



Köpeklerde ve Kedilerde Epilepsi ve Etiyopatogenezisi

Nurdan Yaren ARIBURNU¹, Arda Selin TUNÇ^{2*}

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ankara, Türkiye,

²Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi	Kabul Tarihi	Yayın Tarihi
01.02.2021	02.03.2021	31.12.2021

Özet: Hayvanlarda son zamanlarda sıkça karşılaşılan epilepsi, nöbetlere veya olağandışı davranış, duyumlara ve farkındalık kaybına neden olan nörolojik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi hem beşerî hekimlikte hem de veteriner hekimlikte hastaların hayatları boyunca refahlarını olumsuz etkilemektedir. Günümüzde halen epilepsinin neden şekillendiği tam olarak açıklanamamaktadır. Bu derlemede paylaşılan epilepsinin etiopatogenezisine ilişkin bilgiler, hastalığın patogenezisinin geliştirilmesine ve tam olarak anlaşılmasına katkıda bulunacak ve böylece etkili tedavi metotlarının geliştirilmesinde ve anti epileptik ilaçlar üzerindeki çalışmaların yoğunlaşmasında büyük rol oynayacaktır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, etiyoloji, merkezi sinir sistemi, nöroloji, patogenezis.

Epilepsy and Etiopathogenesis in Dogs and Cats

Abstract: Epilepsy, which is frequently encountered in animals recently, is defined as a neurological disorder that causes seizures or unusual behavior, sensations, and loss of awareness. Epilepsy affects the well-being of patients in both human and veterinary medicine throughout their lives. Today, it is still not possible to explain exactly why epilepsy is formed. In this review given about the information on the etiopathogenesis of epilepsy, it will contribute to the development of its pathogenesis, and the full understanding of the pathogenesis of epilepsy will play a major role in the development of effective treatment and antiepileptic drugs.

Keywords: Central nervous system, epilepsy, etiology, neurology, pathogenesis.

* Sorumlu yazar

Arda Selin TUNÇ

scoskan@veterinary.ankara.edu.tr



Arıburnu NY 0000-0002-6136-3687

Tunç AS 0000-0002-4813-7626

GİRİŞ

Nörolojik bir rahatsızlık olan ve halk arasında 'sara hastalığı' olarak da bilinen epilepsi, tekrarlayan nöbetlere neden olan kronik bir bozukluktur. Ayrıca epilepsi, 24 saat içerisinde en az iki nedeni belli olmayan nöbetin görülmesi şeklinde de tanımlanabilir (Fisher ve ark., 2014; Berendt ve ark., 2015).

Epilepsi hayvanlarda en çok köpek ve kedilerde, daha seyrek olarak atlarda ve sığırlarda görülebilmektedir. Epilepsinin epidemiyolojisinde yaş, ırk, cinsiyet ve genetik faktörler rol oynamaktadır. İsveç'te riskli yaş grubunda olan 10.000 köpekten 18'inde epilepsiye ait bulgulara rastlanmıştır (Heske ve ark., 2014). Başka çalışmada ise İngiltere'deki köpeklerde epilepsinin görülme sıklığı %0,62 raporlanmıştır (Kearsley-Fleet ve ark., 2013). Veena ve ark. (2020) 7 aylık - 4 yaş aralığını ve Gilbert ve ark. (2020)'da 6 aylık - 6 yaş aralığını yaptıkları çalışmalarda epilepsinin en yoğun gözlemlendiği dönem olarak saptamışlardır. Yaşın epilepsi üzerine olan etkisini araştırmak için yapılan 99 köpekle yapılan başka bir çalışmada 5-7 yaş aralığında görülme oranının %23, 8-10 yaş aralığında görülme oranının %45, 11-13 yaş aralığında görülme oranının %39 olduğu, 14 yaştan büyük 7 köpeğin ise 2'sinde görüldüğü belirtilmiştir (Ghormley ve ark., 2015). Kedilerle ilgili yapılan bir çalışmada ise 1-7 yaş aralığındaki kedilerin çoğunluğunda idiopatik epilepsi teşhis edilmiştir (Podell, 2008). Ayrıca nöbet geçirdiği bilinen 81 kedinin %22'sinde epilepsi teşhisi konmuştur (Wahle ve ark., 2014). Epilepsi köpeklerde Beagle, Berger Allemand, Golden Retriever, Pug, Terrier, Teckel, Border Collie ve Labrador Retriever gibi bazı ırklarda sık görülür. Özellikle karşılaşılan 3,731 adet nöbet vakasının 2,962'sinin (%79,4) safkan hayvanlarda görüldüğü belirtilmiştir (Erlen ve ark., 2018). Yine aynı çalışmada epilepsinin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (%57,1) ve bu erkek köpeklerin 934'üne (%25) kısırlaştırma operasyonu yapıldığı gözlemlenmiştir. İdiopatik dişi epilepsili köpeklerde yapılan bir çalışmada ilk nöbetlerini 45 köpekten 17'si kızgınlık döneminde, 6 köpeğin kızgınlıktan 1-3 ay sonra geçirdiği tespit edilmiş, 9 köpekte ise östrus

döneminde tekrarlayan nöbetlerle karşılaştığı görülmüştür (Van Meerven ve ark., 2014). Veena ve ark. (2020)'de yaptığı bir çalışmada ise benzer şekilde erkeklerde dişilere oranla epilepsinin daha fazla görüldüğü ve çalışmada kullanılan 30 köpek ırkından German Shepherd (n:6, %1,14), Labrador (n:6, %1,06), bilinmeyen (n:2, %0,51), Pomeranian (n:3, %1,03) ve St. Bernard (n:2, %2,89) olmak üzere sadece 5 ırka epilepsi teşhisi konulduğu belirtilmiştir.

