

## Antiepileptikler ve Yeni Bir Antiepileptik Olan Topiramatin Epilepsi Tedavisindeki Yeri ve Önemi

Füsun AK SONAT \* 

\* Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa - TÜRKİYE

**Makale Kodu (Article Code): KVFD-2009-201**

### Özet

Nöbetler tıbbın bütün alanlarında karşımıza çıkan ve oldukça sık görülen bir durumdur. İnsanların yaklaşık %2'si yaşamları boyunca bir veya daha fazla sayıda nöbet geçirmişlerdir. Kendiliğinden oluşan, tetiklenmeyen ve tekrarlayan nöbetler epilepsinin ana semptomudur. Dünya nüfusunun %1-2'sini etkileyen, oldukça yaygın, nörolojik bir sağlık problemidir. Antiepileptik ilaç uygulaması, epilepsinin genel tedavi yöntemidir. Uygun antiepileptik ilaç seçimi, epilepsinin ve nöbetin tipine, bireysel ilaç karakteristiklerine, farmakokinetiğine, yan etkilerine, doz aralığına ve fiyatına bağlıdır. Antiepileptik ilaçların çoğu (özellikle parsiyal-kısmi nöbetlerde) başlangıç tedavisinde, mevcut tüm antiepileptik ilaçlar ise ek tedavide etkilidir. Topiramatin (TPM), lamotriginin ve valproatın generalize (tüm vücuda yayılmış) nöbetlerde antiepileptik ilaçlar arasında en çok tercih edilenlerdir. Topiramatin, 1990'lı yıllarda üretilen birkaç yeni antiepileptik ilaçtan biridir. TPM'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, çok sayıda etki mekanizmasına sahip olduğu bildirilmektedir. Bunlardan bir tanesi  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazole propionic acid (AMPA) ve kainat reseptörleri yoluyla glutamat aktivitesinin inhibisyonudur. Bu nedenle nöbetleri takiben nöroprotektif ajan olarak değerlendirilir. Farklı reseptörler üzerine etki etmesi nedeniyle epilepsi ve farklı hastalıkların tedavisinde TPM'nin etkisi hala pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Bu makale epilepsi tedavisinde TPM ile ilgili güncel bilgileri içermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Nöbet, Epilepsi, Antiepileptik ilaçlar, Topiramatin

## Antiepileptic Drugs and the Importance of Topiramate which is A New Antiepileptic on Epilepsy Treatment

### Summary

Seizures are common and is a symptom encountered in all branches of medicine. Approximately 2% of people will have had one or more seizures during their life. Epilepsy is any disorder in which spontaneous recurrence of unprovoked seizures is the main symptom. It is a common chronic neurologic disorder and affects 1% to 2% of all people. Antiepileptic drug (AED) therapy is the common treatment for epilepsy. Selection of the appropriate AED depends on type of seizure and epilepsy present, individual drug characteristics, including pharmacokinetics, side effects, dosing interval, and cost. All available AEDs are effective as adjunctive therapy and most are effective as initial monotherapy for partial seizures. Topiramate (TPM), lamotrigine and valproate are the most preferred among antiepileptic drugs in generalized seizures. Topiramate is one of several newer antiepileptic drugs that were introduced in the 1990s. Although the mechanism of action of TPM is not fully understood, it has a number of mechanisms of action including inhibition of glutamate activity via on  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) and kainate receptors. Therefore it is considered as a neuroprotective agent following seizures. Due to its activity on different receptors, the effects of TPM in the treatment of epilepsy and different disorders still have been the subject of many studies. This article is embraced the recent data about TPM in the treatment of epilepsy.

**Keywords:** Seizure, Epilepsy, Antiepileptic drugs, Topiramate

### GİRİŞ

Epilepsi, dünya nüfusunda %1-2 oranında görülen önemli bir sağlık problemidir <sup>1,2</sup>. Patogenezin kısmen anlaşılmasına rağmen nöbetlerin ve epilepsinin hücresel temelleri hala bilinmemektedir. Dolayısıyla

var olan ilaç tedavileri sadece semptomların kontrol altında tutulmasına yönelik olmaktadır <sup>3,4</sup>. Nöbet, merkezi sinir sistemindeki nöron gruplarının senkron ve ritmik deşarjlarına bağlı geçici davranış değişiklik-



