T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE KARDİYAK ENZİMLER, DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ VE ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EZGİ KAYA AKSU

DANIŞMAN
Prof. Dr. ABDULLAH KAYAR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Programı

Ekim, 2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Ezgi KAYA AKSU tarafından, **Prof. Dr. Abdullah KAYAR** danışmanlığında hazırlanan "İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE KARDİYAK ENZİMLER, DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ ve ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **18/10/2022** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BEYAN

Doktora eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen hayattaki en büyük şansım olan canım aileme annem Ayten KAYA, babam Oktay KAYA, kardeşim Aysu KAYA ve sevgili eşim Sercan AKSU'ya ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE KARDİYAK ENZİMLER, DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ ve ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 34513

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen bilgi ve tecrübesiyle her zaman doğru yolu gösteren danışman hocam Prof.Dr. Abdullah KAYAR'a,

Bu süreçte doktora çalışmamı yürütmemde desteklerini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Erman OR'a ve Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof.Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ'a, Prof.Dr. Utku BAKIREL'e, Prof.Dr. Remzi GÖNÜL'e, Doç.Dr. Sinem ÜLGEN SAKA'ya, Doç.Dr. Banu DOKUZEYLÜL'e ve Doç.Dr. Lora KOENHEMSİ'ye teşekkür ederim.

Nöroloji alanında bilgi ve tecrübesinden fazlasıyla yararlandığım Dr.Alper BAYRAKAL'a

Kardiyoloji alanında bilgi ve tecrübesini her zaman paylaşan Dr.Onur İSKEFLİ'ye

İstatistiki verilerin oluşturulmasında yardımlarından ötürü İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Zootekni ABD. Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ömür KOÇAK'a

Son olarak Anabilim dalında bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ağustos 2022 Ezgi KAYA AKSU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **iii**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **x**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xii**
ÖZET ..... **xv**
ABSTRACT ..... **xvii**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **4**
2.1. NÖBETLER 4
2.1.1. Nöbetlerin Tanımı 4
2.1.2. Nöbetlerin Patofizyolojisi 4
2.1.3. Nöbetlerin Klinik Aşamaları 6
2.1.4. Nöbetlerin Etiyolojisi 7
2.1.5. Nöbetlerin Tipleri 13
2.1.6. Epileptik Nöbetlerde Tanısal Yaklaşım 16
2.1.7. Epileptik Nöbetlerde Tedavi 21
2.2. Kardiyak Biyobelirteçler 27
2.3. Elektrokardiyografi 28
2.4. Ekokardiyografi 31
2.4.1. İki boyutlu (2-D) ekokardiyografi 31
2.4.2. M-mod ekokardiyografi 32
2.4.3. Doppler ekokardiyografi 32
3. YÖNTEM **36**
3.1. Gereç 36

3.2. Çalışmanın detayları 36
3.2.1. Anamnez ve Klinik Muayene 36
3.2.2. Nörolojik Muayene 38
3.2.3. Laboratuvar Muayeneleri 39
3.2.4. Elektrokardiyografi 40
3.2.5. Ekokardiyografi 41
3.2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme 42
3.3. İstatistik Uygulamaları 43
4. BULGULAR 44
4.1. Irk 44
4.2. Hemogram Bulguları 45
4.3. Kan Biyokimya Bulguları 48
4.4. Kardiyak Enzim Bulguları 52
4.5. Ekokardiyografik Bulgular 56
4.6. Elektrokardiyografik Bulgular 61
4.7. Nörolojik Muayene Bulguları 66
5. TARTIŞMA 68
5.1. Kardiyak enzimler 72
5.2. Ekokardiyografi 74
5.3. Elektrokardiyografi 76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 79
KAYNAKLAR 81
EKLER 95
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 98
ETİK KURUL İZİN YAZISI 99
KURUM İZNİ YAZILARI 100
ÖZGEÇMİŞ 101

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Nöbet deşarjlarının anormal kökenleri (a) generalize (b)fokal (c) fokalden generalizeye ilerleyen (Platt ve Olby 2013). 16

Şekil 2.2: Nöbet aktivitesi olan bir hastanın EEG kaydından alınan diken aktivitesi (Dewey ve Da Costa 2015). 18

Şekil 2.3: EKG dalga ve aralıkları (Bolton 1975). 29

Şekil 4.1: Vakaların ırklara göre sınıflandırılması 44

Şekil 4.2: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte 2D sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde sol atriyumun aorta oranı 59

Şekil 4.3: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte M mod ölçümü ile sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde sol ventrikül fonksiyonlarının ve kalp atış hızının belirlenmesi 60

Şekil 4.4: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü 60

Şekil 4.5: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte PV Max. Velositesinin PW doppler metodu ile ölçümü 61

Şekil 4.6: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte EKG örneği 65

Şekil 4.7: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte sagital T2 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü 66

Şekil 4.8: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte transverse T2 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü 67

Şekil 4.9: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte koronal T1 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü 67

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Nöbetin Altında Yatan Sendrom (türü veya nedeni) - Sanders (2015) s.54'den değiştirilerek. 7

Tablo 2.2: Yapısal Epilepsinin Nedenleri - De Risio ve Platt (2014) s.48'den değiştirilerek. .. 9

Tablo 2.3: Reaktif Nöbetlerin Etiyolojisi – De Risio ve Platt (2014) s.47'den değiştirilerek. 11

Tablo 2.4: MR sekansları ve farklı MR sekanslarında yağ, serebrospinal sıvı ve doku ödeminin sinyal yoğunluğu- De Risio ve Platt (2014) s.308 20

Tablo 2.5: Köpeklerde normal EKG referans değerleri – Tilley (1992) 30

Tablo 4.1: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin hemogram değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin hemogram parametreleri üzerine etkisi .. 45

Tablo 4.2: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin hemogram değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin hemogram parametreleri üzerine etkisi 46

Tablo 4.3: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin hemogram parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri 47

Tablo 4.4: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kan biyokimya parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi 49

Tablo 4.5: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kan biyokimya parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi 50

Tablo 4.6: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kan biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri 51

Tablo 4.7: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kardiyak enzim parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi 53

Tablo 4.8: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kardiyak enzim parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi 54

Tablo 4.9: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kardiyak enzim parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri 55

Tablo 4.10: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin ekokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi..... 56

Tablo 4.11: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin ekokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi..... 57

Tablo 4.12: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ekokardiyografik parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri 58

Tablo 4.13: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin elektrokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin elektrokardiyografik parametler üzerine etkisi..... 62

Tablo 4.14: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin elektrokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin elektrokardiyografik parametler üzerine etkisi..... 63

Tablo 4.15: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin elektrokardiyografik parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri 64

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar **Açıklama**

%EF : Yüzde Sol Ventrikül Fırlatma Gücü

%FS : Yüzde Sol Ventrikül Kasılma Gücü

2-D : İki boyutlu

ALB/GLOB : Albumin Globulin Oranı

ALB : Albumin

ALKP : Alkalen Fosfataz

ALP : Alkalin Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AMPA : Alpha-amino2,3-dihydro-5-methyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoic acid

ANP : A tipi natriüretik peptid

Ao : Aort

AST : Aspartat aminotransferaz

BNP : B-tip Natriüretik Peptid

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BUN/CREA : Kan Üre Nitrojeni Kreatinin Oranı

BUN : Kan Üre Nitrojeni

CF : Color-flow, Renkli-akım

CK- MB : Kreatin Kinaz- MB

CK : Kreatin Kinaz

CRE : Kreatinin

CSF : Serebrospinal Sıvı

cTnC : Kardiyak Troponin C

cTnI : Kardiyak Troponin I

cTnT : Kardiyak Troponin T

CW : Continuous-wave, Devamlı-dalga

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

EEG : Elektroensefalografi

EKG : Elektrokardiyografi

EOS : Eozinofil

EPSS : E-noktası Septal Ayrımı

GABA : Gama-amino-bütirik asit

GE : Gradient Eko

GLOB : Globulin

GLU : Glikoz

HCT : Hematokrit

HGB : Hemoglobin

HR : Kalp Atım Sayısı

HRV : Kalp Atış Hızı Değişkenliği

İE : İdiyopatik Epilepsi

ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

IVETF : Uluslararası Veteriner Epilepsi Çalışma Grubu

IVSd : İnterventriküler Septumun Diyastol Sonu Kalınlığı

IVSs : İnterventriküler Septumun Sistolik Kalınlığı

LA/Ao : Sol Atriyum Çapının Aort Çapına Oranı

LA : Sol Atriyum

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LV : Sol Ventrikül

LVIDd : Sol Ventrikül Diyastolik İç Çapı

LVIDs : Sol Ventrikül Sistolik İç Çapı

LVPWd : Sol Ventrikül Serbest Duvarının Diyastolik Kalınlığı

LVPWs : Sol Ventrikül Serbest Duvarının Sistolik Kalınlığı

MCH : Ortalama Hücre Hemoglobini

MCHC : Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV : Ortalama Hücre Hacmi

MONO : Monosit

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NEU : Nötrofil

NMDA : N-methyl-d-aspartate

NT-proBNP : N-terminal pro B-tipi Natriüretik Peptit

PLT : Platelet

PSUDED : Muhtemel Ani Beklenmedik Ölüm

PV Max Vel : Pulmonik Arter Maksimum Velositesi

PW : Pulsed-wave, Nabızlı-dalga

RBC : Kırmızı Kan Hücresi

SE : Spin Eko

SUDEP : Epilepside Açıklanamayan Ani Ölüm

TDI : Doku Doppler Görüntüleme

TNF α : Tümör Nekroz Faktör α

TnI : Troponin-I

TnT : Troponin-T

TP : Total Protein

WBC : Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

DOKTORA TEZİ

İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE KARDİYAK ENZİMLER, DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ VE ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ezgi KAYA AKSU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Programı

Danışman : Prof. Dr. Abdullah KAYAR

Epilepsi köpeklerde sık görülen nörolojik bir hastalık olup birçok faktöre bağlı olarak kardiyak anormalliklere yol açabilmektedir. Nöbetlerde görülen bu kardiyak değişimler, epilepside açıklanamayan ani ölüm (SUDEP) nedenleri olarak varsayılmıştır. Bu tez projesiyle idiopatik epilepsi tanısı konulmuş köpeklerde kardiyak disfonksiyon olup olmadığı, disfonksiyon olması durumunda hastalığın yönetimine ve SUDEP metabolizmasının anlaşılmasına katkı sağlayarak ani kalp durmasına bağlı ölümlerin önüne geçmek amaçlanmaktadır. Bu amaçla İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne epileptik nöbet geçirme şikayetiyle gelen, travma geçmişi olmayan, herhangi bir tedavi görmemiş, farklı yaş, ırk ve cinsiyetteki 50 adet köpek çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların anamnezi alındıktan sonra fiziksel, nörolojik, laboratuvar, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik muayeneleri yapıldı. MR sonrası idiopatik epilepsi teşhisi konulan hastaların kardiyak enzim parametreleri değerlendirildi. İdiopatik epilepsili köpeklerde ortalama CK-MB, Troponin-I, Troponin-T konsantrasyonunda artış ve elektrokardiyografik değerlendirmede P süresinin uzaması, QT süresinin kısalması, ST segmentinde depresyon meydana geldiği belirlendi. MCH değerinin ($P<0.01$) ve MCHC değerinin ($P<0.05$) erkeklerde daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiki olarak önem taşıdığı tespit edildi. Kısırlaştırılmış köpeklerde QRS süresinin ve LVPWd değerinin artmış olduğu ve bu artışın istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$). Yapmış olduğumuz bu çalışma idiopatik epilepsili köpeklerde nöbetlere bağlı sekonder olarak kardiyak hasar meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bu verilerin ileride yapılacak

olan çalışmalara ışık tutarak SUDEP metabolizmasının anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Ekim 2022 , 120 sayfa.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, İdiopatik, Köpek, Kalp, Sudep

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

Evaluation of Cardiac Enzymes, Doppler Echocardiography and Electrocardiography Findings in Dogs with Idiopathic Epilepsy

Ezgi KAYA AKSU

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Internal Medicine

Name of Programme

Supervisor : Prof. Dr. Abdullah KAYAR

Epilepsy is a common neurological disease in dogs and can lead to cardiac abnormalities depending on many factors. These cardiac changes in seizures have been postulated as causes of SUDEP. With this thesis project, it is aimed to prevent deaths due to sudden cardiac arrest by contributing to the management of the disease and to the understanding of SUDEP metabolism in dogs diagnosed with idiopathic epilepsy. For this purpose, 50 dogs of different ages, breeds and genders, who did not have a history of trauma, did not receive any treatment, and came to the Istanbul University-Cerrahpaşa Veterinary Faculty with the complaint of epileptic seizures, were evaluated within the scope of the study. After taking the anamnesis of the patients, physical, neurological, laboratory, electrocardiographic and echocardiographic examinations and MRI were performed. In dogs with idiopathic epilepsy, an increase in the mean CK-MB, Troponin-I, and Troponin-T concentrations, and prolongation of the P duration, shortening of the QT duration, and depression in the ST segment were determined in the electrocardiographic evaluation. It was determined that MCH value ($P<0.01$) and MCHC value ($P<0.05$) were higher in males, QRS duration and LVPWd value increased in spayed dogs and the difference between them was statistically significant ($P<0.05$). This study we have done reveals that cardiac damage occurs secondary to seizures in dogs with idiopathic epilepsy. It is thought that these data we obtained as a result of the study will contribute to the understanding of SUDEP metabolism by shedding light on future studies.

October 2022, 120 pages.

Keywords: Epilepsy, Idiopathic, Dog, Heart, Sudep

1. GİRİŞ

Epilepsi, köpeklerde en sık görülen nörolojik bir hastalık olup, insidansı belirli ırklarda % 0,5 ile % 20 arasında değişmektedir. Köpeklerde epilepsi, etiyolojik olarak idiopatik veya semptomatik olarak tanımlanabilir. Epileptik nöbetler, sekonder generalize fokal ya da fokal olmayan veya primer generalize olarak sınıflandırılabilir (Seppälä ve diğ. 2012).

Altta yatan belirlenebilir anormallikleri olmayan kronik tekrar eden nöbetler idiopatik olarak adlandırılır ve genellikle genetik olduğu varsayılır. Nedeni bilinmeyen nöbetlere basitçe idiopatik epilepsi denilmemelidir. İdiyopatik epilepsi tanısı ancak dikkatli bir anamnez, fiziksel ve nörolojik muayene, kan tahlilleri, manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve serebrospinal sıvı (CSF) analizi ile olası nöbet nedenleri elimine edildikten sonra konulmaktadır (De Risio ve Platt 2014). İdiopatik epilepsili köpeklerin çoğu ilk nöbetini 1-5 yaş arasında geçirmesine rağmen nöbetler 6 aylıktan önce ve 10 yaşına kadar görülebilmektedir (Podell ve diğ. 1995, Heynold ve diğ. 1997, Jaggy ve Bernardini 1998, Berendt ve Gram 1999). Soyağacı analizi sonucu Beagle, Belgian tervuren, Keeshond, Dachshund, British Alsation, Labrador Retriever, Golden Retriever, Shetland Sheepdog, Irish Wolfhound, Vizsla, Bernese Mountain Dog ve English Springer Spaniel ırklarının idiopatik epilepsi yönünden yatkın ırklar olduğu düşünülmektedir (Thomas 2010).

İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar epilepsinin kalp fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir ancak bunun moleküler temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Hem deneysel modellerde hem de hastalarda, nöbetlerin tekrarlanmasının potansiyel olarak katekolaminerjik toksisite yoluyla ilerleyici olarak kardiyak fibrozise yol açabileceği öne sürülmüştür (Fialho ve diğ. 2019). Epidemiyolojik çalışmalar ile epilepsisi olan kişilerin epilepsisi olmayanlara kıyasla kalp hastalığı prevalansının daha yüksek ve kardiyovasküler risk profilinin daha kötü olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (Shmuely ve diğ. 2017, Doege ve diğ. 2021).

SUDEP epilepside açıklanamayan ani beklenmedik ölüm olarak tanımlanmaktadır (Mazzola ve Rheims 2021). SUDEP vakalarına yapılan otopside kalplerinin beklenenden daha ağır ve dilate olduğu bildirilmiştir. Vakaların %33'ünde kalpte ölümcül olmadığı düşünülen patolojik değişimler tanımlanmıştır. Küçük koroner arter duvarının fibrozu, interstisyel

miyokardiyal fibroz, kardiyomiyositlerin atrofisi, miyofibriler dejenerasyon, subendokardiyal fibroz, fokal miyokardit ve fibrozise benzeyen lökositik infiltrasyon, iletim dokusunda ödem ve ölüme katkıda bulunabilecek kardiyak iletim sisteminin morfolojik anormallikleri bulunmuştur (Stöllberger ve Finsterer 2004).

Nöbetler hem interiktal hem de iktal kardiyak anormalliklere neden olmaktadır. Epilepsili hastalarda kardiyak otonomik durum değişir ancak bu bulguların klinik önemi, özellikle SUDEP ile olası ilişkileri bilinmemektedir. Hem kalp, hem de solunum fonksiyonları nöbetlerden etkilenir, nöbet sırasındaki solunum sistemi disfonksiyonları kalp fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Nei 2009). Farklı fizyopatolojik olaylar SUDEP'e katkıda bulunmaktadır ve oluşumu nörojenik pulmoner ödem, solunum yetmezliği, asfeksi ve epileptik nöbetlerle indüklenen kardiyak aritmileri içerdiğinden muhtemelen çok faktörlü olduğu belirtilmiştir (Mameli ve diğ. 2006). Powell ve diğ. tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada iyon kanalopatilerinin ve kardiyak disfonksiyonun, epilepsi hastalarında kardiyak disfonksiyonun patofizyolojisi ile ilişkili olabilecek kronik epilepsinin ikincil bir sonucu olarak gelişebileceği bildirilmiştir.

Epilepsi birçok faktöre bağlı olarak kardiyak anormalliklere yol açabilir. Epilepsinin hem interiktal hem de uzun dönemde otonom sinir sistemi disfonksiyonu yapması, yapısal ve fonksiyonel olarak kardiyak anomalilere yol açması bu faktörlerden bazılarıdır (Şahan ve Özyürek 2015). Epilepsili insanlarda B-tip natriüretik peptid (BNP) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB)'nin yükselmesi kardiyak disfonksiyonun ilk kanıtları olarak görülmektedir (Alehan ve diğ. 2009).

Epilepsili insanlar ani kalp durması riski altındadır. Lamberts ve diğ. (2015) tarafından epilepsili insanlarda yapılan bir çalışmada elektrokardiyografik risk belirteçlerine ek olarak ani kalp durmasının prevalansı değerlendirilmiş ve elektrokardiyografi (EKG) bulgularında erken repolarizasyon, QT intervalinde uzama görülmüştür. Neufeld ve diğ. (2009) ise epilepsili insanlarda yaptıkları başka bir çalışmada uzamış QT intervalinin hastanın yaşı, hastalık süresi veya nöbet sıklığı arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Kedilerde yapılan bir çalışmada Pentylenetetrazol ile nöbetler tetiklenmiş ve minimal epileptik aktivite ile ilişkili değişmiş kardiyak otonom nöral deşarjın SUDEP'e katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Lathers ve Schraeder 1982).

Kalp hızı değişkenliği üzerine olan çalışmalar, epilepsili hastalarda interiktal otonomik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Ek olarak, epilepsi sıklıkla nöbetlerin başlamasından önce gelen iktal taşikardi veya bradikardi ile de ilişkilidir. İktal taşikardi bazen EKG morfolojik değişiklikleri ile ilişkilidir ve iktal bradikardi sıklıkla asistole ilerler. Nöbetlerde görülen bu kardiak değişimler, epilepside açıklanamayan ani ölüm (SUDEP) nedenleri olarak varsayılmıştır (Sevcencu ve Struijk 2010). SUDEP; tanık olunan veya olunmayan, nöbet bulgusu olan veya olmayan, status epileptikus hariç, travma ve boğulmaya bağlı olmayan, ani, beklenmedik ölüm olarak tanımlanmıştır (Neligan ve diğ. 2011). Epilepsi hastalarında SUDEP riski 20 kat daha fazla olup, ölümlerin yaklaşık % 17'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Ficker ve diğ. 1998, Hughes 2009). İdiyopatik epilepsili köpeklerde özellikle brahisefalik sendrom ve küme nöbetleri olanlarda PSUDED (muhtemel ani beklenmedik ölüm) nedeniyle ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (Huenerfauth ve diğ. 2021). Generalize tonik klonik nöbet geçiren insanlarda yapılan bir çalışmada sol atriyum çapında anlamlı bir artış tespit edilmiştir (M Ramadan ve diğ. 2013). Dutton ve diğ. tarafından 2017 yılında epilepsili köpeklerde yapılan çalışmada yüksek kardiyak troponin I (cTnI) ve EKG'deki ritim bozukluklarına ek olarak ekokardiyografik değerlendirmeler sonucunda bir hastada hafif dereceli sol ventriküler dilatasyon ve triküspit regürgitasyonu tespit edildiği bildirilmiştir. Yakın gelecekte kısa ve uzun dönem kardiyak defektlerin erken tanısının nöbetlerin tahmin edilmesinde ve tedavinin bireyselleştirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir (Jansen ve Lagae 2010).

Bu tez projesiyle yapılan değerlendirmeler sonucunda idiopatik epilepsi tanısı konulmuş köpeklerde kardiyak fonksiyon bozukluğu olup olmadığı, bununla beraber disfonksiyon olması durumunda hastalığın yönetimine katkı sağlamak ve SUDEP metabolizmasının anlaşılmasına katkı sağlayarak ani kalp durmasına bağlı ölümlerin önüne geçmek amaçlanmaktadır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. NÖBETLER

2.1.1. Nöbetlerin Tanımı

Nöbetler, küçük hayvan hekimliğinde en sık görülen nörolojik problemdir (Dewey ve Da Costa 2015). Nöbet kelimesi tutmak, yakalamak, saldırmak anlamına gelen Yunanca *Epilambanein* kelimesinden türetilmiştir (Sanders 2015). Epilepsi, tanrılar tarafından verildiğine inanılan antik çağlardan beri bilinen bir hastalık olup Yunanca bir kelime olan *Epilepsia* kelimesinden türetilmiştir. Yunanlı bir hekim olan Hipokrat epilepsinin beyinle ilgili bir hastalık olduğunu fark eden ve tedavi etmeye çalışan ilk kişi olmuştur (Iasemidis 2003). Merkezi sinir sisteminde nöron populasyonunun bozuk, senkron ve ritmik deşarjlarına bağlı geçici davranış değişiklikleri nöbet olarak tanımlanmaktadır (McNamara 1994). Epileptik nöbetler, nöbetlerin periyodik ve tahmin edilemeyen tekrarlanmalarıyla karakterize beyin fonksiyonlarındaki bozukluklar olup Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından beyindeki anormal aşırı nöral aktivite veya senkron bozukluğuna bağlı geçici olaylar bütünü olarak tanımlanmaktadır (McNamara 1994, Fisher ve diğ. 2005).

2.1.2. Nöbetlerin Patofizyolojisi

Nöbetler anormal beyin fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu disfonksiyon primer olarak beyindeki lezyonlardan veya sekonder olarak hipoglisemi, toksisite gibi metabolik bozukluklardan kaynaklanmaktadır (Lorenz ve Kornegay 2004). Epileptik nöbetlerin oluşmasında katkısı olduğu düşünülen mekanizmalar beyindeki homeostazide inhibitör/eksitatör değişiklikler, transmembran iyon konsantrasyonundaki değişim, nöral homeostazideki değişim, nörotransmitterlerin fonksiyonlarındaki değişim, büyük miktarda nöronun kendiliğinden ateşlenmesine neden olan faktörler ve glukoz veya oksijen metabolizmasındaki değişimler üzerine odaklanmaktadır (Sanders 2015).

Merkezi sinir sisteminde ana nörotransmitterler arasında glutamat, gama-amino-bütirik asit (GABA), noradrenalin, serotonin, asetilkolin, dopamin, histamin ve diğer bazı nöropeptitler ve hormonlar bulunur (Penderis 2014).

Epileptik nöbetlerin mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, mekanizma üzerine teoriler şu şekildedir:

1. Yetersiz nöral inhibisyon- majör inhibitör nörotransmitterler gamma-aminobütirik asit (GABA) ve glisini içerir
2. Aşırı nöral eksitasyon- majör eksitatör nörotransmitterler aspartat ve glutamatı içerir
3. 1 ve 2 nin kombinasyonu (Dewey ve Da Costa 2015)

Epilepsinin patofizyolojisinde nöbetlerin iyon kanalı mutasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Engelborghs ve diğ. 2000). GABA beyindeki majör inhibitör nörotransmitterdir. $GABA_A$ ve $GABA_B$ olmak üzere iki tip GABA reseptörü vardır. $GABA_A$ reseptörleri postsinaptik sinir terminalinde bulunur ve nöral ateşlemenin inhibisyonunda önemli bir rol oynamaktadır. $GABA_A$ reseptörü aktifleştiğinde negatif yüklü klor iyonlarının hücre içerisine girmesine izin veren bir iyon kanalı açılır. Bu anyon akışı aksiyon potansiyelini inhibe ederek hücre membranını hiperpolarize hale getirir. $GABA_B$ reseptörleri kalsiyum ve potasyum akımını düzenleyerek nörotransmitter salınımını azaltır. Glutamat beyindeki ana eksitatör nörotransmitterdir. İyon kanalı ikinci mesajcı sistem tarafından aktifleştirilir. Glutamat etkisini alpha-amino2,3-dihydro-5-methyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoic acid (AMPA), N-methyl-d-aspartate (NMDA) reseptörleri üzerinde gösterir. Bunlar hızlı etkili sinaptik iletim ile ilişkili potasyum ve sodyum katyon kanallarıdır. NMDA reseptörü, belirli koşullar altında (örn., Status epilepticus) eksitotoksik nöronal hücre ölümüne yol açabilen kalsiyumun hücrelere akmasına izin verir (Sanders 2015).

Podell ve Hadjiconstantinou (1997) tarafından yapılan bir çalışmada epilepsili köpeklerde son nöbet aktivitesinden bağımsız olarak serebrospinal sıvıda GABA seviyesinin düşük, glutamat seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Glutamat seviyesinin yükselmesiyle nöbetlerin fokal ya da generalize karakterde olması arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Mameli ve diğ. (2006) deneysel olarak epilepsi modeli oluşturulan ratlarda yaptıkları bir çalışmada ise hipotalamik ve mezensefalik epileptik odakların aktivasyonu, EKG bozuklukları ve hipotansiyonla ilişkili spontan vagal sinir ateşlenmesinde önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür. Paroksismal aktivite söndüğünde vagal sinir aktivitesinin ve kardiyovasküler parametrelerin bazal koşullara döndüğü gözlemlenmiştir.

Johnston ve diğ. 1995 yılında deneysel olarak SUDEP oluşturulmuş koyun modelinde yaptıkları bir çalışmada ölen koyunlarda dikkat çeken bir hipoventilasyon gözlemlenmiş,

hayatta kalanlarda ise hipoventilasyon şekillenmemiştir. Ayrıca çalışmada koyunlarda pulmoner ödem, aritmi, pik sol atriyal ve pulmoner arter basıncında farklılıklar gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışma SUDEP mekanizmasında sentral hipoventilasyonun rolünü desteklemekte ve pulmoner ödem ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

2.1.3. Nöbetlerin Klinik Aşamaları

2.1.3.1. *Prodrom Fazı*

Bu faz yaklaşmakta olan nöbetin uzun süreli bir göstergesi olup epileptik nöbetten birkaç dakika veya gün öncesinde gerçekleşen duygu veya ruh hali değişikliği olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda huzursuzluk, anksiyete, sahibine bağımlılık, kontrol edilemeyen vokalizasyon, olaya veya duruma özgü ortak davranışlar (örn; halı yemek) görülebilmektedir (Dewey ve Da Costa 2015, Sanders 2015). Prodromun nöbet öncesi bir aktivite olduğu düşünülmekte olup genellikle prodrom tekrarlayan bir olay şeklinde meydana gelmektedir (örn. sadece bir sefer değil, her seferinde halı yemek). Bu faz sırasında herhangi bir elektroensefalografi (EEG) değişikliği tespit edilmediği bildirilmiştir (Sanders 2015). Prodromlar her zaman farkedilmeyebilmektedir (Dewey ve Da Costa 2015).

Finnegan ve diğ. (2020) idiopatik epilepsi teşhisi konulan 229 köpekte yaptıkları bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte ikisinde (% 64,9) prodromal değişiklikler, yaygın olarak huzursuzluk (% 29,2) ve neredeyse yarısında (% 43,1) nöbet tetikleyicileri, yaygın olarak stres (% 39,1) bildirilmiştir.

2.1.3.2. *Aura Fazı*

Aura nöbetin başlangıcında gözlemlenebilir belirtiler ortaya çıkmadan oluşan öznel duyumdur. Aura ve prodrom fazları arasındaki farklılık prodromların beynin anormal elektriksel akımı ile ilişkili olmaması ve uzun süreli olmasıdır (Thomas, 2010). Etkilenen hayvanlarda nöbetten hemen önce saklanma, sahibini arama, tedirginlik, kusma gibi davranışlar görülebilir (Berendt ve Gram 1999, Dewey ve Da Costa 2015).

2.1.3.3. *İktus Fazı*

İktus nöbetin kendisidir (Dewey ve Da Costa 2015). Bu dönem istemsiz kas tonusu veya hareketlerin ve anormal duyu, davranışların görüldüğü, genellikle saniyelerden dakikalara kadar süren gerçek nöbet olayıdır (Platt ve Olby 2013). İktusun şiddeti ile postiktal dönemin uzunluğu ve şiddeti arasında bir ilişki yoktur (Sanders 2015).

