



**KARDİYOASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE VALPROİK  
ASİT VE LAMOTRİJİNİN ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Azibe YILDIZ**

**İnönü Üniversitesi ve Fırat Üniversitesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nigar VARDI  
Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU**

**Doktora Tezi-2018**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE VALPROİK ASİT VE  
LAMOTRİJİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Azibe YILDIZ**

**İnönü Üniversitesi ve Fırat Üniversitesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nigar VARDI**

**Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU**

**MALATYA**

**2018**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan Azibe YILDIZ'ın "Kardiyovasküler Sistem Üzerine Valporik Asit ve Lamotrijinin Etkilerinin Değerlendirilmesi" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/10/2018



Prof. Dr. Nigar VARDI  
İnönü Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. İbrahim Enver OZAN  
Fırat Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU  
Fırat Üniversitesi  
Ortak Tez Danışmanı  
Üye



Prof. Dr. Mehmet GÜL  
İnönü Üniversitesi  
Üye



Doç. Dr. Aslı TAŞLIDERE  
İnönü Üniversitesi  
Üye

### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2018 tarih ve 2018/.....sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Antiepileptik İlaçlar .....	2
2.1.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları ve Hedefleri .....	3
2.1.1.1. Voltaj Kapılı İyon Kanalları .....	3
2.1.1.2. GABAerjik Sistem .....	5
2.1.1.3. Glutamaterjik Sistem .....	6
2.1.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri .....	7
2.1.3. Antiepileptik İlaçların Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	9
2.1.4. Valproik Asit .....	10
2.1.5. Lamotrijin .....	11
2.2. Kardiyovasküler Sistem .....	13
2.2.1. Kalp .....	14
2.2.1.1. Anatomik Yapısı .....	14
2.2.1.2. Kalp İskeleti .....	15
2.2.1.3. Kalp Duvarının Histolojik Yapısı .....	16
2.2.1.4. Kalbin Uyarı İletim Sistemi .....	17
2.2.2. Damarlar .....	19
2.2.2.1. Anatomik Yapısı .....	19
2.2.2.2. Damar Duvarının Doku Bileşenleri .....	19
2.2.2.3. Damar Duvarının Histolojik Yapısı .....	20
3. MATERYAL VE METOT .....	22
3.1. Araştırmanın Türü ve Yapıldığı Yer .....	22
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar .....	22
3.3. Deneyin Sonlandırılması .....	22

3.4. Hemodinamik Analizler.....	23
3.5. Histolojik Teknikler ve Analizler .....	23
3.5.1. Histolojik Doku Takibi .....	23
3.5.2. Histolojik Boyama .....	23
3.5.3. Histolojik Analizler.....	26
3.6. Biyokimyasal Analizler .....	26
3.6.1. Dokuların Homojenizasyonu .....	26
3.6.2. Lipit Peroksidasyonunun Belirlenmesi .....	27
3.6.3. Total Glutasyon Ölçümü .....	27
3.6.4. Serum Troponin-T Seviyesinin Ölçümü.....	27
3.7. İstatistiksel Analizler .....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hemodinamik Bulgular.....	29
4.1.1. Kan Basıncı.....	29
4.1.2. Kalp hızı.....	30
4.1.3. EKG Bulguları .....	30
4.2. Histolojik Bulgular .....	32
4.2.1. Kalp.....	32
4.2.1.1. Miyokardiyal Dokunun Genel Morfolojisi .....	32
4.2.1.2. Kaspaz-3 .....	38
4.2.1.3. Troponin-T .....	41
4.2.1.4. Desmin .....	45
4.2.1.5. Konneksin-43.....	48
4.2.2. Damar.....	52
4.2.2.1. Damar Duvarının Genel Morfolojisi.....	52
4.2.2.2. Kaspaz-3 .....	55
4.2.2.3. $\alpha$ -SMA .....	58
4.3. Biyokimyasal Bulgular .....	62
4.3.1. MDA Seviyesi.....	62
4.3.2. tGSH Seviyesi.....	62
4.3.3. Troponin Seviyesi .....	63
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
KAYNAKLAR .....	74

EKLER .....	89
EK-1. Özgeçmiş.....	89
EK-2. Deneş Hayvanları Etik Kurulu.....	90



## TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, akademik olarak kendimi geliőtirmeme katkı sağlayan, tez sürecimin her aŐamasında büyük bir sabır ve titizlikle destek olan değerli danışman hocam **Prof. Dr. Nigar VARDI**'ya,

Tezimin değerlendirilmesinde önemli katkıları olan değerli ortak danışman hocam **Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOğLU**'na

Doktora eğitimin boyunca fikirleri ile destek olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet GÜL**, **Doç. Dr. Aslı TAŞLIDERE** ve **Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE**'ye,

Tez çalışmamın her aŐamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmamın hemodinamik parametrelerinin analizlerinde ve değerlendirilmesinde yardımcı olan değerli hocam **Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR**'a,

Çalışmamın biyokimyasal parametrelerinin analizlerinde ve değerlendirilmesinde yardımcı olan **Prof. Dr. Burhan ATEŐ** ve **Dr. Merve GökŐin KARAASLAN**'a,

Çalışmamın deneysel süreçlerinde yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım **Onural ÖZHAN**, **Semir GÜL**, **IŐıl BAYSAL**, **Leyla ŐAHİN** ve **Leyla YURTSEVEN**'e,

Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nin değerli çalışanları **Gamze KarakuŐ ÖZKAYA** ve **Onur ÖZKAYA**'ya,

Ve tüm değerli çalışma arkadaşlarıma

*en içten teşekkürlerimi sunarım.*

## ÖZET

### **Kardiyovasküler sistem üzerine valproik asit ve lamotrijinin etkilerinin değerlendirilmesi**

**Amaç:** Çalışmamızda, VPA ve LMT'nin düşük ve yüksek doz uygulamalarının kardiyovasküler sistem üzerine olası etkilerini hemodinamik, histolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinden araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** 40 adet Wistar albino sıçan kontrol (serum fizyolojik), DDVPA (100 mg/kg), YDVPA (500 mg/kg), DDLMT (10 mg/kg) ve YDLMT (50 mg/kg) olmak üzere 5 gruba ayrıldı. İlaçlar 14 gün boyunca intraperitoneal (ip) yolla uygulandı. Deney protokolü sonunda, anestezi altına alınan sıçanların hemodinamik parametreleri ölçülerek kan örnekleri alındı. Ardından sakrifiye edilerek histolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi için kalp damar dokuları çıkarıldı.

**Bulgular:** Miyokardiyal dokuda, kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti yönünden VPA ve LMT gruplarında doz bağımlı olarak belirgin bir artış olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Miyokardiyal hasarın tespiti için kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerden konneksin-43 ve troponin-T immünreaktivite şiddetinin VPA gruplarında; desmin immünreaktivite şiddetinin LMT gruplarında anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Diğer yandan, tüm gruplardan farklı olarak, YDVPA grubunda vasküler düz kas hücrelerinde  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddetinin arttığı ve belirgin dejeneratif değişikliklerin varlığı dikkat çekti ( $p<0.05$ ). Biyokimyasal olarak, YDVPA ve YDLMT uygulamaları ile miyokardiyal dokuda MDA seviyesinde anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.05$ ). Hemodinamik değerlendirmeler sonucunda, YDLMT grubunda kardiyak fonksiyonların etkilendiği ve kan basıncının arttığı tespit edildi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** VPA ve LMT'nin hem düşük hem de yüksek dozlarının, kardiyovasküler dokularda çeşitli proteinlerin ekspresyonunda değişiklikler oluşturarak kardiyovasküler risk profilini artırabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Antiepileptik tedavi, Damar, İmmünohistokimya, Kalp, Lamotrijin, Valproik asit.



## ABSTRACT

### **An evaluation of the effect valproic acid and lamotrigine on cardiovascular system**

**Aim:** In our study, we aimed to investigate the possible effects of low and high dose administration of VPA and LMT, on cardiovascular system in respect of hemodynamic, histological and biochemical parameters.

**Material and methods:** 40 Wistar albino rats were grouped as controls (saline), DDVPA (100 mg/kg), YDVPA (500 mg/kg), DDLMT (10 mg/kg) and YDLMT (50 mg/kg). The drugs were administered intraperitoneally (ip) for 14 days. At the end of the experimental protocol, under anesthesia, hemodynamic parameters were measured and blood samples were taken. Subsequently, the cardiovascular tissues were removed to examine the histological and biochemical parameters.

**Results:** In the myocardial tissue, a dose-dependent increase in the severity of caspase-3 immunoreactivity was determined in the VPA and LMT groups ( $p < 0.05$ ). Among the immunohistochemical markers used for the detection of myocardial damage, connexin-43 and troponin-T immunoreactivity in VPA group and desmin immunoreactivity in LMT group decreased significantly ( $p < 0.05$ ). On the other hand, the intensity of  $\alpha$ -SMA immunoreactivity increased and the presence of degenerative changes was noted in vascular muscle cells in YDVPA group ( $p < 0.05$ ). Biochemically, YDVPA and YDLMT showed a significant increase in MDA level in myocardial tissue ( $p < 0.05$ ). Furthermore, as a result of hemodynamic evaluations, cardiac functions were found to be affected and blood pressure increased in YDLMT group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Both low and high doses of VPA and LMT may increase cardiovascular risk profile by altering expression of various proteins in cardiovascular tissues.