İletişim (Correspondence)



+90 224 2941229



fusunak@uludag.edu.tr

lerine verilen isimdir. Nöbetler, normal beyine elektroşok ya da kimyasal konvülzanların uygulanması ile "epileptik olmayan" karakterde ya da bu uyarılar olmadan görüldüğünde "epileptik" karakterde olabilir. Epilepsi ise nöbetlerin periyodik ve tahmin edilemeyen tekrarlanmalarıyla karakterize olan beyin fonksiyonlarındaki bozukluk olarak tanımlanır<sup>3</sup>. Tekrarlayıcı nöbetler şeklinde seyreden bu tabloya fokal ve/veya jeneralize kasılmalar, duyu ve hareket bozuklukları ve bazen bilinç kaybı eşlik eder<sup>5</sup>. Epileptik nöbetler bilinç kaybının bulunduğu tonik (sürekli) klonik (yakın aralıklarla tekrarlayan ani, kesintili) kasılmaları ya da duyu ve düşünce bozuklukları gibi birçok şekilde ortaya çıkabilir. Epilepsi veteriner hekimlikte de önemli bir yer tutar. İnsanların yanı sıra hayvanların da yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Epilepsi en çok kedi ve köpeklerde görülmekle beraber, daha seyrek olarak atlarda ve hatta sığırlarda görülebilmektedir. Ancak kuş, sürüngen ve tavşanlarda şu ana kadar herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Epilepsi tedavisi gören hayvanların daha çok kedi ve köpek olması belki de, hasta sahiplerinin veteriner hekime başvurması sonucu karşılaşılan bir durum olabilir. Günümüzde veteriner sahada özellikle kedi ve köpeklerde epilepsiyle ilişkili olarak bazı sorunlarla karşılaşılmaktadır. En sık karşılaşılan sorunlardan bir tanesi tanıya gidilmesinde ortaya çıkmaktadır. Çünkü epilepsi tanısının konulabilmesinde MR ve EEG çekilmesinin önemi büyüktür. Ancak Türkiye şartlarında bu tetkiklerin yapılabilmesi hem pahalıdır hem de pratik değildir. Pek çok büyük şehirde olanaksızlıklar yüzünden bu cihazlar kliniklerde bulunamamaktadır. Epilepsi tedavisinde en çok tercih edilen antiepileptik ilaç olan fenobarbitalin yeşil reçete ile kullanılıyor olması hasta sahipleri için de önemli bir sıkıntı oluşturmaktadır. Çünkü özel veteriner kliniklerindeki hekimler, bu ilacı kullanmak istediklerinde hastasını herhangi bir kamu kurumuna sevk etmek durumunda kalmaktadır. Sahada karşılaşılabilen bir diğer problem ise antiepileptik ilaçların uzun süre kullanılmasının gerekliliğidir. Bu ilaçlar uzun süre kullanıldığında hasta sahipleri, ilacın oluşturabileceği yan etkilerinden<sup>6-8</sup> korktukları için tedirgin olmaktadır. Epilepsi kronik bir hastalıktır. Tedavi gereği antiepileptik ilaç uzun süre kullanılmakta, tedaviye alınan olumlu cevap doğrultusunda ise ancak dozu azaltılabilmektedir. Epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda nöron hasarı karakteristiktir. Bu yüzden de epilepsi, nörolojik hasara bağlı olarak insanlarda ve hayvanlarda ölüme kadar gidebilen ciddi bir hastalıktır<sup>9</sup>. Antiepileptik ilaçların kullanılarak nöbetlerin durdurulması bu anlamda ciddi önem arz etmektedir.

Antiepileptik ilaçlar, esas olarak merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılır<sup>10</sup> ve epilepsi hastası insanların %60-70'inde etkilidir. Antiepileptik ilaçların nöbetleri nasıl önlediği konusunda çeşitli görüşler vardır. Genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle yüksek frekanslı düzensiz deşarjların yayılmasını bloke ederek nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinliklerini eksitasyon eşliğini yükselterek, refrakter dönemi uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek gösterdikleri düşünülmektedir<sup>10,11</sup>. Çeşitli araştırmacılar antiepileptiklerin bu etkilerin çoğunu beyinde  $\gamma$ -aminobutirikasit (GABA) etkinliğini farklı şekilde arttırmalarına bağlamaktadır<sup>12-15</sup>. Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) ve AMPA/Kainik asit (KA) gibi glutamat reseptörlerinin blokajı ile glutamat ve aspartat gibi epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan aminoasit salınımının inhibisyonu da antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarındandır<sup>12,13,15</sup>. Bazı antikonvülzanlar da etkilerini  $Na^+$  ve  $K^+$  kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek gösterir<sup>10,12,13,15</sup>.

## ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla ilk olarak 1857'de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bugünkü anlamda epilepsi tedavisi 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bugün farklı kimyasal yapılara sahip bileşikler antikonvülzan olarak kullanılmaktadır.

Antiepileptik ilaçlar, 1990'lardan önce keşfedilen 1. generasyon (klasik) ilaçlar, 1990'lardan sonra keşfedilen 2. generasyon (yeni) ilaçlar ve üçüncü olarak ise ciddi yan etkilere sahip olan ve günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılmayan ankonvansiyonel ilaçlar olmak üzere 3 grup altında toplanarak bir sınıflandırma yapılmıştır. Birinci generasyon ilaçlara; karbamazepin, klonezepam, ethosuksimid, fenobarbital, fenitoin, primidon, ikinci generasyon ilaçlara; felbammat, gabapentin, lamotrigin, levetirasetam, okskarbazepin, tiagabin, topirammat, zonisamid, vigabatrin ve üçüncü gruptaki ilaçlara ise; asetazolamid, bromidler, amantadin, mefenitoin, mefenobarbital, trimethadion örnek olarak gösterilebilir. Günümüzde, Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama (Food and Drug Administration-FDA) komitesi tarafından ikinci generasyon ilaçlar önerilmektedir<sup>6,16</sup>.

Beşeri hekimlikte, bazı hastaların ikinci kuşak ilaçları, birinci kuşak ilaçlardan daha iyi tolere edebildiği gösterilmiştir <sup>7,10,16</sup>. Birinci kuşak ilaçlarda ana hedef epilepsinin tedavisi, yani nöbetleri kontrol altına almak olmuştur. Ancak ikinci kuşak ilaçlarda yan etkiler ve tolere edilebilirlik yani ilacın etkisine organizmanın gösterdiği dayanma gücü üzerinde çalışılmıştır <sup>11</sup>. Yeni antiepileptik ilaçların, birinci kuşak ilaçlara kıyasla daha güvenilir, daha az toksik ve daha yüksek etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır <sup>7,10,16</sup>.

Günümüzde kedi ve köpeklerde epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar; fenobarbital, pirimidon, diazepam ve potasyum bromid gibi antiepileptiklerdir. Ancak bu ilaçların oldukça fazla yan etkileri bulunmaktadır. Örneğin fenobarbital uzun süre kullanıldığında karaciğer hücrelerini yıkımlamaktadır. İlaç kullanımı kesildiğinde ise tremorlar (titreme), huzursuzluk ve nöbetlerin yeniden nüksü gibi durumlara yol açabilmektedir. Pirimidon köpeklerde kullanılmasına rağmen kedilerde genelde tercih edilmemektedir. Pirimidon da karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Diazepam, sadece devam eden nöbetler üzerine etkilidir. Koruyucu olarak kullanılmaz. Potasyum bromid de mide irritasyonu ve bulanlığa neden olabilmektedir.

## TOPİRAMAT

Birkaç yeni antiepileptik ilaçtan birisi olan topiramate [2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene) b-D-fuructopyranose sulfamate], (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S) hem deneysel <sup>17,18</sup> hem klinik çalışmalarda <sup>19</sup> geniş spektrumlu antiepileptik aktiviteye ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu bildirilen bir bileşiktir. Son yıllarda piyasaya sürülmüş bir ilaçtır <sup>20,21</sup>. Doğal monosakkarit D-fruktozun sülfamat içeren bir türevi yani karbonhidrat derivativesidir. Topiramatin, hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeni ile diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya ve diğer antikonvülzan ilaçlara göre daha geniş spektrumlu bir reseptör afinitesine sahip olduğu bildirilmiştir <sup>22</sup>. Bu geniş spektrumun epilepsi tedavisinde daha yüksek etkinlikle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Topiramatin basit veya kompleks parsiyel nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı hem çocuklarda hem erişkinlerde etkili olduğu bildirilmiştir <sup>23,24</sup>.

