

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
VFT-DR-2009-0003**

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN
TİROİD HORMON DÜZEYLERİ VE
SERUM BİYOKİMYASINA ETKİLERİ**

Dr. Nermin BÖLÜKBAŞI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ferda AKAR**

AYDIN - 2009

ÖNSÖZ

Hipokratik metinlerde açıkça tariflenen ve fizyopatolojisi hakkında yüzyıllar boyu fikir yürütülen epilepsinin tedavisi ancak 19. yüzyıldan itibaren gelişmeye başlamış ve modern tedavi 20. yüzyılda mümkün olmuştur. Klinik nörolojinin ilk yüz güldürücü tedavi sonuçlarını veren antiepileptik ilaçlar beraberinde ciddi yan etkileri de gündeme getirmiştir. Eski nesil antiepileptiklerde hemen hemen her yönü ile ortaya konmuş olan bu yan etki profili yeni antiepileptikler söz konusu olduğunda muammadır. Son 15 yıldır ülkemizde de binlerce epileptik hastada yaygın kullanım alanı bulan bu ilaçların serum biyokimyası, tiroid hormonları ve vitamin düzeyleri üzerine etkisi hakkındaki literatür bilgisi şaşırtıcı derecede sınırlıdır. Bu kısıtlılığın makul sebepleri vardır. Yeni antiepileptiklerin çoğu başlangıçta, ağır klinik durumları olan ve uzun yıllardır tedavi altındaki epilepsi hastalarında eski nesil antiepileptiklere ek olarak verilmektedir. Bu hastalarda yapılacak çalışmaların sağlıklı sonuç vermeyeceği açıktır. Yapılması gereken, sonuçları etkileyebilecek ilave tıbbi sorunların bulunmadığı ve sadece bir yeni antiepileptik ilaç kullanan hastalardaki etkilerinin incelenmesidir. Bu kategoriye girecek bir hasta grubunun oluşturulması son derece zordur. Nörologlar ulusal ve uluslararası tedavi klavuzlarını incelemek ve ciddi sorumluluk gerektiren ilaç seçimlerini birçok etmeni dikkate alarak yönetmek zorundadır. Literatürdeki çalışma eksikliğinin temel nedeni, izole vakalar olarak tabir ettiğimiz, belirli bir süre sadece yeni antiepileptik ilaç kullanan hasta bulmanın zorluğundan kaynaklanmaktadır. Bu hal, bizim çalışmamız için de ciddi bir sorun oluşturmuş ve birçok doktor ve hemşirenin fedakar çalışmaları sayesinde ancak mümkün olmuştur. Literatüre birçok açıdan sadece ulusal değil uluslararası düzeyde de katkı yaptığını inandığımız bu çalışma özellikle antiepileptiklere atfedilen bazı yan etkilerin doğru olmadığı, bu sorunların epileptik süreçlerin kendisinden oluştuğunu düşündürmesi açısından da ilginç ve yeni sonuçlara varmıştır. Bu konuların gelecekte çok tartışılacağı açıktır.

Araştırma, “Antiepileptik İlaçların Tiroid Hormon düzeyleri ve Serum Biyokimyasına etkileri” isimli ve SAE-09008 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’nin desteği ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Epilepsi tanımı etiyojisi ve sınıflandırılması.....	3
1.2. Epilepsi tedavisi ve antiepileptik ilaçlar.....	7
1.2.1. Antiepileptik ilaçların sınıflandırılması.....	8
1.2.2. Antiepileptik ilaçların temel etki mekanizmaları.....	10
1.2.3. Antiepileptik ilaçların yan etkileri.....	12
1.2.4. Antiepileptik ilaçların ilaç etkileşimleri.....	14
1.3.Karbamazepin.....	15
1.4. Valproik asit ve Sodyum Valproat	18
1.5.Okskarbazepin.....	22
1.6. Levetirasetam	24
1.7. Topiramet.....	27
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
2.1. Gereç.....	31
2.2. Yöntem.....	33
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	34
3. BULGULAR.....	36
3. 1. Sağlıklı kontrol grubuna ait bulgular.....	37
3.2. Epileptik kontrol grubuna ait bulgular.....	37

3.3. Karbamazepin kullanan hastalara ait bulgular.....	38
3.4. Valproik asit kullanan hastalara ait bulgular.....	39
3.5. Okskarbazepin kullanan hastalara ait bulgular.....	39
3.6. Levetirasetam kullanan hastalara ait bulgular.....	40
3.7. Topiramat kullanan hastalara ait bulgular.....	41
3. 8. İlaç ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	42
4. TARTIŞMA.....	48
4. 1. Antiepileptik ilaçların lipit metabolizmasına etkileri.....	48
4.2. Antiepileptik ilaçların tiroid hormonlarına etkileri.....	51
4.3. Antiepileptik ilaçların vitamin B ₁₂ ve folik asit düzeyine etkileri.....	55
4.4. Antiepileptik ilaçların karaciğer enzimleri üzerine etkileri.....	57
5. SONUÇ.....	60
ÖZET.....	62
SUMMARY.....	64
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	77
TEŞEKKÜR.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALT: Alanin aminotransferaz
AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit
ANOVA: Gruplar arası varyans analizi
AST: Aspartat amino transferaz
 β : Beta
 Ca^{2+} : Kalsiyum iyonu
Cl⁻: Klor iyonu
CMIA: Kemilüminesan mikropartikül immünoassay
CYP: Sitokrom P enzimleri
EEG: Elektroensefalografi
FDA: Amerikan Federal Gıda ve İlaç Dairesi
FT3: Serbest T3
FT4: Serbest T4
GABA: Gama-aminobütirik asit
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
İnj.: İnjektion şeklinde uygulama
K⁺: Potasyum iyonu
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
mg: miligram
ml: mililitre
MHD: 10,11-dihidro-10-hidroksikarbamazepin
Na⁺: Sodyum iyonu
NMDA: N-metil-D-aspartat
rpm: Dakikadaki devir sayısı
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TSH: Tiroid Stimulan (Uyarıcı) Hormon
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
® : İlacın ticari adı olduğunu gösterir simge

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa	
Çizelge 1.1.1	Sık görülen provoke nöbet sebepleri	4
Çizelge 1.1.2	Epilepsi türlerinin uluslararası sınıflandırması	5
Çizelge 1.2.1.1	Antiepileptik ilaçların sınıfı, etken maddesi, piyasa adı ve endikasyonları	9
Çizelge 1.2.2.1	Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları	12
Çizelge 2.2.1.	Değerlendirilen parametrelerin normal kan değer aralıkları	33
Çizelge 3.8.1.	Sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırması	42
Çizelge 3.8.2	Karbamazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması	43
Çizelge 3.8.3	Valproik asit ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması	44
Çizelge 3.8.4	Okskarbazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması	45
Çizelge 3.8.5	Levetirasetam ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması	45
Çizelge 3.8.6	Topiramet ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması	46
Çizelge 3.8.7	Karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastaların karşılaştırması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.3.1	Karbamazepinin kimyasal yapısı	15
Şekil 1.4.1	Valproik asit ve sodyum valproatın kimyasal yapısı	18
Şekil 1.5.1	Okskarbazepinin kimyasal yapısı	22
Şekil 1.6.1	Levetirasetamın kimyasal yapısı	25
Şekil 1.7.1	Topiramatin kimyasal yapısı	27
Şekil 3.1.	Vakaların hastalık süresi ve ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı	36

1.GİRİŞ

Epilepsi, değişik nedenlerle beyindeki nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan, epizodik serebral işlev bozukluğudur. Dünyada yaklaşık 42 milyon insan bu bozukluktan etkilenmektedir (Depondt 2006). Toplumda % 1-3 oranında görülür (Patsalos ve Sander 1994, Hauser ve Annegers 1996, Karaagaç ve ark 1999, Aydın ve ark. 2002, Shneker ve Fountain 2003, Serdaroglu ve ark. 2004, Çalışır ve ark. 2006).

Epilepsi ya da epileptik nöbetler sinir yolakları üzerinden hipotalamo-hipofizer eksenini etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilir ve bu yolla endokrin sistemi etkileyebilirler. Değişik hormonların nöbetsel aktiviteyi uyaran veya azaltan özellikleri deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (Dana-Heari ve ark. 1984). Progesteron, testosteron, adrenokortikotropin ve deoksikortikosteron nöbet eğiğinin artmasından sorumlu iken östradiol, kortizol ve tiroid hormonları düşüşe neden olurlar (Tıraş ve ark 2003). Çeşitli çalışmalarda generalize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra başta prolaktin olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış ya da azalma şeklinde değişiklikler sıkça bildirilmiştir (Fichsel ve Knopfle 1978, Dana-Heari ve ark.1984); ancak, epilepsiye bağlı olarak ortaya çıkan endokrin değişikliklerin tam olarak nedenini ortaya koymak oldukça güçtür (Taşdemir ve ark. 2005). Antiepileptik ilaçlar da hormonların metabolizmaları ve fonksiyonlarını değiştirerek kan düzeylerini etkileyebilirler (Herzog ve ark. 2004). Ayrıca, bu ilaçların hipotalamo-hipofizer aksını etkileyen epileptik nöbetleri önlediği veya nöbetlerin sıklığını azalttığı dikkate alınırsa dolaylı olarak hormonların kandaki miktarlarını değiştirebileceği vurgulanmaktadır; ancak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında kesin paralellikler gözlenmemektedir (Isojarvi ve ark. 1989). Hipofiz hormonları ve gonadotropinler dışında antiepileptik

ilaçların tiroid işlevleri üzerinde de, belirgin bazı etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Kırımı ve ark 1999). Bu etkinin büyük bir kısmının karaciğer enzimlerinin indüklenmesine bağlı olarak metabolizmanın artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda (Liewendahl ve ark.1978, Rootwelt ve ark. 1978, Apak ve ark. 2006) uzun süreli antiepileptik tedavide tiroid hormonlarının dengesinin değişebileceği ve hipotiroidizm gelişebileceğinden söz edilip, uzun süreli antiepileptik tedavi süresince tiroid fonksiyonlarının incelenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Epilepsi ve hormonal sistem arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi, bu hastalığı daha iyi anlamak için gereklidir (Tıraş ve ark 2003).

Antiepileptik ilaçların hormon metabolizması yanında lipit ve lipoprotein metabolizmasını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yükseldiği (Calandre ve ark. 1991, Franzoni ve ark. 1992, Calandre ve ark.1994, Isojärvi ve ark. 1994), karbamazepin gibi enzim indükleyici antiepileptik ilaçlarla bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Franzoni ve ark.1992, Hamed ve ark. 2005, Attilakos ve ark. 2007). Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde ise artış olduğunu gösteren çalışmalar (Verrotti ve ark. 1997, Yılmaz ve ark 2001) yanında azalma olduğunu gösteren çalışmalar (Hamed ve ark. 2005) da mevcuttur.

Antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeyleri ve serum lipit profili üzerine etkilerinin yanında serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerini de etkiledikleri gösterilmiştir (Karabiber ve ark 2003). Yapılan çalışmaların daha çok enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapan eski antiepileptiklerle olduğu dikkati çekmektedir. Yeni antiepileptiklerin tiroid hormonları, kan lipit profili, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ile karaciğer enzimlerine etkisini gösteren araştırmalar ise oldukça sınırlı sayıdadır; oysaki son yıllarda yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olması sebebiyle tercih edilen yeni nesil antiepileptikleri kullanan hasta sayısı giderek artmaktadır.

1.1. Epilepsi tanımı, etiyojisi ve sınıflandırılması

Klinik olarak epilepsi; paroksizmal olarak başlayan, beyinde ritmik nöronal deşarjların olduğu, nöbetler şeklinde seyreden, nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler kısa sürer ve genellikle kendiliğinden geçer; ancak bazen bilinç kaybına neden olabilir, pozitif belirtiler (fokal ve/veya generalize kasılmalar ve halusilasyonlar gibi) ya da negatif belirtiler (çevreyle ilişkisinin kesilmesi gibi) eşlik edebilir (Kayaalp 2002, Shneker ve Fountain 2003).

Epileptik uyarıların oluşması ve yayılması için artmış nöronal uyarılabilirlik ve nöronal hipersenkronizasyon gereklidir. Artmış uyarılabilirlik; voltaj kapılı iyon kanallarındaki fonksiyonel veya yapısal değişikliğe, hücre dışı iyon konsantrasyonunun anormal şekilde ayarlanmasına, uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitter konsantrasyonundaki değişikliklere veya postsinaptik reseptörlerdeki değişikliklere bağlı olabilir. Hipersenkronizasyon ise genellikle asenkron bir şekilde uyarı üreten nöronların kendiliğinden olaya katılması ile ilgilidir. Normalde uyarıların hedeflenen bölge dışına çıkması hiperpolarizasyon ve etraftaki inhibitör ortam tarafından engellenmektedir. Eğer aktivasyon belli bir değere ulaşırsa yakındaki nöronların uyarılması ile inhibitör özellikler kaybolur ve konvulsif aktivite lokal kortikal bağlantılarla komşu bölgeler ve korpus kallosum gibi komissural yapılarla da uzak bölgelere yayılır.

Nöbet akut hastalıklarda (provoke nöbet) veya epilepside (nonprovoke nöbet) ortaya çıkabilen bir semptomdur. Sık görülen provoke nöbet nedenleri çizelge 1.1.1'de belirtilmiştir. Nonprovoke nöbetler ise epilepsi gibi kalıcı beyin hastalıklarında meydana gelir. Epilepsi nonprovoke nöbetlerin kendiliğinden tekrarıyla karakterize bir hastalıktır. Nöbet ve epilepsi farklıdır. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir. Provoke nöbetler sebebin düzeltilmesiyle tedavi edilir. Antiepileptik ilaçlar gerekli değildir. Nonprovoke nöbetlerde ise nöbetin tekrarı açısından yüksek risk altında olan hastada veya ikinci bir nöbet olduğunda psikososyal etkileri yıpratıcı olabildiğinden gerekli olabilir (Shneker ve Fountain 2003).

Çizelge 1.1.1. Sık görülen provoke nöbet sebepleri (Shneker ve Fountain 2003).

Sık görülen provoke nöbet sebepleri

Metabolik bozukluklar
Hipoglisemi ve hiperglisemi
Hiponatremi
Hipokalsemi
Alkol kullanımı ve bırakılması
Akut nörolojik hasar
İnfeksiyonlar (menenjit, ensefalit gibi)
İnme (iskemik, hemorajik gibi)
Kafa travması
İlaç intoksikasyonu veya bırakılması
Reçeteli veya reçetesiz kullanılan bazı ilaçlar (Teofilin, Trisiklik antidepresanlar gibi)
Çocuklarda yüksek ateş

Nöbet tipinin sınıflandırılması önemlidir çünkü kaynaklandığı beyin bölgesinin belirlenmesini sağlar. Epilepsi nöbetin tipi, nöbetin başlangıç yaşı, ailede nöbet öyküsü, fizik muayene bulguları, EEG (iktal ve interiktal) ve diğer nörolojik görüntüleme yöntemleri gibi birçok faktörün değerlendirilmesi ile tanımlanır (Shneker ve Fountain 2003, Mumenthaler ve Mattle 2004). Epilepsi türlerinin uluslararası sınıflandırılmasına göre belirlenen epilepsi tipleri Çizelge 1.1.2.'de gösterilmiştir.

Epileptik sınıflandırma içinde yer alan *basit parsiyel nöbetler* deşarjın lokalizasyonuna göre motor, duyusal, otonomik veya psişik semptomlarla başlayabilir. Fokal motor nöbetlerde vücudun bir tarafında tonik kasılmalar veya klonik silkinmeler gözlenir. Bu nöbetlerde Jacksonian atımlar, konuşma bozuklukları, basit ses çıkarma, göz ve başın bir tarafa çevrilmesi, veya distonik postür olabilir. Somatosensoriyal nöbetlerde sıklıkla parestezi, ağrı ve uyuşma gözlenir. Görsel konvulsiyonlar basit (ışık çakmaları vb) veya karmaşık görsel varsanılarla birlikte olur. Baş dönmesi, işitsel, koku veya tat varsanıları ve tanımlanamayan garip hisler nöbetlerin diğer bulguları arasında olabilir. Bu semptomlar, kompleks parsiyel veya sekonder generalize nöbetlerde görüldüğünde “aura” adını alırlar ve gelecek nöbetin bir habercisi şeklinde işlev görürler (Kramer 2006, Browne ve Holmes 2007).

Çizelge 1.1.2.Epilepsi türlerinin uluslararası sınıflandırması (Kayaalp 2002, Browne ve Holmes 2007).

I-Kısmi (parsiyel) nöbetler: Bunlara “lokal başlayan nöbetler” adı da verilir

A-Basit kısmi nöbetler: Basit semptomatoloji gösteren ve bilinç bozulmasına neden olmayan kısmi nöbetler.

- 1-Motor belirtiler gösterenler (Jaksoniyen nöbetler bu gruptandır)
- 2-Somato-duyusal veya özel duyuşsal belirti gösterenler
- 3-Otonom sinir sistemine ilişkin belirti gösterenler
- 4-Psişik semptomlar gösterenler

B-Karmaşık (kompleks) kısmi nöbetler: Karmaşık semptomatoloji gösteren ve bilincin bozulmasına neden olan kısmi nöbetler, bunlara eskiden temporal lob nöbetleri veya psikomotor nöbetler adı verilirdi

- 1-Basit kısmi nöbetler şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
- 2-Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
 - a-Sadece bilinç bozukluğu gösterenler
 - b-İlave olarak otomatizmalar gösterenler

C-Sekonder olarak generalize olan kısmi nöbetler

- 1-Basit kısmi nöbetlerin generalize olması
- 2-Kompleks kısmi nöbetlerin generalize olması
- 3-Kompleks kısmi nöbete ilerleyip generalize olan basit kısmi nöbetler

II-Generalize nöbetler: Bilateral olarak simetriktirler ve lokal başlangıç göstermezler.

- A- 1-Absans (kesinti) nöbetleri (eski adıyla petit-mal)
2-Atipik absans nöbetleri (Lennox-Gestaut sendromu dahil)
- B-Myoklonik nöbetler
- C-Klonik nöbetler
- D-Tonik nöbetler
- E-Tonik-klonik nöbetler
- F-Atonik nöbetler

III-Sınıflandırılmamış epileptik nöbetler (veriler tam değil veya yetersiz): çiğneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan nöbetleri bunlardandır.

Kompleks parsiyel nöbetler bilinç değışiklikleri ile birlikte görülürler. Nöbet başlangıcı aktivitenin ani olarak kesilmesi ve bakış değışiklikleri ile bunu takip eden otomatizmalar (emme, çiğneme, koşma) ile karakterizedir. Hastalar bazen bilinçlerini kaybetmeden önce yaptıkları aktiviteye devam edebilir (yürüme, çiğneme). Gözlenebilen başlıca semptomlar duyuşsal, görsel, işitsel, koku, tat veya baş dönme varsanıları yanında aşinalık hissi (deja vu), ya da hiç yaşanmamışlık hissidir (jamais vu). Bunlar genellikle temporal lobun orta kısımlarından veya frontal lobun alt kısımlarından kaynaklanmaktadır (Browne ve Holmes 2007).

Generalize tonik klonik nöbetler aniden başlar. 10-20 sn'lik başlangıç fazı tüm vücut kaslarındaki tonik kasılmalar ve yere düşme ile karakterizedir. Solunum kaslarının kasılması karakteristik bir çığığa neden olur ve solunum etkilenir. Salgılar orofarinkste birikir. Deri ve mukozalar siyanotik hale gelir. Göz bebekleri dilate olur ve ışığa cevap vermezler. Bu safhada veya postiktal koma safhasında idrar kaçırma olabilir. Nöbet daha sonra klonik faza ilerler ve küçük silkinmeleri takip eden generalize, büyük amplitüdü, şiddetli senkronik hareketler gözlenir. Otonomik belirtiler baskındır (kan basıncında, kalp hızında, terde ve tükürükte artış). Bu fazın sonu derin nefes alış ile kendini gösterir. Postiktal safhada tüm hareketler durur, kişi hareketsizdir ve derin komadadır. Bilinç dakikalar veya saatler içinde geri gelir ve konfüzyon hakimdir. Kas ağrıları, baş ağrıları, olan bitenin farkında olmama gözlenebilir (Browne ve Holmes 2007).

Absans nöbetleri postüral kontrolde bir değişiklik olmadan kısa süreli ve ani bilinç kayıpları ile karakterizedir, hasta yere düşmez. Hastanın bakışı sabitlenir, konuşması durur. Bu durum saniyeler sürer ve postiktal konfüzyon görülmez. Nöbetin geçirildiği, hastanın dikkatinin kaybolmasından ve o an yaptığı işi devam ettirememesinden anlaşılır. Hastaların sadece küçük bir kısmı nöbet sırasında hareketsiz kalır, büyük çoğunluğunda göz kapaklarında, yüz kaslarında ve parmaklarda kısa süreli hareketler görülür. Otomatizmalar sıktır; dudak şapırdatma, ve çiğneme hareketleri gözlenir. Çocukluk dönemi epilepsisidir. Her ne kadar çocuk fark etmese de gün içinde yüzlerce defa olabilir ve okul performansını etkileyebilir. Vakaların % 60-70'i ergenlik döneminde geriler (Browne ve Holmes 2007).