2.1.3.4. *Postiktal Dönem*

Postiktal dönem gerçek nöbeti takip eder ve dakikalardan günlere kadar devam edebilir. Bu süre zarfında hayvan alışılmadık davranış, disoryantasyon, uygunsuz bağırsak ve/veya mesane aktivitesi, artmış ya da azalmış su isteği ve iştah veya güçsüzlük, körlük, duyusal veya motor bozukluklar dahil olmak üzere gerçek nörolojik işlev kaybı sergileyebilmektedir. Sonraki problemler Todd'un felci olarak bilinir ve genellikle fokal, kontralateral kortikal epileptik odağın bir göstergesidir. Genellikle evcil hayvan sahipleri hastaların nöbet geçirdiğinin bir kanıtı olarak sadece postiktal dönemi gözlemlerler (Platt ve Olby 2013).

2.1.4. Nöbetlerin Etiyolojisi

Altta yatan beyin hastalığına bağlı epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısı, ILAE yeniden sınıflandırma şemasına ve Uluslararası Veteriner Epilepsi Çalışma Grubu (IVETF) konsensusuna dayanarak genetik, yapısal/metabolik ve nedeni bilinmeyen olmak üzere üç ana etiyolojik kategoriye ayrılabilir (Tablo 2.1) (Platt ve Olby 2013, Sanders 2015, Hamamoto ve diğ. 2016).

Yeni Sınıflandırma	**Eski Sınıflandırma**
Genetik Yapısal/ Metabolik • Statik • Progresif Nedeni bilinmeyen	İdiopatik veya Primer Sekonder • Semptomatik/Metabolik Sekonder • Semptomatik/Yapısal Kriptojenik

Tablo 2.1: Nöbetin Altında Yatan Sendrom (türü veya nedeni) - Sanders (2015) s.54'den değiştirilerek.

2.1.4.1. *Yapısal/Metabolik Nöbetler:*

Önceden semptomatik epilepsi, sekonder epilepsi veya reaktif epilepsi olarak adlandırılan yapısal/metabolik epilepsi, tanımlanabilir bir lezyon veya diğer spesifik etiyolojinin neden olduğu tekrarlayan nöbetleri ifade eder (Platt ve Olby 2013, Dewey ve Da Costa 2015).

Epileptik nöbetlerle sonuçlanan yapısal ön beyin bozuklukları, vasküler, inflamatuvar/infeksiyöz, travmatik, anormal/gelişimsel, neoplastik ve dejeneratif hastalıkları içeren çok çeşitli durumları içerir (Tablo 2.2). Nörolojik muayene genellikle anormaldir ve lateralize beyin patolojisi olan köpeklerde asimetrik nörolojik işlev kaybı ortaya çıkarabilmektedir (De Risio ve diğ. 2015). Hall ve diğ. (2020) nöbet şikayetiyle MR çekilen 900 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada vakaların % 45,1'inde yapısal lezyonların nöbetlerin sebebi olduğunu bildirmişlerdir.

Yapısal epilepsi nedenleri	
Vasküler	➢ Serebrovasküler hastalık (iskemik, hemorajik)
İnflamatuvar/İnfeksiyöz	➢ Viral ➢ Bakteriyel ➢ Riketsiyal Protozoal ➢ Mikotik ➢ Parazitik ➢ Mikoplazmozis ➢ Alg ➢ Granülamatöz meningoensefalomiyelit ➢ Nekrotizan meningoensefalomiyelit ➢ Nekrotizan lökoensefalit
Anomali ve gelişimsel	➢ Hidrosefali ➢ Hidransefali ➢ Porensefali ➢ Meningoensefalosel ➢ Meningosel ➢ Eksensefali ➢ Korpus kallozum agenezisi ➢ Holoprozensefali ➢ Lizensefali ➢ Polimikrogri ➢ Serebral nöronal heterotopiler veya displaziler
Neoplastik	➢ Primer / Sekonder
Dejeneratif	➢ Lizozomal depolama hastalığı ➢ Organik asidüriler ➢ Mitokondriyal ensefalopatiler ve ensefalomiyelopatiler ➢ Lökodistrofiler ➢ Spongiyöz dejenerasyon ➢ Multisistemik nöronal dejenerasyon/abiyotrofi

Tablo 2.2: Yapısal Epilepsinin Nedenleri - De Risio ve Platt (2014) s.48'den değiştirilerek.

Reaktif nöbetlerin altında sistemik metabolik bozukluklar, nutrisyonel eksiklikler ve zehirlenmeler gibi çeşitli faktörler yatmaktadır (Tablo 2.3) (Dewey ve Da Costa 2015, De Risio ve ark 2015). Reaktif nöbetlere neden olan metabolik, nutrisyonel veya toksik bozukluklar çözüldüğü zaman hastalar tekrarlayan nöbet geçirmemektedir. Bu nedenle Jull ve diğ. (2011), reaktif nöbetlerin epilepsinin bir formu olarak düşünülmediğini belirtmişlerdir.

De Risio ve diğ. 2015 yılında yayınlamış oldukları konsensüsta reaktif nöbetler sonucu genellikle nörolojik muayenede yaygın, bilateral ve sıklıkla simetrik ön beyin tutulumu ile ilişkili işlev kayıpları görüldüğünü bildirmişlerdir. Reaktif nöbetlerin sebepleri üzerine yapılmış olan retrospektif bir çalışmada nöbetlerin en sık zehirlenme (% 39) ve hipoglisemi (% 32) kaynaklı meydana geldiği ve hipokalseminin (% 5) reaktif nöbetlere en fazla sebep olan elektrolit bozukluğu olduğu bildirilmiştir (Brauer ve diğ. 2011).

Reaktif nöbetlerin etiyolojisi	
Metabolik	➢ Böbrek hastalıkları ➢ Elektrolit dengesizliği ➢ Hipoglisemi ➢ Hipertansiyon ➢ Polisitemi ➢ Hipoksi ➢ Karaciğer hastalıkları
Nutrisyonel	➢ Tiamin eksikliği
Toksik	➢ Piretrinler/Piretroidler, organofosfatlar, klorlu hidrokarbonlar karbamat ➢ Metaldehit ➢ Striknin, bromethalin ➢ Sodyum floroasetat ➢ Etilen glikol ➢ Kurşun ve diğer ağır metaller ➢ Zehirli bitkiler ➢ Mikotoksinler (penitrem A, rokfortin) ➢ Hayvan ilişkili zehirlenmeler (kurbağa, örümcek, arı ve eşek arısı zehiri) ➢ Metranidazol (kedilerde) ➢ 5-hidroksitriptofan ➢ Kafein ve diğer metilksantinler ➢ Amfetamin ve amfetamin benzeri bileşikler ➢ Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Tablo 2.3: Reaktif Nöbetlerin Etiyolojisi – De Risio ve Platt (2014) s.47'den değiştirilerek.

2.1.4.2. *Nedeni Bilinmeyen Nöbetler*

Önceden olası semptomatik (veya kriptojenik) epileptik nöbetler olarak adlandırılan bu olayların, altta yatan tanımlanmamış bir beyin hastalığına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu, biraz belirsiz bir hastalık kategorisi gibi görünse de, bazı hayvanların neden terapiye dirençli olabileceğini anlarken belirli çıkarımlar sağlamaktadır. Normal görüntüleme incelemesi yapılan hastalarda eski kafa travması, sonradan gelişen post-ensefalitik nöbetler, anestezi veya doğumla ilişkili travmayı takiben beyinde saptanmamış hipoksik veya vasküler olaylar bu kategoriye uyabilecek vakaların örnekleri olarak değerlendirilebilir (Platt ve Olby 2013).

2.1.4.3. *İdiyopatik Epilepsi*

İdiyopatik epilepsi, köpeklerde nöbetlerin en yaygın nedenidir ve bazı ırklarda insanlara oranla 10 kat daha sık görülmektedir (Croft 1965, Podell ve diğ. 1995, Jaggy ve Bernardini 1998, Berendt ve diğ. 2008). Etkilenen köpeklerde genellikle jeneralize tonik-klonik nöbetler görülmekle birlikte ilk nöbet 1-5 yaş arası meydana gelmektedir (Podell ve diğ. 1995, Heynold ve diğ. 1997, Jaggy ve Bernardini 1998).

İdiyopatik epilepsi tanısı nöbetin başladığı yaş, interiktal fiziksel ve nörolojik muayene ve metabolik toksik, yapısal serebral bozuklukların elimine edilmesi ile konulmaktadır. De Risio ve diğ. (2015) genetik ilişkili anamnezin idiopatik epilepsi tanısını desteklediğini bildirmişlerdir.

Köpeklerde epilepsinin gerçek prevalansı bilinmemektedir ve genel köpek popülasyonunda % 0,6-0,75 olduğu tahmin edilmektedir. Berendt ve diğ. (2015), Labrador retriever (% 3,1), Belgian shepherd (% 9,4) ve petit Basset Griffon vendeen (% 8,9) ile idiopatik epilepsili belirli ırklarda epidemiyolojik popülasyon yaygınlığı çalışmaları ve Boxer, Irish wolfhound, English Springer spaniel, Vizsla, Bernese mountain dog, Standard poodle, Belgian shepherd, Border collie, Australian shepherd, Border terrier ve diğerleri arasında soyağacı çalışmalarının kalıtsal epilepsi için kanıt sağladığını bildirmişlerdir.

Nöbetler, genellikle kendiliğinden oluşur ve gece veya hasta dinlenme halinde, uykuda iken daha yaygındır (Dewey ve Da Costa 2015). Pákozdy ve diğ. tarafından 2008 yılında idiopatik ve semptomatik epilepsinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, ilk nöbetini 1-5 yaş arasında veya dinlenme sırasında geçirmiş olan köpeklerde idiopatik epilepsi olma

olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür. Hall ve diğ. (2020) ise 6 ay-6 yaş arası nöbet şikayeti olan köpeklerde nöbetlerin daha çok idiopatik epilepsi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Arrol ve diğ. (2012) 1 yaşından küçük köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların % 75'ine idiopatik epilepsi teşhisi konulmuştur. Aynı çalışmada köpeklerin % 17'si yapısal, % 7'si reaktif ve % 2'den daha azına kriptojenik epilepsi teşhisi konulmuştur.

İdiyopatik epilepsili köpeklerde fokal nöbetlere kıyasla jeneralize tonik-klonik nöbetlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Schwartz-Porsche 1994).

Shibab ve diğ. (2011) tarafından idiopatik epilepsili rastgele seçilmiş 80 köpekte yapılmış bir çalışmada epilepsi gelişimi ile birlikte köpeklerde korku/anksiyete, defansif agresyon, anormal algı, anormal reaktivite, bağlanma bozukluğu, bunama, kayıtsız davranma gibi davranış değişimlerinin geliştiği bildirilmiştir.

De Risio ve diğ. 2015 yılında yayınlamış oldukları konsensüsa göre idiopatik epilepsi (İE) tanısı için kriterler, üç aşamalı bir sistemde açıklanmaktadır. İE tanısı için Kademe I güven seviyesi, en az 24 saat arayla meydana gelen iki veya daha fazla provoke edilmemiş epileptik nöbet öyküsüne, altı ay ile altı yıl arasında epileptik nöbet başlangıcı yaşına, dikkat çekici olmayan interiktal fiziksel ve nörolojik muayeneye dayanmakta ve yapılan minimum veri tabanı kan testleri ve idrar tahlilinde önemli bir anormallik görülmemektedir. İE teşhisi için Kademe II güven seviyesi, Kademe I'de listelenen faktörlere ve dikkat çekici olmayan açlık ve yemek sonrası safra asitlerine, beynin manyetik rezonans görüntülemesine (MR) (epilepsiye özgü beyin MR protokolüne göre) ve beyin omurilik sıvı (CSF) analizine dayanmaktadır. İE teşhisi için Kademe III güven seviyesi, Kademe I ve II 'de listelenen faktörlere ve nöbetler için karakteristik olan elektroensefalografik anormalliklerin tanımlanmasına dayanmaktadır.

İdiyopatik epilepsi teşhisi konulmuş köpeklerde, genel köpek popülasyonuyla karşılaştırıldığında erken ölüm olasılığının arttığı görülmüştür (De Risio ve Platt 2014). Gulløv ve diğ. tarafından 2012 yılında Belgian shepherds'larda yapılan bir çalışmada epilepsi varlığında yaşam süresinin önemli ölçüde kısalmadığı tespit edilmiş olmasına rağmen epilepsi popülasyondaki ölümlerin baskın nedenini oluşturduğu bildirilmiştir.

2.1.5. Nöbetlerin Tipleri

Nöbetler şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Kendi kendini sınırlayan (izole) – 24 saat içinde bir nöbet

- Kümelenmiş – 24 saat içinde her biri 5 dakikadan daha az süren normal interiktal periyoda ayrılmış iki veya daha fazla nöbet
- Sürekli – Nöbetler 5 dakika veya daha uzun sürer veya nöbetler arasında normal interiktal periyot yoktur (Platt ve Olby 2013).

Kedi ve köpeklerde nöbetlerin sınıflandırılması büyük ölçüde ILAE tarafından yapılmış olan sınıflandırmaya dayanmaktadır (De Risio ve Platt 2014).

2.1.5.1. *Fokal (Kısmi) Nöbetler*

Fokal nöbetler serebral hemisferin bir bölgesindeki anormal aktiviteyi gösteren ilk klinik belirtilerdir ve lateralize ve/veya bölgesel işaretlerle (motor, otonom veya davranışsal belirtiler, tek başına veya kombinasyon halinde) karakterizedir (Şekil 2.1) (Dewey ve Da Costa 2015, Berendt ve diğ. 2015).

1. Fokal Motor Nöbetler; Kafayı bir tarafa döndürme, bir uzvun veya yüz kaslarının ritmik kasılmaları veya çiğneme hareketi gibi vücudun bir kısmının anormal hareketlerinden oluşur (Thomas 2010, Platt ve Olby 2013).

2. Fokal Otonom Nöbetler; Ağırlıklı olarak belirgin karın ağrısı, kusma, ishal gibi otonom belirtilere neden olurlar. Salya akıntısı, öğürme, midriyazis, piloereksiyon, disfaji ve mandibular tükürük bezlerinde ağrılı büyüme ile karakterize bir sendrom da fokal otonom nöbetlerle ilişkilidir (Thomas 2010, De Risio ve Platt 2014).

3. Fokal Duyusal Nöbetler; Sızlama, ağrı veya görsel halüsinasyon gibi anormal hislere neden olurlar. Bu tür öznel duyuları hayvanlarda doğrulamak zordur ancak nöbetler vücudun bir bölgesini yalama, çiğneme olarak görülebilmekte ve "havayı ısırma" davranışı muhtemelen benzer duyulardan kaynaklanmaktadır (Thomas 2010, Platt ve Olby 2013).

Basit fokal nöbetlerde ses ve dokunma gibi uyaranlara karşı normal tepki verme yeteneği olarak bilinen bilinç kaybı olmamaktadır (Platt ve Olby 2013). Kompleks fokal nöbetler ise önceden psikomotor nöbetler olarak adlandırılmakta ve bilinç kaybı, sahibini tanımama, provake edilmemiş saldırganlık, korku, vokalizasyon, amaçsız yürüme veya koşma gibi tuhaf davranışlar görülebilmektedir (Thomas 2010, Platt ve Olby 2013).

Berendt ve diğ. tarafından 2004 yılında fokal nöbet geçiren köpeklerde yapılan bir çalışmada, hastaların % 69'unda motor, % 23'ünde otonom, % 80'inde davranışsal belirtiler

görüldüğü bildirilmiş ve köpeklerin çoğunun birden fazla gruba ait belirtileri sergilediği ifade edilmiştir.

2.1.5.2. *Jeneralize Nöbetler*

Jeneralize nöbetler serebral hemisferin her iki bölgesindeki anormal aktiviteyi gösteren ilk klinik belirtiler olup sıklıkla fokal nöbetlerden sekonder olarak gelişmektedir (Şekil 2.1) (Platt ve Olby 2013, De Risio ve Platt 2014). Bilinç kaybı yaygındır ve ilk belirti olabilmektedir (Dewey ve Da Costa 2015)

Jeneralize nöbetler kendi içinde 6 başlık altında değerlendirilmektedir.

1. Jeneralize tonik-klonik nöbetler: Eski adıyla grand mal nöbetleri olarak da bilinen bu nöbetler kedi ve köpeklerde en sık görülen nöbet türüdür. Nöbetin ilk kısmı tüm kasların sürekli kasıldığı tonik fazdır. Hayvan aniden bilincini kaybeder ve opistotonus halinde bacakları uzatılmış bir şekilde yan tarafına düşer. Solunum yoktur veya düzensizdir. Siyanoz yaygın bir bulgudur. Hastalarda sıklıkla salivasyon, dışkı, idrar kaçırma görülmekte ve bunlara ek olarak pupillar dilatasyon, piloereksiyon görülebilmektedir. Tonik faz yaklaşık bir dakika sürer ve bacaklarda çırpınma veya ritmik titremelerin ve çiğneme hareketlerinin görüldüğü klonik faz başlar. Klonik faz genellikle birkaç dakikadan fazla sürmez (Lorenz ve Kornegay 2004, Dewey ve Da Costa 2015).

2. Tonik nöbetler: Bir tonik nöbet sırasında, anormal motor aktivite klonik faz olmaksızın sadece generalize kas sertliğinden oluşur.

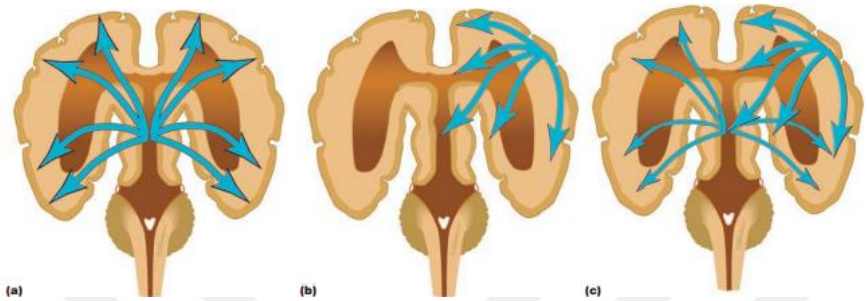
3. Klonik nöbetler: Bu nöbetler tonik bileşenler olmaksızın çırpınma ve titreme hareketlerini içermektedir.

4. Atonik nöbetler: Bu nöbetler nadir olup, genellikle kısa süreli aniden gelişen kas tonusu kayıpları şeklinde görülmektedir. Hastanın başı kısa süreliğine öne düşebilir veya aniden yere yıkılabilmektedir.

5. Miyoklonik nöbetler: Bu nöbetler kısa, şok benzeri kasılmalarla karakterizedir ve generalize veya tek kas grubuyla sınırlı olabilmektedir. Miyoklonik kasılmaların başka nedenleri de vardır, bütün miyoklonik kasılmalar nöbetlerle ilişkili değildir.

6. Absens nöbetler: Absens nöbetler insanlarda elektroensefalografide (EEG) görülen spesifik desenlerle birlikte ani kısa süreli bilinç kaybı ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bu nöbetler

eskiden petit mal nöbetleri olarak adlandırılmıştır fakat bu terim genellikle veteriner hekimler tarafından her türlü hafif nöbeti ifade etmek amacıyla hatalı bir şekilde kullanılmaktadır. Gerçek absens nöbetler veteriner hekimlikte nadiren farkedilir ve kısa süreli tepkisizlik dönemi ile tanımlanır ve bazen yüzde seğirme, hafif uzuv titremesi, EEG'de 4 Hz diken ve dalga kompleksleri eşlik edebilir (Dewey ve Da Costa 2015).



Şekil 2.1: Nöbet deşarjlarının anormal kökenleri (a) generalize (b)fokal (c) fokalden generalizeye ilerleyen (Platt ve Olby 2013).

2.1.6. Epileptik Nöbetlerde Tanısal Yaklaşım

2.1.6.1. *Eşgal ve Anamnez*

Hastanın ırk, tür, yaş (özellikle nöbet başlangıç yaşı) ve cinsiyetinin bilinmesi belli nöbet etiyolojileri yönünden şüpheyi arttırabilmektedir. 6 ay 6 yaş arası nöbet başlangıç yaşına sahip, interiktal klinik anormalliği bulunmayan belli ırk köpeklerin idiopatik epilepsi olması muhtemeldir. Genç hayvanlarda genellikle kongenital veya gelişimsel bozukluklar görülürken, yaşlılarda neoplazi yaygın olarak görülmektedir (De Risio ve Platt 2014).

Ayrıntılı ve doğru bir anamnez teşhisin temelini oluşturmaktadır. Hastanın ailesinde nöbet öyküsü, önemli yaralanma ve hastalık geçmişi, aşı durumu, diyet, toksinlere potansiyel maruziyet durumu hakkında bilgi alınması gerekmektedir. Hasta sahibinin nöbetleri tanımlaması, nöbetlerin sıklığı ve süresi, hastanın nöbetler arasındaki davranışları kaydedilmelidir. Hasta sahibinin nöbetlerin video kaydını alması klinisyene büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Nöbetlerin şiddeti ve sıklığının hasta sahibi tarafından bir çizelgeye işlenmesi tedaviyle sağlanan başarının objektif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır (Thomas 2010).

Hastanın ne zaman sahiplenildiği, aşılama durumu, antiparaziter tedavisi, seyahat geçmişi, toksin maruziyeti, önceden var olan veya eş zamanlı hastalık durumu, travma, yaşadığı evle ilgili genel sorular anamnezi alınırken sorulması gereken soruların başında gelmektedir (Freeman ve Ives 2020). Serebrokortikal fonksiyonun interiktal durumu (nöbetler arası ve

postiktal periyod sonrası) hayvanın davranışı, görme durumu, yürüyüşü ve uyku/uyanma düzenleri ile ilgili sorular sorarak değerlendirilmektedir (Platt ve Olby 2013).

2.1.6.2. *Klinik muayene*

Kapsamlı bir klinik muayene nöbetlerin altında yatan sistemik veya diğer organ hastalıklarının belirtilerinin tespit edilmesini veya nöbetlerin yönetimini etkileyebilmektedir (De Risio ve Platt 2014). Nörolojik muayenenin amacı, bir hayvanın nörolojik bir bozukluğa sahip olup olmadığını ve varsa lezyonun / lezyonların yerini belirlemektir. Hastalarda tam bir nörolojik muayene yapmak her zaman teşvik edilmelidir; ancak bu tüm hayvanlarda mümkün olmayabilir. Nörolojik muayene genel hatlarıyla mental durum, duruş ve yürüyüş, kranial sinirler, postural reaksiyonlar, spinal refleksler, ağrıyan belli bölgelerin palpasyonu ve değerlendirilmesine dayanmaktadır (Freeman ve Ives 2020).

2.1.6.3. *Laboratuvar muayenesi*

Epileptik nöbet geçiren tüm hayvanlara tam kan sayımı, biyokimya paneli (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfat, alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirubin, üre, kreatinin, total protein, albümin, glikoz, kolesterol, trigliserit ve açlık safra asitleri ve/veya amonyak), idrar tahlili (özgül ağırlık, protein, glikoz, pH ve sediment sitolojisi), kan basıncı ölçümü yapılması nöbetlerin metabolik nedenlerini tespit etmek için önerilmektedir (Platt ve Olby 2013, De Risio ve Platt 2014, Dewey ve Da Costa 2015, De Risio ve diğ. 2015).

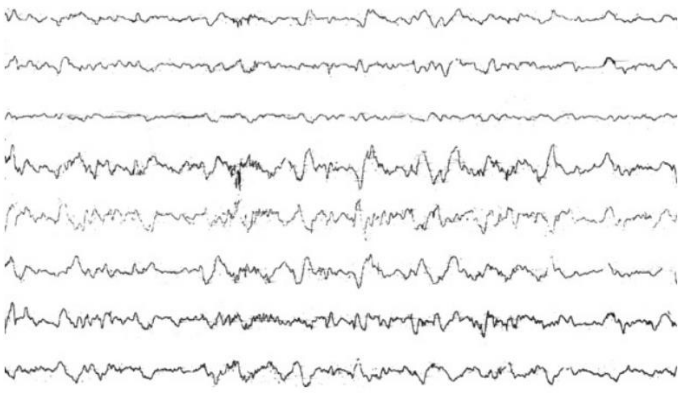
Nöbet aktivitesinden kısa bir süre sonra hipoksi ve hipotansiyon sonucu karaciğer enzimlerinde artış görülebilmektedir. Yapılan laboratuvar muayeneleri ileri araştırmalar için (örneğin MR ve CSF) gereken genel anestezi öncesinde ve anti-epileptik tedaviye başlamadan önce genel sağlık hakkında bilgi sağlamaktadır (De Risio ve Platt 2014).

2.1.6.4. *Elektroensefalografi*

Veteriner hekimlikte elektroensefalografi (EEG) ile beynin ritmik biyoelektrik aktivitesinin kaydı, beyin hastalıklarının tanısı için laboratuvar testi olarak 1960'lı yılların başından beri kullanılmakta olup Berendt ve diğ. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada nöbet tipinin klinik teşhisi ile EEG'de gözlemlenen anormalliklerin arasında belirgin bir tutarlılık görüldüğü ve EEG'nin köpeklerde epilepsinin teşhisinde değerli bir tanısal yardımcı olduğu bildirilmiştir.

Köpeklerde günümüzde EEG kullanımı interiktal epileptik deşarjların tespiti, status epileptikus durumunu EEG ile izleme, epileptik ve epileptik olmayan bozuklukların ayrımı, metabolik ensefalopatilerin teşhisi için önem teşkil etmektedir (Wrzosek 2016). Deri altı iğne elektrotları veteriner hekimlikte en sık kullanılan EEG elektrotlarıdır. Rahatlık, hız, uygulama kolaylığı, daha az yüzey hazırlığı ve elektrot hareketi artefaktının azalması gibi faydaları vardır. Bununla birlikte, yine de bir bandaj veya tıbbi bant şeklinde harici fiksasyona ihtiyaç duyarlar, kolayca çıkarılırlar ve minimal düzeyde de olsa invazivdirler (De Risio ve Platt 2014).

EEG uygulamasının birden çok yolu vardır. Fizyolojik uyku sırasında anormal EEG aktivitesi oluşması muhtemel olduğundan ve genel anestezi normal hastalarda diken aktivitesini (nöbet bozuklukları ile ilişkili) indükleyebileceğinden, anestezi uygulanmış hastalarda EEG yapılması önerilmez. EEG uygulamaları için hastaların sessiz ve karanlık bir odada hafif sedasyon altında olmaları tercih edilmektedir (Dewey ve Da Costa 2015). Pellegrino ve Sica tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada köpeklerde EEG kaydının yapılabilmesi amacıyla yeterli kas gevşemesi sağlamak için 1 mg/kg dozunda ksilazin kullanımın faydalı ve güvenli olduğunu bildirilmiştir. Anormal bir EEG spesifik veya nonspesifik anormalliklere sahip olanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Spesifik EEG anormallikleri interiktal veya iktal deşarj ile karakterize epileptiform ve paroksismal aktiviteyi içerir. Epileptiform aktivitede dikenler (tekli veya rastgele), keskin dalgalar, çoklu dikenler, diken ve dalga kompleksleri görülmektedir (Şekil 2.2) (Platt ve Olby 2013).



Şekil 2.2: Nöbet aktivitesi olan bir hastanın EEG kaydından alınan diken aktivitesi (Dewey ve Da Costa 2015).

2.1.6.5. *Beyin Omurilik Sıvısı Analizi*

Nöbet öyküsü olan hayvanlarda beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinin ana rolü yapısal beyin hastalığını, özellikle inflamatuvar/infeksiyöz merkezi sinir sistemi bozukluklarını araştırmaktır. Rutin BOS analizindeki anormallikler (kırmızı kan hücresi (RBC) sayısı, beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, sitolojik analiz ve protein konsantrasyonu) merkezi sinir sistemi hastalığının nispeten hassas göstergeleri olmasına rağmen nadiren bireysel etiyolojilere özgüdürler. Bazen BOS'un mikroskobik incelemesinde bakteriler, Ehrlichia morulae, mantarlar, protozoa, parazitler, Prototheca spp., köpek distemper virüsü inklüzyon cisimcikleri veya neoplastik hücreler tanımlanabilmektedir. Daha yaygın olarak, CSF analizinin ana tanısal değeri, nöbetlere neden olan yapısal beyin hastalıklarının ayırıcı tanı listesinin daraltılmasıdır (De Risio ve Platt 2014).

İdiyopatik epilepsi şüphesi bulunan köpeklerde beyin omurilik sıvısı analizinin tanısal öneminin değerlendirildiği bir çalışmada interiktal nörolojik muayenesi normal olan ve dikkat çekici MR bulguları olmayan tekrar eden epileptik nöbet şikâyeti olan köpeklerde beyin omurilik sıvısı analizi yapmanın altta yatan nedeni tespit etme olasılığını arttırmadığı bildirilmiştir (Coelho ve diğ. 2019). Beyin omurilik sıvısı analizi tekrarlayan nöbetlerin altında yatan nedenlerin tespitinde önemli rol oynamasına rağmen interiktal nörolojik muayenesi ve MR bulguları normal olan köpeklerde nadiren anormallikler ortaya çıkarır ve sıvı alma işlemi sırasındaki risk, tanıya yönelik potansiyel kazanca göre ağır basmaktadır (Gilbert ve diğ. 2021).

2.1.6.6. *Manyetik rezonans görüntüleme*

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), nöbet geçiren hayvanlarda beynin değerlendirilmesi için tercih edilen bir tanısal görüntüleme yöntemidir. MR herhangi bir anatomik düzlemde görüntülemeye izin verir ve mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğü sağlamaktadır (De Risio ve Platt 2014).