1979 yılında sentezlenen ve 1995 yılında ilk kez İngiltere’de kullanıma sunulan TPM, 1998 yılında erişkinler ve 2-16 yaş arası çocuk hastalarda kısmi başlangıçlı veya birincil jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde FDA tarafından da ruhsatlandırılmıştır <sup>3</sup>.

Topiramatin antikonvülzan etki göstermesinde

birden fazla etkili mekanizma vardır. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir;

- Diğer antikonvülzanlara benzer şekilde voltaj duyarlı Na<sup>+</sup> kanallarını bloke eder, epileptiform deşarjların süresini ve her deşarjda ortaya çıkan aksiyon potansiyellerini azaltır <sup>25,26</sup>.

-  $\gamma$  - aminobütirik asit tip A (GABA<sub>A</sub>) reseptörünün düzenlediği klor akışını artırır yani GABA<sub>A</sub> reseptörü üzerine düzenleyici etkisi vardır ve genellikle GABA aktivitesini güçlendirir. Özellikle valproat, gabapentin, TPM ve benzodiazepinler beyindeki birincil inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesini doza bağlı olarak artırır <sup>22</sup>.

- Glutamat reseptör alt tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini bloke eder. Bu özelliğin sadece TPM’ye özgü olduğu öne sürülmektedir <sup>22,26-29</sup>. Ancak NMDA reseptörleri üzerinde anlamlı etkisi yoktur <sup>22,27,29</sup>.

- Valproat ve lamotrijinin etkisine benzer şekilde, nöronal uyarılabilirliğin kontrolünde rol oynadığı bilinen L tipi Ca<sup>++</sup> kanalları üzerinde düzenleyici etkisi vardır. L tipi yüksek voltajla aktive olan Ca<sup>++</sup> kanallarında negatif modülasyon sağlar yani Ca<sup>++</sup> akışını azaltır <sup>22,25,28,30</sup>.

- Karbonik anhidraz izoenzimlerini özellikle CA-II ve CA-IV’ü inhibe eder. Ancak bu etkinin antiepileptik aktiviteyle pek ilişkili olduğu düşünülmemektedir <sup>30,31</sup>.

- K<sup>+</sup> kanallarını aktive eder <sup>17,28,32</sup>.

- Sinir uçlarından glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasit salınımını inhibe eder <sup>27,33</sup>. Deneysel olarak TPM uygulandığında <sup>33</sup> epileptik sıçanlarda önemli derecede hem glutamat hem aspartat seviyesini azalttığı bildirilmektedir <sup>17,22,25-36</sup>.

Topiramate diğer antikonvülzan ilaçlara göre yarılanma ömrünün daha uzun ve güvenilir olması yönüyle de avantajlıdır <sup>26,37</sup>. Topiramatin nöroprotektif etkisinin, mitokondriyal kalsiyum taşıyıcıları ve mitokondriyal geçirgen porlar üzerine inhibitör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yüksek kalsiyum konsantrasyonunun neden olduğu mitokondri membran depolarizasyonu, mitokondride sitozolik kalsiyumun aşırı birikimine ve eksitotoksik hücre ölümüne neden olmaktadır. Topiramatin etkisiyle kalsiyum oranının düştüğü ve nöronların da korunmuş olduğu bildirilmektedir <sup>31,37</sup>. Ayrıca glutamat ve aspartat salınım inhibitörü olması nedeniyle de nöroprotektif olduğu ileri sürülmektedir <sup>33</sup>. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan status epileptikusdan sonra oluşan hipo-

kampal nöronal hasarlanmayı topiramatin azalttığı<sup>26</sup> ve TPM'nin hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin yaşam sürelerini arttırdığı bildirilmiştir. Sıçanlara 40 ve 320 mg/kg dozları arasında verilen TPM'nin çeşitli derecelerde nöroprotektif olduğu saptanmıştır<sup>28</sup>.