Nöbetlerin tekrar tekrar ortaya çıktığı veya kendiliğinden oluştuğu hayvan modellerinin beyinlerinde bir dizi nörodejeneratif ve patolojik değişikliğin gözlemlendiği bildirilmiştir (Farrell ve ark., 2017). Epilepsi etiyolojik olarak tanımlanabilen veya tanımlanamayan nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Tanımlanabilen nedenler, eğer direkt olarak beyin ile ilişkiliyse "Strüktürel (Yapısal) Epilepsi" veya sekonder olarak beyni etkiliyor ise "Reaktif Epileptik Nöbetler" olarak adlandırılırlar. Epileptik nöbetlerin genel nedenleri şunlardır;

- Doğumsal Bozukluklar: Girus Anomalileri, Korpus Kallosum Agenezisi, Kortikal Disgenезis
- Kafa Travmaları: Doğum Travmaları ve Ağır Kafa Travmaları'nın sebep olduğu kırıklar, hematomlar, kommosyo ve kontüzyo serebri durumları
- Enfeksiyonlar: İntrauterin Enfeksiyonlar, Meningitis, Ensefalitis, Kronik Otitis Media
- Neoplaziler, Kistler
- Vasküler Lezyonlar: Arter ve Vena Malformasyonları, Anevrizmalar
- Metabolik Bozukluklar: Hipoglisemi, Hiper-glisemi, Hiponatremi, Hepatik Ensefalopati
- İntoksikasyonlar: Karbonmonoksit, Kurşun, Alkol ve Talyum
- Sistemik Hastalıklar: Malign Hipertansiyon
- Yüksek Doz Fenotiazinler, Nöroleptikler, Trisiklik Antidepresanlar (Laidlaw ve ark., 1993; Sonat, 2009, Farrell ve ark., 2017).

Epilepsinin altında yatan neden tanımlanamıyorsa bu nedenlerin sebep olduğu epilepsi "İdiopatik Epilepsi" olarak adlandırılır. İdiopatik epilepside altta yatan nedenler genetiğe dayandırılabilir ya da strüktürel epilepsiye dair bir kanıt bulunamıyorsa idiopatik epilepsi teşhisi konulabilir.

Bu derlemede hayvanlarda epilepsi hakkında detaylı bilgiler verilerek, etiopatogenezisi, ilgili yolları ve hastalıkları anlatılmıştır.

Epilepsinin Etiopatogenezisi

Epilepsinin klinik ve sosyoekonomik etkisi, bu alanda klinik araştırmalar yapılmasının tetikleyicisi olmuştur. Epilepsi patolojisinin bilinmesi, epileptik beyindeki lezyonların tanımlanması, nöbetlerin etkilerinin değerlendirilmesi, ilaç mekanizmasını araştırmak ve eşlik eden hastalıkları gözlemek için gereklidir. Epilepsinin patogenezinin anlaşılabilmesi için metabolik yollarda meydana gelen değişikliklerin süreci incelenmelidir (Yin ve ark., 2013). Epileptogenezin henüz uluslararası olarak kabul edilmiş bir tanımı olmamasına karşın, epilepsinin gelişim ve ilerleme süreçlerini içeren bir terimdir. Sloviter ve Bumanglag (2012), sekonder değişiklikler ve ilerleme sürecini "Epileptik Olgunlaşma" olarak tanımlamıştır. Böylelikle epileptogenezis ve epileptik olgunlaşma iki ayrı süreç olarak incelenmiştir. Bu derlemede metabolik yollarda meydana gelen değişiklikler ile reaktif epileptik nöbetlere ve strüktürel epilepsiye neden olan bazı hastalıkların ve bozuklukların patolojik olarak incelenmeleri iki ayrı grup halinde sunulmaktadır.

Metabolik yollarda meydana gelen değişikliklerin incelenmesi

Nörotransmisyon sinyal yolağı

Epilepsi ile ilgili olduğu tespit edilen glutamat ve γ -aminobutirik asit (GABA), detaylı incelenen iki nörotransmitterdir. Epilepsideki aşırı sinirsel uyarımın, glutamat aracılı uyarım ile GABA aracılı inhibisyon arasındaki dengesizliğe bağlı olduğu varsayılmıştır. Epilepsinin başlatılması ve ilerlemesi sırasında, glutamat reseptörlerinin artış, hücre dışı glutamat konsantrasyonunda yükseliş, glutamaterjik taşıyıcılarda anormallikler ortaya çıkar. Bu mekanizmalar çok miktarda glutamaterjik aktivitenin ortaya çıkmasına neden olurlar ve şiddetli sinirsel uyarımda önemli rol oynarlar (Meldrum ve ark., 1999; Aroniadou-Anderjaska ve ark., 2008).

GABA, nöronları hiperpolarize ederek, inhibitör postsinaptik potansiyeller üreten, ana inhibitör

nörotransmitterdir. GABA-erjik sistem, nöronal uyarımın dengelenmesinde ve epileptiform deşarjlarının baskılanmasında önemli rol oynar. Epilepsinin patogenezisinde önemi olan iki tip GABA reseptörü vardır. Bunlar; GABAA ve GABAB'dir (Akman, 2004; Yin ve ark., 2013).