Sınıflandırmanın antiepileptik ilaçların endikasyonlarını gruplandırma yönünden önemi fazla değildir. Şöyle ki; belirli bir antiepileptik ilacın etkili bulunduğu birkaç epilepsi tipi bu sınıflandırmanın farklı gruplarına ait olabilir veya farklı ilaçlara cevap veren iki nöbet türü bu sınıflandırmada aynı gruba konulmuş olabilir. Örneğin tonik-klonik nöbetlere karşı kullanılan ilaçlar genellikle absans nöbetleri önlemezler; fakat söz konusu sınıflandırmada, sık görülen bu iki nöbet türü aynı gruba sokulmuşlardır (Kayaalp 2002).

1.2. Epilepsi tedavisi ve antiepileptik ilaçlar

Epilepsi olgularında ilk sistematik tedavi 1857 yılında potasyum bromür ile başlamış ve fenobarbitalin 1912 yılında sentezine kadar tek antikonvulsif ilaç olarak kullanılmıştır. Daha sonra 1938'de fenitoin 1944'de trimetadionun senteziyle petit mal epilepsi tedavisinde önemli bir adım atılmıştır. 1959'da karbamazepin ve 1969'da valproat antiepileptikler arasında yerini almıştır (Katzung 2001, Ersoy 2007, Shneker ve Fountain 2003). Valproat'ı takiben 1990'dan sonra piyasaya verilen felbamat, zonisamid, vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, topiramet, okskarbazepin ve levetirasetamin da aralarında olduğu yaklaşık 16 ilaç ise genellikle yeni antiepileptik ilaçlar olarak anılırlar (Katzung 2001, Alsaadi ve Thieman 2003, Schmid 2007).

Antiepileptik ilaç tedavisi epilepsi için standart tedavidir. Yeni tanı konmuş epileptik hastalarda öncelikle tek ilaçla tedavi uygundur (Stanislaw ve Kinga 2002). Uygun antiepileptiğin seçimi; bulunan epilepsi ve nöbet tipi, ilaçların farmakokinetiği, yan etkileri, doz aralıkları ile birlikte hastanın bireysel özellikleri değerlendirilerek saptanır. Prensipte olarak antiepileptik tedavi kişisel bir tedavidir. İlacın dozu her kişiye göre ayrı olarak optimize edilmelidir (Uçar 2007).

Yeni antikonvülsanlara rağmen dirençli epilepsi hala önemli bir klinik problemdir. Hem geleneksel hem de yeni antikonvülsanların kullanımı ile ilgili çalışmalar bir antiepileptik ilaç tedavisi başladıktan sonra epileptik hastaların % 50'den daha azının nöbetsiz hale geldiğini göstermiştir (Chadwick 1997). Parsiyel başlangıçlı nöbeti olan hastaların (çocuk ya da yetişkin) yaklaşık olarak % 30'unda antiepileptik ilaçların kullanılmasıyla etki eksikliği veya toksisite nedeniyle nöbetler yeterince kontrol altına alınamamıştır. Bu dirençli hastalar bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar, intihar, kazalara bağlı yaralanmalar ve ani ölüm riski altındadırlar. Tedaviye dirençli olan veya halihazırdaki tedavilere tolerans zorlukları çeken epilepsi hastaları için yeni daha güçlü daha etkili, yan etkileri özellikle de santral sinir sistemi yan etkileri daha az olan antiepileptik ilaçlar yönünde çalışmalar gereklidir ve sürmektedir (Bennett ve ark 2007)

Nitekim, epilepsi tedavisinde kullanılan konvansiyonel ilaçların yanısıra son 20 yılda epilepsinin nörofizyolojik, nörofarmakolojik, ve nöropatolojik temellerinin anlaşılmasındaki ilerleyişle birlikte vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, okskarbazepin,

felbamat, tiagabin, zonisamid, topiramet, stripentol, levetirasetam gibi bir çok yeni antiepileptik ilacın klinik kullanıma verildiğini görmekteyiz. Bu ilaçlar etkinlik olarak eski antiepileptiklere benzer olsalar da yan etkiler açısından daha güvenilirdirler ve özellikle generalize tonik-klonik nöbetlerde etkilidirler (Patsalos ve Sander 1994, French 2001).

Yeni antiepileptikler de standart ilaçlar gibi yeni tanı konulan epileptik hastalarda başlangıç tedavisi için uygundur ve etkinlikleri, ilaç etkileşimlerinin düşük olması ve daha kolay tolare edilebilir olmaları nedeniyle tercih edilebilirler (French 2001, Bialer 2006, Payakachat ve ark. 2006, Garofalo 2007). Yeni ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması ile epilepside tedavi seçenekleri ve ilaç kombinasyonları ile birlikte ilaç etkileşimleri riski de artmıştır. Aslında yeni antiepileptik ilaçlar ilaç etkileşimleri açısından fenitoin, karbamazepin, valproik asit gibi klasik antiepileptik ilaçlara göre farmakokinetik özellikleri nedeniyle daha düşük potense sahiptirler. Örneğin vigabatrin, levetirasetam ve gabapentinin ilaç etkileşimi yok denecek kadar azdır (Hachad ve ark. 2002).

1.3. 1 Antiepileptik ilaçların sınıflandırılması

Antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler (Kayaalp 2002).

- Fenitoin ve benzerleri: Fenitoin, Sodyum fosfenitoin
- Fenobarbital ve türevleri: Fenobarbital, Mefobarbital, Metarbital, Primidon
- Karbamazepin
- Süksinimidler: Etosüksimid
- Sodyum valproat
- Oksazolidindionlar: Trimetadion, parametadion
- Antiepileptik benzodiazepinler: Diazepam, Klonazepam
- Yeni antiepileptik ilaçlar: Gabapentin, Vigabatrin, Lamotrigin, Felbamat, Topiramet, Tiagabin, Levetirasetam, Okskarbazepin

Antiepileptik ilaçların sınıfı, etken maddesi, piyasa adı ve endikasyonları Çizelge 1.2.1.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2.1.1. Antiepileptik ilaçların sınıfı, etken maddesi, piyasa adı ve endikasyonları (Schneble ve Ernst 1996, Wang ve ark. 2002).

Sınıf	Etken madde / piyasa adı	Endikasyonlar
Aminoasit	Gabapentin / Neurontin®	Sekonder generalizasyon olsun ya da olmasın parsiyel nöbetler
Barbütratlar	Mefobarbital /Meberal®	Parsiyel nöbetler, primer ya da sekonder generalize tonik-klonik nöbetler
	Fenobarbital / Luminal®	Parsiyel nöbetler, primer ya da sekonder generalize tonik-klonik nöbetler
	Primidon / Mysoline®	Parsiyel nöbetler, primer ya da sekonder generalize tonik-klonik nöbetler
Benzodiazepinler	Klonazepam/ Rivotril®	Parsiyel nöbetler, generalize tonik-klonik, absans, atonik, myoklonik nöbetler (Lennox-gestaut Send.)
	Klorazepat ®	Parsiyel nöbetler
Hidantoinler	Fenitoin / Epdantoin®	Parsiyel nöbetler, primer ya da sekonder generalize tonik-klonik nöbetler
Süksimidler	Etosüksimid / Petimid®	Absans nöbetler (tipik ve atipik)
	Metsüksimid / Celontin®	Absans (tipik ve atipik) ve parsiyel nöbetler
Diğer ajanlar	Karbamazepin/ Tegretol®	Parsiyel nöbetler, primer ya da sekonder generalize tonik-klonik nöbetler
	Felbamat / Felbatol®	Sekonder generalizasyon olsun ya da olmasın parsiyel nöbetler; primer generalize tonik-klonik, atipik absans, atonik nöbetler (Lennox-Gestaut Send.)
	Lamotrigin / Lamictal®	Parsiyel nöbetler; primer ve sekonder generalize tonik-klonik, tipik ve atipik absans, atonik ve myoklonik nöbetler (Lennox_Gestaut Send.)
	Tiagabin / Gabitril®	Parsiyel ve sekonder generalize nöbetler
	Topiramamat / Topamax® Valproik asit / Depakin®	Parsiyel ve sekonder generalize nöbetler Parsiyel nöbetler; primer ve sekonder generalize tonik-klonik, tipik ve atipik absans, atonik ve myoklonik nöbetler (Lennox_Gestaut Send.)
Diğer ajanlar (acil tedavi)	Diazepam İnj. / Diazem®	Status epileptikus
	Diazepam rektal	Artmış nöbet aktivitesinin aralıklı kontrolü (akut tekrarlayan nöbetler)
	Fosfenitoin sodyum	Generalize konvulsif status epileptikus, beyin cerrahisi ameliyatları sırasında nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde
	Lorazepam İnj. /	Status epileptikus

Ativan® Fenobarbital sodyum İnj.	Generalize konvulsif status epileptikus, kısa süreli parenteral uygulama
Fenitoin sodyum İnj./ Phenhydan®, Epanutin®, Phenytoin antigen®	Generalize konvulsif status epileptikus, beyin cerrahisi ameliyatları sırasında nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde
Valproat sodyum İnj./ Depakin®	Oral valproat alımına geçici olarak iv. alternatif, status epileptikus

1.2.2. Antiepileptik ilaçların temel etki mekanizmaları

Epilepsinin çeşitli türlerinin patogenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesini güçleştirir. Söz konusu ilaçların antiepileptik etkinlikte rol oynayabilecek temel etkilerin başlıcaları aşağıda belirtilmiş ve Çizelge 1.2.2.1’de gösterilmiştir (Kayaalp 2002).

- Fenitoin ve benzeri etkili ilaçlar, nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan Na⁺ ve Ca²⁺ içe akışını azaltırlar. Böylece, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize ederler. Bu tür ilaçlar, epileptojenik odaktakiler gibi yüksek frekanslı deşarj yapan nöronları, daha fazla inhibe ederler. Presinaptik Ca²⁺ içe akışının inhibe edilmesi çeşitli nöromediyatörlerin salıverilmesini azaltır.
- K⁺ dışı akışının artırılması, hiperpolarizasyona yol açan bir olaydır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bunun diğer etkiler yanında antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür. Nöronlarda hücre içindeki bağlanmanın azaltılması sonucu stoplazmadaki serbest Ca²⁺ düzeyinin yükselmesi, K⁺ iletimini artırarak hiperpolarizasyon yapabilir ve eksitabiliteyi azaltabilir.
- GABA-A / benzodiyazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve Cl⁻ iletiminin artırılması, nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olur. GABA biyosentezinin ve salıverilmesinin artırılması, GABA yıkımının azaltılması veya GABA

geri alımının azaltılması suretiyle yapılır. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit gibi ilaçlar GABA'erjik aşırımı güçlendirirler.

- Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu, Merkezi Sinir Sistemi'nde oldukça yaygın inhibitör etkinlik gösterir. Karbamazepinin bu sistemle etkileştiği ve bu etkileşmenin onun antiepileptik etkinliğine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür.

- Eksitator aminoasitlerle etkileşme, glutaminerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvulsan etkinliğe yol açar. Fenitoin, fenobarbital ve adenozin glutaminerjik etkinliği antagonize eder. Lamotrigin eksitator aminoasitlerin salıverilmesini inhibe eder; felbamat NMDA reseptörlerinin etkinliğini azaltır; magnezyum sülfat ise NMDA reseptörlerini bloke eder ve antikonvulsan olarak kullanılır.

- Diğer nöromedyatör sistemleriyle etkileşme, daha önce belirtildiği gibi dopaminerjik, noradrenerjik, seratonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin beyinin eksitabilite düzeyi ile ilişkileri vardır. Ancak kullanılan ilaçlar arasında bu sistemlerle spesifik olarak etkileşerek antiepileptik etkinlik gösteren bir ilaç yoktur. Bu sistemlerle spesifik olarak etkileşme bazı ilaçların prokonvulzif yan tesirlerinde rol oynayabilir.

- Diğer etkiler: Fenitoin beyinden hazırlanan sinaptozomlarda Na-K-ATPazı stimüle eder. Bu durum nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranındaki Na⁺ pompasını teşkil eden bu enzimle yapılan Na⁺/K⁺ değiş-tokuşunun elektrojenik özelliği nedeniyle hücreleri hiperpolarize eder; ayrıca hücre içi serbest Na⁺ düzeyini düşürdüğü için Ca²⁺ içe akışını azaltır. Kimyasal bakımdan dallanmış bir yağ asidi olan valproik asid, doğal yağ asidlerinin β-oksidasyonunu inhibe ederek kanda keton cisimlerinin düzeyini yükseltir ve asidoz yapar (ketoasidotik etki). Keton cisimleri nöronlar tarafından glikojen yapımında kullanılır ve nöronda glikojen düzeyinin artması eksitabiliteyi düşürür.

Çizelge 1.2.2.1 Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları (Kramer 2006, Uçar 2007).

Antiepileptik ilaçlar	Etki yeri			
	Na ⁺ kanalları	Ca ²⁺ kanalları	GABA	Glutamat reseptörleri
Fenitoin	+	+	-	-
Lamotrigin	+	-	-	+
Karbamazepin	+	-	-	-
Zonisamid	+	+	-	-
Topiramamat	+	-	+	+
Felbamat	+	-	-	+
Gabapentin	+	+	+	-
Valproik asit	+	+	+	-
Benzodiazepin	-	-	+	-
Fenobarbital	-	-	+	-
Etosüksimid	-	+	-	-
Tiagabin	-	-	+	-
Levetirasetam	-	-	-	-

1.2.3. Antiepileptik ilaçların yan etkileri

- *Dozla ilişkili yan etkiler:* Dozla ilişkili yan etki hasta ilacı çok fazla aldığı anda oluşur. Örnek; karbamazepine bağlı çift görme, fenobarbitale bağlı sedasyon, ve valproata bağlı tremor. Ataksi, yüksek plazma fenitoin düzeylerinin dozla ilişkili yaygın bir yan etkisidir (Theodore ve Porter 2001).
- *İdiyosinkratik yan etkiler:* Çoğu idiyosinkratik yan etki tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkar ve büyük kısmı ilacın tamamen kesilmesini gerektirir. Örnek olarak deri döküntüleri (Stevens-Johnson sendromu), kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite verilebilir. Karbamazepinin en önemli idiyosinkratik yan etkisi hematolojiktir (aplastik anemi, agranülositoz). Daha fazla maruz kalınacağından, çoklu ilaç kullanımında yan etkilerin görülme riski tek ilaç kullanımından fazladır. Dozla ilişkili yan etkilerin (uyuşukluk ve ataksi) aksine ilaçların kombine kullanımı toksisiteyi artırmaktadır, idiyosinkratik yan etkiler genellikle tek ilaçla ilgili olmaktadır. Birden çok ilaç kullanan

hastalarda idiyosinkratik reaksiyon varlığında hangisinin suçlu olduğunun belirlenmesi önemli bir sorundur. Diğer yandan idiyosinkratik reaksiyonların doğası gereği eğer hasta bir ilacı birkaç aydır tolare ediyorsa, bu ilaçtan dolayı idiyosinkratik reaksiyon olma olasılığı düşer (Theodore ve Porter 2001).

- *Diğer yan etkiler:* Antiepileptik ilaçlar hormonların metabolizmaları ve işlevlerini değiştirerek kan düzeylerini etkileyebilirler (İsojarvi ve ark.1989). Ayrıca osteoporoz, böbrek taşı, anhidroz, görme alanı defekti, gingiva hipertrofisi de bildirilen diğer yan etkilerdir (Theodore ve Porter 2001).

- *Teratojenite:* Gelişmekte olan fetus için çoklu ilaç kullanımının, dozla ilişkili ya da idiyosinkratik olası kümülatif yan etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Pratikte çoğunluk tarafından teratojenik etkinin en azından belli ölçüde bulunduğu, idiyosinkratik etkilerin görüldüğü ve gebe olabilecek olanların en az sayıda ilaç alması gerekliliği yönünde fikir birlikteliği bulunmaktadır. Yüksek dozlarda monoterapinin orta dozlardaki çoklu ilaç kullanımından daha güvenilir olduğu kanıtlanmamıştır (Theodore ve Porter 2001). Gebelikte barbütrat kullanımıyla birlikte bebekte kalp defektleri, valproat kullanımıyla birlikte iskelet anomalileri (özellikle 800-1000 mg/gün dozların üstünde), ve karbamazepin kullanımı ile birlikte hipospadiyas (erkek çocuklarda cinsel organlarının ucunda olması gereken dış idrar deliğinin, penisin alt yüzeyinde bir yere açılması) ve nöral tüp defektlerinde % 0,5-1 risk artışı bildirilmiştir. Son zamanlarda lamotriginin özellikle 200 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda kullanımı ile birlikte nonsendromik oral yarıklar rapor edilmiştir. Politerapide ise malformasyon riski monoterapiye göre daha yüksektir (Tomson ve Battino 2008).

FDA'nin gebelerde ilaç kategorilerine göre levetirasetam, topiramet, lamotrigin, gabapentin, okskarbazepin, karbamazepin, etosüksimid C, fenitoin, primidon, valproik asit, diazepam, fenobarbital ise D kategorisinde yer almaktadır (Dökmeci ve Dökmeci 2005, Ommaty 2008).

1. 2. 4. Antiepileptik ilaçların ilaç etkileşimleri

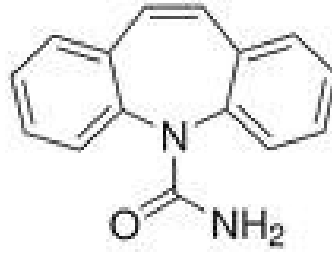
Antiepileptik ilaçlar yalnızca epilepsi tedavisinde değil, bipolar bozukluk, migren, kronik ağrı, nöropatik ağrı gibi birçok endikasyonda kullanılmakta, yaygın olarak uzun süreli kullanım için reçete edilmekte ve birçok hasta diğer ilaçlarla birlikte bu ilaçları kullanmak durumunda kalmaktadır. Reçetesiz satılan ilaçların kullanımının artışıyla birlikte klinik olarak ortaya çıkan ilaç etkileşimlerinin görülme oranı da artmıştır. Antiepileptik ilaç kombinasyonları metabolizmayı etkileyerek aktif ve/veya toksik metabolitler düzeyinde değişiklikler oluşturabilir (Patsalos 2003).

Etki mekanizmaları farklı antiepileptikleri bir arada kullanmanın farmakodinamik açıdan daha avantajlı olacağı iddia edilmişse de bunu kesinleştirecek yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak klinik çalışmalar bazı kombinasyonların diğerlerine göre daha yararlı olduğunu göstermektedir. Tedaviye dirençli absans nöbetlerinin kontrolünde valproik asidin etosüksimidle birlikte kullanımının diğer ilaç tedavilerinden daha üstün bir farmakodinamik etkileşim gösterdiği, yine valproik asit ile lamotrigin birlikte kullanıldığında lamotrigin metabolizmasında inhibisyon oluşturduğu belirtilmektedir. Yine de bu kombinasyon dirençli kompleks parsiyel nöbetler, absans nöbetleri ve diğer nöbet tiplerinde belirgin ölçüde etkilidir. Diğer yararlı farmakodinamik etkileşim olan kombinasyonlar şunlardır; karbamazepin-valproik asit, valproik asit-klonazepam, karbamazepin-vigabatril, lamotrigin-vigabatril, lamotrigin-topiramet, lamotrigin-gabapentin, vigabatril-tiyagabin (Patsalos ve Perucca 2003b).

Bazı özel kombinasyonlarda nörotoksisiteye yol açan farmakodinamik etkileşimler bildirilmiştir. Bunlar, karbamazepin ile okskarbazepin ya da lamotrigin kombinasyonudur. Burada muhtemel nedenin voltaja bağlı Na⁺ kanallarının daha fazla bloke edilmesi olduğu vurgulanmıştır (Patsalos ve Perucca 2003b).

1.3.Karbamazepin

Karbamazepin iminostilbestrol türevidir. Kimyasal yapısı 5H -dibenz (b,f) azepin-5-karboksamiddir (Şekil 1.3.1). Türkiyede’de ruhsatlandırılmış olup ticari adı “Tegretol®, Temporal®, Teril®, Karbaleks®, Karazepin® ”dir. Oral tabletleri 200 ve 400 mg. olarak piyasada bulunur (Ommaty 2008). Ayrıca yavaş salınan ve günlük dozu iki kezde kullanım olanağı veren farmasötik formları da bulunmaktadır (Bökesoy ve ark. 2000).



Şekil 1.3.1: Karbamazepinin kimyasal yapısı

1950’lerin sonlarında geliştirilmiş ve 1963’de hayvanlarda antikonvülsan özelliği gösterilmiş bir ilaçtır. Başlangıçta trigeminal nevralji tedavisi için piyasaya verilmiş fakat epilepside de etkinliği görülmüştür. Na⁺ kanallarını bloke eder ve adenosin reseptörleriyle etkileşir (Katzung 2001). GABA’erjik aşırımı etkilediğine dair bir bulgu mevcut değildir. Yakın çalışmalarda medulla spinalis nöronlarında NMDA ile aktive olan akımları bloke ettiği bildirilmiştir (Bökesoy ve ark. 2000).

Emilimi ağızdan alındıktan sonra yavaş ve kararsız olarak gerçekleşir ve yiyeceklerle birlikte verildiğinde emilim artabilir. Lipitlerde çözünürlüğü yüksektir ve dokulara hızlı geçer. Plazma proteinlerine % 75-80 oranında bağlanmaktadır. Serum doruk düzeyine 6-8 saatte ulaşır (Katzung 2001). Serebrospinal sıvıdaki derişim plazmadakinin % 17-31’i kadardır. Tedaviye başladıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı 10 gün dolayındadır. Plazma tedavi aralığı yaklaşık 4-8 µg/ml’dir. Birçok hastada 7 µg/ml’nin üzerinde diplopi görülmüşse de yan etkiler genellikle 10-12 µg/ml düzeyinin üstünde ortaya çıkar (Bökesoy ve ark. 2000, Katzung 2001).