Topiramatin, yapısı itibari ile diğer ilaçlara kıyasla daha çok artışı olan bir antikonvüldür. Gıdalardan bağımsız olarak hızlıca ve hemen hemen tamamı absorbe edilir<sup>3,38</sup>. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra zirve plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi dozla doğrusal orantılıdır. Dolayısıyla doz arttıkça plazma yoğunluğu da artar<sup>3</sup>. Çoğunlukla değişikliğe uğramamış şekilde TPM ve metabolitleri idrarla atılmaktadır<sup>3,38</sup>. Topiramatin aktif metaboliti bulunmamaktadır<sup>3</sup>. Plazma proteinlerine düşük oranda (%9-17) bağlanması nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir. Plazma ortalama yarılanma ömrü 19-23 saattir<sup>3,24</sup>. Topiramatin dozlarıyla ilgili yapılan bazı çalışmalarda 40 mg/kg dozda intraperitoneal uygulandığında spontan epileptik sıçanlarda önemli derecede hem glutamat hemde aspartat seviyesini azalttığı saptanmıştır<sup>39</sup>. Sıçanlara farklı dozlarda uygulanan TPM'nin çeşitli derecelerde nöroprotektif olduğu belirlenmiştir<sup>28</sup>. Ayrıca bazı çalışmalarda, kronik günlük baş ağrısı ve migreni olan insanlarda TPM'nin olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir<sup>24,40-42</sup>. Topiramatin kullanılarak hastaların %46.7 sinde, ağrıda %50'den fazla azalma elde edilmiştir<sup>43</sup>.

Topiramatin, bugün çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda da olumlu etkisi saptanmış bir ilaçtır. Diğer antiepileptik ilaçların metabolizması üzerine önemli bir etkisi bildirilmemiştir<sup>44</sup>. Hem parsiyal hem generalize nöbetlerde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Karaciğerde metabolize olmadığı ve karaciğer enzimlerini indüklediği, böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırıldığı bildirilmektedir<sup>45</sup>. Ayrıca TPM'nin, orijinal olarak potansiyel bir antidiyabetik ajan olan fruktoz-1,6-difosfat'ın analogu olduğu, glukoneogenezisi inhibe ettiği de bildirilmektedir. Hiper-glisemik hayvanlarda yapılan bir çalışmada<sup>46</sup> glukoz seviyesini düşürdüğü ve bu nedenle de antidiyabetik bir ajan olabileceği ileri sürülmektedir.

Topiramatin EEG üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, TPM tedavisinin EEG'deki diken dalgaların ortalama sayısında ve ayrıca alfa aktivitesinde önemli derecede azalmaya neden olduğu, delta ve teta aktivitesindeki artışı indüklediği, yani EEG'de görülen anormal dalgalar üzerine TPM'nin güçlü inhibitör etkisi olduğu sonucuna varılmıştır<sup>47</sup>.

Topiramatin en sık görülen yan etkileri baş dönmesi, konuşma problemleri, motor yavaşlama, görme bozuklukları, yorgunluk, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, anoreksi ve depresif belirtilerdir. Ancak TPM'nin hafif ve orta düzeydeki yan etkileri iyi tolere edilmekte ve dozun yavaş yavaş artırılmasıyla bu yan etkiler azaltılmaktadır. Kilo alımına yol açtığı bilinen diğer pek çok antiepileptik ilacın aksine TPM tedavisinin kilo kaybına neden olduğu bildirilmektedir<sup>3,38,48,49</sup>.

Topiramatin esas olarak epilepsi hastalarında kullanılmasının yanı sıra, migrende, bulimia nervosa gibi yeme ile ilgili hastalıklarda, depresif fazdaki bipolar hastalıkların tedavisinde, hipoglisemik ajan olarak ve hatta alkol bağımlı bireylerde alkolü bırakma amaçlı kullanıldığı bildirilmektedir<sup>41,50</sup>.