Epileptik nöbet geçiren hayvanlarda gelişmiş tanısal görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının 3 temel amacı vardır:

- Sadece antiepileptik ilaçlarla tedavi dışındaki yollarla tedavi edilen epileptik nöbetlerin nedenlerini dışlamak (örn. inflamatuvar veya infeksiyöz beyin hastalıkları)
- Nöbetlerin kaynağı olmayan nöbet sebebiyle oluşan lezyonları belirlemek (örn. hipokampal skleroz)

- Epilepsinin patogenezi ve/veya tedavisi için daha fazla veri sağlamak (Rusbridge ve diğ. 2015)

Manyetik rezonans görüntüleme için genel anestezi gerekir ve bu prosedürle ilgili ana riski oluşturmaktadır. Berns ve diğ. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada köpekler anesteziye alınmadan MR çekimi yapılmış ve bunun bir kısım avantajları olduğu gibi köpeklerin eğitimi için süre ve maliyet gibi bazı sınırlayıcı faktörler içerdiği bildirilmiştir.

Epileptik olmayan köpeklerle, varsayımsal idiopatik epilepsili köpeklerin MR bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise idiopatik epilepsili köpeklerde hipokampal asimetri bildirilmiş ve bu durumun bazı idiopatik epilepsi vakalarının altında yapısal etiyolojilerin olabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (Estey ve diğ. 2017).

Manyetik rezonans görüntülemede sekansların amacı dokuya özgü sinyalin en hızlı biçimde, artefaktsız ve sinyal/gürültü oranı azalmadan elde edilmesidir. Radyofrekans darbesi ve gradientlerin çeşitli biçimlerde kombinasyonu ile birçok farklı sekans elde edilmektedir (Tablo 2.4). Sekans ailesinin iki büyük grubu, Spin Eko (SE) ve Gradient Eko (GE) sekanslarıdır. Spin eko ve gradient eko sekansları arasındaki temel farklılık, manyetik alan inhomojenitesinin sinyali etkilemesi (T2*) veya etkilememesi (T2) ile ilişkilidir (Koşar 2020).

Puls sekansları	**Yağ**	**Serebrospinal sıvı**	**Doku ödemi**
T1-ağırlıklı (pre- ve post-kontrast)	Hiperintens	Hipointens	Hipointens
T2-ağırlıklı	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens
T2-ağırlıklı FLAIR	Hiperintens	Hipointens	Hiperintens
T2*-ağırlıklı	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens
Yağ baskılı teknikler (STIR, Fat Sat)	Hipointens	Hiperintens	Hiperintens

Tablo 2.4: MR sekansları ve farklı MR sekanslarında yağ, serebrospinal sıvı ve doku ödeminin sinyal yoğunluğu- De Risio ve Platt (2014) s.308

2.1.7. Epileptik Nöbetlerde Tedavi

2.1.7.1. *Fenobarbital*

Fenobarbital epileptik nöbet şikayeti olan kedi ve köpeklerde güvenli, etkili ve uygun fiyatlı olması nedeniyle ilk tercih edilen ilaç olup hepatik disfonksiyonu olan hayvanlarda kullanımı kontrendikedir. Köpeklerde 12 saatte bir 2-3 mg/kg dozunda oral kullanım önerilmektedir (De Risio ve Platt 2014).

Fenobarbitalin kedi ve köpeklerde sıklıkla görülen yan etkileri sedasyon, poliüri/polidipsi, polifaji, kilo artışı ve ataksi olup bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında dramatik bir şekilde azalmaktadır. Fenobarbital kullanımının yaygın olmayan ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir sonucu ise karaciğer yetmezliğidir. Bu nedenle fenobarbital kullanan hastalar karaciğer hasarı yönünden takip edilmelidir. Köpeklerde daha az yaygın olarak bildirilen yan etkiler arasında kemik iliği nekrozu ve süperfisyal nekrolitik dermatit bulunmaktadır (Dewey 2006).

Kantrowitz ve diğ. (1999) fenobarbital ile tedavi edilen epileptik köpeklerde tiroid fonksiyon testlerinin hipotirodizm olmamasına rağmen hipotirodizm ile uyumlu olabileceğini bildirmişlerdir. 2000 yılında Gaskill ve diğ. tarafından epileptik köpeklerde uzun süreli fenobarbital kullanımının tiroid üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise serum T4 konsantrasyonun düştüğü ancak hipotiroidizmin klinik belirtilerinin görülmediği bildirilmiştir.

Epilepsili köpeklerde fenobarbital ve levetirasetam ile monoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği Fredsø ve diğ. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada levetirasetamın daha iyi tolere edilmesine rağmen fenobarbitalin nöbet sayısını azaltmada daha etkili olduğu belirtilmiştir.

Nöbet geçiren insanlarda fenobarbital ve levetirasetamın PR ve QTc aralıklarına etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada Siniscalchi ve diğ. (2014) tarafından PR aralığında anlamlı bir farklılık görülmediği ve fenobarbitalin QTc aralığını levetirasetamdan daha fazla uzattığı bildirilmiştir.

2.1.7.2. *Bromür*

Bromür köpeklerde nöbetlerin kontrolünü sağlamak için başlangıç tedavisi olarak ve fenobarbital ile yeterli yanıt alınamadığında tedaviye ek olarak kullanılan antiepileptik bir

ilaçtır. Potasyum bromür için başlangıç dozu günde 1 defa yemekle birlikte 20-30 mg/kg şeklindedir. Sodyum bromür kullanıldığı takdirde sodyum tuzunun yüksek bromür içeriği hesaba katılarak doz % 15 azaltılmalıdır (Thomas 2010).

Bromürün yan etkileri olarak poliüri/polidipsi, sedasyon, polifaji, ataksi, karakter değişimi, inatçı öksürük, eritematöz dermatit, pankreatit bildirilmiştir (De Risio ve Platt 2014). Boothe ve diğ. tarafından 2012 yılında epilepsili köpeklerin tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olarak fenobarbital ve bromürün karşılaştırması yapılmış ve fenobarbitalin daha etkili ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

2.1.7.3. *Zonisamid*

Zonisamid diğer tüm antiepileptik ilaçlardan yapısal açıdan farklı olarak sentetik sülfanamid bazlı antiepileptik bir ilaç olup 2000'li yıllarda Amerika ve Avrupa'da lisans almıştır. Köpeklerde başlangıç dozu olarak 12 saatte bir 3-7 mg/kg oral kullanımı önerilmektedir. Fenobarbital gibi hepatik mikrozomal enzim indükleyicileri ile beraber kullanıldığında ise dozu oral olarak 12 saatte bir 7-10 mg/kg şeklindedir (De Risio ve Platt 2014).

Ackermann ve diğ. (2015) zonisamid kullanımına bağlı bir köpekte eritema multiforme geliştiği ve ilaç kullanılırken sülfanamid hipersensitivitesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir. Köpeklerde zonisamid kullanımına bağlı şüpheli yan etkiler akut hepatopati, renal tubuler asidoz, rejeneratif anemi ile birlikte olan veya olmayan nötropeniyi içermektedir (De Risio ve Platt 2014).

İdiyopatik epilepsili köpeklerde zonisamid ile monoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada oral kullanımda hastaların % 60'ında olumlu yanıt alınarak nöbet sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Chung ve diğ. 2012).

İlaca karşı dirençli idiopatik epilepsili köpeklerde Von Klopmann ve diğ. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada hastalarda zonisamid kullanımının olumlu etkileri olduğu ve vakaların çoğunda önceki antikonvülsif ilaçların azaltılması mümkün olacak şekilde iyi nöbet kontrolü sağladığı bildirilmiştir.

2.1.7.4. *Levetirasetam*

Veteriner hekimlikte levetirasetam sadece hafif ile orta derecede yan etkileri olan iyi tolere edilen bir antiepileptik ilaçtır. İlacın 8 saatte bir 20 mg/kg dozunda oral olarak kullanımı

önerilmektedir. Oral kullanımın mümkün olmadığı durumlarda aynı dozda parenteral olarak kullanılabilmektedir (De Risio ve Platt 2014).

Packer ve diğ. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada köpeklerde levetirasetamın genel olarak iyi tolere edildiği, takip edildikleri süreç boyunca hastaların hiçbirinde yaşamı tehdit eden bir yan etkinin görülmediği bildirilmiştir. Levetirasetam kullanan köpeklerde sedasyon, ataksi, polifaji, polidipsi, kusma, ishal, saldırganlık ve huzursuzluk bildirilen yan etkiler arasındadır.

Hayvanlarda ilaç kullanımına bağlı davranış değişiklikleri nadiren rapor edilmiştir. Erath ve diğ.nın (2020) levetirasetam ile tedavi gören köpeklerde davranış değişimlerini incelediği bir çalışmada ilaç kullanan hastaların bir kısmında önceden davranış bozukluğu görülmeyen köpeklerde davranış değişimleri meydana gelebileceği ve var olan davranış bozukluklarının kötüleşebileceğini bildirmişlerdir.

Hulhoven ve diğ. tarafından 2008 yılında sağlıklı insanlarda levetirasetam kullanımının kardiyak repolarizasyon üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

2.1.7.5. *Gabapentin ve Pregabalin*

Gabapentin ve pregabalin insanlarda ve deneysel hayvan modellerinde antiepileptik, antihiperaljezik, anti-allodinik etkinliğe sahip bileşiklerdir. Pregabalin ve gabapentinin köpeklerde ve kedilerde tolere edilebilirliği, güvenliği ve klinik etkinliği hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Gabapentinin köpeklerde 6-8 saate bir 10-20 mg/kg dozunda oral olarak kullanımı önerilmektedir. Pregabalinin ise 12 saatte bir 4 mg/kg dozunda kullanımı önerilmektedir (Salazar ve diğ.2009, De Risio ve Platt 2014).

Govendir ve diğ. (2005) refrakter epilepsili köpeklerde tedaviye ek gabapentin kullanımının etkinliğini değerlendirmiş bazı köpeklerde interiktal sürede artış ve nöbet sonrası iyileşme süresi kısalma olduğu görülmüştür. Gabapentinin yarılanma ömrünün kısalığı nöbetlerin kontrolü için çeşitli avantajlara sahip olmasına rağmen ilacın yüksek maliyeti büyük köpeklerde tedaviyi engelleyebilmektedir.

Pregabalinin epilepsi, nöropatik ağrı ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde oldukça etkili olmasına karşın pregabalin uygulamasının kalp yetmezliğini tetiklediği ve şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Awwad ve diğ. tarafından 2019 yılında ratlarda pregabalin

kullanımına bağlı NT-proBNP, LVEDd ve LVESd artış, EF ve FS değerlerinde ise azalma bildirilmiştir.

2.1.7.6. *Felbamat*

Felbamat geniş bir antiepileptik aktivite ve güvenlik marjına sahip bir antiepileptik ilaçtır. Veteriner hekimlikte klinik kullanımıyla ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Adusumalli ve diğ. (1992) tarafından köpeklerde 62-220 mg/kg/gün dozunda günde iki ile üç kez olacak şekilde oral kullanımı bildirilmiştir. Başlangıç dozu olarak 8 saatte bir 15 mg/kg önerilmektedir (Thomas 2010).

Felbamat esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve bu nedenle karaciğer hastalığı olan köpeklerde kullanılmamalıdır. Felbamatla tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme (özellikle karaciğer enzim konsantrasyonu) yapılmalıdır. Bu özellikle eş zamanlı fenobarbital tadavisi gören hayvanlar için önemlidir (Bhatti ve diğ. 2015).

Ruehlmann ve diğ. tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada köpeklerde felbamatın kısmi nöbetlerin tedavisinde etkili olduğu, genel olarak iyi tolere edildiği ve muhtemel en ciddi yan etkisinin keratokonjunktivitis sikka olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ilaç kullanımına bağlı hafif trombositopeni ve lökopeni de görülmüş, ilaç bırakıldıktan sonra bu problemlerin düzeldiği belirtilmiştir.

2.1.7.7. *Topiramat*

Nöbetleri önleyici bir ilaç olarak 1996 yılında ABD'de tanıtılıp kullanımı onaylanan topiramat, spesifik $GABA_A$ reseptör alt tiplerinde voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eden ve gama-amino-bütirik asit (GABA) aktivitesini arttıran ikinci nesil geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır (Sanders 2015, Vuu ve diğ. 2016).

Deneysel status epileptikus oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada Niebauer ve Gruenthal (1999) topiramat uygulamasının nöbetlerin neden olduğu nöronal hasarı hafifletebileceği bildirilmiştir.

Topiramatın köpeklerde epilepsinin tedavisi üzerine etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Köpeklerde ilacın başlangıç dozu 12 saatte bir 2,5 mg/kg'dır (Sanders 2015). Kiviranta ve diğ. (2013) ilaca dirençli idiopatik epilepsili köpeklerde tedaviye ek

topiramat kullanımının etkili olabileceği, bazı köpeklerde bildirilen sedasyon ve ataksi dışında ilacın iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir.

Epilepsili köpeklerde 2016 yılında Vuu ve diğ. tarafından yapılan bir çalışmada intravenöz topiramat uygulamasının hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğu, yükleme dozlarının güvenli göründüğü ve fenobarbital varlığında hedeflenen konsantrasyonlara ulaşmak için daha yüksek doz gerektiği bildirilmiştir.

2.1.7.8. *Benzodiazepinler*

Benzodiazepinler güçlü, hızlı etkili antikonvülzanlar olup status epileptikus tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Köpeklerde ve kedilerde maksimum 20 mg/kg doza kadar 0,5- 2 mg/kg iv kullanımı önerilmektedir. Bu doz etki edecek şekilde iki veya üç kez tekrar edilebilmektedir (Platt ve Olby 2013).

Diazepam, lorazepam, klonazepam, klorazepat gibi benzodiazepinler güçlü antiepileptik ilaçlar olmasına rağmen idame tedavisinde kullanımını sınırlayan bazı özelliklere sahiptirler. Etki süreleri kısadır, yeterli serum konsantrasyonunu sağlamak için sık uygulamak gerekir ve uzun süreli kullanımda ilacın antiepileptik aktivitesine karşı tolerans gelişir (Thomas 2010).

Uyuşukluk ve kafa karışıklığı benzodiazepinlerin sedatif / hipnotik etkilerinin doza bağlı bir sonucu olan aşırı sedasyonun göstergesi olabilmektedir. Kedilerde diazepam özellikle hepatotoksisite ile ilişkilendirilerek kusma, depresyon, sarılık ve akut ölüme neden olmaktadır. Klinik laboratuvar anormallikleri bilirubin, serum alanin transaminaz, aspartat transferaz ve alkalin fosfataz artışlarını içermektedir (De Risio ve Platt 2014).

Köpeklerde status epileptikusun tedavisinde intranazal midazolam veya rektal diazepam uygulamasının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada Charalambous ve diğ. (2017) tarafından intranazal midazolam uygulamasının nöbetleri kontrol etmede daha etkili olduğu bildirilmiştir.

2.1.7.9. *İmepitoin*

İmepitoin, Pexion® adıyla tescillenmiş yeni nesil antiepileptik bir ilaç olup 2013 yılından beri Avrupa birliği ülkelerinde jeneralize nöbetleri olan idiopatik epilepsili köpeklerde kullanılmaktadır. İlacın 12 saat arayla 10-30 mg/kg dozunda oral olarak kullanımı önerilmektedir (De Risio ve Platt 2014).

İdiyopatik epilepsili köpeklerde yapılan bir çalışmada Tipold ve diğ. (2015) fenobarbital ile imepitoinin klinik etkinliği ve güvenliğini karşılaştırmış, her ikisinin nöbetleri kontrol etme konusunda klinik etkinliklerinin benzer olduğu ve imepitoinin poliüri, polifaji, sedasyon, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkilerinin fenobarbitale oranla daha az olduğu ve bu nedenle nöbetlerin kontrolünde daha güvenli olduğunu belirtmişlerdir.

Stabile ve diğ. tarafından 2019 yılında idiopatik epilepsili köpeklerde imepitoin veya fenobarbital ile monoterapinin epileptik nöbet sıklığı ve semiyolojisi üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise imepitoin ile tedavi edilenlerde daha sık küme nöbeti ve saldırganlık bildirilmiştir. Engel ve diğ. (2019) tarafından imepitoinin köpeklerde yüksek sesle ilişkili anksiyete ve korkuyu kontrol etmekte etkili olduğu saptanmıştır.

2.1.7.10. *Lakozamid, Brivaracetam, Rufinamid*

Lakozamid antiepileptik ve antinosiseptif özelliklere sahip bir dizi işlevselleştirilmiş aminoasit olup 2000'li yılların başından beri epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır (De Risio ve Platt 2014).

Beyreuther ve diğ. tarafından 2007 yılında fareler, sıçanlar ve köpeklerde yürütülen güvenlik farmakolojisi ve toksikoloji çalışmaları sonucu lakozamidin iyi tolere edildiği, merkezi sinir sistemi, solunum, gastrointestinal ve böbrekleri kapsayan güvenlik çalışmalarında hiç ya da çok az yan etki görüldüğü bildirilmiştir.

Brivaracetam, levetirasetamın kimyasal bir analoğu olup epileptik nöbetlerin baskılanmasında etkilidir. Fare, sıçan ve köpeklerde brivaracetamın akut oral toksisitesinin düşük olduğu ve doza bağlı geçici merkezi sinir sistemi etkileri görüldüğü bildirilmiştir (von Rosenstiel 2007).

Rufinamid sodyum kanallarının inaktif durumunu uzatarak terapötik etkisini gösterdiğine inanılan yapısal olarak benzersiz antiepileptik bir ilaçtır (Wheless ve Vazquez 2010). Rufinamidin başlangıç dozu köpeklerde 12 saatte bir 20 mg/kg'dır (Podell 2013). Wright ve diğ. (2012) tarafından köpeklerde rufinamid kullanımının farmakokinetiğinin ve kısa süreli yan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada değerlendirmeye alınan köpeklerde herhangi bir yan etki gözlemlenmediği ve ilacın ortalama terminal yarılanma süresinin 9,86 ± 4,77 saat olduğu bildirilmiştir.

2.2. Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçler bir kardiyak hastalığı olabildiğince yüksek hassasiyet ve özgüllükle önceden tahmin veya teşhis edebilen parametreler olup kullanışlı, düşük maliyetli, non-invaziv, risksiz, hızlı geri dönüş süresi, verimli ve yüksek öngörülü testler olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Drobatz 2009).

Günümüzde veteriner pratiğinde kardiyak hastalıklarının teşhisinde kullanılan biyobelirteçler NT-proBNP, kardiyak troponin I ve T (cTnI ve cTnT) ile daha az kullanılan atriyal natriüretik peptid, endotelin, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve daha az özgüllük gösteren C-reaktif proteindir (Baisan ve diğ. 2016).

Kardiyak troponin kompleksi, sarkomerik proteinlerin eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesini düzenlemeye yardımcı olan 3 alt birimden (cTnI, cTnT ve cTnC) oluşur. Dolaşımda cTnI veya cTnT'nin yüksek konsantrasyonlarının tespiti, miyokardiyal hasarın ve hücresel nekrozun spesifik göstergesidir. Kardiyak troponinler I ve T (cTnI, cTnT) iskelet kasında bulunmaz (Nass ve diğ. 2017). Oyama ve Sisson (2004) tarafından köpeklerde cTnI'nin kalp hastalıklarında yükseldiği ve biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Fonfara ve diğ. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise cTnI'nin köpeklerde kalp hastalıklarının prognozunu, şiddetini değerlendirmede faydalı olduğu, cTnI konsantrasyonun 1.0 ng/mL'den yüksek olması ve cTnI konsantrasyonundaki kalıcı artışların kalp hastalığı olan köpeklerde kötü prognozun göstergesi olduğu bildirilmiştir. Remppis ve diğ. (2000) 96. saatteki cTnT seviyelerinin belirlenmesinin enfarktüs boyutunun tahmininde pratik ve uygun maliyetli bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Jeneralize nöbet geçiren köpeklerde kardiyak troponin I konsantrasyonunun yükseldiği ve yükselme derecesinin yaşanan nöbet sayısı ve köpeğin yaşı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dutton ve diğ. 2018).

Kreatin kinaz (CK), tüm evcil hayvanlarda musküler hasar için oldukça duyarlı bir indikatördür. Kreatin kinazın iki alt ünitesinin (M ve B) oluşturduğu üç izoenzim vardır. CK3 (veya CKMM) iskelet kaslarında predominant olurken, CK2 (CKMB) miyokardiyumda, CK1 (veya CKBB) beyinde predominanttır. Musküler hasardan sonra CK aktivitesi hızla artar ve 6-12 saatte pik oluşturur. Köpek ve kedilerde musküler hasar devam etmedikçe, CK aktivitesi 2 gün içinde hızla düşer (Turgut 2000). Alehan ve diğ.nın 2009 yılında epileptik nöbet geçiren insanlarda yaptığı bir çalışmada CK-MB konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. CK seviyesinin nöbet süresi ile doğrudan ilişkili olduğunu destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (Chesson ve diğ. 1983, Wyllie ve diğ.1985).

Aspartat aminotransferaz (AST) organ spesifik bir enzim değildir ve kaslar, miyokart ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda, eritrositler ve böbreklerde daha az miktarda bulunmaktadır. Köpek ve kedilerde bakteriyel endokarditis, dirofilariozis, aortik trombozis ve miyokardial enfaktüs nedeniyle gelişen kardiyak işemi AST aktivitesinde yükselmeye neden olur (Turgut 2000). Serum AST, CK'dan daha az kasa spesifik olmasına rağmen, karaciğerde de mevcut olduğundan dolayı serumdaki aktivitesi karaciğer hasarına bağlı olarak artabilir (Scott-Moncrieff 1990).

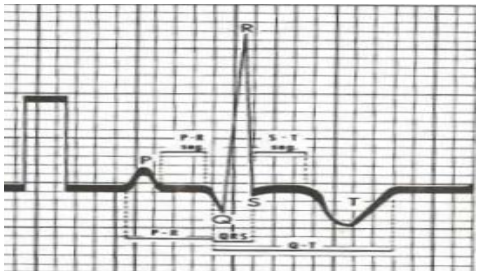
BNP ve ana proteini proBNP ile birlikte A tipi natriüretik peptid (ANP) ve ana proteini proANP, miyokard dokusu tarafından üretilen ana natriüretik hormonlardır. Stres veya miyokardiyumun gerilmesi özellikle ventriküler kardiyomiyositlerden proBNP ve proANP üretimini arttırır. Bu maddeler salındığında hızla N-terminal ve C-terminal fragmanlarına bölünür (Oyama 2015). Hori ve diğ. (2012) tarafından NT-proBNP 'nin köpeklerde akut ve subakut miyokardiyal hasarın yararlı bir tanısal göstergesi olabileceği ve asemptomatik miyokardiyal hasarı tanımlamak için kullanılabileceği bildirilmiştir. Epileptik nöbet geçiren insanlarda BNP konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Alehan ve diğ. 2009). Bediar ve diğ. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada postiktal 4 saat içindeki plazma NT-proBNP konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla nöbet geçiren grupta önemli ölçüde yüksek olduğu ve 24-48 saatlik takip sonrasında NT-proBNP seviyesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.

Laktat dehidrogenaz (LDH), kofaktör NAD ile piruvatın L(+)-laktata reversible oksidasyonunu katalize eden sitozolik bir enzim olup izoenzimleri iskelet kasları, miyokart, karaciğer, eritrositler ve aynı zamanda böbrek, pankreas, kemik ve akciğerlerde bulunmaktadır. Bakteriyel endokarditis, dirofilariozis, aortik trombozis ve miyokardiyal enfarktüs gibi bozukluklar nedeniyle gelişen kardiyak işemilerde, yüksek LDH aktivitesi bildirilmiştir (Turgut 2000). Yamaguchi ve diğ. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada ise artmış serum LDH seviyesinin miyokardiyal hasarın şiddetini ve depresif kardiyak fonksiyonu gösterebileceği bildirilmiştir.

2.3. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kalbin elektriksel aktivitesini vücut yüzeyinden kaydeden, yaygın olarak kullanılan, invaziv olmayan bir tanı aracı olup elde edilen trase elektrokardiyogram olarak adlandırılmaktadır (Ettinger ve diğ. 2017). Normal bir EKG trasesinde izoelektrik çizgiye göre pozitif veya negatif olabilen girinti ve çıkıntılar mevcuttur.

Bunlar P, Q, R, S, T dalgaları ile PR aralığı, QRS kompleksi, ST aralığı ve parçası ile QT aralığıdır (Şekil 2.3) (Atmaca 2009).



Şekil 2.3: EKG dalga ve aralıkları (Bolton 1975).

2.3.1. P dalgası: Atriyal depolarizasyonu ifade eder. Normalde II, III ve aVF (inferiyor derivasyonlar) derivasyonlarında dalgalar pozitif, aVL ve aVR 'de negatif dalga olarak görünür. I derivasyonunda pozitif, bifazik veya izobifazik olarak görünebilir. Sol atriyal genişleme varlığında P dalgası çoğunlukla genişlemiş bazen de çentiklenmiş olarak görünmektedir. Genişlemiş ve çentiklenmiş P dalgası P-mitrale olarak adlandırılmaktadır. Sağ atriyal genişleme olduğunda, P dalgasının amplitüdü artmaktadır. Böyle uzun P dalgaları P-pulmonale olarak adlandırılır.

2.3.2. PR aralığı: Depolarizasyon dalgasının atriyum, atriyoventriküler düğüm ve his demeti yoluyla iletilmesi için geçen süreyi yansıtır.

2.3.3. QRS kompleksi: QRS kompleksi ventriküler dokunun depolarizasyonu ile oluşur. Normalde I, II, III ve aVF derivasyonlarında dik ve dardır, aVR ve aVL derivasyonlarında ise negatiftir. Greyhounds gibi atletik dar göğüs yapısına sahip ırklarda normal olarak veya sol ventriküler genişlemede QRS kompleksinin amplitüdünde uzama görülebilmektedir. Amplitüdü azalmış QRS kompleksi ise efüzyon, intratorasik kitle, geniş göğüs yapısı, zayıf elektrot teması, hiperkalemi, obezite, hipotiroidizm gibi durumlarda görülmektedir. QRS süresinde uzama, ST segmentinde kubbeleşme ve ortalama elektriksel eksenin sola doğru yer değiştirmesi sol ventriküler genişleme ile ilişkili iken derin S dalgası, QRS süresinde uzama ve ortalama elektriksel aksisin sağa yer değiştirmesi sağ ventrikül genişlemesi ile ilişkilidir.

2.3.4. ST aralığı: QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar ölçülür ve ventriküler kasılma için geçen süreyi ve ardından ventriküler repolarizasyonun erken bölümünü temsil eder. Miyokart iskemisi, potasyum dengesizliği, dijital toksikasyonu gibi durumlarda ST segmentinde çökme, pericarditis, şiddetli iskemi/infarktüs, tüm kalp duvarı kalınlaşması durumlarında ise ST segmentinde yükselme meydana gelmektedir.

2.3.5. T dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonu sonucu oluşan T dalgaları kedi ve köpeklerde pozitif, negatif veya bifazik olabilmektedir. EKG referans değerleri (Tablo 2.5) göz önününe alındığında köpeklerde normal bir T dalgası genellikle hafif asimetrik olup R dalgası amplidütünden % 25 daha az olmalıdır. Miyokardiyal hipoksi, anormal intraventriküler iletim, başta potasyum olmak üzere elektrolit anormallikleri, ilaç toksisitesi, septisemi, bakteriyemi, anemi gibi şiddetli sistemik hastalıklar T dalgası değişimlerine neden olmaktadır (Martin 2015, Willis ve diğ. 2018).

		Köpek
Kalp atım hızı	Yetişkin	70-160 vurum/dakika
	Yavru	70-220 vurum/dakika
P dalgası süresi		<0.04 s
	İri ırklar	<0.05 s
P dalgası amplitüdü		<0.4 mV
P-R aralığı		0.06-0.13 s
QRS süresi		<0.05 s
	İri ırklar	<0.06 s
R dalgası amplitüdü		<2.0 mV
	İri ırklar	<2.5 mV
S-T segmenti	Çökme	<0.2 Mv
	Yükselme	<0.15 mV
T dalgası		R dalgası amplitüdü <0.25
Q-T aralığı		0.15-0.25 s
Ortalama elektriksel eksen		+40° den, +100° ye

Tablo 2.5: Köpeklerde normal EKG referans değerleri – Tilley (1992)

Epileptik nöbet geçiren hastalarda meydana gelen elektrokardiyografik değişimlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tavares ve diğ. (2015) tarafından deneysel olarak epilepsi modeli oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla QT süresinin kısaldığı ve QRS süresinin uzadığı bildirilmiştir.

İlaca dirençli parsiyel epilepsili insanlarda yapılan bir çalışmada hastaların % 40'ında elektrokardiyografik değerlendirme sonucu ST segmentinde depresyon olduğu ve bu hastalarda kardiyak iskemi oluşabileceği bildirilmiştir (Tigaran ve diğ. 2003).

İdiyopatik epilepsili köpeklerde yapılan bir çalışmada Musteata ve diğ. (2017) tarafından nöbetler arası kardiyak otonom sinir sistemi bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla hastaların elektrokardiyografik muayenesi yapılmış, epileptik nöbet geçirenlerde P dalga dispersiyonu, P max ve QTc kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.

2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalp boyutu, yapısı, işlevi hakkında önemli bilgiler sağlayan invaziv olmayan ve aort, atriyum ve ventriküller, tüm kalp kapakçıkları dahil kalbin içinin noniyonize görüntülemeye izin veren bir araç olup 1953 yılında İsveç'te Edler ve Hertz tarafından tanıtılmasından bu yana klinik ekokardiyografi, küçük hayvanlarda kardiyovasküler değerlendirmelerin temel bileşeni haline gelmiştir. Kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme iki boyutlu (2-D), M-mod ve doppler görüntülemeyi içerir (Boon 2011, Ettinger ve diğ. 2017).

