

Epilepside İlaç Direnci ve Direnç Mekanizmaları

Drug Resistance and Resistance Mechanisms in Epilepsy

Emine TAŞKIRAN,¹ Nerses BEBEK²



Emine Taşkıran

¹İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Entitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Epilepsi ülkemizde ve dünyada sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Hastaların yaklaşık %30'unda nöbetler ilaç tedavisine rağmen devam etmektedir. Tedaviye direnç, epilepsi tipi, altta yatan epileptogenez süreci ve bireysel farklılıklar nedeni ile gelişebilir. Başlıca mekanizmalar immünolojik, genetik ve plastisite ile ilişkili olmak üzere dikkat çekmekte ve gün geçtikçe bilgi birikimimiz artmaktadır. Daha etkin tedavi ve yaklaşımlarının geliştirilebilmesi için, ilaç direncinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması önem taşımaktadır. Bu amaçla, epilepside ilaç direnci, altta yatan mekanizmalar ile bunlara eşlik eden klinik sorunlar ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Direnç mekanizmaları; epilepsi; ilaç direnci; psödodirenç.

Summary

Epilepsy is a commonly encountered disorder among neurological disorders in our country and in the world. Almost 30% of seizures persist in spite of medical treatment. Resistance to medical treatment is important with regard to cognitive and psychosocial problems, and increased risk in mortality and morbidity. It may emerge due to the type of epilepsy, underlying epileptogenic process, and individual differences. Immunological, genetic and plasticity-related mechanisms are most relevant. The literature related to this subject is growing constantly, and increased understanding of the underlying mechanisms of drug resistance will play an important role in the development of more efficient treatment strategies. Contributing to this body of work, this article discusses drug resistance in epilepsy, its underlying mechanisms and accompanying clinical issues.

Key words: Resistance mechanisms; epilepsy; drug resistance; pseudoresistance.

Giriş

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin uyarılabilirliğinin artması sonucu gelişen kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle şekillenen klinik bir durumdur. Epilepsi ve nöroloji kliniklerinde takip edilen hastaların çoğunluğunda tedaviye dirençliliğin gözlendiği dikkati çekmektedir. Günümüzün önemli sorunlarından olan direnç sorununu aşabilmek, hasta bakımını ve bu konudaki araştırmaları artırmak amacı ile ortak bir tanımlama yapabilmek için 2009 yılında ILAE ilaca dirençli epilepsi tanımını yapmıştır. Buna göre, tedavi programlarına uygun olarak seçilen, tolere edilen en yüksek dozda, tek başına veya kombine şekilde kullanılan iki farklı antiepileptik ila-

ca (AEİ) karşı, nöbetsizliğin elde edilememesi veya tedavi başarısızlığı dirençlilik olarak kabul edilmektedir. Bu tanımda kullanılan nöbetsizlik, son 12 ay içinde aura dahil olmak üzere hiç nöbet olmamasını veya son 12 ay içinde hastanın yaşadığı en uzun nöbetsizlik süresinin üç katı bir zamanda nöbet görülmemesini ifade etmektedir. Tedavi başarısızlığı, yeterli tıbbi tedaviye rağmen nöbetlerin tekrarlaması olarak belirlenmiştir.^[1]

Tedaviye direnç, status epileptikus (SE) tablosunda akut ve hızlı gelişirken, %30 oranında görülen ve günlük pratikte daha sık karşılaşılan "gerçek" tedaviye direnç uzun sürede ve kronik bir süreçte gerçekleşir.^[2] Ayrıca yetersiz veya uygun olmayan tedaviler nedeni ile nöbetlerin devam ettiği durumlar

Geliş (Submitted): 30.12.2013

Kabul (Accepted): 04.02.2014

İletişim (Correspondence): Dr. Emine TAŞKIRAN

e-posta (e-mail): dreminetaskiran@gmail.com



psödodirenç olarak değerlendirilmektedir.^[3] İlaç direncinin zamansal seyri bireysel olarak değişebilir. Nöbet kontrolü bazı hastalarda hiç görülmezken, bazılarında başlangıçta yanıt alınıp sonradan direnç gelişebilir veya kontrollü ve kontrolsüz dönemlerin birbirini izlediği bir süreç gözlenebilir.^[4] Buna karşın başlangıçta nöbetler kontrol edilemezken, tedavi ile birlikte başarı sağlanan olgular da vardır.

Tedavi öncesinde çok sayıda nöbetin varlığı, genellikle kötü seyir ile birlikte ve ilaç direnci gelişim riski yüksekliği ile birlikte.^[5] Direnç gelişiminde ailede epilepsi varlığı, febril nöbet öyküsü, nöbet kümelenmeleri, travmatik beyin hasarı ve başlıca depresyon olmak üzere eşlik eden psikiyatrik bozukluklar riski artırmaktadır.^[6] Bu durum, ilaç direnci gelişiminde farklı nörobiyolojik faktörlerin katkısını düşündürmektedir.

İyon kanalları, nörotransmitterler (NT), NT reseptörleri, NT metabolizmasını etkileyen enzimler, ilaç taşıyıcılar ve epileptogenezde yer alan farklı mekanizmaların direnç gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı özellikleri gösteren epilepsili hastaların hepsinde direnç görülmemesi, aynı ailede değişiklik göstermesi, farklı mekanizmalara sahip ilaçlara karşı ortaya çıkması bu durumun karmaşık doğasını ve aynı zamanda genetik yönünü de akla getirmektedir (Şekil 1).

Tedaviye dirençli olgularda ölüm ve yaralanma riskinin artması, meslek ve sosyal yaşama olumsuz etkisi, hayat kalitesi ve üretkenliği gibi birçok sorunun birlikteliği konunun önemini daha da artırmaktadır.

İlaç Direncindeki Temel Mekanizmalar

Şekil 1'de ilaç direnç gelişimini belirleyen faktörler özetlenmiştir. İlaç direncindeki temel mekanizmalar içinde hedef hipotezi, taşıyıcı hipotezi, proteine bağlanma hipotezi, intrensek şiddet hipotezi, gen varyant hipotezi, doku plastisitesi ve epileptik yeni ağların oluşumu hipotezi genel kabul gören mekanizmalardır. Bu hipotezler çoğunlukla ilaca dirençli temporal lob epilepsili (TLE) hastaların cerrahi ile çıkarılan beyin dokusu örnekleri ile TLE'li hayvan modellerinden elde edilen bilgilere ve genetik çalışmalara dayanmaktadır.

