesan kontrol grubu ağırlık açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.789$). Yavru status epileptikus grubu ile yavru kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.794$).

Tablo 4.1. Sıçanların ağırlıkları

Gruplar		Ağırlık (gram)	<i>p değeri</i>
Erişkin 150 günlük	Status epileptikus	262	0.899
	Kontrol	260.5	
Adölesan 45 günlük	Status epileptikus	104.5	0.789
	Kontrol	105.5	
Yavru 17 günlük	Status epileptikus	19.5 1.974	0.794
	Kontrol	19.16 2.31	

Status epileptikus oluşuncaya dek geçen süre (latans) ve enjeksiyon sayısı bakımından erişkin deney, adölesan deney ve yavru deney grubu birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Enjeksiyon sayısı ve nöbet latansı

Gruplar	Erişkin status epileptikus	Adölesan status epileptikus	Yavru status epileptikus	P değeri
Enjeksiyon sayısı	1(1-4)	1.7(1-3)	1.5(1-3)	>0.05
Nöbet latansı (dk)	7.5(3-22)	11(6-20)	10.5(4-15)	>0.05

4.2. DAVRANIŞ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanların açık alan düzeneğinde platformda geçtiği çizgi sayısı, donma ve temizlenme sayısı, defekasyon ve arka pençeleri üzerinde ayağa kalkma(şahlanma) sayısı, merkezde ve periferde geçirdiği süreler(sn) tablo 4.3'te verilmiştir.

Davranış parametrelerinin değerlendirilmesinde sıçanlar erişkin deney grubu ile erişkin kontrol grubu, adölesan deney grubu ile adölesan kontrol grubu karşılaştırıldı.

Erişkin deney grubu ile erişkin kontrol grubu kıyaslandığında davranış testlerinde parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Adölesan deney grubu ile adölesan kontrol grubu kıyaslandığında davranış testlerinde parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarının açık alan testi parametreleri

GRUPLAR	Defekasyon sayısı	Şahlanma sayısı	Donma sayısı	Temizlenme sayısı	Çizgi geçme sayısı (sayı/5 dk)	Merkezde geçirdiği süre (sn)	Periferde geçirdiği süre (sn)
Erişkin deney	3.7	6.6	0.5(0-11)	5.2	18.5(5-26)	3.5(2-26)	296.5 (274-298)
Erişkin kontrol	2.8	2.8	1(0-2)	4.3	10.5(5-31)	1(0-24)	299 (276-300)
<i>p değeri</i>	<i>0.352</i>	<i>0.07</i>	<i>0.857</i>	<i>0.374</i>	<i>0.752</i>	<i>0.193</i>	<i>0.188</i>
Adölesan deney	4	6	0(0-2)	2(1-5)	53(26-75)	0(0-10)	300 (290-300)
Adölesan kontrol	3.8	6.5	0(0-1)	2(1-3)	28.5(20-72)	0(0-10)	300 (290-300)
<i>p değeri</i>	<i>0.874</i>	<i>0.671</i>	<i>1</i>	<i>0.976</i>	<i>0.96</i>	<i>1</i>	<i>1</i>

4.3 HAFIZA VE UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSI

Morris su labirenti testi ile uzamsal öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu testte günlere göre hedefi bulma süresi (sn), hedef kadranda geçirdiği toplam süre (sn), yüzme hızları ve toplam yüzme mesafesi değerlendirilmiştir.

4.3.1 Hedefi Bulma Süresi

Gruplara göre hedefi bulma sürelerini kıyasladığımızda deneme günlerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hedefi bulma süreleri günlere göre kıyaslandığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı;

Erişkin kontrol grubunda 1. gün ile 3. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi 3. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p=0.002$). 1. ve 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi, 4. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzamış olarak saptandı ($p=0.001$). 2. gün ile 3. gün kıyaslandığında, 2. gündeki hedefi bulma süresi istatistiksel olarak anlamlı uzamış olarak saptandı ($p=0.001$).

Erişkin deney grubunda 1. gün ile 3. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi 3. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p=0.003$). 1. gün ile 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki hedefi bulma süresi 4. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p=0.003$).

Adölesan kontrol grubunda 1. gün ile diğer günler kıyaslandığında 1. gündeki hedefi bulma süresi diğer günlere nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p<0.001$).

Adölesan deney grubunda ise 1. gün ile 3. ve 4. gün kıyaslandığında 1. gündeki hedefi bulma süresi, 3. ve 4. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p<0.05$). 2. gün ile 3. ve 4. gün kıyaslandığında 2. gündeki hedefi bulma süresi, 3. ve 4. güne nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Morris su tankı testinde günlere göre hedefi bulma süresi

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	<i>p değeri</i>
Erişkin kontrol	53.22	52.04	19.66	19.78	<0.001
Erişkin deney	45.74	34.6 0	21.37	19.83	0.001
Adölesan kontrol	76.12	31.04	20.69	15.84	<0.001
Adölesan deney	53.36	51.75	35.51	24.01	0.037
<i>p değeri</i>	0.064	0.064	0.547	0.905	

4.3.2 Yüzme Hızı

Tüm gruplar günlere göre yüzme hızı açısından değerlendirildiğinde sadece erişkin deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Erişkin deney grubunda 1. gün ile 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki yüzme hızı, 4. gündeki yüzme hızından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı ($p=0.001$).

1. gün ile 3. gün kıyaslandığında; 1. gündeki yüzme hızı, 3. gündeki yüzme hızından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı ($p=0.002$).

Yüzme hızını gruplara göre kıyasladığımızda; gruplar arasında, deneme günlerinin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Morris su tankı testinde günlere göre yüzme hızı (cm/sn)

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	<i>p değeri</i>
Erişkin kontrol	25.47 5.38	25.69 3.55	26.80 3.43	26.64 3.28	0.718
Erişkin deney	23.93 2.00	26.92 2.85	28.35 3.68	28.87 3.78	<0.001
Adölesan kontrol	23.43 2.11	24.76 3.55	24.59 4.34	25.58 4.26	0.235
Adölesan deney	23.84 3.53	25.06 3.69	24.45 3.51	25.54 3.26	0.280
<i>p değeri</i>	0.842	0.472	0.093	0.214	

4.3.3. Yüzme Mesafesi

Tüm gruplar günlere göre yüzme mesafesi değerlendirildiğinde; erişkin deney grubu dışındaki üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$).

Erişkin kontrol grubunda 2. gündeki yüzme mesafesi, 3. ve 4. gündeki yüzme mesafesinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001). 1. gündeki yüzme mesafesi ise 3. ve 4. gündeki yüzme mesafesinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.009$).

Adölesan kontrol grubunda 1. gün ile diğer günler kıyaslandığında; 1. gündeki yüzme mesafesi diğer günlere nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Adölesan deney grubunda 2. gün ile 3. ve 4. gün kıyaslandığında; 2. gündeki yüzme mesafesi, 3. ve 4. gündeki yüzme mesafesinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). 1. gün ile 4. gün kıyaslandığında; 1. gündeki yüzme mesafesi, 4. gündeki yüzme mesafesinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.039$).

Gruplara göre yüzme mesafesi değerlendirildiğinde; sadece 2. deneme gününde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.027$). 2. deneme gününde erişkin kontrol grubu ve adölesan deney grubundaki yüzme mesafesi, erişkin deney ve adölesan kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.6. Morris su tankı testinde günlere ve gruplara göre yüzme mesafesi (cm)

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	p değeri
Erişkin kontrol	723.21 238.27	844.47 262.56	450.4 252.96	455.32 241.20	0.001
Erişkin deney	758.46 220.21	620.30 257.86	534.51 287.39	546.09 288.83	0.125
Adölesan kontrol	977.500 (309-1201)	558.95 (439.6-710)	413.25 (298.7-541.4)	347.30 (299.3-426.8)	0.001
Adölesan deney	803.89 300.94	875.41 217.92	600.29 328.84	442.54 258.88	0.001
<i>p değeri</i>	0.126	0.027	0.450	0.732	

4.3.4. Hedef Kadranda Geçirilen Süre

Morris su labirenti testinin öğrenme fazında hedef kadranda geçirilen süre açısından kıyaslandığında erişkin kontrol grubuyla erişkin deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Adölesan kontrol grubu ile adölesan deney grubu hedef kadranda geçirilen süre açısından kıyaslandığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Morris su tankı testinde hedef kadranda geçirilen süre (%)

Gruplar	Erişkin kontrol	Erişkin status epileptikus	Yavru kontrol	Yavru status epileptikus
Hedef kadranda geçirilen süre	29.40	29.50	23.68	23.15
<i>p değeri</i>	$p>0.05$		$p>0.05$	

4.4 CASPASE, CALPAİN ve GABA A ALFA 1 AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

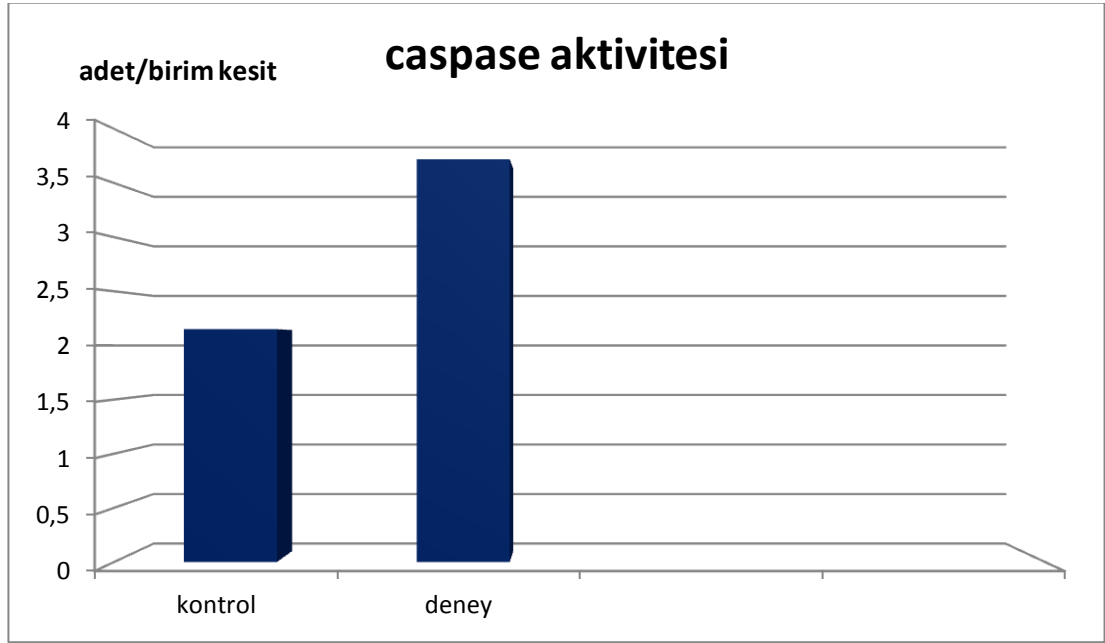
4.4.1 Caspase ile Pozitif Boyanan Hücrelerin Değerlendirilmesi

Status epileptikusa bağlı nöronal hücre hasarındaki rolünü araştırmak amacıyla bakılan caspase ile pozitif boyanan hücre sayıları tablo 4.10’da verilmiştir.

Deney grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında; caspase ile pozitif boyanan hücre sayısı deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$).