Başlangıçta eliminasyonu yavaş olup yarılanma ömrü 30-35 saat kadardır. Üç-dört haftalık uygulamadan sonra CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinde belirgin indükleme

meydana getirmesi nedeniyle eliminasyon hızı artar ve yarılanma ömrü ortalama 12 saate iner (Kayaalp 2002). Karaciğerde karbamazepin 10,11-epoksit türevine oksidlenir, bu stabil türev ana bileşiğin etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek inaktive edilir. Nörotoksik yan etkilerinin epoksit metabolitine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan karbamazepine göre daha az toksik olduğunu gösteren incelemeler de vardır (Kayaalp 2002). Karbamazepinin kendisinin ve epoksit türevinin tükrük derişimi plazmadaki serbest ilaç derişiminin göstergesidir (Bökesoy ve ark. 2000).

Absans ve myoklonik nöbetler hariç bütün epileptik nöbet tiplerinde kullanılır. Epilepsi dışında trigeminal nevralki, diyabetik nevralki, postherpetik nevralki, amiloid nevralkisi, üremik nevralki ve nöropatik beriberiye bağlı nevralkide etkili bulunmuştur. Diyabetes insipidus tedavisinde kullanılabilir; plazma vazopresin düzeyini yükseltir (Kayaalp 2002).

Karbamazepinin günlük dozu 600-1200 mg'dır. Yetişkinlerde 2000 mg'a kadar çıkılabilir (Katzung 2001). Çocuklarda günde 20-30 mg/gün dozunda kullanılır. Yan etki insidansını azaltmak için tedavinin başlangıcında ilk gün 200 mg verilmesi ve daha sonraki günlerde dozun hergün 200 mg ilavelerle artırılması tavsiye edilir. Yalnızca ağızdan kullanılır. Günlük doz üçe bölünerek uygulanır. Plazma konsantrasyonu yukarıda belirtilen aralığın üst sınırını aşarsa olguların % 50 sinde yan etki oluştuğu bildirilmiştir (Kayaalp 2002, Bökesoy ve ark. 2000).

En sık görülen yan etkiler şunlardır; *Gastrointestinal bozukluklar*; bulantı, kusma, mide sıkıntısı, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık yapabilir. *Nörolojik bozukluklar*; uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus yapabilir. Diplopi genelde ilk görülen toksik bulgudur. Baş dönmesi ve sersemlik küçük dozla başlanmamışsa şiddetli olabilir. Yaşlı hastalarda uzun süreli kullanıldığında mental ve fiziksel dürtüyü kaybettirerek yavaşlama (retardasyon) yapabilir. *Antikolinergik etkiler*; karbamazepin, imipramine yapıcı çok benzediğinden antikolinergik etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma ve idrar retansiyonu yapabilir. *Alerjik cilt bozuklukları*; uygulamanın başlangıcında görülen yan tesirlerin yaklaşık 1/3 ünün ciltle ilgili olduğu ve bunların ilacı alanların yaklaşık % 5-10'unda görüldüğü bulunmuştur. Genellikle tedavinin ikinci haftasında rastlanır. Başlangıç döneminden sonra

insidans azalır. Bazı cilt reaksiyonları ciddi niteliktedir; bunlar arasında eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik püstüloz, sistemik lupus eritematosus- benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bulunur. *Kemik iliği depresyonu ve lenfadenopati*; seyrek olarak lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda tedavinin ilk 4 ayında ortaya çıkar. Generalize lenfadenopati, karaciğer ve kan bozukluklarının eşlik ettiği ağır febril döküntülere neden olduğu nadir de olsa bildirilmiştir. Bunlar genellikle ilaç kesilince geçer. Bazı olgularda lenfoma veya fulminant hepatit gelişebilir. Uzun süre uygulanması, uygunsuz vazopresin salgılanmasına ve buna bağlı su retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir; bu durum genellikle semptom vermese de bazı hastalarda hiponatremiye bağlı nöbet sıklaşmasını önlemek için su alımını kısıtlamak gerekebilir. Seyrek olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps gibi ciddi kalp-damar bozukluklarına neden olabilir (Bökesoy ve ark 2000, Katzung 2001, Kayaalp 2002).

Teratojenik etkili olup gebelik kategorisi C'dir. Bu gruptaki ilaçların deney hayvanlarında fototoksik etkisi tespit edilmiştir, ancak gebe kadınlarda yapılmış kontrollü inceleme yoktur veya gebe kadınlarda veya hayvanlarda ilaç incelenmemiştir. Hekim gebenin ilaçtan yararının fötüs üzerindeki potansiyel riskten fazla olduğuna inanıyorsa kullanılabilir. İntrauterin yaşam sırasında karbamazepine maruz kalan bebeklerin yarıdan fazlasında kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği görülmüştür. Nöral tüp defekti gelişimi % 0,5-1 olarak bildirilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Kayaalp 2002).

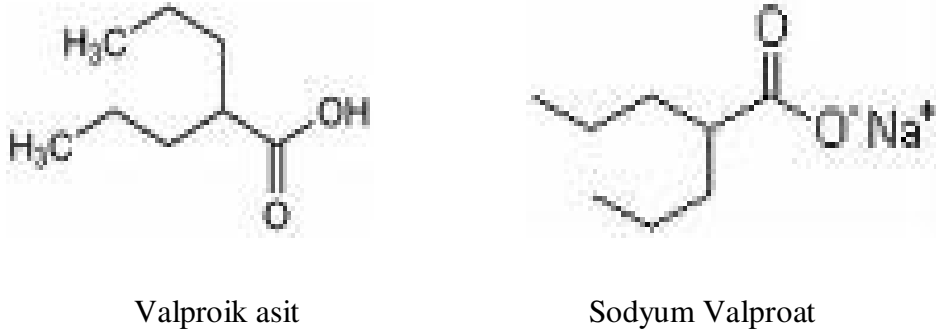
Karbamazepin kalpte atriyoventriküler iletim bozukluğu olanlarda ve porfiryalılarda kontrendikedir (Kayaalp 2002).

Karbamazepin, birlikte kullanılan valproat, klobazam, etosüksimid ve klonazepam gibi antiepileptiklerin, oral kontraseptifler ve varfarin gibi ilaçların metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeylerini düşürür. Buna karşılık, antiepileptiklerden etosüksimid, fenobarbital, fenitoin ve primidon ile birlikte kullanıldığında bu ilaçlar karbamazepinin plazma düzeyini düşürmektedir. Diğer ilaçlardan simetidin, verapamil ile eritromisin ve troleandomisin gibi makrolid antibiyotikler birlikte kullanıldığında enzim inhibisyonu yaparak plazma karbamazepin düzeyini artırır ve karbamazepine bağlı akut toksik

etkilerin oluşmasına yol açarlar. Plazma proteinine bağlanma etkileşmesi karbamazepin için önemli görünmemektedir (Bökesoy ve ark. 2000).

1.4. Valproik asit ve Sodyum valproat

Sodyum valproat valproik asidin sodyum tuzudur. Kimyaca Na⁺ dipropilasetattır (Şekil 1.4.1). Türkiyede’de ruhsatlandırılmış olup ticari adı “Depakin®, Convulex® ”dir. 300 ve 500 mg. oral tabletleri, 150, 300, 500 mg oral kapsülleri, 50 mg/ml şurup ve 200 mg/ml oral solüsyon yanında 400 mg/ 4 ml İ.V. flakon formu da piyasada bulunur (Ommaty 2008). Ayrıca günlük dozu bir kezde almaya olanak veren yavaş salımlı tabletleri de vardır (Bökesoy ve ark. 2000).



Şekil 1.4.1 Valproik asit ve sodyum valproatın kimyasal yapısı.

Na⁺ ve Ca²⁺ kanallarına etkisi yanında sodyum valproat, yapısı bakımından, merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA’ya benzemektedir. Yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltır ve sinapsdaki düzeyini yükseltir; ancak, bu etki aynı hayvanda deneysel nöbetleri önlemeye yeten daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmez. Sodyum valproatın GABA’nın nöronal ve glial uptake’ini inhibe ettiği de gösterilmiştir; bu etki sonucu GABA’nın postsinaptik etkinliğini artırabilir. Beyin GABA düzeyi üzerindeki etkinin insanda tedavi dozlarında oluşması şüphelidir. Nöron membranındaki K⁺ kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir (Katzung 2001, Kayaalp 2002). Yeni araştırmalarda tedavi derişimlerinde, izole nöronlarda depolarizasyonla oluşan devamlı ateşlemeleri baskıladığı bildirilmiştir.

Biraz daha yüksek derişimlerde nodose gangliondan alınan nöronlarda düşük eşikli Ca²⁺ akımlarında (T akımı) hafif bir azalmaya yol açtığı vurgulanmaktadır (Bökesoy ve ark. 2000).

Mide barsak kanalından hızlı absorbe edilir. Ağızdan alındıktan sonra yaklaşık tamamı (% 95-100) emilir ve plazma doruk düzeyine, sodyum tuzu ortalama 1,5 saat, asit şekli ise 2 saat sonra ulaşır. Enterik kaplı tabletler ise alınışından 4-8 saat sonra plazma doruk düzeyine ulaşır. Yemekten sonra alınırsa emilimi yavaşlar fakat azalmaz. Tama yakın derecede absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. Aspirin bağlanma oranını azaltır ve serbest fraksiyonunun konsantrasyonunu artırır; ayrıca metabolizmasını inhibe eder. Bu etkileşmenin klinik önemi belli değildir. İlacın yaklaşık % 3-4 kadarı değişmeden idrarla, geri kalanı ise metabolize edildikten sonra atılır. Erişkinde eliminasyon yarı ömrü 6-18 (ortalama 8-9) saattir (Bökesoy ve ark. 2000). Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir (Kayaalp 2002). Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı yaklaşık 4 gündür (Bökesoy ve ark. 2000).

Valproat generalize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkili bir ilaçtır; özellikle primer generalize tonik-klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde, uyanma sırasındaki tonik klonik epilepside başarı ile kullanılmaktadır. Ayrıca parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerinde, febril konvülsiyonlarda ve West sendromundaki fleksiyon spazmlarında da etkili bir ilaçtır. Bütün nöbet türlerine etkilidir. Kompleks kısmi nöbetlere ve sekonder olarak generalize olan kısmi nöbetlere karşı da kullanılabilir. Absans nöbetlerde tek başına kullanıldığında etosüksimidle kıyaslanabilecek derecede terapötik etkinlik gösterir. Ancak valproatın seyrek de olsa idiosinkratik nitelikte ve ölümlü sonuçlanabilen hepatit yapması nedeniyle absansda etosüksimid bu ilaca tercih edilir. Fenobarbitale yardımcı olarak generalize tonik-klonik epilepsi tedavisinde yararlı olabilir. Bu iki tür epilepsinin bir arada bulunduğu olgularda tek başına kullanılabilir. Bebeklerin hipsaritmi myoklonik epilepsisinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve hidrokortizonun etkinliğini artırır. Bebeklerde febril nöbetleri önler; bu endikasyonda diazepam ve fenobarbitalin alternatifidir. Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardif diskineziyi düzeltebilir. Postherpetik nevraljide trisiklik antidepressanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir. Myoklonik nöbetlerin en etkili ilacıdır (Bökesoy ve ark. 2000, Kayaalp 2002, Uçar 2007).

Ağız yolundan başlangıç dozu genellikle günde 10-15 mg/kg olup, daha sonra 2-3 gün aralarla artırılarak, bir hafta içinde optimum doza ulaşılır. Günlük doz giderek 30 mg/kg düzeyine çıkarılır. Günlük dozlar bölünerek üç dozda verilir. Çocuklarda dozaj 30 mg/kg/gün'dür. Erişkinlerde dozaj 20-30 mg/kg/gün'dür (Kayaalp 2002).

En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, karın krampı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir (Kayaalp 2002). Tremor oluşabilir fakat tremor genellikle dozla ilişkili, iyi gidişli ve tersinirdir (Bökesoy ve ark.2000). Trombosit agregasyonunu inhibe ettiği için kanama zamanını uzatabilir. İdiosinkratik yan etki olarak trombositopeni gelişebilir (Katzung 2001). Seyrek de olsa lökopeni ve pansitopeni oluşturabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır, nadir de olsa fatal hepatit yapabilir. Hepatotoksite özellikle 2 yaşın altındaki bebeklerde, yaklaşık 1/500, 2 yaştan sonra 1/37000, erişkinde ise 1/45000 olarak bildirilmiştir (Bökesoy ve ark. 2000, Katzung 2001, Ahmed ve Sıddıqi 2006). Valproata bağlı karaciğer hastalıkları için risk faktörleri; genç yaş, mental retardasyon, metabolik bozukluk öyküsü, çoklu ilaç kullanımı, infeksiyon ve altta yatan karaciğer hastalıkları olarak tanımlanmıştır (Ahmed ve Sıddıqi 2006). Serumda karaciğer enzim düzeyinde yükselmeler sıktır, ancak geçicidir. Protrombin ve fibrinojen düzeyini düşürebilir. Hepatotoksik yan etkisi doza bağlı değil idiosinkratik niteliktedir. Vakaların büyük bölümünde karaciğer hasarı tedavinin ilk 2-3 ayında görülmektedir bazen 6 aya ulaşabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada valproat tedavisindeki hastaların % 60,9'unun karbamazepin tedavisindeki hastaların ise % 22,7'sinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (Luef ve ark. 2009). Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin β -oksidasyonunu inhibe eder ve buna bağlı olarak ketoasidoz yapabilir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamonemi ve buna bağlı ensefalopati yapabilir. Pankreatit bildirilmiştir; akut karın ağrısı oluşursa plazma amilaz düzeyi ölçülmelidir (Bökesoy ve ark. 2000, Kayaalp 2002, Ahmed ve Sıddıqi 2006).

Valproat monoterapisi (veya politerapide), nöbetlerde alevlenme ile birlikte seyreden ensefalopatiye neden olabilir ve ilacın başlamasından sonra bir hafta ile birkaç ay içinde başlayabilir. Valproat ensefalopatisinde amonyak düzeyleri artışı bir ön koşul değildir (Sazgar ve Bourgeois 2005). Kilo alımı, iştah artışı görülebilir; amenore ve

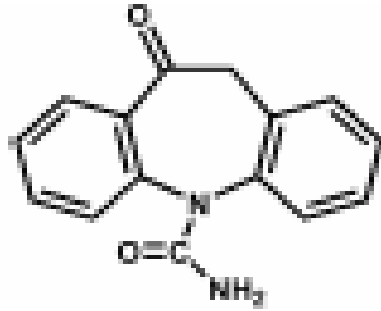
menstruel düzensizlik bildirilmiştir (Katzung 2001, Bökesoy ve ark.2000). Kilo alımı valproatın en yaygın görülen yan etkisidir ve genellikle tedavinin ilk 3 ayında görülür bazen 6 aya ulaşabilir. Valproat tedavisi insanlarda leptin ve insülin hormonunun serum düzeyini yükseltir. Valproatla birlikte kilo alımı nonalkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve insülin resistansı için risk teşkil eder (El-Khatib ve ark. 2006).

Gebelik kategorisi D'dir. Bu gruptaki ilaçların insanda fötüs üzerine zararlı etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Gebe kadında yaşamı tehdit eden bir hastalıkta en son seçenek olarak kullanılabilir. Aksi halde kullanılmaz. Teratojenik etkilidir. Gebeliğin ilk üç ayında az sayıda multibl malformasyon ve yüzde şekil bozukluğu bildirilmiştir. Sık rastlananlar, dudak yarığı ve kardiyovasküler malformasyonlardır. Sodyum valproat daha çok miyelomeningosel, sipina bifida gibi nöral tüp defektine neden olur. Nöral tüp defektleri yenidoğanda % 1-2 olarak bildirilmektedir Laktasyonda, anne sütündeki valproat miktarı düşük olup annenin serum düzeyinin % 1-10'u arasındadır. Bugüne kadar neonatal dönemde kontrol altında tutulmuş ve anne sütü ile beslenmiş çocuklarda klinik etkilere rastlanmamıştır (Bökesoy ve ark. 2000, Kayaalp 2002).

Valproik asit en yaygın kullanılan antiepileptiklerden olup ilaç metabolizmasının en dikkate değer inhibitörüdür ve hem fenobarbitalin hem de lamotriginin plazma konsantrasyonlarını artırır. Valproat fenitoini plazma albuminine bağlandığı yerden ayırırken metabolizmasını da yavaşlatarak kanda serbest fenitoin düzeyinde artışa neden olduğu için, kombine tedavide total fenitoin düzeyinden ziyade serbest fenitoin düzey takibinin yapılması daha yararlıdır. Valproik asit metabolizma inhibisyonu yoluyla primidon, diyazepam ve lorazepamın plazma serbest konsantrasyonlarını artırır. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin enzim indüksiyonu yaparak valproik asidin serum derişimini azaltabilir. Salisilatlar valproatı plazma proteinine bağlanma yerinden ayırır ve böylece serbest ilaç derişiminde artışa neden olabilir. Trisiklik antidepresan ilaçlarla etkileşme gösterir, onları potansiyelize eder (Bökesoy ve ark.2000, Patsalos ve Perucca 2003a).

1. 5. Okskarbazepin

Karbamazepin formülünden yola çıkılarak karbamazepin tolerabilitesini arttırmak amacıyla geliştirilmiş karbamazepinin 11 ketotürevidir (Şekil 1.5.1.) (Kayaalp 2002, Bialer ve ark 2007). Ülkemizde de ruhsatlandırılmış olup ticari adları “Trileptal®, Epsile®, Oxilepsi® ”dir. Oral tabletleri 150, 300 ve 600 mg. olarak piyasada bulunur (Ommaty 2008).



Şekil 1. 5. 1. Okskarbazepinin kimyasal yapısı

Farmakolojik aktivitesi başlıca aktif metaboliti olan MHD yoluyla görülür (Bialer ve ark. 2007). *İn vitro* elektrofizyolojik çalışmalar, okskarbazepin ve MHD'nin voltaja duyarlı Na⁺ kanallarını bloke ettiklerini göstermiştir. Bunun sonucu olarak aşırı uyarılmış nöronal membranlar stabilize olur, ardışık nöronal ateşlemeler inhibe olur ve sinaptik impulsların yayılımı azalır. Bu etkilerin beyinde konvulsif aktivitenin yayılmasının önlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (Anon 2009a, Bialer ve ark. 2004).

Gastrointestinal absorpsiyonu tamdır. Yarı ömrü sadece 1-2 saattir. Karbamazepinin aksine karaciğerde oksidatif transformasyona uğramadığından mikrozomal oksidazları (biri hariç) indüklemeyebilir ve diğer antiepileptik ilaçlarla veya karbamazepinin etkileştiği diğer ilaçlarla etkileşmez. Hidroksilasyon ve glukronidasyon ile metabolize olur (Depondt 2006). Karaciğerde indirgenmek suretiyle hızla aktif metaboliti olan MHD'ye dönüşür. MHD'nin yaklaşık % 40'ı plazma proteinlerine esas olarak da albumine bağlanır. Bunun yarılanma ömrü karbamazepine benzer şekilde 8-12 saattir ve büyük ölçüde 10-hidroksi metabolitin glukronidi olarak böbreklerden elimine edilir. Uygulanan dozun % 95'i esas olarak metabolitleri şeklinde idrarla atılır. % 1'i değişmemiş okskarbazepindir. % 4'ü feçesle atılır. Lipofilik olduğundan kan-beyin

bariyerini kolaylıkla geçer. Plasentadan da kolaylıkla geçer. Anne sütünde plazma konsantrasyonunun yarısı kadar bulunur (Katzung 2001, Kayaalp 2002, Bialer ve ark 2007, Anon 2009b).

Karbamazepinin kullanıldığı epilepsi türlerinde kullanılır. Sekonder yayılma olan veya olmayan kısmi nöbet ve yaygın tonik-klonik nöbet epilepside endikedir. Yeni tanı konmuş parsiyel epilepsili yaşlılar ve yetişkinler için tedavide güvenli ve etkindir. Epilepsi tedavisinde ilk ilaç olarak seçilebilir ve hem monoterapi hem de politerapide kullanılabilir. Okskarbazepin karbamazepine göre daha zayıf etkilidir. Epileptik hastalarda ve epileptik hayvan modellerinde eşit nöbet kontrolü sağlamak için okskarbazepin dozunun karbamazepin dozundan % 50 daha fazla olması gerekir. Antiepileptik ve antimanik aktivitesi onunkine eşittir (Katzung 2001, Kayaalp 2002, Doğan ve ark. 2008).

Karbamazepine göre doz arttırımı daha kolaydır. Çocuklarda 10 mg/kg başlanıp, 30 mg/kg'a kadar, erişkinde günde 600 mg ile başlanıp 900-3000 mg'a kadar arttırılabilir. Ortalama günlük doz 600-1200 mg'dır ve günde iki ya da üç doza bölünerek verilir (Benetello 1994). Okskarbazepinin 300 mg'ı, karbamazepinin 200 mg'na denk gelir ve kolaylıkla karbamazepinden okskarbazepine geçilebilir. Yalnızca politerapi durumlarında, karbamazepinden okskarbazepine geçiliyorsa enzim indüksiyonuna farklı etkilerinden dolayı diğer antiepileptik ilaçların düzeylerinin de değişebileceği gözönünde bulundurulmalıdır (Kayaalp 2002, Katzung 2001).