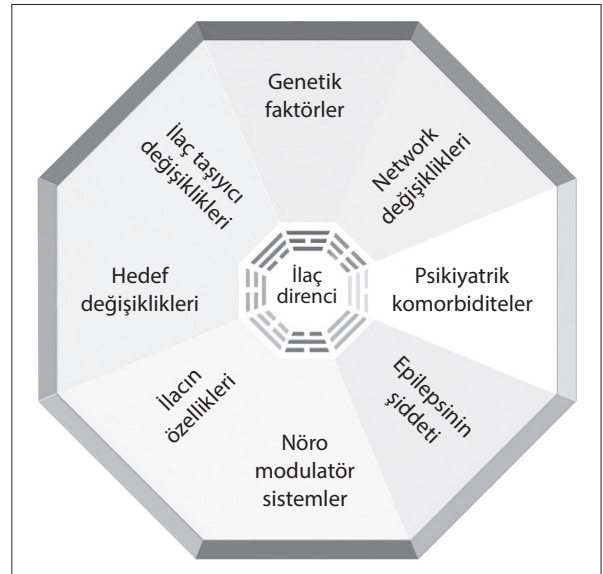
1. Hedef (Target) Hipotezi

Kan beyin bariyerini geçtikten sonra ilacın istenen bölgede etki edebilmesi için oradaki hedef noktalardan bir veya birkaçına bağlanması gerekmektedir. Voltaj kapılı iyon kanalları, NT reseptörler, taşıyıcılar veya NT'lerin salınımı, uptake ve metabolizmasını sağlayan metabolik enzimler bu hedef noktalarını oluşturur.^[7]

Hedef hipotezi temel olarak, hipokampal nöronlardaki voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinde etkili olan karbamazepinle yapılan çalışmalara dayanmaktadır. İlk olarak, 1998'de

epilepsi cerrahisi yapılan, 20 dirençli epilepsi hastasından çıkarılan hipokampal CA1 nöronlarında, karbamazepinin sodyum kanalları üzerindeki düzenleyici fonksiyonunun ortadan kalktığı, sodyum kanallarını oluşturan alt ünitelerde değişiklikler olduğu ve ilaca duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir.^[8,9] Ardından hipokampal dentat nöronlardaki sodyum kanallarına karşı karbamazepin ve fenitoin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.^[10,11] Karbamazepine dirençli hastaların ve epileptik sıçanların hipokampus dokusunda, karbamazepin benzeri AEİ'lerin etki mekanizması olan voltaj bağımlı voltaj kapılı kanalların kararlı hal durumundan hiperpolarizasyon yönüne kayma işlemi gerçekleştirilememekte ve karbamazepin ile oluşan kullanım bağımlı blok azalmaktadır. Epileptogenezin bir parçası olarak sodyum kanalındaki bu değişikliklerle birlikte, transkripsiyon ve RNA işlenmesinde (alternatif "splicing") da değişiklikler zamanla gelişebilmektedir. Alt ünitelerin gen ekspresyonundaki değişikliklerin oluşması saatler içinde olabilir. Örneğin, sıçanda status oluşturulduktan sonra dört saat içinde sodyum kanal 2 ve 3 izoform mRNA'larının ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir.^[12] Bu durum sadece karbamazepine özgü olmayıp, sodyum kanalları üzerinden etki eden ilaçlardan fenitoin, lamotrijin dışında valproat, okskarbazepin, rufinamid, zonisamid, lakozamid ve topiramet gibi çok sayıda ilaç için de geçerli olabilir.

Hedef hipotezini destekleyen bu konuda yapılmış çok sayıda çalışmaya rağmen bazı konular bilinmezliğini korumaktadır. Mesela, epileptik dokuda kontrol dokuya göre karbamazepin duyarlılığı belirgin olarak değişmekte, buna karşın fenitoin duyarlılığı daha az etkilenmekte, lamotrijin duyarlılığı ise çok zor değişmektedir.^[11] Bu durum, bu AEİ'lerin et-



Şekil 1. Antiepileptik ilaç direncini belirleyen faktörler.

kisi için esas olanın voltaj kapılı sodyum kanalları olduğunu ancak tek etki yeri olmadığını, aynı zamanda hedef hipotezinin tek başına AEİ direncini açıklayabilecek bir mekanizma olmadığını, başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, bu ilaçlardan bazılarının sadece sodyum kanalları üzerinden değil, kısmen diğer kanallar üzerinden de etki ettiğini anımsamak gerekir.

Spesifik potasyum kanal ve glutamat reseptör alt üniteleri de potansiyel hedefler olarak göze çarpmaktadır. Bu hedeflere yönelik günümüzde retigabin gibi bazı yeni AEİ'ler geliştirilmekte, bir diğer ilaç felbamat ise daha ağır sendromlarda ihtiyatla kullanılmaktadır.

Antiepileptik ilaç duyarlılığını değiştiren bir diğer faktör fosforilasyondur. Sıçan kortikal nöronlarındaki protein kinaz C aktivasyonu sonrası sodyum kanallarına topiramata duyarlılığındaki değişiklikler, fosforilasyonun topiramatin sodyum akım sabit fraksiyonu üzerine etkisini sınırlayabileceğini düşündürmektedir.^[13]

Hipokampal dentat granül hücrelerinde, GABA reseptörünün alt ünite mRNA'sının ekspresyonunda değişiklik saptanması, bu değişikliğin reseptör fonksiyonu ve farmakolojisini etkilediğinin gösterilmesiyle birlikte, GABA aracılı inhibisyondaki değişiklikler de gündeme gelmiştir.^[14-20] Benzodiazepin duyarlılığındaki azalmanın saatler içinde geliştiği saptanmıştır. Ancak bu durumdan Naylor ve ark.nın çalışmasında transkripsiyonel değişiklikler değil, GABA-A reseptörlerinin internalizasyonu yani, fonksiyonel postsinaptik GABA-A reseptörlerinin sayısında azalmaya neden olan, reseptörlerin sinaptik membrandan submembranöz kompartmanlara yer değiştirmesi sorumlu tutulmuştur.^[21] Barbitüratlar, benzodiazepinler, valproat, tiagabin ve vigabatrin gibi GABA aracılı inhibisyonu etkileyen ilaçların etkin olmaması veya zaman içinde azalması, GABA-A reseptörünün fonksiyonu ve farmakolojisindeki bu değişikliklerle açıklanabilmektedir. GABA-A reseptörü erişkinde inhibitör olarak etki etmektedir. GABA-A reseptörünü oluşturan alt ünitelerin ekspresyonunda ve reseptör penetrasyonundaki değişiklikler dışında, reseptörün fonksiyonel olarak eksitör neonatal GABA-A reseptörlerine saptanmış ilgi çekici mekanizmalardan biri olarak tartışılmaktadır.^[22] Bilindiği gibi yenidoğanda GABA eksitör bir NT olarak fonksiyon görür. Bu fonksiyonunu, ekspresyonu erken gelişim dönemlerinde artan Na-K-2Cl eş taşıyıcısını (NKCC1) güçlü şekilde aktive edip nörondaki klor yoğunluğunun artması ile gerçekleştirir. Muhtemelen GABA'nın bu depolarizan etkisi nöbet eşliğini düşürür ve nöbet şiddetini artırır. Bundan dolayı erişkinde efektif olan GABAerjik ilaçlar, yenidoğanda potent olmasına rağmen etkin değildir. Hayvan modellerinde eştaşıyıcıyı (NKCC1) inhibe eden ve nöbet aktivitesini düşürdüğü gösterilen bir diüretik olan bumetanidin insandaki etkisi henüz bilinmemekle birlikte, elde edilen sonuçlar bu-

metanidin insanlarda da antiepileptik etki gösterebileceğini düşündürmektedir.^[23]