Tablo 4.8. Caspase antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)

Gruplar	Kontrol	Deney	<i>p değeri</i>
Yavru (immatür)	2.150 (1.69-2.23)	3.72 (2.92-3.58)	0.002

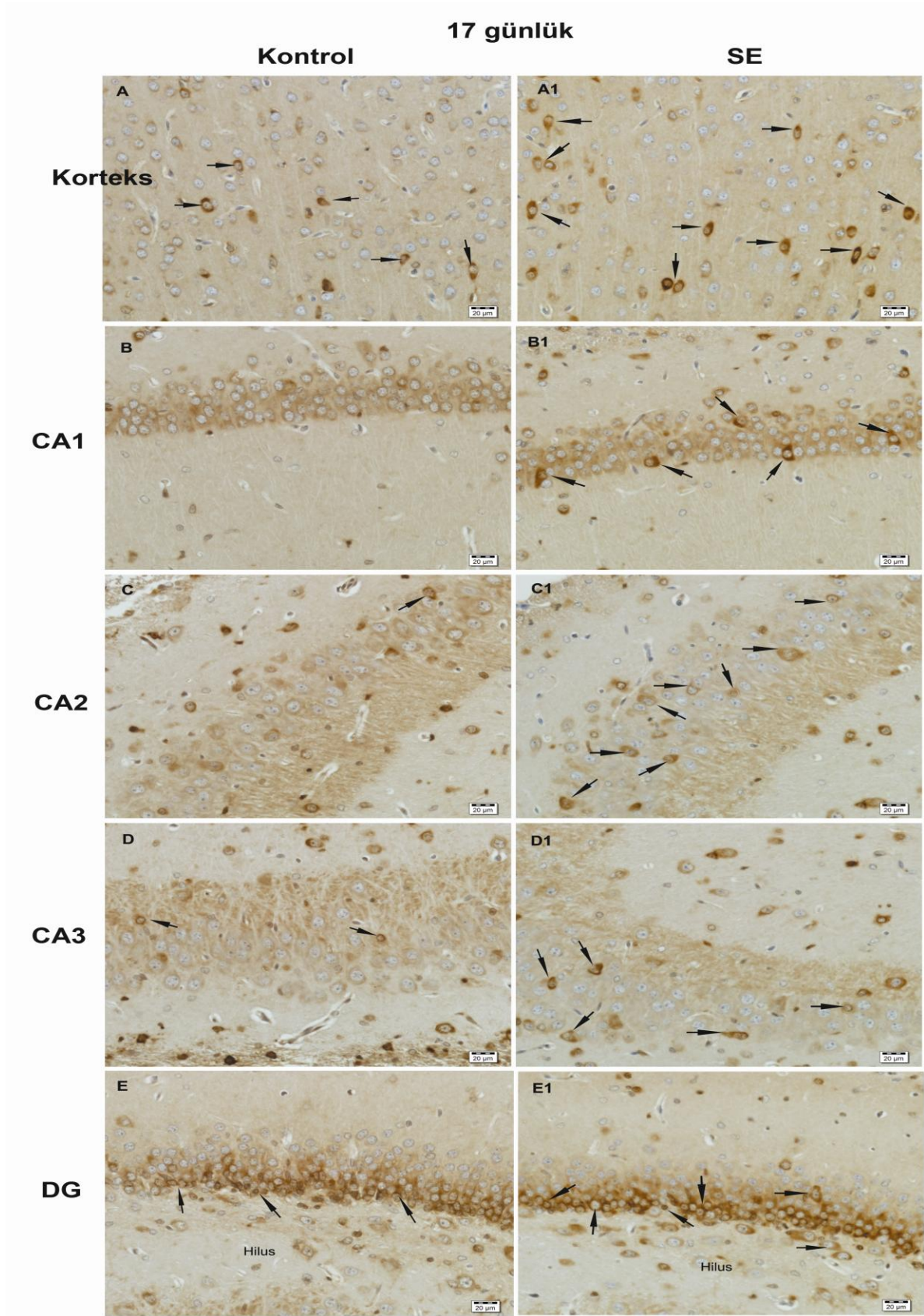


Şekil 1. Caspase aktivitesinin gruplara göre dağılımı

Deney grubunda hipokampus ve kortekste caspase ile boyanan hücre sayıları kıyaslandığında; kortekste caspase ile pozitif boyanan hücre sayısı, hipokampusta caspase ile pozitif boyanan hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.9. Korteks ve hipokampusta caspase ile pozitif boyanan hücre sayısı

Gruplar	Korteks	Hipokampus	<i>p değeri</i>
Deney grubu	5.683 0.53	2.357 0.14	<0.001

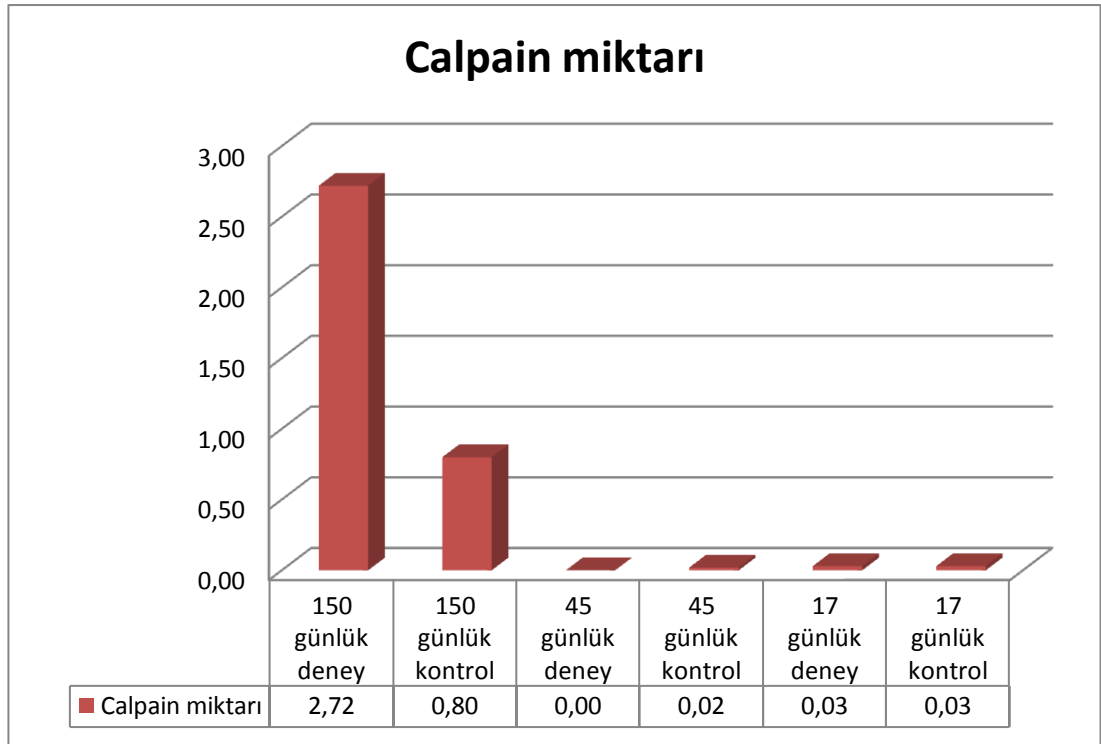


Resim 4: 17 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda caspase aktivitesi

4.4.2 Calpain ile Pozitif Boyanan Hücrelerin Değerlendirilmesi

Caspase bağımsız hücre hasarında rol oynayan Calpain'in status epileptikusa bağlı nöronal hücre hasarındaki rolünü araştırmak amacıyla bakılan calpain ile pozitif boyanan hücre sayıları ve hücre sayısı açısından grupların birbirleriyle karşılaştırılması tablo 4.7 ve tablo 4.8'de verilmiştir. Calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı; erişkin deney grubunda 2.72(2.51-3.05), erişkin kontrol grubunda 0.08(0.02-0.11), adölesan deney grubunda 0, adölesan kontrol grubunda 0.02(0-0.08), yavru deney grubunda 0.03(0-0.06), yavru kontrol grubunda 0.03(0-0.06) olarak saptanmıştır.

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, sadece erişkin deney grubunda calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplardan yüksek olarak saptandı ($p<0.05$).



Şekil 2. Calpain miktarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.10. Calpain (+) boyanan hücre miktarı

Gruplar	Calpain miktarı (median)
Erişkin deney	2.72(2.51-3.05)
Erişkin kontrol	0.08(0.02-0.11)
Adölesan deney	0
Adölesan kontrol	0.02(0-0.08)
Yavru deney	0.03(0-0.06)
Yavru kontrol	0.03(0-0.06)

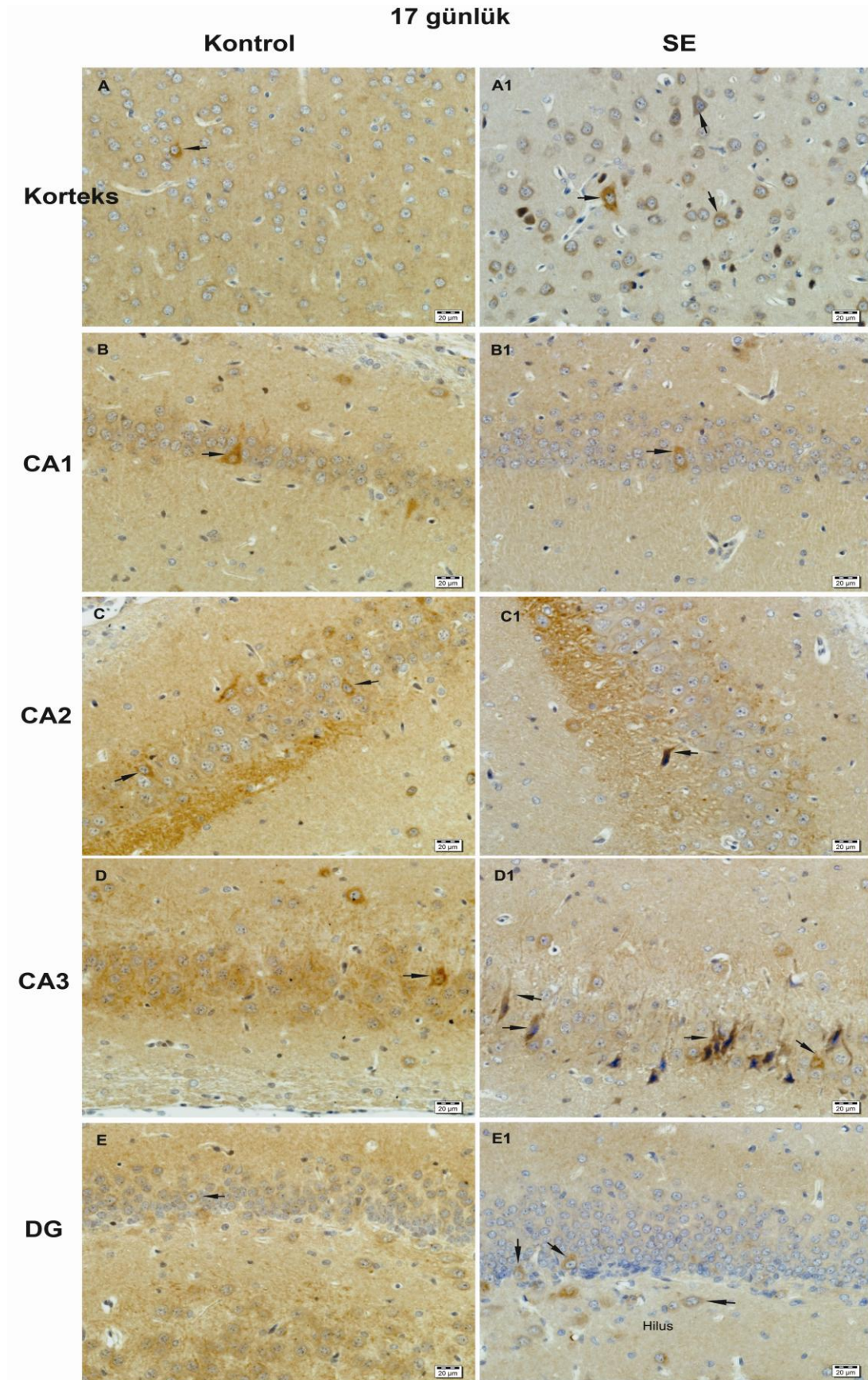
Deney grubunun tamamında hipokampus ve kortekste calpain ile boyanan hücre sayıları kıyaslandığında; kortekste calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı ile hipokampusta calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.533$).