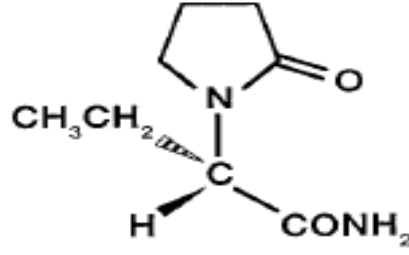
Karbamazepin ile karşılaştırmalı çalışmalarda benzer etkinlik bulunmakla beraber ciddi yan etkiler okskarbazepin ile daha az oranda görülmüştür. En çok rapor edilen yan etkiler baş dönmesi (% 31), yorgunluk (% 19), baş ağrısı (% 14), sersemlik, tremor, dengesizlik ve hafıza/konsantrasyon bozukluklarıdır. Bazen bulantı, kusma, diyare olabilir. Bazı çalışmalarda az sayıda hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Bazı karaciğer enzimleri (Alkale fosfataz) hafif derecede yükselebilir. Ateş, döküntü, ağızda lezyonlar, purpura ilk toksik işaretlerdir. Sistemik yan etki olarak hiponatremi önemlidir. Hipotansiyon olabilir. Diplopi, ataksi, nistagmus, anoreksia bildirilen diğer yan etkilerdir (Benetello 1994, Kayaalp 2002, Beydoun ve ark 2003).

Gebelik kategorisi C'dir. Gebeliğin ilk üç ayında (1.trimestır) kullanımında kraniyofasiyal, kardiyovasküler ve iskelet malformasyonları yanısıra intrauterin gelişme geriliğine sebep olduğu bildirilmiştir. Gebeliğin son üç ayında (3.trimestır) kullanıldığında neonatal kanama eğilimi olabileceğinden dolayı anneye doğum öncesi K vitamin proflaksisi yapılmalıdır. Laktasyonla bebeğe geçebilir (Anon 2009b, Sweetman 2007).

Okskarbazepin fenitoin metabolizmasında rol oynayan CYP2C19 isoenziminin zayıf inhibitörüdür ve özellikle yüksek dozlarda verildiğinde (>1800 mg/gün) fenitoinin plazma konsantrasyonunu % 40 fenobarbitalin ise % 15 artırabilir. İnsanda CYP3A4ve CYP3A5 enzimleri üzerine zayıf indüktör ve CYP2C19 dışında CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9/11 enzimleri üzerine de zayıf inhibitör etki gösterebilir. Sonuçta bu enzimler tarafından metabolize edilen oral kontraseptiflerin ve dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin plazma konsantrasyonları azalır. MHD plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığından (% 40) proteine bağlanma yerleri için diğır ilaçlarla yarışa girerek etkileşim göstermesi olası değildir. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital gibi sitokrom P450 sistemine indüksiyon yapan ilaçlar MHD'nin plazma konsantrasyonunu % 29-% 40 azaltırlar. Okskarbazepin otoindüksiyon yapmaz (Flesch 2004, Anon 2009a).

1. 6. Levetirasetam

Levetirasetam 1999'da sentezlenmiş bir prolidon türevidir. Kimyasal yapısı S- α - etil-2-okso-1- pirolidin asetamiddir (Şekil 1.7.1). Pirasetam'm etil analogunun s-enantiomeridir ve bilinen antiepileptik ilaçlarla kimyasal benzerliğı bulunmamaktadır (Rocamora ve ark. 2006, Bialer ve ark. 2007). Ülkemizde de Keppra® Epixx® ve Levend® adları altında 500 mg ve 1000 mg lık tabletleri piyasada bulunmaktadır Yurtdışında ayrıca yavaş salınımlı 1000 mg lık Keppra-XR tabletleri de mevcuttur. Bu tabletler günde bir kez verilerek tedaviye uyumu, etkinliğı ve tolerabiliteyi artırır (Alsaadi ve Thieman 2003, Cohen 2003, Ommatı 2008, Peltola ve ark. 2009).



Şekil 1. 6. 1. Levetirasetamın kimyasal yapısı

Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak mevcut ilaçların etki mekanizması ile benzerliği bulunmamaktadır. Tam mekanizması bilinmese de GABA ve NMDA reseptörleri üzerinden indirek etkisi olabileceği düşünülmektedir. *İnvitro* ve *invivo* çalışmalar, levetirasetamın temel hücre karakteristiklerini ve normal nörotransmisyonu değiştirmedini göstermektedir. Çok sayıda, parsiyel ve generalize nöbetli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla, levetirasetamın prokonvulsan etkileri olmaksızın epilepsi nöbetine karşı korunmayı artırdığı gösterilmiştir. Antiepileptik etkinliği fokal ve generalize epilepsili hayvan modellerinde gösterilmiştir. İnsanda klinik çalışmalar fokal epilepsilere odaklansa da idiyopatik generalize epilepsilerde de etkindir (Rocamora ve ark. 2006). Sıçan fokal iskemi modelinde ise infarkt hacmini % 33 oranında koruduğu bulunmuştur (Willmore 2005).

Çözünürlük ve geçirgenliği yüksek bir madde olan levetirasetamın farmakokinetik profili lineer ve zamandan bağımsız olup, bireysel ya da bireyler arası değişkenliği düşüktür. Levetirasetam oral yolla alındıktan sonra hızla emilir ve biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Pik plazma konsantrasyonuna 1,3 saat sonra ulaşır (Patsalos 2004). Emilimi dozdan bağımsızdır ve gıdalarla değişmez. Levetirasetam ve primer metaboliti plazma proteinlerine % 10'dan düşük oranda bağlanır. Metaboliti farmakolojik olarak aktif değildir. Levetirasetamın ana metabolik yolu hepatik sitokrom P450 enzim sistemine bağlı değildir, hepatik enzimleri inhibe veya indükte etmez. Bu nedenle ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Plazmadaki yarılanma ömrü yetişkinlerde 6-8 saattir ve doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalarla değişmez. Verilen dozun % 95'i vücuttan idrar yoluyla atılır (Patsalos 2000, Cohen 2003, Perucca ve Johannessen 2003). Bir levetirasetam dozunun yaklaşık % 34'ü metabolize olur ve % 66'sı idrara metabolize olmadan atılır. Metabolizasyonu hepatik değildir primer olarak kanda hidrolizisile olur.

Yaşlılarda yarılanma ömrü, bu popülasyondaki böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak % 40 artmakta ve 10-11 saate çıkmaktadır (Patsalos 2000, Patsalos 2004). Yaş aralığı 6-12 yaş olan epileptik çocuklara 20 mg/kg tek doz verilmesini takiben, levetirasetamın yarılanma ömrü 6 saat olarak tespit edilmiştir. Görünen vücut klirensi ise epileptik yetişkinlere göre % 30 daha yüksektir (Depondt 2006).

Fokal başlangıçlı nöbetlerde etkinliği etkileyicidir. Epilepsi tipi ve nöbet tipi ne olursa olsun tolerabilitesi mükemmeldir (Menachem ve Gilland 2003). Levetirasetam eklenmesi ile dirençli epilepsilerde nöbet sıklığında % 50 den fazla oranda azalma saptanmıştır (Marson ve ark. 2001). Monoterapide ve ek tedavide kullanılabilir (Cohen 2003)

Etkin doz aralığı 1250-3000 mg/gün dür. Doz titrasyonundan sonra tüm hastalarca iyi tolare edilir. Levetirasetam tedavisinin kademeli doz azaltımı ile sonlandırılması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir (Cohen 2003).

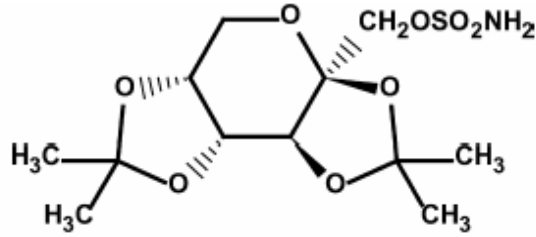
Eski antiepileptiklerle karşılaştırıldığında çok iyi bir yan etki profili vardır. Şaşılacak derecede az yan etkisi olan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Sedasyon etkisi, bilişsel etkileri ve ilaç etkileşimleri daha azdır. En sık görülen yan etkiler; baş dönmesi, halsizlik ve uyuklama halidir (% 10) ve tedavinin ilk ayında görülür. Daha az olmak üzere (% 1-10), baş ağrısı, iştahsızlık, diyare, hazımsızlık, bulantı, amnezi, ataksi, depresyon, duygusal dalgalanmalar, ajitasyon, sinirlilik, tremor, denge kaybı, deri döküntüleri, çift görme bildirilmiştir. Lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni, anksiyete, konfüzyon, halüsinasyon ve iritabilite diğer yan etkiler arasındadır (French ve ark. 2001, Menachem ve Gilland 2003, Anon 2007).

Gebelik kategorisi C'dir. Ayrıca levetirasetam anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle, ilaç kullanırken anne sütü ile besleme önerilmemektedir (Cohen 2003).

Yetişkinlerde diğer antiepileptik ilaçlar (karbamazepin, fenitoin, valproik asit, lamotrigin, gabapentin fenobarbital veya pirimidon), digoksin, antiasitler, varfarin, probenesid ve oral kontraseptiflerle önemli bir etkileşim görülmemiştir (Patsalos ve Perucca 2003a, Patsalos 2004).

1.7. Topiramate

Yapı olarak diğer antiepileptiklerden farklı olan D-fruktoz'dan sentezlenmiş bir monosakkarit türevidir. Kimyasal yapısı 2, 3, 4, 5-Bis-O-(1-metil) etilen, B-D-fruktopranoz-sulfamattır. Farmakolojik aktivite için gerekli olan bir sülfamat kısım içerir (Şekil 1.6.1.). Ülkemizde Topamax® adı ile 200 mg, 100 mg, 50 mg ve 25 mg'lık 60 film tablet içeren blister ambalajlarda piyasada bulunmaktadır (Richard ve ark. 2002, Bialer ve ark 2007, Menachem ve ark. 2008, Ommaty 2008).



Şekil 1. 7. 1. Topiramatin kimyasal yapısı

Çoklu etki mekanizması vardır. Topiramate voltaja bağımlı Na⁺ ve Ca²⁺ kanallarını bloke etmesinin yanında K⁺ iletimini aktive eder. Ayrıca GABA-A ile etkileşime girdiği belirlenmiştir. GABA-A'nın aktivitesini etkili hale getirirken depolarize GABA-A aracılı yanıtları inhibe eder. Topiramate aynı zamanda karbonik anhidrazın bir inhibitörüdür. GABA'ya bağlı Cl⁻ akımlarını arttırdığı da gösterilmiştir. Topiramate glutamatın AMPA reseptörlerini bloke eder ve glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu engeller. Hipoksik iskemik durumlarda aşırı glutamat birikimi hücrel ölümüne yol açar. Topiramate iskemi hayvan modellerinde denenmiştir. Sıçanlardaki fokal iskemi modelinde 40 mg/kg topiramatin infarkt hacmini % 50-80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda global iskemi yapıldıktan 30 dakika sonra topiramate verilmesi davranış becerilerini ve beyin hücrelerini korumuştur. Elektriksel limbik status epileptikusta hücrel hasar gelişimi önlenmiştir (Bökesoy ve ark. 2000, Willmore 2005).

Mide barsak kanalından hızlı emilir ve biyoyararlanımı % 100'e yakındır.

Yiyecekler emilimi etkilemez. Pik konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır. Yarı ömrü 20-25 saattir (Howland ve Mycek 2006). Serum proteinlerine düşük oranda (% 9-17) bağlanır. Plazma proteinlerine düşük afinitesi ile topiramate plazma proteinlerine bağlı diğer ilaçlarla yer değiştirmez ve diğer ilaçlar tarafından serbest fraksiyonu belirgin olarak etkilenmez. Topiramate büyük ölçüde eritrositlere bağlanır. Düşük topiramate plazma konsantrasyonlarında (<4µg/ml) eritrosite bağlı topiramate oranı yüksek topiramate konsantrasyonlarında olduğundan daha yüksektir (Bourgeois 1999). Hepatik ve renal atılımı vardır. % 80'i değişmeden böbreklerden atılır. Oral alımdan sonra % 20'si karaciğerde hidroksilasyon (CYP2C19) ile metabolize edilir ve bu oran karbamazepin gibi enzim indüksiyonu yapan bir ilaçla birlikte verildiğinde % 50'ye çıkabilir (Bourgeois 1999). İnsanda topiramatin 12 metaboliti gösterilmiştir (Caldwell ve ark. 2005). Sadece bir hidroksile edilmiş metaboliti farmakolojik aktiviteye sahiptir (Bourgeois 1999). Değişime uğramamış topiramatin ve metabolitlerinin başlıca atılım yolu böbreklerdir. Topiramate ile tedavi edilen hastaların % 1,5'unda böbrek taşı meydana geldiği bildirilmiştir (Winkler ve Luer 1998). Bu riski azaltmak için yeterli hidrasyon sağlanması önerilmektedir. Topiramatin klirensi azalabileceği için, karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramate dikkatle uygulanmalıdır (Depondt 2006, Katzung 2001). Ratlarda yapılan bir çalışmada topiramatin metabolizasyonunda erkek ve dişi cins arasında farklılık olduğu, erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (Caldwell ve ark. 2005).

Geniş spektrumlu bir antiepileptik olup parsiyel başlangıçlı nöbetleri ya da generalize tonik-klonik nöbetleri olan erişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda, monoterapi ya da ek tedavi olarak endikedir. Lennox-Gastaut sendromunda, West sendromunda hatta absans nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılabilir (Katzung 2001, Kayaalp 2002, Howland ve Mycek 2006). Kısa vadeli kontrollü klinik çalışmalarda dirençli kronik parsiyel epilepsilerdeki etkinliği ispatlanmıştır (Bootsma ve ark. 2004).

Topiramate yeni tanı konulan epilepsi hastalarında tek başına ya da ek tedavi olarak etkin bulunmuş ve genellikle iyi tolere edilmiştir (Menachem ve ark. 2008). Hem erişkin hem de çocuklarda nöbetlerin optimal kontrolü için tedaviye düşük dozlarda başlanması daha sonra dozu kademeli bir şekilde artırarak etkin doza çıkılmalı ve günlük doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır. Topiramate monoterapisine geçileceğinde birlikte kullanılan enzim indükleyici antiepileptik ilaçlara son verildiğinde, topiramate düzeyleri artacaktır. Dozun ayarlanması ve titrasyon hızı, klinik sonuçlara göre yapılmalıdır. Erişkinlerde

topiramate monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu, 100-200 mg/gün ve maksimal günlük doz 600 mg'dır (Katzung 2001, Kayaalp 2002) . Eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için günde iki kezden daha sık alınmasına gerek yoktur (Bourgeois 1999).

En sık görülen yan etkileri, parestezi (% 25), baş ağrısı (% 20), yorgunluk (% 16), baş dönmesi (% 13), iştah kaybı (% 11), mental yavaşlama, konuşma bozuklukları ve buna bağlı konuşma sorunları, ajitasyon, hiperirritabilite, sinirlilik, bulantı (% 10), kusma, karın ağrısı ve kilo kaybıdır (Menachem ve ark. 2008). Topiramate % 11 oranında gözlenen bir yan etkisi olan kilo kaybı nedeniyle obesitede de kullanım alanı bulur. Eliasson ve arkadaşları (2007) kilolu tip 2 diyabetli hastalarda topiramate tedavisinin vücut ağırlığını ve yağ oranını azalttığını ve bununda glisemik kontrolde belirgin düzelme ile birlikte olduğunu ayrıca nondiyabetik aşırı kilolu hastalarda da topiramate tedavisinin belirgin kilo kaybı sağladığını belirtmişlerdir. Mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Dozla ilişkili olarak yan etkiler en sık ilk dört haftada meydana gelir. Nefrolitiazis (% 1) ve görme bozuklukları diplopi, nistagmus, ataksi, psikomotor yavaşlama, konfüzyon, konsantrasyon ve dikkat zorlukları, psikoz ve psikotik semptomlar diğer bildirilen yan etkilerdir. İdiyosinkratik reaksiyon bildirilmemiştir (Katzung 2001, Bootsma ve ark. 2004, Eliasson ve arkadaşları 2007). Topiramate menstrual ve reproduktif endokrin bozukluk yapmamaktadır (Salgado ve ark. 2002)

Hayvan modellerinde teratojeniktir; dudak, parmak ve vertebra malformasyonları bildirilmiştir. Taşıdığı teratojen risk açısından gebelik kategorisi C'dir. Anne sütüne geçer. İlaç piyasaya verildikten sonra kazanılan deneyimlerde, doğum öncesi diğer antikonvülsanlar ile birlikte ya da tek başına topiramate maruz kalmış erkek bebeklerde hipospadias gözleendiği bildirilmiştir (Katzung 2001, Sweetman 2007).

İnsan karaciğer mikrozomal enzimlerinde topiramate'nin inhibitör etkisini göstermek için invitro çalışmalar yapılmıştır. Topiramate CYP2C19 isoenziminin zayıf inhibitörüdür ve fenitoin kan konsantrasyonunu artırabilse de klinik olarak belirgin etkileşim azdır. Bazı hastalarda fenitoin tedavisine topiramate eklenmesi, plazma fenitoin konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Fenitoin ve karbamazepin, plazma topiramate konsantrasyonlarını azaltırlar. Tedaviye fenitoin ya da karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması, topiramate dozajında ayarlama yapılmasını gerektirebilir. Bu ayarlama klinik etkiye göre titre edilerek yapılmalıdır. Karbamazepin kullanan hastaya topiramate eklendiğinde topiramate

karbamazepinin farmakokinetiklerini etkilemez ve karbamazepin için doz ayarlanması gerekli değildir. Valproat tedavisi sırasında topiramatin oral klirensinin topiramatin monoterapisi sırasındakine göre % 15,1 artışı valproat tarafından topiramatin metabolizmasının ılımlı derecede indüklendiğini göstermektedir. Topiramatin ve oral kontraseptifler arasındaki etkileşimi göstermek için yapılan çalışmalarda topiramatin tarafından etinil östradiolün eliminasyonunun indüklendiği gözlenmiştir. Nefrolitiazise predispoze edici diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığında, nefrolitiazis riskini arttırabileceği bildirilmiştir (Bourgeois 1999, Menachem ve ark. 2008).

Bu çalışmada uzun süreli antiepileptik kullanan hastalarda eski (karbamazepin, valproik asit) ve yeni (okskarbazepin, levetirasetam, topiramatin) nesil antiepileptik ilaçların kan lipit profili, tiroid hormonları, vitamin B₁₂, folik asit düzeyleri ve karaciğer enzimlerine etkisinin araştırılması ile birlikte eski ve yeni antiepileptik ilaçların bu açılardan karşılaştırılması amaçlanmıştır. Epileptik hastaların tedaviden maksimum fayda sağlamaları ve tedaviden doğacak komplikasyonların önlenmesi için belirli aralıklarla tiroid hormon düzeyleri ve serum biyokimyası incelemeleri yapılarak nihai sonuçlara varılması yararlı olacaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Parsiyal epilepsi tanısıyla izlenen, en az 1 yıldır tek tip antiepileptik ilaç kullanan, kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı olmayan antiepileptik dışında düzenli olarak başka bir ilaç kullanmayan ve en az bir aydır epileptik nöbet geçirmemiş olan 18-45 yaş aralığındaki toplam 63 hasta (karbamazepin (n=15), valproik asit(n=15), topiramet (n=9), Levetirasetam (n=9) ve okskarbazepin (n=15)) çalışmaya alınmıştır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada ayrıca hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özellikleri taşıyan epileptik olmayan kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, düzenli olarak başka bir ilaç kullanmayan, gebelik ve emzirme dönemlerinde olmayan 15 kişilik “sağlıklı kontrol grubu” ile yine benzer özellikleri taşıyan parsiyal epilepsi tanısı yeni konmuş ve henüz ilaç kullanmaya başlamamış 15 kişilik “epileptik kontrol grubu” olmak üzere 2 farklı kontrol grubu oluşturulmuştur.

Araştırmaya dahil olma kriterleri;

Sağlıklı kontrol grubu için ;

- Hasta grubu ile benzer yaş aralığı ve cinsiyette olmak
- Kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmamak
- Düzenli olarak başka bir ilaç kullanmıyor olmak

- Gebelik ve emzirme dönemlerinde olmamak

Epileptik kontrol grubu için;

- Parsiyel epilepsi tanısı yeni konmuş olup henüz antiepileptik ilaç kullanmıyor olmak
- Hasta grubu ile benzer yaş aralığı ve cinsiyette olmak
- Kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmamak
- Düzenli olarak başka bir ilaç kullanmıyor olmak
- Gebelik ve emzirme dönemlerinde olmamak

Hasta grubu için:

- Parsiyel epilepsi tanısı konularak tedavide karbamazepin, valproik asit, topiramet, levetirasetam ve okskarbazepin etken maddelerini içeren ilaçlardan birini ortalama günlük doz aralığında en az bir yıldır kullanıyor olmak. Ortalama günlük doz aralığı, karbamazepin: 600-1200 mg/gün, valproik asit: 20-30 mg/kg/gün, okskarbazepin:600-1200 mg/gün, levetirasetam:1250-3000 mg/gün, topiramet: 100-200 mg/gün olarak kabul edilmiştir.
- Kan tiroid hormon düzeyini ve lipit profilini etkileyecek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmamak
- En az bir aydır epileptik nöbet geçirmemiş olmak.
- Antiepileptik ilaç dışında düzenli olarak başka bir ilaç kullanmıyor olmak.
- Gebelik ve emzirme dönemlerinde olmamak.
- 18-45 yaş aralığında olmak

Araştırmadan dışlama kriterleri;

- Gebelik döneminde olmak
- Düzenli olarak başka bir ilaç kullanıyor olmak
- Son bir ay içinde epileptik veya nonepileptik nöbet geçirmek (Hasta grubundakiler için)
- Kan tiroid hormon düzeyini etkileyecek hastalığı tespit edilmek
- Kan lipit profilini etkileyecek hastalığı tespit edilmek

Çalışmaya katılan gönüllülerden 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alınan kan örnekleri santrifüj cihazı ile 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj (Hettich Universal 320, Germany) edilerek serumları ayrıldıktan sonra analiz (Architect CI 8200, USA, Pamukkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda) edildi. Kan biyokimyası değerlendirilirken trigliserit, total kolesterol, LDL, VLDL ve HDL ile birlikte karaciğer enzimleri AST ve ALT değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ölçülmüştür. Hormonlardan ise FT3, FT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilmiştir.