## SONUÇ

Türkiye'nin belli başlı bazı büyük şehirlerinde (Bursa, Antalya, İzmir, İstanbul vb.) veteriner hekimlikte, klinikler ve hayvan hastanelerinde epilepsi tedavisinde çok eski yıllarda tedavi amaçlı kullanılan fenobarbital ve türevleri günümüzde de halen kullanılmaktadır. Oysaki yeni kuşak antiepileptiklerden biri olan TPM, tedavide veteriner hekimler tarafından tercih edilse, eski generasyon ilaçlara nazaran muhtemelen tedavide daha yüksek başarı oranı elde edilebilecektir. Nitekim beşeri hekimlikte artık eski kuşak ilaçlar tedaviden çıkarılmış olup yeni kuşak ilaçlarda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Topiramatin epilepsi hastası insanların tedavisinde son yıllarda başarılı bir şekilde uygulanan ilaçlar arasında yer almaktadır. Etki mekanizması çok geniş olan TPM, veteriner hekimlik alanında tedavide kullanıldığı takdirde eski kuşak antiepileptiklerin neden olduğu yan etkilerin azalmasıyla başarılarının daha da artabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda TPM'nin fenobarbital gibi yeşil reçete ile kullanılan bir ilaç olmaması da veteriner hekimler ve hasta sahipleri açısından kolaylık sağlayabilir. Bu çalışmanın yapılmasındaki amaç veteriner hekimlikte TPM ve onun gibi diğer yeni kuşak antiepileptiklerin kullanımının artırılması ve avantajlarının vurgulanmasında katkıda bulunmaktır. Ancak henüz bu alanda kullanılmadığı için hayvanlar üzerinde daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması da gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tucker GM: Oral anticonvulsants used in the chronic management of seizure disorders. *P&T*, 27, 96-102, 2002.
2. Cha BH, Silveira DC, Liu X, Hu Y, Holmes GL: Effect of

- topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res*, 51, 217-232, 2002.
3. **Karamustafaloğlu O, Demirkıran S:** Psikiyatrik bozukluklarda topiramate kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14, 26-37, 2004.
  4. **Nakamura J, Tamura S, Kanda T, Ishii A, Ishihara K, Serikawa T, Yamada J, Sasa M:** Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol*, 254, 83-89, 1994.
  5. **Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL:** Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*, 35, 450-460, 1994.
  6. **McCorry D, Chadwick D, Marson A:** Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet*, 3, 729-735, 2004.
  7. **Nadkarni S, Lajoie J, Devinsky O:** Current treatments of epilepsy. *Neurology*, 64, 2-11, 2005.
  8. **Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M:** Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 5, 66-76, 2004.
  9. **Ak Sonat F, Ercan I, Ozdemir ST, Ozkaya G, Noyan B:** Statistical shape analysis of the rat hippocampus in epilepsy. *Anat Sci Int*, 84, 298-304, 2009.
  10. **Söderpalm B:** Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain*, 6, 3-9, 2002.
  11. **Löscher W:** New visions in the pharmacology of anti-convulsion. *Eur J Pharmacol*, 342, 1-13, 1998.
  12. **Laidlaw J, Richens A, Chadwick D:** A Textbook of Epilepsy. Churchill-Livingstone, 1993.
  13. **Özekmekçi S, Apaydın H:** Nöroloji. 2. Baskı, İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1995.
  14. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399, 1989.
  15. **Akman O:** Geçirilmiş febril konvulsiyonların generalize tonik-klonik ve absans epilepsiler üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, 2004.
  16. **Löscher W:** Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*, 23, 113-118, 2002.
  17. **Sankar R, Holmes GL:** Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: Relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J Child Neurol*, 19, 6-14, 2004.
  18. **Macdonald RL, Kelly KM:** Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia*, 36, 2-12, 1995.
  19. **Sills GJ, Brodie MJ:** Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*, 3, 165-172, 2001.
  20. **Langtry HD, Gillis JC, Davis R:** Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*, 54, 752-773, 1997.
  21. **Peltola J, Peltola M, Auvinen A, Raitanen J, Fallah M, Keranen T:** Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: A single-center study. *Acta Neurol Scand*, 119, 55-60, 2009.
  22. **Bourgeois BF:** New antiepileptic drugs. *Curr Opin Pediatr*, 8, 543-548, 1998.
  23. **Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ:** Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the fourth Eilat conference. *Epilepsy Res*, 34, 1-41, 1999.
  24. **Maschio M, Albani F, Jandolo B, Zarabla A, Contin M, Dinapoli L, Fabi A, Pace A, Baruzzi A:** Temozolamide treatment does not affect topiramate and oxcarbazepine plasma concentrations in chronically treated patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol*, 90, 217-221, 2008.
  25. **Kudin AP, Debska-Vielheber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS:** The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*, 45, 1478-1487, 2004.
  26. **Koh S, Jensen FE:** Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol*, 50, 366-372, 2001.
  27. **Rigoulot MA, Boehrer A, Nehlig A:** Effects of topiramate in two models of genetically determined generalized epilepsy, the GAERS and the audiogenic Wistar AS. *Epilepsia*, 44, 14-19, 2003.
  28. **Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA:** Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*, 46, 1097-1104, 2004.
  29. **Fisher A, Wang X, Cock HR, Thom M, Patsalos PN, Walker MC:** Synergism between topiramate and budipine in refractory status epilepticus in the rat. *Epilepsia*, 45, 1300-1307, 2004.
  30. **Russo E, Constanti A, Ferreri G, Citraro R, De Sarro G:** Nifedipine effects the anticonvulsant activity of topiramate in various animal models of epilepsy. *Neuropharmacology*, 46, 865-878, 2004.
  31. **Rigoulot, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A:** Neuroprotective properties of topiramate in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*, 308, 787-795, 2004.
  32. **Nieubauer M, Gruenthal M:** Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res*, 837, 263-269, 1999.
  33. **Alves OL, Doyle AJ, Clausen T, Gilman C, Bullock R:** Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdialysis. *Ann N Y Acad Sci*, 993, 25-34, 2003.
  34. **White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH:** Topiramate enhances GABA mediated chloride flux and GABA evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res*, 28, 167-179, 1997.
  35. **Borowicz KK, Luszczki JJ, Duda AM, Czuczwar SJ:** Effect of topiramate on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in two models of experimental epilepsy. *Epilepsia*, 44, 640-646, 2003.
  36. **Glauser T:** Topiramate. *Epilepsia*, 40, 71-80, 1999.
  37. **Ak Sonat F:** Deneysel epilepside çinkonun rolü üzerine topiramate tedavisinin etkilerinin araştırılması (*Doktora tezi*). Uludağ Üniversitesi, Bursa, 2008.
  38. **Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ:** New migraine preventive options: An update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*, 57, 293-298, 2002.
  39. **Kanda T, Kurokawa M, Tamura S, Nakamura J, Ishii A, Kuwana Y, Serikawa T, Yamada J, Ishihara K, Sasa M:** Topiramate reduces abnormally high extracellular levels of glutamate and aspartate in the hippocampus of spontaneously