Tablo 4.11. Korteks ve hipokampusta calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı

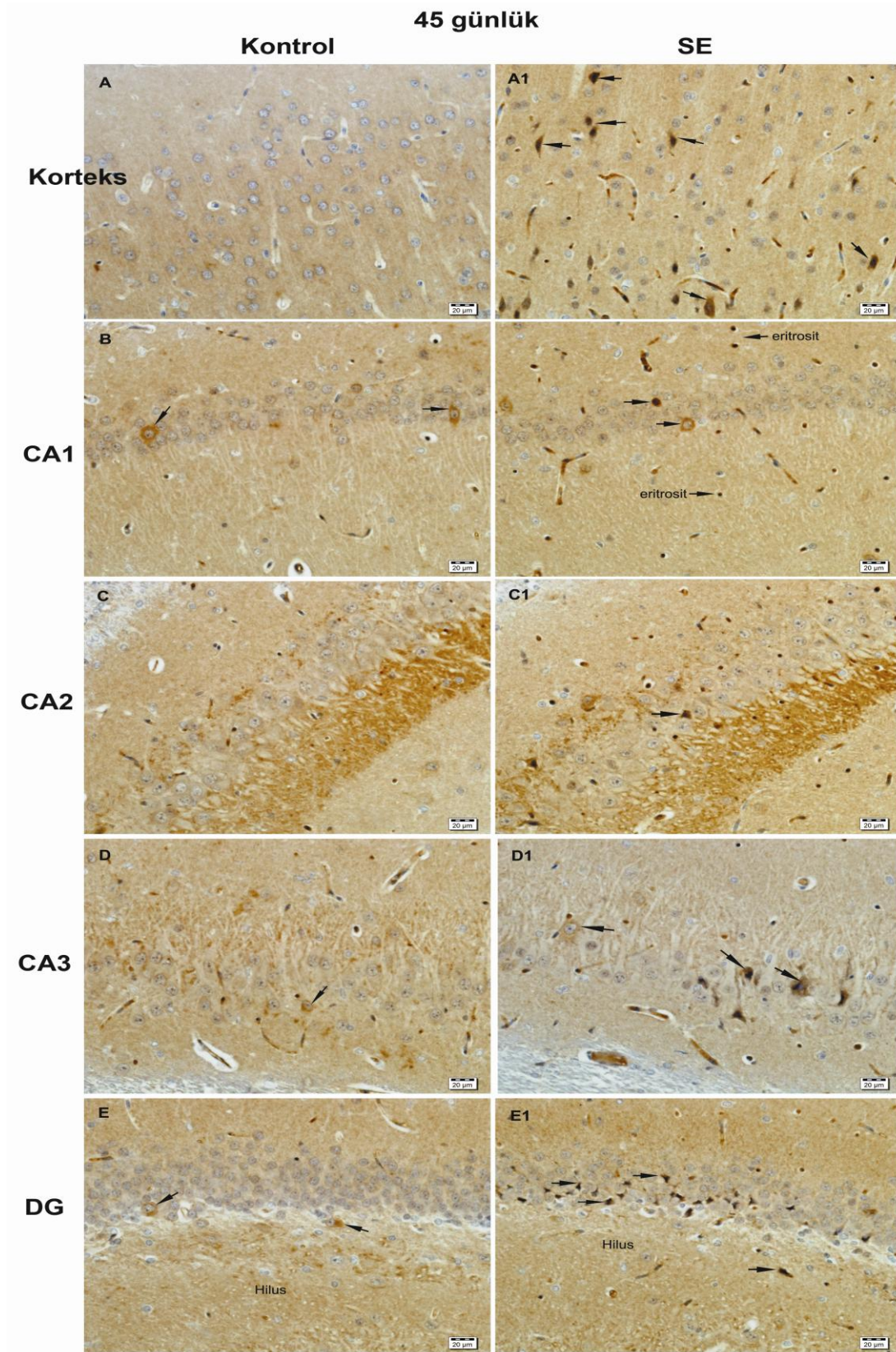
Gruplar	Korteks	Hipokampus	<i>p değeri</i>
Deney grubu	0 (0-1.17)	0 (0-6.56)	>0.533

Tablo 4.12. Calpain aktivitesinin gruplar arası ilişkisi

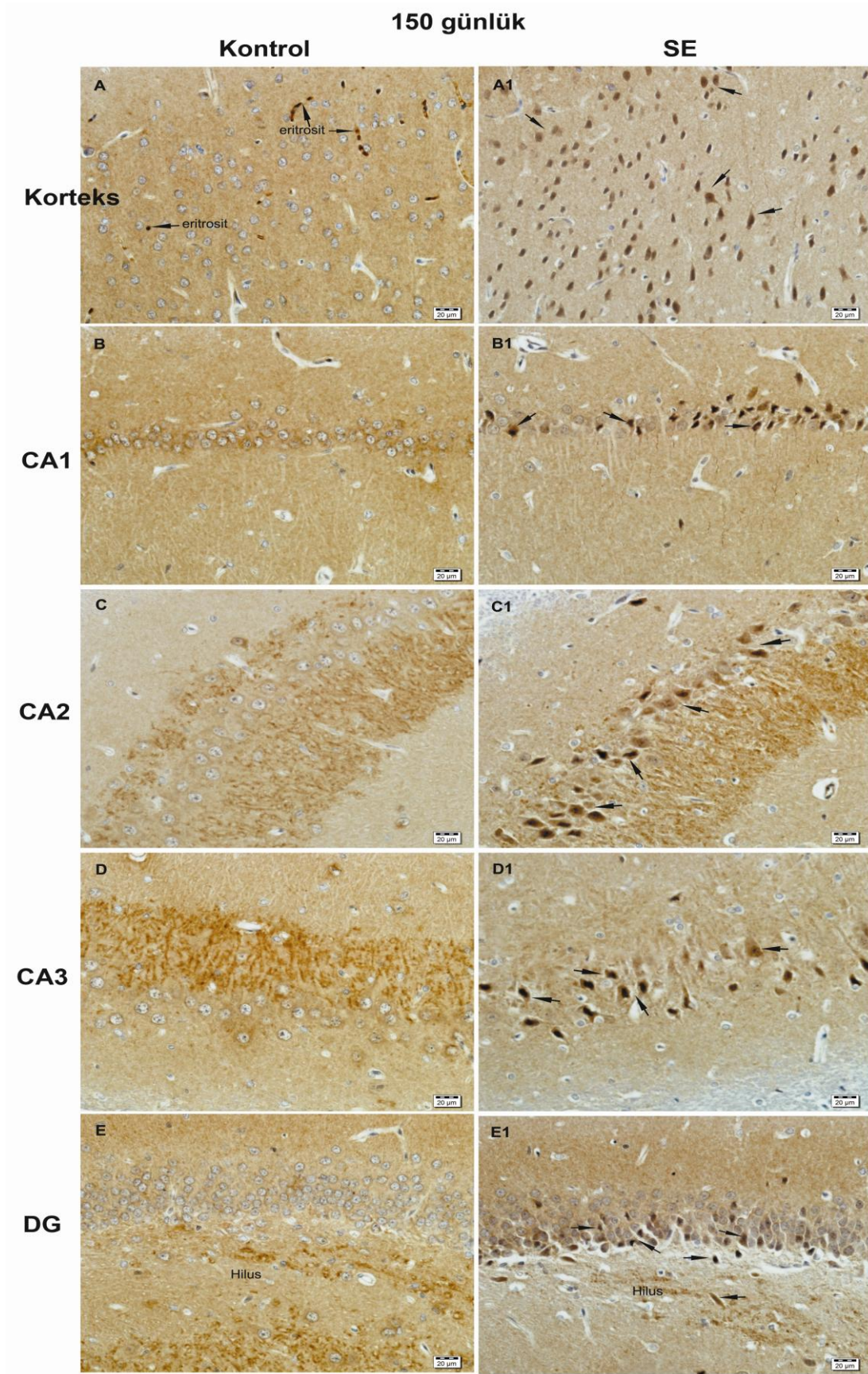
1. değişken	2. değişken	<i>P değeri</i>
Erişkin deney	Erişkin kontrol	<0.05
	Adölesan deney	<0.05
	Adölesan kontrol	<0.05
	Yavru deney	<0.05
	Yavru kontrol	<0.05
Erişkin kontrol	Adölesan deney	>0.05
	Adölesan kontrol	>0.05
	Yavru deney	>0.05
	Yavru kontrol	>0.05
Adölesan deney	Adölesan kontrol	>0.05
	Yavru deney	>0.05
	Yavru kontrol	>0.05
Adölesan kontrol	Yavru deney	>0.05
	Yavru kontrol	>0.05
Yavru deney	Yavru kontrol	>0.05



Resim 5 : 17 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda calpain aktivitesi



Resim 6 : 45 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda calpain aktivitesi



Resim 7 : 150 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda calpain aktivitesi
48

4.4.3 GABA A Alfa 1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Santral sinir sisteminin inhibisyonunda esas rolü olan GABA subuniti GABA A Alfa 1 düzeylerinin status epileptikusa bağlı etkilenme derecesini değerlendirmek amacıyla bakılan GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayıları Tablo 4.3’de verilmiştir. GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarları erişkin deney grubunda 2.183 ± 0.562, adölesan deney grubunda 3.132 ± 0.066, yavru deney grubunda 2.450 ± 1.36, erişkin kontrol grubunda 3.812 ± 0.222, adölesan kontrol grubunda 3.324 ± 0.106 ve yavru kontrol grubunda ise 3.401 ± 1.70 olarak saptanmıştır.

Erişkin deney grubu ile erişkin kontrol grubu kıyaslandığında; GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarı erişkin deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Adölesan deney grubu ile adölesan kontrol grubu kıyaslandığında; GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarı adölesan deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.004$).

Yavru deney grubu ile yavru kontrol grubu kıyaslandığında; GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarı yavru deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Erişkin deney grubu ile adölesan deney grubu kıyaslandığında; GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarı erişkin deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.009$).

Erişkin kontrol grubu ile Adölesan kontrol grubu kıyaslandığında GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre miktarı erişkin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$).