Kortikal devrelerin tekrarlayan aktivasyonu boyunca genlik, inhibitör postsinaptik potansiyellerin yavaş yavaş azalması, terminallerden salınan GABA'nın azalışına neden olabilir. GABA reseptörleri, Cl^- 'un hücre içi birikimine bağlı olarak iletkenliğinde ya da değişimindeki artışı sonucu duyarsızlaşır. Bu birikim durumunda Cl^- 'un pasif yeniden dağılımı başarısızdır. Dahası nöbetler sırasında Cl^- - K^+ birlikte taşınımı daha az etkili olur. Bu birlikte taşınım metabolizmaya bağlıdır ve etkinliği hipoksi ya da iskemi ile de etkilenebilir. Ayrıca birçok endojenöz (Guanidin bileşikleri) ve ekzojenöz (Penisilin, pikrotoksin) konvülzan, GABA sentezinin inhibisyon yolu ile GABA-erjik transmisyonunu inhibe eder. Bu konvülzanlar Ca^{+2} içeren dendritik artış mekanizmasını güçlendirir, hücre popülasyonu için tetikleyici olduğu düşünülür ve epileptik nöbetlerle sonuçlanabilir (Dichter ve Ayala, 1987; Fischer, 1989).

Nörotransmitterlerdeki bu bozukluklar, beyinde yapısal patolojiye neden olabilirler. Nöbet sırasında salınan aşırı glutamat, spesifik bir nöronal popülasyonda, hipokampal nöronlar gibi, nörotoksisiteye neden olur. Aşırı glutamat hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırarak apoptozise bağlı nöron kayıpları şekillenir. Kedilerde hipokampusta ve piriform lopta sinirsel nekroza rastlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'de temporal ve piriform lopta ödeme karakterize lezyonlara rastlanmıştır. Lezyonlar aynı zamanda singulat girusta da görülmüştür. Bu lezyonlar muhtemelen sitotoksik ödemi temsil etmektedir. Değişiklikler nöbetleri takiben 10 ila 16 hafta arasında izlenebilmektedir (Lorenz ve ark., 2011). Sonuç olarak; glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu veya GABA reseptörlerinin engellenmesi, epilepsi patogenezisinde temel rol oynar. Tedavi edilmemiş epilepsili köpeklerde GABA'nın beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki konsantrasyonu azalırken, normal köpeklerle karşılaştırıldığında glutama-

tın beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (Lorenz ve ark., 2011).

Moleküler ve genetik mekanizmalar: İyon kanalları ve reseptörler

Moleküler genetik alanındaki ilerleme ve iyon kanallarını kodlayan genlerin mutasyonları son zamanlarda insan epilepsisinin bazı formlarında keşfedilmiş, bu hipotezin lehine argümanlar ortaya koymuştur. İnsanlarda görülen çoğu epilepsi sendromunda, nöronların aşırı uyarılmasına yol açan iyon kanallarındaki proteinleri kodlayan genlerde mutasyon olduğu ispat edilmiştir. Deneysel hayvan model çalışmaları, hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı (HCN) kanallarının aşağı regülasyonunun ve kanal ekspresyonunun kaybının daha sonra hiperpolarizasyonla aktive olan katyonik akım yoğunluğunda bir azalmaya neden olduğunu ve sonuçta nöronların aşırı uyarılmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, HCN kanalopati epileptogeneziste rol oynayabilir (Yin ve ark., 2013).

Na⁺-K⁺ pompasının aktivasyonu da epileptogeneziste rol oynayabilir. Bu aktivasyon aşırı nöronal deşarjlar sırasında, sinirsel uyarılabilirliğin düzenlenmesinde önemlidir. Na⁺-K⁺ pompasını bloke eden "ouabain" gibi maddeler hayvan modellerinde epileptogenezise neden olabilir. Hipoksi veya iskemi, Na⁺-K⁺ pompasının bozulmasına neden olabilir, böylece interiktal (nöbetler arası-nöbet sırasında) geçişi kolaylaştırır (Risio ve Platt, 2013). Ayrıca perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatide kullanılan hayvan modelleri, doğumla ilgili beyin hasarının altında yatan mekanizmaları ve uzun vadeli sonuçlarını incelemek için uzun süredir kullanıldığı bilinmektedir (Bastar ve ark., 2017). Köpek epilepsisi üzerine yapılan çalışmalarda ilaç tepkisi ile ilişkisi düşünülen ikisi iyon kanalı (KCNQ3 ve SCN2A2) ve biri bir nörotransmitter reseptörü (GABRA2) olan toplamda beş gen tanımlanmıştır (Ekenstedt ve ark., 2012).

Hücre sel değişiklikler

Nöbet deşarjları sırasında meydana gelen uzun süreli sinirsel aktivite, CO₂'i veya anaerobik metabolizmanın ürünlerini arttırabilir, ayrıca

hücre dışı asidoz veya hücre içi alkaloz oluşturma etkisine sahip olabilir (Chesler ve Kaila, 1992).

Yangı (inflamasyon) ve immunoloji

Nöroinflamasyon, doku hasarı, enfeksiyon, otoimmün durumlar, stres ve nöbetler gibi çeşitli hareketlere verilen bir merkezi sinir sistemi (MSS) tepkisidir (Vezzani ve ark., 2019). İnsan epilepsisinde, beyin yangısı temelli başlatıcılarının tanımlanmasında deneysel rodent modelleri kullanılmıştır (Vezzani ve ark., 2011). Deneysel çalışmalar nöbetlerin beyinde yangıya neden olabileceğini ve tekrarlayan nöbetlerin kronik yangıyı sürdürdüğünü göstermiştir. Nöbet kaynaklı hücre kaybı yangıya katkıda bulunabilir, fakat yangının oluşması için ön koşul değildir. Ayrıca sistemik ya da MSS enfeksiyonları, sinirsel uyarımlarla ve nöropatolojideki değişikliklerle nöbetlere olan yatkınlığı arttırırlar.