**Key Words:** Antiepileptic treatment, Heart, Immunohistochemistry, Lamotrigine, Valproic acid, Vessel.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AEİ</b>	: Antiepileptik ilaç
<b>KHV</b>	: Kardiyovasküler hastalıklar
<b>VPA</b>	: Valproik asit
<b>LMT</b>	: Lamotrijin
<b>VKİK</b>	: Voltaj kapılı iyon kanalı
<b>GABA</b>	: Gamma-aminobütirik asit
<b>SUDEP</b>	: Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm
<b>DDVPA</b>	: Düşük doz valproik asit
<b>YDVPA</b>	: Yüksek doz valproik asit
<b>DDLMT</b>	: Düşük doz lamotrijin
<b>YDLMT</b>	: Yüksek doz lamotrijin
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b><math>\alpha</math>-SMA</b>	: Alpha smooth muscle actin
<b>H-E</b>	: Hematoksilen eozin
<b>MDA</b>	: Malodialdehit
<b>tGSH</b>	: Total glutatyon
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>OKB</b>	: Ortalama kan basıncı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil No</b>	<b>Sayfa No</b>
Şekil 2.1. VPA'nın moleküler yapısı.....	10
Şekil 2.2. LMT'nin moleküler yapısı .....	12
Şekil 2.3. Gelişmekte olan kalbin şematik diyagramı .....	14
Şekil 2.4. Kalp boşlukları ve kalpteki dolaşımı gösteren diyagram .....	15
Şekil 2.5. Kalbin tabakaları .....	17
Şekil 2.6. Kalbin uyarı iletim sistemi .....	18
Şekil 2.7. Kan damarlarının başlıca yapısal özellikleri .....	19
Şekil 2.8. Büyük bir arterin şematik diyagramı.....	21
Şekil 4.1. Grupların kan basıncı değerleri .....	29
Şekil 4.2. Grupların kalp hızı değerleri .....	30
Şekil 4.3. Grupların PR, QRS ve QT interval süreleri .....	31
Şekil 4.4. Kontrol grubu; miyokardiyumun normal histolojik görünümü.....	33
Şekil 4.5. Kontrol grubu; interkalat disklerin görünümü.....	33
Şekil 4.6. DDVPA grubu; miyokardiyumun görünümü.....	34
Şekil 4.7. DDVPA grubu; interkalat disklerin görünümü .....	34
Şekil 4.8. YDVPA grubu; miyokardiyumun görünümü.....	35
Şekil 4.9. YDVPA grubu; interkalat disklerin görünümü .....	35
Şekil 4.10. DDLMT grubu; miyokardiyumun görünümü .....	36
Şekil 4.11. DDLMT grubu; interkalat disklerin görünümü.....	36
Şekil 4.12. YDLMT grubu; miyokardiyumun görünümü .....	37
Şekil 4.13. YDLMT grubu; interkalat disklerin görünümü.....	37
Şekil 4.14. Kontrol grubu; kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	38
Şekil 4.15. DDVPA grubu; kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesi .....	39
Şekil 4.16. YDVPA grubu; kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesi .....	39
Şekil 4.17. DDLMT grubu; kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	40
Şekil 4.18. YDLMT grubu; kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	40
Şekil 4.19. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti .....	41
Şekil 4.20. Kontrol grubu; troponin-T immünreaktivitesi.....	42
Şekil 4.21. DDVPA grubu; troponin-T immünreaktivitesi .....	42

Şekil 4.22. YDVPA grubu; troponin-T immünreaktivitesi .....	43
Şekil 4.23. DDLMT grubu; troponin-T immünreaktivitesi.....	43
Şekil 4.24. YDLMT grubu; troponin-T immünreaktivitesi.....	44
Şekil 4.25. Grupların troponin-T immünreaktivite şiddeti.....	44
Şekil 4.26. Kontrol grubu; desmin immünreaktivitesi .....	45
Şekil 4.27. DDVPA grubu; desmin immünreaktivitesi .....	46
Şekil 4.28. YDVPA grubu; desmin immünreaktivitesi .....	46
Şekil 4.29. DDLMT grubu; desmin immünreaktivitesi.....	47
Şekil 4.30. YDLMT grubu; desmin immünreaktivitesi.....	47
Şekil 4.31. Grupların desmin immünreaktivite şiddeti.....	48
Şekil 4.32. Kontrol grubu; konneksin-43 immünreaktivitesi .....	49
Şekil 4.33. DDVPA grubu; konneksin-43 immünreaktivitesi.....	49
Şekil 4.34. YDVPA grubu; konneksin-43 immünreaktivitesi.....	50
Şekil 4.35. DDLMT grubu; konneksin-43 immünreaktivitesi .....	50
Şekil 4.36. YDLMT grubu; konneksin-43 immünreaktivitesi .....	51
Şekil 4.37. Grupların konneksin-43 immünreaktivite şiddeti.....	51
Şekil 4.38. Kontrol grubu; damar duvarının genel görünümü.....	52
Şekil 4.39. DDVPA grubu; damar duvarının genel görünümü .....	53
Şekil 4.40. YDVPA grubu; damar duvarının genel görünümü .....	53
Şekil 4.41. DDLMT grubu; damar duvarının genel görünümü.....	54
Şekil 4.42. YDLMT grubu; damar duvarının genel görünümü.....	54
Şekil 4.43. Kontrol grubu; vasküler kas hücrelerinde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	55
Şekil 4.44. DDVPA grubu; vasküler kas hücrelerinde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	56
Şekil 4.45. YDVPA grubu; vasküler kas hücrelerinde kaspaz-3 immünreaktivitesi.....	56
Şekil 4.46. DDLMT grubu; vasküler kas hücrelerinde kaspaz-3 immünreaktivitesi .....	57
Şekil 4.47. YDLMT grubu; vasküler kas hücrelerinde kaspaz-3 immünreaktivitesi .....	57
Şekil 4.48. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti .....	58
Şekil 4.49. Kontrol grubu; $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi.....	59
Şekil 4.50. DDVPA grubu; $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi.....	59
Şekil 4.51. YDVPA grubu; $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi.....	60
Şekil 4.52. DDLMT grubu; $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi .....	60
Şekil 4.53. YDLMT grubu; $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi .....	61
Şekil 4.54. Grupların $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti .....	61

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 3.1.</b> Deney grupları. ....	22
<b>Tablo 3.2.</b> Histolojik doku takibi işlem basamakları. ....	24
<b>Tablo 3.3.</b> Mayer's H-E boyama metodu basamakları. ....	24
<b>Tablo 3.4.</b> İmmünohistokimyasal boyama metodu basamakları.....	25
<b>Tablo 3.5.</b> İmmünohistokimya boyama metodunda kullanılan primer antikorlar. ....	25
<b>Tablo 4. 1.</b> Grupların kan basıncı değerleri.....	29
<b>Tablo 4. 2.</b> Grupların kalp hızı değerleri.....	30
<b>Tablo 4.3.</b> Grupların PR, QRS ve QT interval süreleri.....	31
<b>Tablo 4. 4.</b> Kardiyak ritim bozukluğu insidansı.....	31
<b>Tablo 4. 5.</b> Grupların histopatolojik değerlendirme sonuçları .....	32
<b>Tablo 4. 6.</b> Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti.....	41
<b>Tablo 4. 7.</b> Grupların troponin-T immünreaktivite şiddeti .....	44
<b>Tablo 4. 8.</b> Grupların desmin immünreaktivite şiddeti .....	48
<b>Tablo 4. 9.</b> Grupların konneksin-43 immünreaktivite şiddeti .....	51
<b>Tablo 4. 10.</b> Damar duvarının histopatolojik değerlendirme sonuçları .....	55
<b>Tablo 4. 11.</b> Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti.....	58
<b>Tablo 4. 12.</b> Grupların $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti.....	61
<b>Tablo 4. 13.</b> Grupların MDA seviyeleri .....	62
<b>Tablo 4. 14.</b> Grupların tGSH seviyesi .....	63
<b>Tablo 4. 15.</b> Grupların serum troponin seviyeleri .....	63

# 1. GİRİŞ

Epilepsi, serebral nöronların anormal ve aşırı uyarımı ile ortaya çıkan, nöbetlerle karakterize, nörolojik bir hastalıktır (1-4). Epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle (5-7) birlikte, epileptik aktivitenin, çevresel ve genetiksel faktörlerin etkisiyle (8, 9) nöronlar üzerinde inhibitör mekanizmaların azalması ve eksitatör mekanizmaların artması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (10-12). Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü antiepileptik olarak adlandırılan ilaç tedavisi oluşturmaktadır (6, 13-16). Antiepileptik ilaç (AEİ)'ler, epileptogenez boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabiliteyi azaltır ve patolojik nöronlar üzerinde inhibisyonu artırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler (17). Genel olarak antiepileptik tedavi esnasında akut gelişen yan etkilerle birlikte, uzun süreli ilaç kullanımı sonucunda, sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (18). Son yıllarda yeni AEİ'lerin bulunması, bu ilaçların yan etkilerine yönelik bilimsel araştırmaların artmasına neden olmuştur.