2.4.1. İki boyutlu (2-D) ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi özel ve hareketli bir görüntüleme veren önemli avantajıyla, kalbin gerçek kesitsel görünümünün izlenmesini sağlar. 2D ekokardiyografi ile bir boyutta değil iki boyutta veya bir düzlem içinde kalbin değişik yapılarının incelenebilmesi sağlanabilmektedir (Kibar 2017).

2D ekokardiyografi ile sağ ve sol parasternal konumlardan standartlaşmış çeşitli görüntüleme düzlemleri elde edilmekte ve en iyi görüntü ise doku ara yüzleriyle dikey hizalama ile elde edilmektedir. Yapılar arasındaki anatomik ilişki kolayca tanımlanmakta olup kapak deformiteleri, kitleler, plevral ve perikardiyal efüzyonların tespit edilmesi 2D görüntüleme ile daha kolaydır (Nelson 2003).

2D ekokardiyografi kalp hastalarını noninvaziv olarak değerlendirmede temel taşıdır ve sıklıkla sol atriyal (LA) boyutun tahmin edilmesini sağlar. LA boyutunun saptanmasında 2D ekokardiyografik yöntemler yetersiz tanımlanmakta ve çoğu referans aralığı M-mod ekokardiyografik ölçümlere dayanmaktadır. Rishniw ve Erb tarafından 2000 yılında yetişkin köpeklerde LA boyutunun 2D ekokardiyografik referans aralıkları bildirilmiştir.

Strohm ve diğ. (2018) tarafından LV/Ao, LA/Ao ve LA/LV'nin basit 2-D uzun eksen oranlarının tekrarlanabilir olduğu ve miksamatöz mitral kapak hastalığı olan köpeklerde LV ve LA büyümesini tanımlamak için klinik kullanım gösterdiği bildirilmiştir.

2.4.2. M-mod ekokardiyografi

M modu gerçek zamanlı hareket modunu ifade etmekte ve kalp siklusu sırasında kardiyak yapıların fazik hareketini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Veteriner pratiğinde M-mod ekokardiyografi genellikle sadece sağ parasternal bölgeden (uzun veya kısa eksen görüntüsü) yapılır.

Klasik bir M-mod ekokardiyogram sol ventrikül (LV), mitral kapak ve aort kökünün değerlendirilmesini içermekte olup diyastol sonu LV ölçümleri QRS kompleksinin başlangıcında (veya mitral kapak kapatıldıktan sonra) alınır ve sistol sonu ölçümler, interventriküler septumun maksimum içe doğru çıkma seviyesinde yapılmaktadır (Ettinger ve diğ. 2017).

Lombard (1984) ve Cornell ve diğ. (2004) tarafından yapılan çalışmalarda sistolik fonksiyonun ekokardiyografik değerlendirilmesini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı ve iki veya daha fazla hastalığın bir arada bulunması (hipotiroidizm ve hidrasyon) gibi faktörleri içeren çeşitli değişkenler olduğu bildirilmiştir. Kayar ve Uysal (2004) Kangal köpeklerinde vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığının artışına paralel olarak IVS, LVID, LVW'nin arttığını, HR, % EF ve % FS değerlerinin ise azaldığını belirtmişlerdir.

Voros ve diğ. (2009) tarafından azalmış fraksiyonel kısalma (% FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (% EF) ile kanıtlanan azalmış sistolik fonksiyonun, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun en yaygın kullanılan klinik ölçümü olduğu ve ventriküler uyum ve kontraktilitenin iyi bir göstergesi olarak kabul edildiği bildirilmiştir. Borgarelli ve diğ. (2007) fraksiyonel kısalmanın, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopatiyi ayırt etmek için önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir.

2.4.3. Doppler ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi kalp ve büyük damarlardaki kan akım hızı ve yönünün ölçüldüğü bir teknik olup doppler muayene sonuçları ile iki boyutlu ultrasonografi bulguları kombine edilerek oldukça spesifik bilgiler elde edilmektedir (Kibar 2017).

Doppler ekokardiyografik muayeneler, ekokardiyografinin diagnostik doğruluğunu ve öngörüsünü arttırmış olup renkli-akım, nabızlı-dalga (PW), devamlı-dalga (CW) ve doku doppler görüntülemeleri (TDI) kapsamaktadır (Turgut 2017).

2.4.3.1. *Color-flow (CF, renkli-akım) doppler*

Renkli akım görüntüleme, temel olarak PW-Doppler prensibine dayanmakta olup bu yöntemle bir inceleme alanı içerisinde kan akım yönünü ve hızını temsil eden renklendirilmiş görüntünün iki boyutlu gerçek zamanlı görüntüyle üst üste getirilmesi sağlanmakta ve böylece gerçek zamanlı görüntünün üzerine kan akım hızları haritalanmaktadır (Turgut 2017).

Muzzi ve diğ. (2003) mitral regürgitasyonu olan köpeklerde renkli akım doppler tekniğiyle jet alanının haritalanmasının, diğer kantitatif doppler teknikleriyle iyi korelasyon gösterdiğini ve mitral regürgitasyonun değerlendirilmesine olanak veren basit bir kantitatif yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Pollick ve diğ. (1995) ise farelerde dahi renkli akım doppler tekniği kullanımının mümkün olduğunu bildirmişlerdir.

Renkli akım doppler tekniğini kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise Serres ve diğ. (2006) mitral kapak dejenerasyonu olan köpeklerde pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığını araştırmış ve pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalans ve derecesinin mitral kapak dejenerasyonunun şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.4.3.2. *Spektral doppler*

En yaygın olarak kullanılan spektral doppler ekokardiyografi, PW-Doppler ve CW-Doppler formlarıdır. CW-Doppler ve PW-Doppler incelemesi; laminar akım, türbülans akım, ventrikül sistolü ile birlikte kanın büyük damarlara atılmasının şiddeti ve zamanı, hız-zaman grafiği ve basınç eğimini göstermede kullanılmaktadır (Turgut 2017).

1. Pulsed-wave (PW, nabızlı-dalga) doppler

Nabızlı-dalga (PW) doppler, doppler sinyalini ileten ve alan tek bir kristal dönüştürücü kullanır. PW doppler muayeneleri, dar bir şekilde sınırlandırılmış ilgili anatomik alan veya örnek hacminden yapılır (Kibar 2017).

Her bir dalga gönderildikten sonra, ekokardiyografi örneklemesi ilgili bölgeden ekonun proba dönüşüne kadar bir süre durur. Bu özellik, PW Doppler ile ilgilenilen akımın kesin anatomik lokalizasyonunun belirlenmesine temel teşkil eder. PW dopplerin temel avantajı

kalbin veya kan damarlarının farklı bir anatomik bölgesinden kan akışının yön, hız ve spektral özelliklerinin (laminer ve türbülans) sorgulanması olasılığıdır (Ettinger ve diğ. 2017, Kibar 2017).

Veteriner ekokardiyografi pratiğinde kuşlar da dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde nabızlı-dalga doppler kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Kirberger ve van den Berg 1993, Blissitt ve Bonagura 1995, Straub ve diğ. 2003).

German Shepherds ve Beagle (Kirberger ve diğ. 1992), Boxer (Cavalcanti ve diğ. 2007), Doberman Pinschers ve Retrievers (Kobal ve Petric 2007) gibi farklı köpek ırkları için referans değerleri mevcuttur. Bodh ve diğ. (2020) tarafından nabızlı-dalga doppler yöntemi kullanılarak Hint melez köpeklerinde mitral, triküspit, aortik akım referans aralıkları bildirilmiştir. Sedasyona alınmamış sağlıklı kedilerde yapılan bir çalışmada ise yaş ve kalp hızı arasındaki ilişki nabızlı-dalga doppler yöntemi kullanılarak Disatian ve diğ. tarafından 2008 yılında değerlendirilmiş ve klinik olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

2. Continuous-wave (CW, devamlı-dalga) doppler

Devamlı-dalga doppler, yüksek hızlı kan akımının belirlenmesini sağlamakta olup doppler sinyalini eş zamanlı olarak ileten ve alan çift kristal kullanılmaktadır. Nyquist limit olmadığından çok yüksek hızlı akışlar devamlı-dalga doppler ile kaydedilebilmekte ve bu teknikle kaydedilebilecek maksimum hız için teorik bir sınır bulunmamaktadır.

Akımın lokalizasyonu hakkında bilgi vermemesi bu tekniğin temel dezavantajını oluşturmakta ve bu nedenle PW doppler tekniğiyle birlikte kullanılmasında fayda vardır. Nabızlı-dalga ve devamlı-dalga doppler teknikleri birlikte kullanıldıklarında anormal kan akımının maksimal hızı, niceliği, yönü ve lokalizasyonu tam olarak belirlenebilmektedir (Ettinger ve diğ. 2017, Kibar 2017).

Stein ve diğ. (1987) tarafından köpeklerde yükselen aorta kan hızının devamlı-dalga doppler tekniği ile ölçülebileceği bildirilmiştir. Köpeklerde subvalvüler aort stenozu ve pulmoner stenozun prevalans ve kalıtım şeklini belirlemek amacıyla 2019 yılında Ontiveros ve diğ. tarafından devamlı-dalga doppler tekniği kullanılmış, pulmoner stenozun daha yaygın olduğu ve en çok pulmoner stenoz görülen ırkın Bulldog'lar olduğu belirtilmiştir.

3. Doku doppler (PW-TDI)

Doku doppler görüntüleme (TDI), miyokardiyumun seçilen bölgelerinde miyokardiyal hızın doppler ekokardiyografi ile görüntülendiği bir yöntem olup miyokardiyumun üzerine yerleştirilen bir PW örnekleme hacmini hem sistolik hem de diyastolik miyokardiyal hareketi gösterir. Böylece diyastolik ve sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır (Turgut 2017).

Doku dopplerin en yaygın kullanım alanı sol apikal pozisyonda, mitral kapak hızını longitudinal (bazis-apeks) olarak kaydetmektir. Hız kayıtları, septal veya lateral yaprakçıkların her ikisinden de elde edilebilmektedir. Prob pozisyonunun belirlenmesi, muayenesi hedeflenen kapak yaprakçığının olabildiğince aynı hizada ayarlanmasıyla mümkündür (Pennick ve d'Anjou 2008).

Sağlıklı köpeklerde 2011 yılında Wess ve diğ. tarafından iki boyutlu speckle tracking ve renkli doku doppler görüntüleme ile longitudinal miyokardiyal doku hızı, strain ve strain rate ölçümleri karşılaştırılmış ve bu iki görüntüleme yönteminin interventriküler septumda birbirinin yerine kullanılabildiği, sol ventrikül serbest duvarında farklı sonuçların çıkabildiği belirtilmiştir.

Baron Toaldo ve diğ. (2016) tarafından pulmoner hipertansiyonu olan veya olmayan miksamatöz mitral kapak hastası köpeklerde sağ ve sol ventrikül fonksiyonun doku doppler görüntüleme ile değerlendirilmesi yapılmış ve hastalığın farklı evrelerinde sağ ve sol ventrikülün fonksiyonel değişkenleri arasındaki bazı ilişkileri tanımlamak için bu yöntemin faydalı olduğu bildirilmiştir.

Kronik edinilmiş temporal lob epilepsili rat modelinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmeler sonucunda azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik disfonksiyonla birlikte kardiyak fonksiyondaki ilerleyici değişiklikler ve altta yatan kardiyak fibrozun kronik epilepsi gelişimi ile birlikte ilerleyici olarak geliştiği ve LVPWd ile LVIDd değerlerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Powell ve diğ. 2021)

3. YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Materyalin Özellikleri

Araştırmanın materyalini İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne epileptik nöbet geçirme şikayetiyle gelen, travma geçmişi olmayan, herhangi bir tedavi görmemiş, farklı yaş, ırk ve cinsiyetteki 50 adet köpek oluşturmaktadır.

3.1.2. Yaş

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin yaşları 1,5 ile 11 yaş arasında yer almaktadır.

3.1.3. Cinsiyet

Çalışma materyali 22'si dişi, 28'i erkek toplam 50 köpekten oluşmaktadır.

3.1.4. Irk

Çalışma materyalini 20 farklı ırka ait köpek oluşturmaktadır.

3.2. Çalışmanın detayları

3.2.1. Anamnez ve Klinik Muayene

Epileptik nöbet şikayetiyle İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne gelen köpeklerin anamnez bilgileri alındıktan sonra genel muayeneleri yapıldı. Genel muayenede hastaların mukozaları, lenf yumruları, dehidrasyon durumu, vücut sıcaklığı, solunumları değerlendirip abdominal muayeneleri yapıldı.

Hastaların anamnez bilgileri alınırken hastaların yaşı, ırkı, cinsiyeti, kısırlaştırma durumu, nöbet başlangıç yaşı, nöbetlerin sıklığı ve süresi, hastanın ne zaman sahiplenildiği, aşılama durumu, antiparaziter tedavisi, seyahat geçmişi, toksin maruziyeti, önceden var olan veya eş zamanlı hastalık durumu, travma geçmişi, yaşadığı evle ilgili genel sorular soruldu. Alınan

anamnez bilgileri sonucu nöbetlerin altında sekonder faktör yatan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların vücut sıcaklığının ölçülmesi amacıyla rektal mukoza kullanıldı. Vücut sıcaklığının stres, sıcaklık gibi dış etmenlerden etkilenmemesi için hastaların muayenesi sessiz ve serin bir ortamda yapıldı. Değerlendirmede 37,5°C ile 39,5°C aralığı normal olarak kabul edildi. Ölçümler sonucunda bu aralığın üstünde olan hastalar hipertermik, altında olanlar hipotermik olarak değerlendirildi. Normal aralıkta olan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Mukozaların rengini değerlendirmek amacıyla ise konjunktival mukoza ve ağız mukozası kullanıldı. Mukozaların rengi gülgüni pembe, anemik, ikterik, siyanotik, hiperemik olarak değerlendirildi. Gülgüni pembe rengi mukozaya sahip olanlar normal olarak kabul edildi. Hastaların gingivasına bir parmak yardımıyla bastırılarak renk değişiminin normale dönme süresine bakılıp, kapillar dolum zamanı tespit edildi. Kapillar dolum zamanı 2 saniyenin altında olanlar normal kabul edildi.

Hastaların dehidrasyon durumu ve derecesi, derinin sırt bölgesinden yukarı çekilip bırakılması ile derinin normal haline gelme süresi değerlendirilerek belirlendi. Dehidre hastalarda elektrolit dengesizliği söz konusu olabileceği için bu hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların abdominal palpasyonla ağrı ve gerginlik durumu değerlendirildi. Organomegali söz konusu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Lenf yumrularının durumunu değerlendirmek amacıyla submandibular, preskapular ve popliteal lenfler kullanıldı. Lenf yumrularının muayenesinde palpasyonla lenflerin büyüklüğü, sertliği, ağrı durumu, nodüler yapısı ve sıcaklığı değerlendirildi. Muayene sonucunda normal olan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Hastaların inspeksiyonla solunum güçlüğü ve bir dakikadaki solunum sayıları değerlendirildi. Stetoskop yardımı ile kalp ve akciğerlerin oskültasyonu gerçekleştirildi. Oskültasyon amacıyla 3M™ Littmann® Classic II S.E. stetoskop kullanıldı. Kalp oskültasyonunda toraksın sol taraf 2-4. interkostal yüzeyde sternum üzerinde pulmoner kapak, sol taraf 4. interkostal yüzeyde kostokondral birleşim seviyesinde aorta, sol taraf 5. interkostal yüzeyde kostokondral birleşim seviyesinde mitral kapak, sağ taraf 3-5. interkostal yüzeyde kostokondral birleşim seviyesinde triküspit kapak sesleri değerlendirildi. Akciğer oskültasyonu yapılan hastalarda inspirasyon ve ekspirasyon sırasında raller, hırıltı, sürtünme sesi gibi

patolojik seslerin varlığı değerlendirildi. Oskültasyon sırasında patolojik ses duyulan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

3.2.2. Nörolojik Muayene

Genel muayeneyi takiben hastaların nörolojik muayenesi yapıldı. Nörolojik muayene amacıyla hastanın dış faktörlerden etkilenmesini engelleyen stressiz, sakin, hareketini kısıtlamayan, duruş ve yürüyüşünün rahat bir şekilde değerlendirilebileceği, kaçıp saklanamayacağı kapalı bir oda tercih edildi. Hastanın yürüyüşü ve proprisepsiyonun doğru değerlendirilmesi için kaygan olmayan bir zemin kullanıldı.

Nörolojik muayenede öncelikle köpeklerin mental durumu, çevreye karşı ilgisi kontrol edildi ve interiktal anormalliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların duruş, yürüyüş, nistagmus, derin ağrı duyumu, ekstansör ve fleksör refleks, ön bacak ve arka bacak üzerinde sıçrama, propriyosepsiyon, el arabası testi, anal refleks, patellar refleksleri değerlendirildikten sonra bilgileri hasta takip formuna (Form 1), nörolojik muayene bulguları nörolojik değerlendirme formuna (Form 2) işlendi. Çalışmaya dahil edilen her hastadan onam formu (Form 3) alındı.

Hastaların proprisepsiyonu değerlendirilirken kaymaz bir zemin üzerinde hastalar ayakta durur pozisyondayken bir yandan desteklenerek sırayla tüm patilerinin dorsal yüzeyi yerle temas edecek şekilde konumlandırıldı. Hastanın patisini normal pozisyona hemen getirmesi normal kabul edildi.

Ekstansör ve fleksör refleks değerlendirilirken hastalar yan yatış pozisyonunda yatırılıp parmak arası derisi 2 parmak yardımıyla hafifçe sıkıştırıldı. Hastaların ekstremiteyi fleksiyon haline getirmesi normal olarak kabul edildi.

El arabası testi için hastalar abdomenden desteklenerek arka bacakları havaya kaldırılıp öne doğru yürütüldü. Simetrik bir şekilde yürüyen hastalar normal kabul edildi.

Patellar refleksin değerlendirilmesi için hastalar yan yatar pozisyona getirildi. Hastaların pati altından tutularak diz eklemi fleksiyonda olacak şekilde desteklendikten sonra patellar ligamente bir refleks çekici yardımıyla vurulup hastanın yanıtı değerlendirildi. Hızlı bir şekilde ekstensiyon gösterip sonrasında tekrar fleksiyon haline geri dönen hastalar normal kabul edildi.

Derin ağrı duyumu değerlendirilmesi amacıyla hemostatik pens kullanıldı. Hastaların hemostatik pens yardımıyla ayak parmakları sıkıştırılıp ağrı duyusuna karşı vermiş oldukları tepkileri değerlendirildi.

Anal refleks, perianal bölgeye elle veya bir penset yardımıyla dokunup hastaların anal sfinkterinde kasılma hareketini gözlemlenmesi suretiyle değerlendirildi.

Hastalarda sıçrama testi yapılırken hastanın ağırlığı bir ekstremiteye verilecek şekilde tutuldu. Hastalar öne ve yana doğru hareket ettirilerek zıplama hareketi yaptırıldı. Her ekstremite için bu işlem ayrı ayrı uygulanıp değerlendirildi.

Hastaların göz muayenesinde bir adet penlight yardımıyla pupillaların durumu kontrol edildi. Rotasyonel nistagmus ve spontan nistagmus yönünden değerlendirmeleri yapıldı.

Yapılan klinik ve nörolojik muayeneler sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara laboratuvar muayenesi, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkikler yapıldı.

3.2.3. Laboratuvar Muayeneleri

Yapılan klinik ve nörolojik değerlendirmeler sonrasında nöbetlerin altında yatabilecek metabolik faktörleri elemek amacıyla nöbet öyküsü olan her hastanın hematolojik ve biyokimyasal analizleri yapıldı. Yapılan laboratuvar tahlilleri sonucu metabolik bozukluğa bağlı nöbet geçirdiği belirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan büyük ırk köpeklerden vena cephalica antebrachii, küçük ırk köpeklerden ise vena jugularisten steril enjektör ile hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme amacıyla yaklaşık 5 ml kan alındı. Hematolojik analiz için EDTA'lı (Etilen diamin tetra asetik asit) mor kapaklı tüplere 1 ml, biyokimyasal analiz için sarı kapaklı antikoagulansız tüplere 4 ml kan alındı. Biyokimyasal analiz sonunda ayrılan serumlar kardiyak enzimlerin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

Hematolojik analiz için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarında bulunan IDEXX ProCyte Dx cihazı kullanıldı. EDTA'lı tüplere alınmış olan kanlardan kırmızı kan hücresi (RBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), beyaz kan hücresi (WBC), ortalama hücre hacmi (MCV), ortalama hücre hemoglobini (MCH), ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), nötrofil (NEU), monosit (MONO), eozinofil (EOS), platelet (PLT) değerlerine bakıldı.

Biyokimyasal analiz amacıyla yine İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarında bulunan IDEXX Catalyst One cihazı kullanıldı. Değerlendirme amacıyla alınan kanlar öncelikle 5 dakika boyunca 3000 devir/dk hızda santrifüj edildi. Elde edilen serumlardan Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen fosfataz (ALKP), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (CRE), total protein (TP), glikoz (GLU), albumin (ALB), globulin (GLOB), albumin globulin oranı (ALB/GLOB), kan üre nitrojeni kreatinin oranı (BUN/CREA) parametreleri bakıldı.

Biyokimyasal değerlendirme sonrası ayrılan serumlar aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz-MB (CK-MB), Troponin-I (TnI), Troponin-T (TnT), N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) parametrelerinin kemilüminesans yöntemiyle değerlendirilmesi için soğuk zincirde VetLab Veteriner Tahlil Laboratuvarına götürüldü. Kardiyak enzimlerin değerlendirilmesi amacıyla Siemens İmmulite 2000 adlı cihaz kullanıldı.

3.2.4. Elektrokardiyografi

Yapılan laboratuvar muayeneleri sonucunda herhangi bir metabolik bozukluk tespit edilmeyen hastaların senkoptan ayrımını yapmak ve aritmi varlığını saptamak amacıyla çalışmaya dahil olan her hastanın elektrokardiyografik muayenesi yapıldı.

Elektrokardiyografik muayene amacıyla İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan CONTEC marka ECG600G model 6 kanallı (I, II, III, aVR, aVL, aVF) EKG cihazı kullanıldı.

Elektrokardiyografik değerlendirme öncesinde hastaların üzerinde bulunan metal eşyalar elektriksel iletimi etkilememesi amacıyla tamamen çıkarıldı. Hastaların çekim süresince sakin kalması ve dış uyaranlardan etkilenmemesi amacıyla çekimler özel bir odada gerçekleştirildi. Değerlendirmeye alınan hastaların hiçbirine sedasyon ya da anestezik madde uygulanmadı. Hastalar elektrokardiyografik muayene için bir yardımcı ile birlikte sağ yan üzerine yatırıldı. Dokularla elektrotlar arasında iletimi sağlamak amacıyla elektrotların yerleştirileceği alanlar alkolle ıslatıldıktan sonra bu bölgelere transmisyon jeli sürüldü. Timsah ağızlı elektrotlardan kırmızı renkli olan sağ ön, sarı renkli olan sol ön, siyah renkli olan sağ arka, yeşil renkli olan sol arka ekstremitede olacak şekilde ön ekstremitelerde dirsek ekleminin, arka ekstremitelerde diz ekleminin üzerine takılarak bipolar ekstremite derivasyonları (I, II, III) Einthoven'e, unipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL, aVF) Goldberger'e göre yerleştirildi.

EKG trasesi hızı 50 mm/sn ve her bir amplitüd 10 mm/mV olarak yazdırıldı. Elde edilen elektrokardiyogramların II. derivasyonda P dalgası süre ve amplitüdü, QRS kompleksi süresi, Q ve R dalgası amplitüdü, T dalgası süre ve amplitüdü, ST segmenti, PR, QT ve ST aralıklarının süreleri ile kalp atım sayısı (HR) belirlendi. Hastaların elektrokardiyogramlarının köpeklerdeki normal EKG referans değerleri (Tablo 5) göz önünde bulundurularak aynı gün içinde değerlendirilmesi yapıldı.

3.2.5. Ekokardiyografi

Epileptik nöbet şikayetiyle hastanemize başvuran hastaların senkoptan ayrımını yapmak, epileptik nöbetlerin neden olabileceği kardiyak yetmezliği tespit etmek ve hastaların anesteziye uygunluğunu değerlendirmek amacıyla hastaların fakülte hastanesine muayeneye geldiğinde aynı gün içinde elektrokardiyografik muayeneyi takiben M mod ve Doppler ekokardiyografik ölçümleri yapıldı.

Elde edilen verilerin yanıltıcı olmaması amacıyla kardiyak değerlendirme prosedürü sırasında köpeklerin hiçbirine sedasyon ya da anestezik madde uygulanmadı. Değerlendirmeye alınan sakin mizaçlı köpekler, bir yardımcı ile beraber ortasında delik bulunan muayene masasına yatırıldı. Muayene öncesinde tıraşı yapılmış olan bölge alkolle ıslatıldıktan sonra ultrason jeli sürülen prob yerleştirilip sağ parasternal pencerenin ultrasonografik değerlendirmesi yapıldı. Ekokardiyografik muayene amacıyla İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan "SIUI Apogee 3500V Veteriner Dijital Renkli Doppler Ultrason Görüntüleme Cihazı" ve bu cihaza ait "1.7-3 MHz multifrekans SIUI P3F14C Kardiyak Phased Array Prob" kullanıldı.

Ekokardiyografik değerlendirmenin yapılabilmesi amacıyla görüntülerin alınıp ölçümlerin yapılacağı pencereler oluşturuldu. Bunun için prob 4-6. interkostal aralık seviyesinde el ayası yardımıyla kalp atışının en iyi hissedildiği noktaya yerleştirildi. Prob göğüse dik olarak tutularak sağ parasternal 4 boşluk görüntüsü elde edildi. Kısa eksen görüntünün elde edilebilmesi için sağ parasternal uzun eksenin görüntülendiği pencerede prob 90° saat yönünün aksine döndürüldü.

M-mod muayenede sağ parasternal kısa eksen muskulus papillaris hizasında mantar görüntüsü elde edildiğinde kürsör septumun ve serbest duvarın üzerine görüntüyü ortadan ikiye bölecek şekilde yerleştirilip sol ventrikül duvar kalınlıkları; interventriküler septumun sistolik kalınlığı (IVSs), interventriküler septumun diyastol sonu kalınlığı (IVSd), sol ventrikül serbest

duvarının diyastolik kalınlığı (LVPWd), sol ventrikül serbest duvarının sistolik kalınlığı (LVPWs) ve sol ventrikül iç çapları; sol ventrikül sistolik iç çapı (LVIDs), sol ventrikül diyastolik iç çapı (LVIDd) sistol ve diastolde ölçüldü. Yapılan ölçümden elde edilen veriler doğrultusunda yüzde sol ventrikül fırlatma gücü (% EF) ve sol ventrikül kasılma gücü (% FS) değerini ultrason cihazı kendisi otomatik olarak hesapladı.

Sağ parasternal kısa eksen muskulus papillaris hizasında mantar görüntüsü elde edildikten sonra prob hafif bir şekilde ventralden dorsale doğru konumlandırılarak mitral kapak hizasında balık ağzı görüntüsü elde edildi. Bu görüntü elde edildikten sonra M-mod ölçümde kürsör görüntüyü ortadan ikiye bölecek şekilde mitral kapakların üzerine yerleştirilip mitral kapağın en fazla açıldığı anda ölçümler yapıldı. Bu görüntüde E-noktası septal ayrımı (EPSS) değeri belirlendi.

Sağ parasternal kısa eksen kalbin bazisi görüntüsünde sol atriyum (LA) ve aort (Ao) iç çapları ölçülerek sol atriyum çapının aort çapına oranı (LA/Ao) hesaplandı.

Doppler ekokardiyografik muayenede sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde aortik kapağın sağ tarafında pulmoner kapak hizasında nabızlı-dalga (pulsed wave, PW) doppler modu kullanılarak pulmonik arter maksimum velositesi (PV Max Vel) ölçüldü. Sağ parasternal dört boşluk görüntüsünde odacıkların ve kapakçıkların yapısı değerlendirildi. Yine sağ parasternal beş boşluk görüntüde aort ve sol ventrikül çıkış yolunun değerlendirilmesi yapıldı. Sağ parasternal dört boşluk ve beş boşluk görüntüde renkli-akım doppler ile regürgitasyon varlığı kalitatif olarak değerlendirildi.

3.2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Epileptik nöbet şikayetiyle gelen hastaların anamnez, genel muayene, nörolojik ve kardiyak değerlendirmeleri yapıldıktan sonra anestezi açısından uygun görülen hastaların manyetik rezonans görüntüleme yöntemiyle kraniyal patoloji varlığı yönünden değerlendirmeleri yapılmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemiyle hastaların değerlendirilmesi amacıyla İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi bünyesinde bulunan 1.5 Tesla, yüksek çözünürlüklü, hızlı çekim özelliği bulunan manyetik rezonans görüntüleme cihazı kullanılmıştır. Çekim öncesinde hastaların 8-10 saat boyunca bir şey yiyip içmemiş olması gerekmektedir. Çekim yapılacak alana alınmadan önce hastaların

üzerinde bulunan metal eşyaların tamamı çıkarılmaktadır. Hastalarda bulunan mikroçip çekim yapılacak bölge itibari ile problem teşkil etmemektedir.

Kranial MR çekilen hastalardan aksiyal planda T1 SE, T2 TSE koronal planda FLAIR, sagital planda T2 SE, sekanslar alındı. Herhangi bir patoloji şüphesi olan hastalarda kontrastlı çekim yapılıp postkontrast T1 aksiyal ve koronal sekanslar alındı ve patolojik bir bozukluk tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çekimler her hasta için yaklaşık olarak 45 dakika sürmekte olup çekim süresince hastalar propofol ile anestezi altına alınmıştır.