2. 2. Yöntem

Çalışmaya başlanmadan önce Pamukkale Üniversitesi İnsan Etik Kurulu'ndan 09/05/2008 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00-200/1967 sayı ile etik kurul onayı ve çalışmaya katılan tüm gönüllülerden olur formu alınmıştır.

Çalışmada vakalar yaş, cinsiyet, ne kadar süredir epilepsi hastası olduğu, kullandığı ilaç, ilaç kullandığı süre, son altı ayda geçirdiği nöbet sayısı bakımından incelenmiştir.

- *Yaş:* Vakaların yaşları 18-45 yaş arasında olacak şekilde çalışmaya alınmıştır.
- *Cinsiyet:* Kadın ve erkek olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.
- *Hastaların kullandıkları ilaçlar:* İlaçlar; eski antiepileptiklerden enzim indüksiyonu yapan antiepileptiklere örnek olarak karbamazepin, enzim inhibisyonu yapan antiepileptiklere örnek olarak valproik asit, yeni antiepileptik ilaçlara örnek olarak levetirasetam, topiramet ve okskarbazepin seçilerek beş gruba ayrılmıştır. Hastalar ilaçlara göre sınıflandırılmıştır.

Kan örnekleri bireylerden sabah 08.00 -10.00 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlıktan sonra oturur pozisyonda antikoagülan içermeyen tüplere alındı. kanlar pıhtılaşma için 20 dk bekletildikten sonra, 1500 *rpm*'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlarda ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, FT3, FT4, TSH, vitamin B12, folat düzeyleri ölçüldü. Ölçümler Architect ci 8200 (Abbott Lab, USA) otoanalizöründe yapıldı. ALT, AST, total kolesterol ve trigliserid enzimatik, HDL direkt yöntemle fotometrik olarak, FT3, FT4, TSH, vitamin B12 ve folat immün yöntemle kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) teknolojisi kullanılarak ölçüldü. LDL düzeyi Friedwald formülü [$LDL = Total\ kolesterol - (HDL + VLDL)$], VLDL düzeyleri ise ($VLDL = Trigliserit / 5$) formülü kullanılarak hesap edildi. Ölçümler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

Değerlendirilen parametrelerin normal kan değer aralıkları Çizelge 2.2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.2.1. Değerlendirilen parametrelerin normal kan değer aralıkları.

Değerlendirilen parametreler	Normal kan değer aralığı, birim
Trigliserit	0-150 mg/dl
Total kolesterol	0-200 mg/dl
LDL	65-175 mg/dl
HDL	40-75 mg/dl
VLDL	7-47 mg/dl
AST	5-35 IU/L
ALT	10-50 IU/L
Vitamin B ₁₂	183-889 pg/ml
Folik asit	4,82-18,99 ng/ml
FT3	1,71-3,71 pg/ml
FT4	0,7-1,48 ng/dl
TSH	0,35-4,94 µIU/ml

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

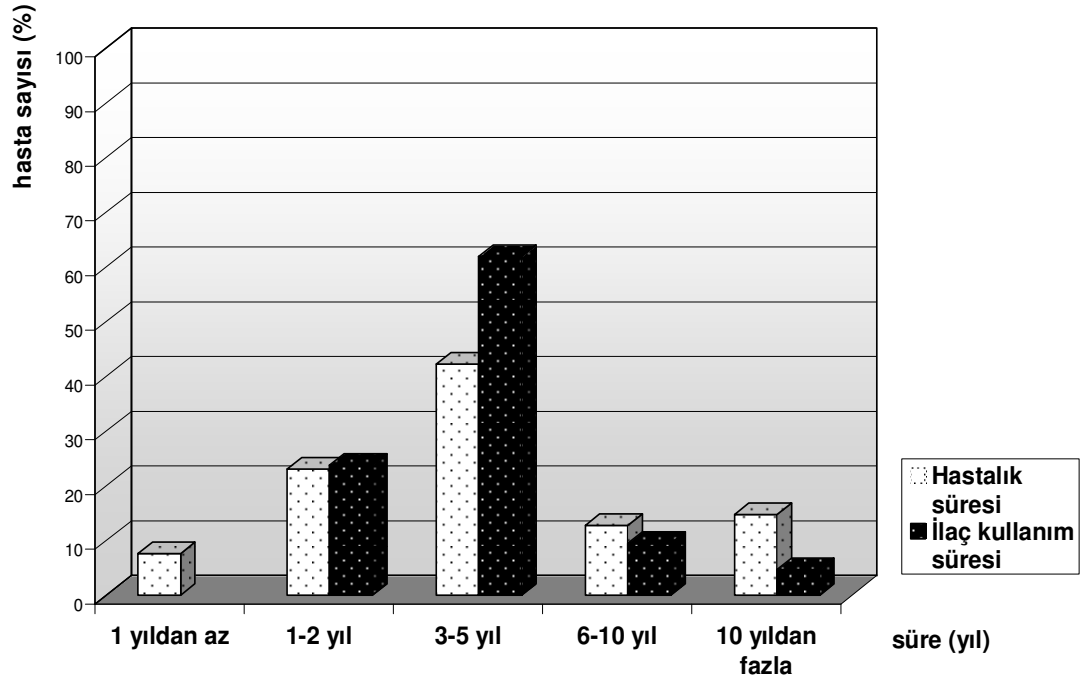
Elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 12.0 istatistik paket programında analiz edilmiştir. İlaç gruplarındaki tetkik sonuçları kontrol grupları ile One-

way ANOVA, ikili değişkenler için independents-samples *t*-test metodları kullanılarak istatistiksel yönden değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak $P < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Değerlendirmede ortalama değer \pm standart sapma kullanılmıştır.

3.BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubunda 15, epileptik kontrol grubunda 15, karbamazepin grubunda 15, valproik asit grubunda 15, okskarbazepin grubunda 15, levetirasetam grubunda 9 ve topiramet grubunda 9 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri ve ilaç kullanım süreleri Şekil 3. 1. de gösterilmiştir.



Şekil 3. 1. Vakaların hastalık süresi ve ilaç kullanım sürelerine göre dağılımı

3. 1. Sağlıklı kontrol grubuna ait bulgular

Sağlıklı kontrol grubunun % 53,3'ü erkek % 46,7'si kadın olup yaş ortalaması 31,6 (\pm 7,60) olarak bulunmuştur.

Tümünün total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, FT3, FT4, TSH, vitamin B₁₂, folik asit, AST ve ALT değerlerinin normal değer aralığında olduğu tespit edilmiştir.

3.2. Epileptik kontrol grubuna ait bulgular

Epileptik kontrol grubundaki hastaların % 46,7'si erkek % 53,3'ü kadın olup yaş ortalaması 28,93 (\pm 9,62) olarak bulunmuştur.

Hastaların % 40'ının (n=6)1 yıldan kısa süredir, % 46,6'sının (n=7) 1-2 yıldır, % 13,4'ünün (n=2) ise 2-5 yıldır bu hastalıktan muzdarip olduğu belirlenirken, tümünün son bir ay içinde epileptik nöbet geçirdiği ve ayrıca son 6 ay içinde 1-5 arası epileptik nöbetleri olduğu tespit edilmiştir.

Trigliseritin % 46,7'sinde (n=7) yüksek, total kolesterolün % 26,6'sında (n=4) yüksek olduğu saptanırken, LDL'ün % 13,3'ünde (n=2) düşük, VLDL'ün % 26,6'sında (n=4) yüksek, HDL'ün ise % 6,7'sinde (n=1) yüksek ve % 33,3'ünde (n=5) düşük olduğu belirlenmiştir.

Hastaların tümünün FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu saptanmıştır.

Vitamin B₁₂ değerlerinin % 33,3'ünde (n=5) düşük, folik asit değerlerinin ise % 73,3'ünde (n=11) düşük, olduğu tespit edilmiştir.

AST ve ALT değerlerinin ise tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu belirlenmiştir.

3.3. Karbamazepin kullanan hastalara ait bulgular

Karbamazepin tedavisi alan hastaların % 53,3'ü erkek % 46,7'si kadın olup yaş ortalaması 31,06 ($\pm 6,99$) olarak bulunmuştur.

Vakaların % 6,7'sinin (n=1) 1-2 yıl, % 33,3'ünün (n=5) 2-5 yıl, % 20'sinin (n=3) 5-10 yıl ve % 40'ının (n=6) 10 yıldan fazla süredir epilepsi hastası olduğu, ancak % 6,7'si (n=1) 1-2 yıl, % 66,6'sı (n=10) 2-5 yıl, % 20'si (n=3) 5-10 ve % 6,7'si (n=1) 10 yıldan fazla süredir karbamazepin kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinin son bir ayda epileptik nöbet geçirmediği ancak % 53,3'ünün (n=8) son altı ayda 1-5 arasında epileptik nöbeti olduğu saptanmıştır.

Trigliseritin % 26,7'sinde (n=4) yüksek, total kolesterolün % 26,7'sinde (n=4) yüksek, HDL'ün % 13,3'ünde (n=2) yüksek, % 20'sinde (n=3) düşük, olduğu belirlenirken LDL ve VLDL'ün tüm hastalarda normal değer aralığında yer aldığı tespit edilmiştir.

Hastaların tümünün FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu saptanmıştır.

Vitamin B₁₂ % 13,3'ünde (n=2) yüksek, % 33,3'ünde (n=5) düşük, folik asit ise % 80'inde (n=12) düşük olarak tespit edilmiştir.

AST ve ALT değerlerinin de tüm hastalarda normal değer aralığında yer aldığı belirlenmiştir.

3.4. Valproik asit kullanan hastalara ait bulgular

Valproik asit tedavisi alan hastaların % 46,7'si erkek % 53,3'ü kadın olup yaş ortalaması 27,53 ($\pm 10,53$) olarak bulunmuştur.

Hastaların % 6,7'sinin (n=1) 1-2 yıl, % 53,3'ünün (n=8) 2-5 yıl, % 13,3'ünün (n=2) 5-10 yıl ve % 26,7'sinin (n=4) 10 yıldan fazla süredir epilepsi hastası olmakla beraber % 6,7'sinin (n=1) 1-2 yıl, % 60'mın (n=9) 2-5 yıl, % 20'sinin (n=3) 5-10 yıl ve % 13,3'ünün (n=2) 10 yıldan fazla süredir valproik asit tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinin son bir ayda epileptik nöbet geçirmediği ancak % 33,3'ünün (n=5) son altı ayda 1-5 arasında epileptik nöbeti olduğu saptanmıştır.

Trigliserit % 6,7'sinde (n=1) ve total kolesterol % 6,7'sinde (n=1) yüksek bulunurken HDL'ün % 20'sinde (n=3) düşük, LDL'ün % 6,7'sinde (n=1) düşük ve VLDL'ün % 6,7'sinde (n=1) yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların % 13,3'ünde (n=2) FT3 değerleri yüksek, % 13,3'ünde (n=2) ise TSH yüksek olarak iken tüm hastalarda FT4 değerlerinin normal değer aralığında olduğu saptanmıştır.

Vitamin B₁₂ düzeyleri tüm hastalarda normal değer aralığında iken folik asit düzeyleri % 46,7'sinde (n=7) düşük olarak bulunmuştur.

AST ve ALT değerleri ise tüm hastalarda normal olarak tespit edilmiştir.

3.5. Okskarbazepin kullanan hastalara ait bulgular

Okskarbazepin tedavisi alan hastaların % 46,7'si erkek % 53,3'ü kadın olup yaş ortalaması 32 ($\pm 9,96$) olarak bulunmuştur.

Hastaların % 13,3'ünün (n=2) 1-2 yıl, % 73,3'ünün (n=11) 2-5 yıl, % 6,7'sinin (n=1) 5-10 yıl ve % 6,7'sinin (n=1) 10 yıldan fazla süredir epilepsi hastası olmakla beraber % 33,3'ünün (n=5) 1-2 yıl, % 66,7'sinin (n=10) 2-5 yıl süredir okskarbazepin kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinin son bir ayda epileptik nöbet geçirmediği ancak % 20'sinin (n=3) son altı ayda 1-5 arasında epileptik nöbeti olduğu saptanmıştır.

Trigliserit % 26,7'sinde (n=4), total kolesterol % 20'sinde (n=3) yüksek, HDL % 6,7'sinde (n=1) yüksek ve % 13,3 (n=2) düşük iken LDL'nin tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu, VLDL'nin ise % 20'sinde (n=3) yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların tümünde FT3 ve TSH normal değer aralığında iken FT4 % 6,7 (n=1) hastada düşük bulunmuştur.

Vitamin B₁₂ % 6,7'sinde (n=1) yüksek, % 33,3'ünde (n=5) düşük iken folik asitin % 60'ında (n=9) düşük olduğu belirlenmiştir.

AST değerinin tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu ALT değerinin ise % 6,7'sinde (n=1) yüksek olduğu saptanmıştır.

3.6. Levetirasetam kullanan hastalara ait bulgular

Levetirasetam tedavisi alan hastaların % 22,2'si erkek % 77,8'i kadın olup yaş ortalaması 33 ($\pm 9,28$) olarak bulunmuştur.

Hastaların % 44,4'ünün (n=4) 1-2 yıl, % 22,2'sinin (n=2) 2-5 yıl, % 33,3'ünün (n=3) 5-10 yıl süredir epilepsi hastası olduğu, % 55,6'sının (n=5) 1-2 yıl, % 44,4'ünün (n=4) 2-5 yıl süredir levetirasetam kullandığı saptanmıştır. Hastaların hiçbirinin son bir ayda epileptik nöbet geçirmediği ancak % 33,3'ünün (n=3) son altı ayda 1-5 arasında epileptik nöbeti olduğu tespit edilmiştir.

Trigliserit % 22,2'sinde (n=2) yüksek, total kolesterol % 22,2'sinde (n=2) yüksek, HDL % 33,3'ünde (n=3) düşük iken LDL ve VLDL'ün tüm hastalarda normal değer aralığında yer aldığı belirlenmiştir.

Hastaların tümünde FT3, FT4 ve TSH normal değer aralığında bulunmuştur.

Vitamin B₁₂ düzeyinin % 33,3'ünde (n=3) düşük, folik asit düzeyinin % 44,4'ünde (n=4) düşük olduğu saptanmıştır.

AST ve ALT değerlerinin tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu tespit edilmiştir.

3.7. Topiramet kullanan hastalara ait bulgular

Topiramet tedavisi alan hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması 30,7(±9,44) olarak bulunmuştur.

Hastaların % 33,3'ünün (n=3) 1-2 yıl, % 55,6'sının (n=5) 2-5 yıl, % 11,1'inin (n=1) 5-10 yıl süredir epilepsi hastası olduğu, % 33,3'ünün (n=3) 1-2 yıl, % 66,7'sinin (n=6)2-5 yıl süredir topiramet kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirin son bir ayda epileptik nöbet geçirmediği ancak % 33,3'ünün (n=3) son altı ayda 1-5 arasında epileptik nöbeti olduğu belirlenmiştir.

Trigliserit değerlerinin % 11,1'inde (n=1) yüksek, total kolesterol değerlerinin % 11,1'inde (n=1) yüksek olduğu, HDL, LDL, VLDL değerlerinin ise tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların tümünde FT3, FT4 ve TSH normal değer aralığında bulunmuştur.

Vitamin B₁₂ düzeyinin % 22,2'sinde (n=2) düşük, folik asit düzeylerinin % 44,4'ü (n=4) düşük olduğu saptanmıştır.

AST ve ALT değerlerinin tüm hastalarda normal değer aralığında olduğu tespit edilmiştir.

3. 8. İlaç ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol ve epileptik kontrol grupları karşılaştırıldığında epileptik kontrol grubunda trigliserit, VLDL değerlerinin yüksek ($p<0,05$), AST ($p<0,05$) ve folik asit ($p=0,001$) değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması izelge 3.8.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 8. 1. Sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırması

Parametreler	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15
Yaş	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet (E/K) (%)	53,3/ 46,7	46,7/53,3
FT3	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	1,08±0,11	1,00±0,90
TSH	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	94,06±34,26	162,46±105,32*
Total kolesterol	156±18,89	175,06±41,31
HDL kolesterol	48,13±8,90	44,66±10,46
LDL kolesterol	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	18,93±6,85	28,78±16,42*
AST	19,06±7,25	15±5,78*
ALT	21,40±13,60	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	318,33±88,97	249,20±106,81
Folik asit	9,00±4,05	4,40±2,12**

* $p<0,05$ ** $p=0,001$

Karbamazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol değerlerinin yüksek ($p<0,05$), folik asit değerlerinin düşük ($p<0,001$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL değerlerinin yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Karbamazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması çizelge 3.8.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8.2. Karbamazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması.

Parametreler	Karbamazepin	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	31,06±6,99	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet (E/K) (%)	53,3/46,7	53,3/ 46,7	46,7/53,3
FT3	2,85±0,32	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	0,98±0,15	1,08±0,11	1,00±0,90
TSH	1,40±0,53	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	110,73±57,74	94,06±34,26	162,46±105,32
Total kolesterol	181,80±36,94	156±18,89*	175,06±41,31
HDL kolesterol	55,86±14,15	48,13±8,90	44,66±10,46*
LDL kolesterol	103,80±26,59	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	22,13±8,15	18,93±6,85	28,78±16,42
AST	15,80±3,89	19,06±7,25	15±5,78
ALT	15,13±5,90	21,40±13,60	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	440,60±535,65	318,33±88,97	249,20±106,81
Folik asit	4,24±2,16	9,00±4,05**	4,40±2,12

* $p<0,05$ ** $p<0,001$

Valproik asit kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST ve ALT değerlerinin düşük ($p<0,05$) folik asit değerlerinin düşük ($p=0,001$) ve epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B₁₂ değerlerinin yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Valproik asit ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması çizelge 3.8.3. da gösterilmiştir.

Okskarbazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FT4 düşük ($p<0,005$) total kolesterol yüksek ($p<0,05$) ve folik asit düşük ($p=0,001$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL ve AST yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit

edilmiştir. Okskarbazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması çizelge 3.8.4. da gösterilmiştir.

Levetirasetam kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterolün yüksek, vitamin B₁₂ ve folik asitin düşük ($p<0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Levetirasetam ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması çizelge 3.8.5. de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8.3. Valproik asit ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Valproik asit	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	27,53±10,53	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet (E/K) (%)	46,7/53,3	53,3/ 46,7	46,7/53,3
FT3	3,15±0,46	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	1,05±0,13	1,08±0,11	1,00±0,90
TSH	2,25±2,31	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	105,46±57,47	94,06±34,26	162,46±105,32
Total kolesterol	158,40±28,52	156±18,89	175,06±41,31
HDL kolesterol	45,86±9,20	48,13±8,90	44,66±10,46
LDL kolesterol	91,73±24,56	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	21,80±11,47	18,93±6,85	28,78±16,42
AST	14,66±2,84	19,06±7,25*	15±5,78
ALT	11,80±2,17	21,40±13,60*	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	395,86±183,74	318,33±88,97	249,20±106,81*
Folik asit	4,79±1,48	9,00±4,05**	4,40±2,12

* $p<0,05$ ** $p=0,001$

Çizelge 3.8.4. Okskarbazepin ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Okskarbazepin	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	15	15	15
Yaş	32,00±9,96	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet (E/K) (%)	46,7/53,3	53,3/ 46,7	46,7/53,3
FT3	2,84±0,4	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	0,92±0,13	1,08±0,11**	1,00±0,90
TSH	1,43±0,73	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	116,73±63,37	94,06±34,26	162,46±105,32
Total kolesterol	178,80±32,06	156±18,89*	175,06±41,31
HDL kolesterol	53,13±10,86	48,13±8,90	44,66±10,46*
LDL kolesterol	99,46±24,02	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	23,86±13,56	18,93±6,85	28,78±16,42
AST	17,26±3,53	19,06±7,25	15±5,78*
ALT	19,80±12,03	21,40±13,60	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	318,40±274,31	318,33±88,97	249,20±106,81
Folik asit	4,53±2,24	9,00±4,05***	4,40±2,12

*p<0,05 **p<0,005 ***p=0,001

Çizelge 3.8.5. Levetirasetam ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Levetirasetam	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	9	15	15
Yaş	33,00(±9,28)	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet (E/K) (%)	22,2/77,8	53,3/ 46,7	46,7/53,3
FT3	2,84±0,24	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	1,01±0,10	1,08±0,11	1,00±0,90
TSH	1,24±0,71	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	121,55±60,14	94,06±34,26	162,46±105,32
Total kolesterol	183,00±42,17	156±18,89	175,06±41,31
HDL kolesterol	49,22±15,31	48,13±8,90	44,66±10,46
LDL kolesterol	109,00±30,76	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	24,44±12,08	18,93±6,85	28,78±16,42
AST	14,22±3,15	19,06±7,25	15±5,78
ALT	12,55±3,81	21,40±13,60	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	234,11±93,90	318,33±88,97*	249,20±106,81
Folik asit	5,07±1,88	9,00±4,05*	4,40±2,12

*p<0,05

Topiramate kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST düşük ($p<0,005$), folik asit düşük ($p<0,05$) olduğu, epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise trigliserit düşük ($p<0,05$) ve HDL yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Topiramate ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması Çizelge 3.8.6. da gösterilmiştir.

