21. BÖLÜM

KÖPEKLERDE İDİOPATİK EPİLEPSİ

Reyhane BAYAT [1]

1. Giriş

Köpeklerde idiopatik epilepsi (İE), küçük hayvan nörolojisi pratiğinde en sık karşılaşılan kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve genetik yatkınlık dışında tanımlanabilir herhangi bir etiyolojik faktör saptanmaksızın gelişir (Thomas, 2010). Klinik olarak tekrarlayan, provokasyonsuz nöbetlerle karakterizedir ve nöbetler, beyinde gelişen anormal, aşırı ya da senkronize nöronal deşarjlar sonucunda ortaya çıkan ve klinik belirtilerle seyreden geçici olaylardır. Epilepsi, epileptik nöbetlere yatkınlıkla karakterize kalıcı bir beyin hastalığıdır ve genellikle aralarında en az 24 saat bulunan iki veya daha fazla provokasyonsuz nöbetin ortaya çıkması ile tanımlanır (De Risio ve ark., 2015). Köpeklerde idiopatik epilepsi tanısı ise büyük ölçüde dışlayıcıdır ve klinik değerlendirme, nörolojik muayene ve uygun tanısal incelemelerin birlikte yorumlanmasına dayanır. Klinik populasyonlarda bildirilen %0.62-0.75 gibi prevalans oranları değişkenlik göstermekle birlikte yapılan çalışmalar, epilepsinin köpek popülasyonunda önemli bir morbidite nedeni olduğunu ortaya koymuştur (Kearsley-Fleet ve ark., 2013; Heske ve ark., 2014b).

Irk yatkınlığı, hastalığın kalıtsal bileşenine işaret eden en güçlü epidemiyolojik bulgulardan biridir. Labrador Retriever, Border Collie, Irish Wolfhound, Bernese Mountain Dog, English Springer Spaniel ve Belgian Tervuren gibi ırklarda ailesel kümelenme ve kalıtım paternleri bildirilmiştir (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998; Patterson ve ark., 2005; Casal ve ark., 2006; Hülsmeyer ve ark., 2010; Famula ve ark., 1997).

Köpeklerde İE tanısı, nöbet başlangıç yaşının genellikle 6 ay ile 6 yıl arasında olması, interiktal dönemde davranış ve nörolojik muayene

[1] Arş. Gör., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Erzurum, Türkiye, ORCID: 0009-0001-1464-7943

bulgularının normal sınırlarda seyretmesi ve fiziksel, nörolojik ile tanısal incelemelerin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır (Thomas, 2010).

Tanı esasen dışlayıcıdır ve uygun tanısal yaklaşım, prognoz ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir Son yıllarda Uluslararası Veteriner Epilepsi Görev Gücü (IVETF) tarafından önerilen tanısal algoritmalar, epilepsi sınıflandırmasının standardizasyonu ve klinik araştırmalarda homojenite sağlanması açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur (De Risio ve ark., 2015). Bununla birlikte, gerçek yaşam pratiğinde tanısal kaynaklara erişim, maliyet kısıtları ve sahip uyumu gibi faktörler, ideal algoritmanın uygulanmasını her zaman mümkün kılmamaktadır (Erlen ve ark., 2020).

Klinik olarak İE yalnızca nöbet sıklığı ile tanımlanan bir hastalık değildir. Davranışsal değişiklikler, anksiyete, sahip–hayvan ilişkisi üzerindeki etkiler ve yaşam kalitesi gibi boyutlar hastalığın klinik yükünü belirgin biçimde artırmaktadır (Shihab ve ark., 2011; Watson ve ark., 2020). Ayrıca nöbet kümelenmesi ve status epileptikus gelişimi, mortalite riskini artıran klinik olaylardır (Saito ve ark., 2001; Bateman & Parent, 1999).

Bu derlemenin amacı, köpeklerde İE'nin epidemiyolojisini, genetik ve klinik özelliklerini, tanısal yaklaşımını, tedavi stratejilerini, ilaç direncini, acil yönetimini ve uzun dönem prognozunu, yalnızca köpek odaklı veteriner literatür temelinde, güncel ve eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirmektir.

2. Terminoloji ve Sınıflandırma

Köpeklerde İE'ye ilişkin terminoloji, uzun yıllar boyunca standardize edilmemiş; farklı çalışmalarda heterojen biçimde kullanılmış ve kısmen insan epilepsi literatüründen uyarlanan kavramlara dayanmıştır. Bu durum hem klinik iletişimde hem de bilimsel çalışmalarda karşılaştırılabilirliği güçleştirmiştir. Veteriner literatürde nöbet sınıflandırmasına yönelik erken sistematik yaklaşımlardan biri, klinik populasyonda gözlenen nöbet tiplerini tanımlamaya yönelik çalışmalara dayanmaktadır (Podell ve ark., 1995; Berendt & Gram, 1999). Bu çalışmalar, köpeklerde fokal başlangıçlı ve jeneralize nöbetlerin klinik olarak ayırt edilebileceğini ve semiolojinin tanısal değer taşıdığını göstermiştir.

Thomas (2010), köpeklerde epilepsinin temel olarak iki ana kategori altında ele alınabileceğini belirtmiştir: yapısal (semptomatik) epilepsi ve

idiopatik epilepsi. İE, altta yatan yapısal beyin hastalığının veya metabolik nedenin gösterilemediği, genellikle genç erişkin dönemde başlayan ve interiktal nörolojik muayenenin normal olduğu olguları kapsar. Bu tanım, pratikte dışlayıcı bir çerçeve sunmaktadır.

Uluslararası Veteriner Epilepsi Görev Gücü (IVETF), terminolojik standardizasyon amacıyla epilepsiyi "reaktif nöbet", "yapısal epilepsi" ve "idiopatik epilepsi" olarak üç ana başlık altında sınıflandırmıştır (De Risio ve ark., 2015). Reaktif nöbetler metabolik veya toksik bir bozukluğa sekonder olarak ortaya çıkar ve primer beyin hastalığına bağlı değildir. Yapısal epilepsi, intrakraniyal patoloji ile ilişkilidir. İdiopatik epilepsi ise yapısal lezyon saptanmayan, genetik bileşeni olduğu düşünülen veya kanıtlanan olguları içerir.

Nöbet semiolojisi açısından, köpeklerde fokal nöbetler (bilinç korunmuş veya etkilenmiş olabilir) ve jeneralize nöbetler olarak sınıflandırma yapılmaktadır (Berendt & Gram, 1999; De Risio ve ark., 2015). Fokal nöbetlerde tek bir hemisfer veya sınırlı kortikal alanın tutulumu söz konusudur ve klinik olarak orofasiyal hareketler, tek ekstremitede klonik aktivite, otonomik belirtiler veya davranışsal değişiklikler şeklinde ortaya çıkabilir. Limbik sistem kaynaklı fokal nöbetler, hipersalivasyon, çene şapırdatma, anormal yutma hareketleri ve davranış değişiklikleri ile seyredebilir (Breitschwerdt ve ark., 1979; Stonehewer ve ark., 2000).

Fokal başlangıçlı nöbetlerin sekonder jeneralizasyon gösterebileceği de bildirilmiştir (Podell ve ark., 1995; Thomas, 2010). Bu durum klinik olarak başlangıçta sınırlı semptomlarla başlayıp kısa sürede tonik–klonik jeneralize nöbete dönüşen tablolar şeklinde izlenir. Semiolojinin dikkatli değerlendirilmesi, epilepsinin fenotipik alt tiplerini belirlemede önem taşır ve prognoz ile tedavi yanıtı açısından değerli olabilir.

Son yıllarda gözlemciye bağlı değişkenliğin önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir. Uzman ve uzman olmayan klinisyenler arasında paroksismal olayların sınıflandırılmasında anlamlı farklılıklar bildirilmiştir (Packer ve ark., 2015). Bu bulgu, standart terminolojinin ve video kayıtlarının tanısal süreçte önemini vurgulamaktadır.

Özetle, köpeklerde idiopatik epilepsi terminolojisi günümüzde IVETF önerileri doğrultusunda daha net bir çerçeveye kavuşmuş olsa da, klinik

uygulamada nöbet semiolojisinin doğru tanımlanması ve epileptik olmayan paroksismal olaylardan ayırt edilmesi hâlen temel zorluklardan biridir.

3. Epidemiyoloji ve Irk Yatkınlığı

Köpeklerde İE, küçük hayvan pratiğinde en sık tanı konulan kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Epidemiyolojik çalışmalar, epilepsinin toplum düzeyinde anlamlı bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Birleşik Krallık'taki geniş ölçekli bir çalışmada, epilepsinin köpek popülasyonunda dikkate değer bir klinik yük oluşturduğu bildirilmiştir (Kearsley-Fleet ve ark., 2013). Benzer şekilde, yapılan bir kohort çalışmasında epilepsinin insidans, mortalite ve tanı sonrası sağkalım parametreleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve hastalığın uzun dönem prognozu üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Heske ve ark., 2014b).

Birinci basamak veteriner klinik verilerine dayanan daha güncel analizler ise epilepsi olgularında tanısal testlerin uygulanma oranlarının ve tedavi stratejilerinin pratik koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Erlen ve ark., 2020). Bu durum, ideal tanısal algoritmalar ile saha uygulamaları arasındaki farkı göstermesi açısından önemlidir.

İdiopatik epilepsinin en dikkat çekici epidemiyolojik özelliği ırk yatkınlığıdır. Pedigri analizlerine dayanan çalışmalar, Beagle, Belgian Tervuren, Keeshond, Dachshund, British Alsatian, Labrador Retriever, Golden Retriever, Shetland Sheepdog, Irish Wolfhound, Vizsla, Bernese Mountain Dog ve English Springer Spaniel gibi bazı ırklarda genetik bir temele işaret etmektedir. Bununla birlikte melez ırklar dâhil olmak üzere tüm köpek ırkları etkilenebilir (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998; Patterson ve ark., 2005; Casal ve ark., 2006; Hülsmeyer ve ark., 2010; Famula ve ark., 1997; Kathmann ve ark., 1999; Paterson ve ark., 2003).

Ailevi yatkınlık ve kalıtsal geçiş modelleri, Labrador Retriever, English Springer Spaniel, Belgian Tervuren, Irish Wolfhound ve Border Collie gibi ırklarda detaylı olarak tanımlanmıştır (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998; Patterson ve ark., 2005; Casal ve ark., 2006; Hülsmeyer ve ark., 2010; Famula ve ark., 1997). English Springer Spaniel'larda otozomal resesif kalıtım modeli bildirilmiştir (Patterson ve ark., 2005). Belgian Tervuren'larda epileptik nöbetlerin kalıtılabilirliği istatistiksel olarak gösterilmiştir (Famula ve ark., 1997). Irish Wolfhound'larda epilepsi

fenotipi ve aile içi dağılım ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (Casal ve ark., 2006). Border Collie'lerde ise klinik seyir ve olası kalıtım paternleri değerlendirilmiştir (Hülsmeyer ve ark., 2010).

Bernese Mountain Dog, Vizsla ve diğer bazı ırklarda da klinik ve genetik incelemeler yapılmış ve İE'nin heterojen bir genetik arka plana sahip olduğu gösterilmiştir (Kathmann ve ark., 1999; Paterson ve ark., 2003). Bu bulgular, "idiopatik" teriminin tek bir patojenetik mekanizmaya işaret etmediğini; farklı ırklarda farklı genetik varyantların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde, İE'li köpeklerin çoğunda ilk epileptik nöbetler 1-5 yaşları arasında ortaya çıkmakla birlikte, nadiren 6 aydan önce veya 10 yaşına kadar gecikerek te başlayabilir (Thomas, 2010). Başlangıç yaşı, yapısal epilepsi ile ayırıcı tanıda önemli bir parametredir. Genç erişkin dönemde başlayan ve interiktal nörolojik muayenesi normal olan olgular İE lehine değerlendirilir (De Risio ve ark., 2015).

Mortalite ve sağkalım açısından epilepsi önemli bir risk faktörüdür. Özellikle nöbetlerin kümeler halinde seyretmesi ve status epileptikus gelişimi olan olgularda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (Saito ve ark., 2001). Sigorta verilerine dayalı analizlerde epilepsili köpeklerde genel popülasyona kıyasla artmış ölüm riski gösterilmiştir (Heske ve ark., 2014b).

Sonuç olarak epidemiyolojik veriler, köpeklerde İE'nin klinik olarak sık görülen, ırk predispozisyonu belirgin, genetik bileşeni güçlü ve uzun dönem prognozu değişken bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu heterojen yapı, hem genetik araştırmalar hem de kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

4. Genetik ve Etiyopatogenez

Köpeklerde İE'nin en belirgin özelliklerinden biri, birçok ırkta ailevi yatkınlık ve kalıtılabilirlik gösterilmesidir. Bu durum, hastalığın önemli bir genetik bileşene sahip olduğunu düşündürmektedir. Labrador Retriever'larda yapılan uzun dönemli klinik ve soy ağacı analizleri, epilepsinin belirli aile hatlarında yoğunlaştığını ortaya koymuştur (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998). Benzer şekilde Belgian Tervuren'larda nöbetlerin kalıtılabilirliği kantitatif genetik yöntemlerle değerlendirilmiş ve anlamlı bir heritabilite oranı bildirilmiştir (Famula ve ark., 1997). English

Springer Spaniel'larda ise otozomal resesif kalıtım modeli önerilmiştir (Patterson ve ark., 2005).

Bernese Mountain Dog ve Vizsla gibi ırklarda da klinik fenotip ve soy ağacı analizleri genetik bir temel lehine bulgular sunmuştur (Kathmann ve ark., 1999; Paterson ve ark., 2003). Irish Wolfhound'larda epilepsi fenotipinin ailesel kümelenme gösterdiği ve olası poligenik bir modelin söz konusu olabileceği bildirilmiştir (Casal ve ark., 2006). Border Collie'lerde yapılan çalışmalarda ise erken başlangıçlı ve şiddetli seyirli olguların belirli hatlarda yoğunlaştığı gösterilmiştir (Hülsmeyer ve ark., 2010).

Bu veriler, köpek İE'sinin tek genli bir hastalık olmaktan ziyade, farklı ırklarda farklı genetik varyantların rol oynadığı heterojen bir hastalık grubu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bazı ırklarda klinik fenotip farklılıkları (örneğin nöbet sıklığı, kümelenme eğilimi veya tedaviye yanıt) genetik varyasyonla ilişkili olabilir (Jaggy ve ark., 1998; Patterson ve ark., 2005).

Etiyopatogenez açısından değerlendirildiğinde, İE'de makroskopik yapısal beyin lezyonları genellikle saptanmaz. Bu durum, fonksiyonel nöronal ağ disfonksiyonu hipotezini desteklemektedir (Thomas, 2010). Kortikal hipereksitabilite ve inhibitör–eksitatör denge bozukluğu, nöbet oluşumunun temel mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bazı olgularda limbik sistem kaynaklı nöbet fenomenolojisi tanımlanmış ve elektroensefalografik bulgularla desteklenmiştir (Breitschwerdt ve ark., 1979).

Ayrıca fokal başlangıçlı nöbetlerin sekonder jeneralizasyona ilerleyebilmesi, epileptojenik odaktan kortikal ağlara yayılan anormal elektriksel aktivitenin dinamik doğasını göstermektedir (Podell ve ark., 1995; Thomas, 2010). Bu yayılım paterni, nöbet semiolojisinin çeşitliliğini açıklamaktadır.

Irka özgü farklılıkların yalnızca genetik değil, aynı zamanda nörofizyolojik varyasyonlarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, spesifik moleküler mutasyonların çoğu ırk için henüz tanımlanmamıştır. Bu durum, "idiopatik" teriminin halen büyük ölçüde fenotipik ve dışlayıcı bir tanı kategorisi olduğunu göstermektedir (Thomas, 2010)

Sonuç olarak, köpeklerde İE genetik olarak heterojen, fenotipik olarak değişken ve büyük olasılıkla çok faktörlü bir hastalık spektrumudur. Irk temelli çalışmalar, hastalığın kalıtımsal doğasını güçlü biçimde desteklemekte; ancak altta yatan moleküler mekanizmaların tam olarak aydınlatılması gelecekteki araştırmalar için temel bir gereksinim olmaya devam etmektedir (Podell ve ark., 1995; Thomas, 2010)

5. Klinik Bulgular

Nöbetlerin görülme sıklığı büyük ölçüde değişkenlik göstermekte olup, günde birden fazla nöbetten yılda birden daha seyrek görülen nöbetlere kadar geniş bir aralıkta değişebilmektedir (Podell ve ark., 1995; Heynold ve ark., 1997). Nöbetler en sık istirahat halinde veya uyku sırasında ortaya çıkmaktadır (Patterson ve ark., 2005). Çoğu nöbet spontan gelişiyor gibi görünse de bazı tetikleyici faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsan epilepsi çalışmalarında uyku yoksunluğu, emosyonel stres, ilaç dozunun atlanması ve eşlik eden hastalıklar nöbetleri tetikleyebilen faktörler olarak tanımlanmıştır. Benzer mekanizmaların bazı köpeklerde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Haut ve ark., 2007).

Köpeklerde tipik bir epileptik nöbetin seyri üç ayrı faza ayrılabilir. Epileptik nöbet çoğunlukla, her zaman sahip tarafından fark edilmeyebilen bir preiktal faz ile başlar ve bunu iktal faz izler. Son olarak, önemine rağmen hem insan hem de veteriner hekimliğinde görece az incelenmiş olan postiktal faz yer alır. İnsan ve veteriner hekimliğinde postiktal fazı karakterize eden yalnızca sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik belirtilerin ortadan kalkmasını takiben, iktus ve onu izleyen postiktal faz sırasında santral sinir sisteminde geçici anormallikler ortaya çıkar. İnsanlarda bu faz; nörolojik veya psikiyatrik semptomlar, sıklıkla yavaşlamış ya da baskılanmış EEG aktivitesi ve dakikalardan birkaç güne kadar değişebilen bir süre ile karakterizedir (Pottkämper ve ark., 2020). Nöbet sonrası faz sırasında, kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları, GABA reseptörleri ve diğer reseptörler/iyon kanallarını içeren inhibitör sinyaller nedeniyle nöronal uyarılabilirlikleri azalır (Subota ve ark., 2019). İkincil patofizyolojik değişiklikler beyin fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Kemirgen modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, epileptik nöbetleri takiben belirli beyin bölgelerinde persistan hipoksi geliştiğini ortaya koymuştur; bu durum, vazokonstriksiyona bağlı serebral kan akımında azalma ve kritik beyin

alanlarında meydana gelen oksijen yetersizliği ile ilişkilidir. Normal beyin fonksiyonlarının ise zamanla kademeli olarak toparlandığı bildirilmektedir (Farrell ve ark., 2016).

5.1. Preiktal faz

Kırk altı farklı ırkı kapsayan İE'ye ilişkin bir çalışmada, araştırmacılar köpeklerin yaklaşık üçte ikisinde, birkaç saniyeden bir saate kadar sürebilen dikkat çekme davranışı, otonomik belirtiler, huzursuzluk, kontrolsüz havlama, dalma, korku veya tremor ile karakterize bir "preiktal faz" bulunduğunu rapor etmişlerdir (Jaggy ve ark., 1998).

5.1.1 Prodrom

Prodrom dönemi, köpeğin olağan davranış paterninde saatler hatta günler boyunca devam edebilen belirgin değişikliklerle karakterizedir. Bu dönem yaklaşmakta olan bir epileptik nöbetin habercisi olabilir; ancak her olguda hayvan sahibi tarafından fark edilmeyebilir. Köpeklerde prodromal fazda en sık gözlenen bulgular arasında huzursuzluk ve anksiyete, rutin aktiviteleri gerçekleştirmede isteksizlik, çekingen ya da korkulu davranışlar, artmış ilgi ve temas arayışı, ürkeklik, irritabilite ve normal dışı agresif tutumlar yer alır (Finnegan ve ark., 2020) .

5.1.2 Aura

İdiyopatik epilepsiye ilişkin çalışmada generalize nöbet geçiren köpeklerin büyük çoğunluğunda, nöbet başlangıcından önce ortaya çıkan ve çoğunlukla baş bölgesinden başlayıp ekstremitelere doğru ilerleyen tek taraflı motor hareketlerle karakterize, yaklaşık 30 saniye süren bir "aura" varlığı tanımlanmıştır (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998). İnsanlarda aura sırasında baş dönmesi, parestezi (karıncalanma hissi) ve anksiyete gibi çeşitli duyumlar tarif edilmektedir. Hayvanlarda ise aura en sık saklanma, sahibine yönelme, ajitasyon veya nöbetten hemen önce kusma gibi davranışlarla kendini gösterebilir (Berendt ve ark., 1999). Bazı durumlarda aura tek başına ortaya çıkar ve bu durum duyusal (sensory) nöbet olarak sınıflandırılır.

5.2 İktal Faz

İktal faz, nöbet aktivitesinin kendiliğinden sınırlı olduğu olgularda genellikle saniyeler ile dakikalar arasında süren bir dönemdir. Bu süreç;

bilinç düzeyinde, davranış örüntülerinde ve motor fonksiyonlarda ortaya çıkan değişiklikler ve/veya otonom sinir sistemi aktivitesindeki anormalliklerle karakterize edilir. İktal faz; jeneralize epileptik nöbet, fokal epileptik nöbet ya da fokal başlangıçlı jeneralize epileptik nöbet biçiminde görülebilir (Berendt ve ark.,2015).

Nöbetin ilk bölümü tonik fazdır ve bu evrede tüm kaslarda sürekli ve yaygın bir kasılma meydana gelir. Hayvan çoğunlukla bilincini kaybeder ve ekstremiteleri ekstansiyonda olacak şekilde, opisthotonus pozisyonunda yan tarafına düşer. Solunum düzensiz olabilir ya da geçici olarak durabilir ve siyanoz sık gözlenir. Salivasyon, idrar ve dışkı kaçırma gibi otonom belirtiler yaygındır. Tonik faz genellikle yaklaşık bir dakika sürer ve ardından klonik faza geçilir. Klonik fazda kaslar ritmik olarak kasılıp gevşer; bu durum ekstremitelerde pedal hareketleri veya sıçrayıcı kasılmalar ile çiğneme hareketleri şeklinde ortaya çıkar. Bazı hayvanlarda daha hafif seyirli jeneralize tonik-klonik nöbetler görülebilir ve bu olgularda bilinç korunabilir (Heynold ve ark.,1997; Jaggy ve ark.,1998).

Jeneralize nöbetlerin bir diğer formu tonik nöbetlerdir; bu nöbetlerde motor aktivite yalnızca yaygın kas rijiditesi ile sınırlıdır ve klonik faz gözlenmez (Heynold ve ark., 1997; Jaggy ve ark., 1998). Daha nadir görülen diğer tipler arasında, tonik komponentin bulunmadığı klonik nöbetler; postüral tonusun ani ve çoğu zaman kısa süreli kaybıyla karakterize olup hastanın yere düşmesine veya başını aniden aşağıya bırakmasına neden olan atonik nöbetler ve kısa süreli, ani, şok benzeri kasılmalarla seyreden, jeneralize olabileceği gibi belirli kas gruplarıyla sınırlı da kalabilen miyoklonik nöbetler yer alır (Podell ve ark., 1996).

5.2.1 Fokal Nöbetler

Fokal epileptik nöbetler, beynin sınırlı bir bölgesindeki epileptik aktiviteden kaynaklanır. Bu odak tek bir serebral hemisferde yer alan belirli bir nöron grubu ya da nöronal ağ olabilir. Klinik olarak fokal nöbetler motor bulgular veya motor dışı (nonmotor) belirtiler şeklinde ortaya çıkabilir. Motor dışı belirtiler arasında otonomik ya da davranışsal değişiklikler yer alır ve bu klinik tablo, epileptiform aktivitenin başladığı beyin bölgesini (epileptojenik zon) yansıtır (Wielander ve ark., 2017). Fokal motor nöbetler ise vücudun belirli bir bölümünde ortaya çıkan anormal hareketlerle karakterizedir; bu hareketler başın bir tarafa deviasyonu, bir ekstremitede ya

da yüz kaslarında ritmik kasılmalar veya çiğneme hareketleri şeklinde görülebilir (Berendt ve ark., 1999; Patterson ve ark., 2005 ;Heynold ve ark., 1997;Pakozdy ve ark., 2008). Motor ve motor dışı bulgular tek başına görülebileceği gibi birlikte de ortaya çıkabilir. Sınıflandırma çoğunlukla baskın klinik belirtilere ve fokal nöbetlerin tutarlı başlangıç paternine göre yapılır. Bilinç durumu artık fokal epileptik nöbetlerin ayırt edilmesinde kullanılan bir kriter değildir. Miyoklonik epileptik nöbetler, genç Rhodesian Ridgeback ırkı köpeklerde genetik kökenli İE'nin ilk klinik belirtisi olarak görülebilir. Bu hastalarda miyoklonik sıçramalar çoğunlukla istirahat sırasında ortaya çıkmakta ve şiddeti değişkenlik göstermektedir (Wielander ve ark., 2017). Fokal otonom nöbetler, ağırlıklı olarak otonom sinir sistemine ait belirtilerle seyreder; bu bulgular arasında kusma, ishal ve belirgin abdominal ağrı izlenimi yer alır (Breitschwerdt ve ark., 1979). Salya akışı, öğürme, disfaji ve mandibular tükürük bezlerinde ağrılı büyüme ile karakterize bir sendromun, fokal otonom nöbetlerin bir formu olduğu düşünülmektedir (Stonehewer ve ark., 2000; Gibbon ve ark., 2004).

5.3 Postiktal Faz

Postiktal faz, iktal dönemin sonlanmasının hemen ardından ortaya çıkan ve beynin normal fonksiyonlarına kademeli olarak geri döndüğü süreci ifade eder (Berendt ve ark., 2015). Epilepsili köpeklerde postiktal bulguların gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, bazı çalışmalarda incelenen popülasyonlarda bu oranın %90–100 arasında olduğu bildirilmiştir (Berendt ve Gram, 1999; Plonek ve ark., 2022). Bu faz ile ilişkili çok sayıda klinik belirti ve davranış değişikliği tanımlanmıştır. Örneğin Raw ve Gaskell (1985) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, köpek sahipleri postiktal dönemde artmış açlık ve susuzluk hissi, dezoryantasyon, ataksi, ajitasyon ve artmış ilgi arayışı gibi bulguları rapor etmiştir.

Postiktal döneme ilişkin olarak ayrıca uyku hali/bitkinlik ve huzursuzluk da bildirilmiş olup, söz konusu çalışmada en sık rapor edilen bulgunun artmış açlık olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık, Berendt & Gram (1999) postiktal dönemde en yaygın bulguların başlangıçta konfüzyon, bunu takiben gelişen belirgin yorgunluk ve derin uyku olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, Jaggy & Bernardini (1998) tarafından gerçekleştirilen ve yorgunluğun en baskın postiktal belirti olarak tanımlandığı çalışma ile de

uyumludur. Aynı çalışmada bildirilen diğer postiktal bulgular arasında geçici körlük, artmış açlık ve susuzluk, midriyazis, dezoryantasyon, kompulsif dolaşma davranışı, sendeleme, korku ve vokalizasyon (havlama) yer almaktadır.

6. Gözlemci Değişkenliği

Nöbet semiolojisinin değerlendirilmesinde gözlemci değişkenliği önemli bir sorundur. Paroksismal olayların sınıflandırılmasında uzmanlar arasında dahi anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Packer ve ark., 2015). Bu nedenle video kayıtları ve ayrıntılı anamnez, klinik karar sürecinde kritik öneme sahiptir.

Klinik fenotipin doğru tanımlanması, yalnızca tanısal sınıflandırma için değil, aynı zamanda tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve ilaç direnci riskinin öngörülmesi açısından da önemlidir. Özellikle erken başlangıçlı, yüksek frekanslı ve kümelenme eğilimli nöbetlerin daha zor kontrol edilebileceği bildirilmiştir (Saito ve ark., 2001; Heske ve ark., 2014b).

7. Tanısal Yaklaşım ve Diferansiyel Tanı

Ayrıntılı ve doğru bir anamnez, tanının temelini oluşturur. Hasta sahibi tarafından nöbetlerin tanımı, sıklığı ve süresi ile hastanın nöbetler arasındaki davranışları kaydedilir. Nöbetin başlangıcında başın bir tarafa dönmesi veya bir uzvun seğirmesi gibi odak belirtiler olup olmadığı sorulmalıdır. Nöbet öncesi ve sonrası ortaya çıkan herhangi bir anormallik ayrıntılı şekilde tanımlanmalıdır. Ayrıca olayların günün belirli bir saatinde mi yoksa beslenme veya egzersiz gibi durumlarla mı ilişkili olduğunun belirlenmesi önemlidir. Klinik hekim nöbeti hiç görmeyebilir, bu nedenle hasta sahibinin gözlemleri son derece önemlidir. Bazı durumlarda, sahiplerin nöbetleri videoya çekmesi de faydalı olabilir (Thomas ve ark., 2010).

Nöbetlerle ilgili aile öyküsü, önemli yaralanmalar veya hastalıklar, aşı durumu, diyet ve olası toksin maruziyeti sorulmalıdır. Reçeteli veya reçetesiz kullanılan ilaçlar hakkında bilgi alınmalıdır. Nöbetler arasında gözlenen herhangi bir anormallik de kaydedilmelidir; örneğin davranış, yürüyüş, iştah, kilo veya uyku alışkanlıklarındaki değişiklikler. Hasta sahibi, genellikle klinik ortamda hekim tarafından kolayca fark edilemeyen kişilik veya davranış değişikliklerini saptamakta en iyi kişidir. Son olarak, veteriner hekimin hasta sahibinin yaşam tarzını ve hayvanıyla olan ilişkisini anlaması

çok önemlidir. Epilepsi prognozu, büyük ölçüde hasta sahibinin sağlayabileceği bakım düzeyine ve evcil hayvanın hastalığının aile üzerindeki etkisine bağlıdır (Thomas ve ark., 2010). Ayrıntılı anamnez ve kapsamlı klinik muayene doğrultusunda uygun bir ayırıcı tanı listesi oluşturulmalı; toksin maruziyeti ve kafa travması gibi olası nedenler değerlendirilmelidir. Epilepsiden şüphelenildiğinde metabolik nedenleri dışlamak amacıyla temel laboratuvar testleri yapılmalıdır. Yapısal epilepsinin kesin olarak dışlanabilmesi için gerekirse ileri tanı yöntemleri ve veteriner nöroloğa sevk önerilmelidir. Güçlü bir yapısal hastalık şüphesi yoksa idiopatik epilepsi varsayılabilir ve semptomatik tedavi başlanabilir; ancak tedaviye direnç gelişirse ileri inceleme ve ek antiepileptik tedavi seçenekleri yeniden değerlendirilmelidir (Moore, 2013; Packer ve ark., 2015; Patterson, 2014; Knowles, 1998).

Uluslararası Veteriner Epilepsi Çalışma Grubu (International Veterinary Epilepsy Task Force), İE tanısında üç basamaklı bir güven düzeyi sistemi önermektedir (De Risiol ve ark., 2015).

Tier I güven düzeyi, aşağıdaki kriterleri içerir:

- En az 24 saat arayla meydana gelen iki veya daha fazla provokasyonsuz nöbet öyküsü,
- Nöbet başlangıç yaşının 6 ay ile 6 yıl arasında olması,
- İnteriktal dönemde normal fiziksel ve nörolojik muayene bulguları,
- Klinik açıdan anlamlı olmayan kan ve idrar analiz sonuçları (De Risio ve ark., 2015).

- Kan testleri tam kan sayımı ile serum biyokimya profilini içermelidir. İdrar analizi ise özgül ağırlık, protein, glukoz, pH ve sediment sitolojisini kapsamalıdır. Genetik olarak akraba bireylerde İE tanısının doğrulanmış olması da tanıyı destekleyici bir unsur olarak kabul edilir (De Risio ve ark., 2015).

İdiopatik epilepsi tanısının konulmasında nörolojik muayene kritik öneme sahiptir. Nörolojik muayenenin amacı, sinir sisteminin etkilenip etkilenmediğini belirlemek ve eğer etkilenme mevcutsa lezyonun lokalizasyonunu ve dağılımını tanımlamaktır. Nöbet varlığı başlı başına ön beyin (forebrain) patolojisine işaret eder (De Risio, 2014b). Nörolojik muayene; bilinç düzeyi ve davranışın değerlendirilmesi, postür ve yürüyüş

analizi, kranial sinir muayenesi, postüral reaksiyonlar, kas kitlesi ve tonusu, spinal refleksler, nosisepsiyon ile baş, omurga ve kasların palpasyonunu içeren çok yönlü bir değerlendirmedir.

Nöbetten kısa süre sonra muayene edilen hastalarda postiktal döneme bağlı geçici nörolojik anormallikler görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bazı antiepileptik ilaçlara bağlı olarak obtundasyon, ataksi ve postüral reaksiyonlarda azalma gibi advers etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda nörolojik muayenenin zaman içinde tekrarlanması önerilmektedir (De Risio, 2014b).

Tier II güven düzeyi, Tier I'de yer alan testlere ek olarak açlık ve postprandiyal safra asitleri ölçümü, MRI ve BOS analizini içerir (De Risio ve ark., 2015). Bu ileri incelemelerde herhangi bir anormallik saptanmaması İE tanısını daha güçlü biçimde destekler. Beyin MR, antiepileptik ilaç tedavisine zayıf yanıt veren ve İE'nin olası tanısı olan köpeklerde de önerilir.

Tier III güven düzeyi ise Tier I ve II'deki tanısal prosedürlere ek olarak, nöbet bozukluklarına özgü iktal ya da interiktal elektroensefalografik (EEG) anormalliklerin gösterilmesini kapsar (De Risio ve ark., 2015). Elektroensefalogram (EEG), epilepsinin tanı ve yönetiminde kullanılan etkili bir elektrobiyolojik test olup, nöbetlerin beynin elektriksel aktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlar. EEG, epileptik beynin fonksiyonel aktivitesini gerçek zamanlı olarak izlemek ve değerlendirmek için herhangi bir advers etkiye yol açmadan güvenle ve sınırsız sayıda tekrarlanabilen noninvaziv bir elektrodiagnostik inceleme yöntemidir (Aminoff, 2005). Ayrıca 1. ve 2. seviyelerde listelenen faktörlerin varlığını da içerir.

7.1 Bos Analizi

Epilepsili köpeklerde beyin omurilik sıvısının (BOS) örneklenmesi, sıvının kraniokaudal yönde dolaşımı ve intrakraniyal yapılara lumber punksiyona kıyasla daha yakın bir bölgeden elde edilmesi nedeniyle tercihen servikal yaklaşımla, yani sisterna magna (serebellomedüller sisterna) ponksiyonu aracılığıyla gerçekleştirilmelidir. Rutin BOS analiz parametreleri eritrosit ve lökosit sayıları, total protein konsantrasyonu ve sitolojik değerlendirme her zaman hastanın eşkali, ayrıntılı medikal öyküsü, nöroanatomik lokalizasyonu, hematolojik ve biyokimyasal test sonuçları ile ileri görüntüleme bulguları birlikte ele alınarak yorumlanmalıdır. BOS'ta

saptanan anormallikler merkezi sinir sistemi (MSS) patolojisine duyarlı göstergeler olmakla birlikte, çoğu zaman spesifik bir etiyolojiye özgü değildir ve tek başına kesin tanı koydurucu nitelik taşımaz (De Riso ve ark., 2015; Finnegan ve ark., 2020; Packer ve ark., 2015; Rusbridge ve ark., 2015).

Epileptik nöbet öyküsü bulunan köpeklerde BOS analizinin en temel tanısal katkısı, beyinde inflamatuvar bir hastalığın varlığını ortaya koymaktır. İE'den şüphe edilen köpeklerde yani tekrarlayan nöbetlerin varlığına karşın nöbetler arası dönemde klinik ve nörolojik muayenenin normal olduğu, hematolojik ve biyokimyasal test sonuçlarının referans aralıkta bulunduğu ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MR) patolojik bulgu saptanmadığı durumlarda BOS analizinin yapılması, altta yatan spesifik bir nedenin belirlenme olasılığını anlamlı ölçüde artırmamaktadır (Gilbert ve ark., 2021).

7.2 Epileptik Nöbetle İlişkili Beyin MR Değişiklikleri

Epileptik nöbet aktivitesi ile ilişkili olarak beyin MR görüntülemesinde, intraparenkimal serebral yapılarda sekonder değişiklikler ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin, son epileptik nöbeti takiben yaklaşık 14 gün içerisinde saptanabileceği belirtilmektedir (Nagendran ve ark., 2021). MR görüntülemede saptanan değişiklikler çoğunlukla ön beynin belirli bölgelerinde lokalizedir; en sık hipokampus, singulat girus ve piriform loblar etkilenir. Bu lezyonlar unilateral ya da bilateral dağılım gösterebilir; epileptojenik odakla doğrudan ilişkili olabileceği gibi odaktan uzak alanlarda da ortaya çıkabilir. Ayrıca bu değişiklikler kısmen veya tamamen geri dönüşümlü özellik gösterebilir (Nagendran ve ark., 2021).

Etkilenen temporal korteks, hipokampus ve piriform lobdan elde edilen histopatolojik incelemelerde; ödem, neovaskülarizasyon, reaktif astrositoz ve akut nöronal nekroz bulguları saptanmıştır. Bu değişikliklerin epileptik nöbetlerin primer nedeni olmaktan ziyade, nöbet aktivitesine sekonder gelişen patolojik süreçler olduğu düşünülmektedir (Mellema ve ark.,1999).

7.3 Genetik Testler

Köpeklerde İE; geniş bir klinik belirti yelpazesi, değişken başlangıç yaşı ve en azından kısmen farklı genetik altyapılar ile karakterize edilen heterojen bir hastalıktır (Ekenstedt ve ark., 2013; Ekenstedt ve ark., 2012). Son

yıllarda, kanıtlanmış ya da şüpheli genetik temele sahip İE olguları birçok saf ırk köpekte bildirilmiş olup, çalışmaların büyük bölümü klinik özellikler ve genetik yönler üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, araştırmaların çoğunda hastalığa neden olan spesifik gen mutasyonları henüz tanımlanamamıştır. Bu durum, ilgili araştırma gruplarının klinik bulgulardan yola çıkarak monogenik epilepsiye neden olan genlerin genetik düzeyde tanımlanmasına yönelik yeterli kaynak ya da imkâna sahip olmamalarıyla açıklanabileceği gibi; kalıtımın birden fazla duyarlılık genini içeren karmaşık bir yapıya sahip olması ve insanlardaki birçok genetik epilepside öne sürüldüğü üzere çevresel faktörlerle etkileşim göstermesiyle de ilişkili olabilir (Ekenstedt ve ark., 2013; Ekenstedt ve ark., 2012;Shorvon ve ark., 2014).

Genetik testler şu anda yalnızca saf köpek ırklarındaki birkaç genetik IE için mevcuttur. Köpeklerdeki genetik epilepsilerin çoğu büyük olasılıkla poligenik (karmaşık) bir kalıtıma sahiptir ve henüz bir genetik test geliştirilmemiştir (Ekenstedt ve ark., 2013; Ekenstedt ve ark., 2012).

7.4 Elektroensefalografi (EEG)

EEG, veteriner pratikte sınırlı kullanılmakla birlikte epileptiform aktivitenin objektif gösterimi açısından değerlidir. Interiktal EEG anormallikleri bazı ailesel epilepsi çalışmalarında bildirilmiştir (Srenk & Jaggy, 1996). Ancak anestezi gereksinimi ve teknik sınırlamalar nedeniyle rutin pratikte yaygın değildir.

8. Yanlış Tanı ve Aşırı Tanı Riski

Saha verilerine dayanan çalışmalar, epilepsi tanısının bazı durumlarda klinik kriterlere dayanmadan konabildiğini göstermektedir. Bu durum hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif tanılara yol açabilir. Özellikle tek nöbet geçirmiş genç köpeklerde erken "epilepsi" etiketi konulması, gereksiz uzun dönem tedaviye yol açabilir. Sonuç olarak, köpeklerde İE tanısı çok aşamalı ve eleştirel bir yaklaşım gerektirir. Minimum veri seti ile olasılıksal tanı koymak mümkün olmakla birlikte, özellikle atipik klinik bulguların varlığında ileri görüntüleme ve BOS analizi ihmal edilmemelidir. Tanısal kesinlik arttıkça tedavi stratejisinin doğruluğu ve prognozun güvenilirliği de artacaktır (Erlen ve ark., 2020).

9. Tedavi Stratejileri

Köpeklerde İE'nin tedavisinde temel hedef, nöbetlerin tamamen ortadan kaldırılmasından ziyade nöbet sıklığının, şiddetinin ve kümelenme eğiliminin klinik olarak kabul edilebilir bir düzeye indirilmesidir (Thomas, 2010). Etkilenen köpeklerin çoğu yaşam boyu antiepileptik tedaviye ve düzenli kontrol ziyaretlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak, pek çok hayvan sahibinin günlük yaşamı, evcil hayvanlarının nöbetleriyle ilgili kaygılar ve günlük rutinlerde meydana gelen değişiklikler nedeniyle etkilenmektedir (Moore ve ark., 2013; Mariani ve ark., 2013; Munana, 2013; Podell ve ark., 2013). Gerçekçi bir tedavi planı, hastalığın kronik doğasını ve farmakolojik ajanların sınırlılıklarını dikkate almalıdır. Sahip beklentisinin doğru yönetilmesi, tedavi başarısının önemli bir bileşenidir (Lord & Podell, 1999; Chang ve ark., 2006).

9.1 Antiepileptik Tedaviye Başlama Kararı

Antiepileptik tedaviye başlama kararı, klinik yönetimin en kritik aşamalarından biridir. Genel kabul gören yaklaşım, aşağıdaki durumlarda tedavi başlanması yönündedir:

- 6 ay içinde iki veya daha fazla provokasyonsuz nöbet
- Küme nöbet öyküsü
- Status epileptikus öyküsü
- Nöbet sıklığında progresif artış

Bu yaklaşım Thomas (2010) tarafından ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Özellikle status epileptikus gelişiminin prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (Saito ve ark., 2001). Bu nedenle küme nöbet veya status öyküsü olan olgularda daha erken farmakolojik müdahale önerilmektedir.

Bununla birlikte, tek nöbet geçiren genç bir köpekte hemen tedavi başlanması konusunda literatürde temkinli yaklaşım önerilmektedir. Erken başlanan tedavinin uzun dönem prognozu iyileştirdiğine dair güçlü kanıt yoktur (Thomas, 2010). Bu nedenle her olgu bireysel olarak değerlendirilmelidir.

9.2 Birinci Basamak Antiepileptikler

9.2.1 Fenobarbital

Fenobarbital, köpeklerde İE'nin tedavisinde en uzun süredir kullanılan ve etkinliği en iyi belgelenmiş ajandır. Başlangıç dozu 12 saatte bir 2-3 mg/kg'dır (Boothe, 1998; Thomas, 2010). Fenobarbital ve primidon karşılaştırmalı çalışmalarda benzer veya fenobarbital lehine sonuçlar bildirilmiştir (Schwartz-Porsche ve ark., 1985).

Farmakokinetik olarak fenobarbitalin çoklu doz uygulamalarda stabil serum düzeylerine ulaşması belirli bir süre gerektirir (Ravis ve ark., 1984; Ravis ve ark., 1989). Terapötik ilaç düzeyi takibi, nöbet kontrolü ile serum konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından önemlidir (Morton & Honhold, 1988).

Fenobarbitalin ana sınırlaması, sedasyona neden olma eğilimidir. Bu durum, özellikle tedaviye başlandıktan veya doz artırıldıktan sonraki ilk birkaç hafta boyunca en belirgindir. Özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında aşırı uyarılabilirlik ve huzursuzluk görülebilir. Yan etkiler arasında polifaji, poliüri/polidipsi ve hepatotoksisite yer alır. Fenobarbital ilişkili hepatotoksisite vakaları ayrıntılı olarak bildirilmiştir (Dayrell-Hart ve ark., 1991). Ayrıca nadir de olsa hematolojik komplikasyonlar rapor edilmiştir (Jacobs ve ark., 1998). Uzun dönem tedavide karaciğer enzimlerinin düzenli izlenmesi önerilmektedir.

9.2.2 Bromür

Bromür, köpeklerde başlangıç tedavisi olarak ve fenobarbitalin nöbet kontrolünü yeterince sağlamadığı durumlarda ek tedavi olarak etkilidir. Özellikle fenobarbital ile kombinasyon halinde veya monoterapi olarak kullanılan bir ajandır (Podell & Fenner, 1993; Trepainer, 1995). Terapötik serum konsantrasyon aralıkları geniş serilerde değerlendirilmiştir (Trepainer ve ark., 1998).

Bromür genellikle çözelti, kapsül veya tablet halinde potasyum bromür veya sodyum bromür olarak uygulanır. Potasyum bromür için başlangıç dozu, günde bir kez, yemekle birlikte 20-30 mg/kg'dır. Sodyum bromür kullanılıyorsa, sodyum tuzunun daha yüksek bromür içeriğini hesaba katmak için 17-26 mg/kg olarak kullanılmak kaydıyla doz %15 azaltılır (Trepainer, 1995). Bromürün eliminasyonu diyetteki klorür içeriğine

bağlıdır. Diyet değişiklikleri serum bromür düzeylerinde dalgalanmalara yol açabilir (Trepainer & Babish, 1995). Bu durum klinik olarak göz ardı edilmemelidir.

Bromür toksisitesi (bromism), ataksi, letarji ve nörolojik bozukluklarla seyredebilir (Rossmeisl & Inzana, 2009). Ayrıca fenobarbital–bromür kombinasyonunun pankreatit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Gaskill & Cribb, 2000). Serum trigliserid düzeylerinde artış da rapor edilmiştir (Kluger ve ark., 2008).

9.3 Yeni Nesil Antiepileptikler

9.3.1 Zonisamid

Zonisamid, refrakter İE'de adjuvan tedavi olarak değerlendirilmiştir (Dewey ve ark., 2004). Prospektif çalışmalarda nöbet sıklığında anlamlı azalma bildirilmiştir (Von Klopmann ve ark., 2007). Fenobarbital ile birlikte kullanımda farmakokinetik etkileşim gösterilmiştir (Orito ve ark., 2008). Zonisamid monoterapisi için başlangıç dozu 12 saatte bir 5 mg/kg'dır. Fenobarbital ile birlikte kullanıldığında doz 10 mg/kg'dır. Kedilerde zonisamidin eliminasyon yarı ömrü 35 saattir (Hasegawa ve ark., 2008). Sınırlı klinik deneyim, kedilerde günde bir kez 5 ila 10 mg/kg'lık dozun uygun olduğunu göstermektedir.

9.3.2 Levetirasetam

Levetirasetamın farmakorezistan köpeklerde etkinliği bildirilmiştir (Volk ve ark., 2008). Fenobarbital ile birlikte kullanımda serum düzeylerinde değişiklikler olabileceği gösterilmiştir (Moore ve ark., 2009). Klinik deneyimler, levetirasetamın her 8 saatte bir 20 mg/kg dozunda uygulandığında monoterapi olarak etkili olduğunu göstermektedir. Geniş güvenlik aralığı nedeniyle bu ilaç, yan etkileri en aza indirmek isteyen hasta sahiplerinin tercih ettiği monoterapi seçeneklerinden biri olarak da değerlendirilmektedir. Ayrıca levetirasetamın, her 8 saatte bir 20 mg/kg dozunda uygulandığında ek tedavi (add-on terapi) olarak da etkili olduğu bildirilmiştir (Volk ve ark., 2008).

9.4 Kombinasyon Tedavisi

Monoterapi ile yeterli kontrol sağlanamayan olgularda kombinasyon tedavisine geçilir. Fenobarbital ve bromür kombinasyonu en yaygın

kullanılan yaklaşımdır (Podell & Fenner, 1993). Ancak kombinasyon tedavisi yan etki riskini artırabilir (Kluger ve ark., 2008).

Bromür, özellikle fenobarbital ile kombinasyon halinde refrakter olgularda etkinlik göstermiştir (Podell & Fenner, 1993). Geniş vaka serilerinde terapötik serum konsantrasyon aralıkları belirlenmiş ve nöbet kontrol oranları rapor edilmiştir (Trepainer ve ark., 1998).

Fenobarbital ile farmakokinetik etkileşim gösterilmiştir (Orito ve ark., 2008). Bu nedenle kombinasyon tedavisinde serum düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Fenobarbital ile birlikte kullanımda farmakokinetik değişiklikler bildirilmiştir (Moore ve ark., 2009). Bu durum, doz ayarlamasının bireyselleştirilmesini gerektirebilir.

9.5 Gabapentin ve Diğer Ajanlar

Gabapentin, refrakter epilepsili köpeklerde adjuvan ajan olarak kullanılmıştır (Govendir ve ark., 2005; Platt ve ark., 2006). Ancak monoterapi etkinliği sınırlıdır ve kanıt düzeyi fenobarbital veya bromüre kıyasla daha düşüktür.

Benzodiazepin türevleri kronik kullanımda tolerans gelişimi nedeniyle sınırlıdır (Frey ve ark., 1984; Scherkl ve ark., 1985). Bu nedenle daha çok akut nöbet yönetiminde kullanılırlar.

9.6 İmepitoin

İmepitoin ile yapılan çalışmalarda, özellikle yeni tanı konmuş olgularda etkinlik bildirilmiştir (Gallucci ve ark., 2017; Stabile ve ark., 2019). Ancak bu ajan literatürde fenobarbital kadar uzun dönem deneyime sahip değildir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, köpeklerde İE tedavisinde en güçlü kanıt fenobarbital ve bromür için mevcuttur. Yeni nesil antiepileptikler umut verici olmakla birlikte, kanıt düzeyi çoğunlukla açık etiketli ve küçük örneklemli çalışmalara dayanmaktadır. Randomize, plasebo kontrollü ve uzun dönemli çalışmaların eksikliği, mevcut literatürün en önemli sınırlılığıdır.

10. Sonuç

Köpeklerde İE, belirgin ırk yatkınlığı, heterojen klinik fenotipi ve değişken tedavi yanıtı ile kompleks bir nörolojik hastalık spektrumudur. Mevcut literatür, fenobarbital ve potasyum bromürün halen en güçlü kanıt tabanına sahip tedavi seçenekleri olduğunu; yeni nesil antiepileptiklerin ise özellikle refrakter olgularda umut verici ancak metodolojik olarak sınırlı verilerle desteklendiğini göstermektedir.

Tanısal standardizasyon konusunda IVETF önemli ilerleme sağlamış olsa da, saha pratiğinde hasta popülasyonlarının heterojenliği klinik çalışmaların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. Genetik çalışmalar belirgin heritabilite ortaya koymakla birlikte, moleküler mekanizmalar büyük ölçüde tanımlanmamıştır.

Status epileptikus ve küme nöbetler prognozu belirleyen kritik klinik dönüm noktalarıdır ve agresif erken müdahale gerektirir. Ayrıca epilepsi yalnızca nöbet sıklığı ile tanımlanan bir hastalık değildir; davranışsal komorbiditeler ve yaşam kalitesi, uzun dönem yönetimin ayrılmaz bileşenleridir.

Gelecekteki araştırmaların; prospektif, kontrollü ve çok merkezli tasarımlar içermesi, fenotipik alt grupların net tanımlanması ve genotip–fenotip ilişkilerinin aydınlatılması üzerine odaklanması gerekmektedir. Bu yaklaşım, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ve prognozun daha doğru öngörülmesini mümkün kılacaktır.

KAYNAKLAR

Aminoff MJ (2005). Electroencephalography: General Principles and Clinical Applications. In: Aminoff, MJ(Ed).Electrodiagnosis in Clinical Neurology,Elsevier,Philadelphia, 37-84

Berendt, M., & Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: A reappraisal of veterinary epilepsy terminology. Journal of Veterinary Internal Medicine, 13, 14–20.

Berent, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. BMC Vet Res. 2015;11:182.

Boothe, D. M. (1998). Anticonvulsant therapy in small animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 28, 411–448.

Breitschwerdt, E. B., Breazile, J. E., & Broadhurst, J. J. (1979). Clinical and electroencephalographic findings associated with suspected limbic epilepsy in the dog. Journal of the American Animal Hospital Association, 15, 37–50.

Casal, M. L., Munuve, R. M., Janis, M. A., Werner, P., & Henthorn, P. S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds. Journal of Veterinary Internal Medicine, 20, 131–135.

Chang, Y., Mellor, D. J., & Anderson, T. J. (2006). Idiopathic epilepsy in dogs: Owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. Journal of Small Animal Practice, 47, 574–581.

Cunningham JG, Farnbach GC. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. J Am Anim Hosp Assoc 1988;24:421–4.

Dayrell-Hart, B., Steinberg, S. A., VanWinkle, T. J., & Farnbach, G. C. (1991). Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs:18 cases (1985-1989). Journal of the American Veterinary Medical Association, 199, 1060–1066.

De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farqhuar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P.JJ., Matiasek, K., Packer, R.M., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Batlle, M.P., Rusbridge, C. & Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. BMC Veterinary Research, 11 (1), 148.

Dewey, C. W., Guiliano, R., Boothe, D. M., ve ark. (2004). Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. Journal of the American Animal Hospital Association, 40, 285–291.

Dodman NH, Knowles KE, Shuster L, Moon-Fanelli AA, Tidwell AS, Keen CL. Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in bull terriers. J Am Vet Med Assoc. 1996 Mar 1;208(5):688-691.

Erlen, A., Potschka, H., Volk, H. A., ve ark. (2020). Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: Etiology, diagnostic testing, and clinical management. Journal of Veterinary Internal Medicine, 34, 2525–2535.

Famula, T. R., Oberbauer, A. M., & Brown, K. N. (1997). Heritability of epileptic seizures in the Belgian Tervueren. Journal of Small Animal Practice, 38, 349–352.

Farrell, J.S.; Gaxiola-Valdez, I.; Wolff, M.D.; David, L.S.; Dika, H.I.; Geeraert, B.L.; Rachel Wang, X.; Singh, S.; Spanswick, S.C.; Dunn, J.F.; ve ark. Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. eLife 2016, 5, e19352

Finnegan, S. L., Volk, H. A., Asher, L., ve ark. (2020). Investigating the potential for seizure prediction in dogs with idiopathic epilepsy: Owner-reported prodromal changes and seizure triggers. Veterinary Record, 187, 152.

Gallucci, A., Gagliardo, T., Menchetti, M., ve ark. (2017). Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. Veterinary Record, 181, 144.

Gaskill, C. L., & Cribb, A. E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. Canadian Veterinary Journal, 41, 555–558.

Gibbon KJ, Trempanier LA, Delaney FA. Phenobarbital-responsive ptyalism, dysphagia, and apparent esophageal spasm in a German shepherd puppy. J Am Anim Hosp Assoc 2004;40:230–7.

Govendir, M., Perkins, M., & Malik, R. (2005). Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. Australian Veterinary Journal, 83, 602–608.

Hasegawa, D., Kobayashi, M., Kuwabara, T., Ohmura, T., Fujita, M., Orima, H. (2008). Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. J Feline Med Surg, 10(4):418-21.

Haut SR, Hall CB, Masur J, ve ark. Seizure occurrence: precipitants and prediction. Neurology 2007;69:1905–10.

Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K. H., Berendt, M., & Egenvall, A. (2014b). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. Veterinary Journal, 202, 471–476.

Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F., & Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. Journal of Small Animal Practice, 38, 7–14.

Hülsmeyer, V., Zimmermann, R., Brauer, C., ve ark. (2010). Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. Journal of Veterinary Internal Medicine, 24, 171–178.

Jaggy, A., & Bernardini, M. (1998). Idiopathic epilepsy in 125 dogs: A long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. Journal of Small Animal Practice, 39, 23–29.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H (1998). Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. J Small Anim Pract. 39(6):275-80.

Jacobs, G., Calvert, C., & Kaufman, A. (1998). Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. Journal of the American Veterinary Medical Association, 212, 681–684.

Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bärtschi M, Gaillard C (1999). Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. J Small Anim Pract. 40(7):319-25.

Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D. G., Volk, H. A., ve ark. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. Veterinary Record, 172, 338.

Kluger, E. K., Malik, R., Ilkin, W., ve ark. (2008). Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. Journal of the American Veterinary Medical Association, 233, 1270–1277.

Lord, L. K., & Podell, M. (1999). Owner perception of the care of long-term phenobarbital treated epileptic dogs. Journal of Small Animal Practice, 40, 11–15.

Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. Top Companion Anim Med. 2013;28(2):34–41

Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, et al. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. Vet Radiol Ultrasound. 1999 Nov-Dec;40(6):588-595

Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. Top Companion Anim Med. 2013;28(2):46–50.

Moore, S. A., Munana, K. R., Papich, M. G., ve ark. (2009). The pharmacokinetics of levetiracetam in dogs concurrently receiving phenobarbital In: Research abstract program of the 2009 ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention. Montreal: 2009. J Vet Intern Med 2009;23:708.

Morton, D. J., & Honhold, N. (1988). Effectiveness of a therapeutic drug monitoring service as an aid to the control of canine seizures. Veterinary Record, 122, 346–349.

Munana KR. Management of refractory epilepsy. Top Companion Anim Med. 2013;28(2):67–71.

Orito, K., Saito, M., Fukunaga, K., ve ark. (2008). Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 31, 259–264.

Packer, R. M. Berendt, M., Bhatti, S., ve ark. (2015). Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. BMC Veterinary Research, 11, 39.

Patterson, E. E., Armstrong, P. J., O'Brien, D. P., ve ark. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. Journal of the American Veterinary Medical Association, 226, 54–58.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, ve ark. (2003). Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. J Vet Intern Med. 17(3):319-25.

Pákozdy, Á., Leschnik, M., Tichy, A., & Thalhammer, J. (2008). Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. Acta Veterinaria Hungarica, 56, 471–483.

Platt, S. R., Adams, V., Garosi, L. S., et al. (2006). Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. Veterinary Record, 159, 881–884.

Plonek M, Diaz-Espineira MM, Stassen QEM, Santifort KM, Leegwater PAJ, Mandigers PJJ. Phenotypic characterization of idiopathic epilepsy and epilepsy of unknown cause in İrish Setters. Front Vet Sci. 2022;9:1066094.

Podell M (1995). The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs. J Vet Intern Med. 9, 68-74.

Podell, M., & Fenner, W. R. (1993). Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. Journal of Veterinary Internal Medicine, 7, 318–327.

Podell, M., Wagner, S.O., Sams, R.A. (1998) Lorazepam concentrations in plasma following its intra- venous and rectal administration in dogs. J Vet Pharmacol Ther, 21:158–60.

Pottkämper, J.C.; Hofmeijer, J.; van Waarde, J.A.; van Putten, M.J. The postictal state—What do we know? Epilepsia 2020, 61, 1045–1061.

Ravis, W. R., Nachreiner, R. F., Pedersoli, W. M., ve ark. (1984). Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. American Journal of Veterinary Research, 45, 1283–1286.

Raw, M. E.,& Gaskell, C. J. (1985). A review of one hundred cases of presumed canine epilepsy. Journal of Small Animal Practice, 26(11), 613-621

Rossmeisl, J. H., & Inzana, K. D. (2009). Clinical signs, risk factors, and outcomes associated with bromide toxicosis (bromism) in dogs with idiopathic epilepsy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 234, 1425–1431.

Saito, M., Muñana, K. R., Sharp, N. J. H., ve ark. (2001). Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). Journal of the American Veterinary Medical Association, 219, 618–623.

Scherkl, R., Scheuler, W., & Frey, H. H. (1985). Anticonvulsant effects of clonazepam in the dog: development of tolerance and physical dependence. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 278, 249–260.

Schwartz-Porsche, D., Löscher, W., & Frey, H. H. (1985). Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8, 113–119.

Shihab, N., Bowen, J., & Volk, H. A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 21, 160–167.

Srenk P, Jaggy A (1996). Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. J Small Anim Pract.37(7):317-21.

Stabile, F., van Dijk, J., Barnett, C. R., & De Risio, L. (2019). Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. The Veterinary Journal, 249, 53–57.

Stonehewer J, Mackin AJ, Tasker S, Simpson JW, Mayhew IG (2000). Idiopathic phenobarbital-responsive hypersialosis in the dog: an unusual form of limbic epilepsy? J Small Anim Pract.41(9):416-21.

Subota, A.; Khan, S.; Josephson, C.B.; Manji, S.; Lukmanji, S.; Roach, P.; Wiebe, S.; Buchhalter, J.; Federico, P.; Teskey, G.C.; ve ark. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2019, 94, 243–251.

Thomas, W. B. (2010). Idiopathic epilepsy in dogs and cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 40(1), 161–179.

Trepainer, L. A. (1995). Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 207, 163–166.

Trepainer, L. A., & Babish, J. G. (1995). Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. Research in Veterinary Science, 58, 252–255.

Trepainer, L. A., van Schoick, A., Schwark, W. S., ve ark. (1998). Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). Journal of the American Veterinary Medical Association, 213, 1449–1453.

Volk, H. A., Matiasek, L. A., Feliu-Pascual, A. L., ve ark. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. Veterinary Journal, 176, 310–319.

Watson, F., Packer, R. M. A., Rusbridge, C., & Volk, H. A. (2020). Behavioural changes in dogs with idiopathic epilepsy. Veterinary Record, 186, 93.