Hem doğuştan hem de sonradan şekillenen bağışıklık epilepside yer almıştır. Beyinde yangı sonucu oluşan bağışıklık sürecinde mikroglia, astrositler ve nöronların rol oynadığı bilinmektedir. Beynin bağışıklığı, kan-beyin bariyerinin varlığı, lenfatik sistemden mahrumiyeti ve periferal immun hücrelerin sınırlı taşınımı ile değerlendirilir. Bununla birlikte immun cevaplar MSS içerisinde kolayca iletilir. Antiinflamatuvar moleküller üreten mikroglia, astrositler, nöronlar, kan-beyin bariyeri endotel hücreleri beyin paranzimi içerisinde damar dışına sızarlar (Ransohoff ve ark., 2003; Banks ve Erickson, 2010). İmmun mekanizma sonucu sitokinler ve polipeptid mediatörler, endotel hücrelerinin yanı sıra MSS'ndeki glia ve nöronlar tarafından da salınırlar. Böylece bir bağışıklık mücadelesi veya doku hasarı sırasında efektör ve hedef hücreler arasında iletişimi sağlarlar. Birçok yangısal mediatörün fonksiyonu henüz bilinmemesine rağmen, nöbet oluşumunda IL-1b, TNF, IL-6, prostaglandin E2 (PGE2)'lerin aktif rol oynadığı kanıtlanmıştır (Xiong ve ark., 2003). Ayrıca serum MMP-2'nin epilepsi teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016).

Genetik risk faktörleri

Lgi1, Lgi2, ABCB1 genleri ve bu genlerde meydana gelen mutasyonlar önem taşırlar. ABCB1 geni, bir transmembran proteini kodlar bu proteinin adı "Permeabilite glikoproteini (Pgb)"dir. Pgb, ATP bağımsız çoklu ilaç taşıyıcıdır ve MSS'ni potansiyel toksinlerden korur. Bu kan-beyin bariyeri pompasının bozulması, kan-beyin bariyeri fonksiyonunun bozulmasına ve MSS intoksikasyonuna neden olur. Örneğin köpeklerde Collie ırklarında ABCB1 geninin 4. ekzonundaki baz çiftinin silinmesi Pgb fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir (Risio ve Platt, 2013). Belçikalı çoban köpeklerinde idiopatik epilepsinin öngörüsü olan, CFA 14 ve CFA 37'nin üzerinde iki etkileşimli lokus belirlenmiştir.

Reaktif Epileptik Nöbetlere ve Strüktürel Epilepsiye Neden Olan Bazı Hastalıkların ve Bozuklukların Patolojik Olarak İncelenmesi

Normal yapı ve fonksiyona sahip beyin dokusunda metabolik, sistemik, ekzojen, toksik ve beslenme hastalıklarına karşı oluşan reaksiyonlar 'Reaktif Epileptik Nöbetler' olarak tanımlanır. Metabolik hastalıklar, enerji metabolizmasına müdahale ederek, asit-baz dengesini ve ozmolariteyi değiştirerek veya endojen toksinler üreterek nöbetlere neden olabilir (O'Brien, 1998). Veteriner literatüründe nöbetlere neden olan en yaygın hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

Hipoglisemi

Normal nöronal fonksiyon için kan glikoz konsantrasyonu birinci derecede önem taşır. Glikoz beyindeki en önemli enerji kaynağıdır ve sinir dokuda karbonhidrat depolaması sınırlıdır (Hess, 2010). Bu nedenle beyin fonksiyonu sürekli bir glikoz desteğine bağlıdır. Glikozun beyine girişi, insüline bağımlı olmayan kolaylaştırılmış transport mekanizması ile gerçekleşir. Persistent hipoglisemi durumu; nöronal ATP'nin azalması, Na-K-ATPaz fonksiyon bozukluğu, sitotoksik ödem, uyarıcı nörotransmitter salınımı (özellikle glutamat), hücre içi kalsiyum, çinko ve nitrik oksit sentaz aktivasyonu artışı, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve hücrenel nekroz ile sonuçlanır (Risio ve Platt, 2013).

İnsülinoma

İnsülin salgılayan pankreasın beta hücrelerinin neoplazisi, yetişkin köpeklerde hipoglisemi kaynaklı nöbetlerin en yaygın nedenidir. Kedilerde ise insülinoma nadir görülür. Bu neoplaziler, hipogliseminin negatif geribildirim etkisi ile aşırı insülin salgılanmasıyla ilişkilidir. Artan glikoz kullanımından ziyade hiperinsülinemi, glikoz salınımını baskılayarak hipoglisemiye neden olur (Goutal ve ark., 2012).

Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), çeşitli karaciğer hastalıkları sonucu ikincil olarak meydana gelen beyin biyokimyasal bir hastalığıdır. Bu hastalıklara; konjenital ve edinsel portosistemik şant, mikrovasküler displazi, konjenital üre döngüsü enzim bozuklukları, siroz ile akut ve kronik şiddetli karaciğer paransim hasarı, neoplazi, kronik hepatitis, kedilerde karaciğer yağlanması örnek verilebilir. HE fizyopatolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. Translokasyon proteinindeki artış sonucu GABAA reseptör sistemine etkiyen kolesterol tutulumlarında, nörosteroidlerin sentezinin artışı ve glutamat aracılı uyarı aminoasit nörotransmisyonunda ve gamma-aminobütirik asit aracılı inhibitör aminoasit arasındaki dengesizliklerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir (Risio ve Platt, 2013).