Barbitürat ve benzodiazepin benzeri GABA agonistleri, olgunlaşmış nöronlarda, GABA reseptör ilişkili klorid kanallarının açılma süresini ve/veya sıklığını artırarak hücre içi klor düzeyinin artmasına neden olurlar. Dolayısıyla GABA elektrokimyasal gradyantle uyumlu olarak klorun pasif içe akımını, membran hiperpolarizasyonunu ve potansiyel nöronal inhibisyonu tetikleyerek nöbet aktivitesini düşürür. Olgunlaşmamış nöronlarda ise hücre içi klor düzeyi yüksektir. Bundan dolayı GABA klorun dışı akımını ve membran depolarizasyonunu tetikler. Dolayısıyla iyon taşıyıcılarından kaynaklı iyon dengesindeki bozukluklarla da ilaç etkisinin değişebileceği öngörülmektedir.^[24] Eş taşıyıcının fonksiyonunu inhibe eden ilaçlar ile GABA'nın hiperpolarizasyon görevini yapmasını veya yeniden yapılanmasını sağlayabilecek klinik çalışmalar öngörülebilir.^[23]

Diğer hedefler, vigabatrin tarafından inhibe edilen GABA transaminaz, asetazolamid tarafından inhibe edilen karbonik anhidraz enzimleri ve levetirasetam bağlanma bölgesi olan sinaptik vezikül protein SV2A'dır. SE sonrası sıçanlarda ve hipokampal sklerozlu hasta dokularında levetirasetamın bağlandığı bölge olan SV2A'da belirgin değişiklikler gösterilmiştir. SV2A ekspresyonundaki hücre spesifik azalma ve dentat granül hücreleri yosunsu liflerde kayda değer düzeyde kalıcı azalma gözlenilmiştir.^[25] Bunun levetirasetam etkinliği üzerine sonuçları halen tam olarak bilinmemektedir. Özetle, hedef hipotezi, iyon kanalları, NT reseptörleri ve metabolik enzimlerin yapısal ve/veya fonksiyonel değişiklikleri sonucu, ilaca duyarlılığın azalması esasına dayanır. Hedef hipotezini açıklayan bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler polimorfizmler gibi genetik nedenlerle veya hastalık süreci, devam eden nöbetler, ilaçlar gibi edinsel nedenlerle de meydana gelebilir.

2. Taşıyıcı (Transporter) Hipotezi

Taşıyıcı hipotezi, farmakokinetik direnç mekanizması gelişiminde, kan beyin bariyerindeki ilaç taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu ve aktiviteleri sonucu hedef alanda ilacın yeterli yoğunluğa ulaşamaması ile ilgilidir. Bu hipotez ilk olarak kanserde kemoterapi direncinde açıklanmış ve popüler olmuştur.

En iyi bilinen taşıyıcılar ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı ailesinin üyeleridir. Çoklu ilaç taşıyıcılar (Multidrug transporter-MDT) kan beyin bariyerinde normalde bulunurlar ve çok sayıda farklı lipofilik yapıdaki toksik bileşiklerin ve ksenobiyotiklerin aktif dışa-atım mekanizması ile kandan beyine girişini engellerler. Beynin korunması açısından varlıkları gerekli ve önemlidir. Ancak tedavi amaçlı kullanılan AEİ'ler de aynı mekanizma ile dışa atılmakta ve bu yolla ilacın beyne girişi engellenmektedir. Çok farklı ilaç taşıyıcıları bilinmek-

tedir. Bunlardan P (permeabilite) glikoprotein (P-gp; ABCB1) üzerinde en çok durulan olup, onu çoklu ilaç direnciyle ilişkili proteinler (MRPs, ABCC1–5) ve göğüs kanser ilişkili protein (BCRP; ABCG2) izler. İnsan ve deneysel TLE modellerinde kan beyin bariyeri kapiller endotelinde ve astrositlerde P-gp'nin belirgin olarak arttığı, buna bağlı olarak yetersiz ilaç penetrasyonu gösterilmiştir.^[26–30] P-gp, MRP1, MRP2, MRP5 ve BCRP endotelial hücrelerin lümenal yüzeylerinde bulunur. Bu pozisyon onların taşıdıkları substratları kan dolaşımına geri yollamalarına olanak sağlar. P-gp'nin aşırı ekspresyonu SE'dan sonraki gün içinde belirlenebilir, fakat SE boyunca AEİ etkinliğinin azalmasında bir rolü gözükmemektedir.^[31] Dirençli epilepsi hastalarındaki epileptojenik beyin dokularında P-gp'nin aşırı artışının, tek başına veya tekrarlayan nöbetler, kullanılan AEİ'ler, çevresel faktörler ve polimorfizmler gibi genetik nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

P-gp'nin taşıyıcı olarak kullanıldığı ve bu mekanizma ile direnç geliştirebilecek AEİ'ler içinde fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, felbammat ve topirammat sayılabilir.^[32] Bazı çalışmalarda farede MDR1'in genetik delesyonu, P-gp'nin yokluğu ile fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, lamotrijin ve felbammatın beyindeki yoğunluklarının artmasına yol açmaktadır.^[33,34] Bunun yanında fenitoin, fenobarbital, levetirasetam ve lamotrijinin P-gp ile taşındığı, ancak karbamazepinin bu grupta olmadığını belirten bir çalışma da sunulmuştur.^[35] MRP2 için yapılan başka bir çalışma fenitoinin substrat olduğu, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijinin ise olmadığını göstermiştir.^[36]

P-gp beyin dışında, bağırsak, karaciğer ve böbrekte de salındığından, ilaç oral olarak alındıktan sonra, vücuda girişinin sınırlanması, safra ve idrarla atımının sağlanması ile de direnç gelişimine katkıda bulunma olasılığı vardır.^[37]

Klinik uygulama açısından deneysel modellerde, MDR'lerin nonspesifik bir inhibitörü olan verapamil ile hücre içi AEİ yoğunluğunun arttığı ve nöbet kontrolüne katkısı gösterilmiştir.^[38,39] Birkaç olguda verapamilin dirençli epileptik hastalarda etkili olduğunun gösterilmesi ile birlikte spesifik P-gp inhibitörlerinin (tariquidar) kullanımı gündeme gelmiştir. Brandt'ın sıçanlarda yaptığı çalışmada selektif P-gp inhibitörü tariquidar ile P-gp inhibe edildiğinde, beyin AEİ yoğunlukları artmış ve nöbet kontrolü sağlanmıştır.^[40] van Vliet'in çalışmasında ise elektriksel olarak SE oluşturulduktan sonra sık nöbetler geçiren sıçanlara yedi gün boyunca tedavi edici dozda fenitoin kullanılmıştır. Fenitoin tek başına sadece günlük nöbet sıklığı üzerine hafif bir baskılayıcı etki yaparken, tariquidar ile birlikte verildiğinde hemen hemen tam nöbet kontrolü sağlanmıştır. Maalesef bu etki üç–dört gün boyunca sürmüştür, takiben AEİ yoğunluklarının kontrollerine göre daha yüksek olmasına rağmen nöbet sıklığı tedavi

öncesi düzeylere dönmüştür.^[41] Löscher and Schmidt benzer denemeyi, post SE sıçanlarda fenobarbital ile daha önce Volk'un^[30] çalışmasında saptadığı, sırasıyla düşük ve yüksek P-gp ekspresyonu olan fenobarbitale yanıtı ve yanıtı olmayan sıçan gruplarını kullanarak yapmıştır. Bu çalışmada tariquidar fenobarbitale birlikte verildiğinde, yanıtı olmayan sıçanlar fenobarbitale yanıtı hale gelmiştir. Bu sebeple, P-gp inhibitörlerinin AEİ etkisini artırdığı ve nöbet kontrolünü sağlayabildiği söylenilmiştir. van Vliet ve ark.nın çalışmasındaki fenitoin ve tariquidar ile gözlenen geçici etki ise fenitoin etkinliğini azaltabilecek başka faktörlerin varlığını akla getirmiştir.^[42] AEİ'ye tolerans gelişimi bunlardan biri olabilir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen bu bilgilere rağmen, klinik uygulamada kesin kanıtlar halen yoktur. Bu mekanizmaların klinik kullanımına dair kesin bilgiler elde etmek için spesifik taşıyıcı inhibitörler kullanılarak PET çalışmaları yapılabilir.