Epidemiyolojik çalışmalar, epilepsili hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar nedeniyle gerçekleşen ölüm oranının, genel popülasyona göre yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte epilepsi ile KVH'nin neden olduğu morbidite ve mortalite arasındaki ilişki açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Çalışmalarda, epilepsi hastalarında KVH gelişiminde AEİ'lerin önemli bir role sahip olduğu öngörülmektedir (19). Bu durum, AEİ kullanımının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini ortaya koyacak çalışmalara gereksinim duyulduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve etki spektrumu geniş olan AEİ'lerden valproik asit (VPA) ve lamotrijin (LMT)'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmada, deneysel modellerde her iki ilacın antiepileptik etkinliği gösterilmiş düşük doz (20, 21) ile çeşitli organlar üzerinde toksik etkileri bildirilmiş yüksek dozlarının (22, 23) etkileri ayrı ayrı değerlendirildi. İlaçların olası etkileri, hemodinamik, oksidatif stres ve histopatolojik parametreler üzerinden değerlendirildi. Ayrıca kalp kası ve vasküler düz kas hücrelerinde çeşitli proteinlerin ekspresyon seviyeleri immünohistokimyasal boyamalar ile semikantitatif olarak ölçüldü.

Çalışmamızın sonuçlarının, bu AEİ'lerin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştıran literatür çalışmalarına önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Antiepileptik İlaçlar

Dünyada 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen epilepsi, serebral nöronların anormal ve aşırı uyarımı (hipereksitabilite) ile ortaya çıkan, spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik nörolojik bir hastalıktır (1-4). Epileptogenezin altında yatan nöronal eksitabilite değişiklikleri, tek bir nöronda anormal aktiviteye neden olmakla kalmaz, aynı zamanda normal veya patolojik yollarla yayılarak, yüksek oranda senkronize hareket eden aşırı uyarılmış bir hücre grubu oluşturur (5). Epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir (5-7). Bununla birlikte, epileptik aktivitenin, temel olarak, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle (8, 9) inhibitör mekanizmaların azalması ve eksitator mekanizmaların artması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (10-12).

Nöronlarda eksitabilite düzeyi, eksitator ve inhibitör etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Eksitabilite artışı, teorik olarak eksitator etkinliğin artması veya inhibitör etkinliğin azalması sonucu ortaya çıkar (10-12). Nöron düzeyinde eksitabilitenin ayarlanmasında temel olay,  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $K^+$  ve  $Cl^-$  iyonlarına karşı permeabilitenin değiştirilmesidir. Eksitasyon, membranın  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  iyonlarına karşı permeabilitenin artması ile gelişirken, inhibisyon  $Cl^-$  ve  $K^+$  iyonlarına karşı permeabilitenin artması sonucu meydana gelir (10, 11).

Epilepsi tedavisinde ilaç tedavisi, ketojenik diyet, cerrahi tedavi ve vagal sitümlasyon gibi yöntemler yer almaktadır. Bununla birlikte, tedavinin en önemli bölümünü antiepileptik olarak adlandırılan ilaç tedavisi oluşturmaktadır (13-16, 24). AEİ'ler epilepsiye yol açan nedeni ortadan kaldırmayıp, epileptogenez boyunca gelişmiş nöronal hipereksitabilitenin kontrolünü sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçlar ayrıca, nöronlar üzerinde inhibisyon etkisi oluşturarak epileptik aktivitenin ortaya çıkmasını önler. Dolayısıyla, AEİ tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınarak nöbetler baskılanır (25).

Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla ilk olarak 1857'de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. 1912'de fenobarbitalin keşfi, epilepsinin modern farmakoterapisinin başlangıcı olmuştur (25, 26). Tarihsel olarak, AEİ'ler üç kuşağa ayrılabilir. İlk nesil ilaçlar 1857'den 1958'e kadar piyasaya giren potasyum bromür,

fenobarbital ve fenitoin, primidon, trimetadion gibi barbitüratın modifiye edilmesiyle türetilen çeşitli ilaçları içerir. 1960-1975 yılları arasında barbitüratlardan kimyasal açıdan farklı özelliklere sahip olan karbamazepin, VPA ve benzodiazepinleri içeren ikinci nesil AEİ'ler piyasaya sürülmüştür. Bu geleneksel veya eski nesil AEİ'ler, kanıtlanmış etkinlik ve iyi bilinme avantajlarına sahip olsa da, birçok hasta üzerinde refrakter nöbetler ile dayanılmaz yan etkilere sebep olmuştur. Üçüncü nesil AEİ'lerin dönemi, 1980'lerde progabide, vigabatrin ve tiagabin gibi gelişmelerle başlamış ve 1993'ten bu yana, tedavi seçeneklerini genişleten bu yeni ilaçlar, ABD Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onaylanmıştır. Yeni AEİ'ler, daha az ilaç etkileşimi, benzersiz etki mekanizması ve daha geniş bir aktivite spektrumu gibi avantajlar sunmaktadır (25, 27).

### **2.1.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları ve Hedefleri**

Epilepsinin patogenezi ile ilgili bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açık olarak ortaya konulamaması, AEİ'lerin etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel yaratır. AEİ'lerin ana hedefleri, voltaj kapılı iyon kanalları (VKİK), gamma-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri, GABA metabolizan enzimler ve GABA taşıyıcılarını içermektedir. Uyarıcı amino asit reseptörleri ve bazı sinaptik proteinler de AEİ etki mekanizmasına dahil edilmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar 3 temel etki mekanizmasına sahiptir (28, 29);

1. İyon kanallarının modülasyonu (sodyum ve kalsiyum kanal blokerleri, potasyum kanal açıcıları)
2. İnhibitör mekanizmaların (esas olarak GABA'erjik sistem) güçlendirilmesi
3. Eksitatör mekanizmaların (esas olarak glutamaterjik sistem) zayıflatılması

Bazı ilaçların birden çok etki mekanizması vardır, ancak bu mekanizmalardan hangisinin klinik açıdan daha önemli olduğu belirsizdir. Bu durum, ilaçların etki mekanizmalarının, farklı epilepsi ve nöbet tiplerine karşı etki gösterdiğini düşündürmektedir (28, 29).

#### **2.1.1.1. Voltaj Kapılı İyon Kanalları**

VKİK, tipik olarak iki-altı alt birimden oluşan hetero-oligomerik transmembran zar proteinleridir. Deneysel tekniklerle, bu kanalların yapı-fonksiyon ilişkileri büyük ölçüde tanımlanmıştır. Çeşitli alt birimlerin moleküler yapısı ve bunlara tekabül eden



genler nedeniyle şaşırtıcı derecede farklı altbirim bulunur. Bu alt birimlerin bir araya gelmesi ile farklı özelliklere sahip çok sayıda VKİK bulunmaktadır (10).

VKİK, fonksiyonel olarak katyonların yüzey ve iç hücre membranlarındaki akışını kontrol eder. Nöronların ve diğer uyarılabilir hücrelerin elektriksel aktivitesi,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  ve  $\text{K}^+$  gibi inorganik iyonlara geçirgen olan VKİK'e dayanır. Bu kanallar, fizyolojik fonksiyonlarının öneminin yanı sıra nöbet deşarjlarıyla ilişkili olarak hipereksitabilite üretmede de kritik öneme sahiptir (10, 30). Diğer yandan, VKİK çeşitli farmakolojik ajanların da moleküler hedefleridir. AEİ'lerin birçoğunun bu kanallar üzerinde önemli aktiviteleri vardır. Klinik olarak kullanılan çoğu ilaç,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  veya  $\text{K}^+$  iyon kanallarını bloke ederek etkilerini gösterirler (30).

**Sodyum kanalları:** Aksiyon potansiyellerinin üretimi ve yayılımından sorumludur. Plazma membranı boyunca voltaj kapılı bir por içeren bu kanal, çok sayıda alt birimden oluşur. Protein yapısı, membran potansiyelindeki değişikliğe tepki olarak konformasyonel değişikliğe uğrar ve por aracılığı ile iletkenliği ayarlar (31, 32).