Tablo 4.13. GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)

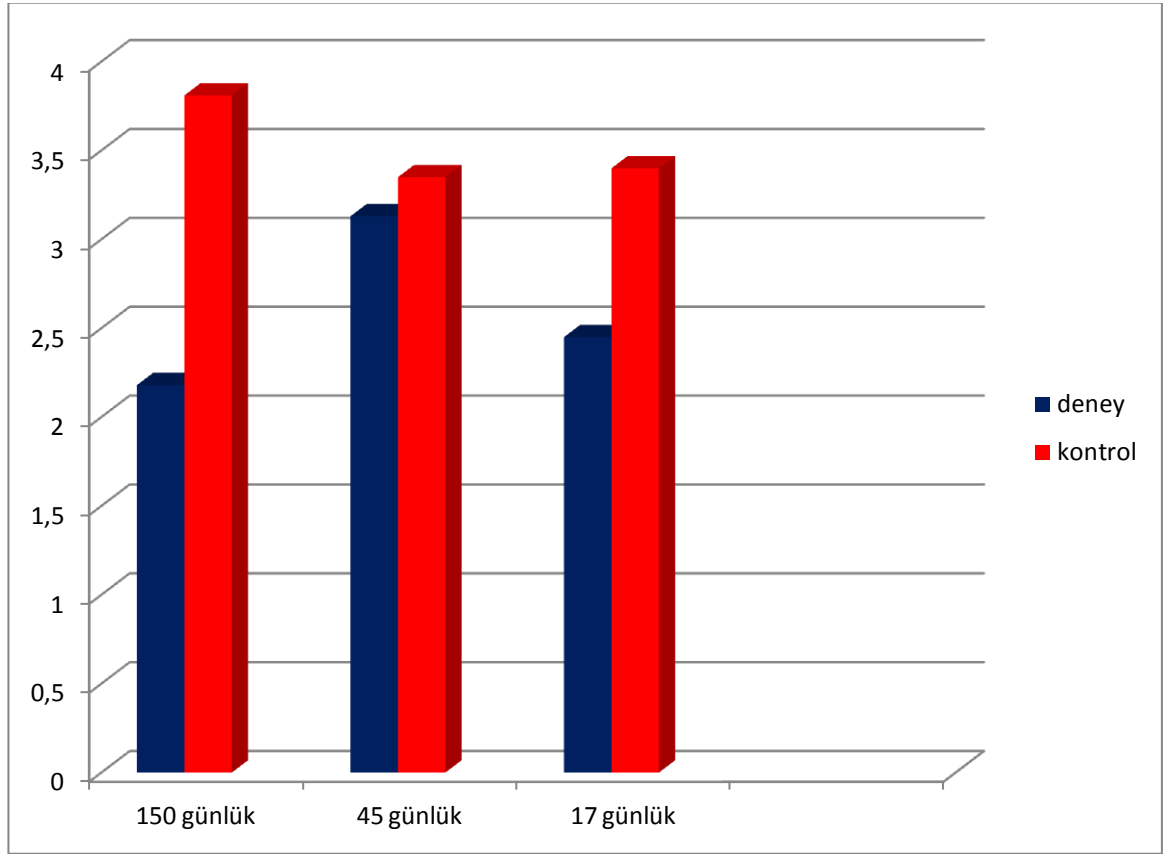
Gruplar	Kontrol	Deney	<i>p değeri</i>
Adölesan	3.324 0.106	3.132 0.066	0.004
Erişkin (matür)	3.812 0.222	2.183 0.562	0.001
<i>p değeri</i>	0,002	0,009	

Tablo 4.14. GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)

Gruplar	Kontrol	Deney	<i>p değeri</i>
Yavru (immatür)	3.401 1.709	2.450 1.369	<0.001
Erişkin (matür)	3.812 0.222	2.183 0.562	0.001
<i>p değeri</i>	>0.05	0.366	

Tablo 4.15. GABA A Alfa 1 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı (adet/ x20 büyütme)

Gruplar	Kontrol	Deney	<i>p değeri</i>
Yavru (immatür)	3.401 1.709	2.450 1.369	<0.001
Adölesan	3.324 0.106	3.132 0.066	0.004
<i>p değeri</i>	>0.05	<0.05	



Şekil 3 : GABA A Alfa 1 reseptör sayılarının gruplara göre karşılaştırılması

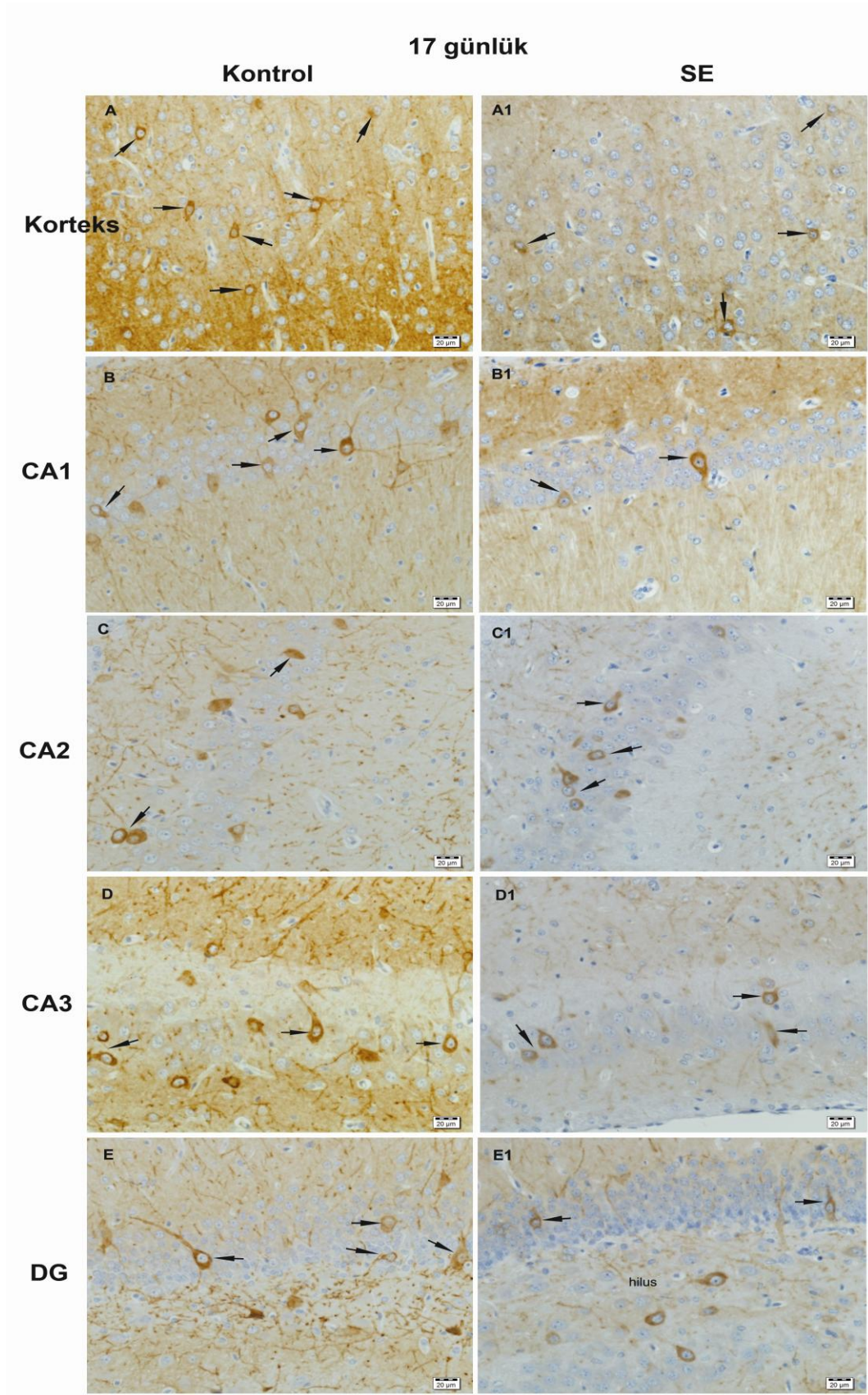
Erişkin deney grubunda hipokampus ve kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayıları kıyaslandığında; hipokampusta GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısı kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Adölesan deney grubunda hipokampus ve kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayıları kıyaslandığında; hipokampusta GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısı, kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

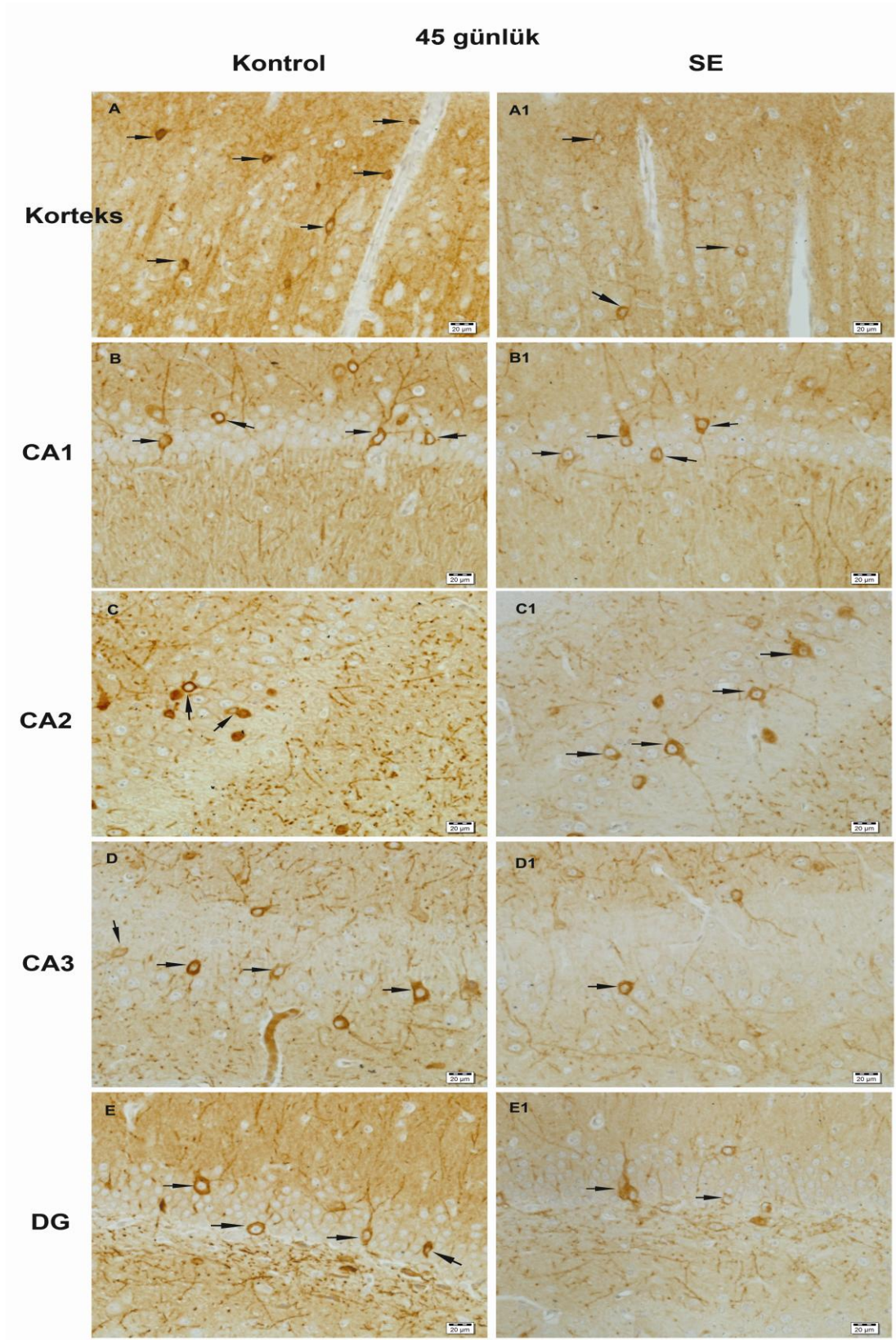
Yavru deney grubunda hipokampus ve kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayıları kıyaslandığında; hipokampusta GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısı kortekste GABA A Alfa 1 antikoru ile boyanan hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.16. Hipokampus ve kortekste GABA A Alfa 1 (+) hücre sayısı (adet/x20 büyütme)