İlaç taşıyıcıları oksidatif stresin ve enflamasyonun da dahil olduğu, kompleks bir şekilde ve farklı süreçlerin etkileşimi ile düzenlenirler. Ligandla aktive nükleer reseptörler, β -amiloid, glutamat ve vücudumuzda varolan doğal immün yanıt elemanları, ilaç taşıyıcı-ekspresyonunu düzenleyebilirler. Glutamat ve immün yanıt, epileptogenez sürecinde kritik rol oynadıklarından özellikle önemlidir. Düzenleyici olarak enflamasyonun rolü çok karmaşıktır; doz, model ve zaman ilaç taşıyıcılarının değişimini etkileyebilir. Spesifik enflamatuvar yolların aktivasyon zamanına bağlı olarak endotelial hücrelerde bu taşıyıcıların artış veya azalışı gösterilmiştir. P-gp'nin iskemik hasar ve özellikle enflamasyonla ilişkili çeşitli epilepsi sendromlarında arttığı, multipl sklerozlu hastalar ile bu hastalık modellerinde azaldığı gözlenmiştir.^[43] Glutamat, P-gp salınımını NMDA reseptör aktivasyonu ve COX-2 aktivasyonu yolu ile artırmaktadır. Ayrıca COX-2 inhibisyonu ile P-gp salınımının kontrol edilebileceği gösterilmiştir.^[44]

3. Proteine Bağlanma Hipotezi

Serum proteinleri ve AEİ'ler arasındaki etkileşimler de ilaç taşıyıcılarının aşırı salınımı gibi AEİ düzeyinin azalmasına yol açabilir. Beyin ödeminde protein bağlanımı hipotezi ile gelişen ilaç direncini görebiliriz.^[45] Bu hipotezin arkasındaki düşünce, KBB bütünlüğünün bozulmasından dolayı plazma proteinlerinin beyine girmesinden gelir. Beyinde ekstrasellüler alanda artmış protein bağlanmasının sonucu olarak, yüksek proteine bağlanma oranı ile birlikte serbest AEİ düzeyleri azalır.

4. İntrensek Şiddet Hipotezi (“Intrinsic Severity Hypothesis”)

Direnç yalnızca ilaç taşıyıcı ve hedef duyarlılığı ile açıkla-

namaması nedeniyle yeni mekanizmalar ve hipotezler savunulmaya başlanmıştır. Rogawski ve Johnson, yakın zamanda ilgi çekici epidemiyolojik bulguları değerlendiren intrinsek şiddet hipotezini ileri sürmüştür.^[46] Tedavi öncesi epilepsinin erken fazında yüksek nöbet sıklığı ile yüksek ilaç direnci ilişkisinin saptanması, nörobiyolojik faktörleri akla getirmiştir. Moleküler faktörler halen bilinmemekle birlikte, ortak nörobiyolojik faktörlerin kolay tetiklenen ve kontrol edilmesi güç, sık nöbetler neticesinde hem epilepsinin ağır seyretmesine hem de ilaç direnci gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmüştür. Bu ilgi çekici açıklamalara rağmen, Löscher ve Schmidt bu hipotezin zayıf noktalarına değinmiş, tek başına bu hipotezin de epilepsideki ilaç direncini açıklamayacağını ifade etmişlerdir. İntrinsek şiddet hipotezinin nörobiyolojik temeline dair genetik çalışma olmadığı gibi, hastalığın erken döneminde yüksek veya düşük nöbet sıklığına sahip hastalara ait de hiçbir genetik çalışma bulunmamaktadır. Hastalarda nöbet sıklığı, sıklıkla ilaç direnciyle ilişkili olmasına rağmen, bir grup hasta ilacı değiştirdikten sonra nöbetsiz kalabilir.^[4] Üstelik sadece seyrek nöbetlerle başlayan dirençli hastalar da vardır. Bazı hastalarda ise düşük nöbet sıklığına karşın serumdaki AEİ yoğunluğu artırıldığında nöbetsizlik elde edilebilir. Sonuç olarak, hastalığın ağır geçmesini etkileyecek nörobiyolojik faktörlerin belirlenmesi için yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıkça görülmektedir. Bu durum hastalığın seyrini değiştirmek, tedavi seçeneklerini artırmak açısından önemli görünmektedir.

5. Gen Varyant Hipotezi

Genetik olarak farklılık gösteren, varyant proteinlerle oluşan genetik temelli direnç gelişiminde, ilaçların metabolizmaları, taşıyıcılar ve hedef moleküller etkilenir. Genetik açıdan bugüne kadar, çok yönlü araştırmalar ile interlökin 1β gen polimorfizmi, prodinorfin, GABA reseptörleri ve APOEzeta4 alelinin önemi vurgulanmıştır. Ayrıca taşıyıcı protein gen polimorfizmi (ABC1, RLIP76/RALBP1), aktivasyon/inhibisyon sistemi içindeki (SCN1A-sodyum kanalları, KV7-potasyum kanalları) genetik modifiye reseptör değişiklikleri ve ilaç metabolize eden enzim gen polimorfizminin (UGT1*28) de önemli olduğu düşünülmektedir.^[47] İnsan genomu varyasyonlarının en sık formu, tek nükleotid polimorfizmidir. Çoklu ilaç direnci olan epilepsi hastalarındaki P-gp'nin farklı salınım ve fonksiyonu ile ilgili olan en yaygın tek nükleotid polimorfizmi, (C3435T) MDR1 geninin 26. eksonunda belirlenmiştir.^[48] Fenitoin ve fenobarbital monoterapisinde MDR1 C3435T polimorfizmi CC genotipi düşük BOS ilaç düzeyleri ile ilişkili olarak gösterilmiştir.^[49,50] AEİ'lerin metabolizmasında yer alan N-asetil transferaz (NAT) enzimi ve sitokrom (CYP) 450 enzimi gibi enzimleri kodlayan genlerde de polimorfizmler mevcuttur. Genetik polimorfizm ile enzim sentez edilemeyebilir, sentez hızı ve niteliği değişebilir ya da enzimin ilaca özgüllüğü azalabilir. Dolayısıyla bu polimorfizmler toplumlar ve bireyler arasındaki

ilaç yanıt değişkenliğini açıklayabilir.^[51,52] NAT-2 enzimi bazı kimselerde genetik polimorfizm nedeni ile karaciğerde normal kimselere göre daha az miktarda oluşabilir ve ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Yavaş asetilleycilerde izoniazid yada AEİ'ler yavaş inaktive edilip, eliminasyon hızı azalır ve ilaç etkisi şiddetlenerek toksik belirtiler ortaya çıkabilir. Hızlı asetilleycilerde ise ilaç eliminasyon hızı artarak ilacın etkinliği düşebilir. Yavaş asetilleycilerin sıklığı Japonlarda %8, Türklere %57.4 olarak gösterilmiştir.^[53]