MR çekilen hastaların her iki serebellar hemisfer, pons ve medulla oblangata sinyal yoğunluğunun homojenliği, IV. ventrikül konum ve boyutu, bazal sisternaların durumu, her iki internal akustik kanal genişliği ve 7-8. sinir kompleksinin durumu değerlendirildi. Supratentoryel düzeyde; serebral gri ve beyaz cevherin sinyal yoğunluğu, bazal gangliyonlar, talamus, korpus kallozum ve pineal bezin durumu, III. ve lateral ventriküllerin konumu ve boyutları değerlendirildi. Sella genişliği, hipofiz bezi yüksekliği, kavernöz sinüslerin simetrisi ve sinyal yoğunluğu homojenliğine ek Willis poligonu arterleri ve dural sinüslerin durumu değerlendirildi. Her iki bulbus okuli, oküler kaslar, optik sinir, retrobulber yağ dokusunun görüntüsü, mastoid sellülerin ve paranazal sinüslerin havalanması, kemik yapıda patoloji durumu değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntüleme raporu sonucuna göre normal sınırlarda kranial MR incelemesine sahip hastalar değerlendirmeye alındı.

Yapılan tüm bu değerlendirmeler sonucunda De Risio ve diğ. 2015 yılında yayınlamış oldukları konsensüsunda yer alan idiopatik epilepsi (İE) tanısı için gerekli kriterleri sağlayan hastalar idiopatik epilepsi tanısıyla çalışma kapsamına alınmıştır.

3.3. İstatistik Uygulamaları

Gruplar arası karşılaştırmalarda independent student t-testi yapılmıştır. Özellikler arasındaki ilişkinin önemliliğini belirlemek amacıyla pearson korelasyon testi yapılmıştır. Analizlerin yapılmasında SPSS 21.0 paket programdan yararlanılmıştır.

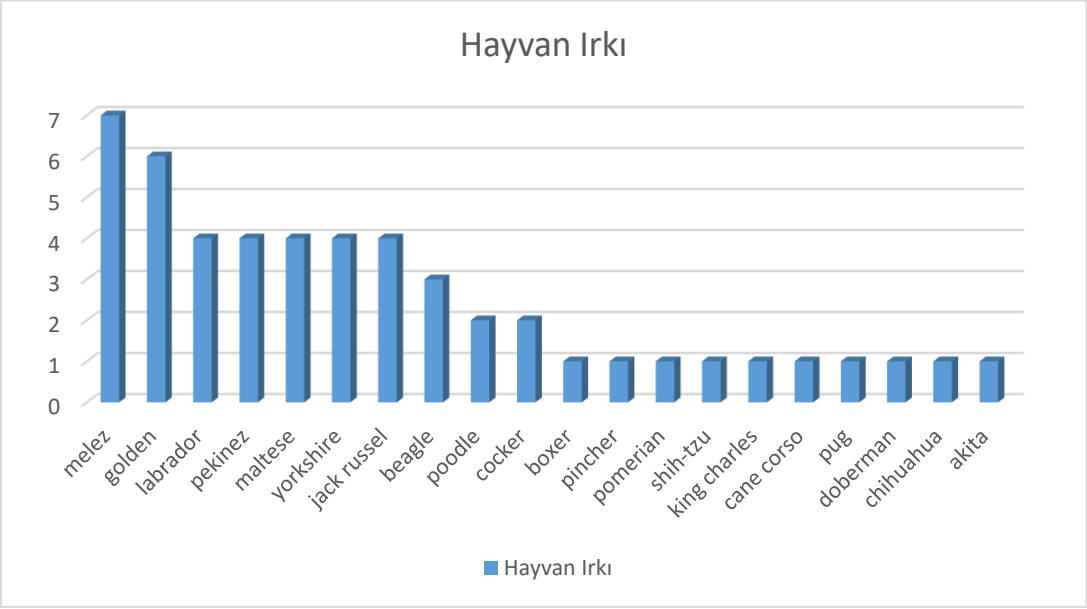
4. BULGULAR

Epileptik nöbet şikayeti ile fakülte hastanesine başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda idiopatik epilepsi teşhisi konularak çalışma kapsamına alınan vakaların 28 (% 56)'inin erkek, 22 (% 44)'sinin dişi olduğu ve erkeklerin 22 (% 78,5)'sinin kastre, dişilerin 17 (% 77,2)'sinin ovariohisterektomi operasyonu geçirmiş olduğu belirlendi. En küçüğü 1,5, en büyüğü 11 yaşında olan köpeklerin yaş ortalamasının 4,8 yaş olduğu tespit edildi. Vakaların ortalama kilosunun 16,3 olduğu belirlendi.

Hastaların % 90 (n: 45)'ında epileptik nöbet sırasında idrar ve dışkı kaçırma meydana geldiği tespit edildi.

4.1. Irk

Çalışmamızda vakaların çoğunluğunu Melez ırk (n:7) köpeklerin oluşturduğu ve takiben Golden ırkı (n:6) köpeklerin geldiği belirlendi. Vakaların ırklara göre sınıflandırılması Şekil 4.1'de belirtilmiştir.



Şekil 4.1: Vakaların ırklara göre sınıflandırılması

4.2. Hemogram Bulguları

Çalışmaya katılan idiopatik epilepsili köpeklerin hemogram bulgularının istatistik sonuçları Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin hemogram değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin hemogram parametreleri üzerine etkisi

	Cinsiyet				
Parametre	Erkek (n:28)		Dişi (n:22)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
RBC (M/µL)	7,038	0,171	7,214	0,255	Ö.D.
HCT (%)	46,715	1,280	47,864	1,685	Ö.D.
HGB (g/dL)	17,071	0,418	16,782	0,606	Ö.D.
WBC (K/µL)	10,526	0,514	10,228	0,668	Ö.D.
MCV (fL)	66,661	0,679	66,441	0,746	Ö.D.
MCH (pg)	24,529	0,358	23,191	0,279	**
MCHC (g/dL)	36,671	0,457	34,982	0,586	*
NEU (K/µL)	6,858	0,417	7,098	0,476	Ö.D.
MONO (K/µL)	0,795	0,051	0,815	0,081	Ö.D.
EOS (K/µL)	0,500	0,055	0,416	0,038	Ö.D.
PLT (K/µL)	284,96	16,440	271,23	20,815	Ö.D.

Ö.D. (Önemli değildir): $P>0.05$ * : $P<0.05$ ** : $P<0.01$

Tablo 4.2: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin hemogram değerleri ortalaması, standart hataları ve kısırlaştırmanın hemogram parametreleri üzerine etkisi

	Kısırlaştırma				
Parametre	Kısırlaştırılmış (n:39)		Kısırlaştırılmamış (n:11)		
	Ortalama ±	Standart Hata	Ortalama ±	Standart Hata	Önemlilik
RBC (M/µL)	7,125	0,159	7,0818	0,365	Ö.D.
HCT (%)	47,436	1,114	46,455	2,559	Ö.D.
HGB (g/dL)	17,072	0,408	16,491	0,698	Ö.D.
WBC (K/µL)	10,225	0,464	10,998	0,868	Ö.D.
MCV (fL)	66,854	0,557	65,536	1,091	Ö.D.
MCH (pg)	24,090	0,292	23,409	0,472	Ö.D.
MCHC (g/dL)	35,979	0,459	35,745	0,586	Ö.D.
NEU (K/µL)	6,878	0,355	7,268	0,663	Ö.D.
MONO (K/µL)	0,806	0,052	0,795	0,091	Ö.D.
EOS (K/µL)	0,478	0,043	0,411	0,050	Ö.D.
PLT (K/µL)	278,59	15,676	280,09	19,685	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.3: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin hemogram parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri

Parametre	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min	Max	Referans
RBC (M/µL)	7,1156	1,03451	7,0000	4,84	9,40	(5,65-8,87)
HCT (%)	47,220	7,2385	46,300	31,0	66,3	(37,3-61,7)
HGB (g/dL)	16,944	2,4864	16,950	10,2	21,6	(13,1-20,5)
WBC (K/µL)	10,3948	2,88136	10,0600	3,63	15,29	(5,05-16,76)
MCV (fL)	66,564	3,5162	66,600	58,7	75,0	(61,6-73,5)
MCH (pg)	23,940	1,7789	23,800	20,5	30,7	(21,2-25,9)
MCHC (g/dL)	35,928	2,6786	36,400	28,1	44,6	(32,0-37,9)
NEU(K/µL)	6,964	2,1993	7,375	3,1	11,1	(2,95-11,64)
MONO (K/µL)	0,804	0,3175	0,750	0,3	1,4	(0,16-1,12)
EOS (K/µL)	0,463	0,2483	0,415	0,0	1,4	(0,06-1,23)
PLT (K/µL)	278,92	91,118	278,50	87	484	(148-484)

Cinsiyetin hemogram parametreleri üzerine etkileri değerlendirildiğinde RBC, HCT, NEU değerlerinin dişilerde daha yüksek olduğu HGB, WBC, MCV, MONO, EOS, PLT değerlerinin ise erkeklerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önem taşımadığı belirlendi ($P>0.05$). MCH değerinin erkeklerde dişilere oranla daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiki olarak önem taşıdığı tespit edildi ($P<0.01$). MCHC değerinin ise yine dişilere oranla erkeklerde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kısırlaştırma durumunun hemogram parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, MONO, EOS değerlerinin kısırlaştırılmış olan köpeklerde daha yüksek olduğu, WBC, NEU, PLT değerlerinin ise kısırlaştırılmamış olan köpeklerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($P>0.05$).

İdiopatik epilepsi teşhisi konularak çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan köpeklerin hemogram muayenesinde RBC, HCT, HGB, WBC, MCV, MCH, MCHC, NEU, MONO, EOS, PLT parametreleri değerlendirilmiş ve vakaların ırk spesifik özellikleri de göz önünde bulundurularak bu parametrelerin ortalamalarının referans değerler arasında olup herhangi patoloji izlenmediği tespit edilmiştir.

4.3. Kan Biyokimya Bulguları

Çalışmaya katılan idiopatik epilepsili köpeklerin kan biyokimya bulgularının istatistik sonuçları Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.4: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kan biyokimya parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi

	Cinsiyet				
Parametre	Erkek (n:28)		Dişi (n:22)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
ALT (U/L)	54,79	5,378	50,68	6,152	Ö.D.
ALKP (U/L)	65,48	9,377	65,95	11,507	Ö.D.
BUN (mg/dL)	13,05	1,013	14,22	1,350	Ö.D.
CRE (mg/dL)	0,962	0,031	0,941	0,0430	Ö.D.
TP (g/dL)	6,871	0,120	7,005	0,160	Ö.D.
GLU (mg/dL)	109,07	2,535	106,14	3,493	Ö.D.
ALB (g/dL)	3,293	0,066	3,218	0,0714	Ö.D.
GLOB (g/dL)	3,596	0,112	3,832	0,145	Ö.D.
ALB/GLOB	0,95	0,047	0,87	0,037	Ö.D.
BUN/CRE	13,91	1,179	16,13	1,866	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.5: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kan biyokimya parametreleri ortalaması, standart hataları ve kısırlaştırmanın kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi

	Kısırlaştırma				
Parametre	Kısırlaştırılmış (n:39)		Kısırlaştırılmamış (n:11)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
ALT (U/L)	54,64	4,911	47,09	5,498	Ö.D.
ALKP (U/L)	67,37	8,379	60,27	14,470	Ö.D.
BUN (mg/dL)	13,16	0,912	15,02	1,840	Ö.D.
CRE (mg/dL)	0,969	0,031	0,894	0,038	Ö.D.
TP (g/dL)	6,951	0,118	6,855	0,140	Ö.D.
GLU (mg/dL)	107,72	2,545	108,00	3,018	Ö.D.
ALB (g/dL)	3,246	0,057	3,309	0,088	Ö.D.
GLOB (g/dL)	3,736	0,109	3,573	0,140	Ö.D.
ALB/GLOB	0,90	0,038	0,95	0,051	Ö.D.
BUN/CREA	14,13	1,149	17,55	2,454	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.6: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kan biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri

Parametre	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min	Max	Referans
ALT (U/L)	52,98	28,411	44,00	14	126	(10-125)
ALKP (U/L)	65,67	48,765	51,50	12	222	(23-212)
BUN (mg/dL)	13,57	5,775	12,55	4	27	(7-27)
CRE (mg/dL)	0,953	0,1812	0,900	0,6	1,4	(0.5-1.8)
TP (g/dL)	6,930	0,6837	6,900	4,4	8,4	(5.2-8.2)
GLU (mg/dL)	107,78	14,708	107,50	72	143	(74-143)
ALB (g/dL)	3,260	0,3399	3,250	2,4	4,1	(2.3-4.0)
GLOB (g/dL)	3,700	0,6379	3,650	2,0	5,7	(2.5-4.5)
ALB/GLOB	0,91	0,221	0,90	1	2	
BUN/CREA	14,88	7,450	13,00	4	38	

Çalışmaya dahil edilen köpeklerde cinsiyetin kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde ALT, CRE, GLU, ALB, ALB/GLOB değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu ALKP, BUN, TP, GLOB, BUN/CREA değerlerinin ise dişilerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan köpeklerin kısırlaştırma durumunun kan biyokimya parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise ALT, ALKP, CRE, TP, GLOB değerlerinin kısırlaştırılmış köpeklerde, BUN, GLU, ALB, ALB/GLOB, BUN/CREA değerlerinin ise kısırlaştırılmamış köpeklerde daha yüksek olduğu fakat bu farklılığın istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05).

İdiopatik epilepsi teşhisi konulan vakaların biyokimyasal muayenesinde ALT, ALKP, BUN, CRE, TP, GLU, ALB, GLOB, ALB/GLOB, BUN/CREA parametrelerinin referans değerler arasında olduğu ve herhangi bir patoloji olmadığı tespit edildi.

4.4. Kardiyak Enzim Bulguları

Çalışmaya katılan idiopatik epilepsili köpeklerin kardiyak enzim bulgularının istatistik sonuçları Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.7: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kardiyak enzim parametreleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi

	Cinsiyet				
Parametre	Erkek (n:28)		Dişi (n:22)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
SGOT (AST) (U/L)	34,57	2,495	55,91	13,378	Ö.D.
LDH (U/L)	243,25	34,165	328,64	42,300	Ö.D.
CK-MB (U/L)	33,54	3,962	60,50	17,360	Ö.D.
TROPONİN İ (ng/ml)	0,060	0,006	0,166	0,075	Ö.D.
TROPONİN T (ng/ml)	0,039	0,0157	0,029	0,003	Ö.D.
NT- proBNP (pg/ml)	12,96	0,957	15,18	1,771	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.8: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin kardiyak enzim parametreleri ortalaması, standart hataları ve kısırlaştırmanın kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi

	Kısırlaştırma				
Parametre	Kısırlaştırılmış (n:39)		Kısırlaştırılmamış (n:11)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
SGOT(AST) (U/L)	46,21	7,857	36,00	2,378	Ö.D.
LDH (U/L)	279,49	29,249	285,55	69,457	Ö.D.
CK-MB (U/L)	46,13	10,292	42,82	5,208	Ö.D.
TROPONİN-İ (ng/ml)	0,118	0,043	0,065	0,006	Ö.D.
TROPONİN-T (ng/ml)	0,037	0,011	0,029	0,003	Ö.D.
NT- proBNP (pg/ml)	13,00	1,015	17,27	2,170	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.9: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kardiyak enzim parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri

Parametre	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min	Max	Referans
SGOT (AST) (U/L)	43,96	43,566	31,00	20	304	9-48
LDH(U/L)	280,82	191,604	218,00	71	912	50-380
CK-MB (U/L)	45,40	57,153	29,50	10	370	0-35
TROPONİN-İ (ng/ml)	0,107	0,237	0,056	0,0	1,3	0.00-0.07
TROPONİN-T (ng/ml)	0,035	0,062	0,025	0,01	0,46	0.00-0.03
NT-proBNP (pg/ml)	13,94	6,70	10,00	10	33	0-125

Çalışmaya dahil edilen idiopatik epilepsili köpeklerde cinsiyetin kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde SGOT (AST), LDH, CK-MB, Troponin İ, NT-proBNP değerlerinin erkeklere kıyasla dişilerde daha yüksek olduğu Troponin T değerinin ise erkeklerde daha yüksek olduğu belirlenmiş fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir (P>0.05).

Kısırlaştırma durumunun kardiyak enzim parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise SGOT (AST), CK-MB, Troponin İ, Troponin T değerlerinin kısırlaştırılmış olanlarda daha yüksek olduğu LDH ve NT-proBNP değerlenin ise kısırlaştırılmamış köpeklerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05).

İdiopatik epilepsi teşhisi konulan vakaların kardiyak enzim muayenesinde AST, LDH, CK-MB, Troponin-I, Troponin-T, NT-proBNP parametreleri değerlendirildi ve AST, LDH, NT-proBNP parametreleri referans aralıkta iken CK-MB, Troponin-I, Troponin-T parametrelerinin ortalamalarının referans aralıktan yüksek olduğu belirlendi. CK-MB için ortalama 45,40 U/L, Troponin-I için ortalama 0,107 ng/ml, Troponin-T için ortalama 0,035 ng/ml olduğu tespit edildi.

4.5. Ekokardiyografik Bulgular

Çalışmaya katılan idiopatik epilepsili köpeklerin ekokardiyografik bulgularının istatistik sonuçları Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.10: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin ekokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi

Parametre	Cinsiyet				
	Erkek (n:28)		Dişi (n:22)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
EPSS (cm)	0,460	0,035	0,424	0,029	Ö.D.
LA (cm)	1,979	0,154	1,881	0,148	Ö.D.
Ao root (cm)	1,664	0,099	1,638	0,119	Ö.D.
LA/Ao	1,1714	0,055	1,1623	0,0495	Ö.D.
IVSd (cm)	0,819	0,034	0,915	0,074	Ö.D.
LVIDd (cm)	3,115	0,212	3,114	0,239	Ö.D.
LVPWd (cm)	0,921	0,049	0,946	0,075	Ö.D.
IVSs (cm)	1,1036	0,057	1,182	0,084	Ö.D.
LVIDs (cm)	1,801	0,142	1,787	0,192	Ö.D.
LVPWs (cm)	1,139	0,076	1,197	0,100	Ö.D.
EF (%)	73,4	2,8	76,7	2,5	Ö.D.
FS (%)	41,9	2,3	44,5	2,5	Ö.D.
PV Max Vel (cm/s)	85,311	4,412	91,112	5,723	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.11: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin ekokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve kısırlaştırmanın ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi

	Kısırlaştırma				
Parametre	Kısırlaştırılmış (n:39)		Kısırlaştırılmamış (n:11)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
EPSS (cm)	0,455	0,028	0,406	0,036	Ö.D.
LA (cm)	1,957	0,122	1,863	0,233	Ö.D.
Ao root (cm)	1,717	0,085	1,424	0,156	Ö.D.
LA/Ao	1,138	0,045	1,272	0,045	Ö.D.
IVSd (cm)	0,898	0,042	0,732	0,072	Ö.D.
LVIDd (cm)	3,213	0,181	2,765	0,306	Ö.D.
LVPWd (cm)	0,979	0,047	0,766	0,081	*
IVSs (cm)	1,161	0,055	1,055	0,105	Ö.D.
LVIDs (cm)	1,878	0,134	1,499	0,202	Ö.D.
LVPWs (cm)	1,198	0,071	1,047	0,118	Ö.D.
EF (%)	73,5	2,3	79,6	2,7	Ö.D.
FS (%)	42,1	1,9	46,4	2,8	Ö.D.
PV Max Vel (cm/s)	87,932	4,245	87,621	5,693	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05 * : P<0.05

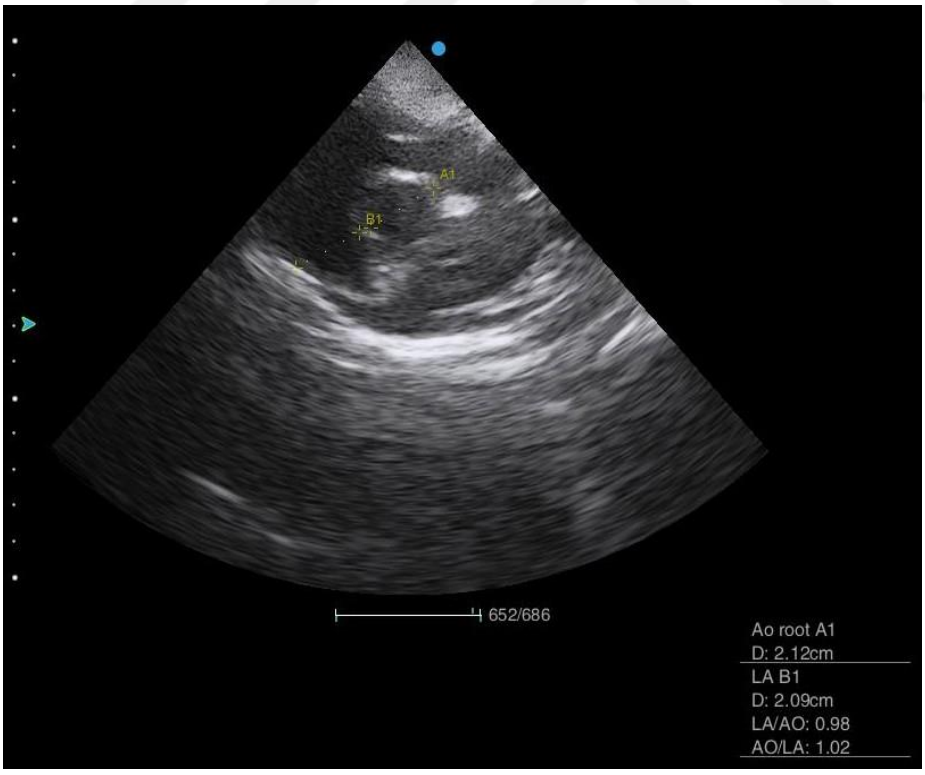
Tablo 4.12: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ekokardiyografik parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri

Parametre	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min	Max	Referans
EPSS (cm)	0,444	0,165	0,440	0,13	0,93	<0,77
LA (cm)	1,936	0,760	1,920	0,74	3,49	
Ao root (cm)	1,652	0,537	1,600	0,80	3,12	
LA/Ao	1,167	0,264	1,185	0,54	1,71	<1,5
IVSd (cm)	0,861	0,267	0,860	0,38	1,58	
LVIDd (cm)	3,114	1,110	2,955	1,4	5,4	
LVPWd (cm)	0,932	0,301	0,930	0,40	1,81	
IVSs (cm)	1,138	0,344	1,085	0,54	1,95	
LVIDs (cm)	1,795	0,812	1,560	0,66	3,67	
LVPWs (cm)	1,165	0,430	1,145	0,42	2,05	
EF (%)	74,8	13,7	75,6	20	96,7	60-70
FS (%)	43,1	11,9	41	8,1	68	24-49
PVMaxVel (cm/s)	87,864	24,854	80,145	49,87	164,16	≤150

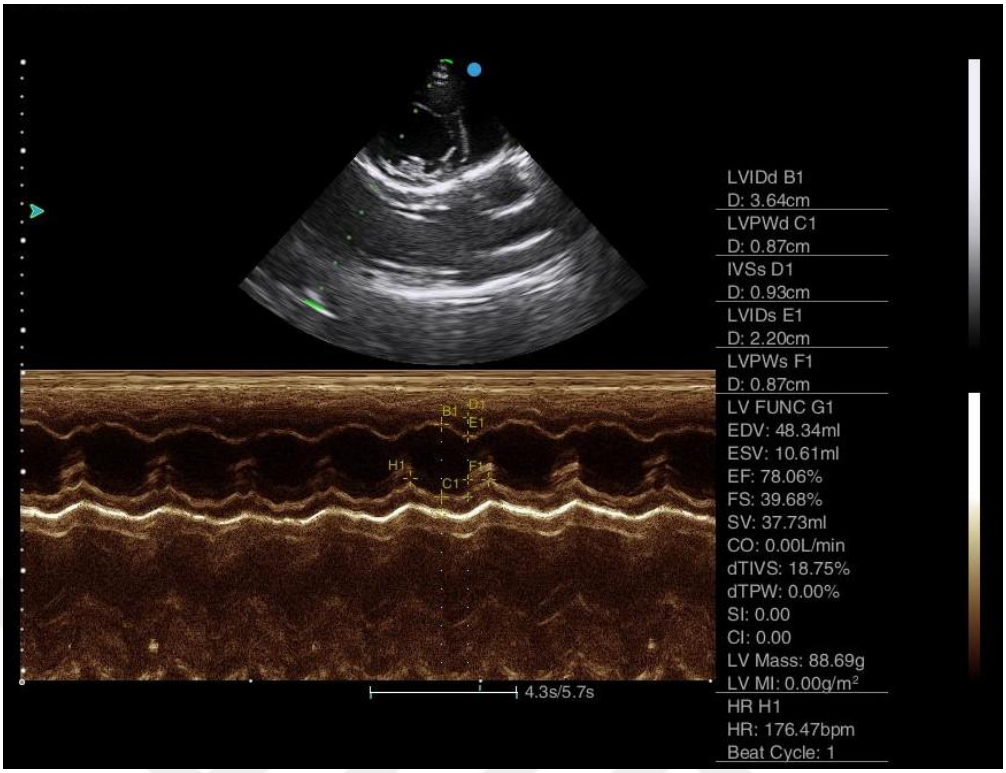
Cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde LA/Ao, LVIDs, LVIDd, Ao root, LA, EPSS değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu IVSs, IVSd, LVPWd, LVPWs, PV Max Vel, EF (%), FS (%) değerlerinin dişilerde daha yüksek olduğu belirlenmiş fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir (P>0.05).

Kısırlaştırma durumunun ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise IVSs, IVSd, LVPWs, LVIDs, LVIDd, Ao root, LA, PV Max Vel, EPSS değerlerinin kısırlaştırılmış köpeklerde daha yüksek olduğu LA/Ao, EF (%), FS (%) değerlerinin ise kısırlaştırılmamış köpeklerde daha yüksek olduğu belirlenmiş olup bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (P>0.05). LVPWd değerinin ise kısırlaştırılmış olan köpeklerde kısırlaştırılmamış olanlara kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi (P<0.05).

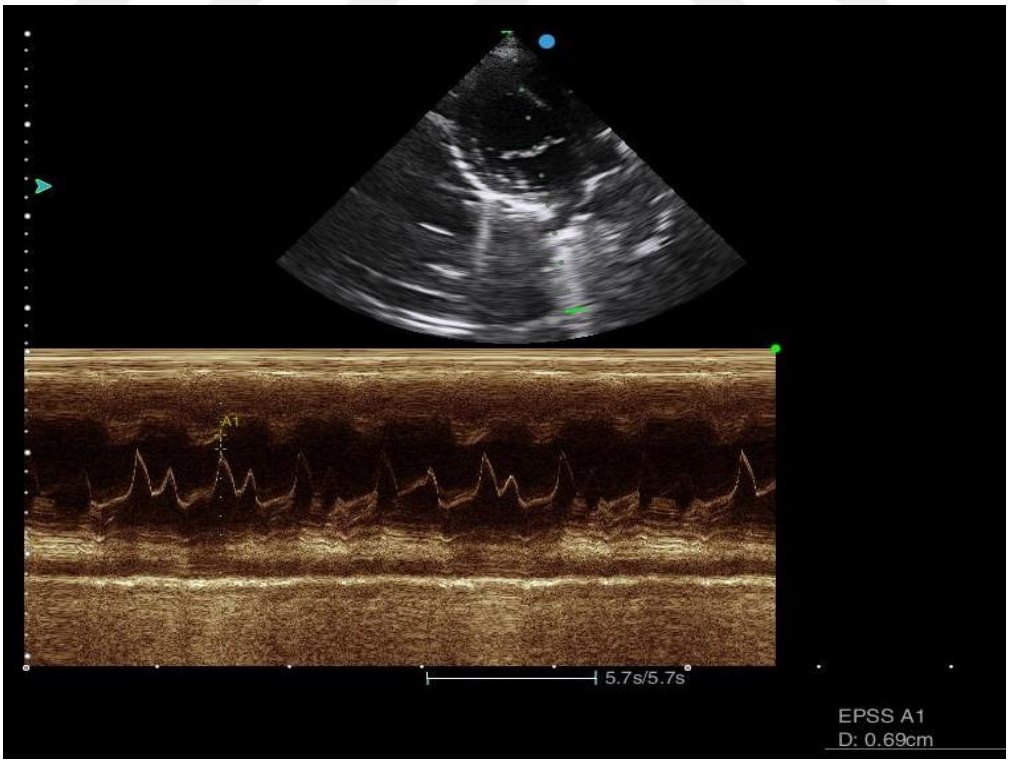
Çalışmaya katılan köpeklerden elde edilen ekokardiyografik verilere ilişkin birkaç örnek Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5'te verildi.