Böbreğe bağlı ensefalopati

Böbreğe bağlı ensefalopatinin patogenezi karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılammıştır. Nörolojik belirtiler, üremik toksinlerin birikiminden, uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki bozulmuş dengeden kaynaklandığı gibi asit-baz ve sıvielektrolit denge bozukluğundan kaynaklanabilir. Paratiroid hormon bozukluğu da patogeneziste rol oynayabilir (Risio ve Platt, 2013).

Hiponatremi

Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun referans aralığının altına düşmesi ile görülür. Akut hiponatremide su konsantrasyon gradyanından aşağı akar ve beyin hücrelerine

girer, beyinde ödem ve artmış intrakranial basınç oluşturur (Risio ve Platt, 2013).

Hipernatremi

Hipernatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun referans aralığının üzerinde olduğu zaman görülür. Akut hipernatremide su, hücrelerinden dışına hiperozmolar hücre dışı boşluğa akar ve nöronal dehidrasyona yol açar. Beyin hacmindeki azalma, küçük beyin damarlarında esnemeye ve kopmaya neden olur, intrakranial kanama böylelikle şekillenir. Sonuç olarak beyin fonksiyon bozukluğuna, hücrel dehidrasyona ve intrakranial kanamaya sebep olur. Hipernatremi yavaş geliştiği zaman ise beyin nöronları hücrel dehidrasyonu azaltmak ve hipertonsiteye uyum sağlamak için sodyum, potasyum, klor ve glikoz hareketleriyle hücre içi ozmolaliteyi artırır ve ozmotik olarak aktif çözünen maddeler (idiojenik ozmoller) üretir (Risio ve Platt, 2013).

Hipokalsemi

Hipokalsemi, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 0.8 mmol/l değerine eşit olduğunda veya düşük olduğunda tetani ve nöbetlerle sonuçlanabilmektedir. Düşük kalsiyum konsantrasyonları, sodyum iyonlarına nöronal membran geçirgenliğini artırır, bu da periferel ve MSS'nde nöronal hipereksitabilite ile sonuçlanır (Risio ve Platt, 2013).

Tiamin eksikliği

Tiamin (vitamin B1) eksikliği, ticari konserve mamalar dahil olmak üzere tiamin yönünden eksik diyetle beslenen hayvanlarda rapor edilmiştir. Tiaminin metabolik olarak aktif formu olan tiamin pirofosfat, krebs döngüsünün tamamlanmasında önemli rol oynar. Enerji için glikoza ya da laktat pürüvata ihtiyaç duyan dokular için, kalp ve beyin gibi tehlikeli bir durumdur (Markovich ve ark., 2014).

İnsektisitler

Piretrinler, *Chrysanthemum cinerariaefolium*'dan elde edilen doğal insektisitlerdir. Piretrinler ve piretroidler oldukça lipofiliktir; intoksikasyon sonucunda, yağ dokusuna,

merkezi ve periferel sinir sistemine hızla dağılır (Hooser ve Khan, 2018).

Organofosfatlar ve karbamatlar haşere kontrolünde, kedilerde ve köpeklerde nematod kontrolünde kullanılırlar. Bunların intoksikasyonu nörotransmitter asetilkolinin, sinaptik ayrıkta, muskarinik ve nikotinik aktivitede, MSS'nin kolinerjik sinapslarında birikmesi ile sonuçlanır (Risio ve Platt, 2013).

Etilen glikol

Etilen glikol, köpek ve kediler için oldukça toksik olan, glikolik asit içeren ve antifriz olarak kullanılan bir otomotiv ürünüdür. Etilen glikol, glikolik asite; glikolik asit ise formik asite, oksalik asite ve oksalata metabolize olur. Bu metabolitler oldukça toksiktir. Metabolik asidoz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Oksalat, oksalat kristallerini oluşturmak için kalsiyum ile birleşir ve bu kristaller, böbrek tubullerinde, idrarda, beyin kılcallarının lümeninde ya da perivasküler boşluğunda bulunurlar. Kalsiyum oksalat birikiminden sekonder olarak gelişen hipokalsemi MSS bulgularına sebep olabilir. Eş zamanlı metabolik asidoz meydana gelebilir ve beyinde hasara katkıda bulunabilir (Risio ve Platt, 2013).

Ağır metaller

Kurşun hayvanlarda toksikasyona yol açan en yaygın ağır metaldir. Kurşuna yüksek dozda maruz kalmak, kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açar. İntrakranial basınç artmaya başladığında sistemik basınç ve beyin iskemisi görülür, beyinde perfüzyon azalmıştır. Maruz kalınım ayrıca sinir uçlarından salınan nörotransmitterlerin salınımında değişikliklere yol açabilir. Ayrıca, endotel hücrelere toksik etkisi vardır. Kurşun indirekt olarak mikrovasküler hasar ile astrositlerde belirtilerin görülmesine ve nöronlarda piknotik çekirdek ve artmış perinöronal boşluk ile nekroza neden olur (Gupta, 2007).