İnsan CYP süperailisi üç aile, 57 fonksiyonel gen ve 58 psö-dogen içerir. 50'den fazla CYP450 enzimi vardır. İlaçların bir kısmı CYP450 enzimleri ile aktive olurken, bir kısmı inaktive olabilir.^[54] CYP2D6, 2C19 ve 2C9 polimorfizmleri ilaçların faz 1 metabolizmasında etkili en sık görülen varyasyonlardır. Sitokrom genlerindeki farklı alellerin yaygınlığı etnik topluluklar arasında değişmektedir. Yaklaşık olarak beyaz ırkta %5-14, Afrikalılarda %0-5 ve Asyalılarda %0-1 oranında CYP2D6 aktivitesi yoktur. Bu bireyler zayıf metabolize ediciler olarak bilinirler. Klinik olarak önemli diğer bir enzim CYP2C9, kendileri tarafından yıkılan ilaçların etkinlik ve yan etkileri ile ilişkili multipl genetik değişiklikler gösterir. CYP2C9 polimorfizmine yönelik çalışmalar CYP2C9*2 ve *3 alellerinin önemine vurgu yapmaktadır. Bunların dışında diğer CYP genlerinde (CYP1A1, 2A6, 2A13, 2C8, 3A4 ve 3A5) de artmış bir polimorfizm gözlenilmiştir.^[51]

Antiepileptik ilaçlar sadece sübstrat değildir. Aynı zamanda kendileri de metabolizmada etkin genleri indükler veya inhibe edebilirler. Dolayısıyla beraberinde alınan başka ilaçlardan etkilenirler. Metabolizma hızı aynı zamanda gen-gen ilişkilerinden de etkilenir. Diğer genleri regüle etmekle görevli birçok gen mevcuttur; PXR (Pregnane X reseptör) ve CAR (constitutive androstane reseptör) bunlara örnek olarak verilebilir.^[55-58] Bu genlerin üretimleri CYP450 ve metabolizma hızını artıran diğer potansiyel etkenleri indükler. Bundan dolayı düzenleme ile ilişkili genler ve hedef genler birlikte fenotipi etkileyebilmektedir.

Metabolik çalışmalar ile AEİ'lerin metabolizmaları ve etkileri ile ilgili olarak, OCT2N, CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 genlerinde bireylerarası değişkenlikler saptanmıştır.^[59]

İmmünolojik çalışmalarda ise, Asya toplumlarında HLA haplotipleri ile ilaç yanıtı arasında bir ilişki olduğu gösterilmektedir. Pakistan toplumunda, ilaca yanıtı olmayan bireyler arasında HLA-DR1B*03 taşıyıcılığı yüksek çıkmıştır.^[60] Buna karşın Kuzey Hindistanlılar arasında steroid yanıtı ve HLA DRB1 arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.^[61] HLA-B*1502 varlığının, karbamazepinin neden olduğu yan etki riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir.^[62] Buna karşın beyaz ırkta benzer birliktelik anlamlı görülmemiştir.^[63] Medikal

tedaviye dirençli hastaların çoğunluğunu oluşturan hipokampal sklerozlu TLE'li hastalarda da HLA DR4, HLA-DQ2 ve HLA-DR7'nin daha sık olduğu gösterilmiştir.^[64] HLA DR3 ve Q2 varyantları ile tümör nekrotize edici faktör promotör bölge geninde 308. pozisyondaki bir polimorfizm karbamazepine bağlı ciddi duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.^[65] Sonuç olarak, ilaç metabolizmasından sorumlu genler, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenerek, toplumlararası hatta bireylerarası farklılıklar oluşmasına neden olabilmekte, AEİ'lerin etkinliğini, etki süresini ve tolerabilitesini etkileyebilmektedir.

Diğer önemli faktör, çoğunlukla eski AEİ'ler için geçerli bir mekanizma olan AEİ metabolize eden enzimlerle indüklenen metabolik ve farmakokinetik toleranstır. Örneğin karaciğerde CYP-450 indüksiyonu ile ilacın kendi metabolizmasını artırma yoluyla metabolik tolerans gelişimi söz konusu olabilir. Reseptör duyarlılığının kaybı gibi AEİ hedeflerinin adaptasyonuna bağlı farmakodinamik veya fonksiyonel tolerans gelişimi, ilaç tedavi yetmezliği için başka bir neden olabilir. Bu durum uzun süreli tedavi boyunca tüm AEİ'ler için deneysel olarak gösterilmiştir.^[42] Tablo 1'de AEİ farmakogenetiği ile ilişkili genler ve fonksiyonları görülmektedir.

6. Doku Plastisitesi ve Epileptik Yeni Ağların Oluşumu Hipotezi

Bu hipotez beyinin yapısal yöndeki tahribatları ile gelişen

nöral ağ değişiklikleri temeline dayanmaktadır. Hipokampal sklerozlu MTLE'li hastalardaki dentat girustaki hücre kaybına yanıt olarak, granül hücre aksonlarının geliştiği, bunların granül hücrelerine veya kendi kendini besleyen eksitasyon yollarında yer alan moleküler tabakalara uzandıkları gösterilmiştir (yosunsu lif filizlenmesi). Nihayetinde bu şekilde yeni sinaptik ağların gelişimi ile eski AEİ'lere karşı etkinin kaybolması söz konusu olabilir.^[66]

Tümör ve skarlar gibi yapısal değişikliklerle ilgili beyin lezyonlu hastalarda doku patolojisi tarafından belirlenen AEİ'lerin hedefe varmasını engelleyen biyolojik ve fizyolojik bariyerler oluşabileceği gibi nöronal hücre kaybı, heterotopi, displazi, neovaskülarizasyon, sinaptik reorganizasyon ve glia reaktivasyonu gibi bir takım morfolojik değişiklikler görülebilir. Ayrıca dokudaki adaptasyon sürecindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler nöronal eksitabilite eşliğini düşürebilir.^[67]

7. Nöromodülatör Sistemlerle AEİ'lerin Diğer Olası Etkileşmeleri

Nöbetler ve epileptogenez süreci yukarıda anlatıldığı gibi çeşitli şekillerde moleküler, hücresele ve nöronal epileptiform ağ değişiklikleri ile beraber nöronal ve glial hücre fenotiplerinde, nöroaktif bileşiklerin hücre dışı yoğunluklarında, voltaj kapılı veya metabotropik reseptörlerde uzun dönem değişikliklere neden olmaktadır. AEİ'ler ile enflama-