Normal membran potansiyellerinde, çoğu sodyum kanalı kapalı olup, dinlenme halindedir. Depolarizasyon sonrasında aktifleşen kanal, hücre içine doğru gerçekleşen  $\text{Na}^+$  akışı ile membranın polarize olmasını sağlar. Daha sonra, sodyum kanalı, kolayca yeniden etkinleştirilemediği inaktif bir forma geçer ve böylece membranda repolarizasyon meydana gelir. Nöronal membranın repolarizasyonu ile dinlenme durumuna geri dönen kanal, sonraki depolarizasyonlara cevap verebilir hale gelir. Normal beyin işlevleri için esas olan aksiyon potansiyellerinin hızlı patlamalarının sürdürülmesi için gerekli olan bu olaylar, epileptik deşarjların üretilmesinde de rol oynar (10, 33). Sodyum kanalları, AEİ etki mekanizması için en önemli hedeflerden birini temsil eder. Bu kanalların antagonistleri  $\text{Na}^+$  akımının azami salınımını azaltır ve kanal inaktivasyonunun süresini uzatır. Bu şekilde, yüksek frekanslı epileptik deşarjlar sırasında sodyum kanallarının kullanılabilirliğini azaltırlar. Sodyum kanal antagonistleri olan geleneksel AEİ'lerin çoğu, esasen voltaj kapılı sodyum kanallarının hızlı inaktivasyonunu sağlarlar. Bu farmakolojik modülatörler, sodyum kanallarının farklı biyofiziksel durumlarına bağlanarak etkilerini gösterirler (10, 31, 34).

**Kalsiyum kanalları:** Temel yapısal elemanları ve fonksiyonel özellikleri ile  $\text{Na}^+$  kanalına benzer olup, düşük ve yüksek voltajla aktive edilmiş kanallar olarak iki ana gruba ayrılır (29, 35, 36). Çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan kalsiyum kanalları, uyarılabilir hücrelerde, membran depolarizasyonunda aktifleşerek aksiyon potansiyellerine ve eşik altı depolarize edici sinyallere yanıt olarak  $\text{Ca}^{+2}$  akışına aracılık

eder.  $Ca^{+2}$ , bu kanallar aracılığıyla hücrenin içine girer ve birçok farklı hücrenel olayı başlatan elektrik sinyalizasyonunun ikincil habercisi olarak hizmet eder (36, 37).

Nöronal eksitabilitenin düzenlenmesinde kilit unsurlardan olan voltaj kapılı kalsiyum kanalları, çeşitli epilepsi formlarının patogenezinde de merkezi bir öneme sahiptir. Bu nedenle, bu kanallar AEİ hareketi için önemli hedeflerden biridir. Düşük voltaj ile aktive olan kalsiyum kanal blokerleri, nöronların senkronize depolarizasyonunu engellerken; yüksek voltajla aktive olan kalsiyum kanal blokerleri, nörotransmitter salınımını ve post-sinaptik depolarizasyonu önler (29, 37).

**Potasyum kanalları:** Çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan en geniş ve en çeşitli iyon kanalı ailesini oluştururlar. Tetramerik yapıya sahip olup, büyük bir protein kompleksidir. Tetramerik yapıyı oluşturan monomerler, yapısal ve genetiksel olarak  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  alt birimleri ile ilişkilidir. (29).

Potasyum kanalları membran eksitabilitesini ayarlar ve yüksek düzeyde komplike bir yolla eksitator olayları şekillendirir. Bu kanallar aksiyon potansiyelinin düşürülmesinden veya diğer bir ifadeyle,  $Na^{+}$  kanal aktivasyonunun ardından, plazma membranının repolarizasyondan sorumludurlar. Potasyum kanallarının doğrudan harekete geçirilmesi, nöronal membranı hiperpolarize eder ve aksiyon potansiyelinin ateşlenmesini sınırlar. Bu nedenle, bazı deneysel nöbet modellerinde potasyum kanal aktivatörlerinin antikonvülsan etkileri bulunurken, blokörleri nöbetleri hızlandırır (35).

### 2.1.1.2. GABAerjik Sistem

GABA, merkezi sinir sisteminde tüm sinapsların yaklaşık %40'ında salınan (35) baskın inhibitör nörotransmitterdir (29, 35). GABA'nın reseptörlerine bağlanmasıyla  $Cl^{-}$  iyonlarının hücre içine ve  $K^{+}$  iyonlarının hücre dışına akışı membranın hiperpolarizasyonuna ve inhibitör postsinaptik potansiyellere yol açar (10). GABA işlevinin bozulması veya zayıflatılması, nöbetleri provoke etmek için yaygın olarak kabul edilirken, GABA işlevinin güçlendirilmesi, antikonvülzan bir etki oluşturur (35). GABAerjik iletimin güçlendiricileri, klasik ve yeni nesil AEİ'lerin büyük bir grubunu oluşturur (29).

GABA, GABAerjik nöronlar tarafından, glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla, glutamatın dekarboksilasyonu ile sentezlenir. Reseptör aktivasyonunu takiben, GABA, lokalize sinir terminalleri ve glial hücre membranlarına bağlı transport molekülleri tarafından sinaptik yarıktan uzaklaştırılır (29, 35). GABA, hücre içi olarak

GABA transaminaz tarafından katabolize edilir ve bu enzimin inhibisyonu, beyin dokusundaki GABA seviyesini belirgin şekilde artırır ve bu durum, nöbet eşliğinin yükselmesiyle korelasyon gösterir. Bazı AEİ'ler geri dönüşümsüz bir GABA transaminaz inhibitörü olup bu yolla etkilerini gösterirler (29).

Merkezi sinir sistemindeki GABA üretimi ve metabolizması hakkında elde edilen bilgilerdeki etkileyici ilerlemeler, nöbet mekanizması ve AEİ'lerin etkisi konusunda GABA reseptörlerinin önemli role sahip olduğunu ortaya koymuştur (29). GABA, iyonotropik GABA<sub>A</sub> ve metabotropik GABA<sub>B</sub> reseptörleri vasıtasıyla hareket eder (10, 29, 35). GABA<sub>A</sub> reseptörü, ligand kapılı iyon kanalı süper ailesine aittir ve Cl<sup>-</sup> iletkenliğini arttırarak nöronal hiperpolarizasyona neden olur (35). GABA<sub>A</sub> reseptörünün aktivasyonu, hızlı inhibisyon sonrası postsinaptik potansiyeller üretir ve nöbetlerin önlenmesi ve inhibisyonunda bu reseptör kompleksinin kilit rolü yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu reseptörün antagonistlerien kuvvetli konvülsanlar iken, agonistleri hem deney hayvanlarında hem de insanlarda nöbetleri önler. GABA sentezindeki eksiklik veya GABA ara nöronlarının kaybı gibi, GABA<sub>A</sub> reseptör alt birimlerinin ekspresyonundaki değişiklikler veya mutasyonlar patolojik nöronal deşarjlara yol açabilir (29).

### **2.1.1.3. Glutamaterjik Sistem**

Merkezi sinir sistemindeki temel uyarıcı nörotransmitteri olan glutamat (10, 29, 35), glutamaterjik nöronlarda, glutaminaz enziminin etkisi ile glutaminden sentezlenir. Sinaptik salınmayı takiben, glutamat, iyonotropik ve metabotropik reseptörlerine bağlanarak farmakolojik etkilerini gösterir. Glutamat, özel taşıyıcı proteinler aracılığı ile sinir terminalleri ve glial hücrelere alınarak sinaptik yarıktan uzaklaştırılır (35).

Glutamat, NMDA (N-metil-D-aspartik asit), AMPA (α-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolopropionik asit) ve kainat reseptörleri olarak bilinen iyonotropik reseptörleri ve G-proteinleri yoluyla hücre içi süreçleri ve iyon kanalı aktivitelerini etkileyen metabotropik reseptörleri ile aktivasyon gösterir (10, 29, 35). Glutamat reseptörlerinden AMPA ve kainat alt tipi, hızlı eksitatör nörotransmisyonla ilişkilendirilirken; dinlenme membranı potansiyelinde sessiz kalan NMDA reseptörü, uzun süreli depolarizasyon dönemlerinde rol oynar (35). Deneysel nöbet modellerinde glutamat reseptör agonistlerinin kuvvetli prokonvülzan etki; antagonistlerinin ise antikonvülzan etkiler gösterdiği bildirilmiştir (29, 38, 39). Ayrıca fokal glutamat

enjeksiyonunun, hayvanlarda nöbetleri uyardığı ve bazı deneysel nöbet modellerinde ve insan epilepsi sendromlarında, glutamaterjik transmisyonun aşırı aktivasyonu veya anormal glutamat reseptörlerin gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu nedenle glutamatın nöronal salınımının engellenmesi ve reseptörlerinin blokajı, yeni AEİ'lerin araştırılmasında büyük ilgi görmüştür. Yaygın olarak kullanılan AEİ'lerden hiçbiri farmakolojik etkilerini sadece glutamat sistemi üzerindeki bir eylemle yerine getirmemesine rağmen, bu ilaçların glutamat salınımını azalttığı rapor edilmiştir (35).

### **2.1.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri**

Tüm tıbbi ilaçlarda olduğu gibi, AEİ'ler de dozaj, toksisite ve bireysel tolere edilebilirliğe bağlı olarak yan etkiler gösterir (40). AEİ'lerle yapılan tedavi başarısızlığının önde gelen nedenlerinden biri olan yan etkiler, tedaviye başladıktan sonra akut veya kronik olarak gelişebilir ve herhangi bir organ veya yapıya etki edebilir. Epilepsi hastalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan bu etkiler, ilaçların etkin dozlarının elde edilmesini de engeller (41, 42). İlaçların yan etkileri sıklık, şiddet, semptomlar, patofizyolojik mekanizmalar ve etkilenen organ veya yapıya göre sınıflandırılabilir. Perucca P ve Gilliam FG, AEİ'lerin yan etkilerini beş tipe ayırmışlardır (Tip A, B, C, D ve E) (42).