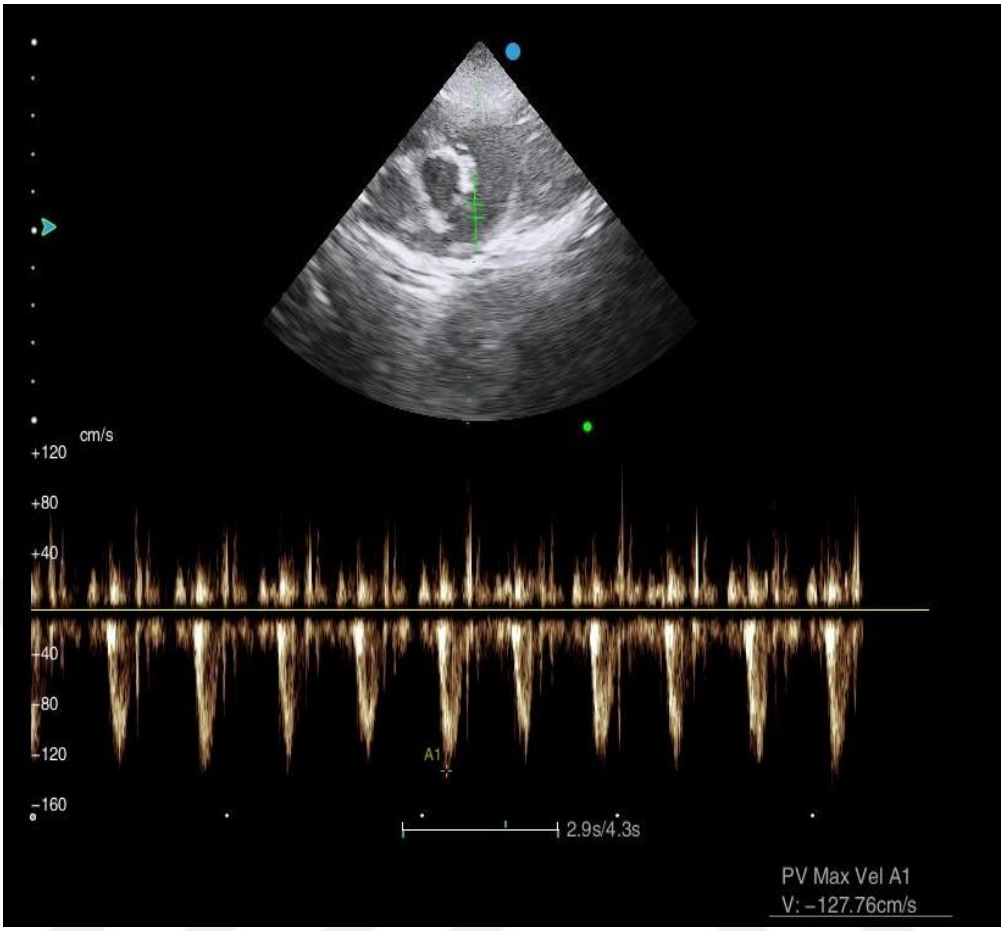
Şekil 4.2: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte 2D sağ parasternal kalbin basis görüntüsünde sol atriyumun aorta oranı



Şekil 4.3: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte M mod ölçümü ile sağ parasternal kısa eksen görüntüsünde sol ventrikül fonksiyonlarının ve kalp atış hızının belirlenmesi



Şekil 4.4: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte sağ parasternal kısa eksen mitral kapak görüntüsünde EPSS ölçümü



Şekil 4.5: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte PV Max. Velositesinin PW doppler metodu ile ölçümü

4.6. Elektrokardiyografik Bulgular

Çalışmaya katılan idiopatik epilepsili köpeklerin elektrokardiyografik bulgularının istatistik sonuçları Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.13: Cinsiyetlerine göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin elektrokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve cinsiyetin elektrokardiyografik parametler üzerine etkisi

	Cinsiyet				
Parametre	Erkek (n:28)		Dişi (n:22)		
	Ortalama	± Standart Hata	Ortalama	± Standart Hata	Önemlilik
P süre (sn)	0,055	0,003	0,051	0,003	Ö.D.
P amp (mv)	0,234	0,018	0,236	0,022	Ö.D.
QRS süre (sn)	0,055	0,002	0,060	0,003	Ö.D.
Q dalg amp (mv)	0,143	0,015	0,173	0,032	Ö.D.
R dalg amp (mv)	1,118	0,01	1,145	0,096	Ö.D.
T dalg amp (mv)	0,250	0,029	0,218	0,018	Ö.D.
T dalg süre (sn)	0,064	0,005	0,055	0,004	Ö.D.
PR süre (sn)	0,124	0,004	0,129	0,005	Ö.D.
QT süre (sn)	0,128	0,005	0,138	0,007	Ö.D.
ST süre (sn)	0,079	0,0034	0,083	0,004	Ö.D.
HR (bpm)	118,00	5,092	124,95	7,898	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05

Tablo 4.14: Kısırlaştırma durumuna göre gruplandırılan idiopatik epilepsili köpeklerin elektrokardiyografik değerleri ortalaması, standart hataları ve kısırlaştırmanın elektrokardiyografik parametler üzerine etkisi

	Kısırlaştırma				
Parametre	Kısırlaştırılmış (n:39)		Kısırlaştırılmamış (n:11)		
	Ortalama ±	Standart Hata	Ortalama ±	Standart Hata	Önemlilik
P süre (sn)	0,055	0,002	0,049	0,003	Ö.D.
P amp (mv)	0,224	0,015	0,273	0,033	Ö.D.
QRS süre (sn)	0,059	0,002	0,050	0,003	*
Q dalg amp (mv)	0,146	0,015	0,191	0,055	Ö.D.
R dalg amp (mv)	1,185	0,080	0,936	0,123	Ö.D.
T dalg amp (mv)	0,237	0,0215	0,232	0,029	Ö.D.
Tdalg süre (sn)	0,059	0,004	0,063	0,008	Ö.D.
PR süre (sn)	0,129	0,004	0,114	0,005	Ö.D.
QT süre (sn)	0,135	0,005	0,123	0,007	Ö.D.
ST süre (sn)	0,081	0,003	0,080	0,005	Ö.D.
HR (bpm)	119,64	4,910	126,09	10,842	Ö.D.

Ö.D. : P>0.05 * : P<0.05

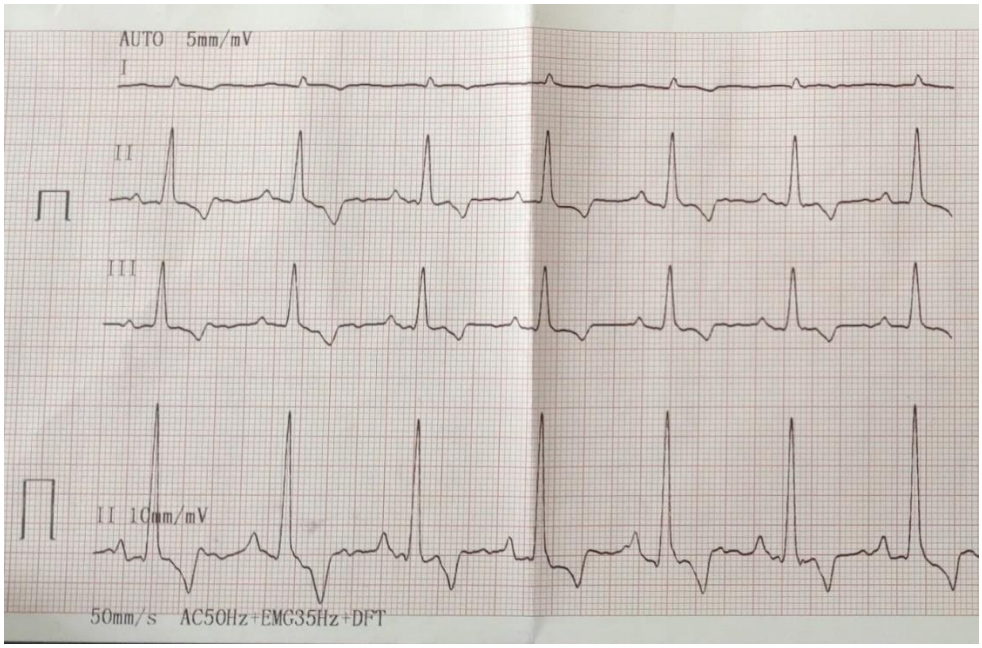
Tablo 4.15: Çalışmaya dahil edilen köpeklerin elektrokardiyografik parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve referans değerleri

Parametre	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min	Max	Referans
P süre (sn)	0,053	0,014	0,055	0,04	0,08	<0.05
P amp (mv)	0,235	0,0975	0,200	0,1	0,5	<0.4
QRS süre (sn)	0,057	0,01246	0,060	0,03	0,08	<0.06
Q dalg amp (mv)	0,156	0,1163	0,100	0,1	0,7	
R dalg amp (mv)	1,130	0,4896	1,100	0,2	2,5	<2.5
T dalg amp (mv)	0,236	0,1262	0,200	0,1	0,6	
T dalg süre (sn)	0,0596	0,02490	0,0600	0,02	0,14	
PR süre (sn)	0,1262	0,02311	0,1250	0,08	0,18	0.06-0.13
QT süre (sn)	0,1322	0,02831	0,1300	0,06	0,24	0.15-0.25
ST süre (sn)	0,081	0,0183	0,080	0,0	0,1	
HR (bpm)	121,06	31,628	120,00	60	214	70-160

Cinsiyetin elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde P süre, T dalg amp, T dalg süre değerlerinin dişilere kıyasla erkeklerde daha yüksek olduğu P amp, QRS süre, Q dalg amp, R dalg amp, PR süre, QT süre, ST süre, HR değerlerinin ise dişilerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin önemli olmadığı belirlendi (P>0.05).

Çalışmaya dahil edilen köpeklerde kısırlaştırma durumunun elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde P süre, R dalg amp, T dalg amp, PR süre, QT süre, ST süresi değerlerinin kısırlaştırılmış köpeklerde artmış olduğu fakat bu artışın istatistiki olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0.05). P amp, Q dalg amp, T dalg süre ve HR değerlerinin kısırlaştırılmamış olan köpeklerde kısırlaştırılmış olanlara oranla artmış olduğu fakat bu artışın önemli olmadığı belirlendi (P>0.05). QRS süresinin kısırlaştırılmış köpeklerde kısırlaştırılmamışlara kıyasla artmış olduğu ve bu artışın istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi (P<0.05).

İdiopatik epilepsi teşhisi konularak değerlendirmeye alınan köpeklerin elektrokardiyografik muayenesinde P dalgası süre ve amplitüdü, QRS kompleksi süresi, Q ve R dalgası amplitüdü, T dalgası süre ve amplitüdü, ST segmenti, PR, QT ve ST aralıklarının süreleri ile kalp atım sayısı (HR) değerlendirilip P süresinin referans değere kıyasla uzadığı ve QT süresinin referansa kıyasla kısaldığı tespit edildi. P süresi için ortalama 0,053 sn, QT süre için ortalama 0,1322 sn olarak bulundu. Hastaların % 60 (n:30)'ında ST segmentinde çökme olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan köpeklerin EKG bulgularına ilişkin örnek Şekil 4.6'da verilmiştir.

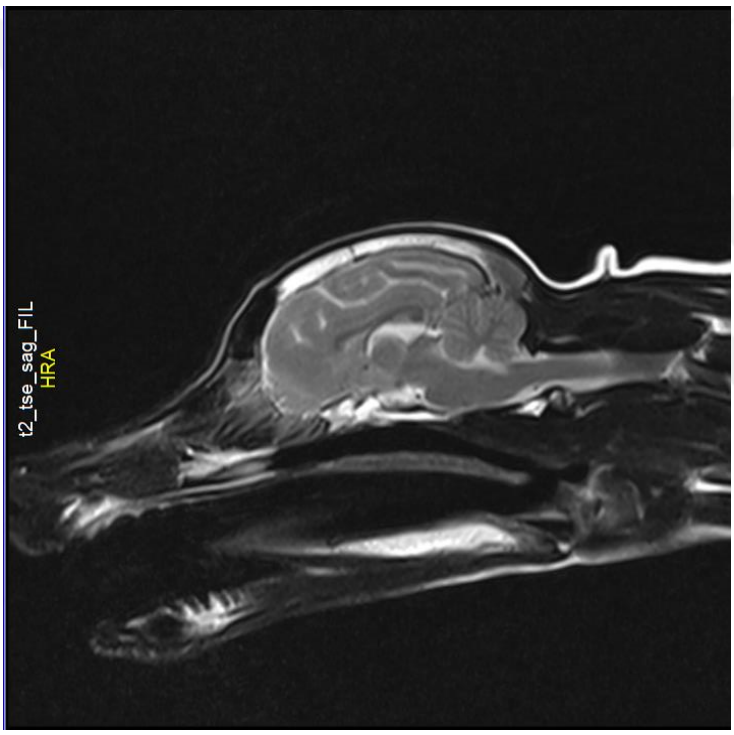


Şekil 4.6: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte EKG örneği

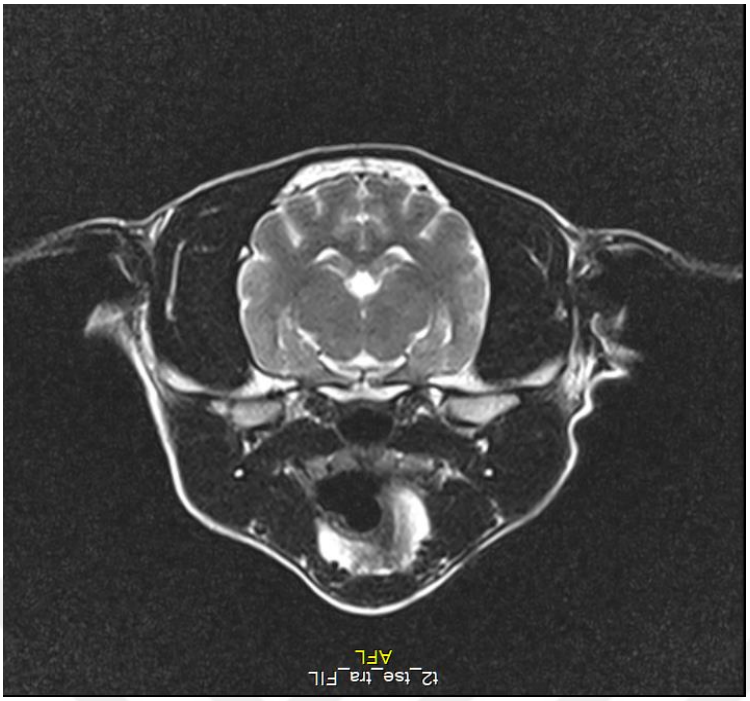
4.7. Nörolojik Muayene Bulguları

Epileptik nöbet şikayetiyle gelen tüm hastaların detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı ve muayene bulguları nörolojik muayene formuna (Form 2) işlendi. Hastaların hiçbirinde Form 2'ye uygun yapılan nörolojik muayenede interiktal anormallik saptanmadı.

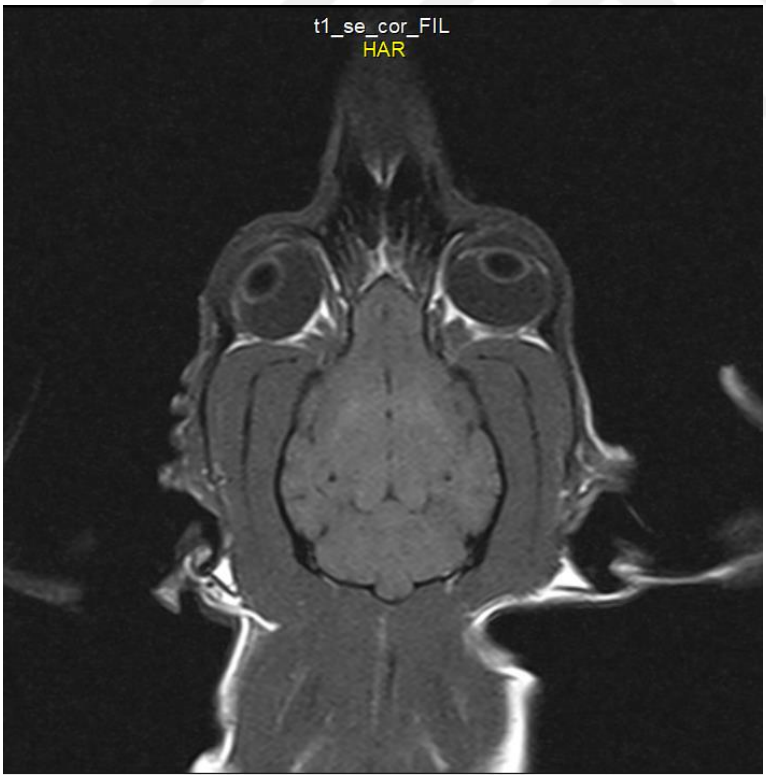
Epileptik nöbet şikayeti ile gelen ve yapılan muayeneler sonucu hastalar MR çekimine yönlendirildi ve farklı sekanslar kullanılarak yapılan MR çekimleri sonucu idiopatik epilepsi teşhisi konulmuş hastaların hiçbirinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Çalışmaya katılan köpeklerin MR görüntülerine ilişkin birkaç örnek Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.7: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte sagital T2 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü



Şekil 4.8: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte transverse T2 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü



Şekil 4.9: Epileptik nöbet şikâyeti olan bir köpekte koronal T1 ağırlıklı sekans kranial MR görüntüsü

5. TARTIŞMA

Epilepsi, nöronal ağlardaki ani ve anormal aktivitenin sonucunda oluşan nöbetlerin belirgin motor, otonom ve/veya davranışsal özelliklerle karakterize klinik belirtilerine neden olan karmaşık bir beyin hastalığıdır (Berendt ve diğ. 2015). Köpeklerdeki prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte genel köpek populasyonunun % 0,5-5'i olduğu tahmin edilmektedir (Podell ve diğ. 1995, Kearsley-Fleet ve diğ. 2013, Heske ve diğ. 2014).

İdiopatik epilepsi (IE), küçük hayvanlarda en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olup altta yatan bir anormalliğin tanımlanamadığı, provoke edilmemiş ve tekrarlayan nöbetler olarak ifade edilmektedir (Knowles 1998).

İdiopatik epilepsi melez köpekler de dahil olmak üzere herhangi bir ırktan köpekte görülebilmekte olup yapılan genetik analizler ve prevalans çalışmaları sonucunda Golden Retriever, Labrador Retriever, German Shepherd, Border Collie, Boxer, Beagle, Shetland Sheepdog, Bernese Mountain Dog, Irish Wolfhound, English Springer Spaniel, Belgian Tervuren, Keeshond, Dachshund, Vizsla, Petit Basset Griffon Vendeen gibi bazı köpek ırklarının idiopatik epilepsi yönünden yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (Thomas 2010, Monteiro ve diğ. 2012, Hülsmeyer ve diğ. 2015, Deschain ve diğ. 2021). Forsgård ve diğ. (2019) idiopatik epilepsili çeşitli köpek ırklarında yapmış oldukları çalışmada Melez ırk prevalansının diğer ırklara kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalara paralel olarak bizim yapmış olduğumuz çalışmada vakaların çoğunluğunu Melez ırk (7/50) köpeklerin oluşturduğu ve takiben Golden ırkı (6/50) köpeklerin geldiği belirlendi. Bu köpek ırkları gerek şehir hayatına uyum ve bakım kolaylığı gerekse sahiplenme kültürünün oluşmuş olması sebebiyle ülkemizde en çok talep gören ırklardan olup bu durum epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğimize başvuran hasta sayısı ile paralellik göstermektedir. Çalışmada Golden ırkı köpeklerin fazla olmasının sebebinin bu ırkın idiopatik epilepsi yönünden predispoze olması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Genel olarak yapılan çalışmalarda idiopatik epilepsili köpeklerin büyük oranda (% 62) erkek olduğu bildirilmiştir (Van Meervenne ve diğ. 2014). Bielfelt ve diğ. (1971) tarafından Beagle'larda epileptiform nöbetlerin sıklığında cinsiyete bağlı farklılıkların değerlendirildiği bir çalışmada erkek köpeklerin dişilere oranla daha fazla nöbet geçirdiği tespit edilmiştir. Kearsley-Fleet ve diğ. 2013 yılında nedeni bilinmeyen epileptik nöbet geçiren köpeklerde yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil edilen 538 köpeğin 348 (% 65)'inin erkek, 190 (% 35)'ının

dişi olduğunu bildirmişlerdir. Hall ve diğ. tarafından 2020 yılında yapısal ve idiopatik epilepsili 900 köpekte yapılan bir çalışmada idiopatik epilepsili köpeklerin % 65,8'inin erkek, % 34,2'sinin dişi olduğu bildirilmiştir. Van Meervenne ve diğ. 2015 yılında idiopatik epilepsi teşhisi konulmuş dişi köpeklerde yaptıkları bir çalışmada ise nöbetlerin östrus dönemiyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir.

İdiopatik epilepsi ve kısırlaştırma durumunun değerlendirildiği bazı ırk spesifik çalışmalarda ilişki bildirilmemiş ancak bazılarındaki verilerde kısırlaştırmanın nöbet sıklığını, süresini ve ötenaziyi azaltarak refahı iyileştirebileceği belirtilmiştir (Oberbauer ve diğ. 2019). İdiopatik epilepsili köpeklerde yapılmış olan bir çalışmada kısırlaştırma durumunun küme nöbeti oluşumunu etkilediği, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerin daha sık atak geçirdiği ve kısırlaştırılmamış erkek köpeklerin kısır olan erkek köpeklere oranla 2 kat daha fazla küme nöbeti geçirdiği bildirilmiştir (Monteiro ve diğ. 2012). Van Meervenne ve diğ. tarafından 2019 yılında idiopatik epilepsili köpeklerde kısırlaştırma durumu ve idiopatik epilepsi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada nötr durum ile küme nöbetlerinin oluşumu arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Yürüttüğümüz tez çalışmasının araştırıcıların makalelerini destekler nitelikte olduğu ve vakalarımızın % 56 (n:28)'sının erkek, % 44 (n:22)'ünün dişi olduğu ve erkeklerin 22 (% 78,5)'sinin kastre, dişilerin 17 (% 77,2)'sinin ovariohisterektomi operasyonu geçirmiş olduğu belirlendi. Vakaların çoğunu erkek köpekler oluşturmakta olup erkek köpeklerin epilepsi yönünden predispoze olduğu belirlenmiştir. Bu durum epileptik nöbet oluşumunda cinsiyet hormonlarının etkisi olduğunu göstermektedir.

İdiopatik epilepsili köpeklerde yapılan çalışmalar sonucunda hastaların ilk nöbetini 6 ay-6 yaş arasında geçirdiği ancak bazen nöbetlerin 3 aylıkken ya da 10 yaşında başlayabileceği bildirilmiştir (Oliver ve Hoerlein 1965, Holliday 1980, Jaggy ve Bernardini 1998). Pákozdy ve diğ. (2008) tarafından epileptik nöbet geçiren köpeklerde yapılan retrospektif bir çalışmada idiopatik epilepsili köpeklerde nöbet başlangıç yaşı medyan 4,11 yaş olarak bildirilmiştir. Monteiro ve diğ. (2012) idiopatik epilepsili 407 köpekte yaptıkları retrospektif çalışmada, tanı konulan ortalama yaşı 4 yaş olarak belirtmişlerdir. Jayanthy ve diğ. (2020) tarafından epileptik nöbet geçiren köpeklerde yaş, ırk ve cinsiyet üzerine yapılan bir prevalans çalışmasında hastaların % 62,8'inin 6 ay-6 yaş arası olduğu, % 10,1'inin 6 aydan küçük, % 27'sinin 6 yaştan büyük olduğu bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada en küçüğü 1,5 en büyüğü 11 yaşında olan köpeklerin yaş ortalamasının 4,8 yaş olduğu tespit edildi. Çalışmamızda vakaların tamamı epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğimize başvurmadan kısa bir süre önce ilk nöbetini geçirmiş

olup hastalara öncesinde bu probleme yönelik herhangi bir medikal tedavi uygulanmamış olmasından dolayı elde etmiş olduğumuz yaş ortalaması nöbet başlangıç yaş ortalaması olarak da değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde etmiş olduğumuz nöbet başlangıç yaş ortalamasına ait veriler araştırıcıların yapmış olduğu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

İdiopatik ve semptomatik epilepsili köpeklerin klinik karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 240 köpeğin vücut ağırlıkları değerlendirilmiş ve idiopatik epilepsili köpeklerde vücut ağırlığının semptomatik epilepsili köpeklere oranla daha fazla olduğu, idiopatik epilepsili köpeklerin ortalama vücut ağırlığının 24,93 kg olduğu bildirilmiştir (Pákozdy ve diğ. 2008). Saito ve diğ. tarafından 2001 yılında idiopatik epilepsili 32 köpekte yapılan başka bir çalışmada ise ortalama vücut ağırlığı 24,2 kg olarak rapor edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada vakaların ortalama kilosunun 16,3 olduğu belirlendi. Orta ve küçük ırk köpek bakımının daha kolay olması sebebi ile ülkemizde bu ırk köpekler daha çok tercih edilmektedir. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonucun polikliniğe epileptik nöbet şikayetiyle gelen hastaların ağırlıklı olarak orta ve küçük ırk köpek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Von Kurnatowski (2007) tarafından epileptik nöbet geçiren köpeklerde yapılan bir çalışmada çalışmaya katılan köpeklerin % 17'sinde nöbet sırasında dışkı ve idrar kaçırma gibi otonomik belirtiler rapor edilmiş ve bazılarında (% 27,6) huzursuzluk, oryantasyon bozukluğu, korku veya sahibinin dikkatini çekmeye çalışmak gibi davranış değişimi gibi preiktal belirtiler bildirilmiştir. Epileptik nöbet geçiren köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise değerlendirmeye alınan 10 köpeğin tamamında tükürük (10/10), idrar yapma (6/10), dışkı yapma (5/10) gibi otonomik belirtilerin gözlemlendiği, preiktal belirtilerin gözlemlenmediği bildirilmiştir (Brocal ve diğ. 2020). Yapmış olduğumuz çalışmada ise hastaların % 90 (n:45)'ında epileptik nöbet sırasında idrar ve dışkı kaçırma meydana geldiği belirlendi. Bahsedilen bu iktal otonom belirtinin epileptik nöbet şikayeti ile başvurup çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz hastaların tamamının jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi sebebi ile sfinkter kasının gevşemesi sonucu meydana gelmiş olduğu değerlendirildi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar yapılmış olan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Epileptik nöbet geçiren hastalarda postiktal kan tahlillerinin yapılması endokrin, metabolik, toksik veya enfeksiyöz nedenlere bağlı oluşan semptomatik nöbetlerin etiyolojisinin belirlenmesi açısından önemlidir (Nass ve diğ. 2017). İdiopatik epilepsi tanısı için tam kan sayımı ve biyokimyasal profilde belirgin bir anormallik olmaması gerektiği belirtilmiştir (De

Risio ve diğ. 2015). Coelho ve diğ. tarafından 2019 yılında idiopatik epilepsi şüpheli 200 köpekte yapılan bir çalışmada tam kan sayımının tüm köpeklerde normal olduğu, değerlendirilen 6 köpekte karaciğer enzimlerindeki (özellikle alkalin fosfataz) hafif artışa bağlı biyokimyasal profilde anormallik olduğu ve bu 6 vakadan 3'ünün fenobarbital aldığı bildirilmiştir. Hamamoto ve diğ. (2016) tarafından epileptik nöbet geçiren 358 köpekte yapılan bir çalışmada hastalar etiyolojik olarak sınıflandırılmış ve idiopatik epilepsi teşhisi konulan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda belirgin bir anormallik olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalara paralel olarak bizim yapmış olduğumuz çalışmada da vakaların ırk spesifik özellikleri de göz önünde bulundurularak tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerde belirgin bir anormallik olmadığı tespit edilmiştir.

Alilovic ve diğ. (2022) Tornjak köpeklerinde yaş ve cinsiyetin kan parametreleri üzerine etkisini değerlendirmiş, MCH ve MCHC değerlerinin yaşa bağlı değişim gösterdiğini cinsiyetin bu parametreler üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu durumun ırk spesifik olduğu düşünülmektedir. Insal ve Pişkin (2020) Kangal köpeklerinde yaptıkları çalışmada MCHC değerinin yaş ve cinsiyetten etkilendiğini, dişilere kıyasla erkeklerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışma bu çalışmayı desteklemektedir. Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan hastaların MCH ve MCHC parametrelerinin ortalamalarının referans aralıkta olduğu belirlendi. MCH değerinin erkeklerde dişilere oranla daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiki olarak önem taşıdığı ($P<0.01$) tespit edildi. MCHC değerinin ise yine dişilere oranla erkeklerde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Bu durumun epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğimize başvurarak idiopatik epilepsi teşhisi konulan hastaların ağırlıklı olarak erkek olması ve androjen hormonunun eritropoezis üzerine uyarıcı etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği idiopatik epilepsi tanısına ulaşmak için önemli bir teşhis yöntemidir. ILAE tarafından idiopatik epilepsi ağırlıklı olarak genetik veya varsayılan genetik kökenli ve belirgin bir nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik olmayan epilepsi olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle idiopatik epilepsili bir hayvanın MR incelemesi normal olmalıdır (Rusbridge ve diğ. 2015). İdiopatik epilepsili köpeklerle nörolojik olarak normal olan köpeklerin manyetik rezonans görüntülerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada lateral ventrikül asimetrisinin prevalansı değerlendirilmiş ve tek MR bulgusunun lateral ventikül asimetrisi olduğu idiopatik epilepsili köpeklerde ve intrakranial hastalığın nörolojik belirtileri olmayan

köpeklerde patolojik bir bulgu olmaktan ziyade normal bir varyant olduğu bildirilmiştir (Pivetta ve diğ. 2013). Yapmış olduğumuz çalışmada da tüm vakaların MR incelemesinin normal olduğu ve hastalarda ventrikül asimetrisi bulunmadığı belirlendi.

5.1. Kardiyak enzimler

Kardiyak troponin I (cTNI) miyokardiyal hasarı kanıtlamak için oldukça spesifik bir biyobelirteçtir. Sieweke ve diğ. 2012 yılında yaptıkları çalışmada epileptik nöbet geçiren hastaların % 6,7'sinde cTNI konsantrasyonunda anlamlı bir artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Epilepsi hastası insanlarda miyokardiyal fibrozun yanı sıra kardiyak iskemi tespit edilmiştir (Jansen ve Lagae 2010). CK seviyesinin nöbet süresi ile doğrudan ilişkili olduğunu destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (Chesson ve diğ. 1983, Wyllie ve diğ.1985).

Epileptik nöbet geçiren insanlarda yapılan bir çalışmada CK-MB konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Alehan ve diğ. 2009). Yilmaz ve Tekten tarafından 2021 yılında epilepsili insanlarda yapılan başka bir çalışmada medyan CK-MB ve medyan troponin I konsantrasyonunun nöbet geçirmeyenlere kıyasla artmış olduğu bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma da bu çalışmaları destekler niteliktedir. Bu durumun epileptik nöbetlere bağlı sekonder olarak kardiyak disfonksiyon şekillenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Epileptik nöbet geçiren insanlarda yapılan bir çalışmada kardiyak troponin I konsantrasyonunun artan nöbet sayısına bağlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (Hajsadeghi ve diğ. 2009). İntrakranial patolojiye bağlı nöbet geçiren 13 köpekte yapılan bir çalışmada vakaların 6'sında kardiyak troponin I konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Kim ve diğ. 2012). Steroide duyarlı meningitis-arteritis teşhis edilen köpeklerde kardiyak troponin I konsantrasyonunun arttığını bildiren çeşitli vaka raporları mevcuttur (Synder ve diğ. 2010, Navarro-Cubas ve diğ. 2011). Dutton ve diğ. (2018) tarafından çoğunluğunu idiopatik epilepsili köpeklerin oluşturduğu jeneralize nöbet geçiren köpeklerde yapılan bir çalışmada kardiyak troponin I konstantrasyonu değerlendirilmiş ve bu hastalarda troponin I konsantrasyonunun yükseldiği ve ortalama 0,07 ng/ml olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada kardiyak troponin I konsantrasyonunun artan nöbet sayısı ve yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir. Gaspard (2019) tarafından jeneralize nöbetleri olan insanlarda yapılan bir çalışmada kardiyak troponin I konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ghandi ve diğ. (2021) tarafından jeneralize nöbetleri olan çocuklarda yapılan bir çalışmada kardiyak troponin I konsantrasyonunun arttığını ve bu parametrenin kardiyak hasarı değerlendirmede yardımcı

olduğunu bildirmişlerdir. Generalize tonik klonik nöbetleri olan insanlarda yapılan bir çalışmada kardiyak troponin T konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (Fawaz ve diğ. 2014).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın da bu çalışmaları destekler nitelikte olduğu ve CK-MB, Troponin-I, Troponin-T parametrelerinin ortalamalarının referans aralıktan yüksek olduğu belirlendi. CK-MB için ortalama 45,40 U/L, Troponin-I için ortalama 0,107 ng/ml, Troponin-T için ortalama 0,035 ng/ml olduğu tespit edildi. CK-MB, Troponin-I ve Troponin-T parametrelerindeki bu yüksekliğin epileptik nöbetlere bağlı sekonder olarak meydana gelen miyokardiyal hasar ile ilişkili olarak şekillendiği düşünülmektedir.

İnsanlarda erkek cinsiyetinin artan troponin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulunmasına rağmen köpekler ve kedilerde troponin konsantrasyonunun cinsiyetle ilişkisi bildirilmemiştir (Langhorn ve Willesen 2016). Kardiyovasküler olayların tahmininde cinsiyetin kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada troponinlerin kadınlarda kardiyovasküler olayların tahmininde daha güçlü öngörücüler olduğu ve eşdeğer risk tahmini sağlamak için cinsiyete özgü yaklaşımlar gerektiği bildirilmiştir (Kimenai ve diğ. 2021).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada dişi köpeklerde ortalama CK-MB ve Troponin-I konsantrasyonlarının referans değerlere kıyasla artmış olduğu belirlendi. Bu durumun idiopatik epilepsi teşhisi konulan dişi köpeklerde nöbetlere bağlı katekolamin salınımı sonucu meydana gelen miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İdiopatik epilepsi tanısı konulmuş olan kısırlaştırılmış köpeklerde ortalama Troponin-I konsantrasyonunun referans değere kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durumun epileptik nöbet şikayetiyle başvurarak idiopatik epilepsi teşhisi konulan köpeklerin çoğunluğunun kısırlaştırılmış olması ve nöbetlere bağlı meydana gelen sekonder miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hem kısırlaştırılmış hem de kısırlaştırılmamış köpeklerde ortalama CK-MB konsantrasyonunun referans değerlere kıyasla artmış olduğu belirlendi. İdiopatik epilepsili köpeklerde CK-MB konsantrasyonundaki bu değişimin kısırlaştırma faktöründen bağımsız olduğu düşünülmektedir.

Cinsiyetin troponin konsantrasyonuna etkisi değerlendirildiğinde ise Troponin-I konsantrasyonunun erkeklere kıyasla dişilerde daha yüksek olduğu Troponin-T konsantrasyonunun ise erkeklerde daha yüksek olduğu belirlenmiş fakat bu yüksekliğin

istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05). Bu durumun idiopatik epilepsili köpeklerde cinsiyetin troponin konstantrasyonu ile ilgisi olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Generalize tonik klonik nöbet geçiren insanlarda serum LDH konsantrasyonunun yükseldiği ve nöbetten sonra serum LDH konsantrasyonun hızlı bir şekilde normalleşmesi nedeniyle tanısal biyobelirteç olarak sadece nöbetten birkaç saat içinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Matz ve diğ. 2016). Yilmaz ve Tekten (2021) tarafından epileptik nöbet geçiren insanlarda nöbetten sonraki 1 saat içinde serum LDH konsantrasyonun nöbet geçirmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Köpeklerde LDH'ın yarılanma ömrü <6 saat olarak belirtilmiştir (Gavazza ve diğ. 2020). Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların ortalama serum LDH konsantrasyonunun referans aralıkta olduğu belirlenmiştir. Bu durumun LDH'ın yarılanma ömrü de göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilen hastaların nöbet aktivitesinden sonra farklı zaman dilimlerinde gelmelerine bağlı zamanla LDH konsantrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Rauchenzauner ve diğ. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada NT-proBNP konsantrasyonunun nöbet aktivitesinden sonra 24-48 saatlik sürece kıyasla 4. saatte pik seviyede olduğu ve kontrol grubuna kıyasla tonik klonik nöbet gerçirenlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Epileptik nöbet geçiren insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda BNP konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (Alehan ve diğ. 2009, Faria ve diğ. 2020). Hashimoto ve diğ. tarafından 2014 yılında SUDEP sonucu ölen bir hastada postmortem serum NT-proBNP konstantrasyonunun atmış olduğu bildirilmiştir. Köpeklerde NT-proBNP'nin yarılanma ömrü yaklaşık 120 dakika olarak belirtilmiştir (De Lima ve Ferreira 2017). Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların ortalama NT-proBNP konsantrasyonunun referans aralıkta olduğu belirlenmiştir. Bu durumun NT-proBNP'nin yarılanma ömrü de göz önünde bulundurularak çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan hastaların nöbet aktivitesinden sonra farklı zaman dilimlerinde gelmelerine bağlı zamanla NT-proBNP konstantrasyonunun düşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.2. Ekokardiyografi

Epilepsili insanlarda yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucu sol ventrikül sertliği, sol ventrikül doluş basıncı ve sol atriyal volüm artışı saptanmıştır (Fialho ve diğ. 2018). Bilgi ve diğ. tarafından 2013 yılında primer jeneralize epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada

kontrol grubuna kıyasla EF ve FS'nin daha düşük olduğu ve sol atrium çapı, sol atrium hacim indeksi, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı, LV end diastolik diameter, LV end diastol hacmi arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. İlaca karşı dirençli epilepsili çocuklarda yapılan bir çalışmada, epilepsili hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında standart ekokardiyografik parametrelerde (M-mod ve 2D) LV fonksiyonunda anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Ibrahim ve diğ. 2021).

Deneysel olarak epilepsi modeli oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada önemli kardiyak fibrozis olmaksızın eksantrik kardiyak hipertrofi gözlemlendiği bildirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptik nöbet geçiren ratlarda azalmış sistolik fonksiyon tespit edilmiştir. Bu model temelinde epilepsiye kardiyak değişimlerin eşlik ettiği ve bunların nöbetle ilişkili önemli kardiyak performans azalmasına yol açabileceği bildirilmiştir (Naggar ve diğ. 2014).

Gioeni ve diğ. (2020) tarafından idiopatik epilepsi tanısı konmuş status epileptikustaki 3 köpekte yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucunda belirgin bir anormallik olmadığı bildirilmiştir. Chetboul ve diğ. tarafından 2005 yılında köpeklerde yapılan bir çalışmada cinsiyetin konvansiyonel ve doku doppler parametreleri ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Garncarz ve diğ. (2019) tarafından sağlıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma da bu çalışmaları destekler nitelikte olup cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde LA/Ao, LVIDs, LVIDd, Ao root, LA, EPSS değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu IVSs, IVSd, LVPWd, LVPWs, EF (%), FS (%) değerlerinin dişilerde daha yüksek olduğu belirlenmiş fakat bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir ($P>0.05$).

Kronik edinilmiş temporal lob epilepsili rat modelinde yapılan bir çalışmada azalmış EF ve diyastolik disfonksiyonla birlikte kardiyak fonksiyondaki ilerleyici değişiklikler ve altta yatan kardiyak fibrozun kronik epilepsi gelişimi ile birlikte ilerleyici olarak geliştiği ve LVPWd ile LVIDd değerlerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Powell ve diğ. 2021). Dutton ve diğ. tarafından 2017 yılında jeneralize epileptik nöbetleri olan köpeklerde yapılan bir çalışmada hastaların tam M mod, renkli ve spektral ölçümleri yapılmış ve ekokardiyografik değerlendirme sonucu köpeklerde belirgin bir anormallik olmadığı, köpeklerin birinde hafif sol ventrikül dilatasyonu, önemsiz mitral ve triküspit regürgitasyon olduğu, yapısal kapak anormalliklerinin olmadığı bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz tez çalışması bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmada bir hastada % EF ve % FS değerlerinin büyük oranda azaldığı belirlenmiş olup sol ventrikül fonksiyonlarında meydana bu bozulmanın kronik nöbetlere bağlı meydana gelen miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Boonyapakorn ve diğ. (2019) tarafından sağlıklı erkek köpeklerde kastrasyon durumunun ekokardiyografik parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWs, % EF, % FS, LA, AO, LA:AO parametreleri ölçülmüş ve kastrasyon durumunun ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise LVPWd değerinin kısırlaştırılmış olan köpeklerde kısırlaştırılmamış olanlara kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun istatistiki olarak önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$). Sol ventrikül fonksiyonlarında meydana gelen bu bozulmanın kronik nöbetlere bağlı nörokardiyak kavşakta katekolamin salınımı ile meydana gelen miyokardiyal hasar sonucu oluştuğu ve epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğe başvurarak idiopatik epilepsi teşhisi konulan köpeklerin ağırlıklı olarak kısırlaştırılmış köpekler olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.3. Elektrokardiyografi

İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda cinsiyetin elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda daha kısa PR aralığı ve QRS süresi, daha düşük EKG voltajı, daha uzun QT aralığı ve daha yaygın ST segment değişiklikleri olduğu belirtilmiştir (Simonson ve diğ.1960, Casale ve diğ.1987, Chen ve diğ.1989, Greenland ve diğ.2003). Hanton ve Rabemampianina tarafından 2006 yılında köpeklerde yapılan bir çalışmada EKG parametreleri üzerine cinsiyetin önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışma bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Cinsiyetin elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde P süre, T dalg amp, T dalga süre değerlerinin dişilere kıyasla erkeklerde daha yüksek olduğu P amp, QRS süre, Q dalg amp, R dalg amp, PR süre, QT süre, ST süre, HR değerlerinin ise dişilerde daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiki bir önemi olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Bu durumun cinsiyetin elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi olmaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Boonyapakorn ve diğ. tarafından 2019 yılında sağlıklı erkek köpeklerde kastrasyon durumunun elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla HR, P dalg amp, P süre, PR süre, QRS süre, T dalg amp, QT süre parametreleri değerlendirilmiş ve kastrasyon durumunun elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise QRS süresinin kısırlaştırılmış köpeklerde kısırlaştırılmamışlara kıyasla artmış olduğu ve bu artışın istatistiki olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. QRS süresindeki bu uzamanın idiopatik epilepsi teşhisi konulmuş hastaların ağırlıklı olarak kısırlaştırılmış olması ve nöbetlere bağlı oluşan miyokardiyal fibrozis sonucu ventriküllerin depolarizasyon periyodunu değiştirmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Epilepsili insanlarda kardiyovasküler eş tanılar yaygındır ve iktal veya postiktal olarak ortaya çıkan çeşitli aritmiler tanımlanmıştır. Nöbetler sırasında kalp fonksiyonunda meydana gelen akut değişiklikler arasında taşikardi, iktal asistole kadar bradikardi ve daha ince iletim bozuklukları yer almaktadır. Sinus taşikardi epilepsili insanlarda en sık görülen iktal patern olarak bildirilmiştir (Jansen ve Lagae 2010, Shmuely ve diğ. 2017).

Epileptik nöbet geçiren hastalarda T dalgası değişimlerinde postiktal artış bildirilmiştir (Strzelczyk ve diğ. 2011). Schomer ve diğ. tarafından 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise T dalgası değişimlerinin epilepsili hastalarda kardiyak iyileşmeyi takip etmek açısından faydalı non-invaziv bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Suna ve diğ. (2021) tarafından epilepsili hastalarda elektrokardiyografik değişimlerin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Szabó ve diğ. tarafından 2019 yılında epileptik nöbet geçiren babunlarda yapılan bir çalışmada QT ve QTcF intervalinde belirgin uzama gözlemlenmiş ve epileptik babunlardaki kardiyak repolarizasyon anomalileri ve azalmış kalp atış hızı değişkenliği (HRV)'nin SUDEP için potansiyel risk faktörlerini ortaya koyan kardiyak biyobelirteçler olduğu belirtilmiştir. Naggar ve diğ. 2014 yılında deneysel olarak epilepsi modeli oluşturulmuş ratlarda yaptıkları bir çalışmada vagal tonusda azalma, QT dispersiyonunda artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada bu çalışmalardan farklı olarak referansa kıyasla QT süresinde kısalma olduğu tespit edildi.

Epileptik nöbet geçiren insanlarda yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla özellikle kriptojenik epilepsili hastalarda QTc'nin belirgin bir şekilde kısalmış olduğu bildirilmiştir (Teh ve diğ. 2007). Deneysel olarak epilepsi modeli oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada QT süresinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir kısalma olduğu bildirilmiştir (Tavares ve diğ. 2015). Bizim yapmış olduğumuz çalışmanın da bu çalışmaları destekler nitelikte olduğu ve referansa kıyasla QT süresinde kısalma olduğu belirlendi. Bu durumun SUDEP metabolizması ile ilişkili olarak ventriküler hızdaki artış ve otonomik tonustaki değişimler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Köpeklerde farklı nöropatilerin sebep olduğu elektrokardiyografik değişikliklerin incelendiği bir çalışmada vakaların P dalga süresi, PR aralığı, QRS kompleksi, QT aralığı ve QTc parametreleri değerlendirilmiş ve P dalga süresinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Diana ve diğ 2013). İdiyopatik epilepsili köpeklerde interiktal kardiyak otonom sinir sistemi bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise Musteata ve diğ. (2017) tarafından köpeklerin elektrokardiyografik değerlendirmesi yapılmış, epileptik nöbet geçiren köpeklerde nabzın kontrol grubuna oranla sürekli düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş ve P dalga dispersiyonu, P max ve QTc kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada P süresinin 0,054 ± 0,01 sn, QT süresinin 0,2223 ± 0,024 sn olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada bu çalışmaları destekler şekilde ortalama P süresinin referans değere kıyasla uzadığı, QT süresinin ise referansa kıyasla kısaldığı, nabzın ise referans değerler arasında olduğu tespit edildi. Vakaların birinde nabzın referansa kıyasla düşük olduğu belirlendi. P süresi için ortalama 0,053 ± 0,014 sn, QT süre için ortalama 0,1322 ± 0,02831 sn olarak bulundu. Bu elektriksel kardiyak anormalliklerin, anormal kortikal otonomik üretimin bir sonucu olarak kardiyak pacemaker hücrelerinin etkilenmesine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

Normal şartlarda maksimum eforla bile ST segmentinde değişim sık görülmeyen bir bulgudur. Maksimal koşu bandı testi yapılan sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada ST segmenti depresyonu erkeklerde % 6,7, kadınlarda % 7,3 olarak bildirilmiştir (Manca ve diğ. 1984). Tigaran ve diğ. (2003) tarafından ilaca dirençli parsiyel epilepsili insanlarda yapılan bir çalışmada hastaların % 40'ında elektrokardiyografik değerlendirme sonucu ST segmentinde depresyon olduğu ve bu hastalarda kardiyak iskemi oluşabileceği bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların % 60'ında ST segmentinde çökme olduğu belirlendi. ST segmentindeki bu depresyonun epileptik nöbet geçiren hastalarda nöbetlere bağlı sekonder olarak meydana gelen kardiyak iskemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yaptığımız bu tez çalışması ile idiopatik epilepsi tanısı konulmuş köpeklerde kardiyak fonksiyon bozukluğu olup olmadığı, bununla beraber disfonksiyon olması durumunda hastalığın yönetimine katkı sağlamak ve SUDEP metabolizmasının anlaşılmasına katkı sağlayarak ani kalp durmasına bağlı ölümlerin önüne geçmek amaçlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;

-MCH değerinin idiopatik epilepsi teşhisi konulan erkek köpeklerde dişilere oranla daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiki olarak önem taşıdığı ($P<0.01$) tespit edildi. MCHC değerinin ise yine dişilere oranla erkeklerde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiki olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Bu durumun epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğimize başvurarak idiopatik epilepsi teşhisi konulan hastaların ağırlıklı olarak erkek olması ve androjen hormonunun eritropoezis üzerine uyarıcı etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

-İdiopatik epilepsili köpeklerde ortalama CK-MB, Troponin-I, Troponin-T konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir. Bu yüksekliğin nöbetlere bağlı sekonder olarak meydana gelen kardiyak disfonksiyon ve miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu kanısındayız.

-İdiopatik epilepsili köpeklerde cinsiyet ve troponin konsantrasyonu arasında istatistiki bir önem belirlenememiştir.

-İdiopatik epilepsili köpeklerde cinsiyetin ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi bulunamamıştır.

-Hem kısırlaştırılmış hem de kısırlaştırılmamış köpeklerde ortalama CK-MB konsantrasyonunun referans değerlere kıyasla artmış olduğu belirlendi. İdiopatik epilepsili köpeklerde CK-MB konsantrasyonunundaki bu değişimin kısırlaştırma faktöründen bağımsız olduğu düşünülmektedir.

-LVPWd değerinin kısırlaştırılmış olan köpeklerde kısırlaştırılmamış olanlara kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun istatistiki olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Sol ventrikül fonksiyonlarında meydana gelen bu bozulmanın miyokardiyal hasara bağlı olarak oluştuğu ve epileptik nöbet şikayeti ile polikliniğe başvurarak idiopatik epilepsi teşhisi konulan köpeklerin ağırlıklı olarak kısırlaştırılmış köpekler olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

-İdiopatik epilepsili köpeklerde cinsiyet ve elektrokardiyografik parametreler arasında istatistiki bir önem belirlenememiştir.

-Elektrokardiyografik değerlendirmede idiopatik epilepsili köpeklerde P süresinin uzaması, QT süresinin kısalması gibi elektriksel kardiyak anormallikler meydana gelmektedir. Bu anormalliklerin anormal kortikal otonomik üretimin bir sonucu olarak kardiyak pacemaker hücrelerinin etkilenmesine bağlı olarak oluştuğu ve SUDEP metabolizması ile ilişkili olarak ventriküler hızdaki artış ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

-QRS süresinin kısırlaştırılmış köpeklerde kısırlaştırılmamışlara kıyasla artmış olduğu ve bu artışın istatistiki olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. QRS süresindeki bu uzamanın, idiopatik epilepsi teşhisi konulmuş hastaların ağırlıklı olarak kısırlaştırılmış olması ve nöbetlere bağlı oluşan miyokardiyal fibrozis sonucu ventriküllerin depolarizasyon periyodunu değiştirmesi ile ilişkili olduğu kanısındayız.

-İdiopatik epilepsili köpeklerde ST segmentinde depresyon meydana gelmektedir. Bu durumun epileptik nöbet geçiren hastalarda nöbetlere bağlı sekonder olarak meydana gelen kardiyak iskemi ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Yapmış olduğumuz bu çalışma idiopatik epilepsili köpeklerde nöbetlere bağlı sekonder olarak kardiyak hasar meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma ile kardiyak hasarı belirlemek ve hastalığın doğru bir şekilde yönetilmesi amacıyla epileptik nöbet şikayeti olan hastaların kardiyak enzim, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi bulgularının mutlaka değerlendirilmesi gerektiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bu verilerin ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutarak SUDEP metabolizmasının anlaşılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Ackermann, A. L., Frank, L. A., McEntee, M. F., May, E. R., 2015, Erythema multiforme associated with zonisamide in a dog, *Veterinary Dermatology*, 26(5), 391–e89.

Adusumalli, V. E., Gilchrist, J. R., Wichmann, J. K., Kucharczyk, N., Sofia, R. D., 1992, Pharmacokinetics of felbamate in pediatric and adult beagle dogs, *Epilepsia*, 33(5), 955–960.

Alehan, F., Erol, I., Cemil, T., Bayraktar, N., Ogüs, E., Tokel, K., 2009, Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction, *Epilepsia*, Apr;50 (4):755-760.

Alilovic, I., Rukavına, D., Ajanovic, A., Crnkic, C., Ohran, H., Zahirovic, A., 2022, Breed, age, and sex-related variations in hematological and some biochemicalparameters in the Tornjak dog. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 46(2), 192-200.

Arrol, L., Penderis, J., Garosi, L., Cripps, P., Gutierrez-Quintana, R., Goncalves, R., 2012, Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs, *Veterinary Record*, *170*, 335.

Atmaca, N., 2009, *Kangal Köpeklerinde Bazı Elektrokardiyografik Parametreler*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Programı. Ankara.

Awwad, Z. M., El-Ganainy, S. O., ElMallah, A. I., Khattab, M. M., El-Khatib, A. S., 2019, Telmisartan and captopril ameliorate pregabalin-induced heart failure in rats, *Toxicology*, 428, 152310.

Baisan, R. A., De Rosa, A., Di Loria, A., Vulpe, V., Piantedosi, D., 2016, Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat–a review, *Human and Veterinary Medicine*, 8(1), 50-58.

Baron Toaldo, M., Poser, H., Menciotti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M. ve ark., 2016, Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 697–705.

Bediar, H. M., Azouz, H. G., El-Bordeni, M. M., Elsakka, E. E., El-Din, M. A. N., 2016, Study of Brain-Type Natriuretic Peptide in Children with Epileptic Seizures, *Journal of Pediatric Epilepsy*, 5(01), 018-025.

Berendt, M., Gram, L., 1999, Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Jan-Feb;13(1):14-20.

Berendt, M., Høgenhaven, H., Flagstad, A., Dam, M., 1999, Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings, *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(5), 276–283.

Berendt, M., Gredal, H., Alving, J., 2004, Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology, *Epilepsy Research, 61*(1-3), 167–173.

Berendt, M., Gullov, C.H., Christensen, S.L., Gudmundsdottir, H., Gredal, H., Fredholm, M. ve ark., 2008, Prevalence and characteristics of epilepsy in the belgian shepherd variants groenendael and tervueren born in denmark 1995-2004, *Acta Veterinaria Scandinavica.* 50: 51.

Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F.M., De Risio, L. ve ark., 2015, International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals, BMC Veterinary Research, 11, 182.

Berns, G. S., Spivak, M., Nemanic, S., Northrup, N., 2018, Clinical Findings in Dogs Trained for Awake-MRI, *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 209.

Beyreuther, B. K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U., Stöhr, T., 2007, Lacosamide: a review of preclinical properties, *CNS Drug Reviews*, 13(1), 21–42.

Bhatti, S. F., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V. M., Tipold, A. ve ark., 2015, International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe, *BMC Veterinary Research*, 11, 176.

Bielfelt, S.W., Redman, H.C., McClellan, R.O., 1971, Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony, *American Journal of Veterinary Research, 32*(12), 2039–2048.

Bilgi, M., Yerdelen, D., Cölkesen, Y., Müderrisoğlu, H., 2013, Evaluation of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging in patients with newly diagnosed and untreated primary generalized epilepsy, *Seizure*, 22(7), 537–541.

Blissitt, K. J., Bonagura, J. D., 1995, Pulsed wave Doppler echocardiography in normal horses, *Equine Veterinary Journal Supplement*, (19), 38–46.

Bodh, D., Hoque, M., Saxena, A. C., 2020, Pulsed wave Doppler echocardiographic evaluation of mitral, tricuspid and aortic valve flows in healthy Indian mongrel dogs, *Indian Journal of Veterinary Surgery*, 41(1), 6-10.

Bolton, G.R., 1975, *Handbook of Canine and Feline Electrocardiography*, Philadelphia: W.B. Saunders Co.

Boon, J.A., 2011, *Veterinary Echocardiography*, 2nd Edition, Wiley-Blackwell.

Boonyapakorn, C., Pinsuwan, T., Chumpuchai, T., Pongkan, W., 2019, Testosterone deprivation increases tendency to obesity but does not affect cardiac function in dogs, *Veterinary Integrative Sciences*, 17(3), 245–254.

Boothe, D. M., Dewey, C., Carpenter, D. M., 2012, Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(9), 1073–1083.

Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R., Haggstrom, J., 2007, Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21:61-67.

Brauer, C., Jambroszyk, M., Tipold, A., 2011, Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases, *Veterinary Journal* (London, England: 1997), 187(2), 272–275.

Brocal, J., Lowrie, M., Wamsley, G., Cauduro, A., Mandigers, P., Gutierrez-Quintana, R. ve ark., 2020, Epileptic seizures triggered by eating in dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1231-1238.

Casale, P. N., Devereux, R. B., Alonso, D. R., Campo, E., Kligfield, P., 1987, Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings, *Circulation*, 75(3), 565–572.

Cavalcanti, G. D. O., Muzzi, R. A. L., Araújo, R. B., Cherem, M., 2007, Avaliação ecodopplercardiográfica da função diastólica em cães da raça Boxer, *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 59, 1169-1176.

Charalambous, M., Bhatti, S., Van Ham, L., Platt, S., Jeffery, N. D., Tipold, A. ve ark., 2017, Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1149–1158.

Chen, C. Y., Chiang, B. N., Macfarlane, P. W., 1989, Normal limits of the electrocardiogram in a Chinese population. *Journal of Electrocardiology*, 22(1), 1–15.

Chesson, A. L., Kasarskis, E. J., Small, V. W., 1983, Postictal elevation of serum creatine kinase level. *Archives of Neurology*, 40(5), 315–317.

Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Concordet, D., Tissier, R., Lamour, T., Ginesta, J. ve ark., 2005, Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, 66(6), 953-961.

Chung, J. Y., Hwang, C. Y., Chae, J. S., Ahn, J. O., Kim, T. H., Seo, K. W. ve ark., 2012, Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs, *New Zealand Veterinary Journal*, 60(6), 357–359.

Coelho, A. M., Maddox, T. W., Sanchez-Masian, D., Gonçalves, R., 2019, Diagnostic value of cerebrospinal fluid analysis in a population of dogs with suspected idiopathic epilepsy, *The Veterinary Record*, 185(17), 539.

Cornell, C.G., Kittleson, M.D., Della Torre, P.K., 2004, Allometric scaling of M- mode cardiac measurements in normal adult dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18:311-21.

Croft, P.G., 1965, Fits in dogs: a survey of 260 cases, *Veterinary Record*, *77*, 438-445.

De Lima, G.V., Ferreira, F., 2017, N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Veterinary World*, 10(9), 1072–1082.

De Risio, L., Platt, S., 2014, *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management*. Wallingford, Oxfordshire: CABI, 42-501.

De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A. ve ark., 2015, International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs, *BMC Veterinary Research*, *11*, 148.

Deschain, T., Fabricius, J., Berendt, M., Fredholm, M., Karlskov-Mortensen, P., 2021, The first genome-wide association study concerning idiopathic epilepsy in Petit Basset Griffon Vendeen, *Animal Genetics*, 52(5), 762-766.

Dewey, C. W., 2006, Anticonvulsant therapy in dogs and cats, *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*, 36(5), 1107–1127.

Dewey, C.W., Da Costa, R.C.(Ed.)., 2015, *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. (3nd ed.). Hoboken, United States: John Wiley and Sons Ltd., 78-253.

Diana, M., Armasu, M., Zbangu, A., Solcan, G., Musteata, M., 2013, Electrocardiographic changes induced by different neuropathies in dogs. Conference: 26th Annual Symposium of the ESVN-ECVN.

Disatian, S., Bright, J. M., Boon, J., 2008, Association of age and heart rate with pulsed-wave Doppler measurements in healthy, nonsedated cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 351–356.

Doege, C., Luedde, M., Kostev, K., 2021, Epilepsy is associated with an increased incidence of heart failure diagnoses. *Epilepsy & Behavior*, 125, 108393.

Drobatz, K. J., 2009, Measures of accuracy and performance of diagnostic tests. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 11 Suppl 1, S33–S40.

Dutton, E., Dukes-McEwan, J., Cripps, P.J., 2017, Serum cardiac troponin I in canine syncope and seizures. *Journal of Veterinary Cardiology*, Feb;19(1):1-13.

Dutton, E., Carmichael, N., Michal, U., Cripps, P. J., Boswood, A., 2018, Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with generalised seizures. *The Journal of Small Animal Practice*, 59(3), 167–173.