Tablo 1. Antiepileptik ilaç farmakogenetiği ile ilişkili genler ve fonksiyonları

Ürün	Fonksiyon	
MDR1/ABCB1	P-gp	Transmembran taşıyıcı/CYP3A ile ilişkili
SCN1A	α1 subünit sodyum kanalı	Sodyum iyonlarının membrandan geçişi
GABBR1	Gama aminobütirik asit reseptör B	Membran reseptör (GABA-B)
TNF-α	TNF subünit	Enflamatuvar yolla ilişkili
HLA	HLA	İmmün yanıtla ilişkili
CYP3A	CYP450 enzimi	Hidroksilasyonla ilişkili
CYP2C19	CYP450 enzimi	Hidroksilasyonla ilişkili
CYP2C9	CYP450 enzimi	Omega oksidasyon yolu
CYP2A6	CYP450 enzimi	Oksidasyonla ilişkili
CYP1A2	CYP450 enzimi	Hidroksilasyonla ilişkili
CYP2D6	CYP450 enzimi	Hidroksilasyonla ilişkili
CYP2C8	CYP450 enzimi	Hidroksilasyonla ilişkili
MRP	Çoklu ilaç direnci ilişkili protein	Transmembran taşıyıcı
OCTN2	Organik katyon transport protein	Transmembran taşıyıcı
UGT1A6	Uridin difosfat glikozil transferaz	Glukuronidasyon yolu ile ilişkili
UGT2B7	Uridin difosfat glikozil transferaz	Glukuronidasyon yolu ile ilişkili
PXR	Pregnan X reseptör	CYP3A4 indüksiyonu ve transmembran taşıyıcı (MDR1) indüksiyonu
CAR	Constutive androstone reseptör	CYP 2B1, CYP2C9 indüksiyonu

tuvar mediatörler ve nöropeptidler arasındaki etkileşim de ilaç direnci oluşturabilir. Ancak, AEİ'lerin iktogeneze katılan nöromodülatör sistemler üzerindeki etkileri ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

Epilepsili hastalarda ve deneysel modellerde, plazma ve santral sinir sisteminde proenflamatuvar sitokinler ve ilişkili moleküller analiz edilmiş, dirençli epileptik hastalarda epileptojenik alanda belirgin enflamatuvar reaksiyonlar gösterilmiştir. Daha önce P-gp gibi taşıyıcılar üzerinde gösterilen enflamatuvar etkilerden yola çıkarak enflamatuvar etkilerin eksitabiliteyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda beyindeki bu enflamatuvar reaksiyonun nöronal eksitabiliteyi artırarak, nöbet eşliğini düşürme ve nöbet süresini uzatarak proiktojenik olabileceği, bazı antienflamatuvar ilaçların nöbetleri azaltabileceği gösterilmiştir.^[68] Antienflamatuvar özelliği de olan valproat ve karbamazepinin, insan glioma hücrelerinde ve sıçan glial hücrelerinde nitrozoksit ve prostaglandin üretimini ve lipopolisakkaride bağlı nükleer faktör kappanın (NFkB) aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir.^[69,70] Sonuç olarak, bazı AEİ'lerin antikonvulzan etkinliğine onların epileptojenik dokudaki antienflamatuvar etkilerinin de katılabileceği ve dirençli kişilerde ilaç etkinliğinin enflamasyon nedeni ile de azalabileceği düşünülebilir.

Epilepsi hastalarında fenitoin, valproik asit ve karbamazepin ile bazı nöropeptidlerin (Nöropeptid Y, somatostatin, kolesistokinin, kortikotrop releasing hormon) BOS düzeyleri arasında negatif ilişki bildirilmiştir.^[71] Bundan dolayı, enflamasyonun etkileri dışında antikonvulzan etkilere sahip nöropeptid Y ve somatostatin gibi nöropeptidler ile AEİ'ler arasında fonksiyonel etkileşimlerin söz konusu olabileceği düşünülmektedir.

Epilepside İlaç Direnciyle İlişkili Diğer Önemli Konular Status Epileptikusta Direnç Gelişimi

Akut olarak SE'de ve kronik epileptik durumlarda birçok GABA-A reseptör alt ünitesi ($\alpha 1$, $\alpha 4$, $\gamma 2$, δ) değişiklikleri bildirilmiştir.^[72-74] Yakın zamanda, SE'den sonraki 24 saat içinde dentat girusta $\alpha 1\gamma 2$ alt ünitesi içeren GABA-A reseptörü azalmış, $\alpha 4\gamma 2$ içeren reseptör sayısı ise artmış olarak gösterilmiştir.^[75] Benzer başka bir çalışmada, hipokampus CA1 bölgesinde $\alpha 4\beta 2/3\gamma 2$ reseptörlerinde azalma dikkat çekerken, $\alpha 1\beta 2/3\gamma 2$ reseptörlerinde belirgin bir kayıp gözlenmemiştir. Bu değişikliklere $\alpha 4$, $\beta 2/3$ ve $\gamma 2$ alt ünitelerinin kaybı ve hücre yüzeyindeki reseptörlerin durumunda bir azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir.^[76] GABAerjik nörotransmisyonadaki eksiklik, GABA-A reseptörleri, reseptör hareketini ve reseptörün membrana yapışarak fonksiyon görmesini sağlayan yapı taşı proteinlerindeki (gefrin, GABARAP [GABA reseptör aracılı protein], GRIP [proteinle etkileşen glutamat reseptör] ve NSF [N-etilmaleimide duyarlı faktör]) ekspresyonel

değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmaktadır.^[76] Altta yatan mekanizma transkripsiyonel faktörlere bağlı görünmekle birlikte metabolik fonksiyonların yetersizliği de dikkat çekicidir. Mitokondriyal fonksiyonun yetersizliği ve ATP kullanılabilirliğinin azalması reaktif oksijen substratlarını (ROS) artırdığından, hedef moleküllerde hızlı değişikliklerle birlikte enerji tüketimi ve ROS aracılı hasar ile uzun dönemde de bu metabolik fonksiyon yetersizliğinin etkileri gözlenmektedir.^[67] Hızlı direnç gelişimine neden olabilecek diğer faktörler; hayvan modellerinde gösterilen bazı taşıyıcıları kodlayan genlerin salınımlarındaki hızlı artışlar ve insanda P-gp için yaygın olarak arttığı gösterilen immünreaktivite olarak belirtilmektedir.^[33,77]

Psödodirenç

Epilepsi cerrahisi pratiğinde sıkça karşılaşılan psödodirenç, tanı ve tedavi yanlışlarından kaynaklanabilmektedir. Özellikle epileptik nöbete benzeyen senkop, psödonöbet gibi durumlar epilepsi teşhisi aldığında veya sendrom/nöbet tipinin yanlış sınıflandırılması sonucu AEİ'lerin yanlış seçimi/etkin dozda kullanılmaması gibi durumlarda psödodirenç görülebilir. Bundan başka, hastanın tedavisine tam uymaması, ilacını kullanmak istememesi veya yaşam tarzının kötü olması nedeni ile de psödodirenç söz konusu olabilir.^[78]

İlaç Direncini Engellemeye Yönelik Yaklaşımlar

Proteine bağlanma hipotezinin son yıllarda giderek önemi artmaktadır. Pratikte ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için, proteine düşük bağlanan ilaç bileşikleri seçilmektedir. Bundan dolayı beyinde ekstrasellüler alana protein sızması ile proteine yüksek bağlanma daha ziyade eski AEİ'lerle söz konusudur. İkinci ve üçüncü kuşak AEİ'lerde bu özellik görülmemektedir. Gelecek stratejiler beyinde nöbet oluşumuna rağmen kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunmasına yönelik araştırmaları amaçlamalıdır. Bu nedenle steroid gibi antienflamatuvar ilaçların kan beyin bariyerini korumak ve tamir etmek için ek tedavi olarak kullanılabilmesi ileri sürülmektedir.^[68]

Taşıyıcı hipotezi tedavi ve ilaç gelişimi için farklı bir öneme sahiptir. Genel olarak ilaçların belirli bir taşıyıcı substratı olup olmadığı test edilmektedir. Bir seri invitro analiz ile substrat türlerinin belirlenmesinin ve AEİ'lerin yol açtığı hücresel düzeyde biyokimyasal değişikliklerin anlaşılmasının ek bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir.