Tip A etkiler, ilacın bilinen etki mekanizması ile ilişkili olup, genellikle tedavinin başlangıcında veya doz artışı sonrasında ortaya çıkar ve tipik olarak, zamanla veya doz azaltımından sonra azalır. AEİ'ler, merkezi sinir sistemini etkileyerek uyusukluk, yorgunluk, baş dönmesi, kararsızlık, bulanıklaşma veya çift görüş, zorlu yoğunlaşma, hafıza sorunları, sinirlilik ve depresyon gibi durumlara yol açarlar. Bu olumsuz etki profili bir ilaçtan diğerine farklılık gösterse de, çoğu AEİ için ortaktır (42, 43).

Tip B etkiler "ilacın bilinen etki mekanizması temelinde açıklanamayan ve dozdan bağımsız olarak, çoğunlukla hassas kişilerde, tahmin edilemeyecek şekilde ortaya çıkan" etkiler olarak tanımlanmıştır (42, 44). Bu etkilere yol açan temel mekanizmalar, ilaç veya ilacın metabolitleri tarafından ortaya çıkan doğrudan hücresel hasarı, immün aracılı hipersensitif reaksiyonları ve daha az sıklıkla, ilacın veya metabolitlerinin atipik hedeflerle etkileşimini içerir (42, 45). Tip B etkiler, A tipi etkilere göre daha az yaygındır. Bu tip etkiler genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkarlar ve ilacın kesilmesinden sonra ortadan kaybolurlar. Bununla birlikte

gecikmiş teşhis ve müdahale, morbidite ve hatta mortalite açısından büyük bir risk taşıyabilir. AEİ'lerin en yaygın B tipi etkileri, kutanöz, hematolojik, hepatik ve pankreatik reaksiyonlardır (42).

Tip C etkiler, kümülatif ilaç maruziyetine bağlı kronik reaksiyonları içerir. Yavaş gelişimlerinden dolayı sinsi davranabilirler. Bu etkilerin bazıları ilacın kesilmesinden sonra kaybolursa da bazıları geri dönüşümsüzdür (42, 46). Vücut ağırlığındaki değişiklikler, tipik bir C tipi etki olup ciddi sağlık tehlikesi oluşturabilir. Ayrıca, AEİ'lerle yapılan uzun süreli tedavinin, kemik sağlığında anormalliklere ve reproduktif bozukluklara neden olabileceği, kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği gösterilmiştir (47, 48).

Teratojenik ve kanserojen etkiler tip D kategorisine dahildir. Özellikle ilk trimesterde AEİ'lere maruziyet, major konjenital malformasyonların sıklığında iki-üç kat artış ile ilişkilidir (49). Bazı AEİ'lerin kanserojenik etkileri deneysel çalışmalarda tanımlanmıştır ancak bu bulguların klinik önemi ile ilgili kanıtlar kesin değildir (50).

AEİ'lerin E tipi etkileri, epilepsi tedavisi sırasında kullanılan farklı ilaçların birbirleriyle etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle çeşitli nedenlerle klinik açıdan önemlidir. İlk olarak, AEİ'lerin çoğunun dar bir terapötik endeksi vardır ve farmakokinetikteki küçük değişiklikler verimliliğin azalmasına veya toksik etkilerin artmasına neden olur. İkinci olarak, birçok antiepileptik ilaç, ilaçların metabolize edilmesinden sorumlu enzimlerin aktivitesini etkiler. Üçüncü olarak, çoğu AEİ aynı enzimlerin substratlarıdır ve bu ilaçlar tipik olarak uzun yıllar kullanıldığı için epileptik hastaların, eşlik eden rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşime maruz kalma ihtimali yüksektir (42).

Birinci nesil AEİ'ler, ilaç metabolize eden enzimleri indükleyebilir veya inhibe edebilirler. Buna bağlı olarak, bu ilaçlar antimikrobik maddeler, immünsüpresifler, oral kontraseptifler, kardiyovasküler, psikotropik ve antineoplastik ilaçlar ve diğer AEİ'ler de dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki ilaçların serum konsantrasyonunu azaltabilir veya artırabilirler. Bu nedenle farmakokinetik ilaç etkileşimleri, birinci nesil AEİ'lerde daha yaygındır. Diğer yandan, çoğu ikinci nesil AEİ'nin diğer ilaçlar ile olan etkileşim potansiyeli az olsa da, klinik olarak ilgili etkileşimlerden arındırılmış değildirler (51).

### 2.1.3. Antiepileptik İlaçların Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi ile KHV arasında pozitif korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmalar ile epilepsili hastaların, genel nüfusa göre, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle artmış morbidite ve mortalite oranına sahip oldukları da bildirilmiştir (52-54). Bununla birlikte, epilepsi ile KVH'ler nedeniyle sonuçlanan morbidite ve mortalite arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır (19). Epilepsili hastalar, hem genetik yatkınlık, hem de nöbet kaynaklı kronik otonomik işlev bozukluğu nedeniyle kardiyak aritmilere duyarlı olabilirler (55, 56). Buna ek olarak, epilepsi nöbetlerinin kalp üzerinde hem kronik hem de akut etkiler göstererek kardiyak iskemiye indüklediği de bildirilmiştir (56, 57). Bu etkiler epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm (SUDEP) vakalarında incelenmiştir (58). SUDEP muhtemelen nöbet indüklü miyokard iskemisine atfedilebilir ve nöbet kaynaklı aritmiler ile birlikte kardiyak ölümle sonuçlanabilir (57).

Diğer yandan, epilepsi tedavisi de hastalarda daha kötü bir kardiyovasküler risk profiline yol açabilir. Çeşitli AEİ'ler ile tedavi sonrası kalp ritim değişkenliği dinamiklerinin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu parametrelerinin etkilendiği gösterilmiştir. Bu parametrelerdeki değişiklikler ise kalbin fonksiyonel kapasitelerindeki değişikliği yansıtır. Epilepside yaygın olarak kullanılan bazı AEİ'lerin, kardiyak iletim sistemindeki anormallikler ile ilişkili olduğu ve bu ilaçların kullanımına bağlı olarak sinüs bradikardisi, sinüs arresti ve atriyoventriküler blok gelişme riskinin olduğu bildirilmiştir (59). Ayrıca, epilepside kullanılan ilaçlar ile SUDEP arasında bir ilişki olduğu da rapor edilmiştir (58, 60, 61). Bu kapsamda, AEİ'lerin epilepsi hastalarında KVH riskini etkileyebileceği düşünülmektedir (62, 63).

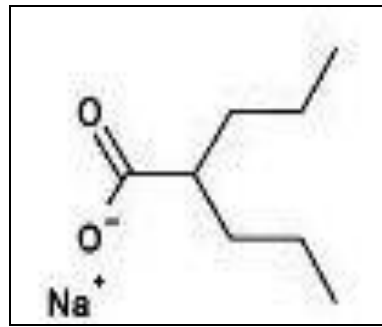
Hepatik P450 sitokrom sistem aktivitesini artırarak karaciğer enzim sistemi üzerinde belirgin etkiler gösteren AEİ'ler, metabolik yolları değiştirerek de vasküler riskleri artırabilir ve dolayısıyla vasküler hastalıkların gelişmesine yol açabilir (19, 64). Bu bağlamda AEİ'lerin kolestrol, lipidler, lipoprotein (a), C-reaktif protein, homosistein gibi vasküler risk göstergeleri üzerine önemli olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (65-67). Bazı AEİ'ler ise leptin ve insülin direnci, hiperinsülinemi ve artan gıda alımı gibi çeşitli olası mekanizmalar nedeniyle kilo artışına yol açmaktadır. Bu tür AEİ'ler kilo artışına bağlı olarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik sendrom gelişme riskini arttırabilir ve buna bağlı olarak kardiyovasküler risk profiline daha da kötüleşmesine neden olabilir (68-71). Diğer yandan, bazı çalışmalarda, AEİ'ler

ile uzun süreli tedavinin oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini artırdığı ve antioksidan seviyesini azalttığı bildirilmiştir (72-74). AEİ'lerin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkileri ile ilgili mevcut veriler yetersiz olmakla birlikte; oksidatif stres, aterosklerozun ilerlemesine ve KVH gelişimine yol açabilir (75-77).

#### 2.1.4. Valproik Asit

VPA, ilk kez 1882'de Burton tarafından sentezlenmiştir (78). Başlangıçta barbitürat hipnotikleri için bir çözücü olarak kullanılmış olan VPA'nın, raslantı sonucu test ilaçlarından daha etkili bir antiepileptik etkiye sahip olduğu keşfedilmiştir. 1960'lı yıllardan bu yana da epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Geniş bir aktivite yelpazesine sahip olan VPA, günümüzde de epilepsi tedavisinde en yaygın kullanılan eski nesil bir AEİ'dir. İlaç, çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır (79-82). Histon deasetilaz enzimlerini inhibe edebildiği anlaşılan VPA, bu özelliği ile de oldukça ilgi çekmiş ve farklı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır (83).