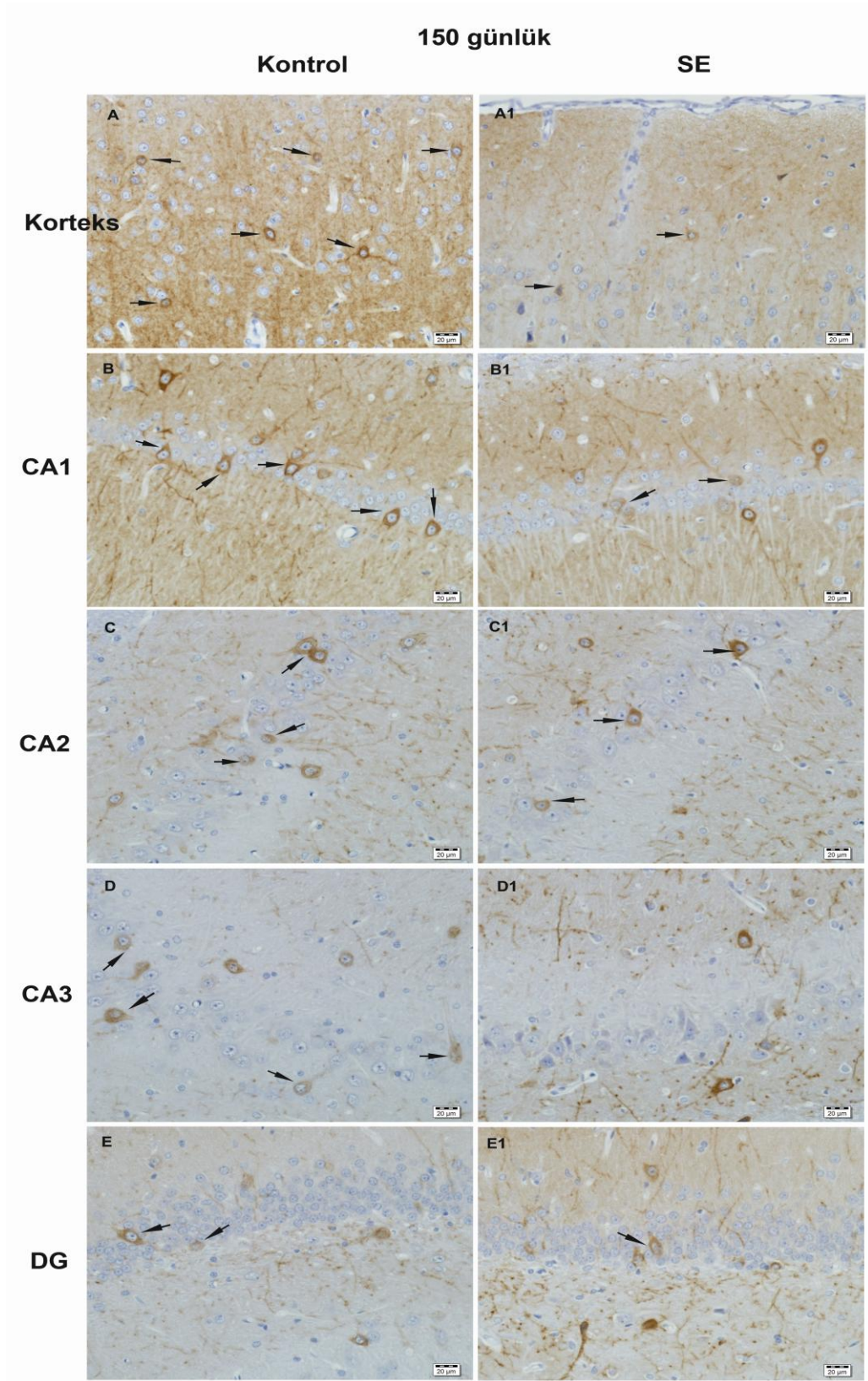
Gruplar	Korteks	Hipokampus	<i>p değeri</i>
Yavru deney	0.57(0.48-0.77)	3.42(2.51-5.05)	<0.001
Adölesan deney	0.66(0.52-0.86)	3.66(2.61-5.25)	<0.001
Matür deney	0.47(0.39-1.57)	2.68(1.29-5)	<0.001



Resim 8 : 17 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda GABA A Alfa 1 reseptörleri



Resim 9 : 45 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda GABA A Alfa 1 reseptörleri



Resim 10 : 150 günlük ratlarda kontrol ve deney grubunda GABA A Alfa 1 reseptörleri

5. TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada SE'un yaş bağımlı olarak hafıza, öğrenme ve davranış üzerine etkilerinin yanı sıra histolojik inceleme ile nöronal hasar, nöronal hasar mekanizması ve GABA A Alfa 1 resreptor miktarı üzerine olan etkileri araştırılarak kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Hayvan deneyleri immatür beyinin SE ya da tekrarlayan nöbetler sonrası patofizyolojik sonuçlar açısından matür beyine göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (80). Erişkin hayvanlarda SE, hipokampusun CA1, CA2 ve dentat girusunda hücre kaybına yol açmaktadır (81). Hücre kaybının yanı sıra uzamış nöbetler ya da SE erişkin beyinde sinaps reorganizasyonunu ve hipokampustaki CA3, CA1 gibi bölgelerindeki hücre aksonlarında "yosunsu lifler" adı verilen anormal büyümelere yol açmaktadır (82-84). Bunlara ilaveten SE erişkin ratlarda uzun vadede öğrenme, hafıza ve davranış alanında defisitlere yol açmaktadır (85-87). Buna zıt olarak SE sonrası hipokampustaki hücre kaybı yönünden postnatal 2 haftadan daha küçük ratlar, erişkinlere nazaran daha az duyarlıdır (88-90). Hipokampustaki hücre kaybı SE'un bir sonucu olup postnatal 2. haftadan daha erken dönemde olması muhtemel değildir (89,91).

Herhangi bir sebeple oluşan hasara karşı direnç gösteren immatür beyin buna paralel olarak nöbetin oluşturduğu hasarlara da aynı direnci göstermektedir. İmmatürlerin hipokampusundaki nöronlar anoksik hasarlara daha az duyarlıdır ve erişkinlere nazaran anoksik ortamın zararlı etkilerine daha fazla direnç gösterir (92).

Ancak nöbetlerin tetiklediği hücre kaybının olmaması; immatür ratlarda uzamış nöbetlerin kalıcı değişikliklere yol açmayacağı anlamına gelmez. Glutamat ve GABA

subünit konfigürasyonunda değişiklik olması ve farklılaşmış ekspresyonu, SE sonrası gözlenen değişikliklerden sadece birkaçıdır (79).

Yapılan bir çalışmada yaşları 12 ve 25 gün yavru sıçanlar ile 90 günlük erişkin sıçanlar; SE'un davranış, hafıza ve öğrenme üzerine etkisini değerlendirmek ve yaş bağımlı olarak kıyaslamak üzere status epileptikus oluştuktan 3 ay sonra açık alan testi, yükseltilmiş T labirenti testi ve Morris su labirenti testine tabi tutulmuş. Testler birer saat arayla üç kez tekrarlanmış. Açık alan testinde lokomotor aktiviteyi gösteren çizgi geçme sayısı değerlendirildiğinde 12 günlük sıçanlarda kontrol ile deney grubu arasında anlamlı fark saptanmamış. 25 günlük ve 90 günlük sıçanlarda çizgi geçme sayısı status epileptikus grubunda kontrol grubuna nazaran daha fazla saptanmış. Etrafı keşfetme ve gözlemlemenin göstergesi olan şahlanma sayısı 12, 25 ve 90 günlük deney gruplarında kontrol grubuna nazaran daha fazla bulunmuş. Temizlenme hareketi değerlendirildiğinde her yaşta deney grubunda kontrol grubuna nazaran daha az oranda saptanmış. Morris su labirenti testinde ise hedef platformu bulma süresi 12 günlük sıçanlarda kontrol ve deney grubunda farksızdı. 25 ve 90 günlük ratlarda ise deney grubunda hedefi bulma süresi kontrollere göre uzamıştı. Sonuç olarak bu çalışmada SE sonrasında yavru sıçanlarda da kognitif hasar ve epileptogenez meydana geldiği fakat erişkin gruplardaki kadar şiddetli olmadığı şeklinde belirtilmiş (103). Başka bir çalışmada yavru ratlara 7., 8. ve 9. günlerde lityum-pilokarpin ile status epileptikus oluşturulmuş. Sıçanlar 60 günlük iken açık alan testi ve yükseltilmiş t labirenti testine tabi tutulduğunda artmış keşfetme hareketi (şahlanma), bozulmuş kognisyon, azalmış anksiyete tespit edilmiş. Sonuç olarak yaşamın erken döneminde geçirilen nöbetler uzun vadede kognitif ve davranış bozukluğuna yol açabileceği belirtilmiş (114). 50-60 gün yaştaki sıçanlara SE uygulandıktan sonra 1., 7., 14., ve 180.günde hafıza öğrenme ve davranış fonksiyonlarının kısa ve uzun dönemde değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmada SE sonrası 14. günde yapılan açık alan testinde defekasyon sayısının anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer parametrelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiş. Status epileptikus oluşturulduktan bir gün sonra yapılan yükseltilmiş T labirenti testinde sıçanların aktif ve pasif kaçınma latansları değerlendirilmiş olup kontrol ve deney grubu arasında koşullu ve koşulsuz korku açısından fark bulunamamış, fakat 7. ve 14. günde aynı test tekrarlandığında deney

grubunda koşulsuz korku ile ilişkili hafızada bozukluk saptanmış. Testler 6 ay sonra tekrarlandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış (115).

Çalışmamızda 45 günlük adölesan ve 150 günlük erişkin ratlara SE'tan 2 gün sonra açık alan testi uygulayarak davranış değişikliklerini değerlendirdik. Status epileptikusa maruz bırakılan 45 günlük ve 150 günlük sıçanlar aynı yaştaki kontrol gruplarıyla kıyaslandığında kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Öğrenme ve hafızayı değerlendirmek amacıyla yaptığımız Morris su labirenti testinde ise gruplara göre hedefi bulma sürelerini kıyasladığımızda deneme günlerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hedefi bulma süreleri günlere göre kıyaslandığında tüm gruplarda 1. günden başlayarak 4. güne doğru hedefi bulma süreleri azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değerleri tabloda gösterilmiştir).

Bu veriler bize her grubun, platformun yerini deneme sayısı arttıkça daha kolay bulduğunu fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Yüzme hızları arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Bu durum diğer parametrelerin yüzme hızından etkilenme ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Testin öğrenme fazında hedef kadranda geçirilen süre açısından kıyaslandığında; erişkin kontrol grubuyla erişkin deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Adölesan kontrol grubuyla, adölesan deney grubu kıyaslandığında ise yine her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bir çalışmada 16-19 günlük ve 56-59 günlük ratlara iki gün arayla dört ardışık kainik asit enjeksiyonu uygulanarak epileptik nöbet oluşturulmuş. Her iki gruba enjeksiyon sonrası ilk birkaç gün içinde ve 45 gün sonra olmak üzere Morris su labirenti testi uygulanmış. Birinci testte hem yavru hem de erişkin grupta farklılık saptanmamış kontrol gruplarıyla kıyaslandığında. 45 gün sonra yapılan test tekrarında ise erişkin grupta hedef platformu bulma süresi belirgin derecede uzamış olarak saptanmış (116).

Davranış, hafıza ve öğrenmeyi değerlendirmek amacıyla yaptığımız açık alan ve Morris su labirenti testinde sonuçların hem adölesan hem de matür deney grubunda kontrol gruplarından farksız çıkması yukarıda belirtilen literatür örneklerindeki SE sonrası akut

dönemde yapılan test sonuçlarıyla ile paraleldir. Ayrıca immatür ratlarda, matürlerle kıyaslandığında; epileptik nöbet sonrası kognisyonun ve davranışın daha az olumsuz etkilendiği ya da hiç etkilenmediğini gösteren bazı literatürlerde açık alan ve Morris su labirenti testleri SE oluşturulduktan ortalama iki ay süre sonra yapılmış (87,116,117). Çalışmamızda, kognisyon ve davranışın sadece SE sonrası akut dönemde etkilenme derecesi değerlendirildiği için uzun dönemdeki etkileri mevcut çalışmalarla bire bir kıyaslanamamış olup akut dönemdeki etkileri benzer sonuçlandı.