Taşıyıcı fonksiyonunu veya taşıyıcı ekspresyonunu düzenlemeyi amaçlayan yeni tedaviler gündemdedir.^[40,41] Fakat taşıyıcı modülatörlerinin kullanımı önemli dikkat gerektirir. Çünkü P-gp gibi taşıyıcılar biyolojik bariyerlerde, ekskretuar organlarda ve hemapoetik hücrelerde daha önceki bölümlerde anlatıldığı gibi önemli koruyucu görevler üstlenir, ek-

sikliklerinde Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı veya enflamatuvar bağırsak hastalıklarına yatkınlık oluşur. Uzun süreli farmakolojik inhibisyonu bazı risklerle ilişkili olabilir. Bu yüzden daha ziyade geçici süreli ekleme tedavisi olarak yapılmaktadır. Nöbetle ilişkili P-gp indüksiyonunu önlemek için PGE2 EP1 reseptör antagonistleri ve COX2 inhibitörleri denenmektedir.^[44,79,80] COX2 inhibisyonu ile kronik epileptik sıçanda, fenitoinin beyine penetrasyonun arttığı ve fenobarbitale duyarlılığının şekillendiği gözlenmiştir.^[80] Bu önleyici stratejiler P-gp salınımını, bazal transport fonksiyonu bozulmayacak şekilde kontrollü olarak düzenler.

İntraserebral ilaç uygulanan invaziv stratejiler veya AEİ'lerin nanopartikül enkapsülasyonu diğer yaklaşımlardır. Ancak ilaç direnci genellikle multifaktöryel bir problem olarak dikate alındığında, tek yönlü bir seçimin dirençli bir hastada ne kadar etkili olabileceği tartışmalıdır. Bu açıdan, özgün mekanizmaların, hangi grup hasta için daha önemli olduğuna belirleyen çalışmalar gereklidir.

İlaveten reseptör değişikliği SE'deki direnç gelişiminden öncelikli sorumlu gözükmektedir. Alt ünite ekspresyonlarının değiştirilmesi veya değişen reseptörleri hedef alan yeni AEİ'ler nöbetleri sonlandırabilecek diğer stratejik yaklaşımlardandır.

Sonuç olarak, hastaların etkin şekilde tedavi edilebilmesi için bu mekanizmaların aydınlatılabilmesi, öğrenilenlerin ışığında yeni ilaç ve alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gereklidir. Epilepside ilaç direncini etkileyen, bugün için bilinenler dışında çok sayıda başka mekanizmaların da olabileceği bir gerçektir. Ek olarak, dirençli bir epilepsi olgusu ile karşılaşıldığında birçok zahmetli girişim ve yeni ilaç denemelerinden önce psödodirenç olasılığını akılda tutmak önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
2. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):433–43.
3. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs* 1998;10:171–9.
4. Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr* 2009;9(2):47–52.
5. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2013;22(5):333–44.
6. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of

7. pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75(2-3):192–6.
7. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):553–64.
8. Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1998;32(1-2):309–20.
9. Vreugdenhil M, Wadman WJ. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999;40(11):1512–22.
10. Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53(4):469–79.
11. Remy S, Urban BW, Elger CE, Beck H. Anticonvulsant pharmacology of voltage-gated Na⁺ channels in hippocampal neurons of control and chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci* 2003;17(12):2648–58.
12. Aronica E, Yankaya B, Troost D, van Vliet EA, Lopes da Silva FH, Gorter JA. Induction of neonatal sodium channel II and III alpha isoform mRNAs in neurons and microglia after status epilepticus in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001;13(6):1261–6.
13. Curia G, Aracri P, Colombo E, Scalmani P, Mantegazza M, Avanzini G, et al. Phosphorylation of sodium channels mediated by protein kinase-C modulates inhibition by topiramate of tetrodotoxin-sensitive transient sodium current. *Br J Pharmacol* 2007;150(6):792–7.
14. Gibbs JW 3rd, Shumate MD, Coulter DA. Differential epilepsy-associated alterations in postsynaptic GABA(A) receptor function in dentate granule and CA1 neurons. *J Neurophysiol* 1997;77(4):1924–38.
15. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Coulter DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 1998;4(10):1166–72.
16. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Kelly ME, Coulter DA. gamma-Aminobutyric acid(A) receptor subunit expression predicts functional changes in hippocampal dentate granule cells during postnatal development. *J Neurochem* 2001;77(5):1266–78.
17. Coulter DA. Mossy fiber zinc and temporal lobe epilepsy: pathological association with altered "epileptic" gamma-aminobutyric acid A receptors in dentate granule cells. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 6:S96–9.
18. Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol* 2001;45:237–52.

19. Volk HA, Arabadzisz D, Fritschy JM, Brandt C, Bethmann K, Löscher W. Antiepileptic drug-resistant rats differ from drug-responsive rats in hippocampal neurodegeneration and GABA(A) receptor ligand binding in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006;21(3):633–46.
20. Bethmann K, Fritschy JM, Brandt C, Löscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABA A receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008;31(2):169–87.
21. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25(34):7724–33.
22. Ben-Ari Y, Holmes GL. The multiple facets of gamma-aminobutyric acid dysfunction in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):141–5.
23. Kahle KT, Barnett SM, Sassower KC, Staley KJ. Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter NKCC1. *J Child Neurol* 2009;24(5):572–6.
24. Bragin DE, Sanderson JL, Peterson S, Connor JA, Müller WS. Development of epileptiform excitability in the deep entorhinal cortex after status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2009;30(4):611–24.
25. van Vliet EA, Aronica E, Redeker S, Boer K, Gorter JA. Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(3):422–33.
26. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(1):1–6.
27. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1501–6.
28. Lazarowski A, Ramos AJ, García-Rivello H, Brusco A, Girardi E. Neuronal and glial expression of the multidrug resistance gene product in an experimental epilepsy model. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24(1):77–85.
29. Volk HA, Potschka H, Löscher W. Increased expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in limbic brain regions after amygdala-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res* 2004;58(1):67–79.
30. Volk HA, Löscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain* 2005;128(Pt 6):1358–68.
31. Löscher W. Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 8:74–7.
32. Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol* 2005;76(1):22–76.
33. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, Richichi C, Gorter JA, Aronica E, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neurosci* 2002;22(14):5833–9.
34. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2002;327(3):173–6.
35. Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W. Evaluation of transport of common antiepileptic drugs by human multidrug resistance-associated proteins (MRP1, 2 and 5) that are overexpressed in pharmacoresistant epilepsy. *Neuropharmacology* 2010;58(7):1019–32.
36. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(1):124–31.
37. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(8):423–9.
38. Summers MA, Moore JL, McAuley JW. Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1631–4.
39. Iannetti P, Spalice A, Parisi P. Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005;46(6):967–9.
40. Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, Löscher W. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006;24(1):202–11.
41. van Vliet EA, van Schaik R, Edelbroek PM, Redeker S, Aronica E, Wadman WJ, et al. Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic epileptic rats. *Epilepsia* 2006;47(4):672–80.
42. Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47(8):1253–84.
43. Kooij G, Mizze MR, van Horssen J, Reijerkerk A, Witte ME, Drexhage JA, et al. Adenosine triphosphate-binding cassette transporters mediate chemokine (C-C motif) ligand 2 secretion from reactive astrocytes: relevance to multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 2011;134(Pt 2):555–70.