Di-n-propilasetik asit olarak da ifade edilen VPA, basit sekiz karbonlu dallanmış zincirli bir yağ asitidir. Moleküler formülü  $C_{16}H_{31}NaO_4$  şeklindedir. Nitrojen atomu içermemesi yönüyle klinik kullanımdaki diğer tüm AEİ'lerden yapısal olarak belirgin farklılık gösterir (79, 80, 84). VPA, farklı uygulama yollarından sonra çabucak emilir ve biyoyararlanımlılığı türlere bağlı olup, insanlarda neredeyse %100'dür. Plazma proteinlerine, çoğunlukla albumine bağlanır ( $\geq\%90$ ). Bağlanma derecesi, artan ilaç konsantrasyonu ile birlikte azalır. VPA'nın yarı ömrü 9 ila 18 saat arasındadır. İlaç başta karaciğer olmak üzere çeşitli yollarla metabolize olur. Uygulanan VPA dozunun yalnızca küçük bir kısmı idrarda değişmeden atılır (79, 80).



Şekil 2.1. VPA'nın moleküler yapısı (35).

Uzun yıllar boyunca yaygın olarak kullanılmasına rağmen, VPA'nın etki mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte en iyi bilinen farmakolojik etkileri, VKİK'in blokajı, artmış GABAerjik transmisyon, eksitatör amino asitlerin salınımının ve/veya etkilerinin azaltılması gibi çeşitli mekanizmaları içerir. VPA'nın baskın etki mekanizması, geleneksel olarak kullanılan diğer AEİ'ler gibi iyon kanalları üzerindeki etkisidir. VPA, sodyum iyon kanalı modülatörüdür. Bu kanalların hızlı inaktivasyonunu artırır ve sonuç olarak aksiyon potansiyelinin uzamasını engeller, nöronal membranları dengeler ve nörotransmitter salınımını, fokal ateşleme ve nöbet yayılımını azaltır. VPA ayrıca kalsiyum iyon kanallarını da bloke eder. Bu kanallar üzerinden kalsiyum akışını azaltır ve bu eylemin sonucu olarak nörotransmitter salınımını düşürür. Çalışmalarda VPA'nın GABA metabolizmasını etkileyerek inhibitör etkileri güçlendirdiği ve böylece nöronal hipereksitabiliteyi azaltma yeteneğine sahip olduğu da bildirilmiştir. VPA'nın beyin GABA düzeylerini yükselttiğini ve GABA bozunmasını inhibe ederek GABA yanıtlarını güçlendirdiğini gösteren kanıtlar da vardır (79-81, 85).

VPA'nın klinik kullanımı sonucunda çeşitli yan etkiler gelişebilmektedir. Bu etkiler arasında gastrointestinal etkiler, saç dökülmesi ve kilo artışı bildirilmiştir. Buna ek olarak, daha önemli olan, spina bifida, kalp anormallikleri, iskelet ve böbrek malformasyonları gibi ciddi doğum kusurlarının yanı sıra bilişsel fonksiyonlarda azalma ve otizm ile ilişkili teratojenite bulguları gözlenmiştir. Ayrıca, VPA kullanımına bağlı olarak hepatoksisite, polikistik over ve sperm fonksiyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (80, 86).

VPA ile indüklenen kilo artışı, hiperinsülinemi ve insülin direnci, hiperleptinemi ve leptin direnci gibi birçok metabolik bozukluğa neden olabilmektedir. VPA tedavisi sırasında kilo alan hastalarda hipertansiyon ve ateroskleroz gibi uzun vadeli vasküler komplikasyonlarla ilişkili dislipidemi ve metabolik sendrom gelişebilir. Ayrıca, oksidatif stres ile birlikte ürik asit ve homosistein seviyelerindeki yükselme, VPA ile uzun süreli tedavi altındaki hastalarda aterosklerotik riski oluşturabilir (87).

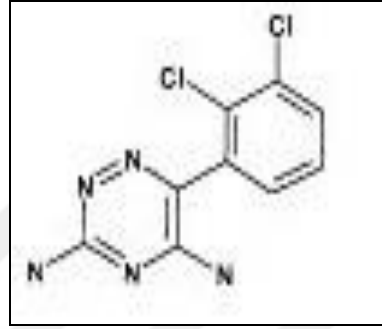
### **2.1.5. Lamotrijin**

LMT, kısmi başlangıçlı nöbetleri olan erişkinlerde, bir yardımcı tedavi olarak 1994 yılında kullanım için onaylanan yeni nesil bir AEİ'dir. Daha sonraları, yetişkinlerde ve çocuklarda monoterapi kullanımı için onay verilmiştir (27). Geniş



spektrumlu bir ajan olan LMT, epilepsi dışında bipolar bozukluk başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılmakta ya da kullanım potansiyeli içermektedir (88, 89).

LMT (3,5-diamino-6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin) bir fenil triazin türevidir. Oral uygulama sonrasında iyi absorbe edilen ve plazma proteinlerine yaklaşık %55 oranında bağlanan LMT, %98'lik biyoyararlanım gösterir. Yarı ömrü 25-35 saat arasında olup, ağırlıklı olarak N-glukuronidasyon yolu ile karaciğerde metabolize edilir (88, 89).



Şekil 2.2. LMT'nin moleküler yapısı (35).

LMT'nin etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler, ilacın, presinaptik membranı stabilize etmek ve eksitator nörotransmitterlerin, özellikle glutamatın salınmasını önlemek için öncelikle voltaja duyarlı sodyum kanallarının blokajı yoluyla etki gösterdiğini ileri sürmektedir. LMT, voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek presinaptik nöron veziküllerden başta glutamat olmak üzere aspartat ve GABA'nın sodyum bağımlı salınımını güçlü bir şekilde engellemektedir. Ayrıca, LMT'nin presinaptik  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibisyonu yoluyla antikonvülsan etkisini gösterebildiği, böylece glutamat salınımını azaltabildiği düşünülmektedir (88, 89).

Mevcut veriler, LMT'nin genellikle uzun süreli tedavi sırasında iyi tolere edildiğini göstermektedir (90-92). Bununla birlikte, LMT'nin klinik kullanımı sonucunda nörolojik, gastrointestinal ve dermatolojik olarak yan etkiler gelişebilmektedir. Deri döküntüsü, LMT tedavisinin yaygın bir yan etkisidir. Ayrıca, LMT kullanımına bağlı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları, hepatik fonksiyon bozukluğu, yaygın intravasküler pıhtılaşma bulgusu da dahil olmak üzere multiorgan yetmezlik vakaları bildirilmiştir (93-95).

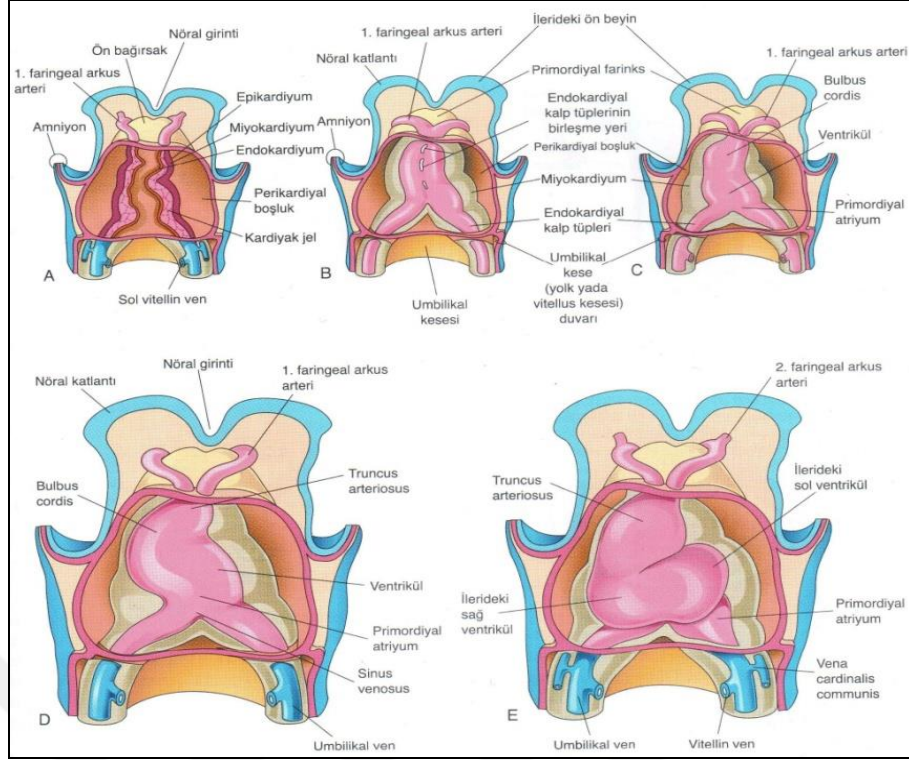
## 2.2. Kardiyovasküler Sistem

Kalp ve damarlardan oluşan kardiyovasküler sistem, kesintisiz olarak devam eden bir tübüler sistemdir. Bu sistemin başlıca fonksiyonu, oksijen ve besin maddelerini organizmanın çeşitli bölgelerine, metabolik artık ürünleri de boşaltım organlarına taşımak ve vücudun belirli bölgelerinde üretilen hormon ve diğer maddeleri etki alanlarına ulaştırmaktır. Bu yolla vücudun çeşitli bölgeleri arasında bağlantı sağlar (96-98).