Engel, O., Müller, H. W., Klee, R., Francke, B., Mills, D. S., 2019, Effectiveness of imepitoin for the control of anxiety and fear associated with noise phobia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2675–2684.

Engelborghs, S., D'Hooge, R., De Deyn, P.P., 2000, Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*, *100*(4), 201–213.

Erath, J.R., Neßler, J.N., Riese, F., Huenerfauth, E., Rohn, K., Tipold, A., 2020, Behavioral Changes Under Levetiracetam Treatment in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 7:160.

Estey, C. M., Dewey, C. W., Rishniw, M., Lin, D. M., Bouma, J., Sackman, J. ve ark., 2017, A subset of dogs with presumptive idiopathic epilepsy show hippocampal asymmetry: a volumetric comparison with non-epileptic dogs using MRI. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 183.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Côté, E. (Ed.)., 2017, *Textbook of Veterinary Internal Medicine (8th edition)*. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. 1119-1145.

Faria, M. T., Rego, R., Rocha, H., Sá, F., Farinha, R., Oliveira, A. ve ark., 2020, cTnI, BNP and CRP profiling after seizures in patients with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 80, 100–108.

Fawaz, A., Nasreddine, W., Makke, Y., Atweh, S., Wazne, J., Arabi, M. ve ark., 2014, Association of cardiovascular risk factors and troponin elevation after generalized tonic-clonic seizures. *Seizure*, 23(2), 146–150.

Fialho, G. L., Pagani, A. G., Wolf, P., Walz, R., Lin, K., 2018, Echocardiographic risk markers of sudden death in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 140, 192–197.

Fialho, G. L., Wolf, P., Walz, R., Lin, K., 2019, Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology?, *Seizure*, 71, 105–109.

Ficker, D.M., So, E.L., Shen, W.K., Annegers, J.F., O'Brien, P.C., Cascino, G.D. ve ark., 1998, Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy, *Neurology.* 51(5):1270–1274.

Finnegan, S.L., Volk, H.A., Asher, L., Daley, M., Packer, R.M.A., 2020, Investigating the potential for seizure prediction in dogs with idiopathic epilepsy: owner-reported prodromal changes and seizure triggers, *Veterinary Record, 187*, 152.

Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. ve ark., 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.

Fonfara, S., Loureiro, J., Swift, S., James, R., Cripps, P., Dukes-McEwan, J., 2010, Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs, *Veterinary Journal* (London, England : 1997), 184(3), 334–339.

Forsgård, J. A., Metsähonkala, L., Kiviranta, A. M., Cizinauskas, S., Junnila, J. J., Laitinen-Vapaavuori, O. ve ark., 2019, Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 701-707.

Fredsø, N., Sabers, A., Toft, N., Møller, A., Berendt, M., 2016, A single-blinded phenobarbital-controlled trial of levetiracetam as mono-therapy in dogs with newly diagnosed epilepsy, *Veterinary Journal* (London, England : 1997), 208, 44–49.

Freeman, P.M., Ives E., 2020, *A Practical Approach to Neurology for the Small Animal Practitioner*, John Wiley & Sons., 26-49.

Garncarz, M., Parzeniecka-Jaworska, M., Czopowicz, M., 2019, The influence of age, gender and weight on transthoracic echocardiographic evaluation of transmitral and left ventricular outflow tract diastolic parametersin healthy dogs, *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 22(1), 43–49.

Gaskill, C.L., Burton, S.A., Gelens, H.C., Ihle, S.L., Miller, J.B., Shaw, D.H. ve ark., 2000, Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(4), 243–249.

Gaspard N., 2019, Heartbreakers-Cardiac Stress After Uncomplicated Generalized Convulsive Seizures, *Epilepsy Currents*, 19(4), 246–248.

Gavazza, A., Fruganti, A., Turinelli, V., Marchegiani, A., Spaterna, A., Tesei, B., ve ark., 2020, Canine Traditional Laboratory Tests and Cardiac Biomarkers. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 320.

Ghandi, Y., Sharitmadari, F., Habibi, D., Sadrnia, S., 2021, Evaluation of cardiac troponin level following generalized tonic-clonic seizure in children; cross-sectional study, *Shiraz E-Medical Journal*, 22(7).

Gilbert, S. E., Cardy, T. J., Bertram, S., Taylor-Brown, F., 2021, Diagnostic utility of cerebrospinal fluid analysis in dogs with suspected idiopathic epilepsy, *Australian Veterinary Journal*, 99(1-2), 1–5.

Gioeni, D., Di Cesare, F., D'Urso, E. S., Rabbogliatti, V., Ravasio, G., 2020, Ketamine-dexmedetomidine combination and controlled mild hypothermia for the treatment of long-lasting and super-refractory status epilepticus in 3 dogs suffering from idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 30(4), 455–460.

Govendir, M., Perkins, M., Malik, R., 2005, Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent, *Australian Veterinary Journal*, 83(10), 602–608.

Greenland, P., Xie, X., Liu, K., Colangelo, L., Liao, Y., Daviglus, M. L. ve ark., 2003, Impact of minor electrocardiographic ST-segment and/or T-wave abnormalities on cardiovascular mortality during long-term follow-up, *The American Journal of Cardiology*, 91(9), 1068–1074.

Gulløv, C.H., Toft, N., Berendt, M., 2012, A longitudinal study of survival in Belgian Shepherds with genetic epilepsy, *Journal of Veterinary Internal Medicine, 26*(5), 1115–1120.

Hajsadeghi, S., Afsharian, S., Fereshtehnejad, S. M., Keramati, M. R., Mollahoseini, R., 2009, Serum levels of cardiac troponin I in patients with uncomplicated epileptic seizure, *Archives of Medical Research*, 40(1), 24–28.

Hall, R., Labruyere, J., Volk, H., Cardy, T. J., 2020, Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures, *The Veterinary Record*, vetrec-2019-105647.

Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Wada, M., Kuwabara, T. ve ark., 2016, Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan, *BMC Veterinary Research*, *12*(1), 248.

Hanton, G., Rabemampianina, Y., 2006, The electrocardiogram of the Beagle dog: reference values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate, *Laboratory Animals*, 40(2), 123–136.

Hashimoto, M., Nakajima, M., Kuroda, R., Yamaguchi, R., Maeda, H., Nagai, H. ve ark., 2014, Sudden unexpected death in a patient with epilepsy presenting with high N-terminal probrain natriuretic peptide level, cardiac lesions, and pulmonary edema, *International Journal of Cardiology*, 172(2), e265-e267.

Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K. H., Berendt, M., Egenvall, A., 2014, A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis, *Veterinary Journal* (London, England: 1997), 202(3), 471–476.

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

Holliday, T.A., 1980, Seizure disorders, *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 10, 3–29.

Hori, Y., Ohshima, N., Chikazawa, S., Kanai, K., Hoshi, F., Itoh, N. ve ark., 2012, Myocardial injury-related changes in plasma NT-proBNP and ANP concentrations in a canine model of ischemic myocardial injury, *Veterinary Journal* (London, England : 1997), 191(1), 46–51.

Huenerfauth, E., Nessler, J., Erath, J., Tipold, A., 2021, Probable Sudden Unexpected Death in Dogs With Epilepsy (pSUDED), *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 600307.

Hughes, J.R., 2009, A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk, *Epilepsy & Behavior*, 14(2):280–287.

Hulhoven, R., Rosillon, D., Bridson, W.E., Meeus, M.A., Salas, E., Stockis, A., 2008, Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study, *Clinical Therapeutics*, 30(2), 260–270.

Hülsmeyer, V. I., Fischer, A., Mandigers, P. J., DeRisio, L., Berendt, M., Rusbridge, C. ve ark., 2015, International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs, *BMC Veterinary Research*, 11, 175.

Iasemidis, L.D., 2003, Epileptic seizure prediction and control, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *50*(5), 549–558.

Ibrahim, A., Soliman, W. M., Mesbah, B., Salem, A. S., 2021, Left ventricular dysfunction and cardiac autonomic imbalance in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 176, 106709.

Insal, B., Pişkin, I., 2020, Determination of some coagulation parameters according to age and sex in Sivas Kangal dogs, *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: Vol. 44: No. 2, Article 6.

Jaggy, A., Bernardini, M., 1998, Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings, *Journal of Small Animal Practice*, Jan;39(1):23-29.

Jansen, K., Lagae, L., 2010, Cardiac changes in epilepsy, *Seizure*, Oct;19 (8):455-460.

Jayanthy, C., Kavitha, S., Thirunavukkarasu, P., Vijayarani, K., Arunprasad, A., Balan, C., 2020, Age, breed and sex prevalence of epilepsy in dogs: A study in 148 dogs, *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8(5): 920-923

Johnston, S.C., Horn, J.K., Valente, J., Simon, R.P., 1995, The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Annals of Neurology* 37:531-537

Jull, P., De Risio, L., Horton, C., Volk, H.A., 2011, Effect of prolonged status epilepticus as a result of intoxication on epileptogenesis in a UK canine population, *Veterinary Record 169*, 361.

Kantrowitz, L.B., Peterson, M.E., Trepanier, L.A., Melián, C., Nichols, R., 1999, Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(12), 1804–1808.

Kayar, A., Uysal, A., 2004, Determination of cardiac reference parameters using M-mode and two-dimensional echocardiographic techniques in adult Karabash dog, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 28:39-46

Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D. G., Volk, H. A., Church, D. B., Brodbelt, D. C., 2013, Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK, *The Veterinary Record*, 172(13), 338.

Kibar, M., 2017, *Veteriner Ekokardiyografi*, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 12-20.

Kim, J., Song, R., Lee, D., Lee, H., Park, J., Park, C., 2012, Changes of serum cardiac troponin I con-centration in 13 dogs with intracranial disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* American College of Veterinary Internal Medicine Research abstract C-29.

Kimenai, D. M., Shah, A., McAllister, D. A., Lee, K. K., Tsanas, A., Meex, S., ve ark., 2021, Sex Differences in Cardiac Troponin I and T and the Prediction of Cardiovascular Events in the General Population. *Clinical Chemistry*, 67(10), 1351–1360.

Kirberger, R. M., van den Berg, J. S., 1993, Pulsed wave Doppler echocardiographic evaluation of intracardiac blood flow in normal sheep. *Research in Veterinary Science*, 55(2), 189–194.

Kirberger, R.M., Van Den Berg, P.B. Darazs, B., 1992, Doppler echocardiography in the normal dog: Part I.Velocity findings and flow patterns, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 33: 370- 379.

Kiviranta, A. M., Laitinen-Vapaavuori, O., Hielm-Björkman, A., Jokinen, T., 2013, Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy, *The Journal of Small Animal Practice*, 54(10), 512–520.

Knowles, K., 1998, Idiopathic epilepsy, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(3), 144–151.

Kobal, P., Petric, A. D., 2007, Echocardiographic diastolic indices of left ventricle in normal Doberman Pinschers and Retrievers, *Slovenian Veterinary Research*, 44: 31-40.

Koşar, P. N., 2020, Manyetik Rezonans Görüntülemede Temel Sekanslar, Trd Sem 2020; 8: 169-184

Lamberts, R.J., Blom, M.T, Novy, J., Belluzzo, M., Seldenrijk, A., Penninx, B.W. ve ark., 2015, Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Mar; 86(3): 309–313.

Langhorn, R., Willesen, J. L., 2016, Cardiac Troponins in Dogs and Cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 36–50.

Lathers, C.M., Schraeder P.L., 1982, Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylenetetrazol-induced epileptogenic activity, *Epilepsia*, Dec;23(6):633-47.

Lombard, C.W., 1984, Normal values of canine M mode echocardiogram, *American Journal of Veterinary Research*, 45: 2015-2018.

Lorenz, M.D., Kornegay, J.N., 2004, *Handbook of Veterinary Neurology*. (4th ed.). W.B. Saunders Co. 323-325.

Manca, C., Dei Cas, L., Bernardini, B., Barilli, A. L., Tsialtas, D., Vasini, P. ve ark., 1984, Comparative evaluation of exercise ST response in healthy males and females. A computer study, *Cardiology*, 71(6), 341–347.

Mameli, O., Caria, M. A., Pintus, A., Padua, G., Mameli, S., 2006, Sudden death in epilepsy: an experimental animal model, *Seizure*, *15*(5), 275–287.

Martin, M., 2015, *Small Animal ECGs: An Introductory Guide*, 3rd ed., Wiley-Blackwell.

Matz, O., Zdebik, C., Zechbauer, S., Bündgens, L., Litmathe, J., Willmes, K. ve ark., 2016, Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness, *Seizure*, 40, 71–75.

Mazzola, L., Rheims, S., 2021, Ictal and Interictal Cardiac Manifestations in Epilepsy. A Review of Their Relation With an Altered Central Control of Autonomic Functions and With the Risk of SUDEP, *Frontiers in Neurology*, 12, 642645.

McNamara J.O., 1994, Cellular and molecular basis of epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 14(6), 3413-3425.

Monteiro, R., Adams, V., Keys, D., Platt, S. R., 2012, Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus, *The Journal of Small Animal Practice*, 53(9), 526–530.

Musteata, M., Mocanu, D., Stanciu, G. D., Armasu, M., Solcan, G., 2017, Interictal cardiac autonomic nervous system disturbances in dogs with idiopathic epilepsy, *Veterinary Journal (London, England: 1997), 228*, 41–45.

Muzzi, R. A., de Araújo, R. B., Muzzi, L. A., Pena, J. L., Silva, E. F., 2003, Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs, *Journal of Veterinary Cardiology : The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 5(2), 33–38.

Naggar, I., Lazar, J., Kamran, H., Orman, R., Stewart, M., 2014, Relation of autonomic and cardiac abnormalities to ventricular fibrillation in a rat model of epilepsy, *Epilepsy Research*, *108*(1), 44–56.

Navarro-Cubas, J., Bell, R., Wotton, P.R., Gutierrez-Quintana, R., McLauchlan, G., 2011, Steroid-responsive meningitis-arteritis with spontaneous echocardiographic contrast and elevated cardiac troponin I in a dog. *The Veterinary Record*, 169, 527.

Nass, R. D., Sassen, R., Elger, C. E., Surges, R., 2017, The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures, *Seizure*, 47, 51-65.

Nei, M., 2009, Cardiac effects of seizures, *Epilepsy Currents*, 9(4): 91–95.

Neligan, A., Bell, G., Johnson, A., Goodridge, D.M., Shorvon, S.D., Sander, J.W., 2011, The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy, *Brain*, 134:388–395.

Nelson, O. L., 2003, *Small Animal Cardiology*, 1st Edition, Butterworth-Heinemann. 45.

Neufeld, G., Lazar, J.M., Chari, G., Kamran, H., Akajagbor, E., Salciccioli, L. ve ark., 2009, Cardiac repolarisation indices in epilepsy patients, *Cardiology*, 114, 255–260.

Niebauer, M., Gruenthal, M., 1999, Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus, *Brain Research*, 837(1-2), 263–269.

Oberbauer, A. M., Belanger, J. M., Famula, T. R., 2019, A Review of the Impact of Neuter Status on Expression of Inherited Conditions in Dogs, *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 397.

Oliver Jr., J.E., Hoerlein, B.F., 1965, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 146, 1126–1133.

Ontiveros, E. S., Fousse, S. L., Crofton, A. E., Hodge, T. E., Gunther-Harrington, C. T., Visser, L. C. ve ark., 2019, Congenital Cardiac Outflow Tract Abnormalities in Dogs: Prevalence and Pattern of Inheritance From 2008 to 2017, *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 52.

Oyama, M. A., Sisson, D. D., 2004, Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 831–839.

Oyama, M. A., 2015, Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice, *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3), 555–566.

Packer, R. M., Nye, G., Porter, S. E., Volk, H. A., 2015, Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic, *BMC Veterinary Research*, 11, 25.

Pákozdy, Á., Leschnik, M., Tichy, A., Thalhammer, J., 2008, Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures, *Acta Veterinaria Hungarica*, *56*(4), 471-483.

Pellegrino, F. C., Sica, R. E., 2004, Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs, *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(2), 477–487.

Penderis, J., 2014, Pathophysiology of epileptic seizures, *In Practice*, 36:3-9.

Pennick, D., d'Anjou, M. A., 2008, *Küçük Hayvan Ultrasonografi Atlası*, Medipres Yayıncılık., 163.

Pivetta, M., De Risio, L., Newton, R., Dennis, R., 2013, Prevalence of lateral ventricle asymmetry in brain MRI studies of neurologically normal dogs and dogs with idiopathic epilepsy, *Veterinary Radiology & Ultrasound : The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 54(5), 516–521.

Platt, S., Olby, N. (Ed.)., 2013, *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4th ed., BSAVA., 118-405.

Podell M., 2013, Antiepileptic drug therapy and monitoring, *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 59–66.

Podell, M., Fenner, W. R., Powers, J. D., 1995, Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population, *Journal of the American Veterinary Medical Association, 206*, 1721–1728.

Podell, M., Hadjiconstantinou, M., 1997, Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid and glutamate values in dogs with epilepsy, *American Journal of Veterinary Research*, *58*(5), 451–456.

Pollick, C., Hale, S. L., Kloner, R. A., 1995, Echocardiographic and cardiac Doppler assessment of mice, *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 8(5 Pt 1), 602–610.

Powell, K. L., Jones, N. C., Kennard, J. T., Ng, C., Urmaliya, V., Lau, S. ve ark., 2014, HCN channelopathy and cardiac electrophysiologic dysfunction in genetic and acquired rat epilepsy models, *Epilepsia*, 55(4), 609–620.

Powell, K. L., Liu, Z., Curl, C. L., Raaijmakers, A., Sharma, P., Braine, E. L. ve ark., 2021, Altered cardiac structure and function is related to seizure frequency in a rat model of chronic acquired temporal lobe epilepsy, *Neurobiology of Disease*, 159, 105505.

Ramadan, M.M., El-Shahat, N., A Omar, A., Gomaa, M., Belal, T., A Sakr, S. ve ark., 2013, Interictal electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with generalized tonic-clonic seizures, *International Heart Journal*, 54(3):171-175.

Rauchenzauner, M., Haberlandt, E., Foerster, S., Ulmer, H., Laimer, M., Ebenbichler, C. F. ve ark., 2007, Brain-type natriuretic peptide secretion following febrile and afebrile seizures - a new marker in childhood epilepsy?, *Epilepsia*, 48(1), 101–106.

Remppis, A., Ehlermann, P., Giannitsis, E., Greten, T., Most, P., Müller-Bardorff, M. Ve ark., 2000, Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study, *Cardiology*, 93(4), 249–253.

Rishniw, M., Erb, H. N., 2000, Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(4), 429–435.

Ruehlmann, D., Podell, M., March, P., 2001, Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs, *The Journal of Small Animal Practice*, 42(8), 403–408.

Rusbridge, C., Long, S., Jovanovik, J., Milne, M., Berendt, M., Bhatti, S. F. ve ark., 2015, International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol, *BMC Veterinary Research*, 11, 194.

Saito, M., Muñana, K. R., Sharp, N. J., Olby, N. J., 2001, Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(5), 618-623.

Salazar, V., Dewey, C. W., Schwark, W., Badgley, B. L., Gleed, R. D., Horne, W. ve ark., 2009, Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(6), 574–580.

Sanders, S., 2015, *Seizures in Dogs and Cats*, Hoboken, United States: John Wiley and Sons Ltd., 15-54.

Schomer, A. C., Nearing, B. D., Schachter, S. C., Verrier, R. L., 2014, Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy, *Epilepsia*, 55(12), 1996–2002.

Schwartz-Porsche, D., 1994, Seizures. In: Braund, K.G. (Ed.), *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*, Elsevier Health Sciences, pp. 234–251.

Scott-Moncrieff, J. C., Hawkins, E. C., Cook Jr, J. R., 1990, Canine muscle disorders, *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12(1), 31-39.

Seppälä, E.H., Koskinen, L.L., Gulløv, C.H., Jokinen, P., Bergamasco, L., Körberg, I.B. ve ark. ,2012, Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs, *PLoS One*, 7(3):e33549.

Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Carlos Sampedrano, C., Gouni, V., Nicolle, A. P. ve ark., 2006, Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1772–1778.

Sevcencu, C., Struijk, J.J., 2010, Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy, *Epilepsia*, May;51 (5): 725-737.

Shihab, N., Bowen, J., Volk, H. A., 2011, Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy, *Epilepsy & Behavior: E&B*, 21(2), 160–167.

Shmuely, S., van der Lende, M., Lamberts, R. J., Sander, J. W., Thijs, R. D., 2017, The heart of epilepsy: Current views and future concepts, *Seizure*, 44, 176–183.

Sieweke, N., Allendörfer, J., Franzen, W., Feustel, A., Reichenberger, F., Pabst, W. ve ark.., 2012, Cardiac Troponin I elevation after epileptic seizure, *BMC Neurology*, 12, 58.

Simonson, E., Bluckburn, H., Puchner, T.C., Eisenberg, P., Ribeiro, F., Meja, M., 1960, Sex difference in the electrocardiogram, *Circulation*, 23, 598–601.

Siniscalchi, A., Scaglione, F., Sanzaro, E., Iemolo, F., Albertini, G., Quirino, G. ve ark., 2014, Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure, *Clinical Drug Investigation*, 34(12), 879–886.

Snyder, K., Saunders, A. B., Levine, J. M., Clubb, F. J., 2010, Arrhythmias and elevated troponin I in a dog with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46, 61-65.

Stabile, F., van Dijk, J., Barnett, C. R., De Risio, L., 2019, Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy, *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, 249, 53–57.

Stein, P. D., Sabbah, H. N., Albert, D. E., Snyder, J. E., 1987, Continuous-wave Doppler for the noninvasive evaluation of aortic blood velocity and rate of change of velocity: evaluation in dogs, *Medical Instrumentation*, 21(3), 177–182.

Stöllberger, C., Finsterer, J., 2004, Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP), *Epilepsy Research*, 59(1), 51-60.

Straub, J., Forbes, N. A., Thielebein, J., Krautwald-Junghanns, M. E., 2003, Pulsed-wave Doppler echocardiography in birds of prey, *The Veterinary Record*, 153(24), 742–746.

Strohm, L. E., Visser, L. C., Chapel, E. H., Drost, W. T., Bonagura, J. D., 2018, Two-dimensional, long-axis echocardiographic ratios for assessment of left atrial and ventricular size in dogs, *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 20(5), 330–342.

Strzelczyk, A., Adjei, P., Scott, C. A., Bauer, S., Rosenow, F., Walker, M. C. ve ark., 2011, Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures, *Epilepsia*, 52(11), 2112–2117.

Suna, N., Suna, I., Gutmane, E., Kande, L., Karelis, G., Viksna, L. ve ark., 2021, Electrocardiographic Abnormalities and Mortality in Epilepsy Patients, *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 504.

Szabó, C. Á., Akopian, M., González, D. A., de la Garza, M. A., Carless, M. A., 2019, Cardiac biomarkers associated with epilepsy in a captive baboon pedigree, *Epilepsia*, 60(11), e110–e114.

Şahan, Y.Ö., Özyürek, A.R., 2015, Epilepsi ve Antiepileptik İlaç Kullanımı, *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler*, 11 (2): 116-118.

Tavares, J. G., Vasques, E. R., Arida, R. M., Cavalheiro, E. A., Cabral, F. R., Torres, L. B. ve ark., 2015, Epilepsy-induced electrocardiographic alterations following cardiac ischemia and reperfusion in rats, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 48(2), 140–145.

Teh, H. S., Tan, H. J., Loo, C. Y., Raymond, A. A., 2007, Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms, *Medical Journal of Malaysia*, 62(2), 104.

Thomas, W.B., 2010, Idiopathic epilepsy in dogs and cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Jan;40(1):161-79.

Tigaran, S., Molgaard, H., McClelland, R., Dam, M., Jaffe, A. S., 2003, Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients, *Neurology*, 60(3), 492–495.

Tilley, L.P., 1992, *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography: Interpretation and Treatment*, 3rd ed, Lea& Febiger.

Tipold, A., Keefe, T. J., Löscher, W., Rundfeldt, C., de Vries, F., 2015, Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), 160–168.

Turgut, K., 2000, *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş., 185-188.

Turgut, K., 2017, *Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 152-161.

Van Meervenne, S. A., Volk, H. A., Matiasek, K., Van Ham, L. M., 2014, The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans, *The Veterinary Journal*, 201(1), 15-20.

Van Meervenne, S. A., Volk, H. A., Van Ham, L. M., 2015, Association between estrus and onset of seizures in dogs with idiopathic epilepsy, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(1), 251–253.

Van Meervenne, S., Volk, H. A., Verhoeven, P. S., Van Ham, L., O'Neill, D. G., 2019, Associations between neutering and idiopathic epilepsy in Labrador retrievers and Border

collies under primary veterinary care in the UK, *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 252, 105354.

von Klopmann, T., Rambeck, B., Tipold, A., 2007, Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs, *The Journal of Small Animal Practice*, 48(3), 134–138.

von Kurnatowski, J., 2007, *Klinische und genetische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern*, Doctoral dissertation, Hannover: Tierärztliche Hochschule.

von Rosenstiel P., 2007, Brivaracetam (UCB 34714), *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(1), 84–87.

Voros, K., Hetyey, C., Reiczegel, J., Czirok, G.N., 2009, M-mode and two dimensional echocardiographic reference values for three Hungarian dog breeds, *Acta Veterinaria Hungarica*, 57:217-227.

Vuu, I., Coles, L. D., Maglalang, P., Leppik, I. E., Worrell, G., Crepeau, D. ve ark., 2016, Intravenous Topiramate: Pharmacokinetics in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy, *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 107.

Wess, G., Keller, L. J., Klausnitzer, M., Killich, M., Hartmann, K., 2011, Comparison of longitudinal myocardial tissue velocity, strain, and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking and by color tissue Doppler imaging in healthy dogs, *Journal of Veterinary Cardiology : The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 13(1), 31–43.

Wheless, J. W., Vazquez, B., 2010, Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Currents*, 10(1), 1–6.

Willis, R., Oliveira, P., Mavropoulou, A., 2018, *Guide to Canine and Feline Electrocardiography*, First Edition. John Wiley & Sons Ltd.

Wright, H. M., Chen, A. V., Martinez, S. E., Davies, N. M., 2012, Pharmacokinetics of oral rufinamide in dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(6), 529-533.

Wrzosek, M., 2016, Electroencephalography as a diagnostic technique for canine neurological diseases, *Journal of Veterinary Research*, 60, 181-187.

Wyllie, E., Lueders, H., Pippenger, C., VanLente, F., 1985, Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders, *Archives of Neurology*, 42(2), 123–126.

Yamaguchi, S., Abe, M., Arakaki, T., Arasaki, O., Shimabukuro, M., 2020, Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase for Mid-Term Mortality in Acute Decompensated Heart Failure: A Comparison to Established Biomarkers and Brain Natriuretic Peptide, *Heart, Lung & Circulation*, 29(9), 1318–1327.

Yilmaz, M., Tekten, B. O., 2021, Serum prolactin level and lactate dehydrogenase activity in patients with epileptic and nonepileptic seizures: A cross-sectional study, *Medicine*, 100(38), e27329.

EKLER

HASTA TAKİP FORMU	
Protokol no:	
Hastanın Adı: Irk: Yaş: Cinsiyet:	Hasta sahibinin Adı-soyadı Adres: Telefon:
Anamnez: Travma, hastalık geçmişi: Kullandığı ilaç: Nöbet geçirme sıklığı ve süresi: Nöbet öncesi aura belirtileri: <u>Nöbet sırasında</u> Bilinç kaybı: Konvülziyon: İdrar-dışkı kaçırma: Ağızdan salya akışı: <u>Nöbet sonrası</u> Bilinç kaybı: Geçici körlük: Yorgunluk: Aşı durumu: Dişi Kısırlaştırılmış Erkek Kısırlaştırılmış Kızgınlıkta nöbet sıklığında artış var mı:	

Form 1: Hasta Takip Formu

NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME FORMU					
Duruş ve yürüyüş	N ☐	A ☐	Ön bacak üzerinde sıçrama	N ☐	A ☐
Mental durum	N ☐	A ☐	Arka bacak üzerinde sıçrama	N ☐	A ☐
Nistagmus	V ☐	Y ☐	Propriyosepsiyon	N ☐	A ☐
Ekstansör refleks	N ☐	A ☐	El arabası testi	N ☐	A ☐
Fleksör refleks	N ☐	A ☐	Anal refleks	N ☐	A ☐
Derin ağrı duyumu	N ☐	A ☐	Patellar refleks	N ☐	A ☐
N: Normal A: Anormal V: Var Y: Yok					

Form 2: Nörolojik Değerlendirme Formu

…….…….…….

ONAM BELGESİ

HASTA:

Adı:

Türü:

Irkı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Yukarıda eşkali belirtilen hayvanıma, adı-soyadı ve diploma numarası belirtilen Veteriner Hekim'in önerileri doğrultusunda gerçekleştirilecek olan tüm girişimleri ve bu girişimler sonrasında oluşabilecek komplikasyonlardan doğacak olumsuz tüm sonuçları kabul ediyorum.

VETERİNER HEKİM:	**HASTA SAHİBİ:**
Adı-Soyadı:	**Adı-Soyadı:**
Diploma No:	**Adres:**
Tarih:	**Tel:**
İmza:	**İmza:**

Form 3: Onam Formu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE KARDİYAK ENZİMLER, DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ VE ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

% 10	%9	%3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.ahievranconference.org İnternet Kaynağı	<%1
6	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
7	Bor-Chyuan Su, Chao-Chin Li, Chia-Wen Liu, Jyh-Yih Chen. "A Pilot Safety Assessment for Recombinant Epinephelus lanceolatus Piscidin Yeast Powder as a Drug Food Additive after Subacute and Subchronic Administration to SD Rats", Marine Drugs, 2020	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐ **Kurum izni gerekmektedir.**

☒ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Ezgi KAYA AKSU
(İmza)

ÖZGEÇMİŞ