Nöbetlerin nöronal hücre ölümünü tetiklediği sayısız çalışmalarla ortaya konmuş olmasına rağmen bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Erişkin beyinde nekroz nöronal ölümün dominant formudur. Status epileptikus modellerinde apoptoz immatür nöronlarda ana ölüm mekanizması iken nekroz matür nöronlarda ana ölüm mekanizması olarak göze çarpmaktadır. Bu durum maturasyon derecesinin nöbetlerle tetiklenen hücre ölümünün tipini belirlemede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Klasik bir bakışla nekrozun pasif bir süreç olup sistematik şekilde hücre ölüm mekanizmasını gerektirmediğine inanılır. Bu nedenle SE'un deneysel modelleri bize nekrozun bazı aktif formlarının olup olmayacağı konusunda yol gösterecektir. Erişkin beyinde nöbetlere bağlı nöronal ölümün esas şekli nekroz iken apoptotik morfolojiler birkaç SE modelinde tanımlanmıştır. Bu nedenle apoptotik mekanizmaların rolü ihmal edilemez (48-50)

İmmatür beyinde de epileptik nöbetlerin nöronal hasarı tetiklediği bilinmektedir (51-55). Status epileptikus sonrası immatür beyinde hem apoptotik hem de nekrotik morfolojiler ışık ve elektron mikroskopisi altında tespit edilmişlerdir. 14 günlük ratlarda apoptoz özellikle hipokampusun dentat girus iç granüler hücrelerde izlenmiştir (51,56). Aynı ratlarda SE'un indüklediği nöronal hasar hipokampusun CA1 piramidal hücre tabakasında yaygın bir şekilde izlenmiştir. Status epileptikustan 24 saat sonra CA1'deki 50 hücrenin 47sinde nekrotik morfoloji saptanmış. 72 saat sonra ise 50 hücrenin tamamında nekrotik morfolojiye rastlanmıştır. Bu veriler; immatür beyinde SE sonrası nöronal hücre hasarının esas şeklinin "nekroz" olduğunu desteklemektedir.

İmmatür ratlarda yapılan bazı SE modellerinde hipokampusun CA1 bölgesinde önce caspase 8 ve ardından caspase 3 aktivasyonu izlenmiş, immünohistokimyasal çalışmalarda bu bölgedeki caspase 3 immünreaktivitesindeki nöronlar nekrotik

morfoloji sergilemiştir, bu sonuç caspase 3 aktivasyonunun ayrı bir hücre hasarı kavramı değil de nekrotik süreçte eşlik eden bir durum olduğuna işaret etmektedir. Tüm bu bilgiler dolaylı olarak "programlı nekroz" şeklinde adlandırabileceğimiz beyin hasarı modelini ortaya çıkarmaktadır. Erişkin ratlarda kainik asitle oluşturulan SE modelinde 2 tip piramidal hücre ölümü izlenmiştir. CA1 bölgesinde erken dönemde nekroz ve sonraki dönemde caspase 3 bağımlı hücre ölümü izlenmiştir. Caspase 3 aktivasyonu izlenmesine rağmen 1, 3 ve 7. günlerde apoptotik morfolojiye hiç rastlanılmamıştır (47). Yine bu çalışmadan da anlaşılabileceği üzere CA1 bölgesinde nöronal ölümün apoptoz değil de nekrotik yolla gerçekleştiği ortaya çıkmaktadır.

Caspase-3 nöbetlerin tetiklediği nöronal hasar ve nöronal hücre ölümünde apoptoz düzenleyicileri arasında en çok çalışılan markerdir (34,35). Caspase 3'ün nöronal hasar başlangıcından itibaren bir hafta sonrasına kadar aktif rol oynadığı gözlenmiştir (38,39).

Birçok çalışmada nöbet sonrası caspase 3 aktivitesinde artış gösteren bulguların yanı sıra bazı çalışmalarda ise nöbetlerden sonra caspase 3 aktivitesinde artış gösterilememiştir (36,37). Yaptığımız çalışmada SE'a bağlı nöronal hücre hasarındaki rolünü araştırmak amacıyla SE'tan 20 saat sonra bakılan caspase 3 antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı deney grubunda, kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Ayrıca SE sonrası 20. saatte bakılan caspase ile pozitif boyanan hücreler apoptotik morfolojideydi.

Bazı mediyatörler, organeller ve hücresel süreçler nekrotik hücre ölümünde rol almaktadır fakat bunların birbirleriyle nasıl bir düzen ve ilişkide oldukları hala net olarak anlaşılamamıştır. Nekroza yol açan maddeler hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yine de bu tanımlama eşlenmemiş reaktif oksijen materyalleri, nitrotoksine, oksidatif stres, lizozomal değişiklikler ve mitokondriyal membran geçirgenliği gibi mitokondriyal değişiklikleri içermektedir. Bunların varlığında sitozolik kalsiyum konsantrasyonu artmakta olup mitokondriyal aşırı yüklenmeye bağlı calpain ve katepsinler gibi non-caspase proteazların aktivasyonuna yol açmaktadır (42,43). Tamamında olmasada genel olarak nekrotik hücre ölümünün çoğu örneğinde esas rolde serin/treonin kinaz olduğu ortaya konmuştur (44).

Yapılan bir çalışmada rat hipokampusunda lityum pilokarpin ile indüklenmiş SE sonrası 1. ve 3. günlerde calpain aktivitesi saptanmış olup, 5-7. günlerde dominant olarak

caspase 3 aktivasyonuna rastlanmış. Aynı çalışmada calpain inhibitörü olan MDL-28170 enjeksiyonu sonrası rat hipokampusundaki calpain aracılı hücre hasarının gerilediği gözlenmiş (118). Başka bir çalışmada kainik asitle epileptik nöbet oluşturulduktan 24 saat sonra caspase ve calpain aktivasyonu değerlendirmek amacıyla immünohistokimyasal inceleme yapılmış. Status epileptikusun akut döneminde caspase aktivasyonuna rastlanmamış fakat calpain aktivasyonuna rastlanmış (119). Bu durum SE sonrası hücre hasarının erken döneminde bir kalsiyum bağımlı proteaz olan calpainlerin rol üstlendiğini göstermektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada caspase bağımsız hücre hasarında rol oynayan calpainin SE'a bağlı nöronal hücre hasarındaki rolünü araştırmak amacıyla bakılan calpain ile pozitif boyanan hücre sayısı; tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece erişkin deney grubunda, diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Adölesan deney grubu ile yavru deney grubu kıyaslandığında, her iki grup arasında calpain antikoru ile pozitif boyanan hücre sayısı bakımından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç; SE sonrasında sadece erişkin yaş grubunda calpain aktivitesinin belirgin olduğudur. Gerek yavru deney grubunda gerek adölesan deney grubunda belirgin calpain aktivitesine rastlanmamıştır. Literatürdeki alışmalar genellikle calpain aktivitesini SE sonrası değişen süreçlere göre kıyaslayarak değerlendirmektedir. Erişkin yaş grubunda ve adölesan yaş grubundaki sıçanlarda SE sonrası calpain aktivasyonu gösterilmiş fakat yaş bağımlı olarak calpain aktivitesini değerlendiren çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda calpain aracılı nöronal hasarın sadece erişkin yaş grubunda saptanması; nöronal hasara yol açan SE'a erişkin yaş grubunda maruz kalındığında daha fazla yıkıcı etkilere sahip olduğunun bir delili olabilir. Hayatın ilk dönemlerinde ya da genç erişkin dönemlerde maruz kalınan SE daha az hücre hasarına yol açacağından, uzun dönemde beynin daha az etkilenmesi olasıdır.

Hipokampus SE süresince sürekli aktif halde bulunmaktadır. Hipokampusta GABA aracılı inhibitör sistemin baskılanması SE'un ortaya çıkışında kritik bir öneme sahiptir. GABAerjik inhibisyonun azalması SE gelişmesine yatkınlık sağlar, GABA inhibisyonundaki artış ise SE'u baskılamaktadır. Hayvanlarda SE; seyri boyunca diazepama olan duyarlılığın azalmasına ve hipokampusun dentat girusundaki granüler

hücrelerde GABA A reseptörlerinin fonksiyonel özelliklerinin değişimi eşlik etmektedir.

Bu bilgiler altında hipokampustaki GABA A reseptörlerinin SE esnasında özellik ve fonksiyonlarının değişkenlik gösterdiği düşünülebilir. GABA, SSS'nin majör inhibitör nörotransmitteridir. GABAerjik nöronlardan salınır ve GABA A, GABA B ve GABA C olmak üzere alt tipleri vardır. GABA A reseptörleri SSS'ndeki hızlı inhibisyonu sağlamada ana role sahiptir. GABA A reseptörlerinin 6 alt sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar α , β , γ , δ , ϵ , π olarak adlandırılmıştır (72).

Status epileptikus rat hipokampusundaki GABA A reseptör subtiplerinin normal gelişim sürecindeki ekspresyonunu kısıtlamaktadır. Subtiplerin ekspresyonundaki normal gelişimsel değişikliğin olmaması durumunda ise (özellikle $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ subtiplerinin arasındaki değişim ilişkisi) uzun vadede bir takım sonuçlara yol açmaktadır. Bunlardan birisi inhibitör sinaptik transmisyon maturasyonunun bozulmasıdır. $\alpha 1$ subtipinin ekspresyonu inhibitör sinapsların dayanıklılığı ile ilgili rol üstlenmiş olup $\alpha 1$ subunit miktarının azalması dendritik sinapsların gelişiminde bozulmaya yol açmaktadır. Buna zıt olarak ise inhibitör sistemin sağlıklı bir şekilde çalışması için $\alpha 2$ subtipinin ekspresyonunda azalma olması gerekmektedir. Status epileptikus gibi eksitasyon durumları $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ subtiplerinin fizyolojik değişikliğini engellemektedir. Yapılan bir çalışmada kainik asit ile SE oluşturulmuş ratlarda immün boyama ile GABA A reseptör subunitlerinin antikoru değerlendirilmiş. Sonuç olarak status grubunda GABA A reseptör subunitlerinden alfa 1 subunitindeki artma ve alfa 2 subunitindeki azalma paterni izlenmemiş (74).

Bizim çalışmamızda erişkin deney grubunda, adölesan deney grubunda ve yavru deney grubunda GABA A Alfa 1 reseptör sayısı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001 , 0.004 , <0.001).

Adölesan deney grubuyla erişkin deney grubu kıyaslandığında erişkin deney grubunda GABA A Alfa 1 sayısında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azalma saptandı ($p=0.009$).

Erişkin kontrol grubuyla adölesan kontrol grubu kıyaslandığında GABA A Alfa 1 sayısı erişkin kontrol grubunda istatistiksel olarak daha fazla oranda saptandı (p değeri 0.002).

Ayrıca GABA A reseptör subunit miktarının kortekste ve hipokampustaki dağılımını değerlendirdiğimizde; hem erişkin hem adölesan hem de yavru sıçanlarda hipokampusta kortekse nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı (p değerleri <0.001).

Çalışmamızda GABA A Alfa 1 ile ilgili sonuçlar literatür ile benzer olup bize göstermektedir ki; erişkin dönemde geçirilen SE, immatür ya da adölesan dönemde geçirilen SE'ye nazaran daha fazla oranda GABA A Alfa 1 reseptör harabiyetine yol açarak epileptogeneze yatkınlık sağlamaktadır. Erişkin dönemde maruz kalınan SE, daha fazla GABA inhibisyonuna yol açarak nöbet eşiğini düşürmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genellikle lityum-pilokarpin ve kainik asit ile SE modeli oluşturulup, bu modeller daha çok temporal lob epilepsisi modelini taklit etmektedir. Pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modeli idiopatik jeneralize epilepsiyi taklit etmektedir. Ayrıca şimdiye kadar yapılan çalışmalarda PTZ ile SE modeline sık rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan bakıldığında diğer çalışmalardan yöntem ve metod olarak ayrılmaktadır.