Embriyoda fonksiyon gösteren ilk sistem olan kardiyovasküler sistem, mezodermal tabakadan gelişir. Primordiyal kalp ve damar sistemi, embriyonik gelişimin nc haftasının ortasında belirir (99, 100).

Endodermin uyarıcı etkisiyle gelişen kalp, başlangıçta, bir çift tüp şeklinindedir. Bu tüpler, lateral embriyonik katlanmalar sonucunda birleşerek gelişimin 22. gününde, hafifçe kıvrılmış, ite endokardiyal tp ve çevresinde de miyokardiyal bir örtüden meydana gelen tek bir kalp tüpünü oluştururlar. Bu tüpün kaudal ucundan yüksek konsantrasyonda salgılanan retinoik asitin etkisiyle atrial yapılar gelişir ve kalp, 4 ile 7. haftalar arasında septasyonla karakteristik dört odacıklı yapısına kavuşur (99, 100).

Embriyonik damar sistemi, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörlerinin etkisiyle, vaskülogenez ve anjiyogenez adı verilen iki farklı mekanizma ile gelişir. Vasklogenez, anjiyoblast adı verilen öncül hücrelerin bir araya gelmesi ile yeni vasküler kanalların oluşumudur. Anjiyogenez ise önceden var olan damarların tomurcuklanması ve dallanması ile yeni damarların oluşumudur. Aorta ve kardinal venler gibi büyük damarlar vaskülogenez ile gelişirken damar sisteminin geri kalanı anjiyogenez ile gelişir (99, 100).



Şekil 2.3. 22. günden 35. güne kadar, gelişen kalbin ve perikardiyal bölgenin ventral görüntüsünün şematik diyagramı (99).

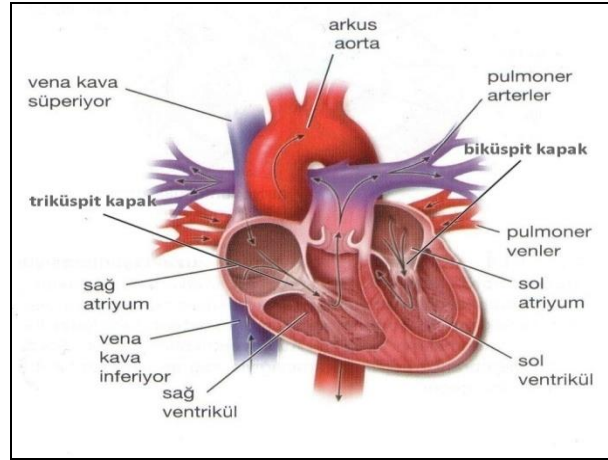
## 2.2.1. Kalp

### 2.2.1.1. Anatamik Yapısı

Kardiyovasküler sistemin temel organı olan kalp, kanın pompalanması için özelleşmiş yüksek derecede modifiye bir kan damarıdır (97). Kalp perikardiyum olarak adlandırılan fibröz bir kese içerisinde yer alır. Tabanı (*basis cordis*) yukarıda, tepesi (*apex cordis*) aşağıda koni şeklindeki bu organ toraks boşluğunda, akciğerler arasında, orta mediastinumda yer alır. 1/3'ü orta hattın sağında, 2/3'ü orta hattın solundadır. Kalp ortalama olarak 12 cm uzunluğunda, 9 cm genişliğinde ve 6 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlık erkeklerde 300 gr, kadınlarda 250 gr, hacmi ise 500-700 cc kadardır (101-103).

İnteratriyal ve interventriküler septum olarak adlandırılan bölmeler ile kalp dört boşluğa ayrılır. Bunların tepe kısmında olanlarına ventrikül, taban kısmında olanlarına atriyum denir. Sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında *ostium atrioventriculare dextrum* adı verilen açıklıkta üç parçalı bir kapak bulunur. Bu kapağa *valva atrioventriculare dextra* (triküspit kapak) denir. Sol atrium ile sol ventrikül arasındaki *ostium*

*atrioventriculare sinistrum* adı verilen açıklıkta ise iki parçalı bir kapak olan *valva atrioventriculare sinistrum* (biküspit kapak, mitral kapak) yer alır (101, 103).



**Şekil 2.4.** Kalp boşlukları ve kalpteki dolaşımı gösteren diyagram (96).

Kalbe kan getiren damarlar ven, kalpten kan götüren damarlar arter olarak adlandırılır. Sağ atriyuma *vena cava superior*, *vena cava inferior* ve *sinus coronarius* açılır. Vena cava superior gövdenin üst yarısından topladığı venöz kanı; vena cava inferior gövdenin alt yarısından topladığı venöz kanı sağ atriyuma boşaltır. Sinus coronarius ise kalbin venöz kanını sağ atriyuma boşaltır. Sağ ventrikülden, akciğerlere venöz kanı taşıyan, *truncus pulmonalis* ayrılır. Sağ ventrikül ile *truncus pulmonalis* arasındaki açıklıkta üç adet semilunar kapakçuktan oluşan *valva trunci pulmonalis* yer alır. Sol atriyuma, akciğerlerden arteriyal kan getiren dört adet vena pulmonalis açılırken; sol ventrikülden, tüm vücuda arteriyal kanı dağıtan aorta çıkar. Sol ventrikül ile aorta arasındaki açıklıkta da üç adet semilunar kapakçuktan oluşan *valva aortae* bulunur (103).

#### 2.2.1.2. Kalp İskeleti

Düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan kalp iskeletini; atriyum ile ventriküller arasındaki açıklıkları çevreleyen halkalar, halkalar arasında oluşan üçgen şeklindeki trigonlar ve interatriyal ve interventriküler septumların membranöz bölümleri meydana getirir (96). Fibröz iskelet, miyokardiyum tabakasına ait kas lifleri için bir tutunma yeri olmakla birlikte atriyum ve ventriküller arasında serbest elektriksel impuls akımını önleyen bir elektrik izolatörü olarak da fonksiyon görür (96, 104, 105).

### 2.2.1.3. Kalp Duvarının Histolojik Yapısı

Kalp içten dışa doğru endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum olmak üzere üç tabakalı bir duvar yapısına sahiptir (96, 101). Sol ventrikül duvarı, fonksiyonu nedeniyle kalbin diğer bölümlerine göre daha kalındır (101, 102, 106).

**Endokardiyum:** Kalp boşluklarının iç yüzlerini ve içindeki yapıları örten bu tabaka, endotel ve endotel atındaki ince bir bağ dokusu olan subendotel tabakalarından oluşur. Subendotel tabakası kollajen ve elastik lif yönünden zengin olup yer yer de düz kas hücreleri içerir. Endokardiyum tabakasının altında gevşek bağ dokusu özelliğinde olan subendokardiyal tabaka yer alır. Kalbin uyarı iletiminde rol oynayan Purkinje hücrelerinin yer aldığı bu tabaka endokardiyum ile miyokardiyumu birbirine bağlar ve miyokardiyumun bağ dokusuyla devam eder (98).

**Miyokardiyum:** Kalbin en kalın tabakası olan miyokardiyum, başlıca kalp kası hücreleri (kalp kası lifleri) tarafından oluşturulur. Kas lifleri yaklaşık 15 mikrometre çapında, 85-100 mikrometre uzunluğundaki hücrelerdir (97, 107). Merkezi yerleşim gösteren, ökromatik bir veya iki adet nükleus içerirler (98, 107). Kas liflerinin temel yapısal elemanları olan miyofibriller hücrelerin uzun eksenine paralel olarak yerleşmişlerdir. Miyofibrilleri oluşturan bileşenlerin organizasyonu nedeniyle kas liflerinde enine çizgilenme izlenir. Kalp kası lifleri bir veya iki uçlarından yan dallar (kolleteraller) verirler. Kolleteraller birbirlerine kompleks bağlantılar ile bağlanırlar. Bu bağlantı kompleksleri, interkalat disk olarak adlandırılır ve ışık mikroskopunda enine koyu bir bant şeklinde gözlenir (96, 97, 104, 107). Kas liflerinin arasında zengin kan ve lenf kapiller ağları içeren bağ dokusu bulunur (98, 107).