Çizelge 3.8.6. Topiramate ile sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametreler	Topiramate	Sağlıklı kontrol grubu	Epileptik kontrol grubu
Hasta sayısı	9	15	15
Yaş	30,77±9,44	31,6±7,60	28,93±9,62
Cinsiyet(E/K) (%)	22,2/77,8	53,3/ 46,7*	46,7/53,3*
FT3	2,82±0,41	3,03±0,48	2,98±0,35
FT4	1,05±0,12	1,08±0,11	1,00±0,90
TSH	2,01±1,25	1,31±0,59	1,67±1,03
Trigliserit	86,11±36,30	94,06±34,26	162,46±105,32*
Total kolesterol	168,11±23,49	156±18,89	175,06±41,31
HDL kolesterol	53,44±6,26	48,13±8,90	44,66±10,46*
LDL kolesterol	97,55±18,39	95,20±23,73	100,53±35,95
VLDL kolesterol	17,11±7,25	18,93±6,85	28,78±16,42
AST	11,11±1,36	19,06±7,25**	15±5,78
ALT	12,66±4,00	21,40±13,60	14,80±5,79
Vitamin B ₁₂	255,22±96,05	318,33±88,97	249,20±106,81
Folik asit	5,01±1,75	9,00±4,05*	4,40±2,12

* $p<0,05$ ** $p<0,005$

Karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastalar karşılaştırıldıklarında karbamazepin grubunda HDL yüksek ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastaların karşılaştırılması Çizelge 3.8.7.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8.7. Karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik hastaların karşılaştırması

Parametreler	Karbamazepin	Valproik asit
Hasta sayısı	15	15
Yaş	31,06±6,99	27,53±10,53
Cinsiyet (E/K) (%)	53,3/46,7	46,7/53,3
FT3	2,85±0,32	3,15±0,46
FT4	0,98±0,15	1,05±0,13
TSH	1,40±0,53	2,25±2,31
Trigliserit	110,73±57,74	105,46±57,47
Total kolesterol	181,80±36,94	158,40±28,52
HDL kolesterol	55,86±14,15*	45,86±9,20
LDL kolesterol	103,80±26,59	91,73±24,56
VLDL kolesterol	22,13±8,15	21,80±11,47
AST	15,80±3,89	14,66±2,84
ALT	15,13±5,90	11,80±2,17
Vitamin B ₁₂	440,60±535,65	395,86±183,74
Folik asit	4,24±2,16	4,79±1,48

*p<0,05

4. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların lipit metabolizması, tiroid hormonları, vitamin B 12, folik asid ve karaciğer enzimleri üzerine etkileri konunun daha anlaşılır olması açısından ayrı ayrı tartışılmıştır.

4. 1. Antiepileptik ilaçların lipit metabolizmasına etkileri

Sağlıklı kontrol grubunun tüm lipit parametreleri normal aralıkta iken, epileptik kontrol grubunun % 46.7'sinde trigliserit yüksekliği ($p<0,05$) ve % 26.6'sında VLDL yüksekliği ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Bu durum, antiepileptik ilaçların muhtemel yan etkileri dışında bile, epileptik hastaların lipit profil bozukluklarına meyilli olduklarını göstermektedir. Bu sonucu yaratan nedenlerin neler olduğunun ortaya çıkarılmasının farklı bir araştırma konusu olduğunu düşünmekteyiz.

Antiepileptiklerin lipit ve lipoprotein metabolizmasında değişiklik yaptıkları bilinmekte (Calandre ve ark 1998, Nikolaos ve ark. 2004) ve bu risk enzim indüksiyonu yapan karbamazepin gibi antiepileptiklerle artmaktadır (Calandre ve ark 1998, Yılmaz ve ark. 2001, Hamed ve ark. 2005). Karbamazepinin kronik tedavide karaciğer sitokrom P-450 enzimlerinin kullanımında kolesterolle yarışarak safra asidinde kolesterolün transformasyonunda azalmaya yol açtığı, bu yolla total serum kolesterol seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir (Isojarvi ve ark. 2001).

Karbamazepin grubunda total kolesterol seviyesinin yüksekliğinin sağlıklı kontrol grubuna, HDL kolesterol düzeyinin yüksekliğinin ise epileptik kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Diğer lipit parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Benzer şekilde karbamazepin kullanan hastalarda özellikle total kolesterol, LDL ve HDL yüksekliği bildirilmiştir (Eiris ve ark. 1995, Calandre ve ark 1998, Eiris ve ark 2000, Nikolaos ve ark. 2004, Voudris ve ark. 2006). HDL yüksekliğinin kadınlarda daha fazla olduğu fakat bu yüksekliğin hastalığın gidişi, tipi, hastanın yaşı ya da antiepileptik ilaç serum düzeyi ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (Hamed ve ark. 2005). Mahmoudian ve ark (2005) çalışmalarında karbamazepin tedavisine başlandıktan 3 ay sonra total kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı ($P<0,001$) yükselme olduğunu ayrıca total kolesterol/HDL ve LDL/HDL düzeylerindeki artışlarında ($P<0,05$) anlamlı olduğunu, yine 3. ayda VLDL düzeyinin arttığını fakat HDL düzeyinde artış olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Aggarwal ve ark. (2008) karbamazepin tedavisi gören parsiyal epilepsili hastalarda yaptıkları çalışmada tedavinin 3. ayında total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit seviyelerinde anlamlı bir yükselme olduğunu ($P<0,05$), total kolesterol/HDL oranı ve LDL/HDL oranının anlamlı derecede arttığını ($P<0,05$), ancak HDL düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Sözüer ve ark. (1997) da karbamazepin kullanan hastalarda total kolesterol, LDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve kronik karbamazepin tedavisinin ateroskleroz yönünden bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Pylvanen ve ark. (2003) ise karbamazepin kullanan hastalarda total kolesterolde artış görülmekle birlikte HDL ve trigliserit düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Aygül ve ark. (2004), karbamazepin kullanan hastalarda HDL oranının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu vurgularken VLDL ve trigliserit oranlarının ise anlamlı yüksek olduğunu ve bu durumun ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Sönmez ve ark. (2006) çalışmalarında karbamazepin grubunda total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Karbamazepin kullanan hastalarda saptanan total kolesterol ve total kolesterol/HDL oranının yüksekliği koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz için bir risk faktörü olabilir (Zeitlhofer ve ark 1993, Eiris ve ark. 1995, Eiris ve ark. 2000, Aygül ve

ark. 2004). Antiepileptik tedavi süresince lipit profili izlenmeli ve muhtemelen karbamazepin alan hastalar için düşük kolesterolü bir diyet reçete edilmelidir (Nikolaos ve ark. 2004).

Valproat kullanan hasta grubunda sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarına göre lipit profilinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Valproik asit bir enzim inhibitörü antiepileptik ilaçtır ve lipit profiline çok az etki ettiği (Voudris ve ark. 2006) ya da çalışmamıza benzer şekilde etkisinin olmadığı (Yalçın ve ark 1997, Sözüer ve ark. 1997, Isojarvi ve ark. 2001, Pylvanen ve ark.2003, Sönmez ve ark. 2006) bildirilmiştir. Bu durum valproik asidin enzim indüksiyonu yapmaması ile ilişkili olabilir. Aygül ve ark. (2004) çalışmalarında valproat kullanan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı HDL düşüklüğü saptadıklarını ve bunun vasküler hastalık riskini artırdığını bildirmişlerdir. Eiris ve ark (1995) valproik asit kullanan hastalarda total kolesterol, LDL, total kolesterol/HDL, LDL/HDL düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşme saptadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmada okskarbazepin kullanan hastaların karbamazepin grubuna benzer şekilde total kolesterol seviyesinin yüksekliğinin sağlıklı kontrol grubuna, HDL kolesterol düzeyinin yüksekliğinin ise epileptik kontrol grubuna göre anlamlı ($P<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Diğer lipit parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Okskarbazepin karbamazepinin ketotürevi olup karbamazepinin aksine karaciğerde oksidatif transformasyona uğramadığı ve mikrozomal oksidazları indiklemediği belirtilmişse de (Depondt 2006) okskarbazepin için tespit edilen bu bulgular karbamazepin bulgularına benzemektedir. Çalışmamızın aksine Pylvanen ve ark. (2003) okskarbazepinin serum lipit parametreleri üzerine etkisinin olmadığını ve serum lipitlerinde artış gözlenmediğini bildirmişler ve bunu okskarbazepinin P450 enzimleri üzerinde güçlü indüktör etkisi olmamasına bağlamışlardır.

Çalışmada levetirasetam kullanan hastaların total kolesterol seviyelerindeki yüksekliğin sadece sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ($P<0,05$) diğer lipit parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu levetirasetamın ana metabolik yolunun hepatik sitokrom enzim sistemine bağlı olmaması, hepatik enzimler üzerine inhibisyon veya indüksiyon yapmaması yanında büyük bir kısmının (% 66) metabolize olmadan idrarla atılması (Patsalos 2000, Cohen 2003,

Perucca ve Johannessen 2003, Patsalos 2004) ile ilişkili olabilir. Yeni antiepileptiklerin yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin az ya da hiç olmadığı vurgulansa da levetirasetam monoterapisinin lipit profiline etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır, ancak Mintzer ve ark. (2009) çalışmalarında karbamazepin veya fenitoin kullanan ve lipit değerleri yüksek olan hastaların ilaçlarını levetirasetam veya lamotrigin ile değiştirdiklerinde 6 hafta sonra lipit profilinin düzeldiğini, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerlerinde başlangıca göre düşme görüldüğünü ve bu hastaların kardiyovasküler ve serebral riskinin azaldığını bildirmişlerdir.

Çalışmada topiramate kullanan hastaların epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trigliserit değerlerinin düşük, HDL seviyesinin ise yüksek olduğu ve istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu ($P<0.05$), diğer lipit parametrelerinde ise anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Kim ve Lee (2007) tarafından topiramatin serum lipitlerini etkilemediği, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda kullanımının güvenilir olduğu vurgulanmıştır. Bizim bulgularımız da benzer şekilde topiramatin lipit profilini olumlu etkilediği ve kalp hastalarında güvenle kullanılabileceğini destekler niteliktedir. Ancak ratlarda yapılan bir çalışmada aksine topiramatin plazma trigliserit düzeylerini belirgin olarak azaltmadığı belirtilmiştir (Richard ve ark. 2002).

4.2. Antiepileptik ilaçların tiroid hormonlarına etkileri

Çalışmada tüm sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarında FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum, ilaç etkisini inceleyebilmek için çalışmamıza sağlam bir yöntemsel zemin sağlamıştır.

Epileptik hastalarda endokrin bozukluklar bildirilmiş, özellikle kadınlarda daha sık metabolik ve hormonal düzensizliklere rastlandığı vurgulanmış olmakla birlikte etiyojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (İsojarvi ve ark. 2001, Opaleke ve Helmers 2007, Kim ve Lee 2007). Bu düzensizliklerin epilepsinin sebep olduğu nöroendokrin etkilere ya da antiepileptik ilaçların kronik kullanımına bağlı olabileceği belirtilmiştir (Kim ve Lee

2007). Endokrin sistem ile epilepsi ve antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişkinin oldukça karmaşık olduğu, hem epileptik nöbetler hem de antiepileptik ilaçların hormon sekresyonunu ve metabolizmasını değiştirebileceği, ayrıca hormonların da beyin uyarılabilirliğini etkileyebileceği belirtilmiştir (Tıraş ve ark 2003). Ayrıca bu ilaçların hipotalamo-hipofizer eksenini etkileyen epileptik nöbetleri önlediği veya nöbetlerin sıklığını azalttığı dikkate alınır, dolaylı olarak hormonların kandaki miktarlarını değiştirebileceği vurgulanmıştır (İsojarvi ve ark.1989).

Çalışmada karbamazepin kullanan hastaların tümünde FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu ve sağlıklı ve epileptik kontrol grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Literatürün aksine bizim bulgularımız karbamazepinin tiroid hormon profilini etkilemediğini göstermektedir.

Karbamazepin ile tiroid hormonları arasında birçok seviyede etkileşim gösterilmiştir. Birçok çalışmada tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanmasında azalma ve hepatik P450 enzimlerinin indüksiyonu yoluyla metabolizmasında artışın yanı sıra (İsojarvi 2001, Simko ve ark. 2004, Taşdemir ve ark.2005, Simko ve Horacek 2007) tiroid bezinde iyot alımını inhibe edebileceği belirtilmiştir (Villa ve Alexander 1987).

Karbamazepin tedavisinin esas olarak tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü fakat serum TSH konsantrasyonunun normal olduğu (Isojarvi ve ark. 2001, Bozdoğan ve ark. 2004, Vainionpaa ve ark. 2004, Villa ve Alexander 1987, Hirfanoglu ve ark. 2007), serum T4 ve FT4 düzeylerinde belirgin düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (İsojarvi ve ark.1992, Kirimi ve Karasalihoğlu 1997, İsojarvi ve ark. 2001, Verotti ve ark. 2001, Apak ve ark 2006). Ayrıca TSH düzeyinde yükselme yanında FT4 düzeyinde düşme (Eiris ve ark. 1999, Atilakos ve ark. 2007, Simko ve Horacek 2007, Vries ve ark. 2007) veya FT3 düzeyinde yükselme görülebileceği belirtilmiştir (Hamed ve ark. 2005). Periferde de T4'ün T3'e dönüşümünde artışa neden olduğu vurgulanmıştır (İsojarvi ve ark. 2001, Verotti ve ark. 2001, Hamed ve ark. 2005). Serbest T3 değerlerinin karbamazepin kullanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü (Tıraş ve ark. 2003), diğer bir çalışmada ise T3 düzeylerinin etkilenmediği belirtilerek T4'ün periferde T3'e dönüşümünde artış olması nedeniyle T4 düzeylerinde düşme olduğu ileri sürülmüştür (İsojarvi ve ark. 1990, İsojarvi ve ark. 2001, Verotti ve ark. 2001, Hamed ve ark. 2005,

Apak ve ark 2006). Serum T4 düzeyinin karbamazepin alan hastalarda düşük bulunmasının ilacın karaciğer tiroid hormon metabolizmasını hızlandırması ile de ilişkili olduğu savunulmuştur (Eiris ve ark. 1999). Normal olarak; latent hipotiroidili hastalarda serum tiroid hormonlarındaki azalma feedback mekanizmasını aktive eder, bunun sonucunda TSH artarak, tiroid hormonları normal seviyeye gelir (İsojarvi ve ark 1990, İsojarvi ve ark 1992).

Karbamazepin tedavisi sırasında hipotiroidizm gelişimi rapor edilmiştir (Isojarvi ve ark. 2001), fakat subklinik hipotiroidi vakalarının ilaç kullanma sürelerinin en fazla 36 ay olduğu daha uzun süre ilaç kullananların hiçbirinde subklinik hipotiroidi tespit edilmediği bildirilmiştir. Bu durum belli bir zamandan sonra hastalarda kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle tiroid fonksiyonlarındaki bozulmanın kompanse edilmesi şeklinde açıklanabilir. Karbamazepinin hipofizer düzeyde TSH'yı baskılamasına rağmen yapılan birçok çalışmada serum tiroid hormonları azaldığı halde serum TSH düzeyi normal olarak saptanmıştır. TSH'nın normal düzeylerde tutulması TRH salınımının kompanseuar olarak artmasıyla açıklanmıştır (Bozdoğan ve ark. 2004).

Valproat kullanan çalışma grubumuzda sağlıklı kontrol grubu ve epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular genel olarak valproik asidin tiroid hormonlarını etkilemediğini belirten çalışmalar ile uyumludur (Kirimi ve Karasalihoğlu 1997, Caksen ve ark. 2002, Ünay ve ark. 2003, Hirfanoglu ve ark. 2007, Leskiewicz ve ark. 2008).

Valproat kullanan epilepsili hastalarda serum tiroid hormon düzeyleri üzerindeki raporlar tartışmalıdır (Isojarvi ve ark. 2001, Verrotti ve ark. 2001, Hamed ve ark 2005). Tiroid hormonlarına etkisi değişkendir, hormonları azaltabilir, değiştirmeyebilir ya da artırabilir. Apak ve ark (2006) çalışmalarında valproat alan hasta grubunda T4 düzeyinde anlamlı azalma olduğunu FT4, T3, FT3, TSH düzeylerinde ise değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Valproatın tiroid hormonları üzerindeki etkisinin ilacın karaciğerdeki mikrozomal enzimlere inhibitör etkisinden dolayı tiroid hormonlarını artırdığını ayrıca aynı zamanda yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanarak T4'ün bağlandığı yerden ayrılmasına sebep olabileceğini vurgulamışlardır. Valproat metabolizmasının ana metabolik yolu mitokondriyal β -oksidasyon ve glukronidasyondur (Benedetti ve ark. 2005). Bir çalışmada serum T4 konsantrasyonu kontrole göre normal olmasına rağmen

serbest T4, T3 ve TSH düzeyleri kontrole göre yüksek olarak bulunmuştur. Serum bazal TSH seviyesindeki artışın T3 serum seviyesini de artırabileceği, Serbest T4 seviyesinin yüksek olmasına rağmen total T4 düzeyinin normal olmasının plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan vaproatın T4'ü bağlanma yerlerinden ayırması ile açıklanabileceği vurgulanmıştır (İsojarvi ve ark. 1992). Ayrıca valproatın karaciğer enzimlerini inhibe etmesinde tiroid hormon düzeylerindeki artışa sebep olabileceği belirtilmektedir. Valproat kullanan serum serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri normal olmasına rağmen TSH düzeyinde yükselme görülebileceği (Vainionpaa 2004, Cansu ve ark. 2006), kilo alımına sebep olabileceği, vurgulanmaktadır (İsojarvi ve ark.2001).

Okskarbazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FT4 düşük ($P<0,005$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir.

Okskarbazepinin karaciğerde metabolik yolu karbamazepinden farklıdır. Okskarbazepin temelde oksidasyon yerine redüksiyonla metabolize edilir. Bu yüzden karbamazepine eşit dozda kullanıldığında hepatik P450 enzim sisteminde etkilenme görülmez (Larkin ve ark 1991). Bununla birlikte okskarbazepin yüksek dozda verildiğinde hepatik P450 enzim sistemini indükleyebilir. Uzun süreli okskarbazepin kullanımı çalışmaları serum tiroid hormon düzeylerinde düşmeyi göstermiştir. Total T4 ve serbest T4 düzeylerinde düşme ile birlikte normal TSH düzeyleri olduğu bildirilmiştir (Isojarvi ve ark. 2001, Vainionpaa ve ark. 2004, Cansu ve ark. 2006, Hirfanoglu ve ark. 2007). Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir.

Levetirasetam kullanan hasta grubumuzda FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Yeni bir antiepileptik olan levetirasetamın tiroid hormon düzeylerine etkileri hakkında az sayıda literatür bilgisi vardır. Benedetti ve ark. (2005) sağlıklı Japon kadınların katıldığı 250 mg dan başlayıp 5000 mg'a kadar giderek artan tek doz ve yine yedi günlük levetirasetam verilerek yapılan bir çalışmalarında Total T4 ve T3 seviyelerinin plasebodan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Leskiewicz ve ark. (2008) ise levetirasetam gibi yeni antiepileptiklerin tiroid hormonları üzerinde etki yapmadıklarını vurgulamışlardır. Bizim bulgularımız da, bu çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmada topiramate kullanan hasta grubunda FT3, FT4 ve TSH değerlerinin normal değer aralığında olduğu sağlıklı ve epileptik kontrol grupları ile karşılaştırıldığında bulguların istatistiksel öneminin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde topiramatin hormonal ve metabolik profillerde belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı vurgulanmıştır (Benedetti ve ark. 2005, Kim ve Lee 2007). Bulgularımız topiramatin tiroid hormonları üzerinde değişikliğe yol açmadığını bildiren çalışmalarını desteklemektedir.