44. van Vliet EA, Zibell G, Pekcec A, Schlichtiger J, Edelbroek PM, Holtman L, et al. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology* 2010;58(2):404–12.
45. Marchi N, Betto G, Fazio V, Fan Q, Ghosh C, Machado A, et al. Blood-brain barrier damage and brain penetration of antiepileptic drugs: role of serum proteins and brain edema. *Epilepsia* 2009;50(4):664–77.
46. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr* 2008;8(5):127–30.
47. Pierzchala K. Pharmacoresistant epilepsy - epidemiology and current studies. [Article in Polish] *Neurol Neurochir Pol* 2010;44(3):285–90. [Abstract]
48. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multi-drug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(7):3473–8.
49. Ebid AH, Ahmed MM, Mohammed SA. Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: a gene polymorphism perspective study. *Ther Drug Monit* 2007;29(3):305–12.
50. Basic S, Hajsek S, Bozina N, Filipic I, Sporis D, Mislov D, et al. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure* 2008;17(6):524–30.
51. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41(2):89–295.
52. Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, Sadee W. Pharmacogenomic testing: relevance in medical practice: why drugs work in some patients but not in others. *Cleve Clin J Med* 2011;78(4):243–57.
53. Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Roots I. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) genotypes in a Turkish population. *Pharmacogenetics*. 1997;7: 327-3160. Ali AA, Moatter T, Baig JA, Iqbal A, Hussain A, Iqbal MP. Polymorphism of HLA-DR and HLA-DQ in rheumatoid arthritis patients and clinical response to methotrexate-a hospital-based study. *J Pak Med Assoc* 2006;56:452–6.
54. de Graaff LC, van Schaik RH, van Gelder T. A clinical approach to pharmacogenetics. *Neth J Med* 2013;71(3):145–52.
55. Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest* 1998;102(5):1016–23.
56. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med* 2001;7(5):584–90.
57. Muangmoonchai R, Smirlis D, Wong SC, Edwards M, Phillips IR, Shephard EA. Xenobiotic induction of cytochrome P450 2B1 (CYP2B1) is mediated by the orphan nuclear receptor constitutive androstane receptor (CAR) and requires steroid co-activator 1 (SRC-1) and the transcription factor Sp1. *Biochem J* 2001;355(Pt 1):71–8.
58. Gerbal-Chaloin S, Daujat M, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Vilarem MJ, Maurel P. Transcriptional regulation of CYP2C9 gene. Role of glucocorticoid receptor and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem* 2002;277(1):209–17.
59. Szoek CE, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, O'Brien TJ, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review. *Lancet Neurol* 2006;5(2):189–96.
60. Ali AA, Moatter T, Baig JA, Iqbal A, Hussain A, Iqbal MP. Polymorphism of HLA-DR and HLA-DQ in rheumatoid arthritis patients and clinical response to methotrexate-a hospital-based study. *J Pak Med Assoc* 2006;56(10):452-6.
61. Negi RR, Bhorja P, Pahuja A, Saikia B, Varma N, Malhotra P, et al. Investigation of the possible association between the HLA antigens and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Immunol Invest* 2012;41(2):117–28.
62. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16(4):297–306.
63. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7(6):813–8.
64. Ozkara C, Altintas A, Yilmaz E, Eskazan E, Erkol G, Ozyurt E, et al. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia* 2002;43(3):236–9.
65. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56(7):890–6.
66. Löscher W. Current knowledge on basic mechanisms of drug resistance. In: Kahane P, Berg A, Löscher W, Nordli G, Perucca E, editors. *Progress in epileptic disorders volume 7. Drug resistant epilepsies*. 1st ed. UK: John Libbey Eurotext; 2008. p. 47–61.
67. Sisodiya SM, Beck H, Löscher W, Vezzani A. Mechanisms of Drug. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy*. Lippincot Williams Wilkins; USA. 2008. p. 1279–89.
68. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experi-

- mental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46(11):1724–43.
69. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res* 2000;857(1-2):246–51.
 70. Matoth I, Pinto F, Sicsic C, Brenner T. Inhibitory effect of carbamazepine on inflammatory mediators produced by stimulated glial cells. *Neurosci Res* 2000;38(2):209–12.
 71. Devinsky O, Emoto S, Nadi NS, Theodore WH. Cerebrospinal fluid levels of neuropeptides, cortisol, and amino acids in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(2):255–61.
 72. Peng Z, Huang CS, Stell BM, Mody I, Houser CR. Altered expression of the delta subunit of the GABAA receptor in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2004;24(39):8629–39.
 73. Sun C, Mtchedlishvili Z, Erisir A, Kapur J. Diminished neurosteroid sensitivity of synaptic inhibition and altered location of the alpha4 subunit of GABA(A) receptors in an animal model of epilepsy. *J Neurosci* 2007;27(46):12641–50.
 74. Zhang N, Wei W, Mody I, Houser CR. Altered localization of GABA(A) receptor subunits on dentate granule cell dendrites influences tonic and phasic inhibition in a mouse model of epilepsy. *J Neurosci* 2007;27(28):7520–31.
 75. Lund IV, Hu Y, Raol YH, Benham RS, Faris R, Russek SJ, et al. BDNF selectively regulates GABAA receptor transcription by activation of the JAK/STAT pathway. *Sci Signal* 2008;1(41):ra9.
 76. González MI, Cruz Del Angel Y, Brooks-Kayal A. Down-regulation of gephyrin and GABAA receptor subunits during epileptogenesis in the CA1 region of hippocampus. *Epilepsia* 2013;54(4):616–24.
 77. Sisodiya SM, Thom M. Widespread upregulation of drug-resistance proteins in fatal human status epilepticus. *Epilepsia* 2003;44(2):261–4.
 78. Kwan P, Brodie MJ. Issues of medical intractability for surgical candidacy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy*. USA. 2006. p. 983–4.
 79. Pekcec A, Unkrüer B, Schlichtiger J, Soerensen J, Hartz AM, Bauer B, et al. Targeting prostaglandin E2 EP1 receptors prevents seizure-associated P-glycoprotein up-regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330(3):939–47.
 80. Schlichtiger J, Pekcec A, Bartmann H, Winter P, Fuest C, Soerensen J, et al. Celecoxib treatment restores pharmacosensitivity in a rat model of pharmacoresistant epilepsy. *Br J Pharmacol* 2010;160(5):1062–71.