Calpain aracılı hücre hasarını yaş bağımlı olarak ele alan çalışmalara literatürde rastlanmamış olup çalışmamızda yavru (immatür), adölesan ve erişkin (matür) ratlarda SE sonrası nöronal hasarda calpainin aktivitesi araştırılmıştır. Önceki çalışmalar SE'nin tetiklediği nöronal hasar sonrası caspase, calpain aktivitesi ve GABA A Alfa 1 reseptör sayısını ayrı ayrı ele alarak değerlendirmektedir. Çalışmamızda SE'ye bağlı nöronal hasar sonrası caspase ve calpain aktivitesi ve GABA A alfa 1 reseptör miktarı birlikte değerlendirilerek yaşa göre kıyaslanmıştır Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda yapılan bu çalışma orijinaldir.

Bu çalışma ile elde edilen veriler PTZ ile indüklenen SE sonrası erken dönemde öğrenme ve davranış fonksiyonları üzerine olumsuz bir etki görülmezken histolojik olarak nekrozun hakim olduğu caspase ve calpain aracılı nöronal hasara yol açmakta olduğunu, calpain aracılı hücre nekrozunun özellikle erişkin grupta görüldüğü ve caspase bağımlı apoptotik morfolojilerin immatür ratlarda gözlemlendiğini ve GABA A

Alfa 1 reseptör sayısında yol açtığı azalmanın ise erişkin ve adölesanda belirgin olduğunu göstermektedir. Status epileptikusa bağlı hücre hasarının yaşın artmasıyla daha belirgin olduğu ve calpain aracılı hücre hasarının gene erişkin grupta belirgin olarak gözlendiği ortaya koymaktadır. Status epileptikusa bağlı bu hücresel etkilenmenin kognisyon ve davranışa ait uzun dönemdeki etkilerinin anlaşılması için uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Bu bulgularla birlikte çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar;

1-Status epileptikus sonrası erken dönemde hafıza davranış ve öğrenme fonksiyonlarında gerek erişkin gerekse adölesan sıçanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bozulma izlenmedi. Bu sonuç ile tekrarlayıcı karakteri olmayan uzamış tek bir nöbetin erken dönemde gerek erişkin gerek yavru sıçanlarda kognisyon ve davranış fonksiyonlarında belirgin bozulmaya yol açmadığı söylenebilir.

2- 17 günlük yavru (immatür) sıçanlarda SE sonrası erken dönemde caspase aracılı nöronal hasarı değerlendirmek amacıyla 20. saatte bakılan caspase aktivitesi; kontrol grubuna nazaran deney grubunda daha fazla izlenmiş olup caspase ile pozitif boyanan hücreler daha çok apoptotik morfoloji sergilemektedir.

3-Status epileptikus sonrası nöronal hücre hasarı hem erişkin hem de adölesan SE grubunda daha çok nekrotik yolla olup apoptotik morfolojiye rastlanmadı. Caspase bağımsız hücre hasarında gerek erişkin SE grubunda gerekse adölesan SE grubunda calpain aracılı hücre hasarı saptandı fakat erişkin SE grubunda calpain aracılı hücre hasarı adölesan SE grubuna nazaran belirgin derecede artmış olarak izlendi.

4-Calpain aktivitesinin erişkin deney grubunda, yavru ve adölesan deney grubuna nazaran belirgin derecede fazla izlenmesi; SE'a erişkin yaşta maruz kalındığında hayatın erken döneminde maruz kalınan SE'a nazaran daha fazla nöronal hücre hasarına yol açtığı söylenebilir.

5- Status epileptikusa bağlı calpain aracılı hücre hasarı daha çok erişkin yaş grubunda izlenip daha çok nekrotik morfolojide hücre hasarına yol açmaktadır.

6-Henüz deneysel çalışma safhasında olan Calpain ve caspase inhibitörlerinin gelecekte rutin şekilde uygulanabilir olması SE'nin uzun ve kısa dönemdeki olumsuz etkilerini azaltabilir.

7- Status epileptikus, rat hipokampusundaki GABA A reseptör subtiplerinin normal gelişim sürecindeki ekspresyonunu kısıtlamaktadır. α 1 subtipinin ekspresyonu inhibitör sinapsların dayanıklılığı ile ilgili rol üstlenmiş olup α 1 subunit miktarının azalması dendritik sinapsların gelişiminde bozulmaya yol açmaktadır. SE gibi eksitasyon durumları α 1 subtipinin fizyolojik değişikliğini engellemektedir.

8- Status epileptikus sonrası GABA A α 1 subunit miktarının azalması hipokampus dışında kortikal bölgede de izlenmiş olup bu azalma en fazla hipokampusta meydana gelmiştir.

9-Status epileptikus sonrası GABA A α 1 subuniti erişkin deney grubunda, yavru ve adolesan deney grubuna nazaran daha fazla oranda azalma göstermiştir. Bu durum SE'un bir sonraki nöbet eşikliğini düşürme veya nöbetlerin ne derecede dirençli olmasının yaş ile bağlantılı olarak değişebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bonarjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy ,a review *Epilepsy Research* 2009;85:31-45
- 2- Blume WT, Widars HO, Mizrahi E, Tassinari C, Von Emde BW, Engel Jr. Glossory of descriptive terminology for ictal semiology. *Epilepsia* 2001;42:1212-8
- 3- Holmes GL, Thompson JL, Marchi TA, et al. Effects of seizures on learning, memory, and behavior in the genetically epilepsy prone rat. *Ann Neurol* 1990; 27:24–32.
- 4- Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG, Hamm RJ, De Lorenzo RJ. Status epilepticus causes long-term NMDA receptor-dependent behavioral changes and cognitive deficits. *Epilepsia* 1998;39: 1148–57.
- 5- Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997;38: 12-30
- 6- Holmes GL. Neonatal seizures. *Semin Pediatr Neurol* 1994;l: 72- 82
- 7- Mosht SL, Albala BJ, Ackermann RF, Engel JJ. Increased seizure susceptibility of the immature brain. *Dev Brain Res* 1983; 7:8 1- 85
- 8- Stafstrom CE, Thompson JL, Holmes GL. Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures. *Dev Brain Res* 1992;65:227-236
- 9- Cherubini E, Gaiarsa J-L, Ben-Ari Y. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci* 1991;14: 515-519
- 10- Gaiarsa J-L, McLean H, Congar P, et al. Postnatal maturation of GABA-A and GABA-B mediated inhibition in the CA3 hippocampal region of the rat. *J Neurophysiol* 1995;26: 339-349
- 11- Cavalheiro EA, Silva DF, Turski WA, et al. The susceptibility of rats to pilocarpine-induced seizures is age-dependent. *Dev Brain Res* 1987;37:43-58
- 12- Sperber EF, Haas KZ, Stanton PK, Moshe SL. Resistance of the immature hippocampus to seizure-induced synaptic reorganization. *Dev Brain Res* 1991;60:88-93

- 13-The commission on Epidemiology and prognosis. The International League against Epilepsy. Guidelines on epidemiologic studies. *Epilepsia*, 1994;34:592-596
- 14-“Divanü Lügat-it Türk” adlı çeviri kitap (Kaşgarlı Mahmud. Divanü Lügat-it Türk). Cild 1. Çeviren: B Atalay. 4. baskı. Ankara: Türk Dil Kurumu yayınları;1998;438
- 15-ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 1997;38(5):614-618
- 16-de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, ve ark. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 1996;37:1121-1127
- 17-Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*,1981;22:489-501
- 18- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989;30:389-398
- 19-Lüders H, Acharya J, Baumgartner c, ve ark. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998;39(9):1006-1013
- 20- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W,Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 ;51:676-8
- 21-Najm IM, Janigro D, Babb TL. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wyllie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. 3. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2001:33-44
- 22-Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, ve ark. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*, 2007; 48(S2): 13-20
- 23-Shovron SD. Status Epilepticus: its Clinical Features and treatment in Children and Adults. Cambridge University Press, 1994;21-26

- 24-Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*, 1980;69:657-666
- 25-Cascino GD, Hesdorffer D, Logroscino G, ve ark. Treatment of non-febrile status epilepticus in Rochester, Minn, from 1965 through 1984. *Mayo Clinic proceedings*, 2001;76:39-41
- 26- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, ve ark. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*, 1998;50:735-741
- 27-Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, ve ark. Neurologic complication of critical medical illnesses. *Critical Care Med*, 1993;21: 98-103
- 28-Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, ve ark. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia*, 2000;41:981-991
- 29-Lowenstein DH. Treatment options for status epilepticus. *Curr Opin in pharmacotherapy*, 2003;3:6-11
- 30-Meldrum BS, Bruton CJ (1992) Epilepsy. In: Greenfield's neuropathology (Adams JH, Duchen LW, eds), New York: Oxford University Press, 1246–83
- 31-Liou AKF, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stressactivated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol* 2003; 69:103–42
- 32-Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem* 2000;69:217–45
- 33-Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR (1980) Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68:251–306
- 34-Akbar MT, Lundberg AM, Liu K, Vidyadaran S, Wells KE, Dolatshad H et al. The neuroprotective effects of heat shock protein 27 overexpression in transgenic animals against kainate-induced seizures and hippocampal cell death. *J Biol Chem*. 2003; 278:19956–65
- 35-Akbar MT, Wells DJ, Latchman DS, de Belleruche J. Heat shock protein 27 shows a distinctive widespread spatial and temporal pattern of induction in CNS glial and

- neuronal cells compared to heat shock protein 70 and caspase 3 following kainate administration. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 93:148–63
- 36-Ananth C, Thameem Dheen S, Gopalakrishnakone P, Kaur C. Domoic acid-induced neuronal damage in the rat hippocampus: changes in apoptosis related genes (bcl-2, bax, caspase-3) and microglial response. *J Neurosci Res*. 2001; 66:177–90
- 37-Fujikawa DG, Ke X, Trinidad RB, Shinmei SS, Wu A. Caspase-3 is not activated in seizure-induced neuronal necrosis with internucleosomal DNA cleavage. *J Neurochem*. 2002; 83:229–40
- 38-Narkilahti S, Pitkanen A. Caspase 6 expression in the rat hippocampus during epileptogenesis and epilepsy. *Neuroscience*. 2005; 131:887–97
- 39-Narkilahti S, Pirttila TJ, Lukasiuk K, Tuunanen J, Pitkanen A. Expression and activation of caspase 3 following status epilepticus in the rat. *Eur J Neurosci*. 2003; 18:1486–96
- 40-Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 112–119.
- 41-Degterev A, Hitomi J, Gernsheid M, Ch'en IL, Korkina O, Teng X et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 313–321.
- 42-Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 37–43.
- 43-Nicotera P, Melino G. Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene* 2004; 23: 2757–2765.
- 44-Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die. *Cell Death Differ* 2007; 14: 400–410.
- 45-Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Lithium-pilocarpine-induced status epilepticus produces necrotic neurons with internucleosomal DNA fragmentation in adult rats. *Eur J Neurosci* 1999;11:1605–1614.