4.3. Antiepileptik ilaçların vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyine etkileri

Homosistein bir sülfür içeren aminoasittir ve metiyonin metabolizmasında rol oynar. Folik asit ve vitamin B₁₂ homosisteinin metiyonine remetilizasyonu için gereklidir. Bu vitaminlerin eksikliğinde homosistein seviyesi artar. Hiperhomosisteinemi damar endotelinde hasara ve aterosklerozaya sebep olur. Hiperhomosisteinemi ve aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Antiepileptik ilaçlar homosistein metabolizmasında rolü olan vitamin B₁₂ ve folik asidin serum seviyelerini etkileyerek hiperhomosisteinemiye dolayısıyla da damar endotelinde hasara ve aterosklerozaya yol açabilirler (Karabiber ve ark. 2003). Antiepileptik ilaçlar sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek, barsaklardan emilimini azaltarak folik asit düzeyini azaltabilirler (Apeland ve ark. 2000)

Literatürde antiepileptik ilaç kullanan hastalarda vitamin B₁₂ düzeyleri tartışmalıdır. Düşük (Krause ve ark. 1988, Karabiber ve ark. 2003), yüksek (May ve Sunder 1993, Tamura ve ark. 2000) ya da normal (Schwaninger ve ark. 1999, Apeland ve ark. 2000, Verotti ve ark. 2000) olarak bildiren farklı çalışmalara rastlamak mümkündür.

Çalışmada sağlıklı kontrol grubundaki hastaların tümünün vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinin normal değer aralığında olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptik kontrol grubunda folik asit düşük (P=0.001) olduğu tespit edildi. Bu bulgunun epileptik hastalarda mevcut olan kronik beslenme bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Karbamazepin kullanan hastalar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında vitamin B₁₂ düzeyi açısından anlamlı fark bulunamazken, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında folik asitin düşük olduğu tespit edilmiştir (P< 0.001). Karabiber ve ark.(2003) yalnızca karbamazepin kullanan hastalarda vitamin B₁₂ düşük olduğunu ve tedaviye bu vitaminin eklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Apeland ve ark. (2000) ise karbamazepin kullanan hastalarda vitamin B₁₂ düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Valproat kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında folik asit düşük (P=0,001); epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise vitamin B₁₂' nin yüksek (P<0,05) olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz epileptik kontrol grubuna göre yüksek vitamin B₁₂ düzeyleri valproik asidin enzim inhibitör etkisinden kaynaklanan ve epileptikler açısından olumlu bir etki gibi görünmektedir. Çalışmamız benzer şekilde valproatın serum B₁₂ düzeylerini yükselttiğine dair çalışmalar mevcuttur (Dastur ve Dave 1987, Krause ve ark. 1988, May and Sunder 1993, Hauser ve ark. 1996, Tamura ve ark. 2000). Karabiber ve ark. 2003 çalışmalarında valproik asidin vitamin B₁₂, folik asit ve homosistein serum seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve serum homosistein seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek, folik asit düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Serum B₁₂ seviyelerinin ise kontrol grubundan farklı olmadığını vurgulamışlardır. Apeland ve ark. (2000) da valproat kullanan hastalarda serum vitamin B₁₂ düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Literatürde valproik asit kullanan hastalarda düşük (Vilaseca ve ark. 2000, Verrotti ve ark. 2000), normal (Apeland ve ark. 2001) ya da yüksek (Apeland ve ark. 2000) serum folik asit düzeyleri bildirilmiştir. Folik asit eksikliğinin valproat ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçları alan bazı epileptik hastalarda daha fazla görüldüğü, folik asidin barsaklardan emiliminin engellenmesinin ya da karaciğer enzim induksiyonunun bunda rolü olabileceği düşünülmektedir (Karabiber ve ark. 2003, Şener ve ark. 2006).

Okskarbazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında folik asitin düşük (P=0,001) olduğu, epileptik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine Algın ve ark. 2009 yılındaki

çalışmalarında okskarbazepin kullanan hastalarda B₁₂ ve folik asit düzeyleri açısından kontrol grubuyla fark olmadığını (P>0,05) bildirmişlerdir. Kurul ve ark.(2007) ise çalışmalarında okskarbazepin kullanan hastalarda B₁₂ ve folik asit düzeylerinde düşüş izlense de normal değer aralığında olduğunu bildirmişlerdir.

Levetirasetam çalışma grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B₁₂ ve folik asitin düşük (P<0.05) olduğu, ancak epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Topiramet çalışma grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında folik asit düşük (P<0.05) olduğu ancak epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve folik asit açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Okskarbazepin, levetirasetam ve topiramet kullananlarda sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında gözlediğimiz folik asit eksikliğini epileptik kontrolle karşılaştırdığımızda görmememiz belki de durumun antiepileptiklerden değil epileptik hastaların kronik beslenme bozukluğundan kaynaklanıyor olabileceğini göstermektedir.

4.4. Antiepileptik ilaçların karaciğer enzimleri üzerine etkileri

Çalışmada, sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarında AST ve ALT değerleri normal değer aralığında yer almakla beraber epileptik kontrol grubunda AST değerlerinin daha düşük seviyelerde olduğu (P<0,05) tespit edilmiştir.

Karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında bulunmuş ve kontrol grupları ile anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Sönmez ve ark. (2006) karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Karaciğer enzimleri ALT ve AST hepatosellüler hasarın göstergeleri olarak bilinir. Karaciğer hastalıklarında bu enzimlerin yükselmesine rağmen, bu yükseklik karaciğer patolojisi olmadan enzim indüksiyonuna sekonder de olabilir. Karbamazepin güçlü bir enzim indükleyicidir. Enzim

indükleyicilerle birkaç hafta ya da bir aylık tedavi ALT, AST, ALP ve GGT'de hafif bir yükselmeye yol açar (iki katından daha az). Karbamazepin tedavisi alan hastaların % 25-61'inde karaciğer enzimlerinde asemptomatik ve geçici bir yükselme görülebileceğini (Ahmed ve Siddiqi 2006) ve karbamazepinin karaciğer üzerinde toksisiteye yol açabileceğini belirten çalışmalar da (Bjoro ve ark 1998) mevcuttur.

Valproat kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında olmakla beraber sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük ($P<0,05$) olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular genel olarak literatür ile uyumludur. AST ve ALT değerlerinin düşük olması valproik asidin enzim inhibisyonu yapıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Valproik asidin karaciğer aminotransferazlarında % 10-15 oranında geçici bir yükselmeye yol açtığı gösterilirken literatürde bu değişikliklerin valproatın en yaygın etkileri olduğu bildirilmektedir (Ahmed ve Siddiqi 2006, Voudris ve ark. 2006). Bjoro ve ark (1998) antiepileptik ilaç tedavisinin karaciğer hasarına yol açabileceğini eski ilaçlardan valproat ve yenilerden felbamatin fulminan karaciğer yetmezliği yapabileceğini bildirilmişlerdir. Sönmez ve ark. (2006) ise valproat kullananlarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.

Okskarbazepin kullanan hasta grubunda AST değerleri normal değer aralığında olmakla birlikte epileptik kontrol grubuna göre daha yüksek ($P<0,05$) olduğu belirlenmiştir. Okskarbazepinin metabolizasyonu karbamazepinden farklı olduğu için enzim induksiyonu yapmayacağı bildirilse de (Larkin ve ark 1991) yüksek dozda verildiğinde hepatik P450 enzim sistemini indükleyebileceği vurgulanmıştır (Isojarvi ve ark. 2001, Vainionpaa ve ark. 2004). CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri üzerinde induksiyon ve CYP2C19 üzerine zayıf inhibisyon yapabilir (Flesch 2004, Anon 2009a). Beydoun ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada okskarbazepin kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinde bozukluk görülmediğini belirtirken Ahmed ve Siddiqi (2006) okskarbazepinin hepatotoksik olmadığını fakat karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselmeye yol açabileceğini vurgulamışlardır, ancak bu bozukluk % 2'nin altındadır (Vajda 2000). Pauletto ve ark. (2006) ise çalışmalarında okskarbazepin kullanan hastalarda karaciğer transamilazlarında % 0,5 oranında yükselme görüldüğünü belirtmişlerdir.

Levetirasetam kullanan hasta grubunda yine ALT ve AST düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni levetirasetamın karaciğerde metabolizasyonunun çok az olması olabilir. Levetirasetamın yaklaşık % 34'ünün metabolize olduğu ve % 66'sının idrarla metabolize olmadan atıldığı, metabolizasyonunun ise hepatik değil kanda hidroliz yolu ile gerçekleştiği bilinmektedir (Patsalos 2003, Patsalos 2004). Klinik çalışmalarda levetirasetamın önemli derecede hepatotoksisiteye yol açtığına dair bir bildirim yoktur. French ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada epilepsi nedeniyle levetirasetam tedavisi alan hastalarda hepatik enzimlerde % 7,7 lik bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Tan ve ark. (2008) ise Levetirasetam ve karbamazepin kombinasyonu kullanan bir vakada fulminan ölümcül karaciğer yetmezliği geliştiğini bildirmişler ancak otopsi bulguları, tamamlanmış hepatik nekroz gösterse de, ölüme yol açan temel nedenin ne olduğu belirleyememişlerdir.

Topiramet kullanan hastalarda AST değerleri normal değer aralığında olmakla beraber sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu ($P<0,005$) tespit edilmiştir. Topiramet, bir monosakkarid türevidir ve karaciğer üzerinde bildirilmiş bir herhangi toksik etkisi yoktur. Karaciğer sitokrom P 450 enzimlerinde CYP2C19 üzerine zayıf inhibitör etkisi vardır (Bourgeois 1999). Topiramet, çocuklarda sık kullanılır. Grosso ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada antiepileptik tedavi altında olup yaşları 12 ay-16 yaş arasında değişen 277 çocuktan hiçbirinde karaciğer enzim yükselmesi gözlenmediği, bu vakalarda topiramatin esas ilaca ek olarak verildiği, ancak topiramet monoterapisine geçildikten sonra da hiç karaciğer toksisitesi gözlenmediği belirtilmiştir. Ahmed ve Siddiqi (2006) ise topiramatin zayıf enzim indüksiyonu yapıcı etkisi olduğunu ilk bir ay içinde ALT, AST'de hafif bir yükselme (2 katından az) olabileceğini vurgulamışlardır. Bjoro ve ark. (1998) Topiramet'in bazen doz artımı sonrası bazen de karbamazepin ile kombine edildiğinde hepatotoksisiteye yol açabileceğini özellikle doz artırımını sonrası topiramet tedavilerinde karaciğer işlevlerinin izlenmesini gerektiğini vurgulamaktadır. Sankar ve ark (2009) topiramatin etkinliği ve tolerabilitesi üzerine çok merkezli olarak yürüttükleri çalışmalarında topiramatin karaciğer enzimlerinde değişiklik yapmadığını belirtmişlerdir.

5. SONUÇ

Antiepileptik ilaçlar ile tiroid hormon konsantrasyonu, karaciğer fonksiyonları, vitamin B₁₂, folik asit ve kolesterol- lipoprotein metabolizmalarının etkileşimlerinin net olarak ortaya çıkarılması ile epilepsi kavramının daha iyi anlaşılmasının sağlanacağı düşünülmektedir. Literatürde gözden geçirilen çalışmalar büyük ölçüde sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmalı çalışmalardır. Oysaki antiepileptik ilaçların etki yada etkileşimlerinin gösterilmeye çalışıldığı çalışmalarda epilepsi kontrol grubunun bulundurulması epilepsinin katkısını bertaraf etmek için uygun olacaktır. Nitekim sağlıklı kontrol grubu ile gözlenen bir çok fark epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Belki de antiepileptiklere atfedilen etkilerin bir kısmı epilepsinin kendisi ile ilişkili durumlardan kaynaklanmaktadır.

Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda lipit profilinin aralıklı olarak kontrolü uygundur. Özellikle enzim indüksiyonu yapan karbamazepin gibi ilaçlar kullanan hastalarda gözlenen total kolesterol yüksekliği, yeni antiepileptiklerden olan okskarbazepin ve levetirasetam gruplarında da izlenmektedir. Her ne kadar bulgularımız sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olsa da; epileptiklerde gözlenen trigliserit yüksekliği de göz önünde bulundurulduğunda, hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalıklar açısından ilaç kullanan ve kullanmayan tüm epileptik hastaların düzenli kontrolü uygundur. Hatta, ateroskleroz açısından değerlendirildiğinde, antiepileptik ilaçların hastalar lehine düzelmeye sağladığı dikkati çekmektedir. Bu bulgu, özellikle topiramate grubunda belirgindir. Bu sebeple, ateroskleroz açısından riskli olanlarda topiramate kullanımı tercih edilmelidir.

Karbamazepin ve okskarbazepin tedavisi alanların klinik hipotiroidi bulguları göstermeseler bile özellikle serbest T3 ve T4 düzeyleri yönünden sıkı takip altına alınmaları önerilmektedir. Subklinik hipotiroidizmle birlikte hiperlipidemi, hiperkoagulabilite ve damar düz kası veya endoteline direk etkiler gibi birçok nedene bağlı olarak aterosklerotik kalp hastalıkları da artmaktadır.

Folik asit, tüm epileptik ve antiepileptik ilaç kullanan hastalarda, antiepileptiklerin damar endoteli üzerindeki dejeneratif etkilerini azaltmak için tedaviye eklenmelidir. Vitamin B₁₂ ise tüm epileptik hastalarda kontrol edilmeli ve tedaviye eklenmelidir tercihan, B₁₂ eksikliği olan epileptiklerde klinik olarak uygun ise, valproat tedavisi düşünülebilir düşüncesi ise hasta sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Yapılan bu çalışmada elde edilen bulgulara göre yeni nesil antiepileptikler genel olarak; tiroid hormonları, karaciğer enzimleri, vitamin B₁₂ ve folat üzerinde olumsuz etkiye sahip değilken lipit profili üzerinde ateroskleroza karşı koruyucu etkiler göstermekte ve literatürde koroner kalp hastalarında tercih edilebileceğini gösteren bulguları desteklemektedir. Gözlenen bazı patolojik bulgular, epileptik kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiki açıdan önem arz etmemiştir. Bu durum, literatürde sıkça bildirilen ve antiepileptiklere atfedilen bozuklukların, ilaçlara değil, epilepsinin bizatihi kendisinin yarattığı ve henüz nedenlerini bilmediğimiz etmenlere bağlanabileceğini göstermektedir.

ÖZET

Antiepileptik ilaçların hormon, lipit ve lipoprotein metabolizmasını etkiledikleri, serum vitamin B₁₂ ve folat düzeylerini değiştirdikleri gösterilmiştir. Ancak bu yayınlar enzim inhibisyonu veya induksiyonu yapan eski antiepileptiklerle yapılmış çalışmalardır. Yeni nesil antiepileptik ilaçlarla bu konularda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Oysaki son yıllarda yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olması sebebiyle tercih edilen yeni nesil antiepileptikleri kullanan hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada eski (karbamazepin ve valproik asit) ve yeni nesil antiepileptiklerin (okskarbazepin, levetirasetam, topiramet) tiroid hormonları, vitamin B₁₂, folat ve lipit profiline etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Parsiyal epilepsi tanısıyla izlenen, en az 1 yıldır tek tip antiepileptik ilaç (Karbamazepin (n=15), valproik asit(n=15), topiramet (n=9), Levetirasetam (n=9) ve okskarbazepin(n=15)) kullanan toplam 63 epileptik hasta çalışmaya alınmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu (n=15) ve epileptik kontrol grubu (n=15) olmak üzere 2 farklı kontrol grubu oluşturuldu.

Sağlıklı kontrol grubu ve epileptik kontrol grubu grupları karşılaştırıldığında epileptik kontrol grubunda trigliserit, VLDL yüksek (P<0,05), AST (P<0,05) ve folik asit değerlerinin düşük (P=0,001) olduğu tespit edilmiştir. Karbamazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol değerlerinin yüksek (P<0,05), folik asit değerlerinin düşük (P<0,001), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL değerlerinin yüksek (P<0,05) olduğu tespit edilmiştir. Valproik asit kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST ve ALT değerlerinin düşük (P<0,05) folik asit değerlerinin düşük (P=0,001) ve epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B₁₂ değerlerinin düşük (P<0,05) olduğu tespit edildi. Okskarbazepin kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FT4 düşük

($P<0,005$) total kolesterol yüksek ($P<0,05$) ve folik asit düşük ($P=0,001$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise HDL ve AST yüksek ($P<0,05$) olarak tespit edildi. Levetirasetam kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol yüksek, vitamin B₁₂ ve folat düşük ($P<0,05$) olarak tespit edildi. Epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Topiramet kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST düşük ($P<0,005$), folat düşük ($P<0,05$), epileptik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise trigliserit düşük ($P<0,05$) ve HDL yüksek ($P<0,05$) olarak saptandı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre yeni nesil antiepileptikler genel olarak; tiroid hormonları, karaciğer enzimleri, vitamin B₁₂ ve folat üzerinde olumsuz etkiye sahip değilken lipit profili üzerinde ateroskleroza karşı koruyucu etkiler göstermekte ve literatürde koroner kalp hastalarında tercih edilebileceğini gösteren bulguları desteklemektedir. Gözlenen bazı patolojik bulgular, epileptik kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiki açıdan önem arz etmemiştir. Bu durum, literatürde sıkça bildirilen ve antiepileptiklere atfedilen bozuklukların, ilaçlara değil, epilepsinin bizatihi kendisinin yarattığı ve henüz nedenlerini bilmediğimiz etmenlere bağlanabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Antiepileptik, Folat, Vitamin-B₁₂, Tiroid, Lipit

SUMMARY

The effects of the antiepileptic drugs on hormones, lipid and lipoprotein metabolisms and the levels of the vitamin B₁₂ and folate have been well verified. But these studies were about old antiepileptics which are enzyme inhibitors and inductors. There are very limited numbers of studies about the same subject of the “new” antiepileptics, up to this date. Growing numbers of epileptic patients are using new antiepileptics these days. The new antiepileptics have superior features like low side-effect profile and drug-drug cross reactivity. In this study, antiepileptics like valproic acid and carbamazepine were compared with new antiepileptics such as oxcarbazepine, levetiracetam and topiramate about the effects on thyroide hormones, lipid profile, serum levels of folic acid and vitamin B₁₂.

Patients with partial epilepsy were recruited for the study. They were epileptic patients for at least one year in antiepileptic drug regimen. Total number of 63 patients; 15 for carbamazepine, 15 for valproic acid, 15 for oxcarbazepine, 9 for levetirasetam and 9 for topiramate were arranged in different drug groups. Two different control groups, first as healthy (n=15) and second as epileptic but no use of drugs (n=15) were gathered.

Results of the healthy controls and the epileptic controls were compared. Serum triglycerid and VLDL were high (P<0,05), AST was low (P<0,05) and the levels of folic acid were low ((P=0,001) in the epileptic controls. Patients on carbamazepine were compared with the healthy controls; carbamazepin group has higher total cholesterol (P<0,05) and lower folic acid levels (P<0,05) than the healty ones. The same comparison with the epileptic group yielded high HDL levels in patients on carbamazepine (P<0,05). When patients on valproic acid compared with the healthy controls; AST and ALT levels were low (P<0,05) and folic acid was low(P<0,001) in the valproic acid group. When

compared with the epileptic group, there were low levels of vitamin B₁₂ (P<0,05) in the valproic acid group. In comparison of oxcarbazepine group with the healthy controls; FT4 (P<0,05) and folic acid (P=0,001) were low and total cholesterol was high (P<0,05). When compared with the epileptic group higher HDL and AST (P<0,05) levels. In levetiracetam group higher total cholesterol, vitamin B₁₂ and lower folic acid levels (P<0,05) than healthy controls. In comparison with the epileptic controls, there was no difference in statistical significance. The topiramate group had lower levels of AST and folic acid (P<0,05) in comparison with the healthy controls but lower triglycerid (P<0,05) and higher HDL (P<0,05) when compared with the epileptic controls.

Result of our study suggested that the new antiepileptics have no negative effects on thyroid hormones, vitamin B₁₂, folic acid and liver enzymes. Besides, they have anti-atherosclerotic effects on lipid profile. There are some evidence of their favorable effects on coronary health patients in literature. Some observed pathological effects were found as statistically insignificant in comparison with epileptic control patients. These findings suggest that some negative effects in relation with use of antiepileptics frequently mentioned in the literature are the result of the epileptic processes itself; yet undetermined. Possibly, they have not been related to the use of antiepileptic drugs.

Key words: Antiepileptic, Folic acid, Vitamin-B₁₂, Thyroid, Lipid

KAYNAKLAR

Ahmed SN, Siddiqi ZA (2006) *Antiepileptic drugs and liver disease*. Seizure, 15:156-164.

Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MMA, Sharma S (2008) *Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy*. Pediatric Neurology, 40:94-97.

Alsaadi TM, Thieman C (2003) *Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients*. Seizure, 12:154-156.

Algın Dİ, Erdiñç OO, Alataş Ö, Toker A, Çolak Ö, Öner S (2009) *Okskarbazepinin plazma homosistein, vitamin B₁₂, folik asit değerleri üzerine etkisi*. Nöropsikiyatri arşivi, 46: 49-51.

Anon (2007) *A new generation of treatments for epilepsy*. Erişim: [http://epilepsycom.healthology.com/main/video_print.aspx?content_id=1961&brand_name=epilepsycom], Erişim tarihi :11.04.2007.

Anon (2009a) *Epsile 600 mg divitab film tablet*. Erişim: [http://www.biofarma.com.tr/pdf/upload/P87_tr.pdf], Erişim tarihi: 19.07.2009.

Anon (2009b) *Oxcarbazepine (GP 47680)*. Erişim: [http://www.safefetus.com/DrugDetail.asp?DrugId=538&TradeName=Oxcarbatol&TradeId=1241], Erişim tarihi: 24.08.2009.

Apak İ, Tamam Y, Sevim M, Tamam B (2006) *Antiepileptik İlaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi*. Dicle Tıp Dergisi, 33:142-152.