Mikotoksinler

Mikotoksinlerin mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber laboratuvar çalışmaları sonucunda, MSS'ndeki glisin aktivasyonuna zıt

çalışabileceği, glutamatın salınımını engelleyebileceği, merkezi ve periferel sinapslardan salınan aspartat ve gamma-aminobütirik asit salınımını engelleyebildiği görülmüştür (Young ve ark., 2003).

Hayvan bağlantılı zehirlenmeler

Nöbetler dahil olmak üzere nörolojik belirtiler, böcekler (arı, yaban arısı), örümcekler, sürüngenler ve amfibiler dahil olmak üzere çeşitli hayvan türlerinin zehrine maruz kalındıktan sonra ortaya çıkabilir. Örneğin; Bufo Karakurbağasının dorsumlarındaki parotis bezlerinden toksik maddeler salınır. Bu toksik maddeler, bufotoksinler ve bufogeninler, bufotenin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin ve indolalkilaminlerdir. Bufotoksin ve bufogeninler kalpte aritmiye sebep olurlar. Ek olarak, bufotoksinler vazokonstriksiyona neden olurlar. Bufotenin ise halüsinojeniktir. Epinefrin, norepinefrin ve dopamin ise taşikardi, hipertansiyon ve nöbetlere neden olur (Risio ve Platt, 2013).

Terapötik ajanlar ve suplemanlar

Makrosiklik laktonlar; avermektinleri ve milbemisineri içerirler. Parazit öldürücüler ve çok çeşitli artropod ve nematodları öldürmek için kullanılırlar. Bunların içinden ivermektin kedi ve köpeklerde yaygın olarak kullanılır. Zehirlenme aşırı dozla meydana gelir. İvermektin ve diğer makrosiklik laktonlar MSS'nde GABAA reseptör agonisti gibi hareket ederek toksisiteye sebep olurlar (Risio ve Platt, 2013). Bir epileptik Border Collies çalışmasında, ABCB1 geni incelendi (aynı zamanda MDR1 veya çoklu ilaç direnci 1 geni olarak da adlandırılır). Burada etkilenen köpeklerin genellikle antiepileptik ilaçlarla zayıf bir şekilde kontrol edildiği ve vakaların %71'inde dirençli epilepsinin geliştiği bildirilmiştir (Ekenstedt ve ark., 2012).

Köpek gençlik hastalığı (Canine distemper)

Canine Distemper virüsü (CDV), viremi ile MSS'ni de etkileyen birçok sistemi etkileyen bir RNA virüsüdür. CDV, astrositleri, mikrogliaları, oligodendrositleri, nöronları, ependimal hücreleri ve koroid pleksus hücrelerini istila eder. CDV'li köpeklerde nöbetler, parsiyal ya da

tam tetraparezi ve demans gibi nörolojik bulgulara rastlanmıştır (Galán ve ark., 2014).

Kedi enfeksiyöz peritonitisi (Feline infectious peritonitis, FIP)

FIP, kedilerde en yaygın olarak görülen MSS enfeksiyonlarından biridir (Gunn-Moore ve Reed, 2011). Hastalığa sebep olan virüs FCoV, bir RNA virüsüdür ve Coronaviridae ailesine aittir. FCoV epileptik nöbetlerle birlikte, mental durum ve davranış bozukluğuna, ataksiye, baş eğmeye, nistagmusu sebep olur. FIP'li kedilerde MRI'da koroid pleksus ve meninklerde ependimitis, koroiditis ve menenjitis ile karşılaşılabilir. Eş zamanlı olarak hidrosefali ve intrakranial basınca bağlı olarak serebellumun hernisi görülebilir (Risio ve Platt, 2013, Baka ve Polizopoulou, 2019).

Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı yetişkin ve çocuklarda en önemli epilepsi nöbetlerinin sebeplerinden biri olarak gösterilirken (Nemes ve ark., 2016); kedi ve köpeklerde motorlu araç kazaları, silahla ya da saçmayla yaralanmalar, düşmeler sonucu ortaya çıkar. Travmatik beyin hasarı, primer ve sekonder olmak üzere sınıflandırılabilir. Primer travmatik beyin hasarı intrakranial yapıların fiziksel olarak bozulmasını ifade ederken, primer hasarın yol açtığı birbiriyle ilişkili bir dizi biyokimyasal olay ise sekonder hasarı ifade eder. Her iki hasarında meydana gelmesi intrakranial basıncı artırır; beyinde perfüzyon basıncında, beyinde kan akışında ve oksijen miktarında azalış meydana gelir. Yapılan çalışmalarda kafa travması olan köpeklerin posttravmatik nöbet insidansları sırasıyla %5,4 (14/259) ve %18,6 (44/236) olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da kafa travmalı köpeklerde epilepsinin gelişme riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Friedenberg ve ark., 2012, Steinmetz ve ark., 2013).

Beyin anomalileri

En sık karşılaşılan hidrosefalus, nöbete neden olan en yaygın gelişimsel hastalıktır. Hidrosefalus BOS'un kranial boşlukta aşırı birikimi ile karakterizedir. Hastalarda en sık

rastlanan tipi konjenital hidrosefalustur. Brakiosefalik ve küçük köpek ırklarında yaygın olarak görülür. Konjenital hidrosefalusun mesensefalik akuaduktal stenoz ve rostral kollikulinin füzyonuna bağlı olarak geliştiği ortaya konmuştur. Bir çalışmada, internal konjenital hidrosefaluslu kedilerin %67'sinde, köpeklerin ise %27'sinde nöbet görüldüğü rapor edilmiştir (Biel ve ark., 2013).