epileptic rats (SER). *Life Sci*, 59, 1607-1616, 1996.

**40. Shuaib A, Ahmed F, Muratoğlu M, Kochanski P:** Topiramate in migraine prophylaxis. A pilot study. *Cephalalgia*, 19, 379-380, 1999.

**41. Jose RJPJ, Cairns A, Babbs C:** Topiramate-induced psychosis in two members of the one family: A case report. *J Med Case Reports*, 2, 195-197, 2008.

**42. Rogawski MA:** Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol*, 6, 709-714, 2008.

**43. Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR:** A double blind, randomized, placebo-controlled, paralel study to determine the efficacy of topamax (topiramate) in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology*, 52, A15, 2000.

**44. Wyler AR, Vossler DG:** Recent advancements in epilepsy. *Surg Neurol*, 48, 106-109, 1997.

**45. Shneker BF, Fountain NB:** Epilepsy. *Dis Mon*, 49, 426-478, 2003.

**46. Johnson BA:** Progress in the development of topiramate fortreating alcohol dependence: from a hypothesis to a prof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res*, 28, 1137-1144, 2004.

**47. Placidi F, Tombini M, Romigi A, Bianchi L, Izzi F, Sperli F, Mattia D, Cervellino A, Marciani MG:** Topiramate: Effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 58, 43-52, 2004.

**48. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L:** Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache*, 42, 796-803, 2002.

**49. Theisen FM, Beyenburg S, Gebhardt S, Kluge M, Blum WF, Renschmidt H, Elger CE, Hebebrand J:** A prospective study of body weight and serum leptin levels in patients treated with topiramate. *Clin Neuropharmacol*, 4, 226-230, 2008.

**50. Grosso S, Bardi P, Battaglini M, Franzoni E, De Lalla A, Mostardini R, Balestri P:** Topiramate effects on plasma serotonin levels in children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 81, 148-154, 2008.