Apeland T, Mansoor MA, Strandjord R (2001) *Antiepileptic drugs as independent predictors of plazma total homosistein levels*. Epilepsy Research, 47:27-35.

Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O (2000) *Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs*. Acta Neurologica Scandinavica, 101:217-223.

Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroyianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, Gavalakis NS, Prassouli A, Katsarou E (2007) *Thyroid*

dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: A causal relationship? European Journal of Paediatric Neurology, 11:358-361.

Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E (2002) *The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey.* Seizure, 11:392-396.

Aygül R, Koçak N, Altunkaynak K, Ulvi H, Kotan D. (2004) *Antiepileptiklerin lipit profili ve lipoprotein (A) üzerine etkileri.* The Eurasian Journal of Medicine, 36:5-9.

Benedetti MS, Whomsley R, Baltés E, Toner F (2005) *Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction.* European Journal Clinical Pharmacology, 61:863-872.

Benetello P (1994) *New antiepileptic drugs.* Pharmacological research, 31:155-162.

Bennett B, Matagne A, Michel P, Leonard M, Cornet M, Meeus M, Toubianc N (2007) *Seletracetam (UCB 44212) New Antiepileptic Drugs: Discovery, Development, and Update.* Neurotherapeutics, 4:17-122

Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E, McCague K, D'Souza J (2003) *Sustained efficacy and Long-term safety of oxcarbazepine: One year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy.* Epilepsia, 44:1160-1165.

Bialer M (2006) *New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs.* Expert Opinion on Investigational Drugs, 15:637-647.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T (2004) *Progres report on new antiepileptic drugs: a summary of the seventh Eilat Conference (EILAT VII)* Epilepsy Research, 61:1-48.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T (2007) *Progres report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eight Eilat Conference (EILAT VIII)* Epilepsy Research, 73:1-52.

Bjoro K, Gjerstad L, Bentdal O, Osnes S, Schrumpf E (1998) *Topiramate and fulminant liver failure,* Lancet, 352:1119.

Bootsma H, Coolen PRF, Aldenkamp AP, Arends J, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, Krom M (2004) *Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center.* Epilepsy & Behavior, 5:380-387.

Bourgeois BFD (1999) *Pharmacokinetics and metabolism of topiramate.* Drugs of Today, 35:43-48.

Bozdoğan G, Tıraş Ü, Şıklar Z, Çamurdan MO, Dallar Y. (2004) *Karbamazepin veya Fenobarbital kullanan hastalarda subklinik hipotiroidi.* Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 13:139-144.

Bökesoy AT, Çakıcı İ, Melli M (2000) Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı, *Antiepileptik ilaçlar*, Gazi Kitabevi Ticaret Limited Şirketi, 271-285, Ankara.

Browne TR, Holmes GL (2007) Epilepsi el kitabı. *Nöbet tipleri*, Çeviri Editörü Prof Dr. Sezer Şener Komsuoğlu, 3. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 21-43, Ankara

Caksen H, Dülger H, Cesur Y, Odabaş D, Tuncer O, Ataş B. (2002) *No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children.* International Journal of Neuroscience, 112:1371-4.

Calandre EP, Lopez RC, Blazquez A, Cano D (1991). *Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital.* Acta Neurologica Scandinavica, 83:250-3.

Calandre EP, Lopez RC, Cano MD, Bernal PM (1998) *Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin.* Revista de Neurologia, 27:785-789.

Caldwell GW, Wu WN, Masucci JA, Mckown LA, Gauthier D, Jones WJ, Leo GC, Maryanoff BE (2005) *Metabolism and excretion of the antiepileptic / antimigraine drug, topiramate in animals and humans.* European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 30:151-164.

Calisir N, Bora I, Irgil E, Boz M (2006) *Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey.* Epilepsia, 47:1691-1699.

Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A, Gücüyener K. (2006) *The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate.* Epilepsia, 47:1855-1859.

Chadwick DW (1997) *An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs.* Epilepsia, 38:59-62.

Cohen J (2003), *Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy.* Seizure, 12:150-153.

Dana-Heari J, Oxley J, Richens A (1984) *Pituitary Responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin.* Clinical Endocrinology, 20:163-168.

Dastur DK., Dave UP (1987) *Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: serum lipids, vitamins B₆, B₁₂, and folic acid, proteins, and fine structure of liver.* Epilepsia, 28;147-159.

Depondt C (2006) *The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy.* European Journal of Paediatric Neurology, 10:57-65.

Doğan EA, Usta BE, Bilgen R, Senol Y, Aktekin B (2008) *Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: A prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 13:156-161.

Dökmeci İ, Dökmeci H (2005) *Toksikoloji Zehirlenmelerde tanı ve tedavi, FDA gebelerde ilaç kategorileri*, 4. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Limited Şirketi, 615-637, İstanbul.

Eiris PJ, Del Rio-Garma M, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodrigues I, Castro-Gago M (1999) *Long term treatment of children with epilepsy with valproate carbamazepine may cause subclinical hypotiroidism*. *Epilepsia*, 40:1761-1766.

Eiris J, Novo-Rodrigues I, Del Rio M, Del Rio MC, Castro-Gago M (2000) *The effects on lipit and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic asid and phenobarbital therapy in children with epilepsy*. *Epilepsy Research*, 41:1-7.

Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, Novo I, Bravo M, Pavon P, Castro-Gago M (1995) *Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipit levels in children with epilepsy*. *Neurology*, 45:1155-1157.

Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Cederholm J, Liang Y, Vercruysse F, Smith U (2007) *Weith loss and metabolic effects of topiramate in overweight and obese type 2 diabetic patients: randomize double-blind placebo-controlled trial*. *International Journal of Obesity*, 31:1140-1147.

El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldman M, Trinkka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ (2006) *Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study*. *Seizure*, 16:226-232.

Ersoy AÖ (2007) *Epilepsi*. Erişim: [[http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Dahili_Tip/Noroloji/A_Ozdemir_Ersoy/EP% C4% B0LEPS% C4% B0.doc](http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Dahili_Tip/Noroloji/A_Ozdemir_Ersoy/EP%20C4%20BOLEPS%20C4%20B0.doc)], Erişim tarihi: 18.04.2007.

Fichsel H, Knopfle Q (1978) *Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children*. *Epilepsia*, 19:323-335.

Flesch G. (2004) *Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine*. *Clinical Drug Investigation*, 24:185-203.

Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich GC, Salvioli GP (1992) *Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs*. *Epilepsia*, 33:932-935.

French JA (2001) *The role of new antiepileptic drugs*. *American Journal of Managed Care*, 7:209-214.

French J, Edrich P, Cramer JA (2001) *A systematic review of the safety profile of levetirasetam: a new antiepileptic drug*. *Epilepsy Research*, 47:77-90.

Garofalo E (2007) *Clinical Development of Antiepileptic Drugs for Children. Part 1: The state of the state for old and new AEDs: The process . New Antiepileptic Drugs: Discovery, Development, and Update.* Neurotherapeutics, 4:70-74.

Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, Verrotti A, Caterina Moscano F, Lo Faro V, Mazzone L, Zamponi N, Boniver C, Spalice A, Parisi P, Morgese G, Balestri P. (2005) *Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study.* Journal of Child Neurology, 20:893-897.

Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH (2002) *New antiepileptic drugs: review on drug interactions.* Therapeutic Drug Monitoring, 24:91-103.

Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, El-Shereef HK, Abdellah MM, Omar H (2005) *Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy.* Epilepsy Research, 66:73-183.

Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K (1996). *Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy.* Brain Development, 18:105-109.

Hauser WA, Annegers JF (1996) *Rocca Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota.* Mayo Clinic Proceedings, 71:576-586.

Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL (2004) *Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: Interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme inducing antiepileptic drugs.* Epilepsia, 45:764-768.

Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, Gucuyener K. (2007) *Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate.* Pediatrics International, 49:822-826.

Howland RD, Mycek MJ (2006) Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology, 3rd edition, *Drugs used to treat epilepsy*, Lippincott Williams & Wilkins, 169-180, USA

Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllyla VV (1994) *Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine* Epilepsia, 35:1217-1220.

Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ; Myllyla VV (1990) *Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication.* Archives of neurology, 47:670-676.

Isojarvi JI, Myllyla VV, Pakarinen AJ (1989) *Effects of Carbamazepine on pituitary responsiveness to Luteinizing hormone releasing hormone, thyrotropin releasing hormone in epileptic patients.* Epilepsia, 30:50-56.

Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV (1992) *Tiroid function with antiepileptic drugs* *Epilepsia*, 33:142-148.

Isojarvi JIT, Tuca J, Pakarinen AJ, Kotilla M, Rattya J, Myllyla VV (2001) *Tiroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine or valproate for epilepsy*. *Epilepsia*, 42:930-934.

Karaagac N, Yeni S, Senocak M, Bozluolcay M, Savrun FK, Ozdemir H, Cagatay P (1999) *Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey*. *Epilepsia*, 40:637-632.

Karabiber H, Sönmezgöz E, Özerol E, Yakıncı C, Otlu B, Yoloğlu S (2003) *Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B 12 and folic acid*. *Brain Development*, 25:113-115.

Katzung BG (2001) *Basic & Clinical Pharmacology. Antiseizure Drugs*. Eighth edition, Mc Graw Hill, 395-419, USA.

Kayaalp O (2002) *Tıbbi Farmakoloji. Antiepileptik İlaçlar*, onuncu baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1008-1025, Ankara.

Kim JY, Lee HW (2007) *Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy*. *Epilepsia*, 48:1366-1370.

Kirimi E, Karasalihoğlu S (1997) *İndükleyici Antiepileptik İlaçların ve Valproatın Çocuklarda Tiroid Hormonlarına Etkileri*. *Türk Pediatri Arşivi*, 32:25-30.

Kirimi E, Karasalihoğlu S, Boz A (1999) *Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs*. *Eastern Journal of Medicine* 4:23-26.

Kramer G (2006). *A'dan Z'ye Epilepsi. Epilepside temel fenomenler, Bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları*. Editör: İbrahim Bora, AC.T Medikal, 165-261, İstanbul.

Krause KH, Bojour JP, Berlit P ve ark. (1988) *Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status*. *Drug Nutrient Interactions*, 5:317-343.

Kurul S, Ünalp A, Yis U (2007) *Homocysteine Levels in Epileptic Children Receiving Antiepileptic*. *Drugs Journal of Child Neurology*, 22:1389-1392.

Larkin JG, McKee PJW, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI, et al. (1991) *Lack of enzyme induction With Oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects*. *British Journal Clinical Pharmacology*, 31:65-71.

Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W.(2008) *Endocrine effects of antiepileptic drugs*. *Przegląd Lekarski*, 65:795-798.

Liewendahl K, Majuri H, Helenius T (1978) *Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs*. *Clinical Endocrinology*, 8:185-191.

Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, Trinka E, Unterberger I, Ebenbichler CF, Joannidis M, Walser G, Bauer G, Hoppichler F, Lechleitner M (2009) *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment* . Epilepsy Research, 86:42-47.

Mahmoudian T, Iranpour R, Messri N (2005) *Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children*. Epilepsy & Behavior, 6:257-259.

Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, Chaisewikul R, Privitera M, Chadwick DW (2001) *Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review*. Epilepsy Research, 46:259-270.

May RB, Sunder TR (1993) *Hematologic manifestations of long-term valproate therapy*. Epilepsia, 34:1098-1101.

Menachem EB, Gilland E (2003) *Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy*. Seizure, 12:131-135.

Menachem EB, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schauble B (2008) *Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy*. Clinical Therapeutics, 30:1180-1195.

Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, Sperling MR. (2009) *Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein*. Annals of Neurology, 65:448-56.

Mumenthaler M, Mattle H (2004) *Neurology theme flexibook, 4th edition, Epilepsy*, Georg Thieme Verlag, 493-547, Stuttgart.

Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irimi P, Christos M, Dimitrios T, Konstantinos P, Antonis T. (2004) *The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy*. Medical Science Monitor. International Medical Journal for Experimental and Clinical Research, 10:50-52.

Opaleke A, Helmers SL (2007) *Hormonal Consequences of Epilepsy*. Seminars in Pediatric Neurology, 14:189-195.

Ommat R (2008) *Vademecum modern İlaç Rehberi + ATC index, Antiepileptik ilaçlar*, 31. baskı, Pelikan Yayınları, 470-1248, İstanbul.

Patsalos PN (2000) *Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics*. Pharmacology & Therapeutics, 85:77-85

Patsalos PN (2003) *The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam*. Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology, 25:123-129.

Patsalos PN (2004) *Clinical Pharmacokinetics of levetirasetam*. Clinical Pharmacokinetics, 43:707-724.

Patsalos PN, Perucca E (2003a) *Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs*. The Lancet Neurology, 2:473-481.

Patsalos PN, Perucca E (2003b) *Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs*. The Lancet Neurology, 2:347-356.

Patsalos PN, Sander JW (1994) *Newer antiepileptic drugs. Towards an improved risk-benefit ratio*. Drug Safety, 11:37-67.

Pauletto G, Bergonzi P, On behalf of the Triveneto Epilepsy Study Group (2006) *Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice*. Seizure, 15:150-155.

Payakachat N, Summers KH, Barbuto JP (2006) *A comparison of clinical practice guidelines in the initial pharmacological management of new-onset epilepsy in adults*. Journal of Managed Care Pharmacy, 12:55-60.

Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, Lu Z, Sykes DM (2009) *Once-daily extended release levetirasetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Epilepsia, 50:406-414.

Perucca E, Johannessen SI (2003) *The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetirasetam come?* Epileptic Disorders, 5:17-26.

Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ, Turkka J, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV, Isojarvi JI (2003) *Fasting serum inulin and lipid levels in men with epilepsy*. Neurology, 60:571-574.

Richard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y (2002) *The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats*. International journal of obesity, 26:344-353.

Rocamora R, Wagner K, Schulze-Bonhage A (2006) *Levetiracetam reduces frequency and duration of epileptic activity in patients with refractory primary generalized epilepsy*. Seizure, 15:428-433.

Rootwelt K, Ganes T, Johannessen SI (1978) *Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 38:731-736.

Salgado MD, Obregon MCD, Bathal H, Santiago R (2002) *Sexual hormonal profile in young woman with epilepsy treated topiramate monotherapy*. *Epilepsia*, 43:157.

Sankar R, Ramsay E, McKay A, Hulihan J, Wiegand F, CAPSS-311 Study Group (2009) *A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice*. *Epilepsy & Behavior*, 15:506–512.

Sazgar M, Bourgeois BFD (2005) *Aggravation of Epilepsy By Antiepileptic Drugs*. *Pediatric Neurology* 33:227-234.

Schmidt B (2007) *Clinical Development of Antiepileptic Drugs in Adults New Antiepileptic Drugs: Discovery, Development, and Update*. *Neurotherapeutics*, 4:62-69.

Schneble H, Ernst JP (1996) *Vademecum antiepilepticum 1995/96*. *Pharmacotherapy of Epilepsies*, 13th revised edition, German Section of the International League against epilepsy, 1-101 Germany.

Schwaninger M, Ringle P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, Sack IW (1999) *Elevated plasma concentrations of homocystein in antiepileptic drug treatment*. *Epilepsia*, 40:345-350.

Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S (2004) *Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years*. *Journal of Child Neurology*, 19:271-4.

Shneker BF, Fountain NB (2003) *Epilepsy*. *Disease-a-Month*, 49:426-478.

Simko J, Horacek J (2007) *Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116:317–321.

Simko J, Horacek J, Waborzinek G (2004) *Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment*. *Epilepsia*, 45:292-293.

Sönmez FM, Demir E, Orem A, Yildirmis S, Orhan F, Aslan A, Topbas M. (2006) *Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipids, Lipoprotein (a), and Liver Enzymes*. *Journal of Child Neurology*, 21:70-4.

Sözüer DT, Ataklı D, Doğu O, Baybas S, Arpacı B (1997) *Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate*. *European Journal of Pediatrics*, 156: 565-567.

Stanislaw JC, Kinga KB (2002) *Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence*. *Epilepsy Research*, 52:15-23.

Sweetman SC (2007) *Martindale: The Complete Drug Reference. Antiepileptics*, Thirty-fifth edition, Pharmaceutical press, 423-464, UK.

Şener U, Zorlu Y, Karagüzel O, Özdamar Ö, Çoker I, Topbaş M (2006) *Effect of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, Vitamin B12, folic acid and Vitamin B6*. Seizure, 15:79-85.

Tamura T, Aiso K, Johnston EK, Black L, Faught E (2000) *Homocystein, folate, vitamin B12 and Vitamin B6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy*. Epilepsy Research 40:7-15.

Tan TC, Boer BW, Mitchell A, Delriviere L, Adams LA, Jeffrey GP, Macquillan G (2008) *Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure*. Neurology, 71:685-686.

Taşdemir N, Tamam Y, Taşdemir E, Ekinci MN (2005) *Antiepileptik ilaçların seks ve hipofiz hormon düzeyleri üzerindeki etkisi*. Yeni symposium 43:148-156.

Theodore WH, Porter RJ (2001) *Epilepsi*. Çeviri: H.Ekmekçi, Nobel tıp kitabevleri, 1-209, İstanbul.

Tıraş Ü, Erdeve Ö, Ertürk BB, Dallar Y (2003) *Antiepileptik kullanan çocukların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatri, 12:25-29.

Tomson T, Battino D. (2008) *Teratogenic effects of antiepileptic drugs*. Seizure, 17:166-171.

Uçar A (2007) *Farmakoloji, Antiepileptik ilaçlar*, 6. baskı, Tus-data Limited Şirketi. 174-180, Ankara.

Ünay B, Kalman S, Serdar M, Akın R, Gökçay E (2003) *Antiepileptik tedavi alan çocuklarda serum hormon düzeyleri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 46:182-186.

Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllyla VV, Isojarvi JIT (2004) *Tiroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine or valproat monotherapy and after withdrawal of medication*. Epilepsia, 45:197-204.

Vajda FJE. (2000) *New antiepileptic drugs*. Journal of Clinical Neuroscience, 7:88-101.

Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F (2001) *Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid*. Pediatric Neurology, 25:43-46.

Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F (1997) *Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants*. Journal of the Paediatrics and Child Health, 33:242-5.

Verrotti A, Pasceralla R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F (2000) *Hiperhomosisteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine.* Epilepsy Research, 41:253-257.

Vilaseca MA, Monros E, Arthuch R, Colome C, Fare C, Vals C, Cardo E, Pineda M (2000) *Antiepileptic drug treatment in children: Hyperhomocysteinemia. B-vitamins and the 677C→T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene.* European Journal of Paediatric Neurology, 4:269-277.

Villa SM, Alexander NM (1987) *Carbamazepine (Tegretol) inhibits in vivo iodide uptake and hormon synthesis in rat thyroid glands.* Endocrin Research, 13:385-97.

Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroianni S, Skardoutsou A, Prassouli A, Garoufi A (2006) *Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentration in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy.* Epilepsy Research, 70:211-217.

Vries L, Karasik A, Zohar L, Moshe P, Kiviti S, Hadassa GS (2007) *Endocrine effects of valproat in adolescent girls with epilepsy.* Epilepsia, 48:470-477.

Wang DY, French JA, Glosser G, Fix A (2002) *Characteristics of patients initiated on the new antiepileptic drugs: a PADS study.* Epilepsy & Behavior, 3:448-454.

Willmore LJ (2005) *Antiepileptic drugs and neuroprotection: Current status and future roles.* Epilepsy & Behavior, 7:25-28.

Winkler SR, Luer MS (1998) *Antiepileptik drug review: part 2.* Surgical Neurology, 49:566-568.

Yalçın E, Hassanzadeh A, Mawlud K (1997) *The effects of long-term anticonvulsive treatment on serum lipit profile.* Acta Paediatrica Japonica (English edition), 39:342-345.

Yilmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Güngör S (2001) *Serum lipit changes during anticonvulsive treatment serum lipits in epileptic children.* Acta Neurologica Belgica, 101:217-220.

Zeitlhofer J, Doppelbauer A, Tribl G, Leitha T, Deecke L (1993) *Changes of serum lipit patterns during long-term anticonvulsive treatment.* The Journal of Clinical Investigation, 71:574-578.

ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Tokat'ta doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı.1990 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmetini Çanakkale M.E.B. Sağlık Eğitim Merkezi'nde tamamladıktan sonra Trabzon M.E.B. Sağlık Eğitim Merkezi ve Aydın Devlet Hastanesi'nde çalıştı. 1996'da Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda başladığı Yüksek Lisans Programına yer değişikliği nedeniyle 1998'de ara vermek zorunda kaldı. 2003 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına başladı ve 2005 yılında tamamladı. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Doktora Programına başladı. Halen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.

TEŞEKKÜR

Doktora Tez çalışmamda ilgi ve yardımlarını eksik etmeyen Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferda AKAR, Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT, Yrd. Doç. Dr. Cavit KUM, Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN'e, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Sinan BİR'e, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Simin ROTA'ya, Denizli Devlet Hastanesi Nöroloji Uzmanları Doç. Dr. Okan BÖLÜKBAŞI, Dr. Ömür ATASOY ve Dr. Nezihi EREN'e ve EEG teknisyeni Ayşe ÇALIŞKAN'a Pamukkale Üniversitesi Medikososyal Merkezi doktorları Dr. Hakan TUĞRUL, Dr. A. Aysun ERBİL, Dr. Yasmin KARACA ve hemşireleri Şule TEKEŞİ, Esin ERASLAN, Aysel KARAÇALLIK, Mevhibe KUNTER ile sonsuz destek ve anlayışlarından ötürü aileme teşekkür ederim.