Neoplaziler

Neoplazilerle ilişkili epilepsinin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Fakat hem tümörler hem de peritümöral faktörlerin, nörotransmitterlerde ve reseptörlerinde, hücre dışı iyonlarda, perfüzyonda metabolizmada, immunolojik ve yangısal yanıtlarda değişikliklere sebep olduğundan epileptogeneziste rolleri olduğu düşünülmektedir (Risio ve Platt, 2013). Bununla birlikte primer ve sekonder supratentorial intrakranial neoplazili kedi ve köpeklerde en sık karşılaşılan bulguların nöbetler, davranış değişiklikleri, bozulmuş zihinsel aktivite olduğu bildirilmiştir (Rossmeisl ve ark., 2013; Schwartz, 2011; Snyder ve ark., 2006; Troxel ve ark., 2003). Bulbus olfactorius ve frontal lopta neoplazisi olan kedi ve köpeklerde görülen tek anormal klinik bulgunun nöbetler olduğu rapor edilmiştir (Foster ve ark., 1988; Smith ve ark., 1989). Kedi ve köpeklerde en sık bildirilen primer beyin neoplazilerinden olan meningiomalarda da nöbetlerin en çok karşılaşılan klinik bulgu olduğu belirtilmiştir (Schwartz, 2011; Snyder ve ark., 2006; Troxel ve ark., 2003).

Dejeneratif değişiklikler

MSS'nin dejeneratif hastalıkları, lizozomal depolama hastalıkları, organik asidüriler, mitokondriyal ensefalopatiler, lökodistrofiler ve çoklu sistem nöronal dejenerasyonlar/abiyotrofileri içerir.

Lizozomal depolama hastalıklarından olan glikoproteinozis bir diğer adıyla Lafora hastalığı nöbetlere neden olan bir hastalıktır ve evcil hayvanlarda seyrek olarak raporlanmıştır (Schoeman, 2002). Lafora hücreleri nörolojik hastalıklarda ortaya çıkar özellikle myoklonik

epilepside karşılaşılr. Ayrıca yaşlı köpeklerin beyin ve omuriliklerinde rastlanılabilir. Poliglükozanın internöronal birikimi ile görülürler. En çok purkinje hücrelerinde, kaudal nöronlarda, talamik ve periventriküler çekirdekte bulunurlar. Organik asidüriler ise hücrenel metabolizmadaki bozukluk sonucunda bir veya daha fazla organik asidin birikimi ile karakterizedir (Sewell ve ark., 2007). Ensefalopatilerin klinik belirtileri, anormal hücrenel metabolizmadan birikmiş organik asidin toksik etkisinden kaynaklanabilir. Mitokondriyal ensefalopati ve ensefalomiyelepatiler, mitokondriyal respiratör enzim fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanmaktadır. Histolojik olarak lezyonlar nöronal kayıp, spongiosis, damarsal hipertrofi ve hiperplazi, gliosis ile karakterizedir. Lökodistrofiler nadir görülür ve myelin sentezi ve idamesindeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülür. Abiotrofi, hücrelerin normal olarak geliştiği, ancak daha sonra intrinsik bir hücrenel bozukluk nedeniyle dejenere oldukları bir süreçtir. Dejenereasyon birincil olarak beyincikteki nöronal hücre gövdelerini, beyni, beyin sapını, omuriliği, sinirleri ve birçok sistemi kapsar (Risio ve Platt, 2013).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında ve herhangi bir kuruluş ile makalenin konusu hakkında çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

Akman O (2004) Geçirilmiş febril konvulsiyonların generalize tonik-klonik ve absans epilepsiler üzerine etkisi. Bilim Uzmanlığı Tezi, Kocaeli.

Aroniadou-Anderjaska V, Fristch B, Qashu F, Braga MF (2008) Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. Epilepsy Res. 78:102-116.

Baka RD, Polizopoulou ZS (2019) Feline epilepsy: An update. J Hellenic Vet Med Soc. 70(4): 1749-1756.

Banks WA, Erickson MA (2010) The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. Neurobiol Dis. 37:26-32.

Bastar J, Spampanato JG, Kadam SD, Zayachkivsky A, J Ekstrand, Staley KJ, Dudek FE (2017) Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A model of stroke-induced pediatric epilepsy. pitkänen a, buckmaster ps, galanopoulou as, moshé sl(eds)

models of seizures and epilepsy. Academic Press, p.713-725.

Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, Risio LD, Fischer A, Long S, Matiassek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA (2015) International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 11: 182.

Biel M, Kramer M, Forterre F, Jurina K, Lautersack O, Failing K, Schmidt MJ (2013) Outcome of ventriculoperitoneal shunt implantation for treatment of congenital internal hydrocephalus in dogs and cats: 36 cases (2001-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 242(7): 948-958.

Chesler M, Kaila K (1992) Modulation of pH by neuronal activity. *Trends Neurosci.* 15:396-402.

Dichter MA, Ayala GF (1987) Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science.* 237:157-164.

Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG (2018) Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *J Vet Intern Med.* 32(5): 1665-1676.

Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR (2012) Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome.* 23: 28-39.

Farrell JS, Wolff MD, Teskey GC (2017) Neurodegeneration and pathology in epilepsy: Clinical and basic perspectives. *Heart p, robinson m, rattray m, maragakis n (eds) neurodegenerative diseases. Advances in Neurobiolog.* vol 15. Springer, Cham. 317-334.

Fisher RS (1989) Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* 14:245-278.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 55:475-482.

Foster ES, Carillo JM, Patnaik AK (1988) Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med.* 2(2):71-74.

Friedenberg SG, Butler AL, Wei L, Moore SA, Cooper ES (2012) Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 241(11): 1479-1483.

Galan A, Gamito A, Carletti BE, Guisado A, De Las Mulas JM, Pérez J, Martin EM (2014) Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Can Vet J.* 55(4): 373-378.

Ghormley TM, Feldman DG, Cook JR (2015) Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 246(4): 447-450.

Gilbert SE, Cardy TJ, Bertram S, Taylor-Brown F (2020) Diagnostic utility of cerebrospinal fluid analysis in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Aust Vet J.*

Goutal CM, Brugmann BL, Ryan KA (2012) Insulinoma in dogs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 48(3):151-163.

Gunn-Moore D, Reed N (2011) CNS disease in the cat. Current knowledge of infectious causes. *J Feline Med Surg.* 13:824-836.

Gupta RC (2007) *Veterinary Toxicology, 1st Edition, USA, Elsevier.*

Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, Berendt M, Egenvall A (2014) A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J.* 202:471-476.

Hess RS (2010) Insulin-secreting islet cell neoplasia. Disorders of the Parathyroid glands. In: Ettinger SJ and Feldman EC (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th Edition, Saunders Elsevier, p.1779-1782.*

Hooser SB, Khan S (2018) Common toxicologic issues in small animals: an update. *An Issue of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 48-6, 1st Edition, USA, Elsevier.*

Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC (2013) Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec.* 172:338.

Laidlaw J, Richens A, Chadwick D (1993) *A textbook of epilepsies. Churchill-Livingstone, USA.*

Lorenz MD, Coates JR, Kent M (2011) *Handbook of Veterinary Neurology, 5th Edition, USA, Elsevier.*

Markovich JE, Freeman LM, Heinze CR (2014) Analysis of thiamine concentrations in commercial canned foods formulated for cats. *J Am Vet Med Assoc.* 244: 175-179.

Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG (1999) Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 36:189-204.

- Nemes A, Najm IM, Gale JT, Ying Z, Johnson M, Gonzalez-Martinez J (2016)** Underlying cortical dysplasia as risk factor for traumatic epilepsy: an animal study. *J Neurotrauma*. 33(20): 1883-1891.
- O'Brien D (1998)** Toxic and metabolic causes of seizures. *Clin Tech Small Anim Pract*. 13(3): 159-66.
- Podell M (2008)** Novel approaches to feline epilepsy. *ACVIM*.
- Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G (2003)** Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 3:569-581.
- Risio De L, Platt S (2014)** Canine and feline epilepsy: Diagnosis and management. UK:CPI Group.
- Rossmeis JH JR, Jones JC, Zimmerman KL, Robertson JL (2013)** Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc*. 242(2): 193-8.
- Schoeman T, Williams J, Van Wilpe E (2002)** Polyglucosan storage disease in a dog resembling Lafora's disease. *J Vet Intern Med*. 16: 201-207.
- Schwartz M (2011)** Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J Small Anim Pract*. 52(12): 632-637.
- Sewell AC, Haskins ME, Giger U (2006)** Inherited metabolic disease in companion animals: searching for nature's mistakes. *Vet J*. 174(2):252-259.
- Sloviter RS, Bumanglag AV (2012)** Defining "epileptogenesis" and identifying "antiepileptogenic targets" in animal models of acquired temporal lobe epilepsy is not as simple as it might seem. *Neuropharmacology*. 69:3-15.
- Smith MO, Turrel JM, Bailey CS, Cain GR (1989)** Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986). *J Am Vet Med Assoc*. 195(2): 242-245.
- Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C (2006)** Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med*. 20(3): 669-675.
- Sonat F (2009)** Hayvanlarda Epilepsi. *Uludag Univ Vet Fak Derg*. 1: 47-52.
- Steinmetz S, Tipold A, Loscher W (2013)** Epilepsy after head injury in dogs: a natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 54(4): 580-588.
- Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, Kapatkin AS, Shofer FS, Steinberg SA (2003)** Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J Vet Intern Med*. 17(6): 850-859.
- Wahle AM, Bruhschwein A, Matiasek K, Putschbach K, Wagner E, Mueller RS, Fischer A (2014)** Clinical characterization of epilepsy of unknown cause in cats. *J Vet Intern Med*. 28(1): 182-188.
- Wang R, Zeng GQ, Tong RZ, Zhou D, Hong Z (2016)** Serum matrix metalloproteinase-2: A potential biomarker for diagnosis of epilepsy. *Epilepsy Res*. 122: 114-119.
- Van Meervenne SAE, Volk HA, Van Ham LML (2014)** Association between estrus and onset of seizures in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 29: 251-253.
- Weena PS, Mehta HK, Chaurasia Rahul CR (2020)** Studies on the incidence and haematobiochemical changes in canine epilepsy *J Entomol Zool Stud*. 8(2): 985-987.
- Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ (2011)** The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 7:31-40.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T (2019)** Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 15(8): 459-472.
- Young KL, Villar D, Carson TL, Ierman PM, Moore RA, Bottoff MR. (2003)** Tremorgenic mycotoxin intoxication with penitrem A and roquefortine in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 222(1): 52-53, 35.
- Yin YH, Ahmad N, Makmor-Bakry M (2013)** Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iran J Basic Med Sci*. 16: 1119-1132.
- Xiong ZQ, Qian W, Suzuki K, Mcnamaraj O (2003)** Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J Neurosci*. 23:955-960.