- 46-Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell death mechanisms. *Neuroscience* 2000;98:41–53.
- 47-Tokuhara D, Sakuma S, Hattori H, Matsuoka O, Yamano T. Kainic acid dose affects delayed cell death mechanism after status epilepticus. *Brain Dev* 2007;29:2–8.
- 48-Sloviter RS, Dean E, Sollas AL, Goodman JH. Apoptosis and necrosis induced in different hippocampal neuron populations by repetitive perforant path stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1996 Mar 11;366(3):516–33.
- 49-Liu H, Cao Y, Basbaum AI, Mazarati AM, Sankar R, Wasterlain CG. Resistance to excitotoxin-induced seizures and neuronal death in mice lacking the preprotachykinin A gene. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:12096–12101.
- 50-Baille V, Clarke PG, Brochier G, Dorandeu F, Verna JM, Four E, Lallement G, Carpentier P. Soman-induced convulsions: the neuropathology revisited. *Toxicology* 2005 Nov 5;215(12):1–24.
- 51-Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998;18:8382–8393.
- 52-Thompson K, Wasterlain C. Lithium-pilocarpine status epilepticus in the immature rabbit. *Brain Res Dev Brain Res* 1997;100:1–4.
- 53-Kubová H, Druga R, Lukasiuk K, Suchomelová L, Haugvicová R, Jirmanová I, Pitkanen A. Status epilepticus causes necrotic damage in the mediodorsal nucleus of the thalamus in immature rats. *J Neurosci* 2001;21:3593–3599.
- 54-Silva AV, Regondi MC, Cipelletti B, Frassoni C, Cavaleiro EA, Spreafico R. Neocortical and hippocampal changes after multiple pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsia* 2005;46:636–642.
- 55-Nairismagi J, Pitkanen A, Kettunen MI, Kauppinen RA, Kubova H. Status epilepticus in 12-day-old rats leads to temporal lobe neurodegeneration and volume reduction: a histologic and MRI study. *Epilepsia* 2006;47:479–488.

- 56-Lopez-Meraz ML, Wasterlain CG, Rocha L, Allen S, Niquet J. Vulnerability of postnatal hippocampal neurons to seizures varies regionally with their maturational stage. *Neurobiol Dis* 2010;37:394–402.
- 57-Niquet J, Auvin S, Archie M, Seo DW, Allen S, Sankar R, Wasterlain CW. Status epilepticus triggers caspase-3 activation and necrosis in the immature rat brain. *Epilepsia* 2007;48:1203–1206.
- 58- Liu H, Cao Y, Basbaum AI, Mazarati AM, Sankar R, Wasterlain CG. Resistance to excitotoxin-induced seizures and neuronal death in mice lacking the preprotachykinin A gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12096–12101.
- 59-Zhao S, Aviles ER Jr, Fujikawa DG. Nuclear translocation of mitochondrial cytochrome c, lysosomal cathepsins B and D, and three other death-promoting proteins within the first 60 minutes of generalized seizures. *J Neurosci Res* 2010;88:1727–1737.
- 60-Schindler CK, Pearson EG, Bonner HP, So NK, Simon RP, Prehn JH, Henshall DC. Caspase-3 cleavage and nuclear localization of caspase-activated DNase in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:583–589.
- 61-Niquet J, Baldwin RA, Allen SG, Fujikawa DG, Wasterlain CG. Hypoxic neuronal necrosis: protein synthesis-independent activation of a cell death program. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2825–30.
- 62-Niquet J, Seo DW, Allen SG, Wasterlain CG. Hypoxia in presence of blockers of excitotoxicity induces a caspase-dependent neuronal necrosis. *Neuroscience* 2006;14:77–86.
- 63-Seo DW, Lopez-Meraz ML, Allen S, Wasterlain CG, Niquet J. Contribution of a mitochondrial pathway to excitotoxic neuronal necrosis. *J Neurosci Res* 2009;87:2087–2094.
- 64-Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol* 2003 Feb;69(2):103–142.

- 65-Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91:479–489.
- 66-Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull* 1998;46:281–309
- 67-Shimohama S, Tanino H, Fujimoto S. Differential expression of rat brain caspase family proteins during development and aging. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:1063–1066.
- 68-Yakovlev AG, Ota K, Wang G, Movsesyan V, Bao WL, Yoshihara K, Faden AI. Differential expression of apoptotic protease-activating factor-1 and caspase-3 genes and susceptibility to apoptosis during brain development and after traumatic brain injury. *J Neurosci* 2001;21:7439–46.
- 69-Harris KM, Teyler TJ. Developmental onset of long-term potentiation in area CA1 of the rat hippocampus. *J Physiol* 1984;346:27–48.
- 70-Bekenstein JW, Lothman EW. An in vivo study of the ontogeny of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region and in the dentate gyrus of the rat hippocampal formation. *Brain Res Dev.* 1991;63:245–251.
- 71-Bekenstein JW, Lothman EW. A comparison of the ontogeny of excitatory and inhibitory neurotransmission in the CA1 region and dentate gyrus of the rat hippocampal formation. *Dev Brain Res* 1991;63:237–243.
- 72-Macdonald RL, Kapur J. Acute Cellular Alterations in the Hippocampus After Status Epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(1):9-20
- 73-J.M. Fritschy, J. Paysan, A. Enna, H. Mohler. Switch in the expression of rat GABA A-receptor subtypes during postnatal development: An immunohistochemical study. *The Journal of Neuroscience.* 1994;14(9):5302-5324
- 74- H. B. Laure'n, F. R. Lopez-Picon, E. R. Korpi_ and I. E. Holopainen, Kainic acid-induced status epilepticus alters GABA A receptor subunit mRNA and protein

- expression in the developing rat Hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 2005;94:1384–1394
- 75-Karakaş S. Kognitif nörobilimler. Medikal-nobel yayıncılık, 2. Baskı, 2008:490-499
- 76-Ziylan Z. Öğrenme ve Bellek, Nobel Tıp Kitapevleri. 2001:293-298
- 77-Guyton A.C. , Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji, Nobel kitapevi. 2001:672-676
- 78- Karakaş S. Kognitif nörobilimler. Medikal-nobel yayıncılık, 2. Baskı, 2008:73-79
- 79- Yehezkel Ben-Ari, Gregory L Holmes .Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63
- 80- Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol* 2004; 3: 608–17
- 81- Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1985; 14: 375–403.
- 82- Represa A, Niquet J, Pollard H, Khrestchatsky M, Ben-Ari Y. From seizures to neo-synaptogenesis: intrinsic and extrinsic determinants of mossy fiber sprouting in the adult hippocampus.*Hippocampus* 1994; 4: 270–74.
- 83-Sutula T, Xiao-Xian H, Cavazos J, Scott G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 1988; 239: 1147–50.
- 84-Esclapez M, Hirsch J, Ben-Ari Y, Bernard C. Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *J Comp Neur* 1999; 408: 449–60.
- 85- Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG, Hamm RJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus causes long-term NMDA receptor-dependent behavioral changes and cognitive deficits. *Epilepsia* 1998; 39: 1148–57.
- 86-Kelsey JE, Sanderson KL, Frye CA. Perforant path stimulation in rats produces seizures, loss of hippocampal neurons, and a deficit in spatial mapping which are reduced by prior MK-801. *Behav Brain Res* 2000; 107: 59–69.

- 87-Stafstrom CE, Chronopoulos A, Thurber S, Thompson JL, Holmes GL. Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 420–32.
- 88- Berger ML, Tremblay E, Nitecka L, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat III: postnatal development of kainic acid binding sites in the limbic system. *Neuroscience* 1984; 13: 1095–104.
- 89-Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998; 18: 8382–93.
- 90-Nitecka L, Tremblay E, Charton G, Bouillot JP, Berger M, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat II: histopathological sequelae. *Neuroscience* 1984; 13: 1073–94.
- 91- Cilio MR, Sogawa Y, Huang LT, Silveira DC, McCabe BK, Holmes GL. Status epilepticus in the developing brain: age dependent neuronal injury, mossy fiber sprouting, seizure susceptibility, and cognitive impairment. *Epilepsia* 1999; 40 (7):34
- 92- Cherubini E, Ben-Ari Y, Krnjevic K. Anoxia produces smaller changes in synaptic transmission, membrane potential and input resistance in immature rat hippocampus. *J Neurophysiol* 1989; 62: 882–95.
- 93- Bickler PE, Gallego SM, Hansen BM. Developmental changes in intracellular calcium regulation in rat cerebral cortex during hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 811–19.
- 94-Liu Z, Stafstrom CE, Sarkisian M, et al. Age-dependent effects of glutamate toxicity in the hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 97: 178–84.
- 95-Marks JD, Friedman JE, Haddad GG. Vulnerability of CA1 neurons to glutamate is developmentally regulated. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 97: 194–206.
- 96- Tandon P, Yang Y, Das K, Holmes GL, Stafstrom CE. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in seizures during development. *Neuroscience* 1999; 91: 293–303.

- 97- Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, et al. Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 494-503.
- 98- Sankar R, Shin DH, Wasterlain CG. GABA metabolism during status epilepticus in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 98: 60–64
- 99- Stafstrom CE, Thompson JL, Holmes GL. Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures. *Brain Res Dev Brain Res* 1992; 65: 227–36.
- 100- Zhang G, Raol YH, Hsu FC, Coulter DA, Brooks-Kayal AR. Effects of status epilepticus on hippocampal GABA A receptors are agedependent. *Neuroscience* 2004; 125: 299–303.
- 101- Gregory L. Holmes. Effects of Seizures on Brain Development: Lessons from the Laboratory. *Pediatr Neurol* 2005;33:1-11
- 102- Marks JD, Friedman JE, Haddad GG. Vulnerability of CA1 neurons to glutamate is developmentally regulated. *Devel Brain Res* 1996;97:194-206
- 103- Hana Kubova, Pavel Mares, Lucie Suchomelova, Gustav Brozek, Rastislav Druga, Asla Pitkanen. Status epilepticus in immature rats leads to behavioral and cognitive impairment and epileptogenesis. *European Journal of Neuroscience*. 2004;19:3255-3265
- 104- Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL. 1995. Longterm behavioral deficits following pilocarpine seizures in immature rats. *Epilepsy Res* 19: 191–204.
- 105- Lado FA, Sankar R, Lowenstein D, et al. Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 2000; 6:242-252
- 106- Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 1967;214(92):1020-1021
- 107- Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy; rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*. 2004;73:1-60

- 108-Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL. Models of seizures and epilepsy. Elsevier, 2006
- 109-Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci*, 1995;16:33-37
- 110-Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanism and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 1985;14(2):375-403
- 111-Mortazavi F, Ericson M, Story D, Hulce VD, Dunbar GL. Spatial learning deficits and emotional impairment in pentylenetetrazole-kindled rats. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 7:629-638
- 112-Keloğlu S. Pentilentetrazol ile epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda hipokampal elektrofizyolojik değişikliklere zenginleştirilmiş çevrenin katkısı. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2012 Ekim, Sayfa:24
- 113-Lamberty Y, Klitgaard H. Consequences of pentylenetetrazole kindling on spatial memory and emotional responding in the rat. *Epilepsy & Behaviour* 2000; 1:256-261
- 114-dos Santos N.F, Arida R.M, Filho E.M.T, Priel M.R, Cavalheiro E.A. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. *Brain research reviews* 2000; 32:269-276
- 115-Erdogan F, Golgeli A, Arman F, Ersoy AO. The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory and learning in rats. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:388-393
- 116-Sarkisian MR, Tandon P, Liu Z et al. Multiple Kainic Acid Seizures in the Immature and Adult Brain: Ictal Manifestations and Long-Term Effects on Learning and Memory. *Epilepsia* 1997; 33(11):1157-1166
- 117-Wu C.L, Huang L.T, Liou C.W et al. Lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats result in long-term deficits in spatial learning and hippocampal cell loss. *Neuroscience Letters* 2001;312:113-117
- 118-Wang S, Wang S, Shan P et al. $\square$ -Calpain mediates hippocampal neuron death in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Research Bulletin* 2008;76:90-96

119-Araujo I.M, Gil J.M, Carreira B.P et al. Calpain activation is involved in early caspase-independent neurodegeneration in the hippocampus following status epilepticus. *Journal of Neurochemistry* 2008;105:666-676

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali SÖNMEZ'e ait "İmmatür Ve Matür Ratlarda Status Epileptikus Sonrası Apopitoz, Nöronal Hasar, Gaba A Alfa-1 Subunit Miktarı Ve Davranış, Öğrenme, Hafızanın Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../.....

JÜRİ

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :