T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL STATUS EPİLEPTİKUSTA MİDAZOLAM VE KLONAZEPAMİN İKİNCİ BASAMAK TEDAVİDE KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ

CUMAALİ DEMİRTAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET YILDIRIM

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
HAZİRAN/2022

İTHAF

"Kızlarım Sude ve Özge Bahar'a ithaf ediyorum"

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında, bilgi ve laboratuvar tecrübelerinden istifade edebilmem için her türlü desteğini esirgemeden sarfeden, bilimsel ve akademik bakış açısı kazanma hususunda örnek akademisyen olarak benimsediğim değerli hocam ve danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Doktora eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Berna KARAKOYUN LAÇİN'e şükranlarımı sunarım. Doktora tezimdeki deneysel çalışmalarda destek ve yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Metehan AKÇA, Arş. Gör. Yunus Emre SÜRMENELİ ve Arş. Gör. Uğur AYKIN'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında kendileri için harcamam gereken zamandan feragat etmeme sabır ve anlayış göstererek sevgi ve desteklerini esirgemeyen kıymetli çocuklarım Batuhan, Sude, Özge Bahar ve sevgili eşim Canan DEMİRTAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı "Doktora Tez Projeleri" kapsamında destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje No: 2020/092) teşekkür ederim.

Cumaali DEMİRTAŞ

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR xiv
ÖZET xv
ABSTRACT xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ 4
2.1.1. Omurilik (Spinal Kord) 4
2.1.2. Medulla Oblangata 4
2.1.3. Pons ve Serebellum 5
2.1.4. Orta Beyin (Mezensefalon) 5
2.1.5. Ara Beyin (Diensefalon) 6
2.1.5.1. Talamus: 6
2.1.5.2. Hipotalamus: 6
2.1.6. Beyin Hemisferleri 6
2.2. EPİLEPSİ 7
2.2.1. Epilepsiye Tarihsel Bakış 8
2.2.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi 8
2.2.3. Nöbetler ve Epilepsinin Sınıflandırılması 9
2.2.3.1. Nöbet tiplerinin sınıflandırılması 10
2.2.3.2. Epilepsilerin sınıflandırılması 10
2.2.4.1. Yapısal etiyoloji 11
2.2.4.2. Genetik etiyolojiler 12
2.2.4.3. Enfeksiyöz etiyolojiler 13
2.2.4.4. Metabolik etiyolojiler 13
2.2.4.5. İmmünolojik etiyolojiler 13
2.2.4.6. Bilinmeyen etiyolojiler 13
2.2.5. Epilepsinin Patofizyolojisi 14
2.2.6. Epilepsinin Tanı ve Tedavisi 15

2.2.7. Status Epileptikus 16
2.2.7.1. Status epileptikusa tarihsel bakış 16
2.2.7.2. Status epileptikusun epidemiyolojisi 17
2.2.7.3. Status epileptikusun sınıflandırılması 18
2.2.7.4. Status epileptikusun patofizyolojisi 20
2.2.7.5. Status epileptikusun tanı ve tedavisi 23
2.2.8. Deneysel Status Epileptikus Modelleri 24
2.2.8.1. Status epileptikusun elektriksel stimülasyon modelleri 25
2.2.8.2. Status epileptikusun farmakolojik modelleri: 26
2.2.8.3. Status epileptikusun termal modelleri 31
2.2.8.4. Status epileptikusun *in vitro* modelleri 31
2.3. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR 33
2.3.1. Antiepileptik İlaçların Sınıflandırılması 34
2.3.1.1. Birinci kuşak antiepileptik ilaçlar: 34
2.3.1.2. İkinci kuşak antiepileptikilaçlar: 36
2.3.1.3. Üçüncü kuşak antiepileptik ilaçlar: 39
2.3.2. Status Epileptikus Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar 41
2.3.2.1. Birinci basamak antiepileptik ilaçlar 42
2.3.2.2. İkinci basamak antiepileptik ilaçlar 42
2.3.2.3. Üçüncü basamak antiepileptik ilaçlar 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. DENEY HAYVANLARI 43
3.2. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 43
3.3. DENEY GRUPLARI VE DENEY DİZAYNI 44
3.4. EEG ELEKTROTLARININ YERLEŞTİRİLMESİ 46
3.5. ELEKTROFİZYOLOJİK KAYIT İŞLEMLERİ 47
3.6. DAVRANIŞ TESTLERİ 48
3.6.1. Nöbetlere İlişkin Racine Skorlaması 48
3.6.2. Open Field Testi 49
3.6.3. Rotarod Testi 50
3.6.4. Radyal Arm Maze Testi 51
3.6.5. Pasif Sakınma Testi 51
3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 52
4. BULGULAR 53
4.1. NÖBET BAŞLANGIÇ LATENSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 53

4.1.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Nöbet Başlangıç Latenslerinin Karşılaştırılması 53
4.1.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Nöbet Başlangıç Latenslerinin Karşılaştırılması 53
4.2. EPİLEPTİFORM AKTİVİTELERİN SPİKE FREKANS VE AMPLİTÜDLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 54
4.2.1. İlk Gün Spike Frekans ve Amplitüdleri 54
4.2.1.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının ilk gün spike frekans ve amplitüdleri: 55
4.2.1.2. CLZ ve kombinasyonlarının ilk gün spike frekans ve amplitüdleri: 61
4.2.2. 48. Saat Spike Frekans ve Amplitüdleri 66
4.2.2.1. MDZ ve kombinasyonlarının 48.saat spike frekans ve amplitüdleri 68
4.2.2.2. CLZ ve kombinasyonlarının 48. saat spike frekans ve amplitüdleri 70
4.3. İLAÇLARIN ETKİNLİK ZAMANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 74
4.4. MORTALİTE DEĞERLERİ 74
4.4.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyon Gruplarındaki Mortalite Değerleri 75
4.4.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyon Gruplarındaki Mortalite Değerleri 76
4.5. BENZODİAZEPİN VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ 79
4.5.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Open Field Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri 79
4.5.1.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi 79
4.5.1.2. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkez karelere giriş sayısına etkisi 80
4.5.1.3. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının şahlanma sayısına etkisi 80
4.5.1.4. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının donma süresine etkisi 81
4.5.1.5. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkezde kalma süresine etkisi 83
4.5.1.6. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının defekasyon sayısına etkisi 83
4.5.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Open Field Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri 85
4.5.2.1. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi 86
4.5.2.2. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkez karelere giriş sayısına etkisi 86
4.5.2.3. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının şahlanma sayısına etkisi 87
4.5.2.4. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının donma süresine etkisi 87
4.5.2.5. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkezde kalma süresine etkisi 88

4.5.2.6. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının defekasyon sayısına etkisi. 88
4.5.3. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkileri 89
4.5.4. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkileri 91
4.5.5. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Pasif Sakınma Latensine Etkileri 91
4.5.6. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Pasif Sakınma Latensine Etkileri 91
4.5.7. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Radyal Arm Maze Test Parametrelerine Etkileri 91
4.5.7.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının doğru kolu bulma latensine etkisi 91
4.5.7.2. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının hatalı kola giriş sayısına etkisi 91
4.5.7.3. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi 91
4.5.8. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Radyal Arm Maze Test Parametrelerine Etkileri 92
4.5.8.1. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının doğru kolu bulma latensine etkisi 92
4.5.8.2. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının hatalı kola giriş sayısına etkisi 92
4.5.8.3. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi 93
5. TARTIŞMA 98
5.1. MİDAZOLAM VE ANTİPELEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ 100
5.2. KLONAZEPAM VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ 104
SONUÇLAR VE ÖNERİLER 108
KAYNAKLAR 110
EK 125

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Status epileptikusun semptomlarına göre sınıflandırılması…….....19

Tablo 2.2: Status epileptikus hayvan modellerinin sınıflandırılması….....25

Tablo 3.1: Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler …….....43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Ülkelere ve yaşa göre standartlaştırılmış idiyopatik epilepsi prevalansı ..……. 9

Şekil 2.2: ILAE 2017 nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması ……...…..….. 11

Şekil 2.3: ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması ……...…….. 12

Şekil 2.4: Status epileptikustan sonra postsinaptik reseptörlerde meydana gelen değişiklikler 23

Şekil 2.5: Antiepileptik ilaçların sınıflandırılması 34

Şekil 3.1: Akut dönem deney dizaynı 45

Şekil 3.2: Kronik dönem deney dizaynı 46

Şekil 3.3: Deney hayvanlarına kalıcı EEG elektrodunun yerleştirilmesi 47

Şekil 3.4: Deney hayvanlarından 8 kanallı video-EEG kaydına ilişkin bir çalışma kesiti..49

Şekil 4.1: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının nöbet başlangıç latensine etkisi 54

Şekil 4.2: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının nöbet başlangıç latensine etkisi 55

Şekil 4.3: Midazolam ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarına ait EEG trase örnekleri 56

Şekil 4.4: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike frekansına etkisi 57

Şekil 4.5: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike amplitüdüne etkisi 58

Şekil 4.6: Klonazepam ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarına ait EEG trase örnekleri . 62

Şekil 4.7: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike frekansına etkisi .. 63

Şekil 4.8: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike amplitüdüne etkisi 67

Şekil 4.9: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike frekansı üzerine etkisi 69

Şekil 4.10: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike amplitüdü

üzerine etkisi 71
Şekil 4.11: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike frekansı üzerine etkisi 72
Şekil 4.12: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike amplitüdü üzerine etkisi 73
Şekil 4.13: MDZ, CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplarda ilaç etkinliğinin başlangıç latensi 75
Şekil4. 14: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite oranları 76
Şekil 4.15: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite latensi 77
Şekil 4.16: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite oranları 78
Şekil 4.17: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite latensi 78
Şekil 4.18: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplara ilişkin open field testi lokasyonlarına ait ısı haritası 80
Şekil 4.19: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testinde katedilen toplam mesafeye etkisi 81
Şekil 4.20: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkez karelere giriş sayısına etkisi 82
Şekil 4.21: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi şahlanma sayısına etkisi 82
Şekil 4.22: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi donma süresine etkisi 83
Şekil 4.23: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkezde kalma süresine etkisi 84
Şekil 4.24: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi defekasyon sayısına etkisi 84
Şekil 4.25: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi lokasyonlarına ait ısı haritası 85
Şekil 4.26: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi katedilen toplam mesafeye etkisi 86
Şekil 4.27: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkez

karelere giriş sayısına etkisi 87
Şekil 4.28: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi şahlanma sayısına etkisi 88
Şekil 4.29: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi donma süresine etkisi 89
Şekil 4.30: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkezde kalma süresine etkisi 90
Şekil 4.31: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi defekasyon sayısına etkisi 90
Şekil 4.32: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının rotarod testi platformdan düşme latensine etkisi 92
Şekil 4.33: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının rotarod testi platformdan düşme latensine etkisi 93
Şekil 4.34: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının pasif sakınma latensine etkisi 94
Şekil 4.35: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının pasif sakınma latensine etkisi 94
Şekil 4.36: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi doğru kolu bulma latensine etkisi 95
Şekil 4.37: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi hatalı kola giriş sayısına etkisi 95
Şekil 4.38: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi katedilen toplam mesafeye etkisi 96
Şekil 4.39: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi doğru kolu bulma latensine etkisi 96
Şekil 4.40: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi hatalı kola giriş sayısına etkisi 97
Şekil 4.41: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testinde katedilen toplam mesafeye etkisi 97

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik İlaç
AMPA	α-Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
BDZ	Benzodiazepin
CLZ	Klonazepam
DFP	Diizopropil florofosfat
EEG	Elektroensefalografi
FDA	Amerika İlaç ve Gıda Dairesi
fPHT	Fosfenitoin
GABA	Gama amino butirik asit
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği
LCM	Lakosamid
LEV	Levetirasetam
LiCl	Lityum klorür
MDZ	Midazolam
MSS	Merkezi sinir sistemi
NMDA	N-metil D-aspartat
PHT	Fenitoin
RSE	Refrakter status epileptikus
SE	Status epileptikus
SRSE	Süper refrakter status epileptikus
TLE	Temporal lop epilepsisi
Video-EEG	Video-elektroensefalografi
VPA	Valproat
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi

DENEYSEL STATUS EPİLEPTİKUSTA MİDAZOLAM VE KLONAZEPAMİN İKİNCİ BASAMAK TEDAVİDE KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ

ÖZET

Amaç: Epilepsi ile ilgili en ağır tablolardan bir tanesi status epileptikustur. Status epileptikusun tedavisine ilişkin güncel kılavuzlarda, birinci basamak olarak bir benzodiazepin ve sonrasında bir antiepileptiğin sıralı kullanımı önerilmektedir. Sunulan tez çalışmasında status epileptikusun birinci basmak tedavisinde en sık kullanılan benzodiazepinler midazolam (MDZ) ile klonazepamın (CLZ) ikinci basamak tedavide kullanılan levetirasetam (LEV), lakosamid (LCM), valproik asit (VPA) ve fosfenitoin (fPHT) ile etkileşiminin erken politerapide kullanım potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: EEG elektrotu yerleştirilen Sprague-Dawley sıçanlarda lityum-pilokarpin (5 mEq/kg-320 mg/kg) ile status epileptikus modeli oluşturuldu. MDZ (9 mg/kg) ve CLZ (1 mg/kg) antiepileptik ilaçlarla (200 mg/kg LEV, 50 mg/kg LCM, 300 mg/kg VPA, 100 mg/kg fPHT) ikili kombinasyonlar halinde (i.p.) enjekte edildi. Sıçanlardan status anı ve sonrasında video-EEG kayıtları alındıktan sonra davranış testleri (open field, rotarod, radyal arm maze ve pasif sakınma) uygulanarak ilaç etkileşimlerinin bilişsel ve motor davranışlar üzendeki etkileri incelendi.

Bulgular: CLZ ve CLZ+LEV grupları hariç, diğer tüm deney gruplarında status epileptikus grubuna göre mortalite oranın anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0,05$, $p<0,01$ veya $p<0,001$). Status epileptikusa bağlı spike frekansını en hızlı şekilde azaltan ilk üç deney grubu ve etkilerinin başlangıç zamanı sırası ile MDZ+LCM (<10.dk, $p<0,05$), CLZ+LCM (10.dk, $p<0,01$) ve CLZ+fPHT (10.dk, $p<0,05$) olarak tespit edildi.

Sonuç: MDZ ile LCM kombinasyonunun, status epileptikusa bağlı epileptiform aktivite ve mortaliteyi önleyerek etkili bir nöbet kontrolü sağladığı görülmüştür. Genel olarak status epileptikusa ilişkin nöbet kontrolünde benzodiazepin olarak MDZ, antiepileptik ilaç olarak LCM ve etkileşim gruplarında ise MDZ etkileşim gruplarının daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik, Klonazepam, Lityum-Pilokarpin, Midazolam, Status Epileptikus

INTERACTION OF MIDAZOLAM AND CLONAZEPAM WITH THE ANTIEPILEPTIC DRUGS USED IN SECOND-LINE TREATMENT IN EXPERIMENTAL STATUS EPILEPTICUS

ABSTRACT

Aim: One of the most severe conditions of epilepsy is status epilepticus. Current guidelines for the treatment of status epilepticus recommend the sequential use of a benzodiazepine as first-line followed by an antiepileptic. The aim of the present thesis was to investigate the potential of use in early polytherapy of the interaction of midazolam (MDZ) and clonazepam (CLZ), the most commonly used benzodiazepines used in the first-line treatment of status epilepticus with levetiracetam (LEV), lacosamide (LCM), valproic acid (VPA) and fosphenytoin (fPHT) used in second-line treatment.

Material and Methods: The status epilepticus model was created with lithium-pilocarpine (5 mEq/kg-320 mg/kg) in Sprague-Dawley rats with EEG electrode placed. MDZ (9 mg/kg) and CLZ (1 mg/kg) were injected (i.p.) in paired combinations with antiepileptic drugs (200 mg/kg LEV, 50 mg/kg LCM, 300 mg/kg VPA, 100 mg/kg fPHT). After video-EEG recordings were taken from the rats during and after status epilepticus, behavioral tests (open field, rotarod, radial arm maze and passive avoidance) were applied to examine the effects of drug interactions on cognitive and motor behaviors.

Results: Except for the CLZ and CLZ+LEV groups, the mortality rate was found to be significantly lower in all experimental groups compared to the status epilepticus group ($p<0.05$, $p<0.01$ or $p<0.001$). The first three experimental groups that decrease the spike frequency due to status epilepticus in the fastest way and the onset time of their effects are respectively; MDZ+LCM (<10th min, $p<0.05$), CLZ+LCM (10th min, $p<0.01$) and CLZ+fPHT (10th min, $p<0.05$).

Conclusion: It has been observed that the combination of MDZ and LCM provides effective seizure control by preventing epileptiform activity and mortality due to status epilepticus. In general, it was concluded that MDZ as benzodiazepine, LCM as antiepileptic drug and MDZ interaction groups were more effective in seizure control of status epilepticus.

Key Words: Antiepileptic Drugs, Clonazepam, Lithium-Pilocarpine, Midazolam, Status Epilepticus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Günümüzde yaklaşık 20'den fazla antiepileptik ilaç olmasına rağmen epileptik nöbetlerin yaklaşık %30'luk bölümü mevcut ilaçlar ile kontrol altına alınamamaktadır. Epilepileptik nöbetler ile ilgili en ağır tablolardan bir tanesi status epileptikusdur. En son değerlendirmelere göre konvulziv status epileptikus beş dakika veya daha fazla klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin devam etmesi veya iki nöbet arasında bilincin açılmaması olarak tanımlanmıştır (1). Yaklaşık olarak 10-30/100.000 düzeyinde bir insidansa sahip olan status epileptikus yoğun bakım ünitelerine yapılan başvuruların en az %1'lik bölümünü oluşturmaktadır (2). Status epileptikus yaşa, tıbbi komorbiditeye, nonkonvulsif status epileptikusun varlığına ve nöbetlerin nedenine bağlı olarak %8-65 düzeyinde bir mortalite göstermektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl acil servislere ortalama bir milyon nöbetle ilgili başvuru yapılmaktadır. Bu durum nörolojik sorunlara yönelik acil servis ziyaretlerinin yaklaşık %20'sini ve tüm acil servis başvurularının % 1'ini kapsamaktadır (3,4). Nöbetle ilgili yapılan yıllık ortalama bir milyon başvurunun 200.000'i status epileptikusun tanımlayıcı özelliği olan 5 dakikadan daha uzun veya hızla tekrarlayan nöbet vakalarına ilişkindir (5). Jeneralize konvulsif status epileptikuslu hastaların 30 günlük mortalitesi %19-27 aralığında olduğunu belirten çalışmaların yanısıra (6-8), status epileptikusun daha kapsayıcı tanımları ile birlikte değerlendirildiğinde bu oranın %9.4 (hastane taburcu mortalitesi) gibi daha düşük düzeyde olabileceği de belirtilmiştir (9). Uzun süreli nöbetler daha yüksek mortalite ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (8,10). Bu kapsamda ABD'de sinir sitemini etkileyen zehirlenmelere bağlı gelişen status epileptikustan yılda yaklaşık olarak 22.000-42.000 insanın öldüğü ve status epileptikusun henüz çözülmemiş bir terapötik zorluk olmaya devam ettiği bildirilmiştir (11,12). Status epileptikusun olumsuz etkileri hem konvülsif durumdan kaynaklanan dolaylı sistemik problemlere (örn. bozulmuş ventilasyon, pulmoner aspirasyon ve metabolik anormallikler) hem de ani nöron kaybı ve daha geç gerçekleşen programlanmış hücre ölümü ile sonuçlanan eksitotoksisiteye bağlı doğrudan nöronal hücre hasarına yol açmaktadır (5).

Status epileptikusun tedavisi ile ilgili olarak güncel Amerika ve Avrupa kılavuzları bir dizi farklı antiepileptik ilaç kullanımına dayalı adım adım bir yaklaşım uygulanmasını önermektedir (1,13) Önerilen ilk tedavi yöntemi intravenöz (i.v.) bir benzodiazepin uygulamasıdır (14). Hastane öncesi ortamda erken tedavi uygulanarak nöbet kontrolü sağlanmasının daha ideal ve doğru bir yaklaşım olduğu ifade edilmiştir (9). Bu aşamada intravenöz erişim sağlanmışsa i.v. lorazepamın (LZP) tercih edileceği aksi takdirde intramusküler (i.m.) midazolamın (MDZ) aynı derecede etkili olduğu belirtilmiştir (14). İntravenöz klonazepam (CLZ), kıta Avrupa'sında yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu uygulamayı destekleyen sınırlı sayıda prospektif çalışma bulunmaktadır (15). Benzodiazepinlerin ilk basamak tedavi olarak kullanımını destekleyen yeterli sayıda kanıt bulunmakla birlikte, benzodiazepinleri atlayarak normalde ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında bulunan fenitoin (PHT), valproat (VPA) ve levetirasetam (LEV) gibi antiepileptik ilaçlardan en kolay uygulanabilecek olanı tercih edecek şekilde bir kullanımı destekleyecek kanıtların zayıf olduğu bildirilmiştir (16).

Status epileptikus tedavisine ilişkin yapılan bir çalışmada, tedaviye daha erken başlanırsa nöbetlerin kontrolünün daha kolay olacağı gösterilmiştir (17). En erken dönemde daha etkili ve hızlı bir tedavi sağlamak için, birinci basamak tedavi olarak birden fazla ilacın, özellikle hastane öncesi bir ortamda kullanılmasına yönelik öneriler bulunmaktadır (16). Mevcut kanıtlar, status epileptikusun tedavisi için ilk monoterapi olarak çoğunlukla LZP, diazepam (DZP) ve MDZ şeklindeki benzodiazepin kullanımını desteklemektedir. Ancak fenitoin, VPA, LEV, lakosamid (LCM) gibi sedatif olmayan antiepileptiklerin daha önce benzodiazepin uygulaması olmaksızın veya bir benzodiazepin ile kombinasyon halinde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Lancet Neurology'de (2016) yayımlanan klinik çalışmada olduğu gibi LZP veya MDZ yerine CLZ'nin LEV gibi daha güvenli bir antiepileptik ilaç ile birlikte kullanılmasının önemli olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bu klinik denemeye dayanılarak status epileptikusun erken tedavisine ilişkin birinci basamak ilaç olarak en iyi benzodiazepinin hangisi olduğu, bu bakımdan CLZ'nin iyi bir seçenek olup-olmadığı ve benzodiazepine 5 dk içinde yanıt vermeyen hastalarda LEV, VPA veya LCM'nin uygun benzodiazepin ile birlikte politerapik kullanım potansiyellerinin ne kadar etkili olabileceğine yönelik yanıtlanması gereken sorular ortaya çıkmıştır (18). Gerek Amerika gerekse Avrupa'daki klavuzlar dikkate alındığında status

epileptikusun tedavisinde birinci basamak olarak uygun bir benzodiazepin ve sonrasında uygun bir nonsedatif antiepileptiğin kullanımını öngören “acil başlangıç tedavisi” ve “acil kontrol tedavisi” yürütülmektedir. Bu tedavi protokolünün ilk basamağı için genellikle benzodiazepin olarak LZP veya MDZ, ikinci basamağında ise PHT, fenobarbital (PB), VPA veya LEV önerilmektedir (19). Bununla birlikte status epileptikusun tedavisine ilişkin ilk ve ikinci basamak antiepileptiklerin politerapi olarak aynı anda birlikte kullanımını, tek başına birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanan benzodiazepinler ile karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca CLZ’nin status epileptikusun tedavisinde mevcut benzodiazepinlere alternatif olarak kullanımı ve diğer ikinci basamak antiepileptikler ile etkileşimine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Sunulan doktora tez çalışmasında Sprague-Dawley sıçanlarda lityum-pilokarpin ile oluşturulan refrakter status epileptikus modelinde, status epileptikusun birinci basamak tedavisinde en sık kullanılan benzodiazepin olan MDZ ile birinci basamak tedavi için kullanım potansiyeli bulunan diğer bir benzodiazepin olan CLZ’nin ikinci basamak tedavide sıklıkla kullanılan fosfenitoin (fPHT), VPA, LEV ve LCM ile etkileşiminin incelenmesi ve erken politerapide kullanım potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Merkezi Sinir Sistemi (MSS), vücudun pek çok işlevleri için yönetim merkezidir. Oldukça karmaşık ağlara sahip olan bu sistem periferik sinir sistemi ile birlikte, dış ve iç çevredeki değişikliklere yanıt verilmesini ve uyum sağlanmasını düzenler. Aynı zamanda homeostazin sürdürülmesini, geçmişteki olayları hatırlamamızı ve dış dünya ile iletişimimizi temin etmek üzere girdi ve çıktılara yönelik gerekli düzenlemeleri sağlar (20).

Altı anatomik bölgeye ayrılan MSS, beyin ve omurilikten ibarettir. Bu yapılar en alt seviyeden yukarı doğru omurilik, medulla oblangata, pons ve serebellum, orta beyin (mezensefalon), ara beyin (diensefalon) ve serebral hemisferler şeklinde sıralanmaktadır. Medulla oblongata, pons ve orta beyin aynı zamanda beyin sapı olarak adlandırılır (21).

2.1.1. Omurilik (Spinal Kord)

Omurilik omurga kanalının içerisinde yer alan birinci servikal omurdan ikinci lomber omura kadar uzanan, sinir hücreleri ile uzantılarından meydana gelmiş silindirik bir yapıdır (22, 23). Omurilik sadece sinyalleri vücut çevresinden beyine veya ters yönde iletmekle kalmaz aynı zamanda nöron devreleri yürüme hareketlerine, vücudun ağrılı uyarandan uzaklaştırılmasını sağlayan reflekslere, yer çekimine karşı vücudu desteklemek üzere bacakları sertleştiren reflekslere ve ayrıca lokal kan damarlarını, mide-bağırsak hareketlerini veya idrar atılımını kontrol eden reflekslere neden olabilir (24).

2.1.2. Medulla Oblangata

Bilinç dışı gerçekleşen arteriyel basınç ve solunumun düzenlenmesi, dengenin kontrolü ve ayrıca yalama ile tükürük salgılama gibi beslenme reflekslerine ilişkin aktivitelerin çoğu medulla, pons, mesensefalon, hipotalamus, talamus, serebellum ve bazal gangliyonlardan yönetilir. Öfke, heyecan, seksüel aktivite, ağrı ve zevk alma gibi duygusal davranışlar, serebral korteks hasarlandıktan sonra dahi oluşabilir (22,23). Medulla, pons ve orta beynin öz kısmına retiküler formasyon denir. Medullanın

retiküler formasyonunda; kalbin atım hızını düzenleyen merkezler, kan damarlarını genişletip daraltarak kan basıncını düzenleyen merkezler (Vazomotor merkezler) ve solunumu düzenleyen merkezler vardır. Ayrıca kusma, aksırma, öksürme ve yutma merkezleri de medullada bulunur (22,23).

Otonom sinir sistemi ile ilişkili sinirlerin birçoğu beyine medulladan giriş çıkış yapar. Medulladan orijin alarak beynin daha yukarı bölgelerine giden iki yoğun sinir projeksiyonu vardır. Bunlar "retiküler aktive edici sistem" ve "raphe sistemi" adını alır. Retiküler aktive edici sistemin en önemli görevlerinden biri korteksteki aktivasyonu sürdürmek ve bilinç düzeyini kontrol etmektir. Raphe nükleusundaki birçok sinir limbik sistem ve ön beyine akson gönderir ve duygu durumunu kontrol eder (22,23).

2.1.3. Pons ve Serebellum

Pons medulla ile orta beyin arasında bir köprüdür. Dorsal kısmında retiküler formasyon, kranyal sinirlerinin nükleusları ile inici ve çıkıcı yollar vardır. Retiküler formasyonda solunum merkezleri bulunur. Bu merkezler medulladakiler ile işbirliği yapar. Ventral bölgede pons nükleusları bulunur. Motor sistem ile ilişkilidir ve istemli hareketlerin oluşması ve kontrolünde önemli rolü vardır. Serebellum motor kontrol ve denge ile ilişkilidir. Serebellum ayrıca göz hareketlerinin kontrolü ve öğrenme ile ilişkili süreçlere katılır. Periferdeki çeşitli reseptörlerden beyne gelen bilgi ile beynin motor bölgelerinin bu bilgilere karşı verdiği emirleri karşılaştırır. Yani, istenen iş ile yapılan işi karşılaştırıp hataları düzelterek bir hata kontrol merkezi gibi çalışır. Serebellumun en önemli görevleri arasında, motor öğrenme, yapılan hareketlerin düzenlenmesi, vestibüler reflekslerin düzenlenmesi yer almaktadır. Ayrıca, iç kulağın denge sisteminden gelen bilgileri kullanarak vücudun dengesini düzenler (22,23).

2.1.4. Orta Beyin (Mezensefalon)

Görme ve işitme ile ilgili refleks merkezlerini ihtiva eder. Üçüncü ventrikül ile dördüncü ventrikül arasında bulunur. Talamus yoluyla işitme korteksine ulaşan işitme yolları alt kollikülüslerde durak yapar. Orta beyinde nükleus ruber ve substantia nigra denen iki önemli nükleus vardır. Nükleus ruber beyin korteksi ile beyincikten giriş alır ve çaprazlaşarak omuriliğe inen rubrospinal yolu oluşturur. Bu yol somatik motor aktiviteyle ilgilidir (22,23).

2.1.5. Ara Beyin (Diensefalon)

Beynin, serebrum ile orta beyin kısmı arasında bulunur. Talamus ile hipotalamus iki önemli yapısını oluşturur. Hipotalamus, nükleus akkumbens, hipokampus, amigdala ve septum gibi nöroanatomik yapılar limbik sistemi oluşturur. Asıl olarak motivasyon ve duygudurumun kontrolünden sorumludur. Hipokampus, özellikle öğrenme ve bellek ile ilişkilidir. Amigdala ve septum, raphe nükleusundan serotonerjik projeksiyonlar alır. Amigdalanın özellikle agresyon ve anksiyete oluşumunda rolü vardır (22,23).

2.1.5.1. Talamus: Koku hariç diğer bütün duyular talamus üzerinden beynin daha üst yapılarına aktarılır. İnici motor sistemlerin bazı nöronları da talamusa sinaps verir. Duyu ve motor sistemlerden başka, uyku uyanıklık dönemlerinde kaydedilen beyin dalgalarının teşekkülünde ve düzenlemesinde de talamus rol oynar (22,23).

2.1.5.2. Hipotalamus: Talamusun altında yer alan ve beyin hacminin ancak üç yüzde biri kadar yer kaplayan hipotalamus çok sayıda nükleustan oluşmaktadır. Vücutta iç dengenin korunması bakımından hipotalamus oldukça önemlidir. Hipotalamus otonom sinir sisteminin baş gangliyonu gibi çalışır. Dolaşım, sindirim ve boşaltım sistemleri ile ter ve tükürük bezlerini etkiler. Vücut sıcaklığının, su ve elektrolit dengesinin, uyku-uyanıklık ritminin, açlık-tokluk ve besin alınmasının, davranış, his ve heyecanların, endokrin sistemin ve seksüel davranışların düzenlenmesi başlıca görevleridir (22,23).

Hipotalamusta üretilen serbestletici ve duraklatıcı hormonlar kan yoluyla hipofize gelerek ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını kontrol eder. Hipotalamusun supraoptik nükleuslarından salgılanan antidiüretik hormon, böbreklerden suyun geri emilmesini sağlar (25). Paraventriküler nükleusta üretilen oksitosin ise doğum sırasında uterus kasını kasarak doğumu kolaylaştırır ve meme bezlerinden süt salgılanmasını başlatır (22,23).

2.1.6. Beyin Hemisferleri

Beyin hemisferleri beyin korteksi ile daha derinde bulunan bazal gangliyonlar, hipokampus ve amigdaloid nükleus gibi nöron topluluklarından ve lateral ventriküllerden meydana gelmektedir. Bazal gangliyonlar, beyin yarıkürelerinin iç kısmında, beyin sapının tavanında ve gri cevher kitlesi içinde bulunur. İstemli hareketlerin kontrolünde, göz hareketlerinin kontrolü ve uzaysal bellek oluşumunda

fonksiyonu vardır. Bazal gangliyonlar motor performansın düzenlenmesine katkıda bulunur. Hipokampus hafıza olayında, amigdaloid nükleuslar ise his ve heyecana bağlı olarak otonom ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Kortekste bulunan girintilere göre hemisferlerin her biri altı loba ayrılır (22,23,25)

Frontal lob, santral sulkusun önünde yer alır. İradeli hareketleri ve konuşmayı kontrol eder. Ayrıca ahlaki değerlerin ve kişiliğin oluşmasını sağlar. Motor alanlar ile Broca'nın konuşma alanı frontal lobdadır. Motor alanlarda vücut yüzeyinin motor haritası bulunur. Parietal lob, santral sulkusun arkasındaki alandır. Deri, kas, eklem ve vücudun diğer organlarındaki reseptörlerden duyu girişi alır. Parietal lobda görme, işitme ve tat duyusuyla ilgili yorum alanları bulunur. Bu bölgeye primer duyu korteksi adı verilir. Oksipital lob, görmeyi sağlayan korteks lobudur. Gözlerden gelen görme impulsları talamusta durak yaptıktan sonra primer görme korteksi ve sonra görme ile ilgili yorum alanına geçerek anlamlı hale dönüştürülür. Temporal lob, hem neokorteksi hem de eski korteksi ihtiva eder. Neokorteks bölümü işitme ile ilgili sinyalleri yorumlar. Eski korteks kısmı ise, limbik ve frontal loplar ile olan bağlantısından dolayı kişilik, hafıza, his ve heyecanlarla ilgilidir. Limbik lob, hemisferin medyal yüzünde bulunan ve ventriküllerin çevresini saran halka şeklindeki korteks bölgesidir. Limbik sisteminin önemli bir parçası olan bu lob his ve heyecanlar ile zihinsel mekanizmalar arasındaki ilişkiyi düzenler. Santral lob (insula), dışarıdan bakıldığında görülmeyen bir bölgedir. Hem otonom hem de somatik fonksiyonları vardır (22,23,25).

2.2. EPİLEPSİ

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir. Her yaştan, ırktan, sosyal sınıftan ve coğrafi konumdan insanı etkiler. Epilepsi, nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlıkla ve nöbet nükslerinin nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin hastalığıdır. Nöbet ise beyindeki anormal aşırı ve senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlardır (26).

Epilepsili tüm hastalarda nöbet görülürken, nöbet görülen tüm bireyler epilepsi hastası değildir. Nöbetler, akut MSS hasarından sonra da ortaya çıkabilir (27) ve altta yatan neden ortadan kaldırıldığında veya akut faz sona erdiğinde tekrarlamayabilir (28). Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği (ILAE)'ne göre, epilepsi tanımı için aşağıdaki koşullardan herhangi birisinin olması gerekmektedir (29):

1. 24 saatten daha uzun zaman aralığında tekrarlayan en az iki tetiklenmemiş nöbetin (ya da refleks nöbetin) olması,

2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve gelecek 10 yıl içinde tekrarlayan nöbetlerin görülme ihtimalinin %60'tan fazla olması,

3. Bir epilepsi sendromu tanısının konulması.

Bununla birlikte, toplum temelli çalışmalar yürütmek amacıyla ILAE Epidemiyoloji Komisyonu, epilepsinin, "en az 24 saat arayla meydana gelen iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbet" olarak tanımlanmasını tavsiye etmektedir. Aktif epilepsi, antiepileptik ilaçlarla düzenli tedavi veya en son nöbetin son 5 yıl içinde meydana gelmesi durumu olarak tanımlanır (30).

2.2.1. Epilepsiye Tarihsel Bakış

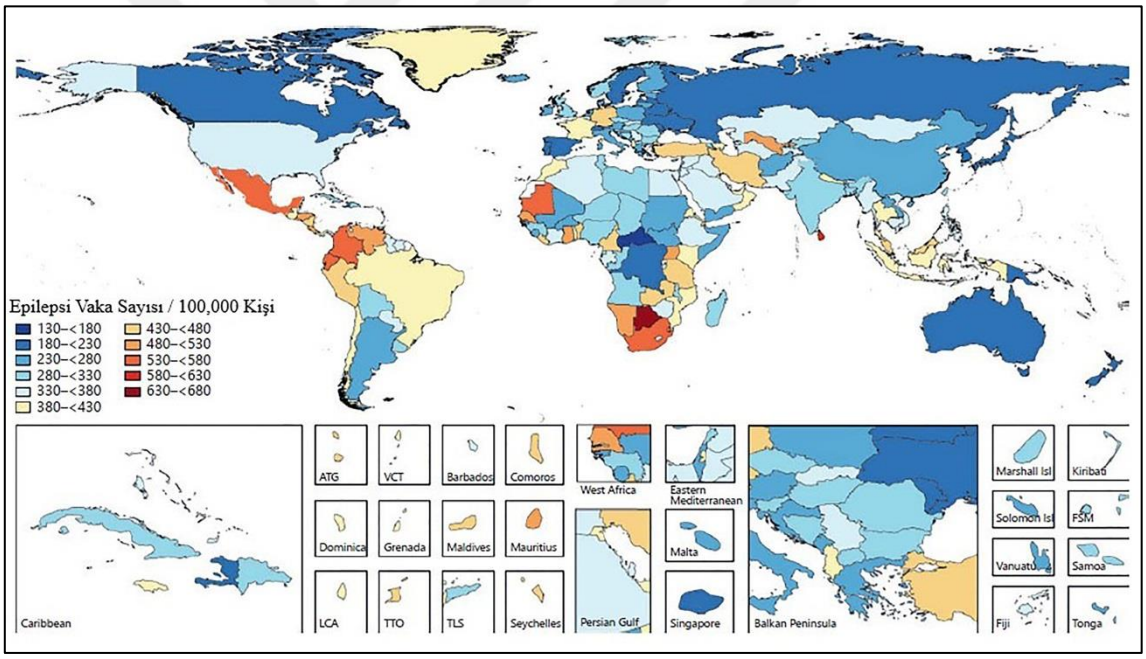
Epilepsi antik çağlardan beri bilinmektedir. Epilepsi terimi, "ele geçirmek" veya "saldırmak" anlamına gelen Yunanca e*pilambenein* kelimesinden türemiştir. Ayurveda (Hint alt kıtasına dayanan bir alternatif tıp sistemi) literatüründe epilepsiden "a*pasmar"* (*apa* - negasyon veya kayıp, *smara* - hatırlama veya bilinç) olarak bahsedilir. Çin literatüründe M.Ö. 770-221 tarihlerinde bu hastalıktan bahsedilir. Epilepsi ilk olarak M.Ö. 400 civarında Babil yazılarında, "kutsal hastalık" olarak tanımlanmıştır (31).

Hipokrat, çeşitli nöbet tiplerinden, hatta patoloji örneklerine göre beynin epileptojen lezyonlarından bahsetmiştir. Yaklaşık 500 yıl sonra Galen epilepsinin beyinden kaynaklandığını ya da belirli bir nedeninin olmadığını belirtmiş ve nöbet öncesinde hissedilen "aura"yı tanımlamıştır. Epilepsinin ilk bilimsel tanımı 1889 yılında J. H. Jackson tarafından şu şekilde yapılmıştır: "Epilepsi, beynin gri maddesinde ani, tahmin edilemeyen, hızlı lokal deşarjlar sonucu oluşur". Gowers 1901'de epilepsinin etiyolojik ve patofizyolojik özelliklerinden bahsederek daha detaylı tanımını yapmıştır (32).

2.2.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Erkeklerde epilepsi insidansı ve prevalansı kadınlara göre biraz daha yüksektir (33). Bu farkın nedeni en yaygın risk faktörlerinin farklı yaygınlığı ve bazı bölgelerde sosyokültürel nedenlerle kadınlarda durumun gizlenmesi ile açıklanabilir (35).

Epilepsi insidansı, en genç ve en yaşlı popülasyon gruplarında daha yüksektir (33). Yaşamın ilk yılında 86/100.000 iken 30-59 aralığında 23-31/100.000'e düşme eğilimi vardır. 85 yaş üstü grupta 180/100.000 değerine yükselmektedir (35). Çocuklarda epilepsi insidansı yaşamın ilk yılında en yüksektir ve 10 yaşın sonunda erişkin düzeylerine düşmektedir (36). Son yıllarda, epilepsinin yaşa özgü insidansı, muhtemelen perinatal bakımdaki gelişmeler, daha iyi sanitasyon ve bulaşıcı hastalıkların kontrolünün artması nedeniyle en genç yaş gruplarında zamanla azalmıştır (37). Aksine, yaşlılarda görülme sıklığı, yaşam süresindeki artış (felç, tümörler ve nörodejeneratif bozukluklar gibi yaşlanmaya bağlı epileptojenik koşullara paralel olarak) ve bu yaş grubundaki hastalığın daha fazla tespit edilmesine bağlı olarak artmıştır (Şekil 2.1; 38).



Şekil: 2.1: Ülkelere ve yaşa göre standartlaştırılmış idiyopatik epilepsi prevalansı (× 100.000), 2016. (GBD 2016 Neurology Colla. 2016)

2.2.3. Nöbetler ve Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi sınıflandırmasına yönelik çalışmalar ILAE tarafından 1909'dan beri yapılmaktadır. Altmışlı yılların başlarında Henri Gastaut (39,40) tarafından yeni sınıflandırma kavramlarının önerilmesinden sonra bu yöndeki çalışmalar ivme kazanmıştır (41-44). Yoğun tartışmalar ve yeni bilgilerin edinilmesi, dönüm noktası olan 1985 yılına ILAE tarafından "Epilepsi ve Epileptik Sendromların

Sınıflandırılması" başlıklı raporun yayımlanmasına yol açmıştır. Bunu kısa süre sonra 1989'da ILAE Genel Kurulu tarafından onaylanan gözden geçirilmiş bir versiyon izlemiştir. 1989 yılında yapılan sınıflandırmanın epilepsi bakımı ve araştırmaları üzerine dünya çapında büyük bir etkisi olmuştur (45).

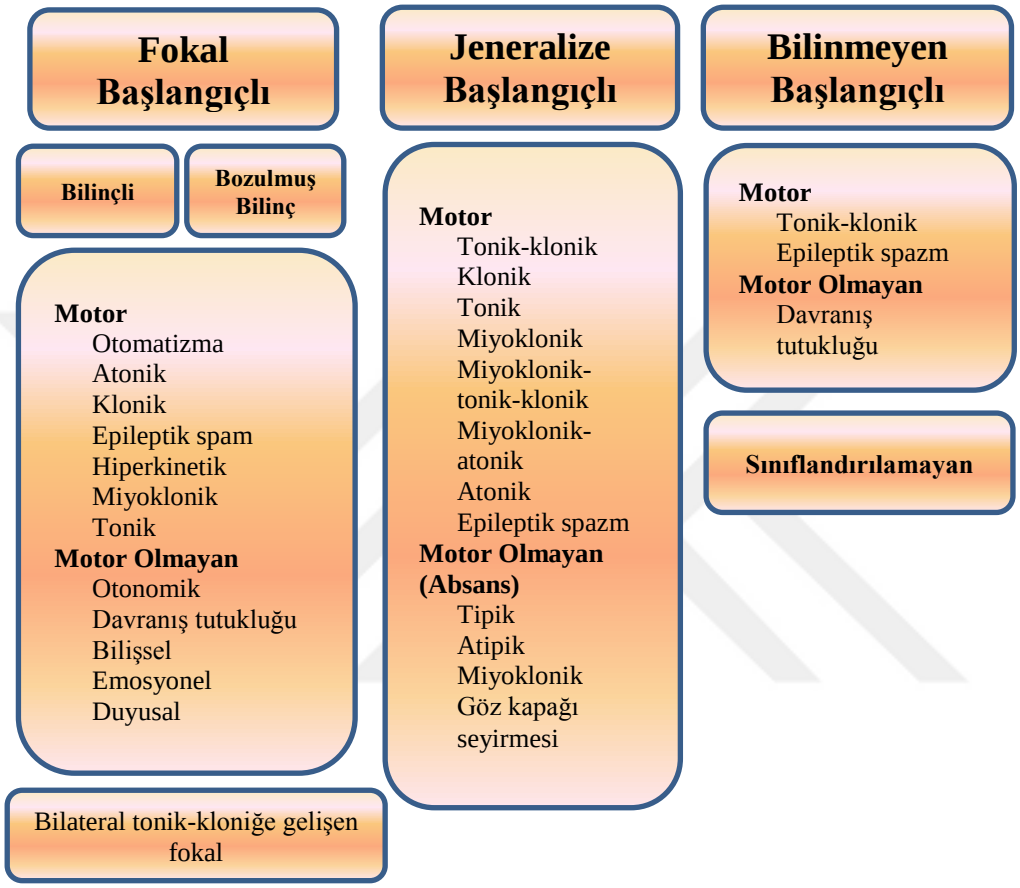
Epilepsiye ilişkin ILAE tarafından 2017 yılında yapılan sınıflandırma 1989'da onaylanan son sınıflandırmadan bu yana meydana gelen önemli bilimsel ilerlemeleri takiben epilepsiler ve bunların altında yatan mekanizmaları yansıtacak bir güncelleme niteliğindedir. Sınıflandırma, epilepsi araştırmaları, antiepileptik tedavilerin geliştirilmesi ve dünya çapında bir iletişim ağı kurulması için de kritik öneme sahiptir. 2017 ILAE tarafından yapılan nöbet sınıflandırmasına göre, epileptik nöbet geçirdiği varsayılan hasta için nöbet tipinden başlamak üzere üç seviye sunulmaktadır. Nöbet tipinin teşhisinin ardından ikinci adım fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ile ayrıca bilinmeyen epilepsi grubunu içeren epilepsi tipinin teşhisidir. Üçüncü seviye, spesifik bir epilepsi sendromuna yönelik tanı konulmasıdır. Yeni sınıflandırma, her aşamada etiyolojiyi birleştirerek, genellikle önemli tedavi etkileri taşıdığından, her tanı aşamasında etiyolojiyi dikkate alma ihtiyacını vurgulamaktadır (45).

2.2.3.1. Nöbet tiplerinin sınıflandırılması: Epilepsi sınıflandırma çerçevesinin başlangıç noktası nöbet tipidir. Dreifuss ve Penry önderliğindeki ILAE Komisyonu, 1981 yılında yüzlerce video-elektroensefalografi (vEEG) kayıtlarını inceleyerek parsiyel ve jeneralize başlangıçlı, basit ve kompleks parsiyel ve çeşitli özel jeneralize nöbet tiplerini sınıflandırmıştır (46).

Sınıflandırma son olarak 2017 yılında ILAE tarafından yayımlanmıştır. Bu sınıflandırma sadece gözlenen davranışları yansıtan klasik bir sınıflandırma olmayıp, klinik uygulamaya dayanan ilave verilerin kullanılmasına imkân sağlayan yorumlayıcı özelliktedir. Temel ve genişletilmiş olmak üzere iki ayrı sınıflandırma yapılmıştır (47; Şekil 2.2). Nöbet tipine yönelik sınıflandırma yeni terminolojiye göre yapılmış ve nöbetler, fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır (45,48).

2.2.3.2. Epilepsilerin sınıflandırılması: 2017 ILAE sınıflandırmasında ikinci düzey, epilepsi tipidir ve hastanın ILAE 2014 tanımına göre epilepsi tanısı aldığını varsayar (29). Epilepsi tipi, “jeneralize epilepsi” ve “fokal epilepsilere” ek

olarak yeni bir "kombine jeneralize ve fokal epilepsi" kategorisini içermektedir. Aynı zamanda “bilinmeyen epilepsi” kategorisi de vardır. Birçok epilepsi birden fazla nöbet türü içermektedir (45; Şekil 2.3).



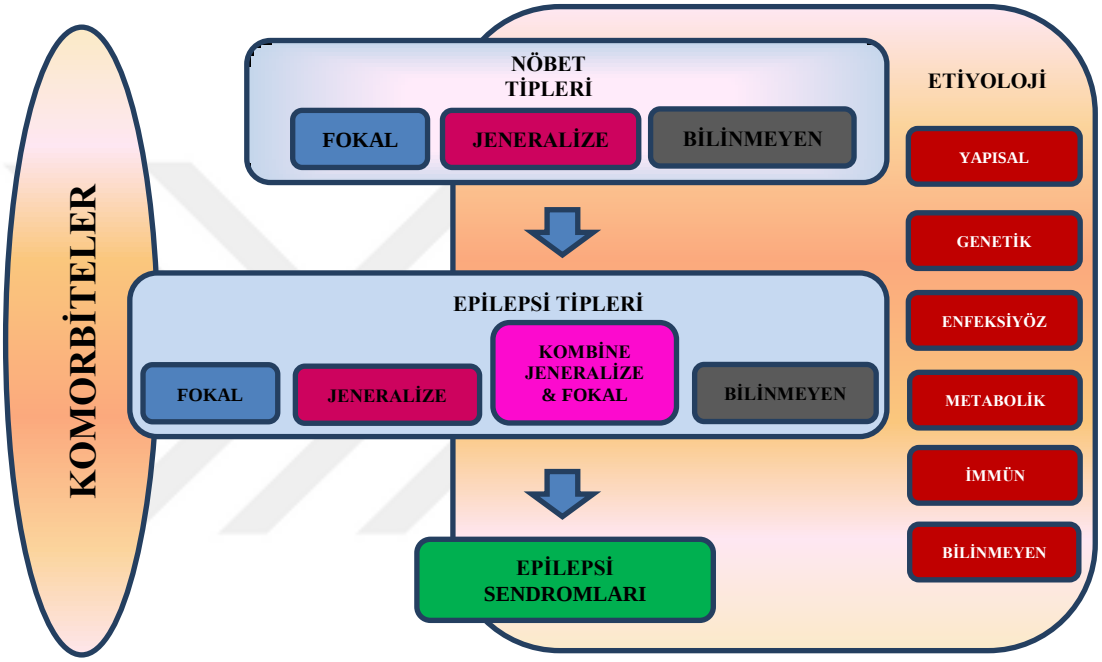
Şekil 2.2: ILAE 2017 nöbet tiplerinin genişletilmiş sınıflandırılması

2.2.4.1. Yapısal etiyoloji: Yapısal etiyoloji, elektro-klinik değerlendirmenin birlikte yapıldığı nörogörüntülemede tespit edilebilen yapısal anormallikleri ifade eder. Görüntüleme bulguları, görüntüleme anormalliğinin hastanın nöbetlerinin olası nedeni olduğuna dair makul bir sonuca götürür. İnme, travma ve enfeksiyon gibi yapısal etiyolojiler veya kortikal gelişimin birçok malformasyonu gibi genetik etiyolojiler edinilebilir. Bu tür malformasyonların genetik bir temeli olmasına rağmen, yapısal korelasyon kişinin epilepsisinin temelini oluşturur (51).

Yapısal bir etiyoloji ile epilepsiler arasında ilişkiler vardır. Bunlara hipokampal skleroz ile nispeten sık görülen mezial temporal lob nöbetleri örnek verilebilir. Diğer

önemli ilişkiler, hipotalamik hamartom, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi ile jelastik nöbetleri içerir (45).

Yapısal bir anormalliğin sebebi, genetik veya edinilmiş bir neden veya her ikisi de olabilir (52). Edinilmiş yapısal nedenler arasında hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve felç bulunur (45).



Şekil 2.3: ILAE 2017 epilepsilerin sınıflandırılması

2.2.4.2. Genetik etiyolojiler: Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin, bilinen veya varsayılan doğrudan bir genetik mutasyondan kaynaklanmasıdır. Genetik bir etiyolojinin neden olduğu epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir (45).

Genetik etiyoloji, aile geçmişinde yalnızca bir otozomal dominant bozukluğa dayanabilir. Örneğin, Benign Ailevi Neonatal Epilepsi sendromunda, çoğu ailede potasyum kanalı genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3 839'un mutasyonları vardır. Tersine, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi sendromunda, altta yatan mutasyon şu anda bireylerin sadece küçük bir kısmında bilinmektedir (53). Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi veya Juvenil Miyoklonik Epilepsi gibi aynı sendroma sahip popülasyonlarda genetik bir etiyoloji düşünülebilir (45). Genetik temele ilişkin

kanıtlar, Lennox'un 1950'lerdeki ikiz çalışmaları ve ailesel kümelenme çalışmaları gibi titiz çalışmalardan gelmektedir (54,55). Moleküler bir temel tanımlanmış olabilir ve tek bir gen veya majör etkiye sahip kopya varyantını içerebilir. Moleküler genetik, ciddi gelişimsel ve epileptik ensefalopatili bebeklerin %30 ila %50'sinde en sık olarak *de novo* olarak ortaya çıkan çok sayıda epilepsi genindeki mutasyonun tanımlanmasını sağlamıştır (56). En iyi bilinen örnek, hastaların %80'inden fazlasının patojenik bir SCN1A varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur (57,58). Belirli bir genin mutasyonlarıyla ilişkili fenotipik spektrumun anlaşılması kritik bir bilgidir çünkü belirli bir gendeki bir mutasyonun bulunması, tek başına sonucun tahminini mümkün kılmayabilir (45).

2.2.4.3. Enfeksiyöz etiyolojiler: Dünya çapında en yaygın etiyoloji, epilepsinin bir enfeksiyon sonucu ortaya çıkmasıdır (59). Enfeksiyöz etiyoloji kavramı, nöbetlerin, doğrudan bir enfeksiyondan kaynaklanmasıdır. Dünyanın belirli bölgelerindeki yaygın örnekler arasında, nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz, zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar bulunur. Enfeksiyöz bir etiyoloji, spesifik tedavi gerektirir ve akut enfeksiyonun ardından nöbetlere yol açan viral ensefalit gibi post-enfeksiyöz epilepsi gelişimine de neden olabilir (45).

2.2.4.4. Metabolik etiyolojiler: Porfiri, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler veya biyokimyasal değişikliklerle iyi tanımlanmış metabolik kusurlardır. Metabolik epilepsilerin büyük çoğunluğunun genetik bir temeli olması muhtemeldir. Epilepsinin spesifik metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilere yönelik çıkarımlar ve zihinsel bozukluğun potansiyel olarak önlenmesi nedeniyle son derece önemlidir (45).

2.2.4.5. İmmünolojik etiyolojiler: Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karakteristik belirtilerle bir dizi immün epilepsi tanımlanmıştır (59). Otoimmün ensefalitilerin teşhisi, özellikle antikor testine daha fazla erişimle, hızla artmaktadır. Anti-NMDA reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti buna örnektir (60).

2.2.4.6. Bilinmeyen etiyolojiler: Bilinmeyen etiyoloji, epilepsinin nedeninin henüz bilinmediği anlamına gelir. Nedeni bilinmeyen birçok epilepsi hastası vardır. Bu kategoride frontal lob epilepsisi gibi temel elektroklinik semiyoloji dışında spesifik bir

tanı koymak mümkün değildir. Bir nedenin bulunma derecesi, hasta için mevcut olan değerlendirmenin kapsamına bağlıdır (45).

2.2.5. Epilepsinin Patofizyolojisi

Epileptogenez, epileptik olmayan beynin, spontan, tekrarlayan nöbetler oluşturabilen bir beyne dönüşme sürecidir (26,61). Süreç, nöronal ağ içindeki uyarıcı ve inhibe edici aktivite arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Aşırı hipersenkronize ve salınımlı bir hale gelir. Bu durum sürdüğünde normal nöronal aktiviteyi ve diğer nöronal ağları bozabilir (26). Jeneralize epilepsiler için, epileptojenik ağlar, iki taraflı talamokortikal yapıları içeren geniş çapta dağılım gösterir (48,62). Fokal epilepsiler, genellikle limbik veya neokortikal olmak üzere bir yarım küredeki nöronal devreleri içerir (48). Epileptojenik ağlarla sonuçlanan uyarma ve inhibisyon arasındaki dengesizlik yalnızca bir uyarma artışı veya bir inhibisyon kaybı değildir. İnhibisyonda anormal bir artış, absans nöbetleri (63,64) veya olgunlaşmamış beyindeki limbik epilepsiler gibi bazı durumlarda pro-epileptojenik olabilir (65). Jeneralize epilepsilerin çoğunun genetik temeli olduğu düşünülmektedir (66). Aksine, fokal epilepsilerde, özellikle ilaca dirençli epilepside, yapısal serebral anormalliklerin olduğu düşünülmektedir (67-69). Bununla birlikte, lezyonsuz fokal epilepside artan sayıda kalıtsal ve *de novo* genetik mutasyon bulunmuştur (70-74).

Yapısal anormalliklerin nöbet aktivitesine neden olduğu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Nöbetler öncelikle kortikal nöronlardaki anormal aktiviteden kaynaklanır, ancak beyaz cevherdeki glial hücreler ve aksonlar ikincil olarak etkilenebilir (75). İddiaların çoğu, prokonvülsan kimyasallar, elektriksel uyarı veya travmatik beyin hasarı ile epileptojenik beyin hasarını içeren hayvan modellerinden kaynaklanmaktadır (75,76). Bu modellerin insanlarla ilişkisi sorgulanmıştır (77).

En iyi tespit edilmiş epileptojenik lezyon, genellikle ameliyat geçiren kişilerin rezeke edilen beyin dokusunda bulunan mezial temporal sklerozdur (78,79). Karakteristik patolojik bulgular, belirli alt alanlardaki uyarıcı ve inhibe edici nöronların kaybı, aksonal filizlenme, sinaptik yeniden yapılanma ile glial fonksiyon ve yapıda değişikliklerdir (78-82). İlk beyin hasarının hipokampal hücre kaybına yol açtığı, ardından kollateral aksonal filizlenme ve sinaptik devrelerin yeniden düzenlenmesiyle sonuçlandığı ve nihayetinde limbik devrelerde inhibisyon ve uyarılma arasındaki

dengeyi spontan nöbetler oluşana kadar etkilediği düşünülmektedir. Birçok farklı nörobiyolojik süreç, antiepileptojenik veya hastalığı modifiye edici tedaviler için potansiyel hedefler olarak gösterilmiştir. Bu süreçler arasında, insan tau ve β-amiloid gibi nörodejeneratif proteinlerin birikimi, nörojenez, proinflamatuar süreçler, nöronal voltaj ve ligand kapılı iyon kanallarındaki değişiklikler, nörotransmiter salımı veya geri alımı ve hücre içi sinyalleşme kaskadları bulunur (83,84). Bu süreçlerin çoğunun, epileptojenik etkenlerin neden olduğu epigenomik değişiklikler tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir (85,86). Bu süreçlerden, varsa hangisinin epileptogenez için temel teşkil ettiği hala belirlenememiştir ve klinik olarak doğrulanmış bir antiepileptojenik tedavi yoktur (87).

2.2.6. Epilepsinin Tanı ve Tedavisi

Epilepsi tanısı, karmaşık bir değerlendirmedir. Bir nöbetin meydana gelip gelmediğine ilişkin karar, belirti ve bulguların kombinasyonuna dayanır. Çünkü tek bir belirti epilepsiye özgü değildir (88). Epilepsinin birçok belirtisi karmaşık ve sayısız mimik ile polimorfiktir. Yanlış epilepsi teşhisi yapmamak için epileptik olmayan paroksismal olaylar her zaman göz ardı edilmelidir (89). Anormal bir EEG tek başına epilepsiyi tanımlamaz, ancak interiktal epileptiform deşarjlar klinik tanı için destek sağlayabilir (88). Anormal bir EEG, olası epilepsi tipini (fokal ve jeneralize) belirlemek, bir epilepsi sendromunu teşhis etmek ve nüks riskini değerlendirmek için en yararlı veridir (90,91). Klinik değerlendirme ve standart EEG sonrasında tanısal güçlükler sergileyen bireylerde, uzun süreli video-EEG izleme ile belirlenecek bir atak frekansının yüksek olması kesin bir tanı sağlayabilir (92). Nöronal antikorların tespiti için immünolojik inceleme ile epileptojenik hasarların tespiti için MRI görüntülemesi de teşhisde yardımcı olur.

Epilepsinin tedavisinde, yaşam kalitesini etkileyebilecek yan etkilere neden olmadan en erken evrede, nöbet önleyici ilaçlar ile nöbetleri durdurmak ana hedeftir. Dünya çapında 25'ten fazla ilaç bulunmasına rağmen, mevcut ilaçlar yüksek gelirli ülkelerdeki bireylerin yalnızca %66'sında etkilidir (93). Ancak veriler ilaçların potansiyel olarak %80'e kadar etkili olabileceğini göstermektedir (94). ABD'de 2013 ve 2015 yıllarında yapılan araştırmalar, epilepsi ilacı kullananların yarısından fazlasının hala nöbet geçirdiğini göstermiştir (95).

Dünya çapında çok sayıda mevcut ilaca rağmen, yalnızca birkaçı ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Fokal ve jeneralize nöbetler için birçok ilaç kullanılabilir. Diğerleri belirli epilepsi formlarına özeldir, örneğin sodyum kanal modülatörleri temel olarak fokal epilepsiler için uygundur. Komorbiditeler için sıklıkla eşzamanlı ilaç alan yaşlı kişilerde, olası ilaç-ilaç etkileşimleri olan ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bireyselleştirilmiş tedavi planı ayrıca tekrarlayan veya uzun süreli konvülsiyonları olanlarda status epileptikusu önlemek için stratejiler içermelidir. Uzun süreli nöbetleri veya kümeleri sonlandırmak için evde uygulanabilecek çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Bukkal veya intranazal MDZ, rektal DZP'ye göre güvenli ve etkili bir alternatif gibi görünmektedir (96).

Politerapi, zayıf uyum, ilaç etkileşimleri ve uzun vadeli toksisite riskini arttırabileceğinden, monoterapi genellikle en iyi seçenek olarak düşünülmektedir. Ayrıca, etki mekanizmasına bakılmaksızın ilaçlar arasındaki sinerjik etkileşimlere dair değişken kanıtlar vardır. (97). Monoterapi olarak veya kombinasyon halinde, tolere edilen, uygun şekilde kullanılan iki nöbet önleyici ilaç uygulamasına rağmen nöbetlerin devam etmesi durumu "ilaca dirençli epilepsi" olaral tanımlanır (98). Tanı doğrulanırsa, cerrahi ve nörostimülatör müdahaleler dahil alternatif farmakolojik olmayan tedaviler düşünülebilir. Diyet tedavileri (örneğin, ketojenik diyet) bazı kişilerde nöbet kontrolünü iyileştirebilir.

2.2.7. Status Epileptikus

Status epileptikus, kalıcı bir epileptik durum oluşturabilecek kadar uzun süren veya kısa aralıklarla tekrarlanan epileptik bir nöbet durumudur. Status epileptikus, nöbetlerin türüne ve süresine bağlı olarak nöronal yaralanma veya ölüm ve nöronal ağlarda değişiklik gibi uzun vadeli sonuçlara sebep olabilir (99). Yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile status epileptikus önemli bir nörolojik acil durumdur. Status epileptikus insidansı, incelenen popülasyona bağlı olarak değişir (11,100-103). ABD'de 18.3/100.000 oranında bir insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (104).

2.2.7.1. Status epileptikusa tarihsel bakış: Status epileptikus terimi ilk olarak, İngiliz literatüründe, ayrıntılı klinik tanım ile Desire Bournville dergisinin çevirisinde ortaya çıkmıştır (105). Terim, Paris'teki epilepsi hastaları tarafından kullanılan bir argo olan "etat de mal" ifadesinden gelişmiştir (104). Status epileptikusun ilk tanımı muhtemelen Clark ve Prout'tan gelmektedir ve "Nöbetlerin çok sık olduğu ve

nöbetler arasında koma ve bitkinliğin sürekli olduğu epilepsinin maksimal gelişimi" olarak tanımlanmıştır (106). Kinner Wilson, nöroloji ders kitabında status epileptikusu "epilepsinin en şiddetli formu" olarak tanımlamıştır (107). Status epileptikusun ilk resmi tanımı 1962'de düzenlenen 10. Marsilya Kolokyumunun ürünüdür ve 1962'de ILAE tarafından kabul edilmiştir (41). Status epileptikus, önemli bir süre devam eden veya sabit ve kalıcı bir epileptik durum oluşturmak için yeterince sık tekrarlanan bir nöbettir. Bu tanım, 1971'de yayımlanan revize sınıflandırmada değişmezken, on yıl sonra "yeterli süre boyunca devam eden veya ataklar arasında iyileşme olmayacak kadar sık tekrarlanan bir nöbet" olarak değiştirilmiştir (46).

İnsanlarda nöronal hasar mekanizması karmaşıktır ve nöbetlerin kalıcılığına bağlı sistemik düzensizlikler gibi status epileptikusun süresi dışındaki faktörleri içerir (108). Status epileptikusun süresi ve terapötik yanıtı, altta yatan etiyolojiye bağlı olabilir (109). Jeneralize konvülsif nöbetlerin 5 dakika sonra kendiliğinden kesilmesinin olası olmadığı gözlenmiştir (110). Bu nedenle, status epileptikusu tanımlamak için 5 dakika kadar kısa bir süre önerilmiştir (9).

2.2.7.2. Status epileptikusun epidemiyolojisi: Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki demografik profildeki değişiklikler, en hızlı artışın ileri yaş grubunda olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle status epileptikus, önümüzdeki yıllarda yaygın ve önemli bir sağlık sorunu haline gelecektir (111). Asya kıtasında, 1,35/1 şeklinde erkek/kadın ve yıllık 42/100.000 oranında status epileptikus profili bildirilmiştir (112-114). Amare ve arkadaşları tarafından yürütülen Afrika özelindeki bir çalışmada, erkek/kadın status epileptikus oranının 1,5/1 olduğu bildirilmiştir (115). İtalya, Fransa ve İsviçre gibi ülkeler ters bir erkek-kadın oranına sahiptir (101,103,116,117). Chin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, Birleşik Krallık'ta 15 yaş veya daha küçük çocuklarda status epileptikus insidansı yılda 14,5/100.000 olup, bir yaşında veya daha küçük olanlar için bu değer yılda 51/100.000 insidansıyla en yüksek seviyededir (118). Bazı araştırmacılar, Honduras gibi ülkelerde yılda 104/100.000 insidansla sanayileşmiş ülkelerinkini aşan bir epilepsi insidansına sahip olduğunu ve bunların birçoğunun muhtemelen önlenebilir nedenlerden kaynaklandığını göstermiştir (119).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık status epileptikus insidansı 100.000 kişi başına 18,3 ila 41 ve Avrupa'da ise 10,3 ila 17,1'dir (11,100-103,120). Vakaların yarısında epilepsi öyküsü yoktur ve status epileptikus, bazı ara enfeksiyonlar tarafından

hızlandırılır. Çocuklarda status epileptikusun etiyolojisi genellikle enfeksiyondur ve yetişkinlerde başlıca nedenleri inme, hipoksi, metabolik bozukluklar ve alkol zehirlenmesi veya ilaç kesilmesidir (121). Epilepsi hastalarında status epileptikus, antiepileptik ilaçlara uyumsuzluk nedeniyle sıklıkla ilacın kesilmesi ile ortaya çıkar. Status epileptikus ile ilgili bir epidemiyolojik çalışmada, yetişkinlerde atakların %69'unun ve çocuklarda epizotların %64'ünün odak başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Status epileptikus insidansı, en sık yaşamın ilk yılında ve 60 yaşından sonra olmak üzere iki modlu olarak dağılmıştır (11,100).

2.2.7.3. Status epileptikusun sınıflandırılması: ILAE'nin 1981 yılında yayımlamış olduğu epileptik nöbetler sınıflandırmasına göre status epileptikus, herhangi tipte bir epileptik nöbetin 30 dakikadan daha fazla devam etmesi ya da nöbetlerin, aralarında nörolojik durumun düzelmesine olanak tanımayacak kadar sık tekrarlanması olarak tanımlanmıştır (46). 2015 yılında ILAE status epileptikus için zaman dilimlerini jeneralize tonik-klonik nöbetler için 5 dakika, fokal nöbetler için 10 dakika ve absans nöbetler için 10 ila 15 dakika olarak yeniden tanımlamıştır (99).

ILEA Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu ile Epidemiyoloji Komisyonu, 2009 yılında status epileptikus sınıflandırmasını revize etmek için klinik araştırmacılar ve epidemiyologlardan oluşan bir heyet görevlendirmiştir. Heyet status epileptikusu "nöbetin sonlandırılmasından sorumlu mekanizmaların başarısızlığından veya anormal derecede uzun süreli nöbetlere yol açan mekanizmaların başlatılmasından kaynaklanan (t1 zamanı) ve nöbetlerin tipine ve süresine bağlı olarak nöronal ölüm, nöronal hasar ve nöronal ağların değişmesi gibi uzun vadeli sonuçları olabilen (t2 zamanı) bir durum" olarak tanımlamıştır. Status epileptikusun yeni tanımı, acil tedavinin değerlendirilmesinde, iyi bir rehberlik sağlar. Genel olarak, t1 zaman noktası tedaviye başlanması gereken zamandır. Bu, jeneralize tonik klonik nöbetler için 5 dakika, bilinç bozukluğu olan veya olmayan fokal nöbetler için 10 dakikadır. T2 zaman noktası, nöronal hasarın veya nöronal ağların kendi kendine devam eden değişiminin başlayabileceği zamanı göstermektedir. Status epileptikusun 30 dk olarak ifade edilen T2 zamanına kadar kontrol edilmesi gerektiğini belirtilmektedir (99). Heyet ayrıca dört eksene dayanan yeni bir sınıflandırma yapmıştır: (i) semiyoloji, (ii) etiyoloji, (iii) EEG korelasyonları ve (iv) hasta yaşı. Sınıflandırmanın omurgası semiyolojidir (122; Tablo 2.1).

Status epileptikusun çeşitli klinik formları, iki taksonomik kriterle ayırt edilmektedir. Motor aktivite ve bilinç bozukluğu iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu ayrım, tüm konvülsif formlar dahil olmak üzere belirgin motor semptomları olan status epileptikus ve belirgin motor semptomları olmayan status epileptikus şeklinde yapılmaktadır (Tablo 2.1). Komatoz NCSE, acil ve müteakip tedavi gerektiren yaşamı tehdit eden bir durumu temsil ederken, koma olmayan NCSE, çoğunlukla absans durumu veya bilinç bozukluğu ile fokal durum şeklinde ortaya çıkar. Yeni sınıflandırma ayrıca, yeni bilgiler ortaya çıktıkça periyodik olarak güncellenebilen, sınıflandırmaya ek olarak bilinen status nedenlerinin bir listesini de sağlar (123).

Tablo 2.1: Status epileptikusun semptomlarına göre sınıflandırılması

A. Belirgin Motor Semptomu Olan Status Epileptikus
1. Konvulsif status epileptikus (KSE) (Tonik-klonik SE)
a. Jeneralize konvulsif
b. Fokal başlangıçlı iki taraflı konvulsif SE
c. Fokal ya da jeneralize olduğu bilinmeyen
2. Myoklonik status epileptikus (belirgin epileptik myoklonik jerkler)
a. Koma olan
b. Koma olmayan
3. Fokal motor
a. Tekrarlayan fokal motor nöbetler
b. Sürekli parsiyal epilepsi
c. Adversif status
d. Okuloklonik status
e. İktal felç
4. Tonik status
5. Hiperkinetik status
B. Belirgin Motor Semptomu Olmayan Status Epileptikus
1. Koma olan nonkonvulsif status epileptikus (NKSE)
2. Koma olmayan NKSE
a. Jeneralize
i. Tipik absans status
ii. Atipik absans status
iii. Myoklonik absans status
b. Fokal
i. Bilinç bozulmamış
ii. Afazik status
iii. Bozulmuş bilinç
c. Fokal ya da jeneralize olduğu bilinmeyen
i. Otonomik status epileptikus

Klinik seyrine göre de status epileptikus 3 grup altında sınıflandırılmaktadır:

Status Epileptikus: Sürekli klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin bulunması veya nöbetler arasında iyileşme olmaksızın (bazal hatta dönme) tekrarlayan

nöbetlerin 5 dakika veya daha fazla sürmesi olarak tanımlanmıştır. Status epileptikus vakalarının yaklaşık 1/3'ü antiepileptik ilaç tedavisine rağmen refrakter status epileptikus veya süper refrakter status epileptikusa dönüşmektedir (110,124-126).

Refrakter Status Epileptikus (RSE): Refrakter status epileptikus, biri benzodiazepin olmak üzere uygun bir şekilde seçilmiş ve dozlanmış iki antiepileptik ilaca rağmen devam eden status epileptikus olarak tanımlanmıştır (127).

Süper Refraktör Status Epileptikus (SRSE): Süper refrakter status epileptikus anestezik ajanların azaltılması veya geri çekilmesi sonrasında gerçekleşen nüksler de dahil olmak üzere anestezik ilaç tedavisinin başlamasından sonra 24 saat veya daha uzun süre devam eden status epileptikus vakalarını tanımlamaktadır (128).

2.2.7.4. Status epileptikusun patofizyolojisi: Status epileptikusun normalde izole bir nöbeti sonlandıran mekanizmaların başarısızlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu başarısızlık, aşırı uyarmanın anormal kalıcılığından veya inhibisyonun etkisiz olmasından kaynaklanabilir. Deneysel çalışmalar, hipokampus ve parahipokampal yapılar arasında yankılanan nöbet aktivitesinin indüksiyonu olduğunu ve nöbetin bir dizi farklı elektrofizyolojik değişikliklerle ilerlediğini göstermektedir (129). Status epileptikusun önerilen mekanizmaları aşağıdaki gibidir:

a. Hipokampusun sürekli aktivasyonu.
b. Hipokampusta GABA aracılı inhibitör sinaptik iletim kaybı.
c. Status epileptikusu sürdürmek için glutamaterjik uyarıcı sinaptik ileti.

Bir glutamat analoğu olan domoik asit içeren midyelerin yutulmasının ardından uzun süreli status epileptikusun ortaya çıkmasıyla uyarıcı amino asitlerin status epileptikusun patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (130). Deneysel status epileptikusda nöbetler hızla kendi kendine devam eder hale gelir ve epileptojenik uyaranın kimyasal veya elektriksel olarak geri çekilmesinden sonra uzun süre devam eder (131-136). Vicedomini ve Nadler, kendi kendini sürdüren status epileptikus modellerinde, deşarj sonrası on taneden oluşan elektriksel uyarı serisinin, kendi kendine devam eden status epileptikusu tetiklemek için yeterli olduğunu ve kendi kendine devam eden status epileptikus oluşturulduğunda, yalnızca doğrudan veya dolaylı olarak glutamaterjik nörotransmisyonu inhibe eden ilaçlar tarafından kolayca durdurulduğunu göstermiştir (137,138). Barbituratlar ve diğer GABAerjik ilaçlar hiçbir zaman tamamen

etkisiz hale gelmezler ancak etkinlik potansiyellerini kaybederler ve kardiyovasküler depresyonla sonuçlanan yüksek dozlar gerektirebilirler (139). Bu süreçte ilk birkaç saniyede protein fosforilasyonu, iyon kanallarının açılıp-kapanması, nörotransmiter ve modülatör salınımı ve reseptör duyarsızlaşmasının olduğu ileri sürülmüştür. Saniyeler ile dakikalar içinde reseptör trafiği, mevcut reseptörlerin sinaptik membrandan endozomlara veya depolama alanlarından sinaptik membrana hareket etmesine neden olur. Bu süreç, sinaptik yarıkta bulunan inhibe edici ve uyarıcı reseptörlerin sayısını değiştirerek uyarılabilirliği büyük ölçüde etkilemektedir. Dakikalar ile saatler içerisinde, nöropeptit modülatörlerinde, genellikle uyumsuz ve yüksek bir uyarılabilirlik durumuna yol açan plastisite gelişir. Sinaptik membranda bulunan $GABA_A$ alt birimlerinin sayısında bir azalma ve hücre içindeki endozomlarda artışı ortaya çıkaran süreçler immünositokimya ve konfokal mikroskopi çalışmaları ile desteklenmiştir (140). $GABA_A$ reseptörlerinin bu endositoz süreci, $GABA_A$ inhibisyonunun yetersizliğini ve kendi kendine devam eden status epileptikusun zaman ilerledikçe benzodiazepinlere karşı progresif farmakorezistansını kısmen açıklayabilir (140-143). Hücre içi klorür veya yüksek bikarbonat birikimi gibi diğer mekanizmalar da GABA aracılı inhibisyon kaybında rol oynayabilir (144,145). İlginç bir şekilde, ekstrasinaptik $GABA_A$ reseptörleri endositoza uğramaz ve bu da bu ekstrasinaptik reseptörlerin uyarılmasının status epileptikus tedavisinde yararlı olabileceği ihtimalini yükseltir. Diğer taraftan, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör alt birimleri de ilave ek uyarıcı reseptör oluşturdukları sinaptik zara hareket eder (Şekil 2.4). Bu değişiklik, kontrolsüz nöbetler sırasında uyarılabilirliği daha da artırır (146). Status epileptikustaki nöronal hasar, apoptoza yol açan sürekli NMDA aracılı nöronal stimülasyondan kaynaklanır (147). Bu nöronal hücreler depolarize edildiğinde, Mg^{2+} blokajı ortadan kalkarak Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının hücreye girişine izin verir, bu da Ca^{2+} aracılı sitotoksik olayların artmasına neden olarak nöronal hasar, hücre lizizi ve hücre ölümüne yol açar. Bu şekilde tetiklenen hücre hasarı, status epileptikusun ilk bir saat içerisinde sona erdirilmesi halinde tersine çevrilebilir (148).

Jeneralize tonik klonik status epileptikusa ilişkin deneysel çalışmalarda hiperterminin hipokampal hasara neden olduğu gösterilmiştir (149). Hayvan çalışmalarında, ortalama kan basıncı, sıcaklık, parsiyel oksijen basıncı ve parsiyel karbondioksit basıncındaki stabil değerlere rağmen, status epileptikusun 30 dakika sonra substantia nigra pars retikulata, neokorteksin üçüncü ve dördüncü katmanları ve ayrıca

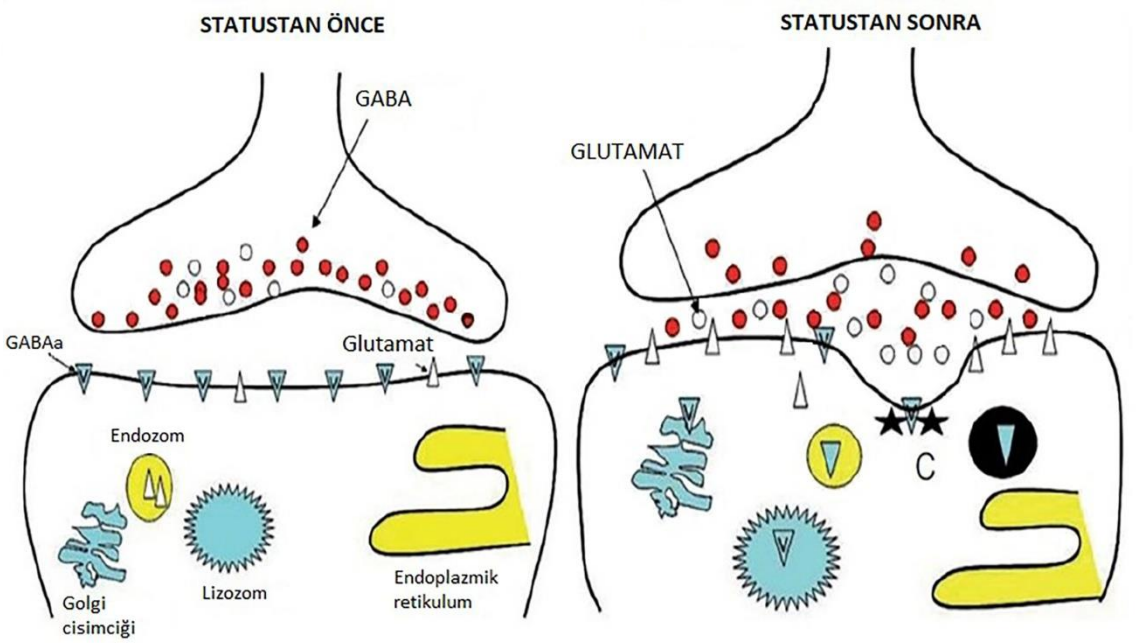
hipokampusun CA_1 ve CA_4 piramidal nöronlarında 45-120 dakika sonra nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir (150).

Sinaptik $GABA_A$ reseptörleri, GABA'nın veziküler salımına yanıt olarak fazik inhibitör akımlar üretir. Beyinde yaygın bulunan ve benzodiazepinlerin hedefi olan bu reseptörler status epileptikus sürecinde azalan nöronal inhibisyona paralel olarak internalize edilir (141,151). Aksine, glutamat reseptörleri (özellikle NMDA), status epileptikus sırasında sinaptik zarda birikerek uyarımı arttırır (141,152-154). Sinaptik $GABA_A$ reseptörlerinin yaygın ekspresyonundan farklı olarak, ekstrasinaptik $GABA_A$ reseptörleri sadece hipokampus, talamus, amigdala, hipotalamus ve serebellumda bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, hücre dışı GABA'ya yanıt olarak engelleyici tonik inhibitör akımlar üretir (155).

Hem GABA hem de glutamat reseptörlerinin alt birim kompozisyonu, bu reseptörlerin sinapstaki lokalizasyonlarını ve bağlanma özelliklerini düzenler (156). Bu reseptörlerin alt birim kompozisyonu beyin gelişimi sırasında ve nöbetlere yanıt olarak değişir. Henüz gelişimini tamamlamamış beyinde ve tekrarlayan nöbetlere maruz kalan gelişmekte olan beyinde $GABA_A$, NMDA ve AMPA reseptörlerinin bileşimi ($GABA_A$ reseptörlerinde a1/a2 olmayan oran, NMDA reseptörlerinde GluN2B/GluN2A ve AMPA reseptörlerinde GluA1/GluA2 oranı) daha fazla uyarılabilirliğe yol açar ve kendi kendine devam eden nöbetleri teşvik eder (157,158). Ayrıca GABAerjik nöronal ileti erken postnatal dönemdeki beyinde uyarıcıdır, çünkü klor NKCC1 taşıyıcısının aşırı ekspresyonu, hücre içi klor birikimini teşvik eder (159). Bir bütün olarak nöronal uyarılabilirlikteki bu artış olgunlaşmamış beyni nöbetlere karşı duyarlı kılarken sinaptogenez ve kortikal gelişim sürecinde anormal nöronal ağların oluşumuna karşı savunmasız bırakır (160,161).

Kan beyin bariyerinin bozulması da epileptogenez sürecine katkıda bulunabilir (162). Uzun süreli epileptik aktiviteye veya akut nörolojik hasarlara bağlı olarak kan-beyin bariyerinin tehlikeye girmesi, lökositler ve albümin gibi hücrelerin ve moleküllerin istilasına izin verebilir. Albümin, astrositlerin kalsiyum sinyalini (163) ve prokonvülsan sitokin IL-1β (Ralay, 2010) üretimini arttırarak aktive edebilir. Albümin alımını takiben gerçekleşen astrosit uyarılabilirliğinde artış yeni epileptogenez mekanizması olarak önerilmiştir (164). İstilacı lökositlerin yanı sıra beyindeki diğer hücreler (aktive olmuş mikroglia ve astrositler, nöronlar, kan beyin bariyerinin endotel

hücreleri ve kandan köken alan makrofajlar gibi), birden fazla faktöre (enfeksiyon, otoimmünite ve nöbetler gibi) yanıt olarak inflamatuar bir kaskada yol açan inflamatuar özelliklere sahip maddeleri sentezleyip serbestleyebilir ve nöbet eşiğini düşürebilir (165). Bu inflamatuar maddeler nöromodülatörler olarak davranarak nöbet üretimi, epileptogenez ve ilaç direncine karışabilir (162,166). Kan-beyin bariyerindeki bazı taşıyıcı proteinlerin veya ilaç metabolize edici enzimlerin değişen ifadesi, antiepileptik ilaç direncinin diğer bir nedeni olabilir (167,168). İşlevsel olmayan bir kan-beyin bariyeri de antiepileptik ilaçların beyne dağılımını artırabilir veya azaltabilir (167).



Şekil 2.4: Status epileptikus sonrası postsinaptik reseptörlerde meydana gelen değişiklikler (104)

2.2.7.5. Status epileptikusun tanı ve tedavisi: Mevcut kılavuzlar, ilk önce monoterapide benzodiazepinler kullanarak hızlı bir tedaviyi ve ardından status epileptikus devam ederse ikinci basamak ilaçların ardışık olarak kullanılmasını önermektedir (1). Status epileptikus vakalarının yaklaşık üçte biri benzodiazepinler ve ikinci basamak ilaçlarla tedaviye karşı refrakter veya süper refrakter kalmaktadır (125,126). RSE, bir benzodiazepin dahil olmak üzere, uygun şekilde seçilmiş ve dozlanmış iki antiepileptik ilaca rağmen devam eden bir status epileptikusu ifade eder (127). SRSE ise anestezik ajanların azaltılması veya geri çekilmesi sırasında nüksler

dahil olmak üzere anestezik tedavisinin başlamasından sonra 24 saat veya daha uzun süre devam eden status epileptikusu ifade eder (128). Erken polterapi gibi yeni tedavi stratejileri, RSE'ye ilerlemesini önleme ve nörolojik sonuçları iyileştirme umuduyla status epileptikusun altta yatan mekanizmalarını hedeflemektedir (155).

ABD'de nörologlar arasında yapılan bir ankette, jeneralize konvülsif status epileptikusun tedavisi için ilk seçenek %76 ile LZP ve ardından %95 ile birinci basamak tedavi başarısız olursa ikinci ilaç olarak fPHT veya PHT olmuştur. Her ikisi de başarısız olduğunda, %43 ile fenobarbitali, %19 ile infüzyon yoluyla fenobarbiton, MDZ veya propofol ve %16 ile i.v. VPA'nın tercih edildiği bildirilmiştir (5). Bir kombinasyon çalışmasında, farklı ilaçların başarı oranı LZP için %64.9, fenobarbiton için %58.2, PHT/DZP için %55.8 ve tek başına PHT için %43.6'dır. İlgili çalışmada LZP'nin PHT'ye göre daha etkili olduğu, diğer ajanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir (7). Daha önce yayınlanan diğer bir çalışmada, konvülsif status epileptikusda LZP'nin %85 oranında etkili olduğu belirtilmiştir (169).

2.2.8. Deneysel Status Epileptikus Modelleri

Sürekli nöbet durumunu veya status epileptikusu taklit eden deneysel modeller geliştirilmiştir. Temporal lop epilepsisi (TLE), kemirgenlerde farmakolojik ajanlarla veya elektriksel stimülasyonla indüklenebilir. Status epileptikusun yaygın farmakolojik modelleri kainik asit (170,171) ve pilokarpin (172,173) ile oluşturulur. Tek bir nöbet kısa sürelidir ve genellikle kendi kendini sınırlar. Status epileptikus sırasında nöbet aktivitesi sınırlı değildir ve EEG ile tespit edilen deşarjlar ile nöbetler sürekli olarak meydana gelir. Status epileptikus modelleri, tek bir status epileptikus atağının kronik epilepsiye geçişini incelemek için kullanılmaktadır. Özellikle nöronal hasar ve duyarlılık mekanizmaları, sinaptik reorganizasyon, hipokampal skleroz, nöbet, gen ekspresyonunda ve nörojenezde değişiklikler ve yeni antikonvülsan ilaçların geliştirilmesi çalışmalarında kullanılmaktadır.

Kemirgenlerde epilepsinin birçok formu, kimyasal, elektriksel veya genetik olarak indüklenen nöbetlerle modellenebilir (174-177; Tablo 2.2). Hayvan modelleri, status epileptikus ve nöronal hasarlara karşı etkili bir ilacın geliştirilmesinde son derece faydalıdır (178). İdeal bir status epileptikus modeli için istenen birkaç özellik vardır:

• Uygun nöbet fenotipini sergilemeli.

• İnsandaki status epileptikusunun nöropatolojik özellikleriyle uyumlu olmalı.

• İlk ataktan sonra uygun latent süreye sahip olmalı.

• Status epileptikus sonrası kronik aşırı uyarılabilirlik ve nöronal plastisite göstermeli.

• Latent dönemden sonra spontan nöbetler olmalı.

• İlaç tedavisine yanıt vermeli ve belirli antikonvülzanlara direnç göstermeli.

• Yeni bileşiklerin hızlı taranmasına izin vermeli.

İdeal hayvan modeli, insandaki status epileptikusa benzer bir patofizyolojiyi yansıtmalıdır (179-181). İnsanda görülen status epileptikus birçok neden ve nöbet fenotipini kapsayan karmaşık bir nörolojik bozukluk olduğundan herhangi bir hayvan modelinin, status epileptikusa ilişkin özelliklerin tüm spektrumunu sergilemesi pek olası değildir. Bu nedenle, test bileşiklerinin bir dizi hayvan modelinde ve ayrıca refrakter status epileptikus paradigmalarında taranması gereklidir (180).

Tablo 2.2: Status epileptikusun hayvan modellerinin sınıflandırılması (182)

Sınıflandırma	Model
Elektriksel stimülasyon modelleri	Perforan yol uyarımı
	Kendi kendini sürdüren stimülasyon
Kimyasal modeller	Kainik asit
	Pilokarpin
	Lityum pilokarpin
	Organofosfatlar
	Flurotil
	Kobalt-homosistein tiyolakton
Termal modeller	Hipertermi veya ateşli nöbetler
***In vitro* modeller**	Beyin dilimlerinde düşük magnezyum
	Beyin dilimlerinde yüksek potasyum
	Beyin dilimlerinde 4-aminopiridin
	Organotipik dilim kültürleri
Refrakter modeller	Lityum pilokarpin
	Kainik asit
	Diizopropil florofosfat

2.2.8.1. Status epileptikusun elektriksel stimülasyon modelleri: Elektriksel stimülasyon modelleri, nöbetleri, status epileptikusu ve nöronal uyarılabilirliği incelemek için geliştirilen ilk modellerdir. Status epileptikusun elektriksel stimülasyon modelleri, perforan yol stimülasyonunu ve limbik stimülasyon modellerini kapsar (182).

Perforan Yol Uyarım Modeli: Perforan yol stimülasyonu, sıçanlarda dirençli nöbetlerin indüksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır (170,183-185). Bu modelde anestezi uygulanmış sıçanlara, 24 saat boyunca aralıklı, tek taraflı perforan yol uyarımı yapılır. Perforan yol, hipokampus veya amigdala gibi hipokampal aferentlerin ritmik tetanik stimülasyonu ile status epileptikusu indüklemek için kullanılmıştır (178).

Sıçanlar, piramidal demetler veya fimbria içine kronik olarak implante edilmiş elektrotlar aracılığıyla 10 saniye süreyle ve 30 saniyelik aralıklarala 20 Hz'de 0,2 ila 0,4 milisaniye monofazik elektrik ile uyarılır. Elektrik uygulanmasından sonra her biri 30 saniyelik hipokampal 10 ardışık aktivite ürettiğinde elektriksel uyarım durdurulur. Sıçanlar daha sonra kendi kendine devam eden EEG nöbet aktivitesi için izlenir. Bu modelde hayvanların %85'inin 7 saat içinde status epileptikus sergilediği bildirilmektedir (137).

Perforan yol stimülasyonu modelinin avantajı, hipokampal status epileptikusun kainik asit veya pilokarpin modellerinde oluşan doğrudan eksitotoksik hasar komplikasyonları olmadan indüklenebilmesidir. Histopatolojik bulgular kainik asit ve pilokarpin modellerindekilerle karşılaştırılabilir, ancak nörodejenerasyon kainik asit ve pilokarpin modellerine göre nispeten daha azdır (182).

Kendi Kendini Sürdüren Stimülasyon Modeli: Kendi kendini sürdüren stimülasyon modelinde, her bir sıçana standart miktarda elektriksel uyarı verilir. Uygun koşullar altında, status epileptikus, elektriksel uyaran kesildikten sonra saatlerce devam eder (178). Bu modelde sıçanlara cerrahi olarak uyarıcı elektrotlar implante edilir. Ameliyattan bir hafta sonra elektriksel uyarı eşiği standart 10 saniyelik bir deneme uyarısıyla belirlenir. Yalnızca 250 μA'dan düşük uyaran eşiği olan sıçanlar kullanılır. Bireysel bir uyaran dönemi, 10 saniye açık ve 1 saniye kapalı olmak üzere 9 dakika sürer. 10. dakikada stimülasyon durdurulur ve 9 kez tekrarlanır. Toplam stimülasyon süresi 90 dakikadır. 6 ila 12 saat status epileptikus sergileyen tüm hayvanlar, kendi kendini sürdüren stimülasyon modeli olarak sınıflandırılır (178).

Kendi kendini sürdüren stimülasyon modelinin avantajı, sürekli status epileptikusun, kainik asit veya pilokarpin modellerinden kaynaklanan doğrudan eksitotoksik hasarın komplikasyonları olmadan indüklenebilmesidir (182).

2.2.8.2. Status epileptikusun farmakolojik modelleri: Kainik asit, pilokarpin, lityum-pilokarpin ve diizopropil florofosfat tarafından indüklenen status

epileptikus, patofizyolojiyi karakterize etmek ve terapötik müdahaleleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Glutamaterjik nörotransmisyonu artıran veya GABAerjik inhibisyonu bloke eden kemokonvülsanlar, nöbetleri veya status epileptikusu indükleyebilirken, kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmek, kolinerjik hiperaktivasyon yoluyla nöbetleri de tetikleyebilir (182).

Kainik Asit Modeli: Kainik asit, güçlü konvülsan aktiviteye sahip, glutamatın kainat reseptörlerinin bir agonistidir. İnsan temporal lop epilepsisinin birçok özelliği ile uyumlu olduğundan kainik asit kaynaklı nöbetleri temporal lop epilepsisi ile özel ilgisi olan bir model olarak önerilmiştir (186). Kainik asit, deniz yosunu *Digenea simplex*'in nörotoksik bir özütüdür. Kainat glutamat reseptörlerine yüksek afinitesi olan güçlü bir nöronal uyarıcıdır (187).

Sürekli EEG kaydı için hayvanlara iki yüzey elektrodu (korteks ve beyincik) ile hipokampusa derin bir elektrod implante edilir. Sıçanlarda, intraserebroventriküler (0.4-0.8 μg) veya sistemik kainik asit uygulaması (8-12 mg/kg, sc veya ip), limbik yapılardan kaynaklanan ve diğer beyin bölgelerine yayılan epileptiform deşarjlarla birleşen, konvülsiyonları ve progresif olarak gelişen status epileptikusu indükler (188). Kainik asitin intraperitoneal enjeksiyonlarını takiben sıçanlar, ıslak köpek silkinmesinden başlayarak, donma, arama ve kemirme, hiperaktivite, ön ayak klonusu ve tonik-klonik konvülsiyonlara yol açan sarsıcı davranışlar sergiler (189). Bunu, frekansta artan ve sonunda status epileptikusa yol açan izole limbik motor nöbetler izler. Kainik asit kaynaklı status epileptikus, ilerleyici, sıralı EEG değişikliklerinde insan status epileptikusunu taklit eder. Yosunsu lif filizlenmesi ve spontan nöbetler eşliğinde tutarlı status epileptikus ve lezyon elde etmek için çoklu kainik asit enjeksiyon yöntemi geliştirilmiştir (190). Yetişkin farelere, sürekli status epileptikus gelişene kadar saatte bir doz kainik asit (5 mg/kg, ip) verilir. Tekrarlanan, evre 4 ve 5 nöbetler 4-6 saatlik bir sürede meydana gelir ve sağkalım oranı, büyük tek doz protokolünden daha iyidir (182).

Bu modelin, EEG'nin izlenmesi dışında kullanımı çok basittir ve gelişmiş ekipman gerektirmez (191). Kainik asit modelinin önemli bir dezavantajı, farklı suşlara, cinsiyete, yaşa ve ağırlığa sahip sıçanların kainik asite değişken duyarlılığıdır (188). Bu modelinin diğer bir sınırlaması, kainik asitin doğrudan eksitotoksik etkisidir ve nöbetin neden olduğu nöronal hasardan diğer nöronal hasarı ayırmayı zorlaştırır (190).

Pilokarpin Modeli: Status epileptikusun pilokarpin modeli, köklü hayvan modellerinden biridir ve insan temporal lop epilepsisinin birçok özelliğini gösterir (192). İlk olarak Turski, muskarinik bir kolinerjik agonist olan pilokarpinin, sıçanlara (400 mg/kg) ve farelere (300-350 mg/kg) sistemik olarak uygulandığında güçlü limbik nöbetlere neden olduğunu bildirdi (173). Limbik tat alma otomatizmaları ve motor limbik nöbetler dahil olmak üzere bir dizi davranışsal değişiklik ve giderek birkaç saat süren limbik status epileptikusa dönüştüğünü gözlemlediler (193,194). Pilokarpin, intraamigdaloid, intrahipokampal veya sistemik olarak intraperitoneal enjeksiyonlarla verilir (173). Pilokarpin ile indüklenen EEG aktivitesinde değişiklikler ilk önce hipokampüste, ardından amigdala ve neokortekste görülür. Ancak daha sonra ilk EEG değişikliklerinin ventral ön beyinde meydana geldiği gösterilmiştir (195). Pilokarpin enjeksiyonundan sonraki 24 saat içinde nöbetler azalır ve EEG normal aktiviteye döner (173). Skopolamin ve diazepam ile ön işlem pilokarpine bağlı nöbetleri önleyebilir (194). Pilokarpinin status epileptikusu kolinerjik hiperaktivasyonla başlattığı düşünülmektedir. Ancak nöbet aktivitesinin devamının muhtemelen glutamaterjik bir mekanizma yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Nöronal kayıp ve kendiliğinden nöbet aktivitesi, nöbetin neden olduğu glutamat salınımına bağlı ikincil olarak meydana gelir (195,196).

Sürekli EEG kaydı için, anestezi altında sıçan veya farelere iki yüzey elektrodu (korteks ve serebellum) ve hipokampusta bir derin elektrod implante edilir. Bir veya iki haftalık bir iyileşme döneminden sonra hayvanlara pilokarpin enjeksiyonları yapılır (sıçanlar, 400 mg/kg, ip; fareler, 300-350 mg/kg, ip). Hayvanlar, pilokarpinin periferal etkilerini önlemek için sc enjeksiyon yoluyla muskarinik bir antagonist olan skopolamin metilnitrat (1 mg/kg) ile ön işleme tabi tutulur. Otuz dakika sonra salin içinde çözülmüş pilokarpin hidroklorür intraperitoneal olarak enjekte edilir. Limbik motor nöbetler, enjeksiyondan sonraki 30 dakika içinde pilokarpin ile başlatılır (197). Daha yüksek dozlarla daha fazla hayvanda status epileptikus gelişir. Ancak ölüm oranlarında bir artış olur (182).

Pilokarpin ile indüklenen status epileptikus, kainik asit tarafından indüklenen status epileptikusa benzerdir ve iki modeldeki ilk EEG değişikliklerinin sahası farklıdır. Nöronal hasar paterni kainik asit modeline benzer, ancak pilokarpin daha büyük neokortikal hasara neden olur (198). Hipokampal sinaptik yeniden yapılanma, insan

epileptojenik dokusunun ortak bir özelliği olduğundan, pilokarpin modeli genellikle yosunsu liflerdeki sinaptik yeniden yapılanma ile spontan nöbet aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılır (198,199).

Lityum-Pilokarpin Kombinasyon Modeli: Tek başına yüksek dozda pilokarpin (400 mg/kg ip veya sc) tutarlı status epileptikusu indüklemeyebilir. Pilokarpinin etkisini arttırmak için, pilokarpin uygulamasından 19 ila 24 saat önce sıçanlara az miktarda lityum klorür (3 mEq/kg, ip) verilir. Bu lityum uygulaması, status epileptikusu indüklemek için kullanılan pilokarpin dozunu (20-30 mg/kg) önemli ölçüde düşürür. Sürekli ortaya çıkan nöbetlerin ilerlemesi jeneralize konvülsif status epileptikus olarak düşünülebilir (196,200). Diğer tüm özellikler, yüksek doz pilokarpin ile oluşturulan status epileptikusa benzerdir.

Sürekli EEG kaydı için sıçanlara iki yüzey elektrodu (korteks ve beyincik) ile hipokampusa bir derin elektrod implante edilir. Sıçanlarda kalıcı status epileptikusu indüklemek için iki doz pilokarpin (20 mg/kg, ip, 30 dakika ara ile) enjekte edilir. Pilokarpinin periferik yan etkilerini önlemek için pilokarpinden 30 dakika önce skopolamin (1 mg/kg, sc) verilir. Status epileptikusun başlangıcı ve sona ermesi, davranışsal nöbetler ve hipokampus ve korteksten EEG kayıtları ile belirlenir (182).

Lityum-pilokarpin ile indüklenen status epileptikus, yüksek doz pilokarpin modeli ile başlangıç ve süre açısından benzer zaman özelliklerini gösterir. Ancak başlangıç şiddeti açısından büyük ölçüde farklılık gösterirler. Lityum-pilokarpin modelinde ölüm oranı, yüksek doz pilokarpinin tek başına uygulandığı modele göre çok düşüktür (182).

Organofosfat Pestisit Modeli: Organofosfat pestisitler, kemirgenlerde sürekli status epileptikusu indükleyebilir. Diizopropil florofosfat ve paraokson gibi organofosfat pestisitler oldukça nörotoksik ajanlardır (201,202). Son zamanlarda, sıçanlarda status epileptikusun diizopropil florofosfat modeli karakterize edilmiştir (203,204). Organofosfat pestisitler esas olarak asetilkolinesterazın geri dönüşü olmayan inhibisyonu nedeniyle beyinde yıkıcı hasara neden olurlar ve beyinde güçlü bir uyarıcı nörotransmitter olan aşırı asetilkolin birikimine yol açarlar (205-207).

Sıçanlarda sistematik olarak uygulanan diizopropil florofosfatın ardından kalıcı nöbetler ve status epileptikus oluşur (177,204). Hayvanlara, diizopropil florofosfat enjeksiyonundan 30 dakika önce piridostigmin bromür (0.026 mg/kg, im)

uygulanmaktadır. Diizopropil florofosfat (1-4 mg/kg, sc) enjeksiyonundan bir dakika sonra, hayvanlara pralidoksim klorür (2-PAM, 25 mg/kg, im) ve bir atropin (2 mg/kg, ip) enjeksiyonu yapılmalıdır. Atropin ve 2-PAM kan beyin bariyerini geçmediğinden, nöbetlerin şiddetini etkilemeden hayatta kalma oranlarını artırır (182).

Organofosfat intoksikasyonu ile indüklenen nöbetler kendi kendine devam edebilir ve zamana bağlı refrakter status epileptikus geliştirebilir (208). Diizopropil florofosfat, refrakter status epileptikusun çeşitli özelliklerini kopyalayan önemli bir kimyasal modeldir. Mevcut tedaviler nöbet başlangıcından sonra geç verildiğinde her zaman başarılı olmasa da yeni antiepileptik ilaçları test etmek için yararlı olabilir (182).

Flurotil Modeli: Flurotil, hayvanlarda nöbetleri tetiklemek için deneysel epilepsi araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Flurotil, hava geçirmez bir kabinde uygulanır. Hayvan kabine yerleştirilir ve flurotil uygulaması, bir filtre kağıdı üzerine dakikada 40 uL'lik sabit bir hızda damlatılarak yapılır (209,210). Flurotil, iki farklı birincil jeneralize nöbeti indükler: Yüz ve ön ayaklarda klonik nöbetler ve dört uzuvun tamamının vücudu düzeltme kabiliyetini kaybetmelerinden sonra tonik klonik nöbetler gelişir. Yetişkin olmayan genç sıçanlarda flurotil ile indüklenen klonik ve tonik klonik nöbetlerin çok hızlı bir şekilde art arda geliştiği tespit edilmiştir (210). Kemirgenlerde nöbet eşiğinin belirlenmesinde hızlı bir testtir. Ayrıca, genetik olarak değiştirilmiş fare modellerinin nöbet duyarlılığını değerlendirmek için kullanılır (182).

Kobalt-Homosistein Modeli: Status epileptikusun kobalt homosistein modelinin geliştirilmesine 1988'de Walton ve Treiman tarafından öncülük edilmiştir. Jeneralize konvülsif status epileptikus, D, L-homosistein tiyolaktonun intraperitoneal enjeksiyonu ile provake edildiğinde kortikal kobalt lezyonları olan sıçanlarda indüklenebilir (211). Bu uygulama, ikincil olarak jeneralize olan fokal motor nöbetlerini indükleyerek benzersiz bir status epileptikus modeli sağlar. Sıçan anestezi altındayken kafatasına açılan deliklerden kobalt tozunun uygulanmasıyla sol ön lobda aktif bir epileptik odak indüklenir. Hayvanların en az 4 gün iyileşmelerine izin verilir. Bu sırada EEG aktivitesi günlük olarak izlenir. Davranışsal ve elektrografik nöbet aktivitesinin ortaya çıkmasından sonra, her hayvana D, L-homosistein tiyolakton (5.5 mmol/kg, ip) enjekte edilir. Nöbetler, D, L-homosistein tiyolaktondan sonra 10 ila 15 dakika içinde meydana gelir ve ikincil jeneralize tonik klonik nöbetler, D, L-homosistein tiyolakton enjeksiyonundan sonraki 30 dakika içinde gözlenir (212).

2.2.8.3. Status epileptikusun termal modelleri: Termal modeller çoğunlukla, kemirgenlerde vücut sıcaklığının artması veya ateşli nöbetlerin ortaya çıkmasıyla oluşur. Ateşli nöbetler en çok 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür (213,214). Daha uzun süren ateşli nöbetlerin epilepsiye yol açma olasılığının daha yüksek olduğunu öne süren yeni veriler göz önüne alındığında, status epileptikus ve nöronal yaralanmanın ateşli nöbet modellerinin geliştirilmesine olan ilgi artmaktadır (182).

Hipertermi (Kompleks Febril) Modeli: Kemirgenlerdeki ateşi modellemek için birçok karmaşık yaklaşım kullanılmıştır. Bir modelde, sıçanlara, normal sıcaklığı yaklaşık 1 °C artıran, bağışıklık tepkisine neden olan bakteriyel endotoksin lipopolisakkarit ile birlikte uygulanır. Nöbetler daha sonra bir kemokonvülsan tarafından uyarılır (215). En yaygın kullanılan yöntem, hayvanı ısıtarak vücut sıcaklığını yükseltmek olmuştur (216). Bu modellerde, hayvanın vücut sıcaklığı yükselir ve bunun sonucunda beyin sıcaklığı da yükselir ve bu da hipertermik nöbetlere yol açar (217).

Baram ve meslektaşları bir saç kurutma makinesi sayesinde oluşturdukları harici bir ısı akışı ile nöbetlerin indüklendiği bir sıçan modeli geliştirmişlerdir (216,218). İki sıçan bir cam kavanoza yerleştirilir ve sıcaklıklarını yükseltmek için düzenlenmiş bir hava akımına (39.5-41 °C) tabi tutulur. Sıcaklıkları, başlangıçta, nöbet başlangıcında ve nöbetler sırasında her 2 dakikada bir ölçülür ve bu aralığın yüksek değerine yakın olan fareler 2 dakika boyunca soğutmak için hareket ettirilerek sürdürülür (218).

Bu modeldeki nöbetler, sıcaklık 39.5 ila 41 °C'ye ulaştığında, genellikle hiperterminin 3 dakika içinde ve ateş mediyatörlerini içerdiğinden güvenilirdir. Nöbetler dikkat çekici bir şekilde tekrarlanabilir ve hareketsiz durma, dik dik bakma, çiğneme ve diğer yüz otomatizmaları ve ön ekstremite klonusu içeren limbik kökene işaret eden özellikler sergiler. İnsandaki ateşli nöbetler gibi hipertermik nöbetler yaşayan sıçanlar, yüksek interlökin IL-1β seviyelerine sahiptir ve aşırı uyarılabilirliği temsil eden interiktal deşarjlar gözlenir. Ancak bu modellerde nöron ölümü görülmez (219). Bu fenomen, olgunlaşmamış beyinde edinilmiş epileptogenez için nöronal ölümün gerekli olmadığını örneklemek için kullanılır (220).

2.2.8.4. Status epileptikusun *in vitro* modelleri: En popüler ve yaygın olarak kullanılan elektrofizyolojik yaklaşımlar arasında hipokampus kesit

elektrofizyolojisi ve tek nöronlarda patch-clamp tekniği bulunur. Elektrofizyolojik kayıtlar genellikle akut ayrışmış nöronlar, primer kültürde tutulan nöronlar veya akut olarak izole edilmiş bir beyin dilimindeki nöronlar kullanılarak gerçekleştirilir. Beyin dilimleri, *in vitro* çalışmalar için en uygun materyaldir. Dilimlerin doğasında bulunan nöronal devre, onu hem kontrol hem de aşırı uyarılabilir koşullar altında epileptiform aktivitenin incelenmesi için uygun hale getirir. Epileptiform börst aktivitesi, 4-aminopiridin, bikukulin veya pikrotoksin gibi iyon kanalı blokerleri ile hipokampus dilimlerinin perfüzyonu ile uyandırılabilir (221-223). Düşük magnezyum yapay beyin omurilik sıvısı, hipokampal dilimlerde spontan epileptiform börstü ortaya çıkarmak için en yaygın kullanılan yaklaşımdır (182).

Bu teknik, hayvan modellerinde kan beyin bariyerinden geçme ile ilişkili doğal sorunları ortadan kaldırır. Bununla birlikte, bu teknikte bazı sınırlamalar vardır. Endojen veya dolaşımdaki faktörlerin olmaması, beynin geri kalanından girdi olmaması ve dilimdeki yaşa ve kayıt süresine bağlı olarak yanıtta daha büyük değişkenlik nedeniyle yanıtta önemli fark vardır (182).

Beyin Dilimlerinde Düşük Magnezyum Modeli: Düşük veya sıfır Mg^{2+}, ilaçların nöbet aktivitesi ve antiepileptiform aktivite mekanizmaları üzerindeki etkisini belirlemek için entorhinal hipokampal dilimlerde yaygın olarak kullanılan bir *in vitro* modeldir (224-227). Bu modelde epileptiform aktivite ilerleyicidir ve uzun sürelerden sonra benzodiazepinlere direnç gelişir (224,228,229). Önemli kortikal alanları ve hipokampusu içeren yatay dilimler, neonatal veya genç fare ve sıçanlardan izole edilir (230). Sıfır Mg^{2+} modeli, entorrhinal korteks ve CA_1 alanları dahil olmak üzere çeşitli temporal lob alanlarında hücre dışı alan potansiyeli kayıtları ile test edilebileceği gibi, hipokampal dilimlerde senkronize epileptiform aktivite üretilir (228). İlaç etkinliği, alan potansiyellerinin tamamen kesilmesi ile belirlenir (224).

Beyin Dilimlerinde Yüksek Potasyum Modeli: Epileptiform aktivite, hipokampal dilimlerin yüksek $[K^+]_o$ içeren yapay beyin-omurilik sıvısı perfüzyonu ile uyarılabilir (231-233). CA_1 piramidal nöronlarda paroksismal depolarizasyon kaymalarının oluşumuna sebep olabilecek eşiğin altında ve üstünde olan K^+ seviyelerini belirlemek için yapay beyin-omurilik sıvısındaki K^+ konsantrasyon tepkisinin ön çalışmalarına ihtiyaç vardır. Birçok hipokampus preparatında, 7 mM $[K^+]_o$ tutarlı bir eşiktir. Yükseltilmiş $[K^+]_o$ nöbet modelleri, nöronal uyarılabilirliği etkileyen hücre dışı

K^+'nın tamponlanmasında anahtar rol oynayan astrosit çalışmaları ile özellikle ilgilidir (182).

Beyin Dilimlerinde 4-Aminopiridin Modeli: 4-Aminopiridin, özellikle transient K^+ akımı ve presinaptik hedefler üzerinde etki ederek, glutamat salımı da dahil olmak üzere hem inhibe edici hem de uyarıcı sinapslarda nörotransmitter salımının artmasına yol açar. Düşük konsantrasyonlarda uygulandığında veya enjekte edildiğinde 4-aminopiridin hem *in vivo* hem de *in vitro* modellerde epileptiform aktiviteye neden olur (234-236). Mevcut kanıtlar 4-aminopiridin ile indüklenen epileptiform deşarjların, GABA aracılı inhibisyonun etkinliğini azaltarak etki gösteren diğer konvülsan ilaçlardan farklı olarak (237), normal veya hatta artmış sinaptik inhibisyon varlığına rağmen meydana geldiğini göstermektedir (236,238,239). Bu nedenle, 4-aminopiridinin sinaptik inhibisyonun korunduğu durumlarda epileptiform aktivitenin oluşumunda yer alan patofizyolojik mekanizmaları araştırmak için uygun bir model olduğu düşünülmektedir (223,237-240).

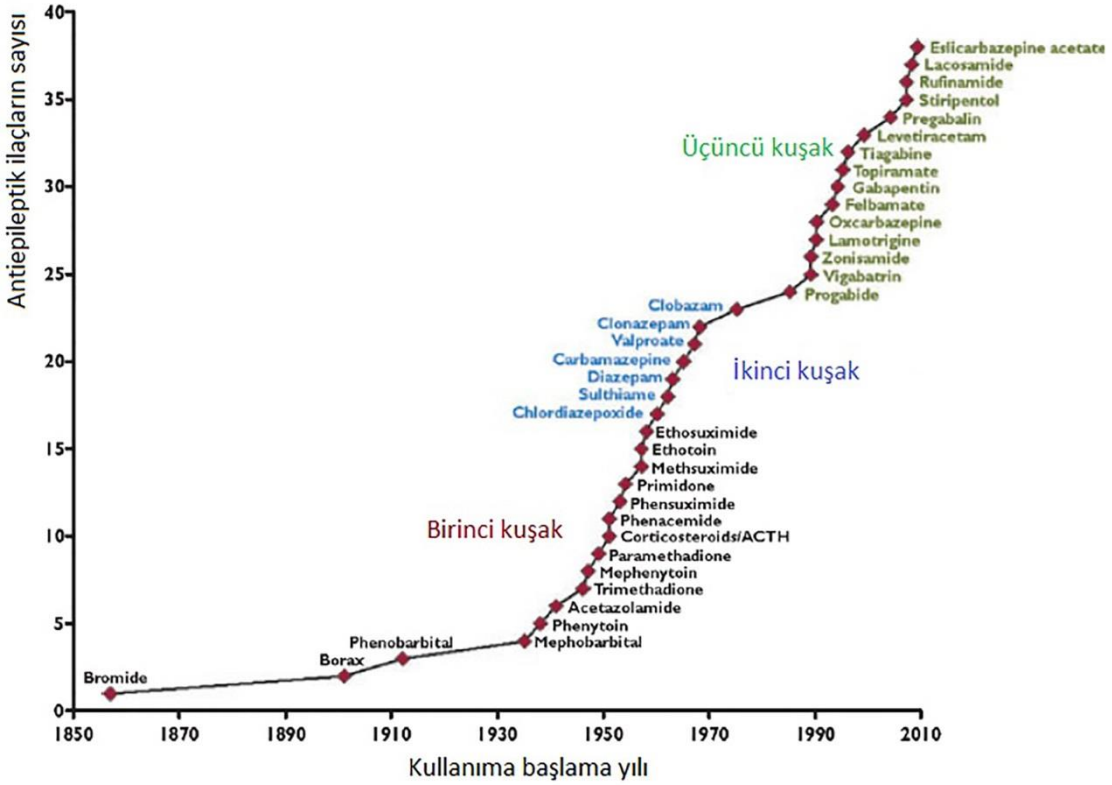
Organotipik Dilim Kültür Modeli: Akut beyin dilimleri aynı gün hazırlanarak kullanılmaktadır. Genç kemirgenlerden alınan beyin dilimleri kültürde haftalarca aylarca muhafaza edilebilmektedir (241-245). Temel gereksinimler arasında stabil bir substrat, kültür ortamı, yeterli oksijenasyon ve yaklaşık 36 °C'lik bir sıcaklıkta inkübasyonun sağlanmasıdır. Bu koşullar altında, sinir hücreleri farklılaşmaya ve in situ gözlenenlere çok benzeyen bir doku organizasyonu geliştirmeye devam eder (182).

Akut dilimlere göre çeşitli avantajları vardır. İlaçlar bilinen konsantrasyonlarda uygulanabilir ve istendiğinde uzaklaştırılabilir. Yüksek nöronal bağlantılarından dolayı, dilim kültürleri, monosinaptik olarak eşleşmiş hücre çiftleri arasındaki sinaptik iletimin özelliklerini incelemek için çok yararlı bir araç sağlar. Kimyasal maddelerin veya eksitotoksinlerin dilim kültürlere uygulanması, epileptik deşarjlar üzerindeki kısa ve uzun vadeli sonuçlarını incelemek için kullanılabilir (246-250).

2.3. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Epilepsi hastalarında ilk tedavi seçeneği antiepileptik ilaçlardır. Antiepileptik ilaçlar birinci, ikinci ve üçüncü kuşak olarak 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Birinci kuşak, potasyum bromid, fenobarbital, PHT, pirimidon, trimetadion, asetazolamid, mefenitoin, etosüksimid gibi çeşitli ilaçları kapsamaktadır. İkinci kuşak antiepileptik

ilaçlara karbamazepin, VPA ve bazı benzodiazepinler dahildir. Üçüncü kuşak antiepileptik ilaçlara ise pregabalin, vigabatrin, lamotrigin, zonisamid, topiramat, okskarbazepin, felbamat, gabapentin, tiagabin, LEV, rufinamid, LCM, eslikarbazepin gibi ilaçlar örnek verilebilir (251; Şekil 2.5)



Şekil 2.5: Antiepileptik ilaçların sınıflandırılması (251)

2.3.1. Antiepileptik İlaçların Sınıflandırılması

2.3.1.1. Birinci kuşak antiepileptik ilaçlar:

Asetazolamid: Asetazolamidin toksisite potansiyeli diğer antikonvülsanlara kıyasla daha düşüktür. Doz titrasyonuna gerek olmadan belirli aralıklarla nöbet önleyici olarak uygulanabilmektedir. Ketojenik diyet uygulandığında veya topiramat ve zonisamid ile birlikte verildiğinde, metabolik asidoz ve böbrek taşı oluşma ihtimali artmaktadır (252).

Bromidler: Bromidlerden, potasyum bromid, bilinen ilk "modern" antikonvülsandır. Bromidler, 1912 yılında fenobarbital bulunana kadar, 50 yıldan fazla

süre onaylanmış antikonvülsan ajan olarak kullanılmıştır. Bromidlerin yıllar içinde, toksisitesinin ortaya çıkmasının ardından kullanımı azalmıştır (253). Kronik olarak, güçsüzlük, yorgunluk, huzursuzluk, baş ağrısı, sinirlilik, psikoz ve hatta koma gibi yan etkiler görülebilir (254).

Mefenitoin: Jeneralize konvülsif nöbetler ile jeneralize olan ve jeneralize olmayan parsiyel nöbetlerde kullanılmaktadır. Hızlı ve tam emilim gösterir. Mefenitoinin yan etkileri arasında ataksi, heyecan, konvülsiyon, yorgunluk, ateş, sedasyon, baş dönmesi, uyuşukluk, titreme, baş ağrısı, periferik nöropati, kekemelik, gibi belirtiler vardır. Ayrıca gingival hiperplazi, ishal, bulantı, sistemik lupus eritematozus, deride döküntü, Stevens-Johnson sendromu, nistagmus, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni, toksik epidermal nekroliz, lenfadenopati, gibi birçok yan etki de görülebilmektedir. İlacın aniden kesilmesi status epileptikusa neden olabilir (255).

Trimetadion: Refrakter nöbetlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Trimetadion oral yolla verildiğinde hızlı bir şekilde emilir. Trimetadion, aktif bir antikonvülsan olan dimethadiona dönüşür ve eliminasyon hızı yavaştır. Trimetadion kullanımı ile hematolojik yan etkiler, fotofobi, diplopi, dermatolojik yan etkiler, uyuşukluk, albuminüri ve fetal trimethadion sendromu gibi teratojenik etkiler olabilmektedir (256).

Etosüksimid: Genel olarak absans nöbetlerin tedavisi için verilmektedir. Klinik ve deneysel olarak oluşturulan nöbetler üzerinde son derece seçici bir etkisi vardır. Nöbet sıklığını %40-45 azaltmaktadır (257). Bu etkinlik ve güvenlik kombinasyonu nedeniyle 1958'de piyasaya sürülmesinden beri absans nöbetlerde birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Uzun süreli tedavide kümülatif dozla ilgili olarak olumsuz etkileri olmaktadır (258). Uyuşukluk, baş dönmesi, bulantı ve kusma, kan disrazileri ile sistemik lupus eritematoz da yan etkiler arasında görülebilmektedir (259).

Primidon: Primidon yetişkinlerde kısmi ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde feniton ve karbamazepin kadar etkilidir. Primidon ile uzun süreli tedavilerde aktif metaboliti olan fenobarbital ile birlikte etkilidir. Primidonla tedavide nörotoksik yan etkiler olabilir. Primidon düşük dozlarda kullanıldığında uyku hali, bulantı, kusma ataksi ve baş dönmesi gibi yan etkiler ile karşılabilmektedir (260).

Fenobarbital: Fenobarbital her yaş hastada jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır (261,262). Etki mekanizması, GABA

inhibisyonunun arttırılması, postsinaptik $GABA_A$ reseptör aracılı klorür akımlarının arttırılması, kalsiyum bağımlı etki potansiyellerinin konsantrasyona bağlı azalması ile gerçekleşmektedir. Fenobarbitalın biyoyararlanımı %90'dan fazladır. Fenobarbital yenidoğanlarda ilk seçenek ilaç olmasına rağmen, status epileptikusun intravenöz tedavisinde benzodiazepin ve fenitoin uygulamasından sonra üçüncü seçenek olarak uygulanan bir ilaçtır (262). Önemli yan etkileri az görülür ve düşük bir toksisiteye sahiptir (261). Nistagmus, uyuşukluk, akciğer ödemi, ataksi, uyku hali ve solunum yetmezliği gibi yan etkileri de vardır. Fenobarbitalın bağımlılık yapıcı etkisi vardır (262).

Fenitoin: Nöronal voltaj-kapılı sodyum kanallarının inaktif formunu stabilize eder. Ana olumsuz etkileri aritmojenisitesi ve ilaç-ilaç etkileşimleridir. PHT, status epileptikusun ikinci basamak tedavisinde klasik bir ilaç olarak kabul edilmiştir (127). Bir dizi potansiyel ciddi yan etki meydana gelebilir. 40 yaşın üzerindeki kişilerde kardiyak aritmi ve hipotansiyon bildirilmiştir. Bu yan etkilerin hızlı uygulama ve seyreltici olarak kullanılan propilen glikolden kaynaklanması muhtemeldir. Ek olarak, lokal tahriş ve baş dönmesi iv uygulamasına eşlik edebilir (104).

2.3.1.2. İkinci kuşak antiepileptikilaçlar:

Karbamazepin: Karbamazepin en eski antiepileptik ilaçlardan biridir (263). Voltaj-kapılı sodyum kanallarını bloke ederek ve hiperaktif sinir membranlarını stabilize ederek tekrarlanan nöronal boşalmayı durdurmaktadır (264). Fokal epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (265). Karaciğerde metabolize edilerek renal yolla atılmaktadır (266). Epilepsi hastalarında karbamazepin ile tedavinin güvenli ve etkili olmasına rağmen uzun süreli tedavide, plazma lipidlerinde ve seks hormonlarının konsantrasyonunda değişiklik, hiponatremi, iştah artışı ve kilo alımında artış, beyaz kan sayısında azalma ve bazı alerjik reaksiyonun indüklenmesi bildirilmiştir (267).

Valproik asit: Formülasyonlarının çoğu magnezyum valproat, sodyum valproat tuzları şeklindedir. VPA genellikle valproat olarak isimlendirilmektedir. Kompleks parsiyel nöbetler ile basit ve karışık absans nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak, absans nöbetlerin de olduğu çoklu nöbet tiplerinde ise politerapi şeklinde ek olarak kullanılmaktadır (262). VPA etki mekanizmasını, GABA sentezini arttırarak, GABA transaminazını inhibe ederek, voltaj kapılı sodyum kanallarını stabilize ederek ve T tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek gösterir (268). VPA, pankreatit,

hepatoksisite (özellikle altta yatan metabolik bozukluğu olan hastalarda), hiperammonaemik ensefalopati, hematolojik bozukluklar ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi potansiyel yan etkilere sahiptir (268).

Amerika İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), 1997'de VPA'yı status epileptikusta kullanımı için onaylamıştır. Parenteral sodyum valproat, esas olarak hızlı yükleme için ve oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılır. Geniş bir spektruma sahiptir ve absansta ve miyoklonik status epileptikusta faydalı olabilir (269).

Klonazepam: CLZ miyoklonik kasılmalar ile tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde başvurulan bir benzodiazepin türevi antiepilepktik ilaçtır. CLZ, status epileptikus için tedavi kılavuzlarına nadiren dahil edilmiştir. Ancak bu ilaç status epileptikus hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve benzersiz avantajlara sahiptir. CLZ'nin etkilerinin hızlı ve güvenilir olduğu ve yan etkilerin hafif ve geçici olduğu, status epileptikus tedavisinde güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. CLZ kullanan vakaların yaklaşık %50'sinde CLZ'nin geri çekilmesi durumunda nöbetlerde artış görülmektedir. CLZ, tükürük salgısında artışa neden olmaktadır (259). CLZ diğer benzodiazepinlere benzer bir şekilde, anksiyolitik, sedeatif ve serotoninerjik özellikleri vardır (270). Yorgunluk, baş dönmesi, depresyon, uyuşukluk, ataksi, agresif davranışlar, aşırı uyarılma, ağız kuruluğu gibi yan etkiler görülebilir. Kronik kullanımda yoksunluk sendromu ve solunum depresyonu gibi ciddi etkileri de vardır (262).

Midazolam: MDZ, Avrupa'da status epileptikus tedavisinde ilk seçenek benzodiaepin olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (271-275). Kas içi enjeksiyonla verilebileceği gibi rektal veya iv yollarla da verilebilir. MDZ kısa süreli etkiye sahiptir ve tek bir doz enjeksiyonu sonrasında nöbetin nüks etme eğilimi vardır. Daha az birikme eğilimi ile diazepamdan daha hızlı vücuttan atılır (104).

Diazepam: DZP, randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlandığı üzere status epileptikusun birinci basamak tedavisi için tercih edilen ilaçlardan biridir (276,277). Yüksek lipit çözünürlüğü nedeniyle hızla MSS'ye girer, ancak 15-20 dakika sonra vücutta yeniden dağılır ve böylece klinik etkinliği azalır (9,278). 5-10 mg/dk dozundaki DZP, hastaların %75'inde nöbetleri kontrol eder (7,169,277). Olumsuz etkiler arasında solunumun baskılanması, hipotansiyon ve sedasyon bulunur (104).

Lorazepam: LZP, status epileptikus yönetimi için tercih edilen bir benzodiaepindir (276). LZP, DZP'nin 15 dakikalık yarı ömrüne kıyasla yağda daha az

çözündüğü için daha uzun bir etki süresine sahiptir. LZP, DZP ile karşılaştırıldığında GABA reseptörlerine daha sıkı bağlanır ve daha uzun süre etki sağlar. Olağan LZP dozu 4-8 mg'dır ve antikonvülsan etkisi 6-12 saat sürer. Başlıca dezavantajı, toleransın hızlı gelişmesi, tekrarlanan dozların çok daha az etkili olması ve ilacın uzun süreli tedaviye uygun olmamasıdır. Geniş bir aktivite yelpazesine sahiptir ve vakaları sonlandırma oranı %75-80'dir (169).

Fosfenitoin: fPHT status epileptikus tedavisi için 1996 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. İntravenöz uygulamasından 8-15 dakika sonra tamamen PHT'ye dönüşen suda çözünür bir PHT ön ilacıdır. Suda çözüğndüğü için fenitoine göre propilen glikole bağlı yan etkiler görülmez (279). fPHT %100 biyoyararlanıma sahiptir (280,281). PHT gibi fPHT de akut parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Karaciğer tarafından metabolize edilir ve yarı ömrü 14 saattir. 1,5 mg fPHT, 1 mg PHT'ye eşdeğerdir (282).

Paraldehit: Paraldehit, özellikle status epileptikusun erken evresinde DZP'ye alternatif olarak kullanılan bir ilaçtır (283-285). Etkinin başlangıcı hızlıdır ve saatler boyunca etkilidir. Nöbetler ilk kontrolden sonra tekrarlama eğilimindedir. Uygun olmayan şekilde seyreltilmiş veya ayrışmış paraldehit, oldukça toksiktir. Ancak 10-20 ml %50'lik çözelti dozunda rektal veya i.m. verilebilir (104).

Propofol: Propofol barbitürat olmayan bir anestezik ajandır. Refrakter status epileptikus tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen yayınlanmış deneyim sınırlıdır. Propofol, yağda yüksek oranda çözünür ve hızlı etki ile sonuçlanan yüksek bir dağılım hacmine sahiptir. Etkileri yalnızca infüzyon devam ederken korunur. Propofol uygulaması, destekli ventilasyon gerektiren şiddetli solunum ve serebral depresyona neden olur. Uzun süreli uygulama belirgin lipemiye, asidoza ve nöbetlerle karıştırılmaması gereken istemsiz hareketlere neden olabilir (286-288).

Ketamin ve NMDA reseptörünü hedefleyen ilaçlar: NMDA glutamat reseptöründeki fonksiyonel değişiklikler status epileptikus patofizyolojisinde rol oynar. Bu nedenle, NMDA reseptör antagonistleri teorik olarak status epileptikus tedavisinde iyi bir yaklaşımdır (138). Şu anda, ketamin çoğu ülkede mevcut olan tek intravenöz NMDA reseptör antagonistidir. Ketamin ayrıca diğer reseptörlerle (opioid, monoaminerjik, muskarinik ve nikotinik reseptörler), iyon kanallarıyla etkileşir ve bu ilaca bazı antiinflamatuar özellikler kazandıran bazı sitokinleri (IL-1, 6, 8, 10; TNF-α)

modüle eder. Status epileptikus tedavisi için, özellikle diğer ilaçlarla kombinasyon halinde ketaminin erken kullanımı, umut verici sonuçlar veren hayvan modellerinde araştırılmaktadır (155).

2.3.1.3. Üçüncü kuşak antiepileptik ilaçlar:

Felbamat: Lennox-Gastaut sendromu olan hastalarda görülen kısmi ve sekonder jeneralize nöbetleri önlemek için de kullanılmaktadır. Felbamat sodyum kanallarının blokajı ile $GABA_A$ aracılı inhibisyonun desteklenmesi ve NMDA aracılı yanıtların antagonizmasıyla etkisini göstermektedir. Felbamatın yan etkileri karaciğer toksisitesi ve aplastik anemidir (289).

Gabapentin: İlk olarak 1993 yılında, 12 yaş üstü hastalarda sekonder jeneralize veya basit parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ajan olarak FDA tarafından onaylanmıştır (290). Sedasyon, yorgunluk, kilo artışı, ataksi, mide bulantısı, baş ağrısı, titreme, baş dönmesi ve diplopi gibi yan etkileri vardır. (291).

Lamotrijin: Hücresel etki mekanizması sodyum kanallarının blokajı ile gerçekleşir. Kısmi nöbetler ile primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin durdurulması ve Lennox-Gastaut sendromuna ilişkin nöbetlerinin tedavisinde tercih edilmektedir (292). Baş dönmesi, ataksi, bulantı, görmede bulanıklık, uyku hali, baş ağrısı, eklem ve sırt ağrısı diplopi gibi yan etkileri bulunmaktadır (293).

Levetirasetam: LEV, pirasetamın (S) enantiyomeridir. Başlangıçta FDA tarafından 1999'da kısmi başlangıçlı nöbetleri olan hastaların tedavisi için ilave bir terapi olarak onaylanmıştır. Etki mekanizması diğer antiepileptiklerden farklıdır ve sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) bağlanmasıyla nörotransmitter salınımını inhibe eder. Son çalışmalar bu ilacın glutamat reseptörlerini (esas olarak AMPA) modüle edebileceğini göstermektedir. LEV uygulama sonrasında hızla emilir, karaciğer metabolizması yoktur ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. LEV tedavisinde göz titremesi (nistagmus), yorgunluk, baş dönmesi, bazen alerjik reaksiyonlar ve döküntüler şeklinde yan etkiler görülebilmektedir. LEV'in uygulanması ile çok yaygın olarak görülen ajitasyon veya sinirlilik en sınırlayıcı yan etkilerdir. LEV, büyük ilaç-ilaç etkileşimi olmayan nispeten güvenli bir ilaçtır (13).

Brivarasetam: Brivarasetam, LEV ile aynı etki mekanizmasına sahiptir. SV2A'ya bağlanması nedeniyle nörotransmitter salınımını engeller. Bununla birlikte

daha yüksek bir afiniteye ve sonuç olarak daha hızlı bir beyin geçirgenliğine ve etkinlik başlangıcına sahiptir. Brivarasetam, büyük ilaç-ilaç etkileşimleri olmayan güvenli bir ilaçtır ve LEV ile karşılaştırıldığında daha az davranışsal yan etkileri vardır. Klinik öncesi çalışmalar status epileptikusda brivarasetam kullanımını desteklemekle birlikte, insanlarda kullanımı sınırlıdır (294).

Perampanel: Perampanel NMDA dışı glutamat reseptörlerini hedefler. AMPA reseptörlerinin seçici, yarışmasız olmayan bir antagonistidir. AMPA reseptörleri status epileptikus patofizyolojisinde yer aldığından, perampanel status epileptikusda potansiyel olarak yardımcı olabilir. Bazı klinik öncesi çalışmalar perampanelin etkinliğini desteklemektedir (295).

Okskarbazepin: Okskarbazepin, parsiyel nöbetler, sekonder jeneralize nöbetler ile primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde tamamlayıcı tedavi ajanı olarak 1901 yılından itibaren dünya genelinde kullanılmaya başlanmıştır. Okskarbazepin hızla metabolize olur. Antiepileptik etkisini de monohidroksi türevine (10-hidroksikarbazepin) indirgenmesi ile gösterdiği değerlendirilmektedir (296). Okskarbazepinin yan etkileri karbamazepine benzer özelliktedir. Uyku hali ve sedasyon, baş ağrısı, ataksi, bulantı-kusma, yorgunluk ile diplopi gibi yan etkiler görülebilmektedir (297).

Topiramat: Topiramat, 2 yaşından büyüklerde parsiyel başlangıcı olan primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin önlenmesinde kullanılmaktadır. Monoterapi dışında 2 yaş ve üzeri vakalarda Lennox-Gastaut sendromu kaynaklı nöbetlerin tedavisinde tamamlayıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Topiramat sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. GABA aktivitesini artırarak ve glutamat salınımını inhibe ederek etki eden geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır (298). Topiramatın önemli yan etkisi metabolik asidozdur. Topiramatın sadece enteral preparatı mevcut olup bu da akut durumlarda kullanımını sınırlandırmaktadır (155).Yorgunluk ve uyku hali, baş dönmesi, ataksi, diplopia, görmede bulanıklık ve glokom benzeri yan etkileri vardır (299).

Zonisamid: Zonisamid yetişkinlerde parsiyel nöbetlerin tedavisinde tamamlayıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Sodyum kanallarını bloke ettiği, geçici iç akımlarda (T-tipi Ca^{2+} akımları) azalmaya neden olduğu, bu sayede nöronal membranları stabilize etmek suretiyle nöronal hipersenkronizasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Zonisamidin yan etkileri arasında depresyon ve psikoz, psikomotor

davranışlarda yavaşlama, konsantrasyonda azalma, konuşma bozuklukları sayılabilir (260).

Lakosamid: LCM potansiyel antikonvülsan etkiler gösterebilecek şekilde özel olarak tasarlanmıştır. Fonksiyonelleştirilmiş bir amino asit sınıfına dahildir. LCM yetişkinlerde kısmi kompleks nöbetlerin önlenmesinde ek tedavi olarak verilen üçüncü nesil bir antiepileptik ilaçtır. Bu ilaç, hâlihazırda mevcut antiepileptik ilaçların herhangi bir mekanizmasıyla etki etmiyor gibi görünmektedir. Ancak LCM'nin tam moleküler etki mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. LCM'nin voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. LCM kardiyak iletim bozukluklarına neden olabilir. Bilinen hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. Antikonvülsan aktiviteye ek olarak, tutuşmaya bağlı epileptogenezi geciktirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (300). Status epileptikus tedavisi için bu ilacın etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamak için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

Vigabatrin: Vigabatrin, GABA'nın ana katabolik enzimi olarak bilinen gama-aminobütirik asit aminotransferazın geri dönüşümsüz inhibitörüdür (301,302). Vigabatrin, oral olarak alınmasını müteakip hızlı bir şekilde emilerek 1-2 saat içerisinde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Yaklaşık %80 oranında biyoyararlanımı bulunmaktadır. Vigabatrin böbrekler yoluyla elimine edilir (253). Vigabatrinin yan etkileri olarak sedasyon ve yorgunluk görülebilmektedir. Ayrıca bazı vakalarda, ajitasyon, sinirlilik, depresyon veya psikoz görülmüştür (299).

Eslikarbazepin asetat: Eslikarbazepin asetat karaciğerde eslikarbazepine dönüşür. Renal yolla atılan eslikarbazepin asetatın 12-20 saatlik eliminasyon yarı ömrü bulunmaktadır (303). Eslikarbazepin fokal nöbetlerde ilave tedavi ajanı olarak onaylanmış bir yeni nesil antiepileptik ilaçtır. Etkisini voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırarak gösterir (304). Yaygın olarak görülen yan etkileri, baş dönmesi ve baş ağrısına ilave olarak diplopi ve uyku halidir (305).

2.3.2. Status Epileptikus Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

En sık görülen nörolojik acil tablolardan biri status epileptikustur. Her nöbet tipi status epileptikus olarak karşımıza çıkabilir. Status epileptikusun mortalitesi hastalığın etiyolojisi, hastanın yaşı, status epileptikusun tipi ve süresi ile ilişkilidir. En yüksek mortalitesi ve morbiditesi olan tablo jeneralize konvülzif status epileptikustur. Bu en sık

karşılaşılan ve en kolay tanınabilen status epileptikus tipidir. Vakit kaybetmeden etkin bir tedaviye başlanması çok önemlidir. Önceden oluşturulan algoritmalar status epileptikus vakası ile karşılaşıldığında zaman kaybetmeden tanı ve tedavi basamaklarının hızlı bir şekilde uygulanmasını sağlayacaktır (306).

2.3.2.1. Birinci basamak antiepileptik ilaçlar: Hastane öncesi ile hastaneye ulaşılan ilk dakikalarda uygulanan en önemli antiepileptik ilaçlar benzodiazepinlerdir (306). Benzodiazepinler status epileptikus tedavisinde birinci basamakta kullanılan en etkili antiepileptikler arasındadır. Ancak çalışmalarda ikinci basamak tedavilere kıyasla nöbetleri durdurmada daha iyi bir etkinlik göstermemiştir (127). Yaygın olarak kullanılan benzodiazepinler, DZP, LZP ve MDZ'dir. Bu ilaç sınıfı, GABA ve barbitürat reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörleridir (104,127).

2.3.2.2. İkinci basamak antiepileptik ilaçlar: Benzodiazepinlerin ilk dozu uygulandıktan sonra nöbetlerin kontrol altına alınamadığı durumlarda, benzodiazepinin doz tekrarı yapılması gerektiğinde, nöbetlerin devam etmesi halinde veya nöbetler kontrol edilebilse bile benzodiazepinin etkisi bittikten sonra rekürrensi önlemek maksadıyla ikinci basamak antiepileptik ilaç verilmelidir. Damariçi uygulanan ve hızlı bir şekilde titre edilebilen ikinci basamak antiepileptik ilaçlar içinde fPHT veya PHT, VPA, LEV, LCM ve fenobarbital sayılabilir. Ancak uzayan sedatif yan etkisi sebebi ile fenobarbital daha az tercih edilmektedir (306).

2.3.2.3. Üçüncü basamak antiepileptik ilaçlar: Status epileptikus tedavisinde üçüncü aşamada kullanılacak ilaç hususu henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Üçüncü basamak olarak, farklı bir ikinci basamak antiepileptik ilaç seçeneği (ör: i.v. PHT uygulanan bir hastada i.v. LEV ile tedaviye devam etmek) mümkün olmakla birlikte, üçüncü basamakta yer verilen i.v. anestetik ajanlarla tedaviye devam etmek de mümkün olmaktadır. Morbidite riskini arttırma tehlikesi nedeni ile son zamanlarda uzayan nöbetlerin agresif bir tedavi seçeneği ile önlenmesi önerilmektedir. MDZ, propofol ya da tiopental/pentobarbital i.v. olarak verildikten sonra idame dozlarla tedavi sürdürülür (306).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Deneylerde 10-12 haftalık ortalama 270±30 g ağırlığında 96 adet Sprague-Dawley ırkı erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yem ve su kısıtlaması olmaksızın 21±3 ^{o}C ortam sıcaklığı, %65-70 nem koşullarında ve 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü altında yetiştirildi ve barındırıldı. Hayvanlara ilişkin tüm uygulama ve deneysel çalışma prosedürü SBÜ Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2020-03/15). Deneysel çalışmalar yerel etik kurul ilkeleri ve Avrupa Birliği Konseyi'nin deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine (86/609/EEC) uygun olarak SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.2. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Deneylerde kullanılan ilaç ve kimyasallara ilişkin bilgiler Tablo 3.1'de yer almaktadır. İlgili tabloda yer alan ilaç ve kimyasallar deney hayvanlarına intraperitoneal (i.p.) olarak 2 ml/kg hacimde uygulandı.

Tablo 3.1: Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Madde	Çözücü	Kullanım Amacı	Üretici Firma
Lityum Klorür (LiCl)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikusun oluşturulması	Sigma, St. Louis, USA
Pilokarpin	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikusun oluşturulması	Sigma, St. Louis, USA
Skopolamin Metil Bromür (Scopolamin MBr)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Periferik sekresyonun azaltılması	Sigma, St. Louis, USA
Skopolamin Hidroklorür (Scopolamin HCl)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikus oluştuktan sonra mevcut pilokarpinin süpürülmesi	ChemCruz, Dallas, USA
Midazolam (MDZ)	-	Status epileptikusun tedavi denemesi	İlaç preparatı (Sedever, Haver Ecza, İstanbul, Türkiye)
Klonazepam (CLZ)	-	Status epileptikusun tedavi denemesi	İlaç preparatı (Rivotril, Deva İlaç, Tekirdağ, Türkiye)
Fosfenitoin (fPHT)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikusun tedavi denemesi	ChemCruz, Dallas, USA
Valproik Asit (VPA)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikusun tedavi denemesi	İlaç preparatı (Depakin, Sanofi Ltd.Ş., İstanbul, Türkiye)
Levetirasetam (LEV)	Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	Status epileptikusun tedavi denemesi	İlaç preparatı (Levetam, Polifarma İlaç A.Ş., Tekirdağ, Türkiye)
Lakosamid (LCM)	%10 Etanol	Status epileptikusun tedavi denemesi	Etken madde (Sanovel A.Ş., İstanbul, Türkiye)

3.3. DENEY GRUPLARI VE DENEY DİZAYNI

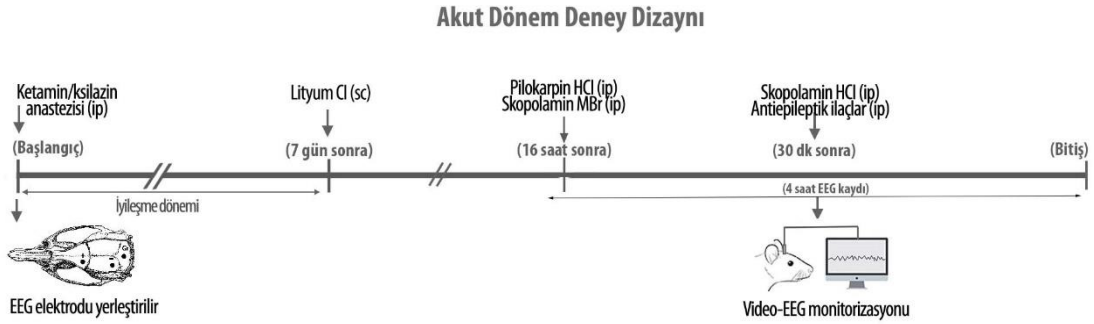
Tez çalışması kapsamında oluşturulan deneysel status epileptikus modelinde benzodiazepinlerin tek başına ve antiepileptik ilaçlarla kombinasyonlarının etkilerini değerlendirebilmek için aşağıdaki deney grupları dizayn edildi. Herbir gruba ilişkin oluşturulan model ve uygulanan ilaç dozları belirtilmiştir.

- Kontrol Grubu (n=8): Serum fizyolojik (ip)
- Status Epileptikus (SE) Grubu (n=8): Li-Pilokarpin (320 mg/kg, ip)
- SE+MDZ Grubu (n=8): SE sonrası (MDZ 9 mg/kg, ip)
- SE+CLZ Grubu (n=8): SE sonrası (CLZ 1 mg/kg, ip)
- SE+MDZ+fPHT Grubu (n=8): SE sonrası MDZ (9 mg/kg, ip) + (fPHT 100 mg/kg, ip)
- SE+MDZ+VPA Grubu (n=8): SE sonrası MDZ (9 mg/kg, ip) + (VPA 300 mg/kg, ip)
- SE+MDZ+LEV Grubu (n=8): SE sonrası MDZ (9 mg/kg, ip) + (LEV 200 mg/kg, ip)
- SE+MDZ+LCM Grubu (n=8): SE sonrası MDZ (9 mg/kg, ip) + (LCM 50 mg/kg, ip)
- SE+CLZ+fPHT Grubu (n=8): SE sonrası CLZ (1 mg/kg, ip) + (fPHT 100 mg/kg, ip)
- SE+CLZ+VPA Grubu (n=8): SE sonrası CLZ (1 mg/kg, ip) + (VPA 300 mg/kg, ip)
- SE+CLZ+LEV Grubu (n=8): SE sonrası CLZ (1 mg/kg, ip) + (LEV 200 mg/kg, ip)
- SE+CLZ+LCM Grubu (n=8): SE sonrası CLZ (1 mg/kg, ip) + (LCM 50 mg/kg, ip)

Tez çalışması, Sprague-Dawley sıçanlara EEG elektrodlarının yerleştirilmesi, lityum-pilokarpin enjeksiyonu ile deneysel status epileptikus modelinin oluşturulması EEG kayıtlarının alınması ve davranış testlerinin yapılmasını kapsayan bir deney dizaynını içermektedir. Çalışmalarda, öncelikle sıçanlara cerrahi işlemle kalıcı EEG elektrodu yerleştirildi ve hayvanlar 7 günlük iyileşme sürecine bırakıldı. Deneysel çalışmalar akut ve kronik dönem olmak üzere iki farklı aşamada gerçekleştirildi.

Akut çalışma döneminde, lityum-pilokarpin ile status epileptikus modelinin oluşturulması ve sonrasında aynı gün alınan video-EEG kayıtları ile nöbetlerin davranışsal skorlamasını (Racine skorlaması) kapsamaktadır. Yine bu dönem içerisinde ilaç uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Status epileptikus modelini oluşturmak için hayvanlara 16 saat öncesinde lityum klorür (5 mEq/kg, sc) enjeksiyonu yapıldı. Lityum klorür pilokarpinin etkinliğini artırmak için kullanılmıştır (196). Status epileptikusa ilişkin nöbetleri başlatmak için pilokarpin

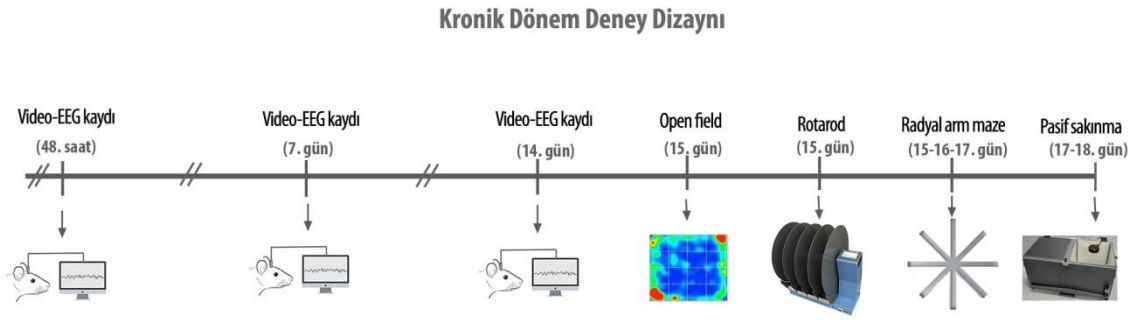
hidroklorür (320 mg/kg, ip) ile skopolamin metil bromür (1 mg/kg, ip) aynı anda uygulandı. Kan-beyin bariyerini geçemeyen bir muskarinik antagonist olan skopolamin metil bromür, bronşiyal sekresyon gibi periferik kolinerjik yan etkileri azaltmak için kullanılmıştır. Status epileptikusa ilişkin epileptik deşarjlar başladıktan 30 dk sonra hayvanların tamamına status epileptikusu durdurmayan fakat nöbet tetikleyicisi olan pilokarpin hidroklorürün fazlalığını ortamdan süpüren skopolamin hidroklorür (10 mg/kg, ip) enjekte edildi. Hemen sonrasında her bir gruba tedavi için belirlenen benzodiazepin (MDZ veya CLZ) veya benzodiazepin + antiepileptik ilaç (fPHT, VPA, LEV veya LCM) kombinasyonu uygulanarak toplamda 4 saat video-EEG monitörizasyonu ile nöbet skorlaması yapıldı. Video-EEG monitörizasyonu status epileptikustan önce 30 dk bazal aktivite kaydı alınacak şekilde başlatılarak ilaç uygulamasından 3 saat sonra tamamlandı. Status epileptikustan 16 saat sonra koordinasyon bozukluğu olan ve hareket edemeyen sıçanlara, koordineli hareketler gelişene kadar maksimum 3 gün süre ile günde iki kez %5'lik glikoz solüsyonu (10 ml/kg, sc) enjekte edildi. Akut deneysel çalışma döneminde yapılan 4 saatlik video-EEG kayıtları kullanılarak, nöbet başlangıç latensi, ilaç etkinliğinin başlangıç latensi, spike frekansı (epileptik diken sayısı) ve spike amplitidü belirlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Akut dönem deney dizaynı

Kronik çalışma döneminde, lityum-pilokarpin ile status epileptikus modelinin oluşturulmasından sonraki 2 hafta boyunca, video-EEG kaydı, nöbetler için davranış (Racine) skorlaması ile motor ve bilişsel performans testleri yapıldı. Bu dönem lityum-pilokarpin modeli oluşturulduktan sonraki 48. saat, 7. ve 14. günlerde gerçekleştirilen 4

saatlik video-EEG monitörizasyonu, nöbet skorlaması ve davranış testlerini kapsamaktadır. Davranış testleri kapsamında video-EEG kayıtlarının tamamlandığı 14. günden sonra başlayacak şekilde, status epileptikusa bağlı akut nöronal hasar ve erken politerapiye bağlı ilaç yan etkilerini belirlemek amacıyla 15. gün open field (açık alan) ve rotarod testleri, 15-16-17. günlerde radyal arm maze (ışınsal labirent) testi ve 17-18. günlerde ise pasif sakınma testi yapılmıştır. Davranış testleri uygulanırken testlerdeki sergilenecek efor ve uygulamalar dikkate alınarak hayvan davranışları üzerinde testlerin etkilerini asgari düzeye indirmek için her bir günde bir test olacak şekilde open field, rotarod, radyal arm maze ve pasif sakınma şeklinde bir test uygulama sıralaması planlanmıştır. Üç gün süren radyal arm maze testinin habituasyona ilişkin birinci gün işlemleri 15. günde rotarod testi tamamlandıktan 6 saat sonra, öğrenmeye ilişkin ikinci gün testleri ise 16. günde ve test aşamasına ilişkin üçüncü gün işlemleri ise 17. günde pasif sakınma testinin ilk gün işlemlerinden 6 saat önce tamamlandı. Ayrıca iki gün süren pasif sakınma testinin birinci gün işlemleri 17. günde radyal arm maze testinden 6 saat sonra, ikinci gün testleri ise 18. günde gerçekleştirildi (Şekil 3.2).

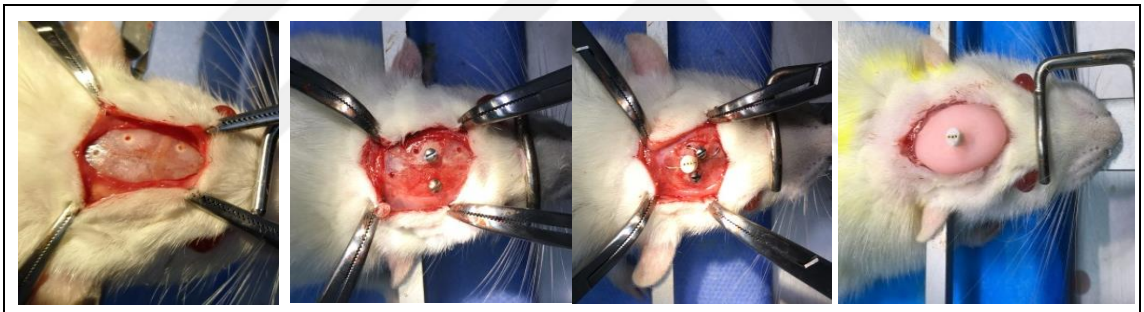


Şekil 3.2: Kronik dönem deney dizaynı

3.4. EEG ELEKTROTLARININ YERLEŞTİRİLMESİ

Cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar, ketamin hidroklorür (90 mg/kg)/ksilazin hidroklorür (10 mg/kg ip) kombinasyonu ile anasteziye alındı. Anestezi sağlandıktan sonra hayvanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanın kafa derisi bistüri ile rostro-kaudal eksende orta hattan yaklaşık 3 cm insize edilerek kafatası üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldı. Bregma görünür hale getirildikten sonra iki adet paslanmaz çelik vida, EEG elektrodunu ve onu tutan akriliği kafatasına sabitlemek için

iki hemisfer üzerine birer tane olacak ve kortekse bası yapmayacak şekilde epidural olarak yerleştirildi. EEG elektrodunu (MS333/2A, P1 Technologies, Roanoke, VA) yerleştirmek için kraniyum üzerinde aşağıda belirtilen koordinatlara mikromotor yardımı ile delikler açıldı. Tripolar EEG elektrodunun uçları bu alanlara epidural olarak yerleştirildikten sonra akrilik ile kraniyum üzerine sabitlendi. Tripolar EEG elektrodunun aktif elektrot uçlarından bir tanesi sol frontal korteks üzerine Bregma'ya göre AP +2.0 mm ve L 3.5 mm, ikinci aktif elektrot sol paryetal korteks üzerine Bregma'ya göre AP -6.0 mm ve L 4.0 mm ve referans elektrot ise Lambda'nın 2 mm posteriyoruna serebellum üzerine orta hatta yerleştirildi (307). Tripolar EEG elektrot uçları epidural olarak yerleştirildikten sonra akrilik ile kraniyuma sabitlendi. Elektrotlar akrilik ile sabitlendikten sonra insizyon bölgeleri %10 iyot çözeltisi ile temizlenerek hayvanlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi (308-310). Status epileptikus modeli ve EEG kaydı başlatılmadan önce hayvanların 7 gün boyunca iyileşmeleri beklendi.



Şekil 3.3: Deney hayvanlarına kalıcı EEG elektrodunun yerleştirilmesi

3.5. ELEKTROFİZYOLOJİK KAYIT İŞLEMLERİ

Hayvanların EEG kaydı 16 kanallı elektrofizyolojik veri kazanım ünitesi (PowerLab 16/35, AD Instruments, Sydney, Australia) kullanılarak gerçekleştirildi. Pleksiglas gözlem kafesine yerleştirilen hayvanların kafasındaki sabit EEG elektrotuna EEG kablosu bağlanarak hayvanların 30 dk ortam ve kablolara alışmaları sağlandı. Sonrasında sıçanlar serbest hareket ederken EEG kablosunun bağlandığı preamplikatör (ML136 Animal BioAmp, AD Instruments, Sydney, Australia) yardımıyla güçlendirilen EEG sinyalleri PowerLab veri kazanım ünitesi aracılığı ile kaydedildi. LabChart 8 Pro (AD Instruments, Sydney, Australia)

yazılımının video-EEG monitorizasyon özelliği kullanılarak bilgisayara bağlı yüksek çözünürlüklü kamera ile alınan video görüntüsünün EEG ile senkronizasyonu sağlandı. Bu sayede hayvanların nöbete ilişkin motor davranışlarını analiz sırasında video görüntüleri aracılığı ile takip etme ve EEG kaydı ile senkronize etme imkânı elde edildi. EEG sinyalleri cihazın donanımsal filtreleri sonrası 0.1-100 Hz aralığında dijital olarak filtrelendi ve 1024 Hz örneklem hızında kaydedildi. Ayrıca 50 Hz şebeke gürültüsü için ayrı bir filtre kullanıldı. Kayıtlar 09:00-16:00 saatleri arasında yapıldı (Şekil 3.4.).

Video-EEG monitörizasyonu status epileptikustan önce 30 dk bazal aktivite kaydı alınacak şekilde başlatılarak ilaç uygulamasından 3 saat sonra tamamlandı. Bu sayede toplam 4 saatlık kayıt alındı. Analiz aşamasında EEG traselerinden epileptik parametrelere ilişkin rakamsal verilerin elde edilmesinde LabChart yazılımı ve modülleri kullanıldı. Akut deneysel çalışma döneminde yapılan 4 saatlik video-EEG kayıtları kullanılarak nöbet başlangıç latensi, ilaçların etkinlik latensi, spike frekansı ve ortalama spike amplitüdü rakamsal verilere dönüştürüldü. Kronik dönemi kapsayan 2 haftalık kayıt döneminde ise spike frekansı ve ortalama spike amplitüdü tespit edildi.

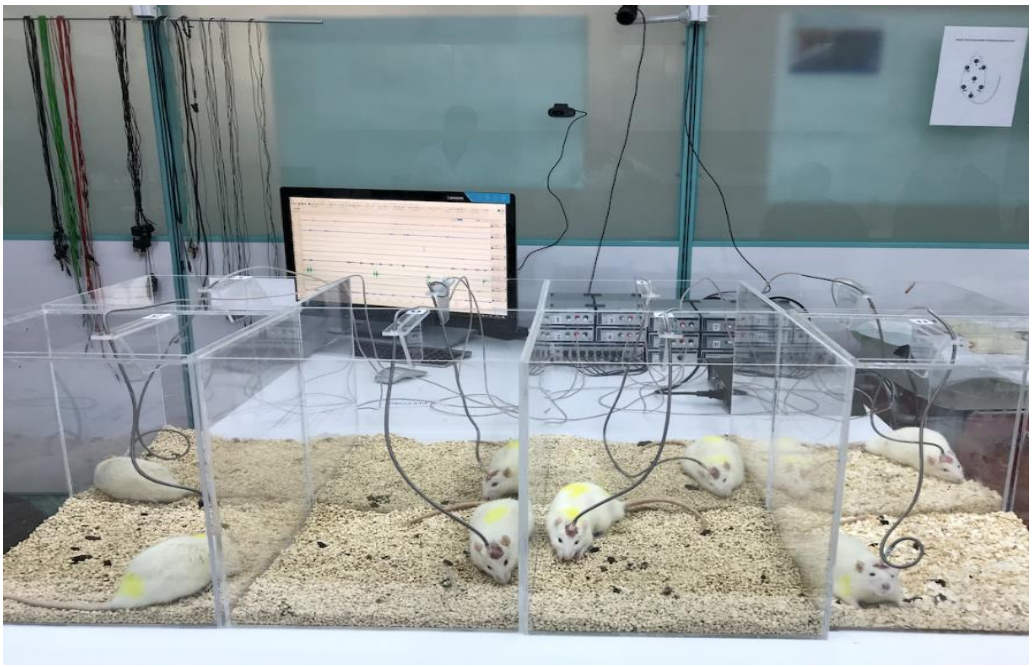
3.6. DAVRANIŞ TESTLERİ

Davranış deneyleri nöbetlere ilişkin Racine skorlaması, motor davranış testleri ve bilişsel performans testlerini kapsamaktadır. Motor davranış ve bilişsel performans testleri status epileptikusa bağlı nöronal hasar ve erken politerapiye bağlı ilaç yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Motor davranışların ölçülmesi kapsamında open field testi lokomotor etkinliğin belirlenmesi için, rotarod testi ise zorlu motor aktiviteyi tespit etmek için kullanılmıştır. Öğrenme ve hafızanın incelenmesinde kullanılan radyal arm maze testi spasyal (uzamsal-mekansal) hafızanın belirlenmesi için, pasif sakınma testi ise korkuyla bağlantılı hafızanın kontrolü amacıyla tercih edilmiştir.

3.6.1. Nöbetlere İlişkin Racine Skorlaması

Hayvanda ortaya çıkacak epileptik nöbetler elektrofizyolojik incelemenin yanısıra kas kasılmaları ve hareket değişiklikleri ile karakterize davranışsal parametrelere göre de değerlendirildi. Nöbetlere ilişkin davranışsal skorlamada değiştirilmiş Racine ölçeği kullanıldı (311). Racine skorlama ölçeği 0-5 arası evrelerden

oluşmaktadır. Değiştirilmiş Racine ölçeğine göre "skor 0" herhangi bir tespit edilebilir motor yansıması olmayan elektrografik nöbeti; "skor 1" ağız ve yüz klonusu ve başın sallanmasını; "skor 2" bir ön ayağın klonik sarsısını; "skor 3" bilateral ön ayak klonusunu; "skor 4" ön ayak klonusu ve şahlanmayı ve "skor 5" ön ayak klonusu ile birlikte şahlanma ve düşmeyi tanımlamaktadır. Skorlama işlemi deney sırasında yapıldı ve video-EEG üzerinden deney sonrasında kontrol edildi.



Şekil 3.4: Deney hayvanlarından 8 kanallı video-EEG kaydına ilişkin bir çalışma kesiti

3.6.2. Open Field Testi

Open field (açık alan) test düzeneği 100 x 100 cm boyutlarında ve 35 cm yüksekliğinde, gri renkli, pleksiglas malzemeden yapılmış kare şeklinde bir alandan oluşmaktadır. Deney hayvanlarının lokomotor etkinliklerinin gözlemlenebileceği bir test düzeneğidir. Deneyler saat 9:00-16:00 aralığında loş ışık (40 lüks) koşulları altında gerçekleştirildi. Hayvanların davranışları test düzeneğinin tavanına yerleştirilen bilgisayara bağlı bir video kamera ile izlendi ve kaydedildi. Test düzeneği kamera yardımı ile nesne takip yazılımı (ANY-Maze Video Tracking System, Stoelting Europe, Dublin, Ireland) kullanılarak yazılım üzerinden 16 eşit kareye bölünerek deney sırasında takip edildi. Her bir sıçanın davranışları open field test düzeneğine daha önce belirlenen

bir köşeden bırakıldıktan sonra 5 dk süre boyunca bilgisayara bağlı video kamera ile kaydedildi. Her test sonrası hayvanın kokusu ve zemindeki defekasyon-ürinasyon kalıntılarını uzaklaştırmak için tüm düzenek %30'luk etil alkolle silinerek temizlendi. Diğer taraftan testleri yürütürken ses, parfüm kokusu vb. hayvan davranışını etkileyebilecek faktörlere azami düzeyde özen gösterildi (312-315).

Deney sonrasında yine ANY-maze yazılımı kullanılarak hayvanın sergilediği lokomotor davranışlar rakamsal verilere dönüştürüldü. Open field düzeneğindeki hayvanların davranış parametreleri tamamen ANY-Maze yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Elde edilen davranışlardan kat edilen toplam mesafe lokomotor aktivitenin bir ölçüsü olarak değerlendirildi. Merkezi alana giriş sayısı ve bu alan içinde geçirilen zaman ise anksiyete davranışına ilişkin bir gösterge olarak kabul edildi. Bunların dışında hayvanların donma süresi, şahlanma ve defekasyon sayıları da tespit edildi.

3.6.3. Rotarod Testi

Rotarod test düzeneği, hayvanların üzerinde durarak yürüyebilecekleri, kendi etrafında belirli hızlarda dönen ve 4 ayrı bölüme ayrılmış bir yatay silindirik platformdan oluşmaktadır. Düzenek aynı anda 4 hayvanın testine imkân verecek şekilde tasarlanmıştır (47750 Rota-Rod NG, Ugo Basile, Italy). Rotarod testi iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada 1 dk süre ile 5 RPM hız uygulanarak platform üzerindeki sıçanların rotarod düzeneğine alışma ve adaptasyonu sağlandı. Bu işlem 10 dakika arayla 3 kez tekrarlandı. İkinci aşamada, 5 RPM hızla hareket eden rotarod düzeneği üzerine sıçanlar yerleştirildikten sonra hız 40 RPM'e çıkarılarak sıçanların, kendi etrafında dönen silindirik platformdan zemine düşmesine kadar geçen süre tespit edildi. Sıçanın düşme zamanı (latens) zemindeki sensor tarafından algılanarak cihazın kontrol ünitesince kaydedilmektedir. Zemine düşmeyen ve platformda kalmaya devam eden sıçanlar için en fazla 300 sn beklendikten sonra işlem sonlandırıldı ve latens 300 sn olarak kaydedildi. Bu işlem, 15 dk ara ile 3 kez tekrarlandı. Her test sonrası hayvanın kokusu, zemin kayganlığı ve kirli yüzey gibi etkileri ortadan kaldırmak için platform %30'luk etil alkolle silinerek temizlendi. Testleri yürütülürken ses, parfüm kokusu vb. hayvan davranışını etkileyebilecek faktörlere özen gösterildi (315).

3.6.4. Radyal Arm Maze Testi

Radyal arm maze test düzeneği spasyal (mekânsal) öğrenme ve hafıza sürecinin değerlendirilmesinde kullanılan sekiz kollu ışınsal bir test düzeneğinden oluşmaktadır. Deney habitüasyon dönemi, öğrenme dönemi ve test dönemi olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Habitüasyon aşamasını kapsayan ilk gün sıçanlar 10 dk süreyle test düzeneğine bırakılarak alışmaları sağlanmıştır. Bu aşamanın ardından sıçanlarda su kısıtlaması olmaksızın yem kısıtlaması uygulanarak ertesi gün öğrenme aşamasına geçilmiştir. Öğrenme aşamasında yaklaşık 24 saat aç bırakılan sıçan sekiz koldan önceden belirlenen sadece birisinin son bölümüne yem yerleştirilmiş ve diğer kolların sürgülü kapakları kapatılmış olan test düzeneğinin orta bölümüne yerleştirildikten sonra 10 dakika süreyle yem bulunan kola serbestçe giriş çıkış yapmasına ve beslenmesine izin verildi. 24 saat sonrasında test aşamasına geçildi. Test aşamasında tüm kollara erişim serbest olacak şekilde sıçan düzeneğe orta bölgeden bırakıldı. Bir gün önceki deneme aşamasında yem bulunan kolu bulma latensi, bu süre içerisinde yaptığı hatalı kola giriş sayıları ve katedilen toplam mesafe tespit edildi. Her test sonrası bir önceki hayvanın kokusu, zemindeki defekasyon ve ürinasyon kalıntılarını uzaklaştırmak için tüm düzenek %30'luk etil alkolle silinerek temizlendi. Testler yürütülürken ses, parfüm kokusu vb. hayvan davranışını etkileyebilecek faktörlere azami düzeyde özen gösterildi (312,315).

Hayvanların bu test düzeneğine bırakılması ve geri alınması dışındaki tüm davranış parametrelerinin kayıt ve analizinde nesne takip yazılımı (ANY-Maze Video Tracking System, Stoelting Europe, Dublin, Ireland) kullanıldı.

3.6.5. Pasif Sakınma Testi

Pasif sakınma düzeneği (40552 Passive Avoidance - Step Through, Ugo Basile, Italy) korkuya dayalı hafızayı incelemeye yarayan bir davranış test cihazıdır. Cihaz beraberindeki bir bilgisayarda yer alan yazılım (40500-001 Controller with Touch Screen and 8-pole Scrambling ShockerTest, Ugo Basile, Italy) yardımı ile programlanabilmekte ve test aşamalarının tamamını otomatik olarak gerçekleştirmektedir. Düzenek sürgülü bir kapı ile birbirinden ayrılan aydınlık ve karanlık bölümlerden oluşmaktadır. Aydınlık bölüm ışığı geçiren şeffaf bir malzemeden yapılmış olup zemin yukarıya yerleştirilmiş bir ışık kaynağı ile aydınlatılmaktadır. Karanlık bölümde zeminden 2 cm yüksekte, 1 cm aralıklarla yerleştirilmiş, 3 mm

çapında paslanmaz çelikten yapılmış bir ızgara bulunmaktadır. Bu ızgarayla bağlantılı olan ve kontrol ünitesi olarak kullanılan bilgisayar ile bütünleşik haldeki stimülatörden yazılım aracılığı ile hayvanlara ayaklarından belirlenen şiddet ve sürelerde akım verilebilmektedir.

Test iki günlük bir uygulama dönemini kapsamaktadır. Birinci gün yapılan öğrenme denemesinde (training test) sıçan düzeneğin aydınlık bölümüne yerleştirildikten 20 saniye sonra iki bölümü ayıran sürgülü kapak otomatik olarak açılmaktadır. Sıçan karanlık bölüme tamamen geçtiğinde sürgülü kapak otomatik olarak kapanmakta ve 3 sn süreyle hayvanın ayaklarına stimülatör vasıtasıyla 0.5 mA elektrik akım uygulanmaktadır. Öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapılan test aşamasında (retention test) tekrar aydınlık bölüme yerleştirilen sıçanlar 20 sn sonra açılan kapı sonrası 300 sn boyunca gözlenmektedir. Bu testte sıçanın karanlık bölüme geçiş zamanı sakınma latensi olarak kaydedilmektedir. Her işlem sonrası bir önceki hayvanın kokusu ile zemindeki defekasyon-ürinasyon kalıntılarını uzaklaştırmak için tüm düzenek %30'luk etil alkolle silinerek temizlendi. Testleri yürütülürken ses, parfüm kokusu vb. hayvan davranışını etkileyebilecek faktörlere azami düzeyde özen gösterildi (315). Hayvanın kafese konulması ve geri alınması dışındaki tüm test süreçler kontrol ünitesindeki yazılım üzerinden programlanarak veriler otomatik olarak kaydedildi (40550-010 Software for Passive Avoidance Test, Ugo Basile, Italy).

3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Status epileptikusa ilişkin EEG kaydı, nöbet skorlaması ve davranış testlerinden elde edilen ve ilgili yöntem bölümlerinde bahsedilen yazılımlar ile rakamsal değerlere dönüştürülen veriler istatistiksel açıdan SPSS v22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz yapılırken verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile belirlendi. Veriler normal dağılıma uymadıkları için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Vallis varyans analizi sonrası Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edildi. İstatiksel analiz sonucunda elde edilen $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney hayvanlarına kalıcı elektrod yerleştirildikten 7 gün sonra status epileptikus modeli oluşturuldu ve video-EEG kaydı yapıldı. Video-EEG kayıtlarının analizleri yapılarak; akut döneme ait (1.gün) nöbet başlangıç latensi, spike frekansı, spike amplitidü, ilaç etkinlik latensi, mortalite oranlarına ilişkin veriler elde edildi. Ayrıca kronik döneme (48. saat) ilişkin spike frekans ve spike amplitüd verileri rakamsal değerlere dönüştürüldü. Bazı deney gruplarında statusa bağlı hayvan kaybı veya elektrod kaybı nedeni ile 7. ve 14. gün EEG verilerine ilişkin istatistiksel analiz yapılamamıştır. Elektrofizyolojik kayıtlar tamamlandıktan sonra davranış testleri uygulandı. Davranış testlerinden hayvanların lokomotor aktivetelerine, anksiyete durumlarına ve öğrenme hafıza yeteneklerine ait veriler elde edildi.

4.1. NÖBET BAŞLANGIÇ LATENSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

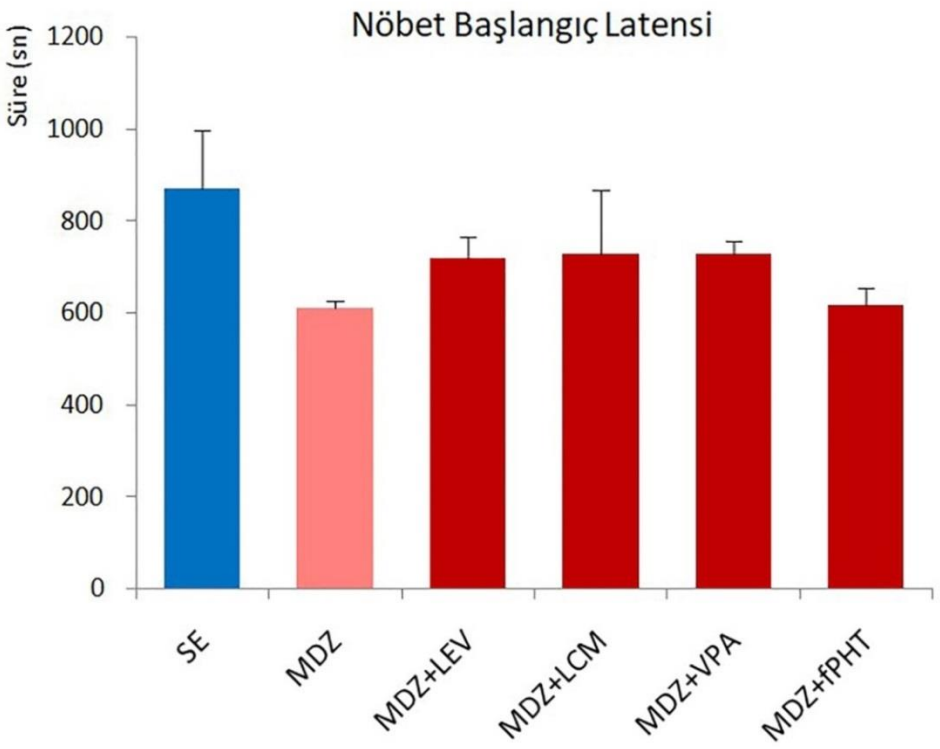
4.1.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Nöbet Başlangıç Latenslerinin Karşılaştırılması

Pilokarpin enjeksiyonundan sonra status epileptikusa ilişkin nöbet paterninin başlaması için geçen zaman nöbet başlangıç latensi olarak tanımlanmıştır. Nöbet başlangıç latensinin belirlenmesinde Racine skorlaması için kullanılan davranışsal nöbet parametrelerinden ve elektrofizyolojik kayıtlardan faydalanılmıştır. Status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında nöbet başlangıç latensi ortalaması (±SEM) sırası ile 872±127, 612±15, 721±45, 730±138, 729±27 ve 619±37 sn olarak tespit edilmiştir. Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında MDZ ve MDZ kombinasyonlarına ilişkin nöbet başlangıç latenslerinin istatistiksel açıdan farklı olmadığı saptanmıştır (Şekil 4.1).

4.1.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Nöbet Başlangıç Latenslerinin Karşılaştırılması

Nöbet başlangıç latensinin belirlenmesinde Racine skorlaması için kullanılan davranışsal nöbet parametrelerinden ve elektrofizyolojik kayıtlardan faydalanılmıştır. Status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarındanöbet başlangıç latensi ortalaması (±SEM) sırası ile 872±127, 633±37,

618±48, 618±21, 647±87 ve 733±77 sn olarak tespit edilmiştir. Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ ve CLZ kombinasyonlarına ilişkin nöbet başlangıç latenslerinin istatistiksel açıdan farklı olmadığı saptanmıştır (Şekil 4.2).

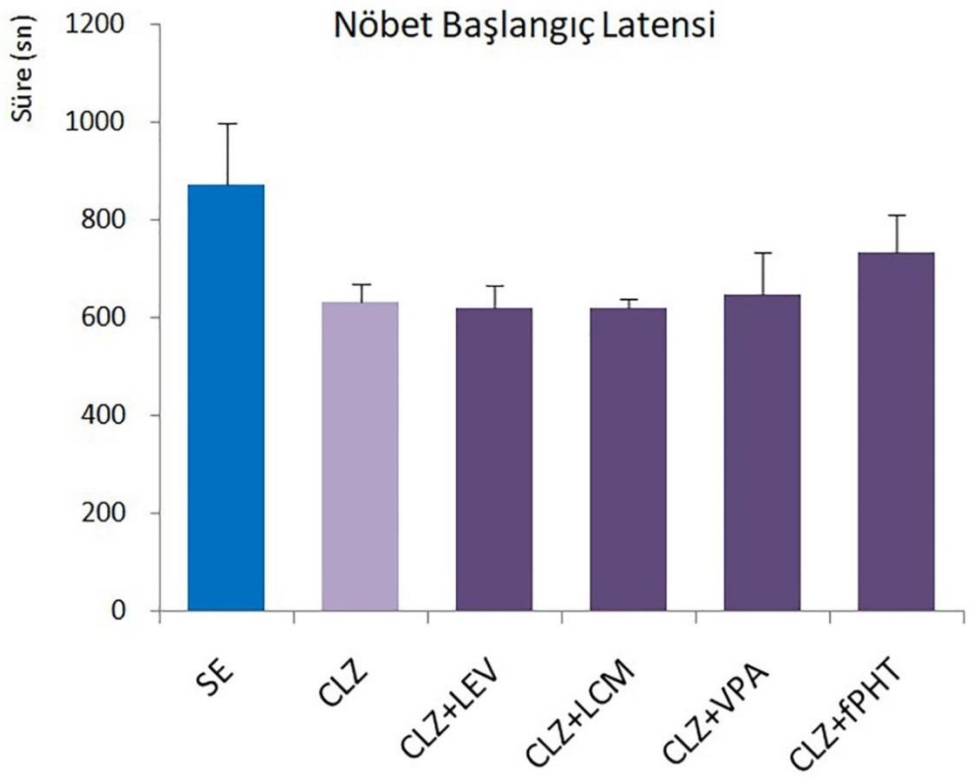


Şekil 4.1: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının nöbet başlangıç latensine etkisi

4.2. EPİLEPTİFORM AKTİVİTELERİN SPİKE FREKANS VE AMPLİTÜDLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. İlk Gün Spike Frekans ve Amplitüdleri

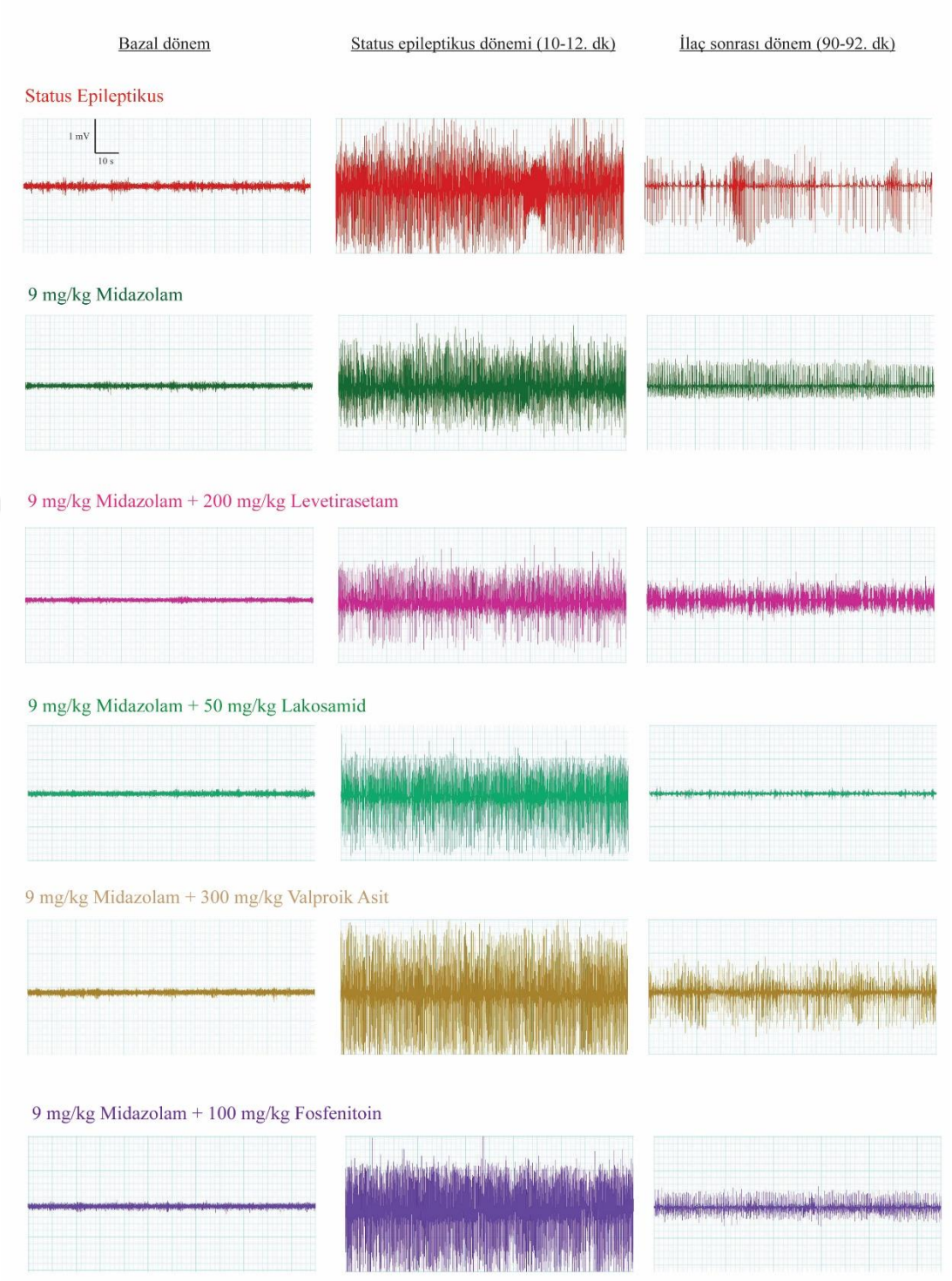
İlk gün spike frekans ve amplitüdlerine ilişkin veriler, status epileptikus başladıkdan sonraki akut döneme ilişkin epileptiform aktivite parametrelerini kapsamaktadır. Bu değerlendirme kapsamında status epileptikusun 30. dakikası (enjeksiyon öncesi), ilaçların enjeksiyon zamanı (enjeksiyon) ve ilaç enjeksiyonu sonrasındaki 120 dakikalık döneme ilişkin veriler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.



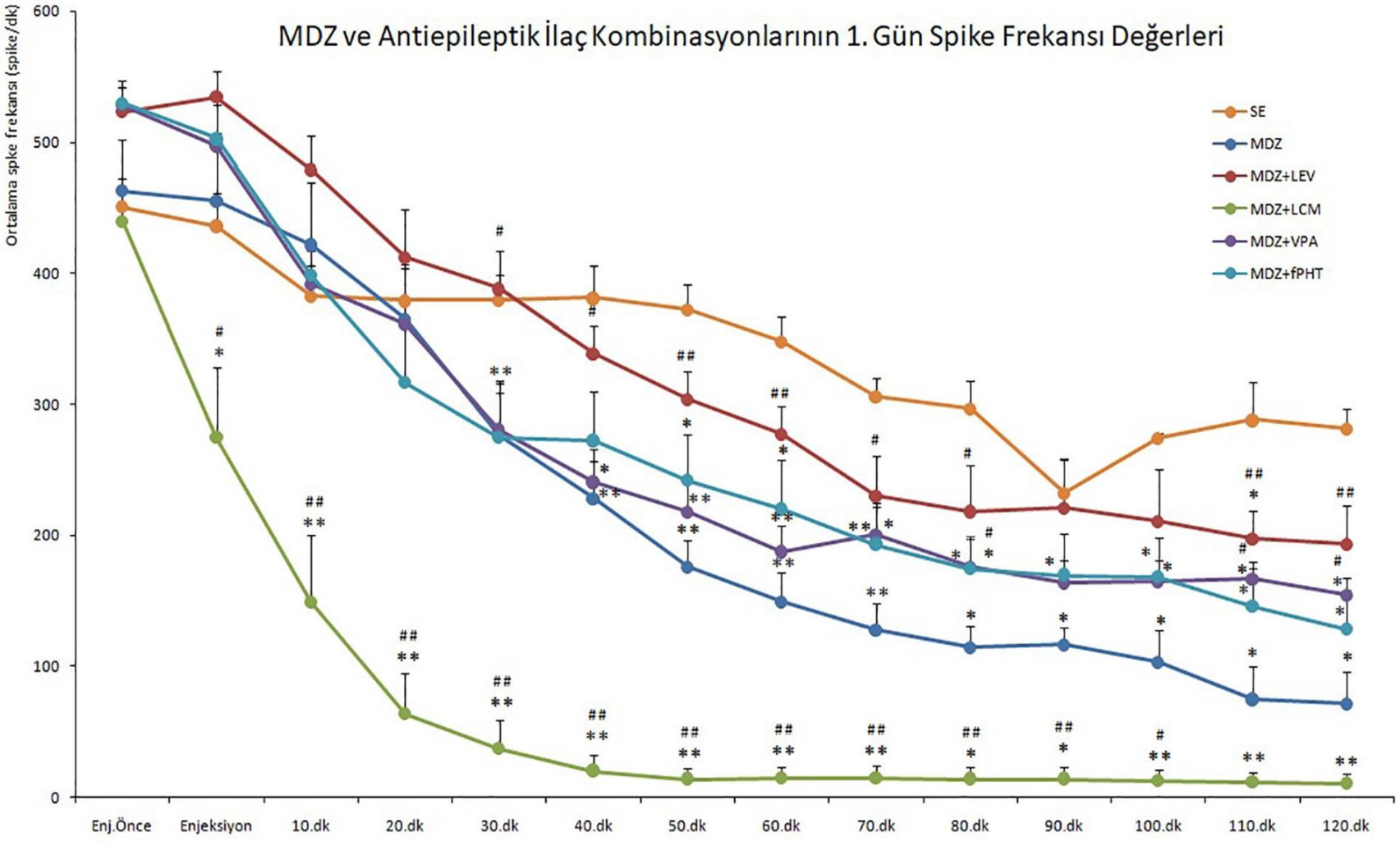
Şekil 4.2: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının nöbet başlangıç latensine etkisi

4.2.1.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının ilk gün spike frekans ve amplitüdleri:

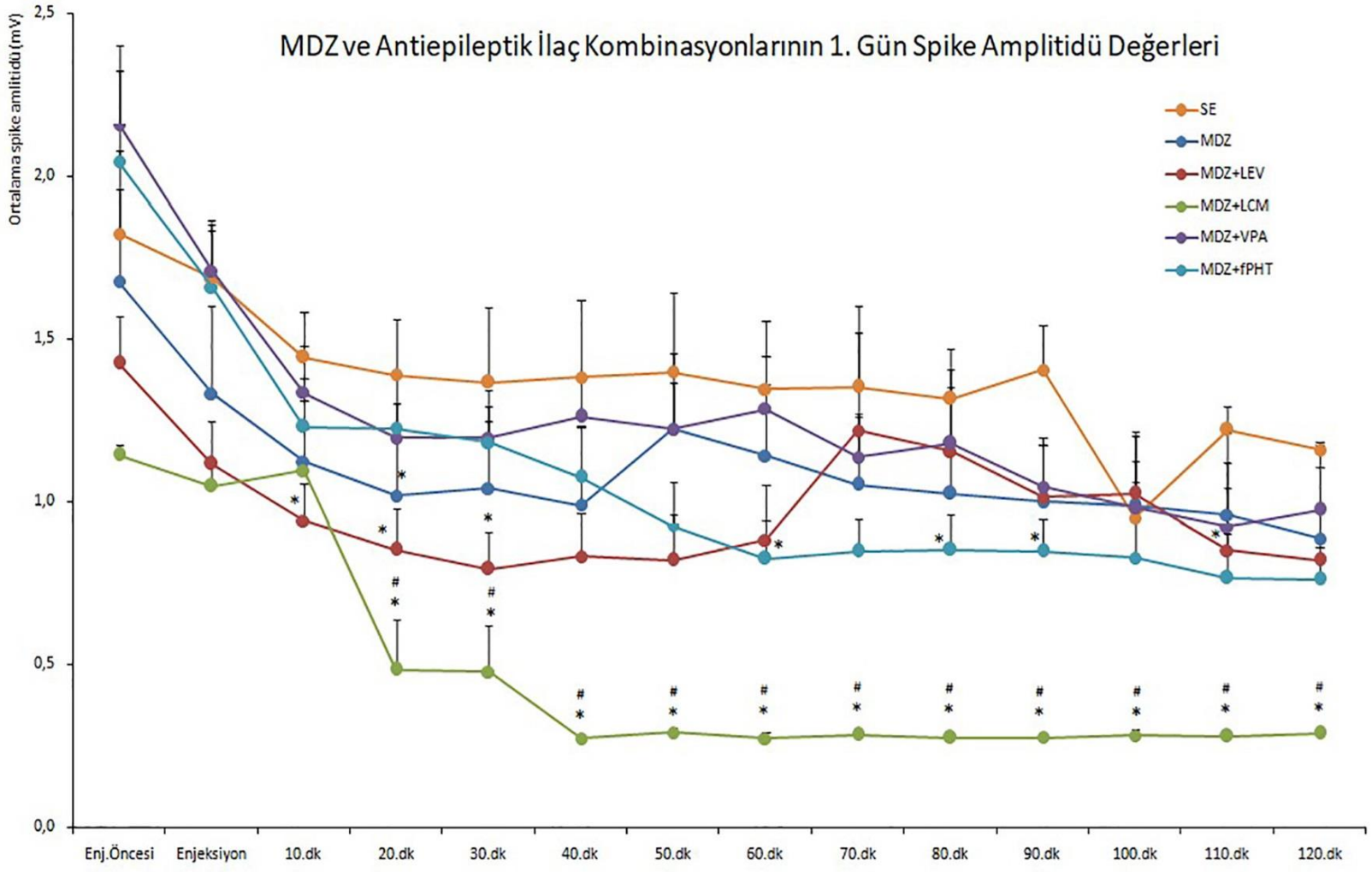
MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarından elde edilen EEG trase örnekleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Her bir gruba ilişkin bazal EEG kaydı, status epileptikusun 10-12. dakikası ve ilaç enjeksiyonundan sonraki 90-92. dakikalarındaki EEG kayıtlarına ilişkin üç ayrı dönemi yansıtan EEG trase örnekleri sunulmuştur. Status epileptikusun 30. dakikasındaki ortalama (±SEM) spike frekansı değerlerinin status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, ve MDZ+fPHT gruplarında sırası ile 451±22, 463±39, 523±8, 440±13, 528±14 ve 530±17 spike/dakika olduğu tespit edildi. İlaçların uygulanması öncesinde MDZ ve kombinasyon gruplarındaki ortalama spike frekansı değerlerinin istatistiksel açıdan status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı.



Şekil 4.3: Midazolam ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarına ait EEG trase örnekleri (Bazal dönem trase örnekleri pilokarpin ile status epileptikus başlatılmadan 5 dakika öncesini göstermektedir. Status epileptikus dönemine ilişkin trase örnekleri pilokarpin enjeksiyonu ile nöbetler başlatıldıktan sonraki 10-12. dakika aralığından elde edilen kesitlere ilişkindir. İlaç sonrası dönem MDZ veya kombinasyonları uygulandıktan sonraki 90-92. dakika aralığına ilişkin EEG traseleridir)



Şekil 4.4: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1.gün spike frekansına etkisi
(SE grubuna göre * p<0,05; ** p<0,01; MDZ grubuna göre # p<0,05; # # p<0,01)



Şekil 4.5: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike amplitüdüne etkisi
(SE grubuna göre * $p<0,05$; MDZ grubuna göre # $p<0,05$)

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ grubunun spike frekansının MDZ enjeksiyonundan sonraki 30. dakikadan itibaren video-EEG kayıt süresi sonuna kadar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (30-70.dk $p<0,01$; 80-120.dk $p<0,05$). MDZ+LEV grubunun birinci gün spike frekansları status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, sadece MDZ ve LEV kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 110. dakikada istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). MDZ+LCM grubunda spike frekansının status epileptikus grubuna göre ilaçların enjeksiyonundan başlamak üzere video-EEG kayıt süresinin sonu olan 120. dakikaya kadar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (enjeksiyon anı ve 80. dk $p<0,05$; 10-70 ve 90-120. dk $p<0,01$). MDZ+VPA grubunun birinci gün spike frekansları, status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ ve VPA kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 40. dakikadan video-EEG kayıt süresi sonuna kadar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (40, 70-120. dk $p<0,05$; 50, 60. dk $p<0,01$). MDZ+fPHT grubunun birinci gün spike frekansları status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ ve VPA kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 50-80. dakikalar ve 100-120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (50, 60, 80, 100-120. dk $p<0,05$; 70. dk $p<0,01$; Şekil 4.4)

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında MDZ ve MDZ ile antiepileptik ilaçların kombinasyonunun uygulanmasının epileptiform aktivitenin spike frekansını anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. Özellikle MDZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki etkiyi değerlendirebilmek için ilgili gruplar sadece MDZ uygulanan grupla da karşılaştırılmıştır.

MDZ veya MDZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulandıktan 60 dakika sonra status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 348±19, 150±22, 277±22, 14±9, 188±19 ve 220±37 spike/dakika olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 282±15, 150±22, 277±22, 14±9, 188±19 ve 220±37 spike/dakika olduğu saptanmıştır.

MDZ kombinasyon grupları MDZ grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ+LEV grubunda MDZ ve LEV kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 30-80, 110 ve 120. dakikasındaki spike frekanslarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit

edilmiştir (30, 40, 70, 80 $p<0,05$; 50, 60, 110, 120 $p<0,01$). MDZ+LCM grubunun spike frekansının MDZ ve LCM enjeksiyonundan itibaren video-EEG kaydının 100. dakikasına kadar anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (enjeksiyon anı ve 100. dk $p<0,05$; 10-90. dk $p<0,01$). MDZ ve VPA kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 80, 110 ve 120. dakikalarda spike frekansının MDZ grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). MDZ+fPHT grubunun ilk gün spike frekansları MDZ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 4.4).

Spike amplitüdü her 10 dakikalık zaman dilimlerinde, bir dakikalık epileptiform aktiviteye ilişkin olarak EEG'de pozitif (aşağı yönde) veya negatif (yukarı yönde) defleksiyonların ortalama spike yüksekliği olarak hesaplanmıştır. Status epileptikusun 30. dakikasındaki ortalama spike amplitüdü değerlerinin status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, ve MDZ+fPHT gruplarında sırası ile 1,9±0,3, 1,7±0,3, 1,4±0,1, 1,1±0,03, 2,2±0,2 ve 2,0±0,3±SEM mV/dk olduğu tespit edildi. İlaçların uygulanması öncesinde MDZ ve kombinasyon gruplarındaki ortalama spike amplitüdü değerlerinin istatistiksel açıdan status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı.

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ grubunun spike amplitüdünün MDZ enjeksiyonundan sonraki 20. dakikada anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0,05$). MDZ+LEV grubu ile status epileptikus grubunun spike amplitüdleri arasında yapılan karşılaştırmada, ilaç enjeksiyonundan sonraki 10-30. dakikalar arasında MDZ+LEV grubunun amplitüdünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). MDZ+LCM ile status epileptikus grupları arasında spike amplitüdleri karşılaştırıldığında, ilaç enjeksiyonundan sonraki 20. dakikadan itibaren MDZ+LCM grubunun spike amplitüdünde EEG kaydının sonuna kadar süren anlamlı bir azalmanın olduğu saptandı ($p<0,05$). Status epileptikus grubu ile MDZ+VPA grubunun spike amplitüdleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. MDZ+fPHT grubu ile status epileptikus grubunun spike amplitüdleri arasında yapılan karşılaştırmada, ilaç enjeksiyonundan sonraki 60, 80, 90. dakikalarda MDZ+fPHT grubunun amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma tespit edildi ($p<0,05$; Şekil 4.5).

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında MDZ ve MDZ ile antiepileptik ilaçların kombinasyonunun uygulanmasının epileptiform aktivitenin spike amplitidünü

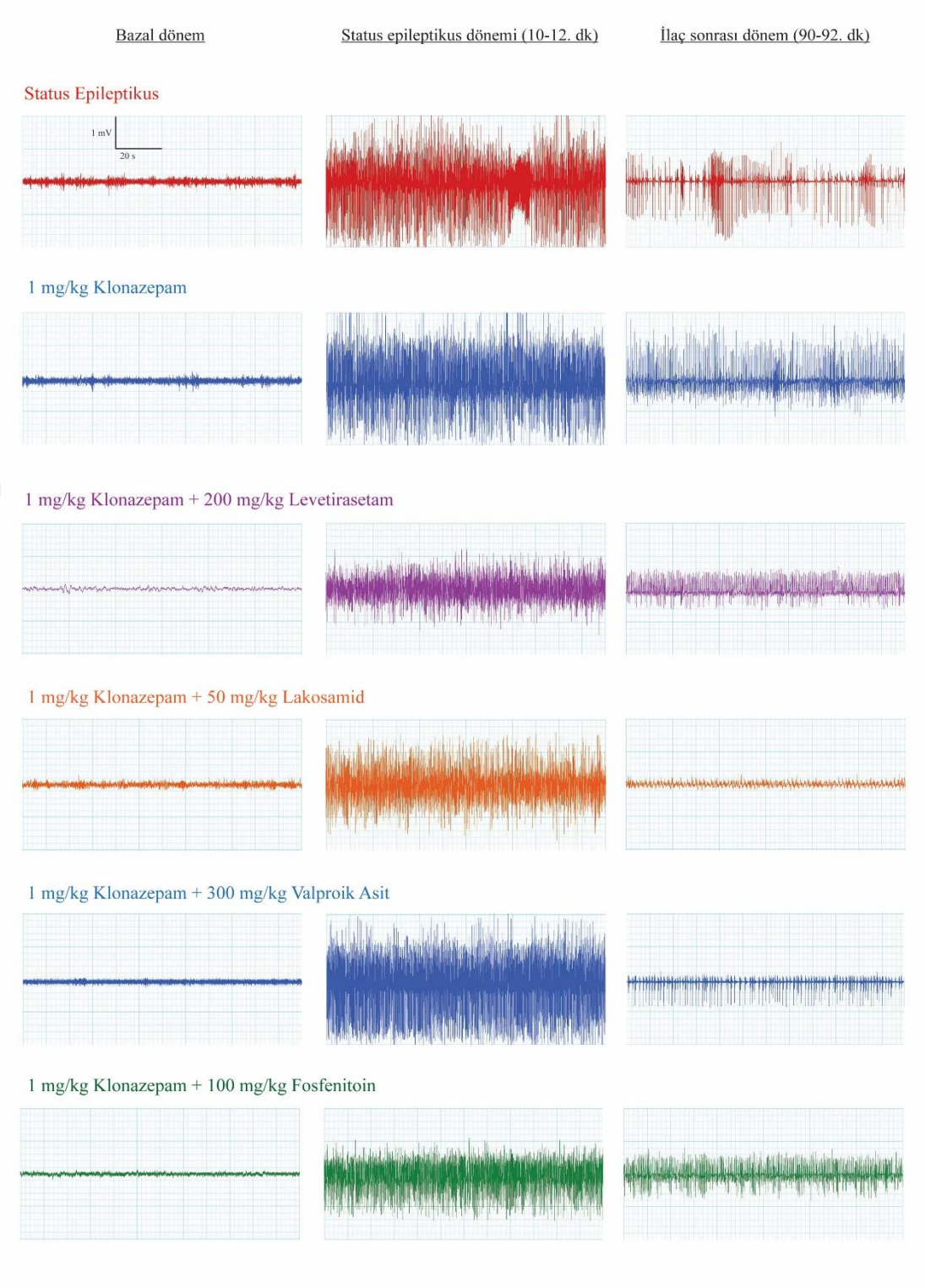
anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. Özellikle MDZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki etkiyi değerlendirebilmek için ilgili gruplar sadece MDZ uygulanan grupla da karşılaştırılmıştır.

MDZ veya MDZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulandıktan 60 dakika sonra status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitüdleri sırası ile 1.3±0,2, 1,1± 0,2, 0,9±0,2, 0,3±0,02, 1,3±0,2 ve 0,8±0,1 mV/dk olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise status epileptikus, MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitidünün sırası ile 1,2±0,03, 0,9±0,3, 1,2±0,5, 0,3±0,0, 1,0±0,1 ve 0,8±0,1 mV/dk olduğu saptanmıştır.

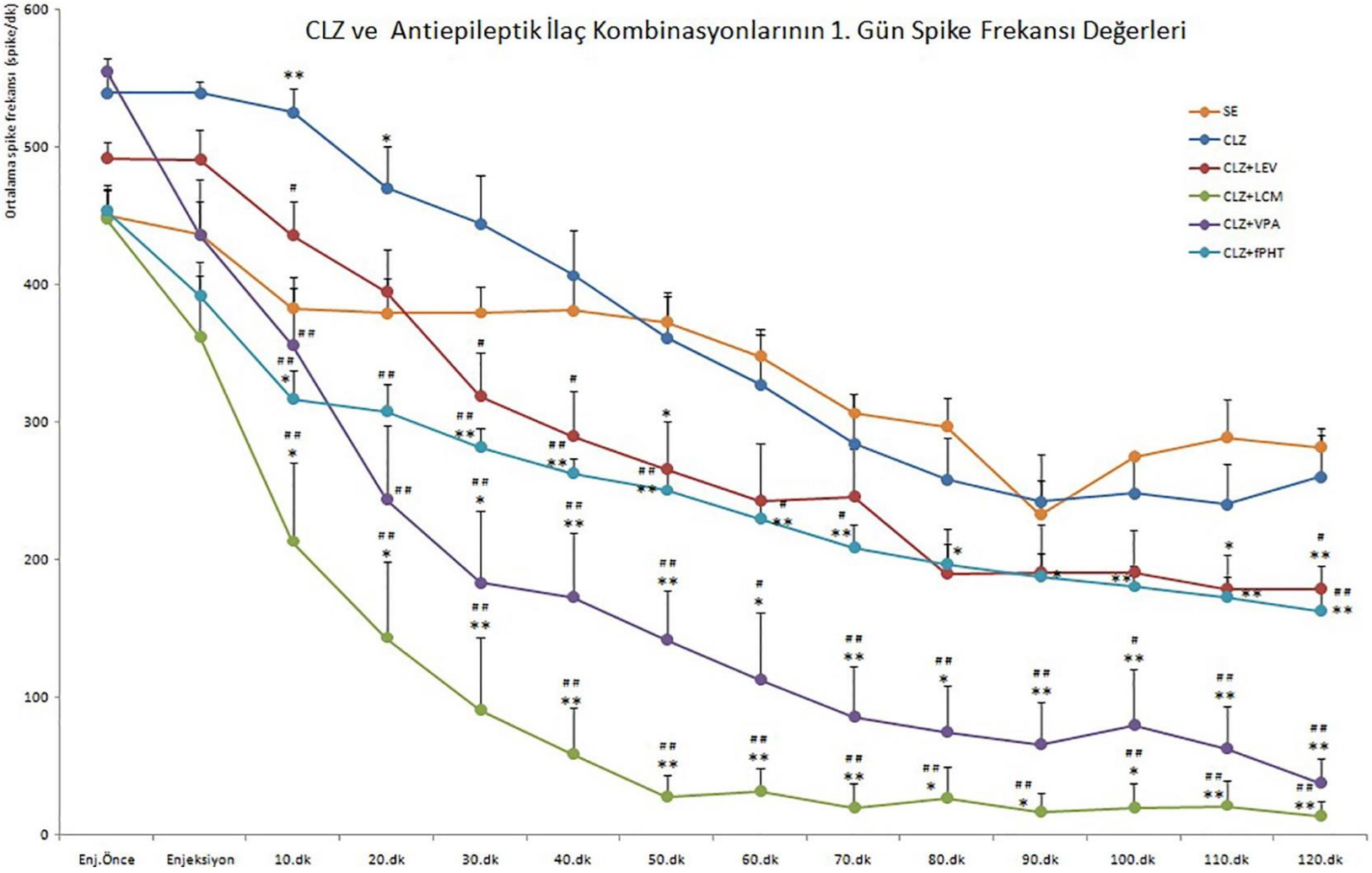
MDZ grubu ile MDZ+LCM grubunun spike amplitüdleri karşılaştırıldığında MDZ ve LCM enjeksiyonundan sonraki 20. dakikadan itibaren EEG kayıt süresinin sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$). MDZ+LEV, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarının ilk gün spike amplitüdleri MDZ grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Şekil 4.5).

4.2.1.2. CLZ ve kombinasyonlarının ilk gün spike frekans ve amplitüdleri:

CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarından elde edilen EEG trase örnekleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Her bir gruba ilişkin bazal EEG kaydı, status epileptikusun 10-12. dakikası ve ilaç enjeksiyonundan sonraki 90-92. dakikalarındaki EEG kayıtlarına ilişkin üç ayrı dönemi yansıtan EEG trase örnekleri sunulmuştur. Status epileptikusun 30. dakikasındaki ortalama spike frekansı değerlerinin status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM ve CLZ+fPHT gruplarında sırası ile 451±22, 539±12, 492±12, 448±22, 556±9 ve 454±14 ±SEM spike/dakika olduğu tespit edildi. İlaçların uygulanması öncesinde CLZ ve kombinasyon gruplarındaki ortalama spike frekansı değerlerinin istatistiksel açıdan status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı.



Şekil 4.6: Klonazepam ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarına ait EEG trase örnekleri (Bazal dönem trase örnekleri pilokarpin ile status epileptikus başlatılmadan 5 dakika öncesini göstermektedir. Status epileptikus dönemine ilişkin trase örnekleri pilokarpin enjeksiyonu ile nöbetler başlatıldıktan sonraki 10-12. dakika aralığından elde edilen kesitlere ilişkindir. İlaç sonrası dönem CLZ veya kombinasyonları uygulandıktan sonraki 90-92. dakika aralığına ilişkin EEG traseleridir)



Şekil 4.7: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1.gün spike frekansına etkisi
(SE grubuna göre * p<0,05; ** p<0,01; CLZ grubuna göre # p<0,05; # # p<0,01)

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ grubunun spike frekansının CLZ enjeksiyonundan sonraki 10 ve 20. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (10.dk $p<0,01$; 20.dk $p<0,05$). CLZ+LEV grubunun ilk gün spike frekansı status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ ve LEV kombinasyonunun enjeksiyonundan sonraki 50, 110 ve 120. dakikalarda spike frekansının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (50, 110. dk $p<0,05$; 120. dk $p<0,01$). Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LCM grubunun spike frekansının, CLZ ve LCM enjeksiyonundan başlamak üzere video-EEG kayıt süresinin sonu olan 120. dakikaya kadar anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (10, 20, 80-100. dk. $p<0,05$; 30-70, 110, 120. dk $p<0,01$). Spike frekansları karşılaştırıldığında status epileptikus grubuna göre CLZ+VPA grubunun spike frekansının, CLZ ve VPA enjeksiyonundan sonraki 30. dakikadan başlamak üzere video-EEG kayıt süresinin sonu olan 120. dakikaya kadar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (30, 60, 80. dk $p<0,05$; 40, 50, 70, 90-120. dk $p<0,01$). CLZ+fPHT grubunun ilk gün spike frekansları status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+fPHT grubunun spike frekansının CLZ ve VPA enjeksiyonundan sonraki 10. dakika ve 30-120. dakikaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (10, 80, 90. dk $p<0,05$; 30-70, 100-120. dk $p<0,001$; Şekil 4.7).

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ ve CLZ ile antiepileptik ilaçların kombinasyonunun uygulanmasının epileptiform aktivitenin spike frekansını anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. Özellikle CLZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki etkiyi değerlendirebilmek için ilgili gruplar sadece CLZ uygulanan grupla da karşılaştırılmıştır.

CLZ veya CLZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulandıktan 60 dakika sonra status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 348±19, 327±36, 243±41, 32±17, 113±49 ve 230±13 spike/dakika olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 282±15, 193±30, 179±16, 21±11, 63±18 ve 173±15 spike/dakika olduğu saptanmıştır.

CLZ kombinasyon grupları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ+LCM grubunun spike frekansının CLZ ve LCM enjeksiyonundan sonraki 10. dakikadan

kaydın sonu olan 120. dakikaya kadar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,01$). CLZ+VPA grubunun spike frekansı, CLZ grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ ve VPA enjeksiyonundan sonraki 10. dakikadan kayıt süresinin sonu olan 120. dakikaya kadar anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (60, 100. dk $p<0,05$; 10-50, 70-90, 110, 120. dk $p<0,01$). CLZ+fPHT grubunun ilk gün spike frekansları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında 10-50, 120. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (60, 70. dk. $p>0,05$; 10-50, 120. dk. $p<0,001$). CLZ grubu ile CLZ+LEV grubunun spike frekansları karşılaştırıldığında CLZ ve LEV enjeksiyonundan itibaren kayıt süresinin sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.7).

Spike amplitüdü her 10 dakikalık zaman dilimlerinde, bir dakikalık epileptiform aktiviteye ilişkin olarak EEG'de pozitif (aşağı yönde) veya negatif (yukarı yönde) defleksiyonların ortalama spike yüksekliği olarak hesaplanmıştır. Status epileptikusun 30. dakikasındaki ortalama (±SEM) spike amplitüdü değerlerinin status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, ve CLZ+fPHT gruplarında sırası ile 1,8±0,3, 1,9±0,2, 1,8±0,2, 1,4±0,19, 1,7±0,2 ve 2,0±0,2 mV/dk olduğu tespit edildi. İlaçların uygulanması öncesinde CLZ ve kombinasyon gruplarındaki ortalama spike amplitüdü değerlerinin istatistiksel açıdan status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı.

Status epileptikus grubu ile CLZ+LEV grubunun spike amplitüdleri arasında yapılan karşılaştırmada, ilaç enjeksiyonundan sonraki 10, 20 ve 50. dakikalarda CLZ+LEV grubunun amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$). CLZ+LCM ile status epileptikus gruplarının spike amplitüdleri karşılaştırıldığında, CLZ ve LCM enjeksiyonundan sonraki 10-110. dakikaları arasında CLZ+LCM grubunun spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (10, 30, 50-110.dk $p<0,05$; 20, 40. dk $p<0,01$). CLZ+VPA grubu ile status epileptikus grubunun spike amplitüdleri arasında yapılan karşılaştırmada, ilaç enjeksiyonundan sonraki 40, 60, 70, 90, 110 ve 120. dakikalarda CLZ+VPA grubunun amplitüdünün istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı görüldü ($p<0,05$). Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ ve CLZ+fPHT gruplarının spike amplitüdünde ilaç enjeksiyonundan itibaren kayıt süresinin sonuna kadar istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi (Şekil 4.8).

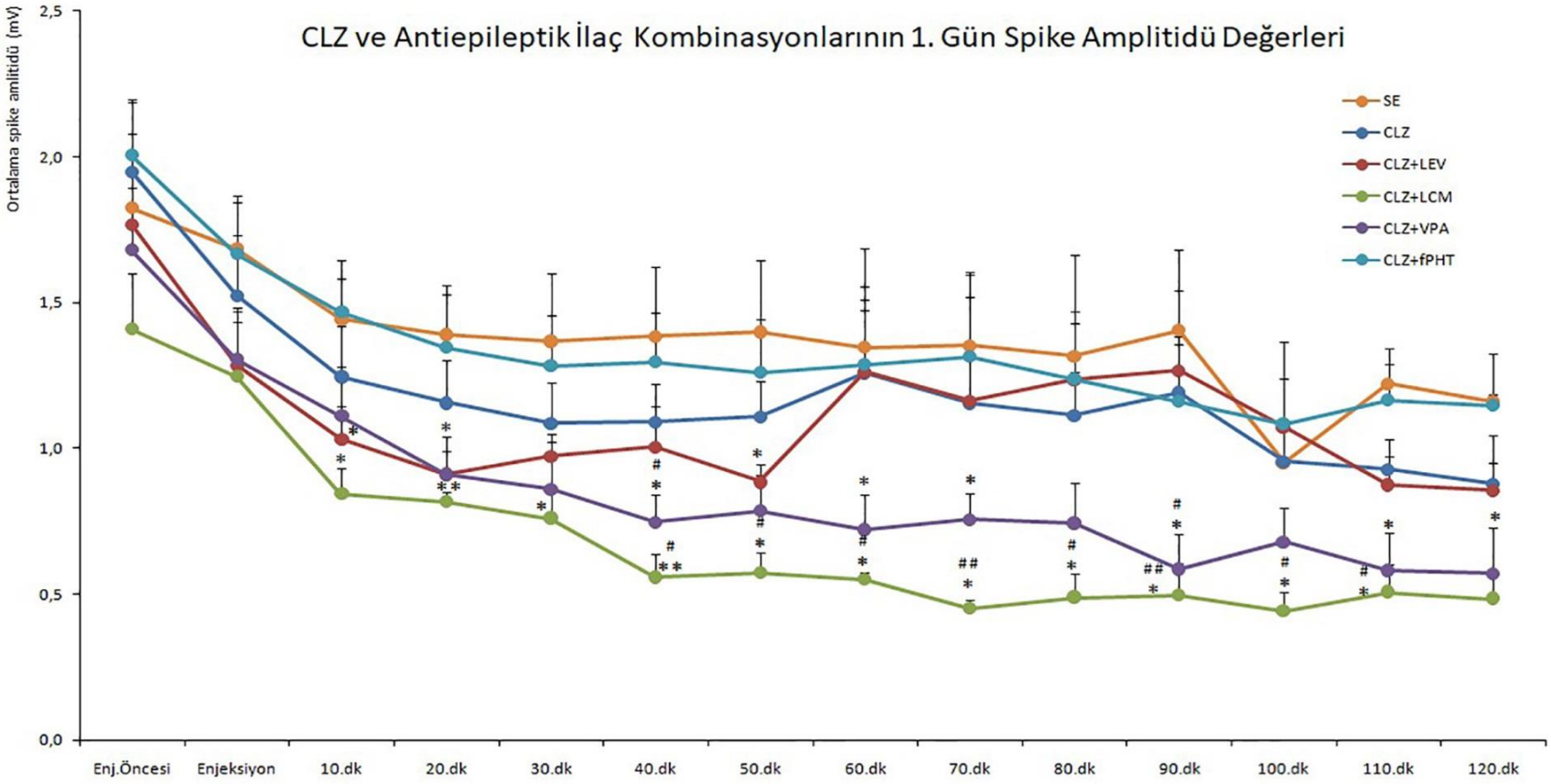
Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ ve CLZ ile antiepileptik ilaçların kombinasyonunun uygulanmasının epileptiform aktivitenin spike amplitidünü anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür. Özellikle CLZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki etkiyi değerlendirebilmek için ilgili gruplar sadece CLZ uygulanan grupla da karşılaştırılmıştır.

CLZ veya CLZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulandıktan 60 dakika sonra status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitüdleri sırası ile 1.3±0,2, 1,3±0,3, 1,3±0,4, 0,5±0,02, 0,7±0,1 ve 1,3±0,2 mV/dk olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise status epileptikus, CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitidünün sırası ile 1,2±0,02, 0,9±0,2, 0,9±0,1, 0,3±0,1 0,6±0,2 ve 1,1±0,2 mV/dk olduğu saptanmıştır.

CLZ grubu ile CLZ+LCM grubunun spike amplitüdleri karşılaştırıldığında, CLZ ve LCM enjeksiyonundan sonraki 40-110. dakikalar arasında itibaren CLZ+LCM grubunun spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi (40-60, 80, 100, 110. dk $p<0,05$; 70, 90. dk $p<0,01$). CLZ+VPA grubu ile CLZ grubunun spike amplitüdleri karşılaştırıldığında, ilaç enjeksiyonundan sonraki 40. ve 90. dakikalarda CLZ+VPA grubunun amplitüdünün istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı görüldü ($p<0,05$). CLZ+LEV ve CLZ+fPHT gruplarının ilk gün spike amplitüdleri CLZ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Şekil 4.8).

4.2.2. 48. Saat Spike Frekans ve Amplitüdleri

Status epileptikus oluşturulduktan 48 saat sonra tüm gruplardan 120 dakika süre ile video-EEG kaydı alındı. Status epileptikusa ilişkin hayvanların tamamı 1. gün yapılan akut kayıt döneminde veya sonrasında öldüğü için 48. saatte bu gruba ilişkin bir veri kaydı yapılamamıştır. Bu nedenle MDZ veya CLZ ile birlikte uygulanan antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarından elde edilen spike frekans ve amplitüd verileri tek başına MDZ veya CLZ uygulanan gruplar ile karşılaştırılmıştır.



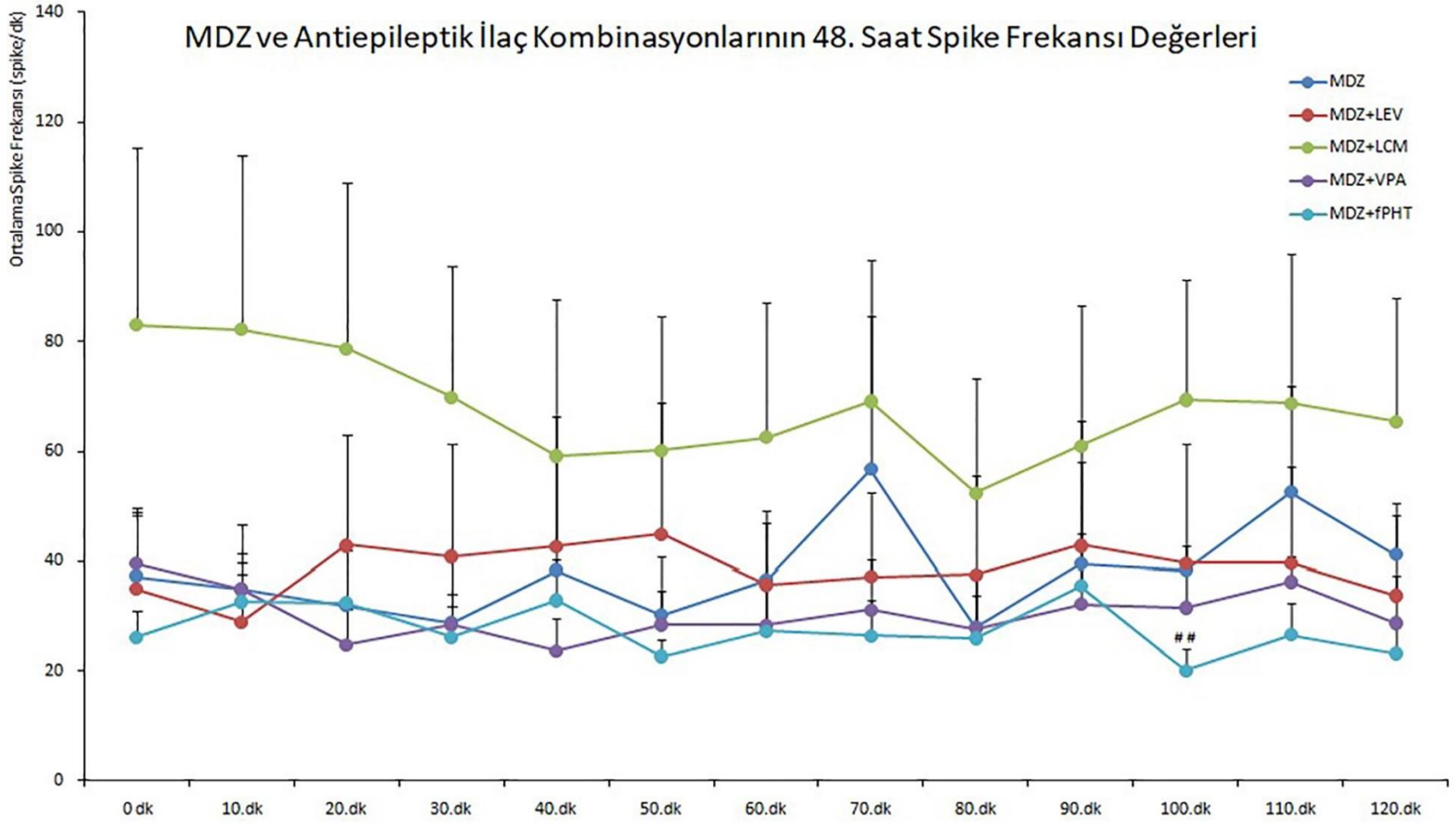
Şekil 4.8: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 1. gün spike amplitüdüne etkisi
(SE grubuna göre * p<0,05; ** p<0,01; CLZ grubuna göre # p<0,05; # # p<0,01)

4.2.2.1. MDZ ve kombinasyonlarının 48.saat spike frekans ve amplitüdleri: Deneysel çalışmanın 48. saat video-EEG kayıtları incelendiğinde 120 dakikalık kaydının 60. dakikasında MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 37±10, 36±13, 63±25, 28±7 ve 27±9 spike/dakika olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 41±7, 34±17, 65±23, 29±8 ve 23±6 spike/dakika olduğu saptanmıştır.

MDZ+LEV grubunun 48. saat spike frekansları MDZ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. MDZ+LCM grubunun 48. saat spike frekansları MDZ grubu ile karşılaştırıldığında video-EEG kaydının 100. dakikasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,01$) tespit edilirken diğer zaman dilimlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarına ilişkin 48. saat spike frekans değerleri MDZ grubundan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.9).

MDZ veya MDZ ile antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulanan MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında 48. saat video-EEG kaydının 60. dakikasındaki ortalama (±SEM) spike amplitüdleri sırası ile 0,5±0,03, 0,4±0,02, 0,4±0,04, 0,5±0,1 ve 0,5±0,1 mV/dk olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında ortalama spike amplitidünün sırası ile 0,5±0,1, 0,4±0,03, 0,4±0,1, 0,5±0,1 ve 0,5±0,1 (±SEM) mV/dk olduğu saptanmıştır.

Spike amplitüdleri MDZ grubu ile karşılaştırıldığında, MDZ+LEV grubunun spike amplitüdünde video-EEG kaydının 60. dakikasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$). MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarının 48. saat spike amplitüd değerleri MDZ grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.10).

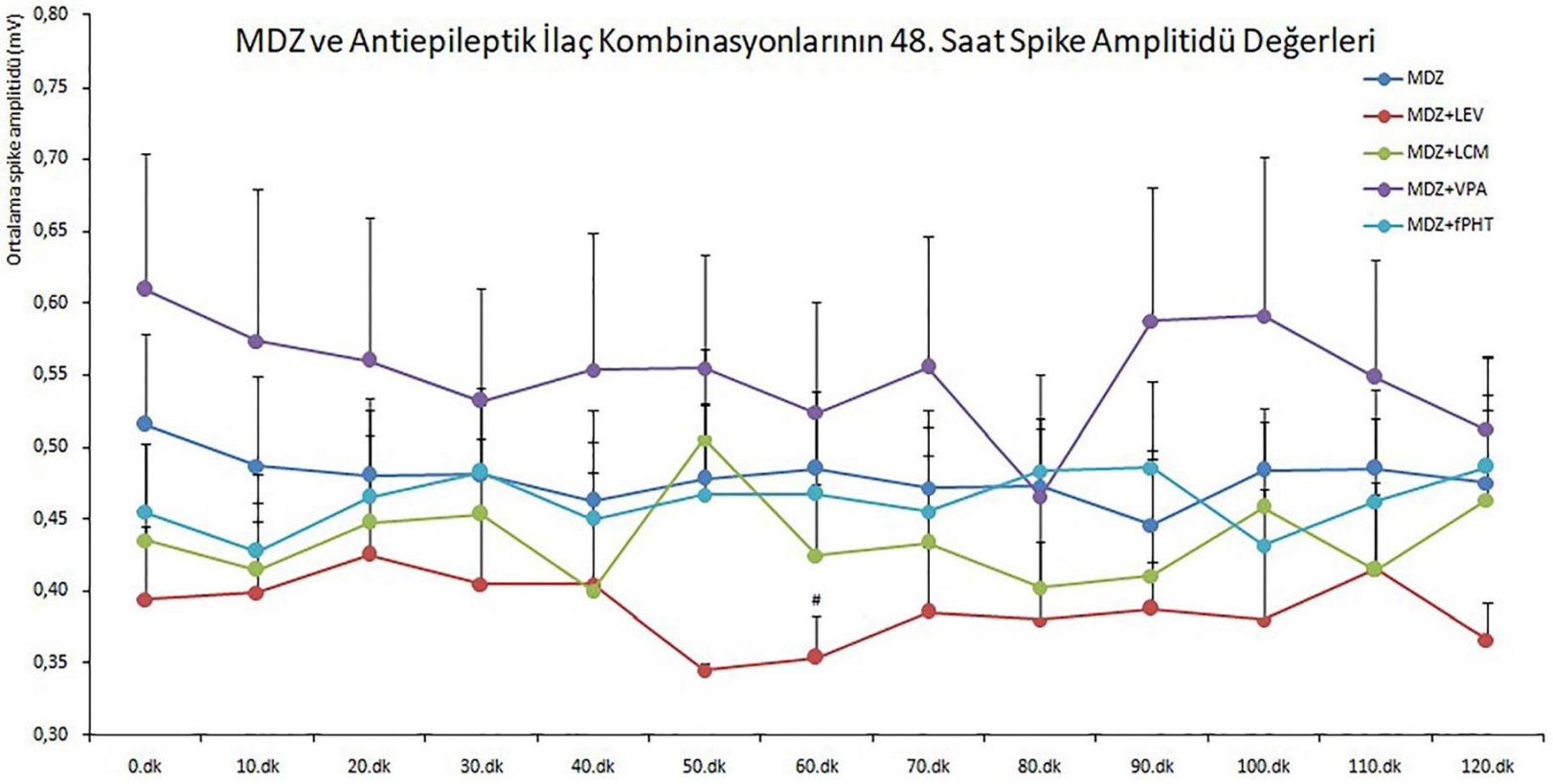


Şekil 4.9: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike frekansı üzerine etkisi
(MDZ grubuna göre ## $p<0,01$)

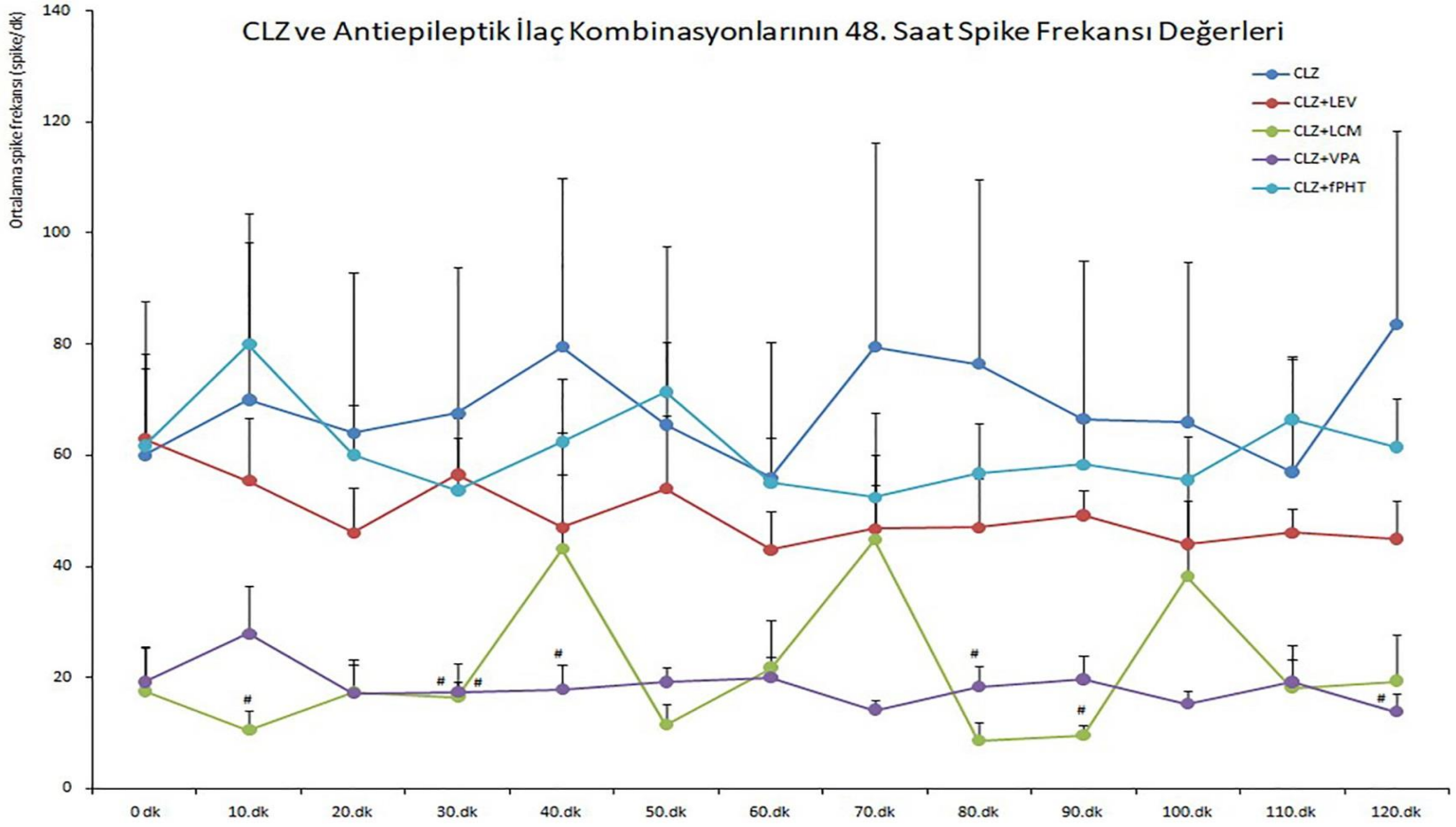
4.2.2.2. CLZ ve kombinasyonlarının 48. saat spike frekans ve amplitüdleri: CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında status epileptikus oluşturulduktan 48. saat sonraki video-EEG kaydının 60. dakikasına ait ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 56±24, 43±7, 22±9, 20±4 ve 55±8 spike/dakika olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike frekansının sırası ile 84±35, 45±7, 19±8, 14±3 ve 61±9 spike/dakika olduğu saptanmıştır.

CLZ kombinasyon grupları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LEV grubunun 48. saat spike frekans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı seviye fark tespit edilmedi. CLZ+LCM grubunun 48. saat spike frekansları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında video-EEG kaydının 10, 30 ve 90. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü ($p<0,05$). CLZ+VPA grubunun 48. saat spike frekansları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında video-EEG kaydının 30, 40, 80 ve 120. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$). CLZ+fPHT grubunun 48. saat spike frekansları CLZ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$; Şekil 4.11).

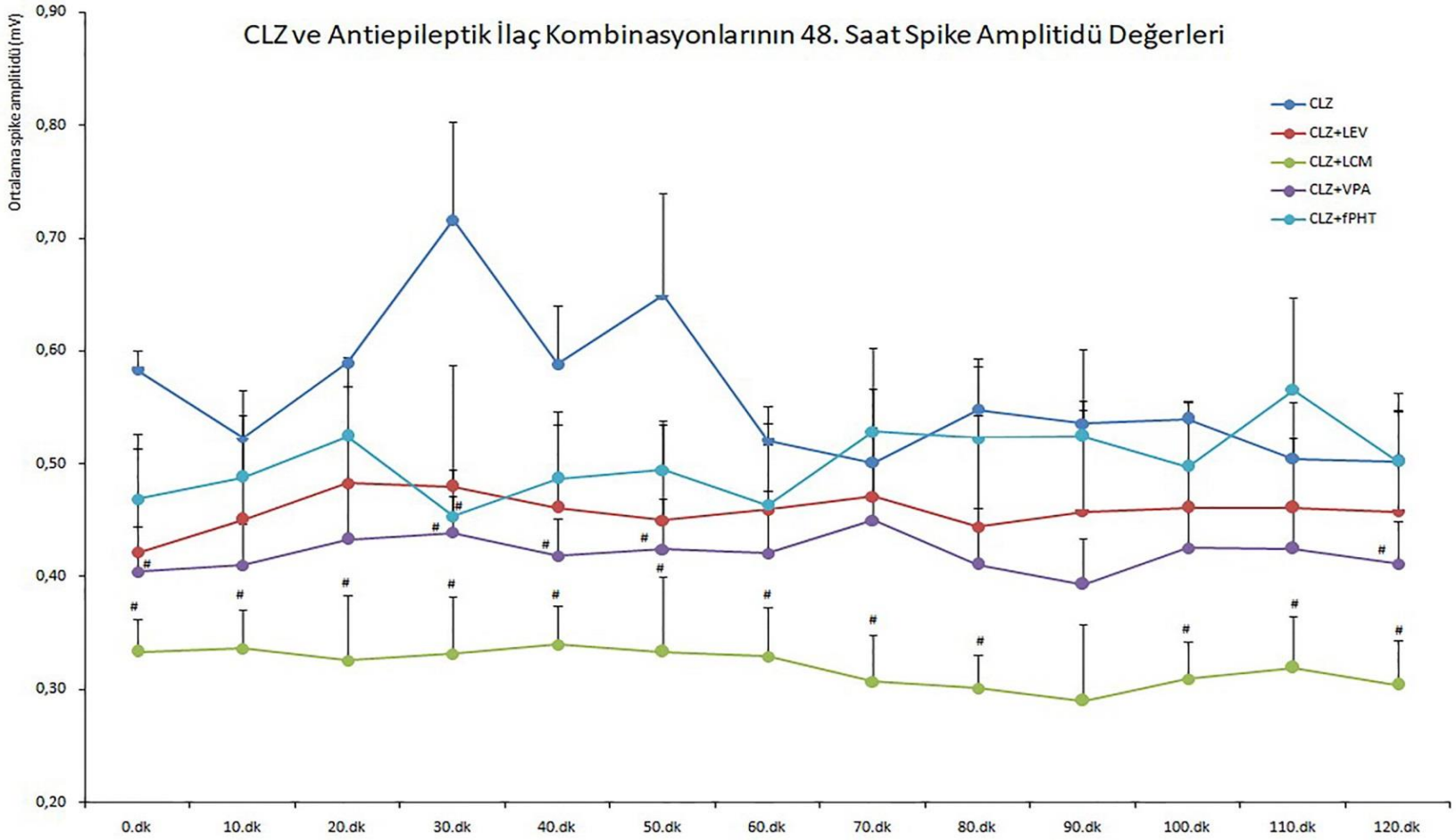
Status epileptikus oluşturulduktan 48 saat sonra yapılan video-EEG kaydının 60. dakikasından elde edilen verilere göre CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitüdleri sırası ile 0,5±0,02, 0,5±0,1, 0,3±0,04, 0,4±0,1 ve 0,5±0,1 mV/dk olduğu görülmüştür. Video-EEG kayıt süresinin son kesiti olan 120. dakikada ise CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ortalama (±SEM) spike amplitidünün sırası ile 0,5±0,04, 0,5±0,1, 0,3± 0,03, 0,4±0,04 ve 0,5±0,1 mV/dk olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.10: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike amplitüdü üzerine etkisi
(MDZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.11: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike frekansı üzerine etkisi
(CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.12: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının 48. saat spike amplitüdü üzerine etkisi
(CLZ grubuna göre # $p<0,05$)

Spike amplitüdleri CLZ grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ+LEV grubunun spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Spike amplitüdleri CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LCM grubunun spike amplitüdünde video-EEG kaydının 0-80. ve 100-120. dakikaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$). Spike amplitüdleri CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+VPA grubunun spike amplitüdünde video-EEG kaydının 0, 30-50. ve 120. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü ($p<0,05$). Spike amplitüdleri CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+fPHT grubunun spike amplitüdünde video-EEG kaydının 30. dakikasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalma tespit edildi ($p<0,05$; Şekil 4.12).

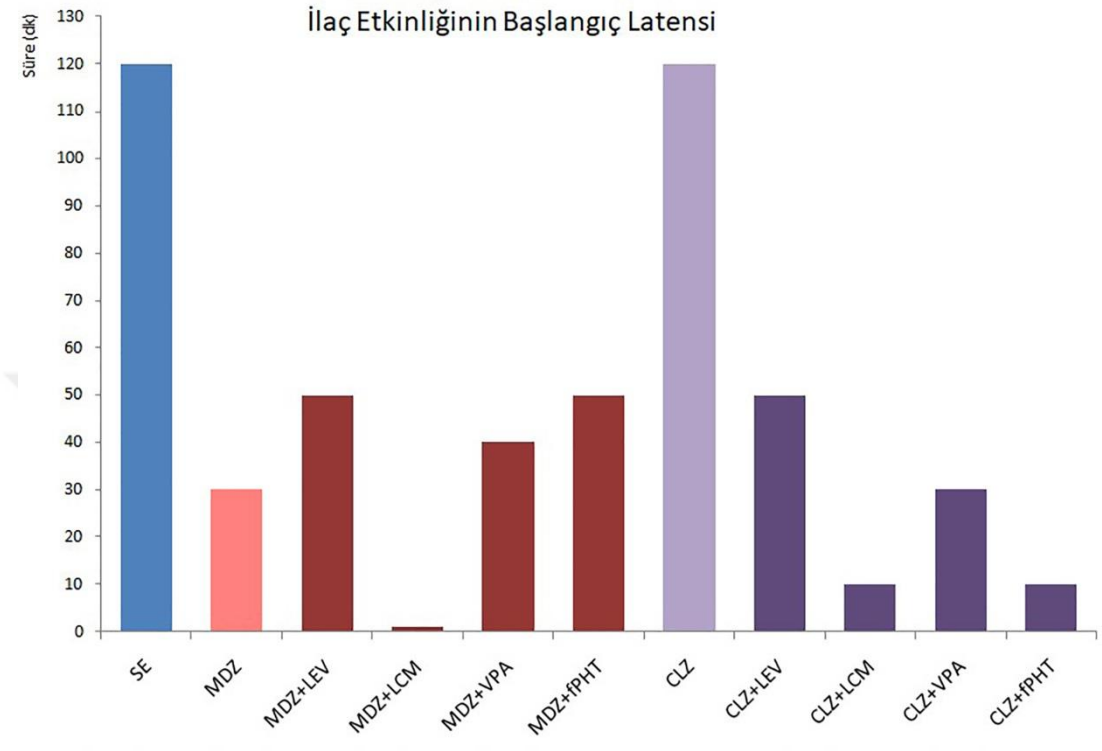
4.3. İLAÇLARIN ETKİNLİK ZAMANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İlaçların status epileptikusa ilişkin deşarjlar üzerindeki etkinliğinin ne zaman başladığını belirlemek için ilaçların etkinlik zamanlarına yönelik bir grafik hazırlanmıştır. İlaçların etkinlik zamanlarına yönelik bu grafikte status epileptikus grubuna göre her bir deney grubundaki spike frekanslarının anlamlı olarak azaldığı ilk zaman dilimi, ilaç etkinliğinin başlangıç latensi olarak belirlenmiştir. Bu değerlendirmeye göre ilaç etkinliğinin başlangıç latensi MDZ, MDZ+LEV, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında sırası ile 30., 50., enjeksiyondan hemen sonra, 40. ve 50. dakika olarak saptanmıştır. CLZ, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında ise sırası ile 120., 50., 10., 30. ve 10. dakika olarak tespit edilmiştir. CLZ grubundan elde edilen spike frekans değerlerinin 120 dakikalık kayıt dönemi boyunca status epileptikus grubundan elde edilen spike frekansı değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim göstermediği için CLZ uygulanan grupta ilaç etkinliğinin başlangıç latensi status epileptikus grubunda olduğu gibi 120 dakika olarak belirtilmiştir (Şekil 4.13).

4.4. MORTALİTE DEĞERLERİ

Status epileptikus veya ilaç uygulanan diğer deney gruplarında mortalite oranlarının belirlenmesinde status epileptikusa ilişkin nöbetin 30. dakikasında yapılan serum fizyolojik (status epileptikus grubu için) veya ilaç enjeksiyonları sonrasında gerçekleşen hayvan ölümleri dikkate alındı. Mortalite latensinin belirlenmesinde de nöbet başlangıcından 30 dakika sonra uygulanan serum fizyolojik ve ilaç enjeksiyon

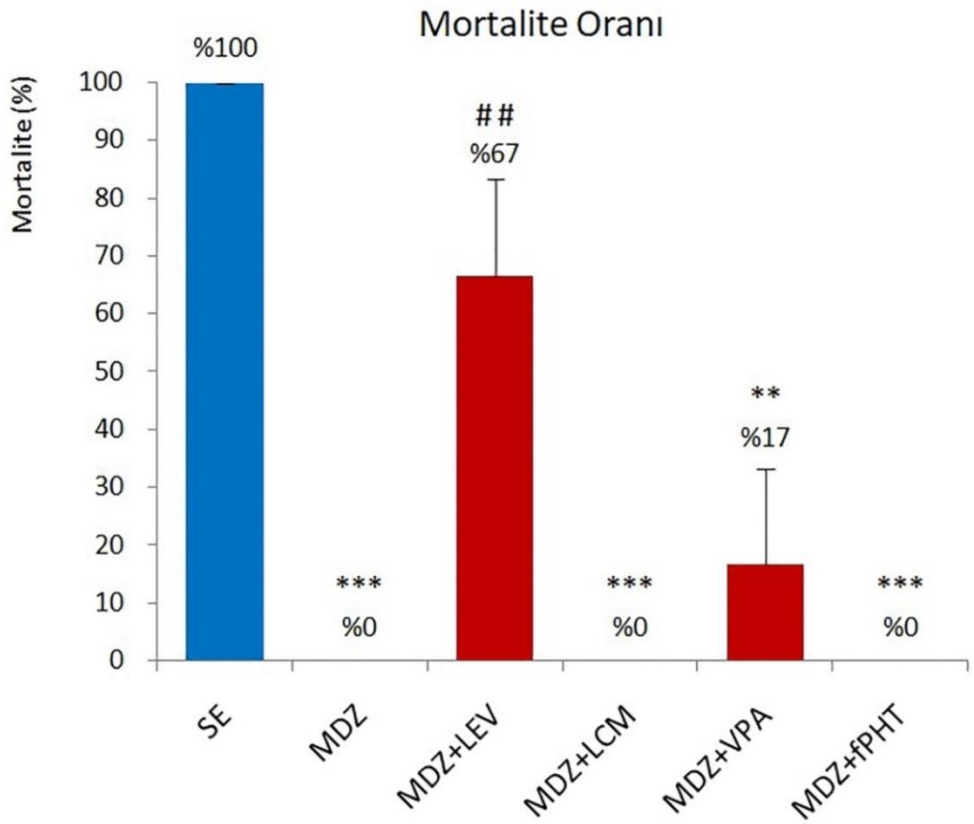
zamanı dikkate alındı. Bu enjeksiyon dilimi sonrası gerçekleşen ölümler için geçen zaman mortalite latensi olarak belirlendi.



Şekil 4.13: MDZ, CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplarda ilaç etkinliğinin başlangıç latensi
(İlgili grupta status epileptikus grubuna göre spike frekansındaki ilk anlamlı azalmanın başladığı zaman dilimini göstermektedir)

4.4.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyon Gruplarındaki Mortalite Değerleri

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında MDZ, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,01$ veya $p<0,001$). Bununla birlikte MDZ+LEV grubundaki mortalite oranının status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı. MDZ ile MDZ'nin antiepileptik ilaç kombinasyon grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, MDZ+LEV grubunda mortalite oranının anlamlı düzeyde arttığı ($p<0,01$) bununla birlikte diğer kombinasyon gruplarındaki mortalite oranlarının MDZ grubundan farklı olmadığı tespit edildi (Şekil 4.14).



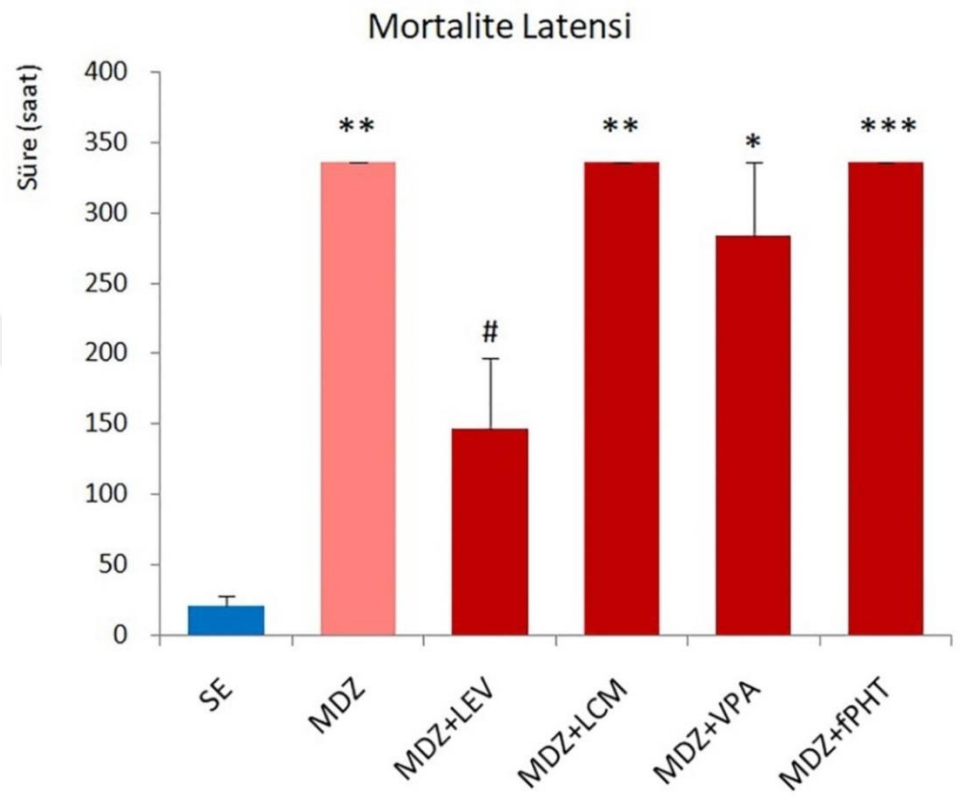
Şekil 4. 14: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite oranları
(SE grubuna göre ** p<0,01; *** p<0,001; MDZ grubuna göre ## p<0,01)

Mortalite latensleri status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında MDZ, MDZ+LCM, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı (p<0,05, 0,01 ve 0,001), MDZ+LEV grubunda ise anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. MDZ ile MDZ'nin antiepileptik ilaç kombinasyonları arasında karşılaştırma yapıldığında, MDZ+LEV grubunun MDZ grubuna göre mortalite latensini anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi (p<0,05; Şekil 4.15).

4.4.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyon Gruplarındaki Mortalite Değerleri

Status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (p<0,01 veya p<0,05). Bununla birlikte CLZ ve CLZ+LEV gruplarında mortalite oranının status epileptikus grubundan farklı olmadığı saptandı. CLZ ile CLZ'nin

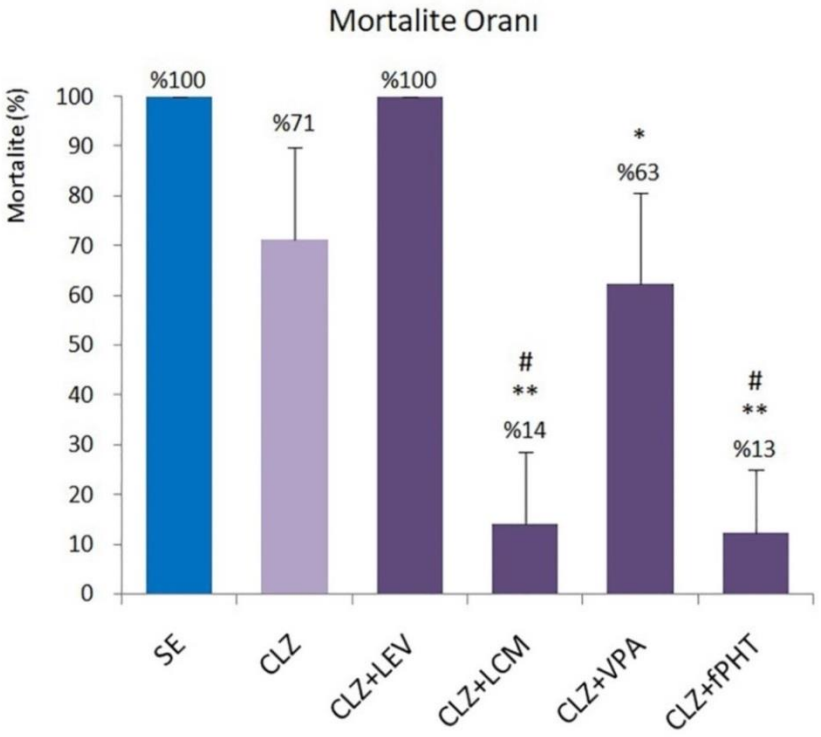
antiepileptik ilaç kombinasyon grupları arasında karşılaştırma yapıldığında CLZ+LCM ve CLZ+fPHT gruplarının mortalite oranın anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,05$) bununla birlikte CLZ+LEV ve CLZ+VPA gruplarının mortalite oranlarının CLZ grubundan farklı olmadığı tespit edildi (Şekil 4.16).



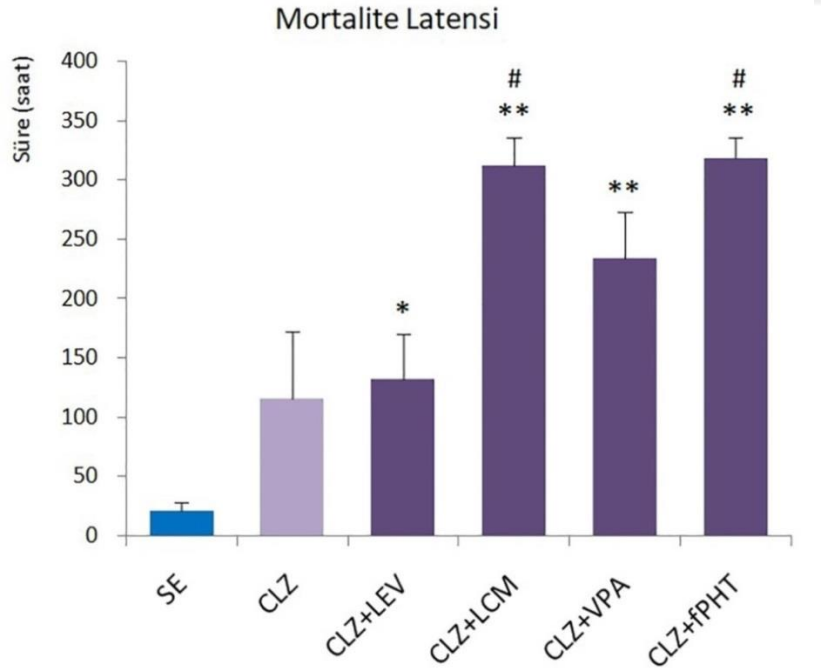
Şekil 4.15: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite latensi

(Mortalite latensi status epileptikusun 30. dakikasında uygulanan serum fizyolojik veya ilaç enjeksiyonları sonrasında gerçekleşen hayvan ölümleri için geçen zaman olarak tanımlanmıştır (SE grubuna göre * $p<0,05$; **$p<0,01$; ***$p<0,001$. MDZ grubuna göre # $p<0,05$)

Mortalite latensleri status epileptikus grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ+LEV, CLZ+LCM, CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarının mortalite latenslerinin anlamlı düzeyde arttığı ($p<0,05$ ve 0,01) bununla birlikte CLZ grubunun mortalite latensinde anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. CLZ ile CLZ'nin antiepileptik ilaç kombinasyon grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, CLZ+LCM ve CLZ+fPHT gruplarının mortalite latenslerinin CLZ grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0,05$; Şekil: 4.17).



Şekil 4.16: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite oranları (SE grubuna göre * p<0,05; ** p<0,01; CLZ grubuna göre # p<0,05)



Şekil 4.17: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki mortalite latensi

(Mortalite latensi status epileptikusun 30. dakikasında uygulanan serum fizyolojik veya ilaç enjeksiyonları sonrasında gerçekleşen hayvan ölümleri için geçen zaman olarak tanımlanmıştır (SE grubuna göre * p<0,05; ** p<0,01; CLZ grubuna göre # p<0,05)

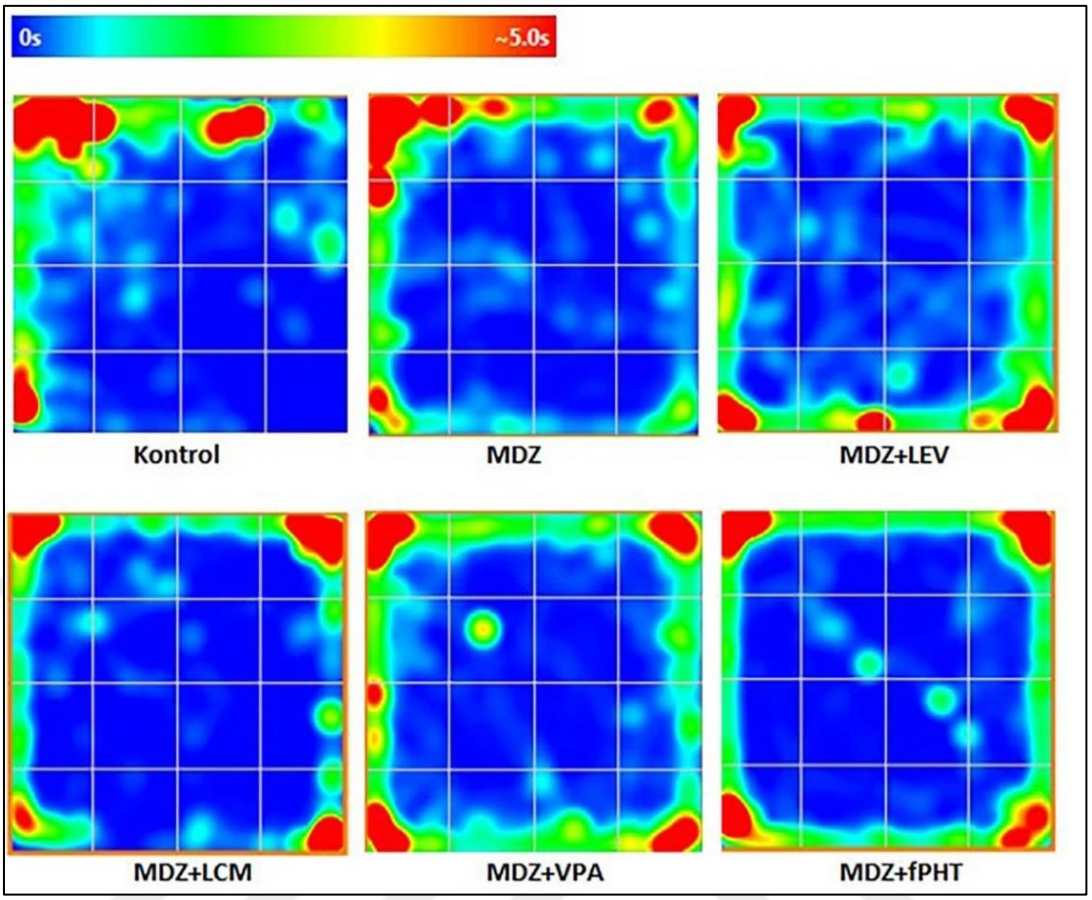
4.5. BENZODİAZEPİN VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ

MDZ, CLZ ve bunlarla birlikte uygulanan antiepileptik ilaç kombinasyonlarının lokomotor aktivite ile öğrenme hafıza üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla EEG kayıt işlemleri tamamlandıktan sonra deneyin 14. gününden itibaren open field testi, rotarod testi, radyal arm maze testi ve pasif sakınma testi yapıldı. CLZ+LEV grubunda davranış testlerinin başladığı 15. güne kadar mortaliteye bağlı olarak hayvanların tamamı kaybedildiği için davranış testleri gerçekleştirilememiş ve veri sunulamamıştır.

4.5.1. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Open Field Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri

Tez çalışması kapsamında oluşturulan status epileptikus modelinde tedavi amaçlı uygulanan ilaçların lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için open field testi yapıldı. Lokomotor etkinliğin değerlendirilmesi için hayvanların katettikleri toplam mesafe, merkez karelere giriş sayısı ve şahlanma sayıları ANY-Maze yazılımı kullanılarak skorlandı. Sıçanların anksiyete durumunu değerlendirmek için ise donma süresi, merkez karelerde geçirdikleri toplam süre ve defekasyon sayıları tespit edildi. Sıçanların 300 saniye süren test boyunca test düzeneği üzerinde en çok bulundukları lokasyonlar ısı haritasına dönüştürüldü (Şekil 4.18)

4.5.1.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi: Status epileptikus oluşturulmayan ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında MDZ+LEV, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT gruplarının katettikleri toplam mesafenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0,05$ ve $p<0,01$) bununla birlikte MDZ+LCM grubunun katettiği mesafe bakımından anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.19). MDZ grubu ile karşılaştırıldığında MDZ+VPA grubundaki hayvanların katettikleri toplam mesafenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0,05$) diğer kombinasyon grupları ile MDZ grubu arasında katedilen mesafe bakımından anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.19).

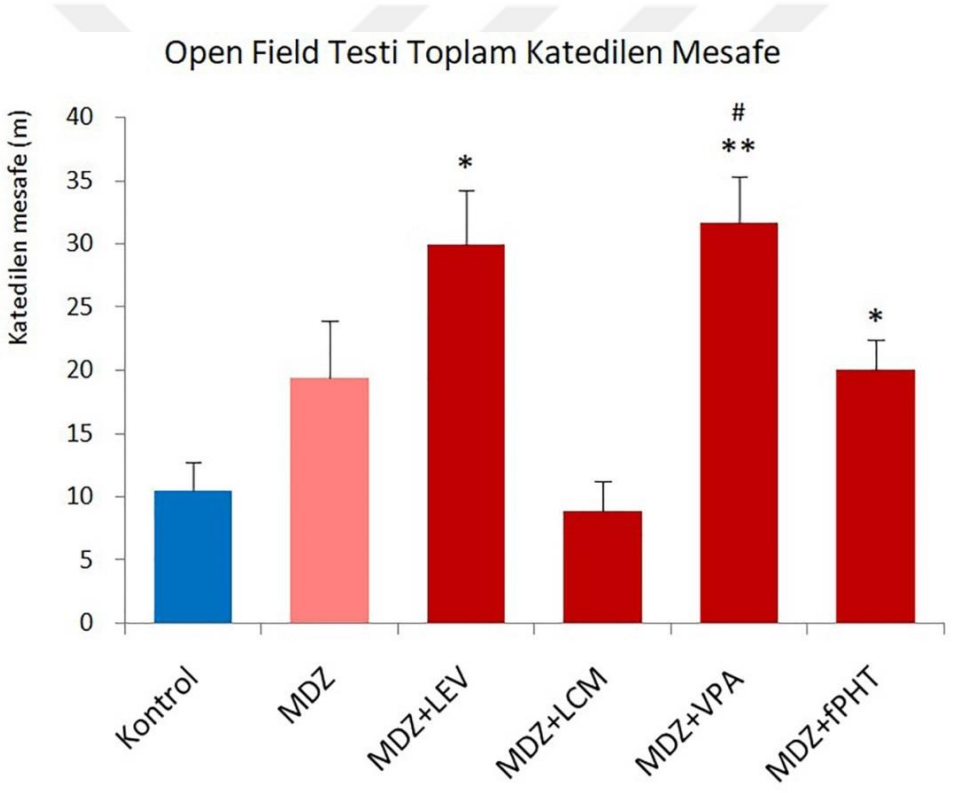


Şekil 4.18: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplara ilişkin open field testi lokasyonlarına ait ısı haritası

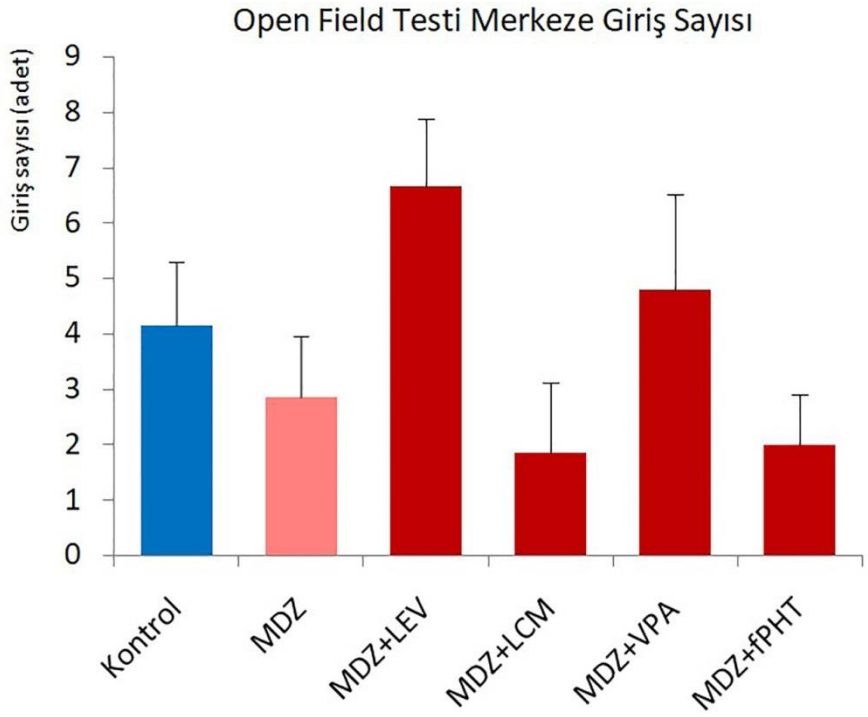
4.5.1.2. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkez karelere giriş sayısına etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplarının merkez karelere giriş sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. Aynı şekilde MDZ grubu ile diğer antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarının merkez karelere giriş sayısında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.20).

4.5.1.3. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının şahlanma sayısına etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarından sadece MDZ+LCM grubuna ait şahlanma sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0,05$), diğer kombinasyon gruplarının şahlanma sayılarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. MDZ grubu ile karşılaştırıldığında antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarının şahlanma sayısında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.21).

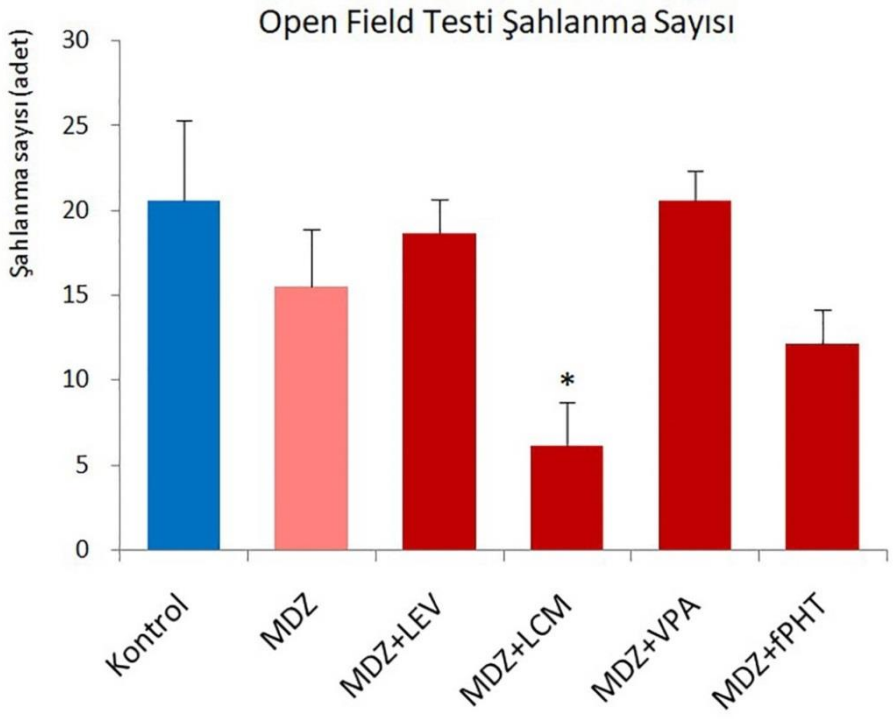
4.5.1.4. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının donma süresine etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında MDZ, MDZ+LEV ve MDZ+VPA gruplarına ait donma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0,05$), diğer kombinasyon gruplarının (MDZ+LCM, MDZ+fPHT) donma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farkın olmadığı tespit edildi. MDZ grubu ile karşılaştırıldığında MDZ+LCM ve MDZ+fPHT gruplarının donma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,05$). MDZ+LEV ve MDZ+VPA gruplarında ise anlamlı bir farkın bulunmadığı görüldü (Şekil 4.22).



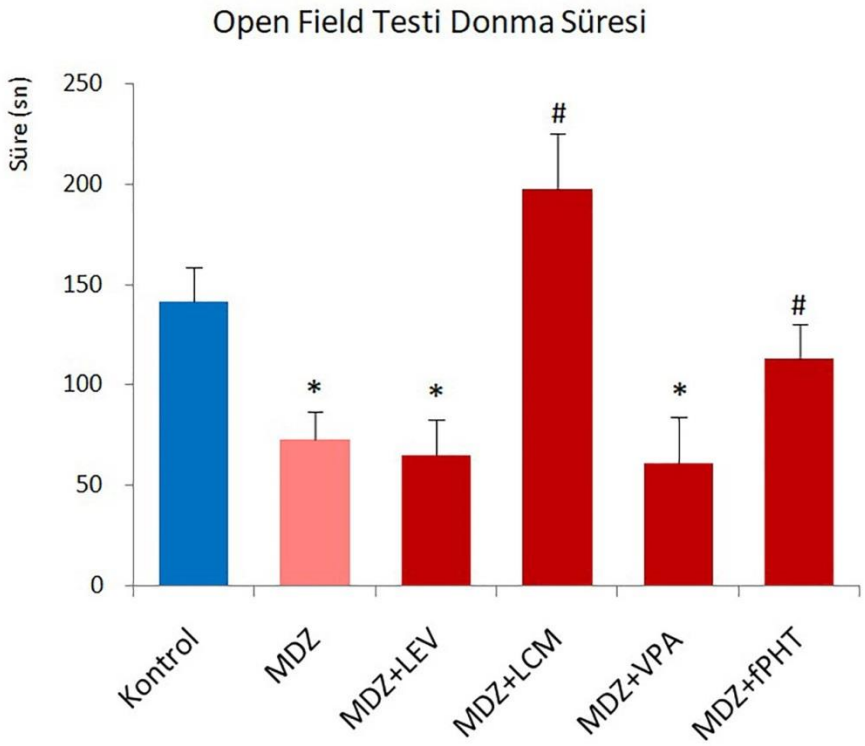
Şekil 4.19: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testinde katedilen toplam mesafeye etkisi
(Kontrol grubuna göre * $p<0,05$; ** $p<0,01$; MDZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.20: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkez karelere giriş sayısına etkisi



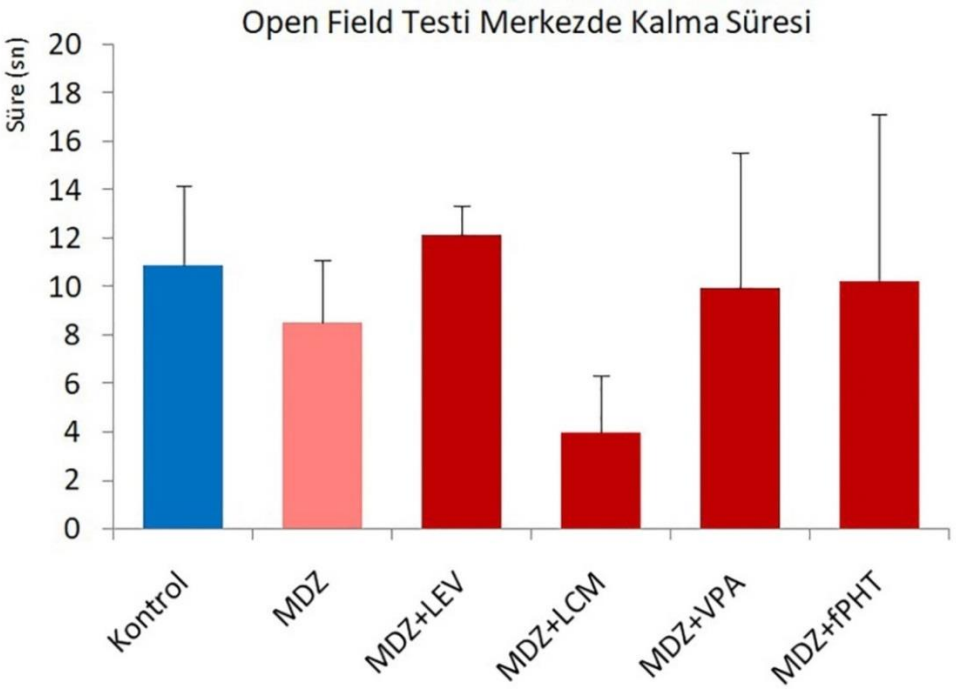
Şekil 4.21: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi şahlanma sayısına etkisi (Kontrol grubuna göre * $p<0,05$)



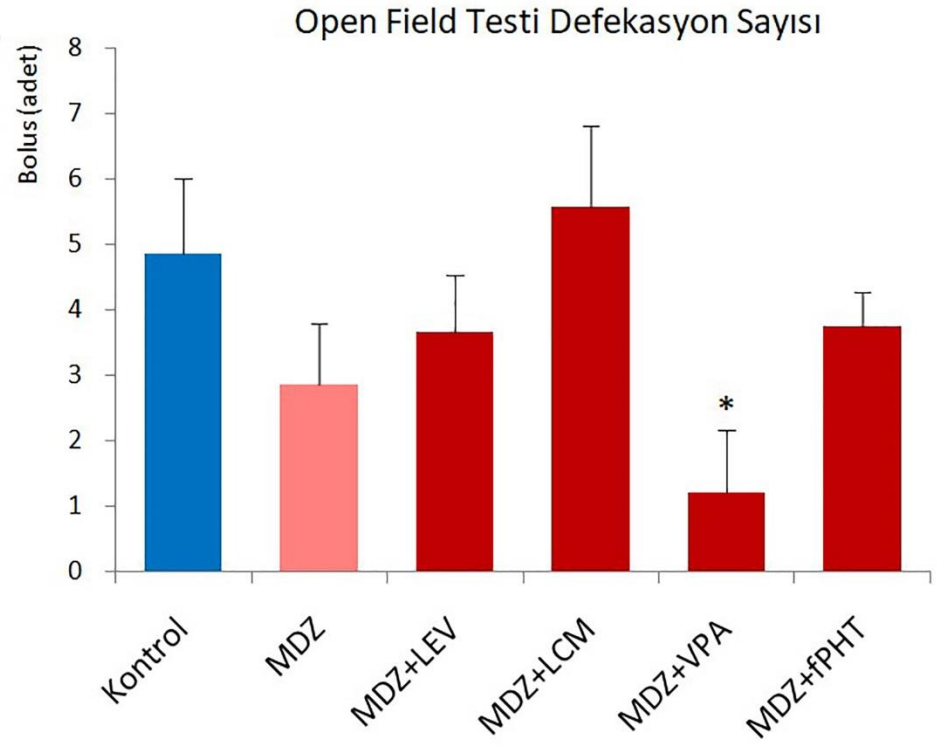
Şekil 4.22: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi donma süresine etkisi (Kontrol grubuna göre * p<0,05; MDZ grubuna göre # p<0,05)

4.5.1.5. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkezde kalma süresine etkisi: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan grupların merkezde kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. Aynı şekilde MDZ grubu ile de karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.23).

4.5.1.6. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının defekasyon sayısına etkisi: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulanan gruplardan sadece MDZ+VPA grubuna ait defekasyon sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0,05), diğer kombinasyon gruplarının defekasyon sayılarında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. MDZ grubu ile karşılaştırıldığında defekasyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.24).



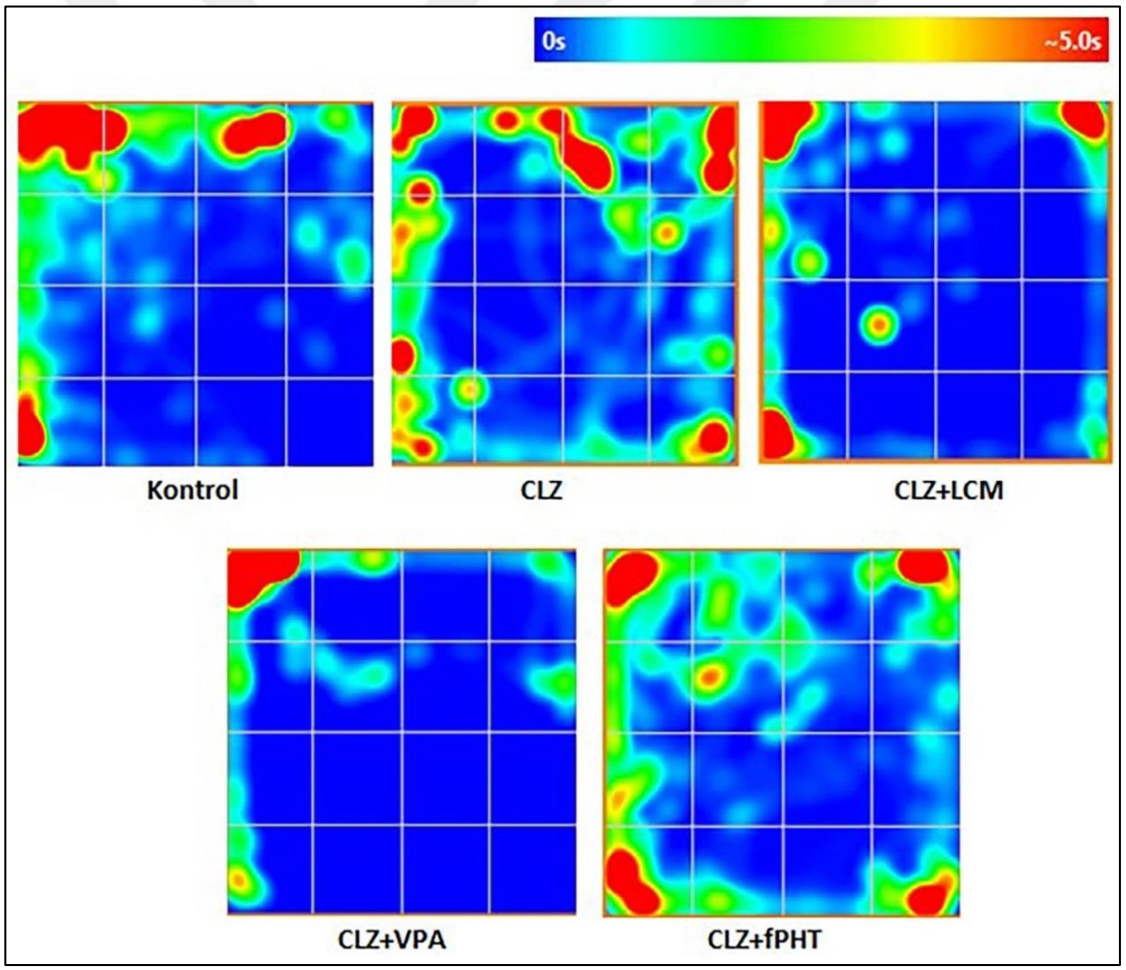
Şekil 4.23: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkezde kalma süresine etkisi



Şekil 4.24: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi defekasyon sayısına etkisi (Kontrol grubuna göre * $p<0,05$)

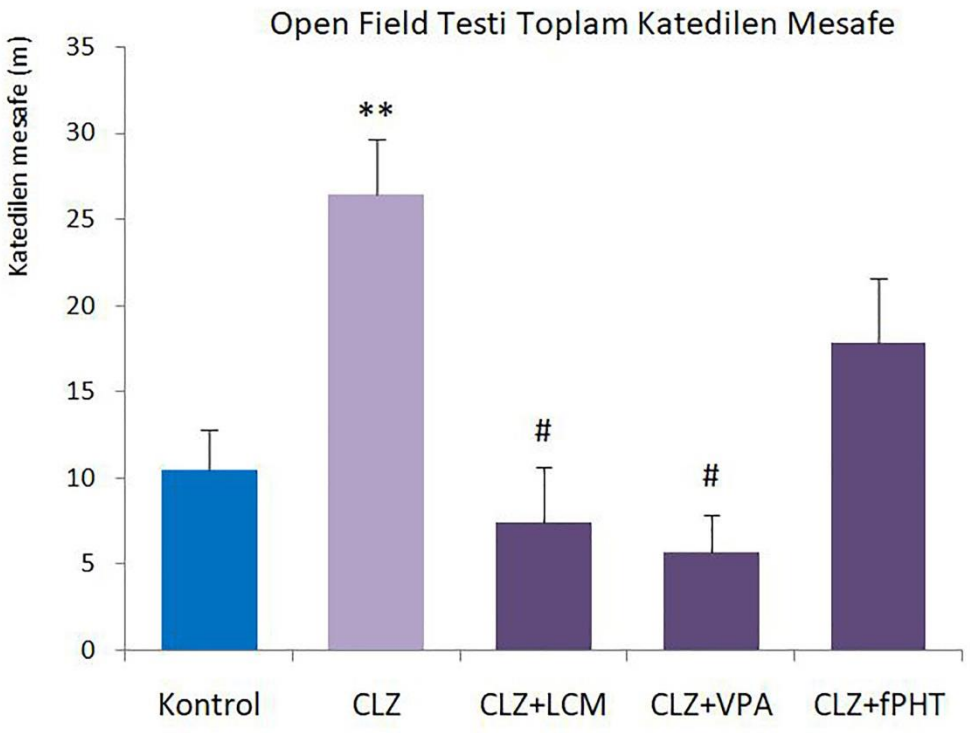
4.5.2. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Open Field Testinde Lokomotor Davranışa Etkileri

Tez çalışması kapsamında oluşturulan status epileptikus modelinde tedavi amaçlı uygulanan ilaçların lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için open field testi yapıldı. Lokomotor etkinliğin değerlendirilmesi için hayvanların katettikleri toplam mesafe, merkez karelere giriş sayısı ve şahlanma sayıları ANY-Maze yazılımı kullanılarak skorlandı. Sıçanların anksiyete durumunu değerlendirmek için ise donma süresi, merkez karelerde geçirdikleri toplam süre ve defekasyon sayıları tespit edildi. Sıçanların 300 saniye süren test boyunca test düzeneği üzerinde en çok bulundukları lokasyonlar ısı haritasına dönüştürüldü (Şekil 4.25).



Şekil 4.25: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi lokasyonlarına ait ısı haritası
(CLZ+LEV grubunda mortalite oranı %100 olduğu için davranış testleri yapılmamış ve ısı haritası bu nedenle sunulamamıştır)

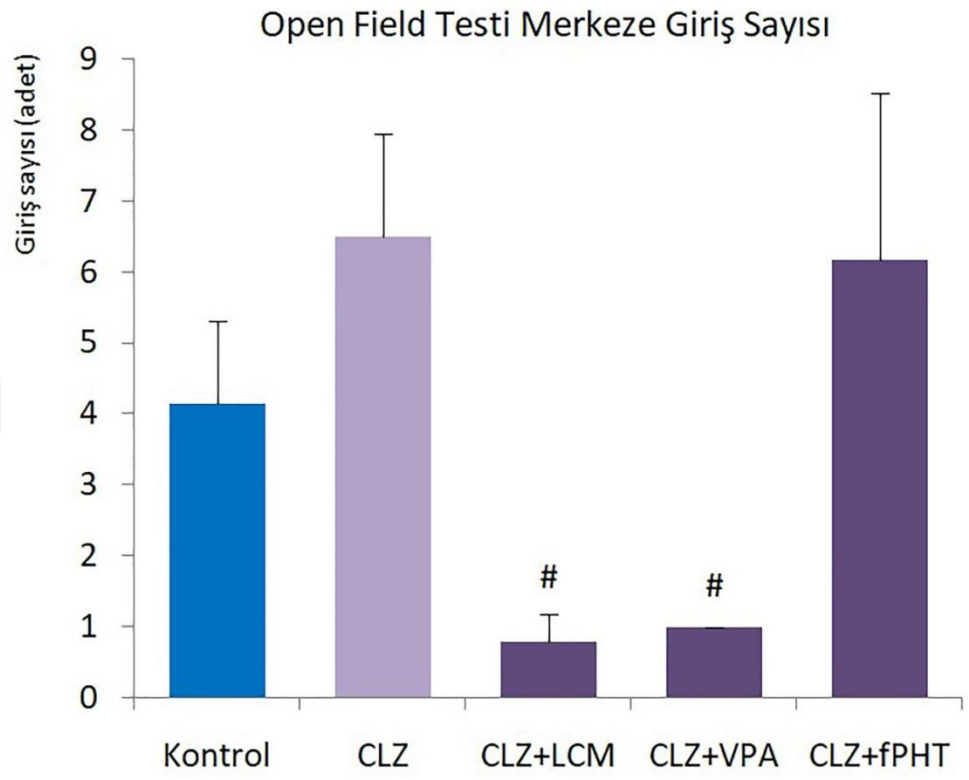
4.5.2.1. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi: Status epileptikus oluşturulmayan ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında CLZ grubunun katettiği toplam mesafenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0,01$) bununla birlikte antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarının katettiği mesafede anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LCM ve CLZ+VPA gruplarındaki hayvanların katettikleri toplam mesafenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0,05$) diğer kombinasyon gruplarındaki hayvanların katettiği mesafede anlamlı düzeyde farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.26).



Şekil 4.26: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi katedilen toplam mesafeye etkisi (Kontrol grubuna göre ** $p<0,01$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)

4.5.2.2. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkez karelere giriş sayısına etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarının merkez karelere giriş sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. CLZ grubu ile karşılaştırıldığında ise CLZ+LCM ve CLZ+VPA gruplarının merkez karelere giriş sayılarının istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı

(p<0,05) diğer gruplardaki hayvanların merkez karelere giriş sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.27).



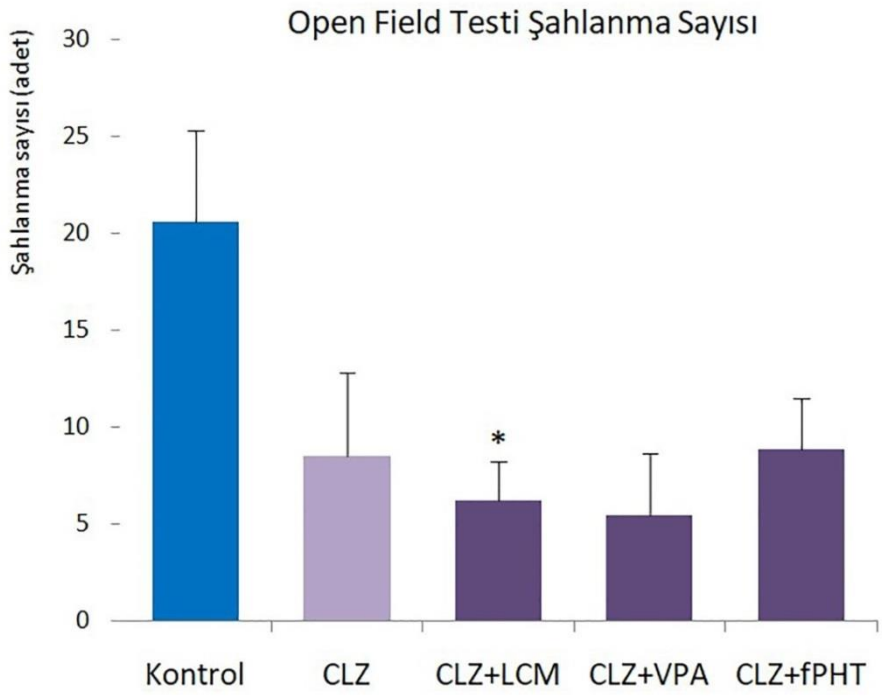
Şekil 4.27: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkez karelere giriş sayısına etkisi (CLZ grubuna göre # p<0,05)

4.5.2.3. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının şahlanma sayısına etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarından sadece CLZ+LCM grubuna ait şahlanma sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0,05), diğer kombinasyon gruplarının şahlanma sayılarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. CLZ grubu ile kombinasyon gruplarının şahlanma sayısında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.28).

4.5.2.4. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının donma süresine etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında CLZ grubunun donma süresinin anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0,01), CLZ+VPA grubunun donma süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı (p<0,05), diğer grupların donma sürelerinde ise anlamlı bir farkın

olmadığı tespit edildi. CLZ grubu ile karşılaştırıldığında CLZ+LCM ve CLZ+VPA gruplarındaki hayvanların donma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ($p<0,05$), diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.29).

4.5.2.5. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının merkezde kalma süresine etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulanan grupların merkezde kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farkın olmadığı saptandı. CLZ grubu ile karşılaştırıldığında ise CLZ+VPA grubunun merkezde kalma süresinin istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı ($p<0,05$), diğer antiepileptik ilaç kombinasyon gruplarındaki hayvanların merkezde kalma sürelerinde anlamlı farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.30).



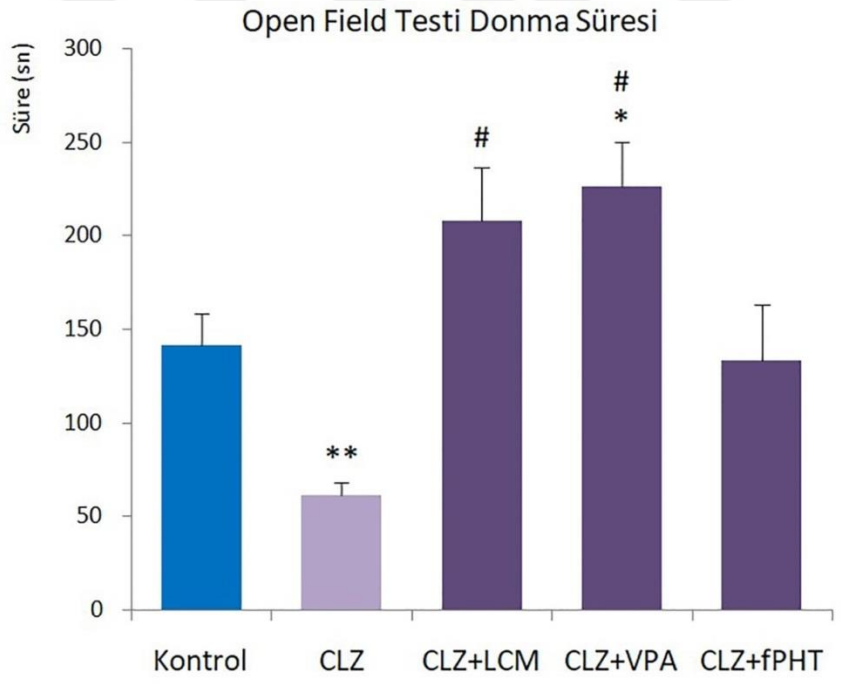
Şekil 4.28: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi şahlanma sayısına etkisi (Kontrol grubuna göre * $p<0,05$)

4.5.2.6. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının defekasyon sayısına etkisi: Kontrol grubu ile kıyaslandığında sadece CLZ grubuna ait defekasyon sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,01$), diğer kombinasyon gruplarının defekasyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farkın olmadığı

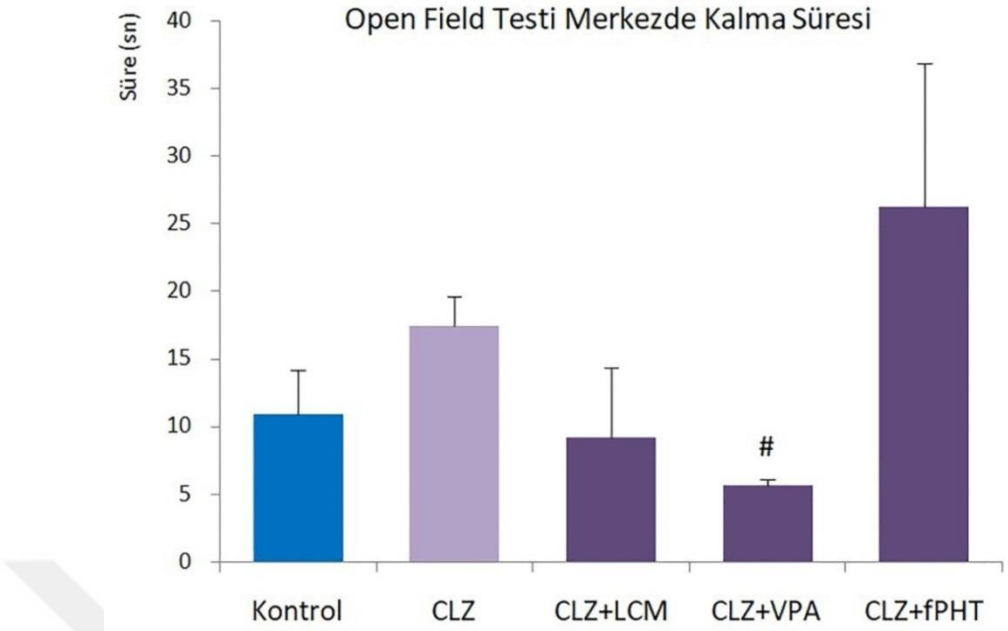
görüldü. CLZ grubu ile karşılaştırıldığında antiepileptik ilaç uygulanan kombinasyon gruplarından CLZ+LCM ve CLZ+VPA gruplarının defekasyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu ($p<0,05$), diğer grupların defekasyon sayılarında ise anlamlı farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.31).

4.5.3. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkileri

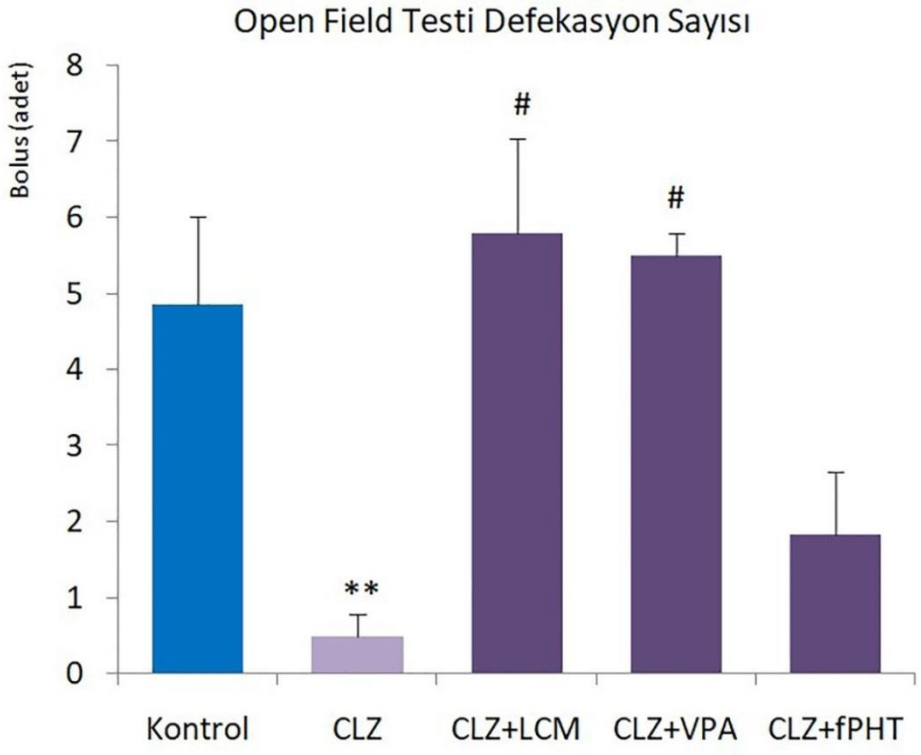
Zorlu motor aktivitenin test edildiği rotarod düzeneğinde, dönen platform üzerinde kalma süresi bakımından kontrol ve MDZ grupları ile karşılaştırıldığında MDZ+fPHT grubunda her iki gruba göre de istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmanın olduğu ($p<0.01$), fakat diğer etkileşim gruplarında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.32).



Şekil 4.29: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi donma süresine etkisi (Kontrol grubuna göre * $p<0,05$; ** $p<0,01$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.30: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi merkezde kalma süresine etkisi (CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.31: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının open field testi defekasyon sayısına etkisi (Kontrol grubuna göre ** $p<0,01$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)

4.5.4. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Rotarod Testinde Motor Davranışa Etkileri

Zorlu motor aktivitenin test edildiği rotarod düzeneğinde, dönen platform üzerinde kalma süresi bakımından kontrol ve CLZ grupları ile karşılaştırıldığında CLZ+VPA ve CLZ+fPHT gruplarında her iki gruba göre de istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmanın olduğu ($p<0,01$), fakat diğer etkileşim gruplarında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.33).

4.5.5. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Pasif Sakınma Latensine Etkileri

Kontrol ve MDZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulan grupların pasif sakınma latenslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.34).

4.5.6. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Pasif Sakınma Latensine Etkileri

Kontrol ve CLZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulan grupların pasif sakınma latenslerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.35).

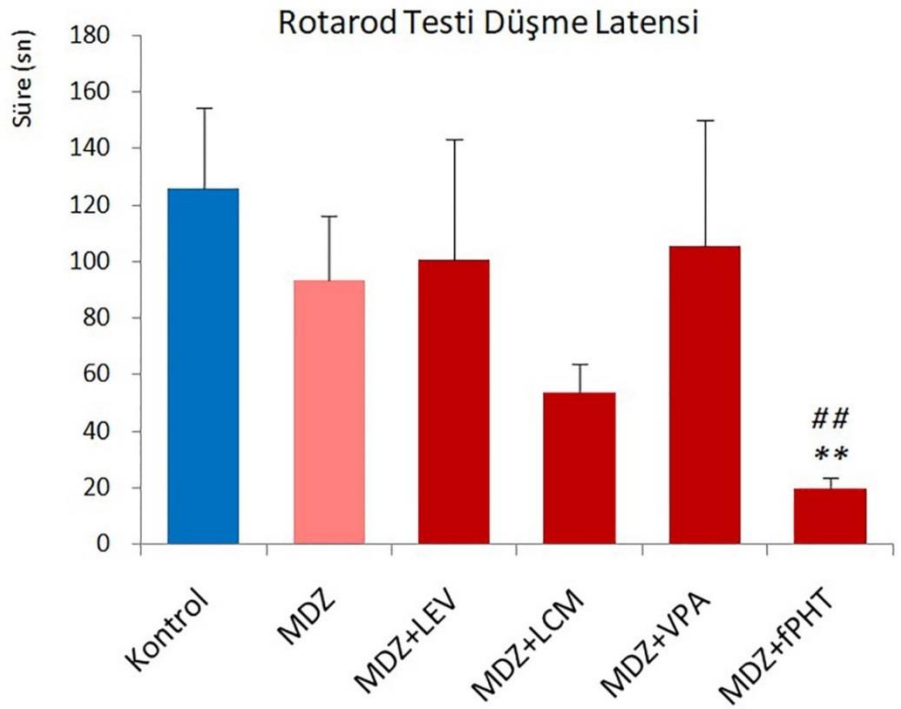
4.5.7. MDZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Radyal Arm Maze Test Parametrelerine Etkileri

4.5.7.1. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının doğru kolu bulma latensine etkisi: Kontrol ve MDZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan grupların doğru kolu bulma latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.36).

4.5.7.2. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının hatalı kola giriş sayısına etkisi: Kontrol ve MDZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan grupların hatalı kola giriş sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.37).

4.5.7.3. MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi: Kontrol ve MDZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç

kombinasyonu uygulanan grupların katettikleri toplam mesafede istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Şekil 4.38).



Şekil 4.32: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının rotarod testi platformdan düşme latensine etkisi (Kontrol grubuna göre ** p<0,01; CLZ grubuna göre # # p<0,01)

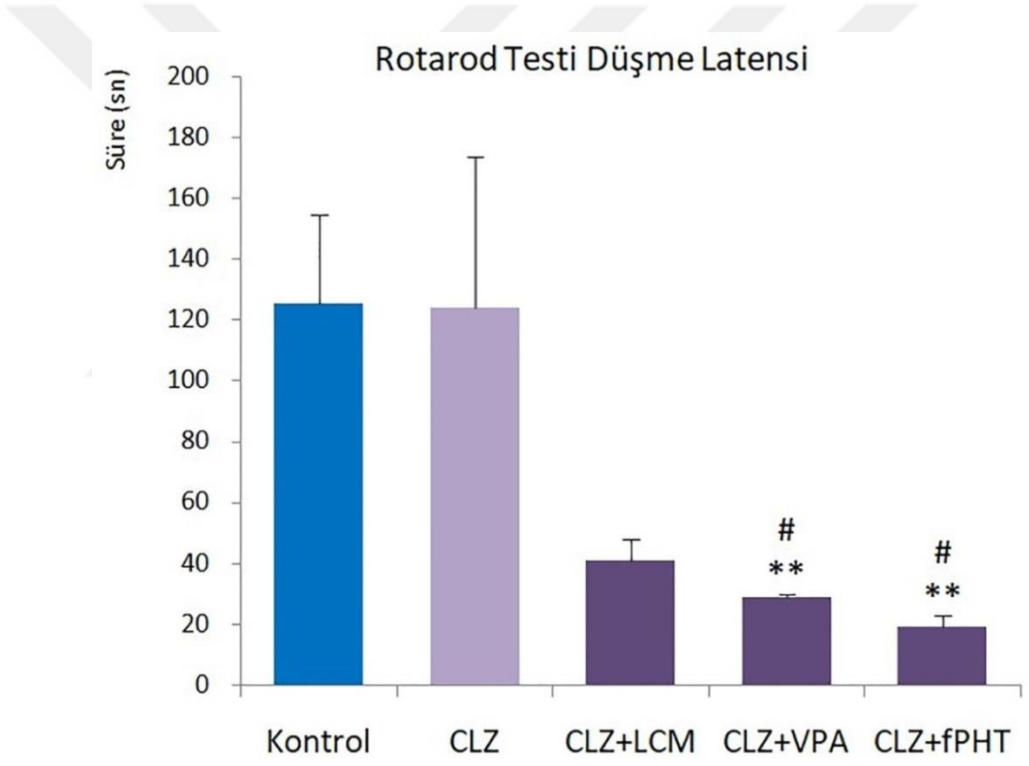
4.5.8. CLZ ve Antiepileptik İlaç Kombinasyonlarının Radyal Arm Maze Test Parametrelerine Etkileri

4.5.8.1. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının doğru kolu bulma latensine etkisi: Kontrol ve CLZ grupları ile karşılaştırıldığında, CLZ+fPHT grubunun doğru kolu bulma latensinin her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı (p<0,05) fakat diğer antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan grupların doğru kolu bulma latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Şekil 4.39).

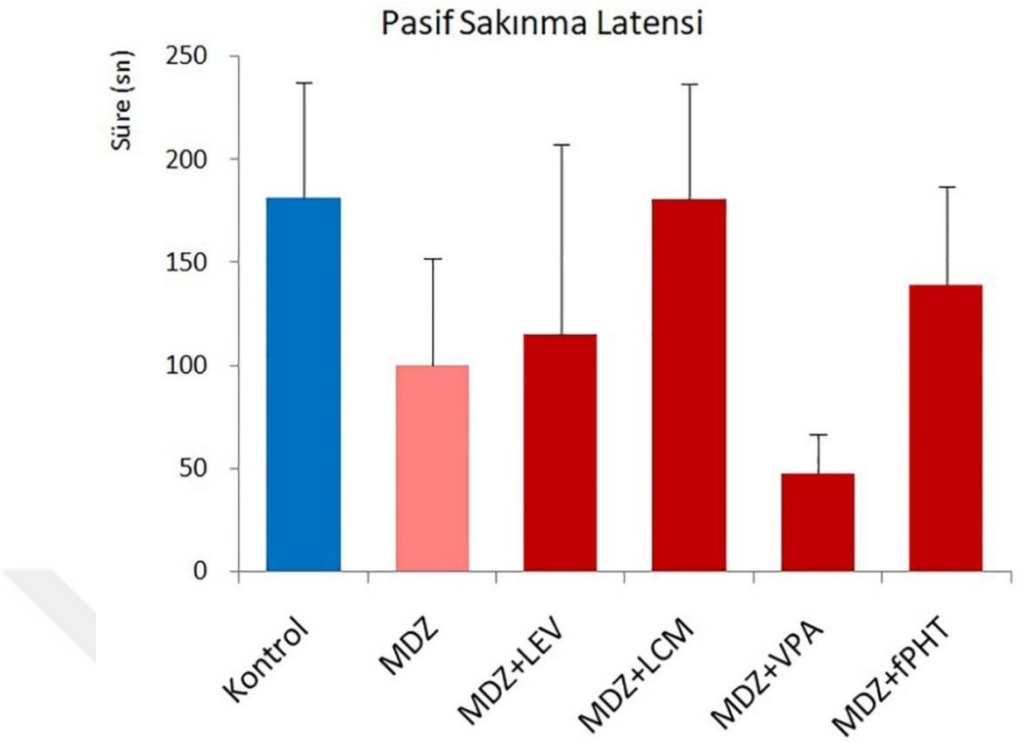
4.5.8.2. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının hatalı kola giriş sayısına etkisi: Kontrol ve CLZ grupları ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardan sadece CLZ+LCM grubunun hatalı kola giriş sayısının CLZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı (p<0,05) fakat

diğer grupların hatalı kola giriş sayısında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Şekil 4.40).

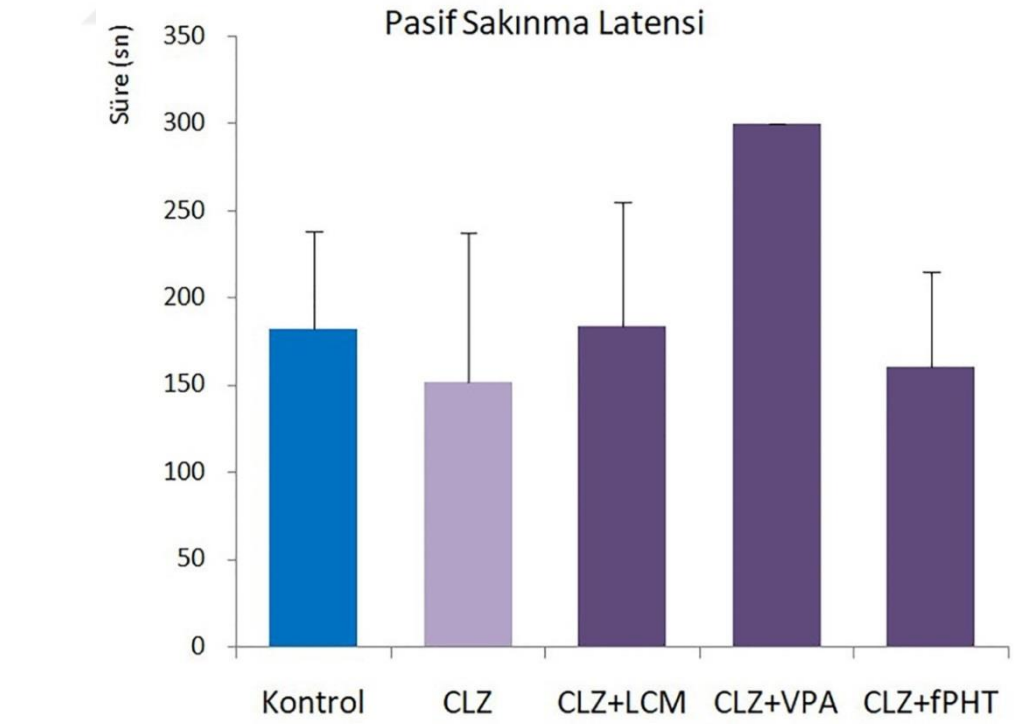
4.5.8.3. CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının katedilen toplam mesafeye etkisi: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CLZ grubunun katettiği toplam mesafenin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı ($p<0.01$), diğer antiepileptik ilaç kombinasyonu gruplarında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. CLZ grubu ile kıyaslandığında, CLZ+LCM ve CLZ+VPA gruplarının katettikleri toplam mesafede istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğu olduğu tespit edildi ($p<0,05$; Şekil 4.41).



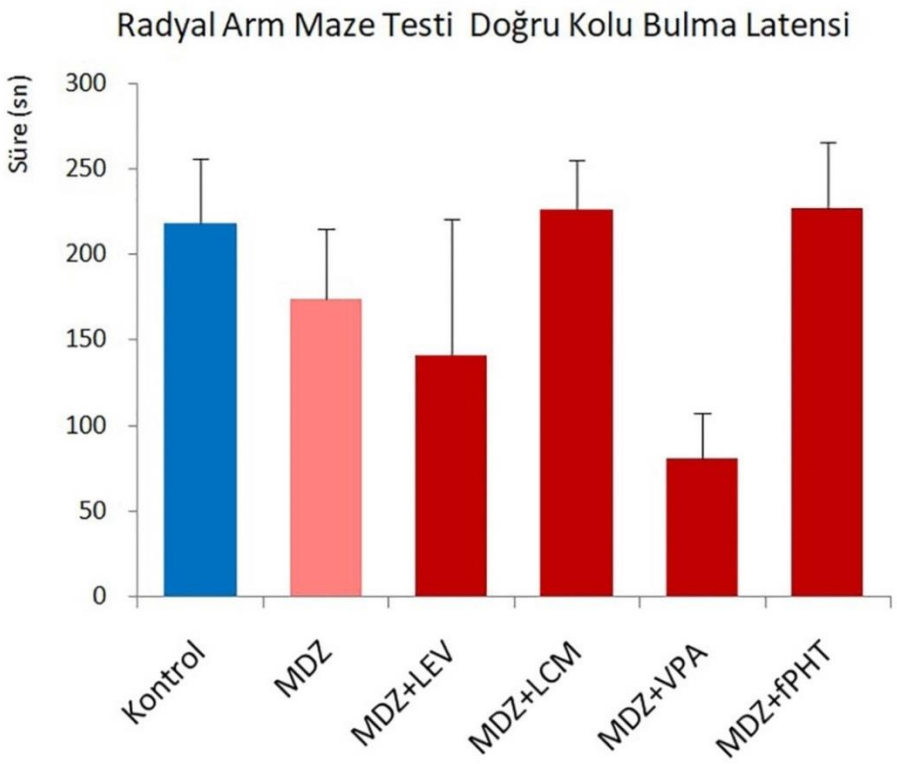
Şekil 4.33: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının rotarod testi platformdan düşme latensine etkisi (Kontrol grubuna göre ** $p<0,01$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



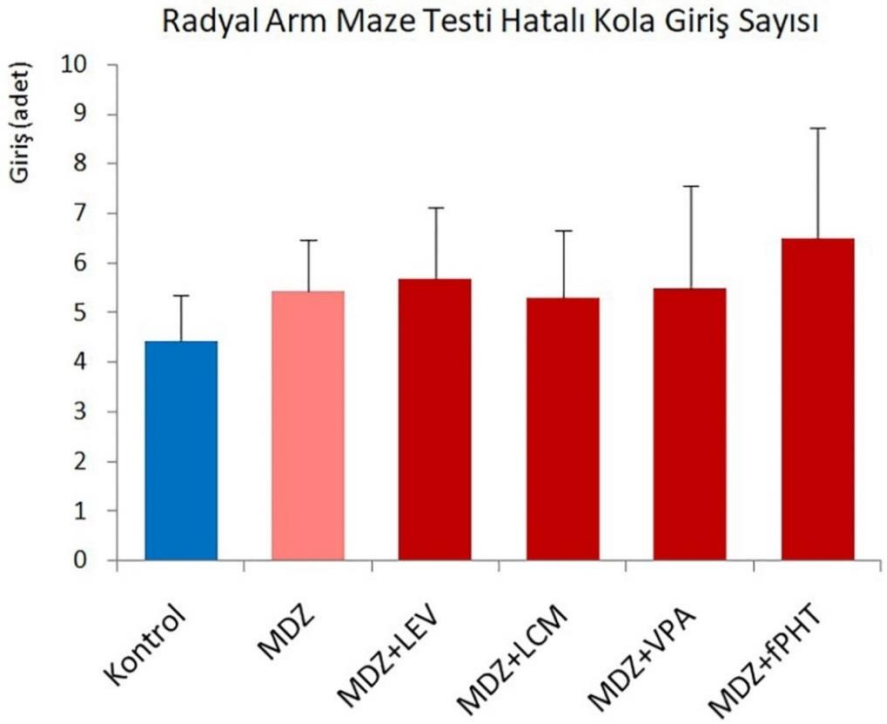
Şekil 4.34: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının pasif sakınma latensine etkisi



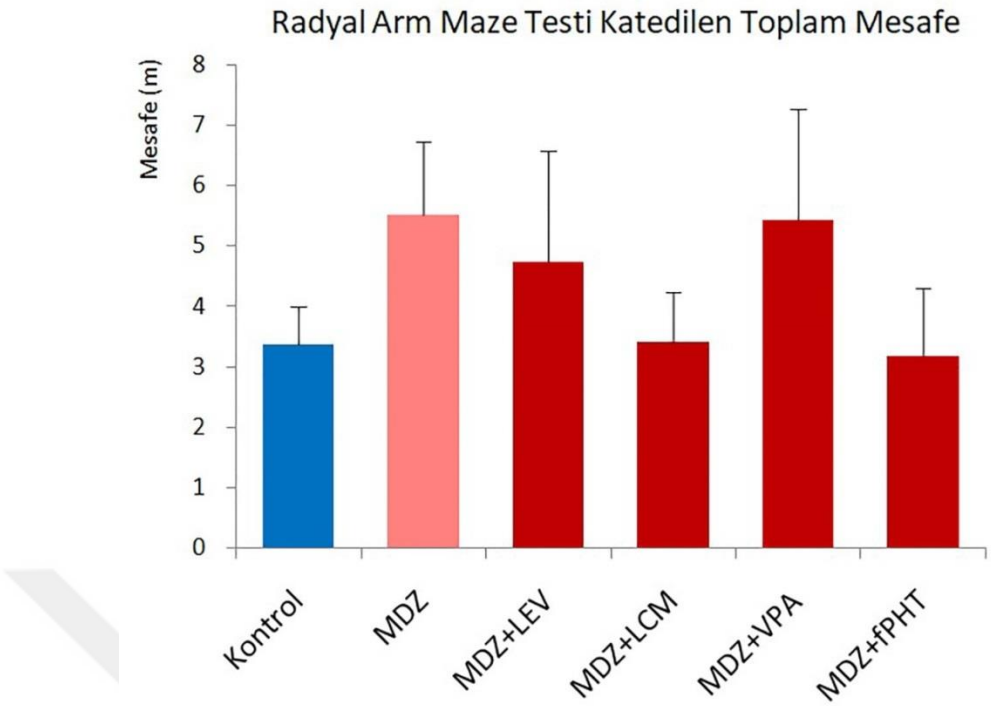
Şekil 4.35: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının pasif sakınma latensine etkisi



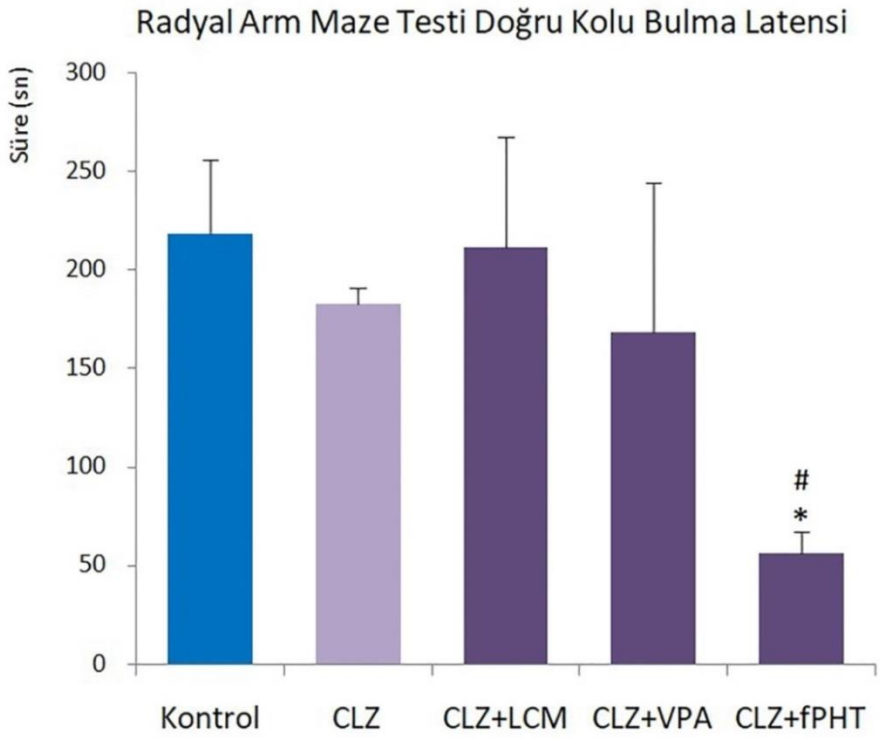
Şekil 4.36: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi doğru kolu bulma latensine etkisi



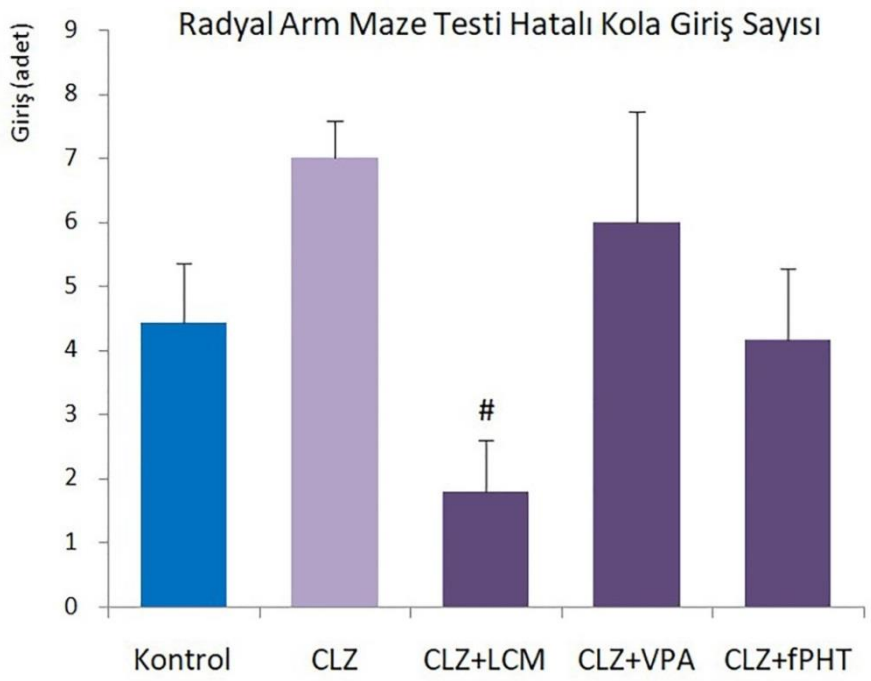
Şekil 4.37: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi hatalı kola giriş sayısına etkisi



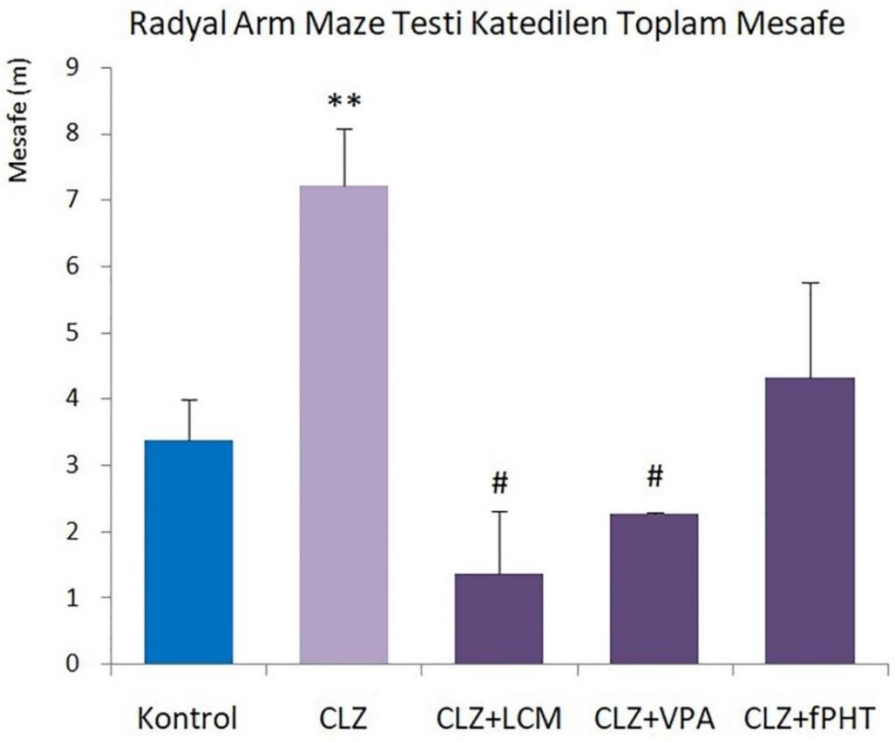
Şekil 4.38: MDZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi katedilen toplam mesafeye etkisi



Şekil 4.39: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi doğru kolu bulma latensine etkisi (Kontrol grubuna göre * $p<0,05$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.40: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testi hatalı kola giriş sayısına etkisi (CLZ grubuna göre # $p<0,05$)



Şekil 4.41: CLZ ve antiepileptik ilaç kombinasyonlarının RAM testinde katedilen toplam mesafeye etkisi (Kontrol grubuna göre **$p<0,01$; CLZ grubuna göre # $p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Epilepsi en yaygın MSS hastalıklarından birisi olup, dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Spontan epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlık ile karakterizedir. Epilepsi sayısız nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçlara sahiptir (29). Epilepsi hastalarının yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Aktif epilepsili vakaların %75'inden fazlası tedavi edilmemektedir. Bu durum çoğunlukla düşük ve orta gelirli ülkelerde yoğunlaşmakta ve büyük bir tedavi açığı oluşturmaktadır (316). Epilepside özellikle morbidite, sakatlık ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilen uygun maliyetli tedaviler mevcuttur (317,318).

Status epileptikus, çocuk ve yaşlıları orantısız bir şekilde etkileyen yaygın nörolojik bir acil durumdur (100,101,118). Çocuklarda yaklaşık %0-3, yaşlılarda ise %20-30'luk bir mortalite oranına sahiptir (103,118). Hayatta kalanlarda sıklıkla nörolojik ve bilişsel bozukluklar görülmektedir. Status epileptikusun altında yatan patofizyolojik değişiklikler kısmen anlaşılabilmiştir. Altta yatan patofizyolojinin değerlendirilmesi tedavi stratejilerinin optimize edilmesine yardımcı olmaktadır (124,148).

Status epileptikus vakalarının yaklaşık 1/3'ü refrakter status epileptikus veya süper refrakter status epileptikusa dönüşmekte ve antiepileptik ilaç tedavisine rağmen devam etmektedir (125,126). Refrakter status epileptikus, biri benzodiazepin olmak üzere uygun bir şekilde seçilmiş ve dozlanmış iki antiepileptik ilaca rağmen devam eden bir status epileptikus olarak tanımlanmıştır (127). Süper refrakter status epileptikus ise anestezik ajanların azaltılması veya geri çekilmesi sonrasında gerçekleşen nüksler de dahil olmak üzere anestezik ilaç tedavisinin başlamasından sonra 24 saat veya daha uzun süre devam eden status epileptikus vakalarını tanımlamaktadır (128). Refraktör ve süper refraktör seyreden status epileptikus, artan morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (319). Bu gibi durumlarda, refrakter status epileptikusta birinci ve ikinci basamak tedaviler başarısız olduğu ve süper refraktör status epileptikusta ise genel anestezi bile yetersiz kaldığı için tedavi zor olmaktadır (128). Hastalığın şiddeti, sınırlı terapötik seçenekler ve olumsuz sonuçlar nedeniyle, devam eden nöbet aktivitesini durdurmak için kritik bir şekilde yeni tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır (320). Yeni antiepileptik ilaçların kullanıma sunulması, bu hastaların bazıları için daha iyi bir nöbet kontrolü sağlayabilir (321).

Status epileptikusun tedavisi ile ilgili olarak güncel Amerika ve Avrupa kılavuzları bir dizi farklı antiepileptik ilaç kullanımına dayalı adım adım bir yaklaşım uygulanmasını önermektedir (1,13). Önerilen ilk tedavi yöntemi intravenöz bir benzodiazepin uygulamasıdır (322). Hastane öncesi ortamda erken tedavi uygulanarak nöbet kontrolü sağlanmasının daha ideal ve doğru bir yaklaşım olduğu ifade edilmiştir (9). Bu aşamada intravenöz erişim sağlanmışsa i.v. lorazepamın tercih edileceği aksi takdirde i.m. MDZ'nin aynı derecede etkili olduğu belirtilmiştir (322). İntravenöz CLZ, kıta Avrupa'sında yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu uygulamayı destekleyen sınırlı sayıda prospektif çalışma bulunmaktadır (15). Benzodiazepinlerin ilk basamak tedavi olarak kullanımını destekleyen yeterli sayıda kanıt bulunmakla birlikte, benzodiazepinleri atlayarak normalde ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında bulunan fenitoin, VPA ve LEV gibi antiepileptik ilaçlardan en kolay uygulanabilecek olanı tercih edecek şekilde bir kullanımını destekleyecek kanıtların zayıf olduğu bildirilmiştir (16).

ABD'deki yaklaşım, geleneksel "1., 2. ve 3. tedavi basamaklarını" status epileptikusun acil kontrol ihtiyacını daha fazla yansıtan "acil başlangıç tedavisi", "acil kontrol tedavisi" ve "refrakter tedavi" olarak değiştirilmesi şeklindedir (1). Benzodiazepin tüm hastalar için "acil başlangıç tedavisi" olarak önerilmektedir. Mevcut kanıtlara dayanılarak i.v. uygulama için 0,1 mg/kg lorazepam ve i.m. uygulama için ise 10 mg MDZ önerilmektedir. Daha sonra tüm hastalar için bir "acil kontrol tedavisi" önerilmektedir. İkinci uygulamada, ilk tedavi basamağının nöbetleri durdurmada başarısız olma ihtimali dikkate alınmakta veya benzodiazepin uygulaması başarılı olsa bile nöbet kontrolünün sürdürülmesi amaçlamaktadır (16).

Sunulan tez çalışmasında Sprague-Dawley sıçanlarda lityum-pilokarpin ile oluşturulan status epileptikus modelinde, status epileptikusun klinik pratiğinde birinci basamak tedavide kullanılan benzodiazepinlerden olan MDZ ve CLZ'nin ikinci basamak tedavide sıklıkla kullanılan fPHT, VPA, LEV ve LCM ile etkileşiminin incelenerek erken politerapide kullanım potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda erişkin erkek sprague-dawley sıçanlarda lityum-pilokarpin modeli ile status epileptikus oluşturulmuş ve söz konusu ilaçların etkileri *in vivo* elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Cerrahi işlemle elektrod yerleştirilen sıçanların periyodik olarak video-EEG kaydı alınmıştır. EEG kayıt işlemleri tamamlandıktan sonra

uygulanan ilaçların bilişsel ve motor fonksiyonlara etkisini tespit etmek için davranış testleri yapılmıştır.

5.1. MİDAZOLAM VE ANTİPELEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ

En son değerlendirmelere göre konvulsif status epileptikus beş dakika veya daha fazla klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesinin devam etmesi veya iki nöbet arasında bilincin açılmaması olarak tanımlanmıştır (1). Yaklaşık olarak 10-30/100.000 düzeyinde bir insidansa sahip olan status epileptikus ve yoğun bakım ünitelerine yapılan başvuruların en az %1'lik bölümünü oluşturmaktadır (127). Status epileptikus yaşa, tıbbi komorbiditeye, nonkonvulsif status epileptikusun varlığına ve nöbetlerin nedenine bağlı olarak %8-65 düzeyinde bir mortalite göstermektedir (1). ABD'de her yıl acil servislere nöbetle ilgili olarak ortalama 1.000.000 başvuru yapılmaktadır. Bu durum nörolojik sorunlara yönelik acil servis ziyaretlerinin yaklaşık %20'sini ve tüm acil servis başvurularının %1'ini kapsamaktadır (3,4). Nöbetle ilgili yapılan yıllık ortalama 1.000.000 başvurunun 200.000'i status epileptikusun tanımlayıcı özelliği olan 5 dakikadan daha uzun veya hızla tekrarlayan nöbet vakalarına ilişkindir (5). Jeneralize konvulsif status epileptikuslu hastaların 30 günlük mortalitesi %19-27 aralığında olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra (6-8), status epileptikusun daha kapsayıcı tanımları ile birlikte değerlendirildiğinde bu oranın %9,4 (hastane taburcu mortalitesi) gibi daha düşük düzeyde olabileceği de belirtilmiştir (9). Uzun süreli nöbetler daha yüksek mortalite ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (8,10). Bu kapsamda ABD'de sinir sistemini etkileyen zehirlenmelere bağlı gelişen status epileptikustan yılda yaklaşık olarak 22.000-42.000 insanın öldüğü ve status epileptikusun henüz çözülmemiş bir terapötik zorluk olmaya devam ettiği bildirilmiştir (11,12). Status epileptikusun olumsuz etkileri hem konvülsif durumdan kaynaklanan dolaylı sistemik problemlere (örn. bozulmuş ventilasyon, pulmoner aspirasyon ve metabolik anormallikler) hem de ani nöron kaybı ve daha geç gerçekleşen programlanmış hücre ölümü ile sonuçlanan eksitotoksisiteye bağlı doğrudan nöronal hücre hasarına yol açmaktadır (5).

Yalnızca statusun tekrarını önlemek için değil, aynı zamanda beyni statusun sonuçlarından korumak için nedene yönelik tedavilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Status epileptikus tedavisine ilişkin yapılan bir çalışmada, tedaviye daha erken başlanırsa nöbet kontrolünün daha kolay sağlanacağı gösterilmiştir (17). Mevcut yönergeler, birinci basamak tedavi olan benzodiazepinler ile farklı antiepileptik ilaçların kullanımına ilişkin adım adım bir yaklaşım önermektedir. En erken dönemde daha etkili ve hızlı bir tedavi sağlamak için, birinci basamak tedavi olarak birden fazla ilacın, özellikle bir hastane binası dışında ve hastane öncesi bir ortamda kullanılmasına yönelik öneriler bulunmaktadır (16). Mevcut kanıtlar, status epileptikusun tedavisi için ilk monoterapi olarak çoğunlukla lorazepam, diazepam ve MDZ şeklindeki benzodiazepin kullanımını desteklemektedir. Ancak fenitoin, VPA, LEV, LCM gibi sedatif olmayan antiepileptiklerin daha önce benzodiazepin uygulaması olmaksızın veya bir benzodiazepin ile kombinasyon halinde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır (18).

Geçtiğimiz on yıllarda, status epileptikus tedavisinde alternatif yönetimler araştırılmıştır. Bir dönüm noktası sayılabilecek klinik bir çalışmada konvülsif status epileptikusta birinci basamak tedavi seçeneği olarak i.m. MDZ ve i.v. LZP ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya, hastane öncesinde sağlık görevlileri tarafından tedavi edilen 893 çocuk ve yetişkin dahil edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre i.m. MDZ uygulanan hastaların %73.4'ünde, i.v. LZP uygulananların ise %63.4'ünde nöbet kontrolü sağlandığı ifade edilmiştir (14). Bununla birlikte jeneralize konvülsif status epileptikuslu hastaların yaklaşık %40'ının benzodiazepin tedavisine dirençli olduğu bilinmektedir (7,9,14). Status epileptikusda benzodiazepinler dışında en sık kullanılan antiepileptik ilaçlar PHT/fPHT, VPA, LEV, fenobarbital ve LCM'dir. Ancak bu ilaçların birini diğerine tercih etmek için yeterli düzeyde bir kanıt yoktur. Yüksek mortalite ve şiddetli morbiditesi ile status epileptikus, ilaç endüstrisi için bilinmeyen yatırım getirisi olan sarsıcı bir zemin olarak görülmektedir. Bu durum klinisyenleri status epileptikusun yerleşik aşamasında en etkili antiepileptik ilaç seçimi noktasında güçlü kanıtlardan yoksun bırakmakta ve tüm tıbbi-hukuki sonuçlarıyla birlikte kararlar almaya zorlamaktadır. Hali hazırda mevcut kanıtlara dayalı olarak hazırlanan kılavuzlar zayıf bir çözüm üretmektedir (122).

Sunulan tez çalışmasında status epileptikus başlatıldıktan sonra akut dönemde kombinasyon halinde eş zamanlı olarak MDZ ile birlikte LCM, VPA ve fPHT verildiğinde mortalitede ve spike frekansında tedavi uygulanmayan status epileptikus grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. MDZ ile birlikte

LEV uygulandığında ise diğer üç politerapi sonrası elde edilen olumlu etkilere ulaşılamadı. MDZ ile kombinasyon halinde uygulanan antiepileptik ilaçların (LEV, LCM, VPA ve fPHT) öğrenme ve hafızada kontrol grubuna göre olumsuz bir etkiye neden olmadığı fakat MDZ ile birlikte fPHT uygulanan hayvanların motor fonksiyonlarının bozulduğu tespit edildi ($p<0,01$). MDZ ile birlikte kombinasyon halinde uygulanan antiepileptik ilaçların etkileri, MDZ monoterapisi ile karşılaştırıldığında MDZ+LEV mortalite ve spike frekansını artırırken ($p<0,01$) MDZ+LCM'nin spike frekansı ($p<0,01$) ve amplitüdünü ($p<0,05$) olumlu etkileyerek azalttığı tespit edildi. MDZ ile birlikte VPA uygulaması sadece spike frekansını olumsuz etkilerken ($p<0,01$) diğer parametrelerde herhangi bir fark bulunamamıştır. MDZ monoterapisi ile MDZ+fPHT politerapisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. MDZ ile kombinasyon halinde uygulanan LEV, LCM, VPA ve fPHT öğrenme ve hafıza parametrelerinde MDZ grubuna göre anlamlı bir farka neden olmazken MDZ+fPHT uygulanan hayvanların motor fonksiyonları olumsuz etkilenmiştir (Rotarod testi $p<0,01$).

Status epileptikusun tedavisine ilişkin olarak literatür incelendiğinde, klinik bir çalışmada ikinci basamak tedavide PHT, VPA ve LEV'in etkinliği incelenmiş ve VPA ile PHT arasında istatistiksel olarak bir fark yok iken LEV'in diğer iki gruba göre etkinliğinin zayıf olduğu bildirilmiştir (323). Çoğunluğu konvülsif status epileptikuslu olan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, VPA'nın %66 PHT'nin ise %42 düzeyinde nöbet kontrolü sağladığı ifade edilmiştir. Bu ilaçlar ikinci seçenek olarak uygulanması durumunda VPA'nın %79 PHT'nin ise %25 düzeyinde kontrol sağladığı görülmüştür. Bu etki oranı ile VPA'nın PHT'den daha güçlü bir nöbet kontrolü sağladığı ifade edilmiştir (269). Efendioğlu ve arakadaşları tarafından yayımlanan diğer bir deneysel çalışmada, 50 mg/kg LEV'in travmatik beyin hasarlı yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarda PTZ tarafından kolaylaştırılan nöbetlerin yoğunluğunu, sıklığını ve toplam süresini azalttığı ancak, LEV'in N-asetilsistein ile birlikte uygulanması durumunda nöbetlerle ilgili tüm parametreler üzerindeki bu olumlu etkisinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir (310).

Niquet ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; MDZ ve MDZ ile birlikte VPA uygulanan gruplar arasında lityum-pilokarpin ile oluşturulan status epileptikusun kontrolü ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir

(324). Aynı araştırmacı ve arkadaşlarının yine sıçanlarda lityum-pilokarpin ile oluşturdukları status epileptikus modelinde DZP+VPA+ketamin üçlü politerapisinin 3-5 kat daha fazla dozlarda uygulanan DZP, VPA veya ketamin momoterapisine kıyasla status epileptikusu baskılamada çok daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (325). Diğer bir çalışmada MDZ (9 mg/kg), ketamin (30 mg/kg), VPA'nın (90 mg /kg) 30 dakikalık aralıklar ile sıralı bir şekilde uygulanması yerine eş zamanlı olarak daha düşük dozlarda politerapi şeklinde uygulanmasının status epileptikus tedavisinde daha etkili olduğu bulunmuştur (326,327). Soman kullanılarak sıçanlarda oluşturulan status epileptikus modelinde MDZ ve ketamin monoterapisine karşılık MDZ+ketamin kombinasyonunun hem mortalite oranlarını düşürdüğü hem de nöbetleri durdurmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Lityum-pilokarpin ile oluşturulan status epileptikus modelinde de MDZ, VPA ve ketaminin ikili ve üçlü politerapileri denenmiş ve bu ilaçların sıralı monoterapisine göre nöbetleri durdurmada eş zamanlı ikili politerapinin monoterapiden, üçlü politerapinin de ikili politerapiden daha etkili olduğu bildirilmiştir (328). Sunulan tez çalışmasında, MDZ monoterapisi ve MDZ'nin antiepileptik ilaçlar (LEV, LCM, VPA ve fPHT) ile kombinasyon halinde politerapisinin elektrofizyolojik ve davranış parametreleri üzerindeki etkileri birlikte değerlendirildiğinde, MDZ+LCM politerapisinin MDZ monoterapisine göre status epileptikus kontrolünde daha etkili olduğu, MDZ+fPHT politerapisinin MDZ monoterapisinden farklı olmadığı, bununla birlikte MDZ+VPA ve MDZ+LEV politerapilerinin tek başına MDZ uygulaması kadar etkili olmadığı tespit edildi

LCM, epilepsili erişkinlerde ve ergenlerde sekonder jeneralizeye dönüşen veya dönüşmeyen fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde yardımcı tedavi ajanı olarak 2008 yılında Avrupa Birliği'nde ve ABD'de onaylanmıştır. 2014 yılında, FDA, LCM'yi fokal epilepside monoterapi seçeneği olarak onaylamıştır (329,330). LCM, voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonuna neden olan bir amino asittir (331,332). Yavaş inaktivasyon, hipereksitabl nöronal membranların stabilizasyonuna ve nöronal ateşlemenin inhibisyonuna neden olacak şekilde fizyolojik fonksiyonu etkilemeden uzun vadeli kanal sayısının azalması yoluyla gerçekleştirmektedir (331,333,334). LCM'nin etkinliği ile ilgili olarak, LCM'nin üçüncü/dördüncü ilaç olarak verilmesi durumunda (%72) beşinci veya daha sonraki ilaç olarak verilmesinden (%56) daha etkili olduğu bildirilmiştir (335). LCM tedavi sırasında daha erken kullanılması durumunda (ikinci veya üçüncü antiepileptik ilaç olarak), LCM verilmeyenlere kıyasla statusu

sonlandırmada daha etkili olduğu saptanmıştır (336). Literatürde yer alan çalışmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde LCM'nin status epileptikus kontrolünde gerek monoterapi gerekse de politerapide diğer antiepileptik ilaçlara göre daha etkili olduğu, sunulan tez çalışmasından elde edilen MDZ+LCM politerapisinin etkinliğine ilişkin bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

5.2. KLONAZEPAM VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARININ STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ VE DAVRANIŞ PARAMETRELERİNE ETKİLERİ

Lancet Neurology'de (2016) yayımlanan bir klinik çalışmada jeneralize konvulsif status epileptikusun hastane öncesi tedavisine ilişkin CLZ'ye ilave bir tedavi olarak LEV'in etkinliği karşılaştırılmıştır. CLZ ile birlikte LEV uygulanan 68 hastanın % 74'ünde ve 1-2 mg CLZ alan kontrol grubunda 68 hastanın % 84'ünde nöbetlerin ilaç enjeksiyonundan 15 dk sonra durduğu bildirilmiştir (337). Bu yanıt oranları, daha önce bildirilen i.v. LZP (4 mg veya 0,1 mg/kg) için % 59 ve % 65, i.m. MDZ (10 mg) için % 73 değerlerinden daha yüksek bulunmuştur (7,9,322). Bu çalışma kapsamında 1 mg başlangıç dozunun yanı sıra nöbetler devam ederse 1 mg ikinci bir CLZ dozunun uygulandığı dikkate alındığında birinci dozdan sonra %57 düzeyindeki yanıt oranı, ikinci CLZ dozundan sonra % 84'e yükselmiştir (337). Genel olarak Lancet Neurology'de (2016) yayımlanan klinik çalışmada olduğu gibi LZP veya MDZ yerine CLZ'nin LEV gibi daha güvenli bir antiepileptik ilaç ile birlikte kullanılmasının önemli olduğu ifade edilmiştir (18). Ayrıca bu klinik denemeye dayanılarak status epileptikusun erken tedavisine ilişkin, birinci basamak ilaç olarak en iyi benzodiazepinin hangisi olduğu, bu bakımdan CLZ'nin iyi bir seçenek olup-olmadığı, benzodiazepine 5 dk içinde yanıt vermeyen hastalarda LEV, VPA veya LCM'nin uygun benzodiazepin ile birlikte politerapik kullanım potansiyellerinin ne kadar olabileceğine yönelik yanıtlanması gereken sorular ortaya çıkmıştır (18). Gerek Amerika gerekse Avrupa'daki klavuzlar dikkate alındığında status epileptikusun tedavisinde birinci basamak olarak uygun bir benzodiazepin ve sonrasında uygun bir nonsedatif antiepileptiğin kullanımını öngören "acil başlangıç tedavisi" ve "acil kontrol tedavisi" yürütülmektedir. Bu tedavi protokolünün ilk basamağı için genellikle benzodiazepin olarak LZP veya MDZ, ikinci basamağında ise PHT, fenobarbital, VPA veya LEV

önerilmektedir (19). Bununla birlikte status epileptikusun tedavisine ilişkin ilk ve ikinci basamak antiepileptiklerin politerapi olarak aynı anda birlikte kullanımını, tek başına birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanan benzodiazepinler ile karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca CLZ'nin status epileptikusun tedavisinde mevcut benzodiazepinlere alternatif olarak kullanımı ve diğer ikinci basamak antiepileptikler ile etkileşimine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Sunulan tez çalışmasında gruplar arasındaki mortalite oranlarına bakıldığında; deneyde uygulanan benzodizepinlerden CLZ'nin status epileptikus grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadığı tespit edilmiştir. CLZ tedavisi spike frekansında ve spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Deneyin son döneminde yapılan open field testinde, CLZ uygulanan hayvanların lokomotor aktivite olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla mesafe katettiği ve anksiyete düşüklüğüne işaret eden defekasyon sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir. Kombinasyon halinde eş zamanlı olarak CLZ ile birlikte LCM, VPA ve fPHT uygulandığında status epileptikus grubuna göre anlamlı düzeyde mortalitede ve spike frekansında azalma tespit edilirken CLZ ile birlikte LEV uygulandığında ise status epileptikus grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir. LCM, CLZ ile birlikte verildiğinde spike frekansına ilave olarak spike amplitüdünde de azalma sağlanmıştır ($p<0,05$). CLZ ile kombinasyon halinde uygulanan antiepileptik ilaçlardan LEV, LCM ve VPA öğrenme ve hafızada kontrol grubuna göre anlamlı bir farka neden olmazken CLZ+fPHT uygulanan hayvanların öğrenme ve hafıza yeteneklerinde azalma tespit edilmiştir (Radyal arm maze testi $p<0,05$). Ayrıca VPA ve fPHT uygulanan hayvanların motor fonksiyonları da olumsuz etkilenmiştir (Rotarod testi $p<0,01$).

CLZ'nin antiepileptik ilaçlarla kombinasyonları değerlendirildiğinde; LEV ve VPA kombinasyonlarının mortalite oranında anlamlı bir fark oluşturmadığı, LCM ve fPHT'nin ise mortalite oranını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Spike frekansını, LCM, VPA ve fPHT azaltırken ($p<0,01$) LCM aynı zamanda spike amlitüdünde de azalma sağlamıştır ($p<0,05$). EEG kayıtlarına ilişkin 48. saat verilerinde LCM ve VPA'nın CLZ ile kombinasyonları spike amplitüdünde azalma sağlamıştır ($p<0,05$). CLZ ile kombinasyon halinde uygulanan LCM, lokomotor aktivitede bozulmaya ve anksiyetede artışa sebep olmuştur. CLZ'nin VPA ile kombinasyonu lokomotor

aktivitede bozulmaya, anksiyetede artışa ve zorlu motor fonksiyonda bozulmaya yol açmıştır. CLZ'nin fPHT ile kombinasyonu ise öğrenme ve hafızada azalmaya ve motor fonksiyonda bozulmaya neden olmuştur (Rotarod testi $p<0,05$). Sunulan tez çalışmasında, CLZ monoterapisi ve CLZ'nin ikinci basamak antiepileptik ilaçlarla kombinasyonu ile oluşturulan politerapide elektrofizyolojik ve davranış parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde; CLZ'nin LEV ile kombinasyon halinde uygulanmasının status epileptikus kontrolünde etkili olmadığı, CLZ'nin LCM, VPA ve fPHT ile kombinasyon halinde uygulanmasının status epileptikusun kontrolünde CLZ monoterapisine göre daha başarılı olduğu ancak hayvanların öğrenme ve hafıza ile motor fonksiyonlarında olumsuz etkilere neden olduğu tespit edilmiştir.

LCM nöbet kontrolü sağlamanın yanısıra çocuk ve ergenlerde bilişsel fonksiyon ve davranışa ilişkin sekonder olumlu etkilere sahip olduğu hatta bu olumlu etkisinin sekonder düzeyde kalmadığı bilgi işleme hızını arttırma bakımından primer bir bilişsel fonksiyon artışı sağladığı ifade edilmiştir (338). Bununla birlikte bazı çalışmalarda duygudurum ve davranışsal değişimlere ilişkin hafif olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (339-345). Birkaç vakada, şiddetli hiperaktivite, saldırganlık ve dikkat bozukluğu nedeniyle LCM tedavisi sonlandırılmıştır (346,347). Bir vakada, depresyon ve intihar düşüncesi sergileyen bir hastada ilaç kesildikten sonra tam iyileşmenin meydana geldiği bildirilmiştir (348). Literatürde yer alan bu tespitler ile sunulan tez çalışmasında CLZ ile birlikte uygulanan LCM'nin lokomotor aktivitede bozulma ve anksiyetede artış şeklinde ortaya çıkan davranışsal belirtilerin benzerlikler gösterdiği ve literatür bulgularını desteklediği düşünülmektedir. LCM'nin MDZ ile kombinasyonunda bu tür davranışsal bozukluklar tespit edilmemiştir. Bu etkinin LCM'nin CLZ ile kombinasyonunda ilaç-ilaç etkileşiminden kaynaklanmış bir durum olabileceği ancak muhtemel mekanizmasının daha ileri çalışmalar ile araştırılması gerektiği değerlendirilmiştir.

Status epileptikusun patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olan son gelişmeler tedavi yaklaşımının ciddi bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerektiğini tartışmaya açmıştır. Kronik epilepsi için monoterapinin tartışılmaz faydaları, akut, yaşamı ve beyni tehdit eden bir durum olan status epileptikus için geçerli olmayabilir. Nöbetin neden olduğu olumsuz reseptör değişikliklerini dikkate alan ilaç kokteylleri ile politerapinin değerlendirilmesi gerekmektedir (154).

Sunulan tez çalışmasından elde edilen bulgular da status epileptikusun kontrolü için erken bir politerapinin daha etkili olabileceği fikirlerini desteklemektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sunulan doktora tez çalışmasından elde edilen bulgulara göre aşağıdaki sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

- Lityum-pilokarpin ile oluşturulan status epileptikus modelinde MDZ+LCM kombinasyonunun nöbet ve mortaliteyi önlemede en etkili politerapi seçeneği olduğu tespit edilmiştir.

- MDZ kullanılan deney gruplarında MDZ monoterapisi ve MDZ+fPHT politerapisinin de nöbet ve mortaliteyi önlemede etkili tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır.

- MDZ+LEV politerapisinin nöbet ve mortaliteyi önlemede MDZ monoterapisi kadar etkili olmadığı tespit edilmiştir.

- CLZ ve CLZ ile birlikte antiepileptik ilaç kombinasyonları uygulanan deney gruplarında status epileptikusa bağlı nöbet ve mortaliteyi önlemede en etkili tedavi seçeneklerinin CLZ+LCM ve CLZ+fPHT olduğu saptanmıştır.

- CLZ monoterapisi, CLZ+LEV ve CLZ+VPA kombinasyonlarının status epileptikusa bağlı nöbet ve mortaliteyi önlemede etkili bir tedavi sağlamadığı tespit edilmiştir.

- CLZ ve CLZ ile birlikte ikinci basamak antiepileptik ilaç kombinasyonu uygulanan gruplardaki status epileptikusa bağlı nöbet ve mortaliteyi önleme düzeyi MDZ ve kombinasyon grupları kadar etkili değildi.

Sunulan doktora tez çalışmasında elde edilen bulgulara göre, status epileptikus tedavi protokollerinde birinci basamak tedaviye ilişkin önerilen benzodiazepeinlerden MDZ ve CLZ'nin lityum-pilokarpin modelindeki etkinlikleri karşılaştırıldığında MDZ ve kombinasyonlarının daha etkili olduğu, en etkili politerapi seçeneğinin MDZ+LCM olduğu, ayrıca MDZ monoterapisi, MDZ+VPA ve MDZ+fPHT tedavi seçeneklerinin de nöbet ve mortaliteyi önlemede etkili olduğu, genel olarak CLZ ve kombinasyonlarının etkinliğinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

İleride yapılacak çalışmalarda MDZ ve CLZ'nin gerek monoterapi gerekse de politerapi seçeneği olarak uygulanmalarındaki bu bariz etkinlik farkının mekanizmalarının aydınlatılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brophy, G.M., et al. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care*, 17(1):3–23.
2. Sánchez, S., Rincon, F. (2016). Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *Journal of Clinical Medicine*, 5(8):71.
3. Pallin, D.J., Goldstein, J.N., Moussally, J.S., Pelletier, A.J., Green, A.R., Camargo, C.A. Jr. (2008). Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. International Journal of Emergency Medicine, 1:97–105.
4. Farhidvash, F., Singh, P., Abou-Khalil, B., Arain, A. (2009). Patients visiting the emergency room for seizures: insurance status and clinic follow-up. Seizure, 18:644–7.
5. Claassen, J., Goldstein, J.N. (2017). Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care*, 27(Suppl 1):152-158.
6. Towne, A.R., Pellock, J.M., Ko, D., DeLorenzo, R.J. (1994). Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia, 35:27–34.
7. Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., Collins, J.F., Colling, C., Rowan, A.J., et al. (1998). A comparison of four treatments for genetalized convulsive status epilepticus. New England Journal of Medicine, 339:792-8.
8. Legriel, S., Azoulay, E., Resche-Rigon, M., et al. (2008). Functional outcome after convulsive status epilepticus. Critical Care Medicine, 38:2295–303.
9. Alldredge, B.K., Gelb, A.M., Isaacs, S.M., Corry, M.D., Allen, F., Ulrich, S., et al. (2001). A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine*, 345:631-637
10. Scholtes, F.B., Renier, W.O., Meinardi, H. (1994). Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. Epilepsia, 35:1104–12.
11. DeLorenzo, R.J., Hauser, W.A., Towne, A.R., Boggs, J.G., Pellock, J.M., Penberthy, L., et al. (1996). A prospective, population based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology, 46:1029-35.
12. Chen, J.W., Wasterlain, C.G. (2006). Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurology, 5:246–256.
13. Meierkord, H., Boon, P., Engelsen, B., Göcke, K., Shorvon, S., Tinuper, P., Holtkamp, M. (2010). EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. European Journal of Neurology, 17, 348–355.
14. Silbergleit, R., Durkalski, V., Lowenstein, D., Conwit, R., Pancioli, A., Palesch, Y., et al. (2012). Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. The New England Journal of Medicine, 366(February (7))591–600.
15. Alvarez, V., Lee, J.W., Drislane, F.W., et al. (2015). Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison. Epilepsia, 56:1275–1285.
16. Alvarez, V., Rossetti, A.O. (2016). Monotherapy or Polytherapy for First-Line Treatment of SE? Journal of Clinical Neurophysiology, 33(1):14-7.
17. Lowenstein, D.H., Alldredge, B.K. (1993). Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology, 43:483-8.
18. Radhakrishnan, A. (2016). Polytherapy as first-line in status epilepticus: should we change our practice? "Time is brain"! Annals of Translational Medicine, 4(24):544.
19. Bhattacharjee, A., Hirsch, H. (2015). Management of status epilepticus. Anaesthesia & Intensive Care Medicin, 16:4, 159-160.
20. Ezyaguirre, C., Fidone, S. J. (1984). Physiology of the Nervous System. (2nd ed.). Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.
21. Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L., Squire, L. R. (Eds). (2002). Fundamental Neuroscience, San Diego: Academic Press.
22. Kandel, E. R., Koester, J.D., Mack, S.H., Siegelbaum, S.A. (2020). Principles of Neural Science, (6th ed.). New York: McGraw-Hill.
23. Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., Hall W.C., LaMantia, A.S., Mooney R.D., Platt M.L., White L.E. (Eds). (2018). Neuroscience, Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
24. Carpenter, R.H.S., Reddi, B. (2012). Neurophysiology, (5th ed.). London: Hodder Arnold.

25. Preston, R.R., Wilson, T. E. (2019). Physioilogy, (2th ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
26. Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 46(4): 470–472.
27. Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D.C., Malmgren, K., Sander, J.W., et al. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic Seizure. Epilepsia, 51(4): 671–675.
28. Hesdorffer, D.C., Benn, E.K., Cascino, G.D., Hauser, W.A. (2009). Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent Seizure, Epilepsia, 50(5): 1102–1108.
29. Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4): 475–482.
30. Thurman, D.J., Beghi, E., Begley, C.E., Berg, A.T., Buchhalter, J.R., Ding, D., et al. (2011). ILAE Commission on Epidemiology. Standards for pidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia, 52 Suppl 7: 2–26.
31. Wilson, J.V., Reynolds, E.H. (1990). Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of Babylon treatise on epilepsy. Medical History, 34: 185-198.
32. Smith, M.C., Buelow, J.M. (1996). Disease a Month. Epilepsy, 42(11): 729-735.
33. Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.S., Dykeman, J., et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology, 88(3): 296–303.
34. Bharucha, N.E., Bharucha, E.P., Bharucha, A.E., Bhise, A.V., Schoenberg, B.S. (1988). Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. Epilepsia, 29(2): 111–5.
35. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia, 34(3): 453–68.
36. Camfield, P., Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disorders, 17(2):117–23.
37. GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurology, 18: 357–75.
38. Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology, 54:185–191.
39. Gastaut, H., Caveness, W.F., Landolt, W., et al. (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. Epilepsia, 5:297–306.
40. Gastaut, H. (1969). Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. Epilepsia, 10(Suppl):14–21.
41. Commision on international classification of epileptic seizures. (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. Epilepsia, 5:297-306.
42. Engel, J. (2006). Report of the ILAE classification core group. Epilepsia, 47:1558–1568.
43. Engel, J. Jr. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 42:796–803.
44. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia, 51:676–685.
45. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.H., Zuberi, S.M. (2017). ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.
46. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 22: 489–501.
47. Robert, S., Fisher, J., Cross, H., D'Souza, C., French, J.A., Haut, S.R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshe, S.L., Peltola, J., Perez, E.R., Scheffer, I.E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E.M., Zuberi, A.M. (2017). On behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 58(4): 531–542.
48. Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. Epilepsia, 58:522–530.
49. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1985). Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 26:268–278.

50. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 30:389–399.
51. Gaillard, W.D., Chiron, C., Cross, J.H., et al. (2009). Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia, 50:2147–2153.
52. Guerrini, R., Dobyns, W.B. (2014). Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurology, 13:710–726.
53. Tinuper, P., Bisulli, F., Cross, J.H., et al. (2016). Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology, 86:1834–1842.
54. Lennox, W.G. (1947). The genetics of epilepsy. American Journal of Psychiatry, 103:457–462.
55. Lennox, W.G. (1951). The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. Journal of the American Medical Association, 146:529–536.
56. McTague, A., Howell, K.B., Cross, J.H., et al. (2016). The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Lancet Neurology, 15:304–316.
57. Brunklaus, A., Dorris, L., Ellis, R., et al. (2013). The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. Developmental Medicine & Child Neurology, 55:154–161.
58. Mullen, S.A., Scheffer, I.E. (2009). Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. Archives of Neurology, 66:21–26.
59. Vezzani, A., Fujinami, R.S., White, H.S., et al. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. Acta Neuropathology, 131:211–234
60. Lancaster, E., Dalmau, J. (2012). Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nature Reviews Neurology, 8:380–390.
61. Pitkänen, A., Engel, J. Jr. (2014). Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. Neurotherapeutics, 11: 231–41.
62. Crunelli, V., Leresche, N. (2002). Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. Nature Reviews Neuroscience, 3: 371–82.
63. Pinault, D., O'Brien, T.J. (2005). Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. Thalamus and Related Systems, 3: 181–203.
64. Cope, D.W., Di Giovanni, G., Fyson, S.J., et al. (2009). Enhanced tonic GABAA inhibition in typical absence epilepsy. Nature Medicine, 15: 1392–98.
65. Galanopoulou, A.S. (2008). GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? Current Neuropharmacology, 6: 1–20.
66. Helbig, I., Scheffer, I.E., Mulley, J.C., Berkovic, S.F. (2008). Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. Lancet Neurology, 7: 231–45.
67. Li, L.M., Fish, D.R., Sisodiya, S.M., Shorvon, S.D., Alsanjari, N., Stevens, J.M. (1995). High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 59: 384–87.
68. O'Brien, T.J., Kazemi, N.J., Cascino, G.C. (1997). Localization-related epilepsies due to specific lesions in: Engel, J. Jr., Pedley, T.A., editors. Epilepsy: a comprehensive textbook, New York: Lippincott-Raven; 2433–2446.
69. Berg, A.T., Mathern, G.W., Bronen, R.A., et al. (2009). Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. Brain, 132: 2785–97.
70. Perucca, P., Crompton, D.E., Bellows, S.T., et al. (2017). Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. Annals of Neurology, 82: 166–76.
71. Perucca, P., Scheffer, I.E., Harvey, A.S., et al. (2017). Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. Epilepsy Research, 131: 1–8.
72. Ricos, M.G., Hodgson, B.L., Pippucci, T., et al, and the Epilepsy Electroclinical Study Group. (2016). Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. Annals of Neurology, 79: 120–31.
73. Scheffer, I.E., Heron, S.E., Regan, B.M., et al. (2014). Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. Annals of Neurology, 75: 782–87.
74. Weckhuysen, S., Marsan, E., Lambrecq, V., et al. (2016). Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. Epilepsia, 57: 994–1003.
75. Fisher, R.S. (1995). Cellular mechanisms of the epilepsies. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds. Epilepsy, (2th ed.) London: Chapman & Hall; 35–58.
76. Sarkisian, M.R. (2001). Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. Epilepsy and Behavior, 2: 201–16.

77. Simonato, M., French, J.A., Galanopoulou, A.S., O'Brien, T.J. (2013). Issues for new antiepilepsy drug development. Current Opinion in Neurology, 26: 195–200.
78. Babb, T., Brown, W. (1987). Pathological findings in epilepsy. In: Engel J. (Ed.). Surgical treatment of the epilepsies, New York: Raven Press.
79. Babb, T.L., Pretorius, J.K. (1993). Pathological substrates of epilepsy. In: Wyllie E. (Ed.) The Treatment of Epilepsy, Philadelphia: Leo & Febiger; 55–70.
80. Borges, K., Gearing, M., McDermott, D.L., et al. (2003). Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the Mouse pilocarpine model. Experimental Neurology, 182: 21–34.
81. Liu, D.S., O'Brien, T.J., Williams, D.A., Hicks, R.J., Myers, D.E. (2009). Lamina-specific changes in hippocampal GABA(A)/cBZR and mossy fibre sprouting during and following amygdala kindling in the rat. Neurobiology of Disease, 35: 337–47.
82. Vivash, L., Tostevin, A., Liu, D.S., et al. (2011). Changes in hippocampal GABAA/cBZR density during limbic epileptogenesis: relationship to cell loss and mossy fibre sprouting. Neurobiology of Disease, 41: 227–36.
83. Pitkänen, A. (2002). Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. Neurology, 59 (suppl 5): S27–33.
84. Kobow, K., Auvin, S., Jensen, F., et al. (2012). Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. Epilepsia, 53: 1868–76.
85. Williams-Karnesky, R.L., Sandau, U.S., Lusardi, T.A., et al. (2013). Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. Journal of Clinical Investigation, 123: 3552–63.
86. Machnes, Z.M., Huang, T.C., Chang, P.K., et al. (2013). DNA methylation mediates persistent epileptiform activity in vitro and in vivo. PLoS ONE, 8: e76299.
87. Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T. J., Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. Lancet, 16;393(10172):689-701.
88. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: Diagnosis and management. (İnternette) 2018: 1–636. Erişim: 30.12.2021, https://www.nice.org.uk/ guidance/cg137.
89. Xu, Y., Nguyen, D., Mohamed, A., et al. (2016). Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. Seizure, 41: 167–74.
90. Koutroumanidis, M., Arzimanoglou, A., Caraballo, R., et al. (2017). The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). Epileptic Disorders, 19: 385–437.
91. Koutroumanidis, M., Arzimanoglou, A., Caraballo, R., et al. (2017). The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). Epileptic Disorders, 19: 233–98.
92. Shih, J.J., Fountain, N.B., Herman, S.T., et al. (2018). Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. Epilepsia, 59: 27–36.
93. Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., Walker, M.C. (2006). Adult epilepsy. Lancet, 367: 1087–100.
94. Neligan, A., Hauser, W.A., Sander, J.W. (2012). The epidemiology of the epilepsies. Handbook of Clinical Neurology, 107: 113–133.
95. Tian, N., Boring, M., Kobau, R., Zack, M.M., Croft, J.B. (2018). Active epilepsy and seizure control in adults - United States, 2013 and 2015. The Morbidity and Mortality Weekly Report, 67: 437–42.
96. Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., Trinka, E. (2015). Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. Epilepsy and Behavior, 49: 325–36.
97. Lamberink, H.J., Otte, W.M., Geerts AT, et al. (2017). Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurology, 16: 523–31.
98. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 51: 1069–77.
99. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., et al. (2015). A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. Epilepsia, 56(October (10))1515–1523.
100. Hesdorffer, D.C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J.F., Hauser, W.A. (1998). Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology. 50:735-45.

101. Coeytaux, A., Jallon, P., Galobardes, B., Morabia, A. (2000). Incidence of status epilepticus in french-speaking Switzerland (EPISTAR). Neurology, 55, 693–697.
102. Knake, S., Rosenow, F., Vescovi, M., Oertel, W.H., Mueller, H.H., Wirbatz, A., et al. (2001). Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: A prospective, population-based study. Epilepsia, 42:714-8.
103. Vignatelli, L., Tonon C., D'Alessandro, R., Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. (2003). Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. Epilepsia, 44:964-8.
104. Nair, P.P., Kalita, J., Misra, U. K. (2011). Status epilepticus: Why, what, and how. Journal of Postgraduate Medicine, 57:242-52.
105. Bourneville, D.M. (1876). Recherches cliniques et therapeutiques sur l'epilepsie et l' hysterie. Paris: Dilahaye.
106. Clark, L., Prout, T. (1903). Status epilepticus A clinical and pathological study in epilepsy. American Journal of Insanity, 60:291-306.
107. Wilson, S. (1940). Neurology, Baltimore: Williams and Wilkins.
108. Lowenstein, D.H., Bleck T., Macdonald R.L. (1999). It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia, 40:120-22.
109. Bleck, T. (1991). Convulsive disorders. Status epilepticus. Clinical Neuropharmacology, 14:191-198.
110. Theodore, W.H., Porter, R.J., Albert, P., Kelley, K., Bromfield, E., Devinsky, O., et al. (1994). The secondarily generalized tonic clonic seizure: A video tape analysis. Neurology, 44:1403-7.
111. Waterhouse, E.J., DeLorenzo, R.J. (2001). Status epilepticus in the elderly patients: Epidemiology and treatment options. Drugs & Aging, 18, 133–142.
112. Hui, A., Joynt, G., Huan, L.I., Wong, K.S. (2003). Status epilepticus in Hong Kong Chinese: Aetiology, outcome and predictors of death and morbidity. Seizure, 12, 478–482.
113. Li, J.M., Chen, L., Zhou, B., Zhu, Y., Zhou, D. (2009). Convulsive status epilepticus in adults and adolescents of southwest China: Mortality, etiology and predictors of death. Epilepsy Behavior, 14, 146–149.
114. Nishiyama, I., Ohtsuka, Y., Tsuda, T., Kobayashi, K., Inoue, H., Narahara, K., Shiraga, H., Kimura, T., Ogawa, M., Terasaki, T., et al. (2011). An epidemilogical study of children with status epilepticus in Okoyama, Japan: Incidence, etiologies, and outcomes. Epilepsy Research, 96, 89–95.
115. Amare, A., Zenebe, G., Hammack, J., Davey, G. (2008). Status epilepticus: Clinical presentation, cause, outcome and predictors of death in 119 Ethiopian patients. Epilepsia, 49, 600–607.
116. Vignatelli, L., Rinaldi, R., Galeotti, M., de Carolis, P., D'Alessandro, R. (2005). Epidemiology of Status Epilepticus in a rural area of northern Italy: A 2-year population based study. European Journal of Neurology, 12, 897–902.
117. Canouï-Poitrine, F., Bastuji-Garin, S., Alonso, E., Darcel, G., Verstichel, P., Caillet, P., Paillaud, E. (2011). Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: A case-control study. Epilepsia, 52, 1849–1856.
118. Chin, R.F., Neville, B.G., Peckham, C., Bedford, H., Wade, A., Scott, R.C. (2006). Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in chilhood: Prospective population based study. Lancet, 368, 222–229.
119. Skinner, H.J., Dubon-Murcia, S.A., Thompson, A.R., Medina, M.T., Edwards, J.C., Nicholas, J.S., Holden, K.R. (2010). Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. Seizure, 19, 363–367.
120. Meierkord, H., Holtkamp, M. (2007). Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurology, 6:329-39.
121. Walker, M.C. (1998). The epidemiology and management of status epilepticus. *Current Opinion in Neurology*, 11:149-54.
122. Trinka, E., Kälviäinen, R. (2017). 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure, 44, 65–73.
123. Trinka, E., Hofler, J., Zerbs, A. (2012). Causes of status epilepticus. Epilepsia, 53 (September (Suppl. 4))127–38.
124. Lowenstein, D.H., Alldredge, B.K. (1998). Status epilepticus. New England Journal of Medicine, 338:970–976.
125. Novy, J., Logroscino, G., Rossetti, A.O. (2010). Refractory status epilepticus: a prospective observational study. Epilepsia, 51(2):251–256.

126. Rossetti, A.O., Lowenstein, D.H. (2011). Management of refractory status epilepticus in adults: Still more questions than answers. Lancet Neurology, 10(10):922–930.
127. Sanchez, F. I, et al. (2014). Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Seizure, 23(2):87–97.
128. Shorvon, S., Ferlisi, M. (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain, 134:2802–2818.
129. Lothman, E.W., Bertram, E.H. (1991). Stringer J.L. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Progress in Neurobiology*, 37:1-82.
130. Perl, T.M., Bédard, L., Kosatsky, T., Hockin, J.C., Todd, E.C., Remis, R.S. (1990). An outbreak of encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. New England Journal of Medicine, 322:1775-1780.
131. Buterbaugh, G.G., Michelson, H.B., Keyser, D.O. (1986). Status epilepticus facilitated by pilocarpine in amygdala-kindled rats. Experimental Neurology, 94:91-102
132. Morrisett, R.A., Jope, R.S., Snead, O.C., (1987). Status epilepticus is produced by administration of cholinergic agonists to lithium-treated rats: Comparison with kainic acid. *Experimental Neurology*, 98:594-605.
133. Suchomelova, L., Baldwin, R.A., Kubova, H., Thompson, K.W., Sankar, R., Wasterlain, C.G. (2006). Treatment of experimental status epilepticus in immature rats: Dissociation between anticonvulsant and antiepileptogenic effects. *Pediatric Research*, 59:237-243.
134. Mazarati, A.M., Wasterlain, C.G., Sankar, R., Shin, D. (1998). Self-sustaining status epilepticus after brief electrical stimulation of the perforant path. *Brain Research*, 801:251-253.
135. Lothman, E.W., Bertram, E.H., Kapur, J., Stringer, J.L. (1990). Recurrent spontaneous hippocampal seizures in the rat as a chronic sequel to limbic status epilepticus. *Epilepsy Research*, 6:110-118.
136. Lothman, E.W., Bertram, E.H., Bekenstein, J.W., Perlin, J.B. (1989). Selfsustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous'hippocampal stimulation: Electrographic and behavioral characteristics. Epilepsy Research, 3:107-119.
137. Vicedomini, J.P., Nadler, J.V. (1987). A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Experimental Neurology*, 96, 681–691.
138. Mazarati A.M., Wasterlain C.G. (1999). N-methyl-D-asparate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat. *Neuroscience Letters*, 265:187-90.
139. Krishnamurthy, K.B., Drislane, F.W. (1996). Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 37:863-867.
140. Naylor, D.E., Liu H., Wasterlain, C.G. (2005). Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *Journal of Neuroscience*, 25:7724-33.
141. Naylor, D.E., Wasterlain, C.G. (2005). GABA synapses and the rapid loss of inhibition to dentate gyrus granule cells after brief perforant-path stimulation. *Epilepsia*, 46:142-147.
142. Mazarati, A.M., Baldwin, R.A., Sankar, R., Wasterlain, C.G. (1998). Time dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Research*, 814:179-85.
143. Kapur, J., Macdonald, R.L. (1997). Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn2+ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *Journal of Neuroscience*, 17:7532-40.
144. Kaila, K., Voipio, J. (1987). Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance. *Nature*, 330:163-5.
145. Staley, K.J., Soldo, B.L., Proctor, W.R. (1995). Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptors. *Scienc*, 269:977-981.
146. Wasterlain, C.G., Liu, H., Mazarati, A., Balwin, R.A. (2002). NMDA receptor trafficking during the transition from single seizures to status epilepticus. *Annals of Neurology*, 52:16.
147. Bleck, T.P. (2002). Refractory status epilepticus in 2001. *Archives of neurology*, 59:188-9.
148. Wasterlain, C.G., Fujikawa, D.G., Penix, L., Sankar, R. (1993). Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*, 34:S37-53.
149. Meldrum, B.S., Brierly, J.B. (1973). Prolonged epileptic seizure in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Archives of neurology*, 28:10-17.
150. Nevander, G., Ingvar, M., Auer, R., Siesjo, B.K. (1985). Status epilepticus in well oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Annals of Neurology*, 18:281-290.

151. Goodkin, H.P., Yeh, J.L., Kapur, J. (2005). Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors. *Journal of Neuroscience*, 25:5511– 5520.
152. Wasterlain, C.G., et al. (2009). Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: the receptor trafficking hypothesis revisited. *Epilepsia*, 50(Suppl. 12):16–8.
153. Wasterlain, C.G., Chen, J.W. (2008). Mechanistic and pharmacologic aspects of status epilepticus and its treatment with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 49(Suppl. 9):63–73.
154. Niquet, J., Baldwin, R., Suchomelova, L., Lumley, L., Naylor, D., Eavey, R., Wasterlain, C.G. (2016). Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles of treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1378(1): 166–173.
155. Amengual-Guala, M., Fernandeza, I.S., Wainwrightd, M.S. (2019). Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. Seizure, 68:79-88.
156. Naylor, D.E. (2010). Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. *Epilepsia*, 51(Suppl. 3):106–9.
157. Brooks-Kayal, A.R., Pritchett, D.B. (1993). Developmental changes in human gamma-aminobutyric acidA receptor subunit composition. *Annals of Neurology*, 34(5):687–93.
158. Talos, D.M., et al. (2012). Altered inhibition in tuberous sclerosis and type IIb cortical dysplasia. *Annals of Neurology*,71(4):539–51.
159. Dzhala, V.I., et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing Brain, *Nature Medicine*, 11(11):1205–13.
160. Rakhade, S.N, et al. (2008). Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *Journal of Neuroscience*, 28(32):7979–7990.
161. Rakhade, S.N., Jensen, F.E. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 5(7):380–91.
162. van Vliet, E.A., et al. (2007). Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 130(Pt. 2):521–34.
163. Nadal, A., Fuentes, E., McNaughton, P.A. /2001). Glial cell responses to lipids bound to albumin in serum and plasma. *Progress in Brain Research*, 132:367–74.
164. Cacheaux, L.P., et al. (2009). Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *Journal of Neuroscience*, 29(28):8927–35.
165. Vezzani, A., Friedman, A., Dingledine, R.J. (2013). The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 69:16–24.
166. Dey, A., et al. (2016). Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside. Trends in Pharmacological Sciences, 37(6):463–84.
167. Han, H., et al. (2017). Breaking bad: the structure and function of the blood-brain barrier in epilepsy. *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 19(4):973–88.
168. Bankstahl, J.P., Loscher, W. (2008). Resistance to antiepileptic drugs and expression of Pglycoprotein in two rat models of status epilepticus. *Epilepsy Research*, 82(1):70–85.
169. Leppik, I.E., Derivan, A.T., Homan, R.W., Walker, J., Ramsay, R.E., Patrick, B. (1983). Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *Journal of the American Medical Association*, 249:1452-4.
170. Nadler, J.V. (1979). Kainic acid: Neurophysiological and neurotoxic actions. *Life Sciences*, 24,289–299.
171. Ben-Ari, Y. (1985). Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14, 375–403.
172. Clifford, D.B., Olney, J.W., Maniotis, A., Collins, R.C., Zorumski, C.F. (1987). The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures. *Neuroscience*, 23, 953–968.
173. Turski, W.A., Cavalheiro, E.A., Schwarz, M., Czuczwar, S.J., Kleinrok, Z., Turski, L. (1983). Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Research*, 9,315–335.
174. Pitkanen, A., Immonen, R.J., Grohn, O.H., Kharatishvili, I. (2009). From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: What animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia*, 50, 21–29.
175. Loscher, W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 50, 105–123.
176. Reddy, D.S., Gangisetty, O., Briyal, S. (2010). Disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 59(7-8):573-81.

177. Reddy, D.S., Kuruba, R., Wu X. (2012). Comparative Characterization of Organophosphate-intoxication and Lithium-pilocarpine Models of Refractory Status Epilepticus and Neurodegeneration. In Proceedings of the 4th Biennial North American Epilepsy Congress, American Epilepsy Society, San Diego, December 2–6, 2012; *AES Annual Meeting Abstract* 2.028.
178. Goodman, J.H. (1998). Experimental Models of Status Epilepticus. In *Neuropharmacology Methods in Epilepsy Research*, New York: CRB Press. 95–125.
179. White, A., Williams, P.A., Hellier, J.L., Clark, S., Dudek, E.F., Staley, K.J. (2010). EEG spike activity precedes epilepsy after kainate-induced status epilepticus. *Epilepsia*, 51, 371–383.
180. Reddy, D.S., Mohan, A. (2011). Development and persistence of limbic epileptogenesis are impaired in mice lacking progesterone receptors. *Journal of Neuroscience*, 31, 650-658.
181. Galanopoulou, A.S., Buckmaster, P.S., Staley, K.J., Moshé, S.L., Perucca, E., Engel, J., Jr., Löscher, W., Noebels, J.L., Pitkänen, A., Stables, J., White, H.S. et al. (2012). Identification of new epilepsy treatments: Issues in preclinical methodology. *Epilepsia*, 53, 571–582.
182. Reddy, D.S., Kuruba, R. (2013). Experimental Models of Status Epilepticus and Neuronal Injury for Evaluation of Therapeutic Interventions. *International Journal of Neuropharmacology*, 59, 573–581.
183. Sloviter, R.S. (1987). Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*, 235, 73–76.
184. Sloviter, R.S. (1991). Feedforward and feedback inhibition of hippocampal principal cell activity evoked by perforant path stimulation: GABA-mediated mechanisms that regulate excitability in vivo. *Hippocampus*, 1, 31–40.
185. Sloviter, R.S., Dean, E., Sollas, A.L., Goodman, J.H. (1996). Apoptosis and necrosis induced in different hippocampal neuron populations by repetitive perforant path stimulation in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 366, 516–533.
186. Ben-Ari, Y. (1985). Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*,14, 375–403.
187. Collingridge, G.L., Lester, R.A. (1989). Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacological Reviews*, 41, 143–210.
188. Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Riche, D., Ghilini, G., Naquet, R. (1981). Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: Metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*, 6, 1361–1391.
189. Scerrati, M., Onofrj, M., Pacifici, L., Pola, P., Ramacci, M.T., Rossi, G.F. (1986). Electrocerebral and behavioural analysis of systemic kainic acid-induced epilepsy in the rat. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 12, 671–680.
190. Rao, M.S., Hattiangady, B., Reddy, D.S., Shetty, A.K. (2006). Hippocampal neurodegeneration, spontaneous seizures, and mossy fiber sprouting in the F344 rat model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience Research*, 83, 1088–1105.
191. Treiman, D.M. (1987). Efficacy and safety of antiepileptic drugs: A review of controlled trials. *Epilepsia*, 28, S1–S8.
192. Loscher, W., Schmidt, D. (1988). Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Research*, 2, 145–181.
193. Turski, L., Cavalheiro, E.A., Sieklucka-Dziuba, M., Ikonomidou-Turski, C., Czuczwar, S.J., Turski ,W.A. (1986). Seizures produced by pilocarpine: Neuropathological sequelae and activity of glutamate decarboxylase in the rat foreBrain, *Brain Research*, 398, 37–48.
194. Turski, W.A., Cavalheiro, E.A., Bortolotto, Z.A., Mello, L.M., Schwarz, M., Turski, L. (1984). Seizures produced by pilocarpine in mice: A behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Research*, 321, 237–253.
195. Clifford, D.B., Olney, J.W., Maniotis, A., Collins, R.C., Zorumski, C.F. (1987). The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures. *Neuroscience*, 23,953–968.
196. Jope, R.S., Morrisett R.A. (1986). Neurochemical consequences of status epilepticus induced in rats by coadministration of lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology*, 93, 404–414.
197. Cavalheiro, E.A., Silva, D.F., Turski, W.A., Calderazzo-Filho, L.S., Bortolotto, Z.A., Turski, L. (1987). The susceptibility of rats to pilocarpine-induced seizures is age-dependent. *Brain Research*, 465,b43–58.
198. Buckmaster, P.S., Haney, M.M. (2012). Factors affecting outcomes of pilocarpine treatment in a Mouse model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 102, 153–159.

199. Mello, L.E., Cavalheiro, E.A., Tan, A.M., Kupfer, W.R., Pretorius, J.K., Babb, T.L., Finch, D.M. (1993). Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: Cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia*, 34, 985–995.
200. Honchar, M.P., Olney, J.W., Sherman, W.R. (1983). Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium-treated rats. Science, 220, 323–325.
201. Karalliedde, L., Senanayake, N. (1989). Organophosphorus insecticide poisoning. *British Journal of Anaesthesia*, 63, 736–750.
202. Bajgar, J. (2004). Organophosphates/nerve agent poisoning: Mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Advances in Clinical Chemistry*, 38, 151–216.
203. Deshpande, L.S., Carter, D.S., Blair, R.E., Delorenzo, R.J. (2010). Development of a prolonged calcium plateau in hippocampal neurons in rats surviving status epilepticus induced by the organophosphate diisopropylfluorophosphate. *Toxicological Sciences*, 116, 623–631.
204. Todorovic, M.S., Cowan, M.L., Balint, C.A., Sun, C., Kapur, J. (2012). Characterization of status epilepticus induced by two organophosphates in rats. *Epilepsy Research*, 101, 268–276.
205. Bouzarth, W.F., Himwich, H.E. (1952). Mechanism of seizures induced by diisopropyl-flurophosphate (DFP). *American Journal of Psychiatr*, 108, 847–855.
206. McDonough, J.H., Jr., Shih, T.M. (1997). Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21, 559–579.
207. Shih, T.M., Duniho, S.M., McDonough, J.H. (2003). Control of nerve agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 188, 69–80.
208. Goodkin, H.P., Kapur, J. (2009). The impact of diazepam's discovery on the treatment and understanding of status epilepticus. *Epilepsia*, 50, 2011–2018.
209. Sperber, E.F., Moshé, S.L. (1988). Age-related differences in seizure susceptibility to flurothyl. *Developmental Brain Research*, 39, 295–297.
210. Velíšková, J., Velíšek, L., Nunes, M., Moshé, S. (1996). Developmental regulation of regional functionality of substantia nigra GABAA receptors involved in seizures. *European Journal of Pharmacology*, 309, 167–173.
211. Walton, N.Y., Treiman, D.M. (1988). Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D,L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Research*, 2, 79–86.
212. Treiman, D.M. (1993). Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia*, 34, S2–S11.
213. Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 17, 161–164.
214. Shinnar, S., Hesdorffer, D.C., Nordli, D.R. Jr., Pellock, J.M., O'Dell, C.O., Lewis, D.V., Frank, L.M., Moshé, S.L., Epstein, L.G., Marmarou, A., et al. (2008). Phenomenology of prolonged febrile seizures: Results of the FEBSTAT study. *Neurology*, 71, 170–176.
215. Heida, J.G., Teskey, G.C., Pittman, Q.J. (2005). Febrile convulsions induced by the combination of lipopolysaccharide and low-dose kainic acid enhance seizure susceptibility, not epileptogenesis, in rats. Epilepsia, 46, 1898–1905.
216. Dubé, C.M., Ravizza, T., Hamamura, M., Zha, Q., Keebaugh, A., Fok K., Andres, A.L., Nalcioglu, O., Obenaus, A., Vezzani, A. et al. (2010). Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: Mechanisms and biomarkers. *Journal of Neuroscience*, 30, 7484–7494.
217. Dubé, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T., Baram, T.Z. (2005). Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology*, 57, 152–155.
218. Dubé, C., Chen, K., Eghbal-Ahmadi, M., Brunson, K., Soltesz, I., Baram, T.Z. (2000). Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology*, 47, 336–344.
219. Dubé C., Yu, H., Nalcioglu, O., Baram, T.Z. (2004). Serial MRI after experimental febrile seizures: Altered T2 signal without neuronal death. *Annals of Neurology*, 56, 709–714.
220. Dudek, F.E., Ekstran, J.J., Staley, K.J. (2010). Is neuronal death necessary for acquired epileptogenesis in the immature brain? *Epilepsy Currents*, 10, 95–99.
221. Spyker, D.A., Lynch, C., Shabanowitz, J., Sinn, J.A. (1980). Poisoning with 4-aminopyridine: Report of three cases. *Clinical Toxicology*, 16, 487–497.
222. Salazar, P., Tapia, R., Rogawski, M.A. (2003). Effects of neurosteroids on epileptiform activity induced by picrotoxin and 4-aminopyridine in the rat hippocampal slice. *Epilepsy Research*, 55, 71–82.
223. Reddy, D.S. (2004). Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3alpha-androstanediol and 17beta-estradiol. *Neuroscience*, 129, 195–207.

224. Dreier, J.P., Zhang, C.L., Heinemann, U. (1998). Phenytoin, phenobarbital, and midazolam fail to stop status epilepticus-like activity induced by low magnesium in rat entorhinal slices, but can prevent its development. *Acta Neurologica Scandinavica*, 98, 154–160.
225. Fueta, Y., Kunugita, N., Schwarz, W. (2005). Antiepileptic action induced by a combination of vigabatrin and tiagabine. *Neuroscience*, 132, 335–345.
226. Anderson, W.W., Lewis, D.V., Swartzwelder, H.S., Wilson, W.A. (1986). Magnesium-free medium activates seizure-like events in the rat hippocampal slice. *Brain Research*, 398, 215–219.
227. Jones, R.S. (1989). Ictal epileptiform events induced by removal of extracellular magnesium in slices of entorhinal cortex are blocked by baclofen. *Experimental Neurology*, 104, 155–161.
228. Zhang, C.L., Dreier, J.P., Heinemann, U. (1995). Paroxysmal epileptiform discharges in temporal lobe slices after prolonged exposure to low magnesium are resistant to clinically used anticonvulsants. *Epilepsy Research*, 20, 105–111.
229. Behr, J., Gloveli, T., Gutierrez, R., Heinemann, U. (1996). Spread of low Mg2+ induced epileptiform activity from the rat entorhinal cortex to the hippocampus after kindling studied in vitro. *Neuroscience Letters*, 216, 41–44.
230. Pfeiffer, M., Draguhn, A., Meierkord, H., Heinemann, U. (1996). Effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) agonists and GABA uptake inhibitors on pharmacosensitive and pharmacoresistant epileptiform activity in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 119, 569–577.
231. Balestrino, M., Aitken, P.G., Somjen, G.G. (1986). The effects of moderate changes of extracellular K+ and Ca2+ on synaptic and neural function in the CA1 region of the hippocampal slice. *Brain Research*, 377, 229–239.
232. Poolos, N.P., Mauk, M.D., Kocsis, J.D. (1987). Activity-evoked increases in extracellular potassium modulate presynaptic excitability in the CA1 region of the hippocampus. *Neurophysiology*, 58, 404–416.
233. Poolos, N.P., Kocsis, J.D. (1990). Elevated extracellular potassium concentration enhances synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors in hippocampus. *Brain Research*, 508, 7–12.
234. Galvan, M., Grafe, P., Bruggencate, G. (1982). Convulsant actions of 4-aminopyridine on the guinea-pig olfactory cortex slice. *Brain Research*, 241, 75–86.
235. Voskuyl, R.A., Albus, H. (1985). Spontaneous epileptiform discharges in hippocampal slices induced by 4-aminopyridine. *Brain Research*, 342, 54–66.
236. Rutecki, P.A., Lebeda, F.J., Johnston, D. (1987). 4-Aminopyridine produces epileptiform activity in hippocampus and enhances synaptic excitation and inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 57, 1911–1924.
237. Avoli, M., Perreault, P., Olivier, A., Villemure, J.G. (1988). 4-Aminopyridine induces a long-lasting depolarizing GABA-ergic potential in human neocortical and hippocampal neurons maintained in vitro. *Neuroscience Letters*, 94, 327–332.
238. Chesnut, T.J., Swann, J.W. (1988). Epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in immature hippocampus. *Epilepsy Research*, 2, 187–195.
239. Perreault, P., Avoli, M. (1989). Effects of low concentrations of 4-aminopyridine on CA1 pyramidal cells of the hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 61, 953–970.
240. Ferland, R.J., Applegate, C.D. (1998). Decreased brainstem seizure thresholds and facilitated seizure propagation in mice exposed to repeated flurothyl-induced generalized forebrain seizures. *Epilepsy Research*, 30, 49–62.
241. Gähwiler, B.H. (1988). Organotypic cultures of neural tissue. *Trends in Neurosciences*, 11, 484–489.
242. Stoppini, L., Buchs, P.A., Muller, D. (1991). A simple method for organotypic cultures of nervous tissue. *Journal of Neuroscience Methods*, 37, 173–182.
243. Muller, D., Buchs, P.A., Stoppini, L. (1993). Time course of synaptic development in hippocampal organotypic cultures. *Developmental Brain Research*, 71, 93–100.
244. Buchs, P.A., Stoppini, L., Muller, D. (1993). Structural modifications associated with synaptic development in area CA1 of rat hippocampal organotypic cultures. *Developmental Brain Research*, 71, 81–91.
245. Gähwiler, B.H., Capogna, M., Debanne, D., McKinney, R.A., Thompson, S.M. (1997). Organotypic slice cultures: A technique has come of age. *Trends in Neurosciences*, 20, 471–477.
246. Bausch, S.B., McNamara, J.O. (2000). Synaptic connections from multiple subfields contribute to granule cell hyperexcitability in hippocampal slice cultures. *Journal of Neurophysiology*, 84, 2918–2932.

247. Berdichevsky, Y., Sabolek, H., Levine, J.B., Staley, K.J., Yarmush, M.L. (2009). Microfluidics and multielectrode array-compatible organotypic slice culture method. *Journal of Neuroscience Methods*, 178, 59–64.
248. Dyhrfjeld-Johnsen, J., Berdichevsky, Y., Swiercz, W., Sabolek, H., Staley, K.J. (2010). Interictal spikes precede ictal discharges in an organotypic hippocampal slice culture model of epileptogenesis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 27, 418–424.
249. Järvelä, J.T., Ruohonen, S., Kukko-Lukjanov, T.K., Plysjuk, A., Lopez-Picon, F.R., Holopainen, I.E. (2011) Kainic acid-induced neurodegeneration and activation of inflammatory processes in organotypic hippocampal slice cultures: Treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor does not prevent neuronal death. *Neuropharmacology*, 60, 1116–1125.
250. Tong, G., Endersfelder, S., Rosenthal, L.M., Wollersheim, S., Sauer, I.M., Bührer, C., Berger, F., Schmitt, K.R. (2013). Effects of moderate and deep hypothermia on RNA-binding proteins RBM3 and CIRP expressions in murine hippocampal brain slices. *Brain Research*, 1504, 74–84.
251. Löscher, W., Schmidt D. (2011). Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 52(4):657–678.
252. Hovinga, C.A., Panayiotopoulos, C.P., Benbadis, S.R., Beran, R.G., Berg, A.T., Engel, J., Galanopoulou, A.S., Kaplan, P.W., Koutroumanidis, M., Moshe, S.L., Nordli, D.R., Serratosa, J.M., Sisodiya, S.M. Tatum, W.O., Valeta, T.,. Wilner, A. (2010). Acetazolamide. İçinde, *Atlas of Epilepsies*, (s.1707-1712).
253. Nikanorova, M., Genton, P., Johannessen, S. I., Landmark, C.J. (2011). Vigabatrine. *Orphan Drugs İn Epilepsy*, John Libbey Eurotext.
254. Uthman, B.M. (2011). Less Commonly Used Antiepileptic Drugs. İçinde, Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E., Goodkin H.W. *Wyllie's Treatment of epilepsy principles and practice,* (s. 779-789).
255. Kutt, H., Harden, C.L. (1999). Phenytoin and congeners. İçinde, Eadie M.J., Vajda F. *Antiepileptic Drugs: Pharmacology and Therapeutics*, (s.247-249).
256. Ebadi, M. (1998). Trimethadione. İçinde, *CRC Desk Reference of Clinical Pharmacology*, (s. 583-583).
257. Sherwin, A.L. (2002). Clinical efficacy and use in epilepsy. İçinde, Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., Perucca E. *Antiepileptic drugs*, (s.652-657).
258. Glauser, T.A., Morita, D.A. (2006). Ethosuximide. İçinde, Wyllie E., Gupta A., Lachhwani D.K. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, (s. 817-828).
259. Venable, S. J., Jenkins, P. (2009). Drugs treating parkinson disease and other movement disorders. İçinde, Aschenbrenner D.S., Venable S.J. *Drug Therapy in Nursing*, (s.344-347).
260. Phelps, S.J., Wheless, J.W., Alldredge, B.K. (2006). Helms R.A., Quan D.J., Herfindal E.T., Gourley D.R. Seizure Disorders. İçinde, *Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management*, (s. 1608-1645).
261. Pacifici, G.M. (2016). Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. *Current Pediatric Reviews*, 12, 48-54.
262. Patsalos, P.N., Bourgeois, B.F.D. (2014). Eslicarbazepine acetate. İçinde, *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drug.* (s.57-65).
263. Gierbolini, J., Giarratano, M., Benbadis, S.R. (2016). Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy- a comparative review. Expert *Opinion on Pharmacotherapy,* 17(7), 885-888.
264. Satar, M., Ortaköylü, K., Batun, İ., Yıldızdaş, H.Y., Özlü, F., Demir, H., Topaloğlu, A.K. (2016). Gebelikte annenin karbamezepin ve valproik asit kullanımına bağlı hipomagnesemi ve çekilme sendromu. *Turk Pediatri Arşivi*, 51, 114-6.
265. Berghuis, B., van der Palen, J., de Haan, G., Lindhout, D., Koeleman, B.P.C., Sander, J.W., EpiPGX Consortium. (2017). Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*, 58(7), 1227–1233.
266. Stahl, S.M. (2006). Carbamazepine. İçinde, *Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide: Antipsychotics and mood stabilizer*, (s. 13-15).
267. Ambrósio, A.F., Soares-Da-Silva, P., Carvalho, C.M., Carvalho, A.P. (2002). Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochemical Research*, 27(1-2):121-30.
268. Loddenkemper, T., Cosmo, G., Kotagal, P., Haut, J., Klaas, P., Gupta, A., Lachhwani, D.K., Bingaman, W., Wyllie, E. (2009). Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery*, 64(2):328–37.
269. Misra, U.K., Kalita, J., Patel, R. (2006). Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*, 67(2):340–2.

270. Ganança, M.M., Caovilla, H.H., Ganança, F.F., Ganança, S.F., Munhoz, M.C.L., Garcia da Silva, M.L., Serafini, L. (2002). Clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *International Tinnitus Journal*, 8 (1), 50-53.
271. Parent, J.M., Lowenstein, D.H. (1994). Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology*, 44:1837-40.
272. Dundee, J.W., Halliday, N.J., Harper, K.W., Brogden, R.N. (1984). Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses. *Drugs*, 28:519-43.
273. Galvin, G.M., Jelinek, G.A. (1987). Midazolam: An effective intravenous agent for seizure control. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 4:169-72
274. Ghilain, S., Van Rijckevorsel-Harmant K., de Barsy T.H. (1988). Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51:732.
275. Jawad, S., Oxley, J., Wilson, J., Richens, A. (1986). A pharmacodynamic evaluation of midazolam as an antiepileptic compound. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49:1050-4.
276. Lowenstein, D.H. (1998). Status epilepticus. *Western Journal of Medicine*, 168:263.
277. Shaner, D.M., McCurdy, S.A., Herring, M.O., Gabor, A.J. (1988). Treatment of status epilepticus: A prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*, 38:202-7.
278. Ramsay, R.E., Hammond, E.J., Perchalski, R.J., Wilder, B.J. (1979). Brain uptake of phenytoin, phenobarbital, and diazepam. *Archives of neurology*, 36:535-9.
279. Ramsay, R.E., DeToledo, J. (1996). Intravenous administration of fosphenytoin: Options for the management ofseizures. *Neurology*, 46:S17-19.
280. Eldon, M.A., Loewen, G.R., Voigtman, R.E., Holmes, G.B., Hunt, T.L., Sedman, A.J. (1993). Pharmacokinetics and tolerance of fosphenytoin and phenytoin administered intravenously to healthy subjects. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 20:S180.
281. Boucher, B.A., Feler, C.A., Dean, J.C., Michie, D.D., Tipton, B.K., Smith, K.R. Jr., et al. (1996). Pharmacotherapy. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of fosphenytoin after intramuscular and intravenous administration in neurosurgery patients. *Pharmacotherapy*, 16:638-45.
282. Uthman, B.M., Wilder, B.J., Ramsay, R.E. (1996). Intramuscular use of fosphenytoin: An overview. *Neurology*, 46:S24-8.
283. Koren, G., Butt, W., Rajchgot, P., Mayer, J., Whyte, H., Pape, K., et al. (1986). Intravenous paraldehyde for seizure control in newborn infants. *Neurology*, 36:108-11.
284. Browne, T.R. (1983). Paraldehyde, Chlormethiazole, and Lidocaine for treatment of status epilepticus. İçinde. Delgado Escueta A.V., Wasterlain C.G., Treiman D.M., Porter R.J., (eds.) *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. Advances in neurology,* Vol 34. 509-517. New York: Raven Press.
285. Lockman, L.A. (1989). Paraldehyde. İçinde, Levy R.H., Dreifuss F.E., Mattson R.H., Meldrum B.S., Penry J.K. (eds.). *Antiepileptic Drugs,* (3rd ed.). New York: Raven Press, 881-886.
286. MacKenzie, S.J., Kapadia, F., Grant, I.S. (1990). Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia*, 45:1043-5.
287. Alia, G., Natale, E., Mattaliano, A., Daniele, O. (1991). On two cases of status epilepticus treated with propofol. *Epilepsia*, 32:77.
288. Wood, P.R., Browne, G.P., Pugh, S. (1988). Propofol infusion for the treatment of status epilepticus. *Lancet*, 1:480-1.
289. Leppik, I.E., White, J.R. (2009). Felbamate. İçinde, Shorvon, S., Perucca, E., Engel, J. *The Treatment of Epilepsy,* (s.511-518).
290. Mclean, M.J., Gidal, B.E. (2010). Gabapentin and Pregabalin. İçinde, Wyllie, E., Cascino, G.D., Gidal, B.E., Goodkin, H.W. *Wyllie's Treatment of epilepsy principles and Practice,* (s.690-703).
291. Somerville, E.R., Michell, A.W. (2009). Gabapentin. İçinde, Shorvon S., Perucca E., Engel J. *The Treatment of Epilepsy*, (s.519-526).
292. Gilliam, F.G., Gidal, B.E. (2011). Lamotrgine. İçinde, Wyllie E., Cascino, G.D., Gidal, B.E., Goodkin H.P. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, (s.704-710).
293. Sadock, B.J., Sadock, V.A. (1933). Biological Terapies, Precautions and adverse reactions. İçinde, *Kaplan and Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry*, (s.514).
294. Niquet. J., Baldwin. R., Norman. K., Suchomelova. L., Lumley. L., Wasterlain. C.G. (2017). Simultaneous triple therapy for the treatment of status epilepticus. *Neurobiology of Diseas*, 104; 41–49.

295. Hanada, T., Ido, K., Kosasa, K. (2014). Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2(5): e00063.
296. Schachter, S.C. (1999). Oxcarbazepine. İçinde, Eadie M.J., Vajda F. *Antiepileptic Drugs: Pharmacology and Therapeutics*, (s.319-328).
297. Garnett, W.R., Anderson, G.D., Collins, R.J. (2006). Antiepileptic drugs. İçinde, Burton M.E., Shaw L.M., Schentagh J.J., Evans W.E. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitorin*, (s. 502- 503).
298. Snozek, C.L.H., McMillin, G.A., Moyer, T. (2012). Therapeutic Drugs and Their Management: Topiramate. İçinde, Burtis C.A., Ashwood E, R., Bruns D. E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, (s.1077).
299. Kanous, N.L., Gidal, B.E. (2004). Antiepileptic Drugs. İçinde, Mozayani A., Raymon L. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*, (s. 89- 122).
300. Brandt, C., Heile, A., Potschka, H., Stoehr, T., Löscher, W. (2006). Effects of the novel antiepileptic drug lacosamide on the development of amygdala kindling in rats. *Epilepsia*, 47:1803-9.
301. Rasmussen, A.D., Richmond, E., Wegener, K.M., Downes, N., Mullins, P. (2015). Vigabatrin-induced CNS changes in juvenile rats: Induction, progression and recovery of myelin-related changes. *NeuroToxicology*, 46, 137-144.
302. Sander, J. W. A. S., Hart, Y. M., Trimble, M. R., Shorvon, S. D. (1991). Vigabatrin and psychosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54, 435-439.
303. Panayiotopoulos, C.P. (2010). Principles of Therapy in Epilepsies. Eslicarbazepine acetate. İçinde, *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, (s.574-575).
304. Galiana, G.L., Gauthier, A.C., Mattson, R.H. (2017). Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures. *Drugs in R&D*, 329-339.
305. Elger, C., Halasz, P., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P., on behalf of the BIA- 2093-301 Investigators Study Group. (2009). Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partialonset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 50(3), 454–463.
306. Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi 2021. Türk Nöroloji Derneği (İnternette) 2021. Erişim, 01 Nisan 2022, https://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/epilepsi-tani-ve-tedavi-rehberi.pdf
307. Paxinos, G., Watson, C. (1998). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press.
308. Velioglu, S., Gedikli, O., Yıldırım, M., Ayar, A. (2017). Epilepsy may cause increased pain sensitivity: Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy & Behavior*, 75: 146-150.
309. Velioglu, S., Gedikli, O., Yıldırım, M., Ayar, A. (2018). Does pain sensitivity increase during ictal period? Evidence from absence epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy & Behavior*, 87: 14-17.
310. Efendioglu, M., Basaran, R., Akca, M., Ceman, D., Demirtas, C., Yildirim, M. (2020). Combination Therapy of Gabapentin and N‑Acetylcysteine Against Posttraumatic Epilepsy in Rats. *Neurochemical Research*, 45:1802–1812.
311. Lüttjohann, A., Fabene, P.F., van Luijtelaar, G. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & Behavior*, 98: 579–86.
312. Yılmaz, T., Gedikli, Ö., Yildirim, M. (2015). Evaluation of spatial memory and locomotoractivity during hypercortisolism induced by theadministration of dexamethasone in adult male rats. *Brain Research*, 1595: 43-50.
313. Şekerci, E., Gedikli, Ö., Yildirim, M., "Protective role of ascorbicacid against spike-wavedischarges in a genetic model of absence epilepsy", 13th Turkish Neuroscience Congress, KONYA, TÜRKIYE, 30 Nisan- 3 Mayıs 2015, cilt.9, no.1, ss.65-65.
314. Arslan, F.C., Tiryaki, A., Yildirim, M., Özkorumak, E., Alver, A., Altun, I.K., Ince, I., Gedikli, O. (2016). The effects of edaravone in ketamine-induced model of mania in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 76: 191-197.
315. İkinci Keleş, A., Yıldırım, M., Gedikli, O., Çolakoğlu, S., Kaya, H., Baş, O., Sönmez, O.F., Odacı, E. (2018). The effects of a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats. *Journal of Chemical Neuroanatom*, 94: 46-53.
316. Saxena, S., Li, S. (2017). Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open*, 2: 153–55.

317. Megiddo, I., Colson, A., Chisholm, D., Dua, T., Nandi, A., Laxminarayan, R. (2016). Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia,* 57: 464–74.
318. Ding, D., Hong, Z., Chen, G.S., et al. (2008). Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: cost-outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. *Epilepsia,* 49: 535–39.
319. Ferlisi, M., Shorvon, S. (2012). The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain,* 135:2314–2328.
320. Perucca, E. (2009). What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS- 1209, and topiramate. *Epilepsia,* 50(Suppl 12):49–50.
321. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al. (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia,* 54:551–563.
322. Silbergleit, R., Lowenstein, D., Durkalski, V. (2013). Lessons from the RAMPART study--and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia,* 54 Suppl 6:74-7.
323. Alvarez, V., Januel, J.M., Burnand, B., Rossetti, A.O. (2011). Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia,* 52(7):1292-6.
324. Niquet. J, et al. (2016). Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles of treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1378(1):166-73.
325. Niquet, J., Baldwin, R., Suchomelova, L., Lumley, L., Eavey, R., Wasterlain, C.G. (2017). Treatment of experimental status epilepticus with synergistic drug combinations. *Epilepsia,* 58(4):e49–e53, 2017.
326. Niquet, J., Lumley, L., Baldwin, R., Rossetti, F., Schultz, M., Furtado, M.A., Suchomelova, L., Naylor, D., Franco-Estrada, I., Wasterlain, C.G. (2019). Early polytherapy for benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 101 (2019) 106367.
327. Niquet, J., Lumley, L., Baldwin, R., Rossetti, F., Suchomelova, L., Naylor, D., Franco-Estrada, I., Schultz, M., Furtado, M.A., Wasterlain, C.G. (2019). Rational polytherapy in the treatment of cholinergic seizures. *Neurobiology of Disease*, 133:104537.
328. Lumley, L., Niquet, J., Marrero-Rosado, B., Schultz, M., Rossetti, F., Furtado, M.A., Wasterlain, C. (2021). Treatment of acetylcholinesterase inhibitor-induced seizures with polytherapy targeting GABA and glutamate receptors. *Neuropharmacology,* 01; 185: 108444.
329. Wechsler, R.T., Li G., French, J., et al. (2014). Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia,* 2014;55:1088–1098.
330. Baulac, M., Rosenow, F., Toledo, M., et al. (2017). Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurology*, 2017;16:43–54.
331. Doty, P., Hebert, D., Mathy, F.X., et al. (2013). Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1291:56–68.
332. Doty, P., Rudd, G.D., Stoehr, T., et al. (2007). Lacosamide. *Neurotherapeutics,* 4:145–48.
333. Cawello, W., Boekens, H., Bonn, R. (2012). Absorption, disposition, metabolic fate and elimination of the anti-epileptic drug lacosamide in humans: mass balance following intravenous and oral administration. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 37:241–248.
334. Cawello, W., Stockis, A., Andreas, J.O., et al. (2014). Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1329:18–32.
335. Miro, J., Toledo, M., Santamarina, E., et al. (2013). Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. *Seizure,* 22:77–79.
336. Santamarina, E., Toledo, M., Sueiras, M., et al. (2013). Usefulness of intravenous lacosamide in status epilepticus. *Journal of Neurology*, 260:3122–3128.
337. Navarro, V., Dagron, C., Elie, C., et al. (2016). Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurology,* 15:47-55.
338. Moavero, R., Santarone, M.E., Galasso, C., Curatolo, P. (2017). Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain & Development*, 39:464–9
339. Verrotti, A., Loiacono, G., Pizzolorusso, A., Parisi, P., Bruni, O., Luchetti, A., et al. (2013). Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. *Seizure,* 22:210–6.

340. Mcginnis, E., Kessler, S.K. (2016). Lacosamide use in children with epilepsy: retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort. *Epilepsia*, 16;1–10.
341. Grosso, S., Parisi, P., Giordano, L., di Bartolo, R., Balestri, P. (2014). Lacosamide efficacy in epileptic syndromes with continuous spike and waves during slow sleep (CSWS). *Epilepsy Research*, 108:1604–8.
342. Gulati, P., Cannell, P., Ghia, T., Bint, L., Walsh, P., Ghosh, S., et al. (2015). Lacosamide as adjunctive therapy in treatment-resistant epilepsy in childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2015;1–4.
343. Gavatha, M., Ioannou, I., Papavasiliou, A.S. (2011). Epilepsy & behavior efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy Behavior*, 20:691–3.
344. Kim, S., Kim, H., Lim, B.C., Chae, J.H., Choi, J., Kim, J., Hwang, Y.S., Hwang, H. (2014). Lacosamide as an adjunctive therapy in pediatric patients with refractory focal epilepsy. *Brain and Development*, 36(June (6)):510–5.
345. Toupin, J.F., Lortie, A., Major, P., Diadori, P., Vanasse, M., Rossignol, E., et al. (2015). Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre. *Epileptic Disorders*, 17:43–463.
346. Pasha, I., Kamate, M., Didagi, S.K. (2014). Efficacy and tolerability of lacosamide as an adjunctive therapy in children with refractory partial epilepsy. *Pediatric Neurology*, 51:509–14.
347. Yorns, W.R., Khurana, D.S., Carvalho, K.S., Hardison, H.H., Legido, A., Valencia, I. (2014). Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 29:23–7.
348. Rosa, J. S.O., Ladinob, L.D., Rodrígueza, P.J. Ruedaa, M.C., Polaníaa, J.P., Castañedac, A.C. (2018). Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*, 56, 34–40.

EK

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 10/07/2020-E.22152

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 46418926-605.02
Konu : Etik Kurul Kararı (2020-03/15)

Sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM
(SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi)

Yürütücüsü olduğunuz **"Deneysel Status Epileptikusta Midazolam ve Klonazepamin İkinci Basamak Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlarla Etkileşimi"** başlıklı bilimsel çalışma önerisi, SBÜ Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.06.2020 tarih ve **2020-03/15** sayılı toplantısında görüşülerek, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde ve sunulan prosedürlere uygun olarak, 3 yıllık bir süre içerisinde gerçekleştirilmesinin etik açıdan **"uygun"** olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ülkan KILIÇ
HADYEK Başkanı

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0216 346 36 38 Faks0216 346 36 40
Elektronik Ağ http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Esra ALPTEKİN
Unvanı: Veri Giriş Personeli

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.