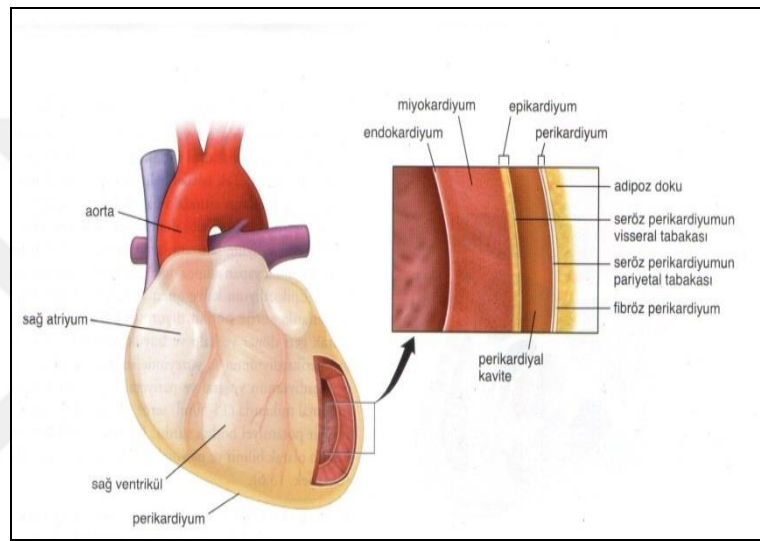
Çok değişik seyir gösteren kalp kası lifleri kalbin iskeletinden başlar ve tekrar aynı iskelette sonlanırlar (101, 105). Kas lifleri üç bölümde incelenir (101, 105, 106):

- Atriyumları saran lifler; yüzeyel ve derin lifler olmak üzere iki tabakadan oluşurlar. Derin lifler her bir atriyumu ayrı ayrı sararken yüzeyel lifler her iki atriyumu birlikte sarar.
- Ventrikülleri saran lifler; yüzeyel, derin ve orta grup lifler olarak gruplandırılır ve iki ventrikülü birlikte sararlar. Kalp iskeletinden başlayan yüzeyel kas lifleri longitudinal, orta tabaka kas lifleri sirküler seyrederek *apex cordis'e* gelirler. Buradan derine dalıp kalp iskeletine doğru tekrar longitudinal bir seyir gösterirler.

- İletim sistemine ait lifler; özelleşmiş olup atriyumlardan başlayıp ventriküllere doğru uzanan sinir tabiatında olan liflerdir.

Atriyumları ve ventrikülleri saran kaslar birbirinin devamı olmayıp, kalbin fibröz iskeleti ile ayrılır. Bu nedenle atriyumlar ve ventriküller bağımsız olarak çalışırlar (105).

**Epikardiyum:** Kalbi sıkıca saran seröz perikardiyumun visseral yaprağıdır. Mezotel ve mezotel altındaki ince bağ dokudan oluşur. Epikardiyum altında koroner kan damarlarını ve sinirleri içeren yağ hücrelerinden zengin subepikardiyal tabaka yer alır (98, 104).



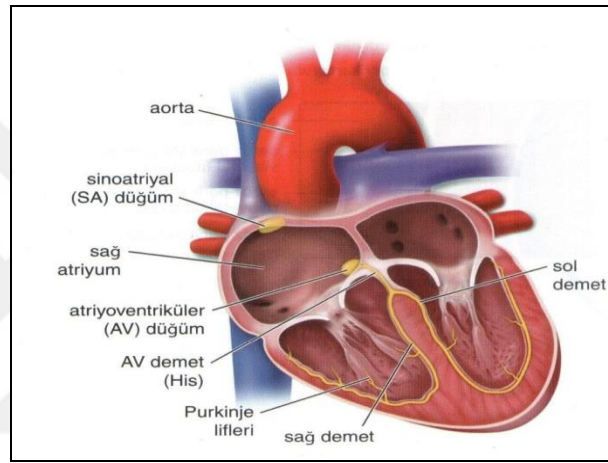
Şekil 2.5. Kalbin tabakaları (96).

#### 2.2.1.4. Kalbin Uyarı İletim Sistemi

Kalp sinir sisteminden direkt bir uyarı olmaksızın, kendi bünyesinde yer alan, impuls üreten ve ileten bir sistemin etkisiyle ritmik olarak kasılır (104, 108). Sinir dokusu içermeyen bu sistem sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm, atriyoventriküler demet (his demeti) ve Purkinje liflerinden oluşur. Birbirlerinden biraz farklı olmakla birlikte, iletim sistemini oluşturan tüm bu yapılar modifiye olmuş kalp kası liflerinden meydana gelir (101, 102).

Sinoatriyal düğüm, *vena cava superior*'un sağ atriya açılma yerine yakın olarak epikardiyum altında yerleşmiş özelleşmiş kas kitesidir. Kalbin kontraksiyonunu bu düğümünden çıkan impuls başlatır ve düğümünden ortalama 60-90/dakika (dk) impuls çıkar. Bu nedenle bu düğüme kalbin *pacemaker*'ı da denir (101, 102, 105). Buradan çıkan uyarılar, atriyum duvarındaki yoğunlaşmış kas lifleri ile yayılarak

atriyoventriküler düğümüne ulaşır ve burada toplanır. Atriyoventriküler düğüm, interatriyal septumda, *sinus coronarius*'un sağ atriyuma açıldığı yerin yakınında bulunur (102, 106). Uyarı, ventriküllere ulaştırılmadan önce burada 0.1 saniye (sn) geciktirilerek atriyumların ventriküllerden önce kasılmaları sağlanır. Atriyoventriküler düğümünden atriyoventriküler demete geçen uyarı, buradan ventriküllere iletilir (101). Atriyoventriküler demet, interventriküler septumun membranöz parçasının arkasından geçerek sağ ve sol olmak üzere iki kola ayrılır. Bu kollar endokardiyumun hemen altında seyreder ve dallanarak Purkinje liflerini oluştururlar. En hızlı ileti Purkinje liflerinde olup, bu lifler ventrikül kaslarının kasılmasını sağlarlar (105, 106).



**Şekil 2.6.** Kalbin uyarı iletim sistemi (96).

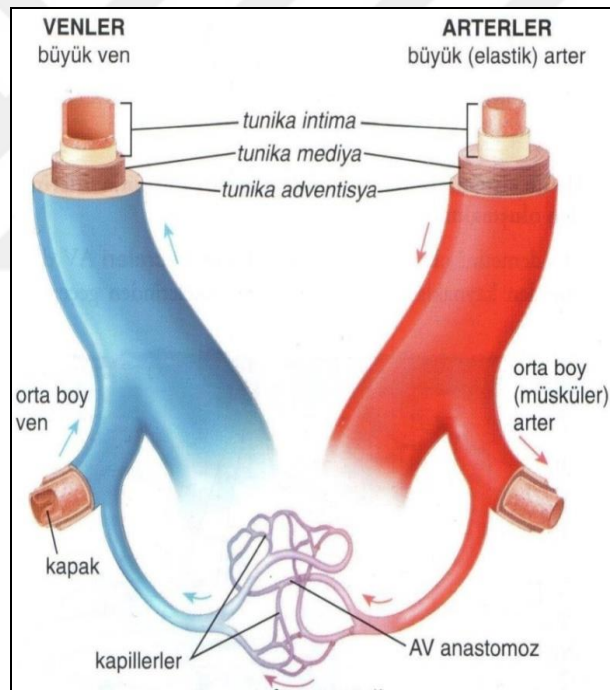
Kalp her ne kadar sinir sisteminden bağımsız olarak kasılsa da, ritmi otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir (96, 104, 105). Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik sinirleri, kalbe yakın olarak aorta ve pulmoner arter başlangıcında *plexus cardiacus*'u oluştururlar (101, 105). Bu pleksustan ayrılan dallar sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümler ile koroner arterlerin çevresinde sonlanırlar (96, 104).

Otonom sinir sistemi kalbin kasılmasını başlatmayıp, ihtiyaç durumuna göre kalp atım hızını düzenler. Sempatik sistemin hakim olduğu durumlarda kalbin atışı hızlanır, kanı pompalama gücü artar. Ayrıca, koroner damarlar da genişleyerek kalp kasına daha fazla kanın, dolayısıyla daha fazla oksijenin gelmesi sağlanır. Parasempatik sistemin hakim olduğu durumlarda ise kalbin atışı yavaşlar, kanı pompalama gücü azalır ve koroner damarlar da daralır (96, 102, 104).

## 2.2.2. Damarlar

### 2.2.2.1. Anatomik Yapısı

Anatomik olarak içinde taşıdığı kana bakılmaksızın kalpten çıkan damarlara arter, kalbe giren damarlara ise ven denir. Arterler kalpten ayrıldıktan sonra birçok dallara ayrılır. Dallara ayrıldıkça çapları küçülerek arteriyol olarak adlandırılan damarlara dönüşür. Arteriyollerin dallanması ile kapillerler olarak adlandırılan damar ağı oluşur. Kapillerler venöz sistemin başlangıcı olan postkapiller venüllere açılır. Postkapiller venüller birleşerek küçük venleri; küçük venler de birleşerek çapları giderek artan büyük venleri oluştururlar. Venöz kan kalbe, büyük venler tarafından getirilir (96, 102, 103).



Şekil 2.7. Kan damarlarının başlıca yapısal özellikleri (96).

### 2.2.2.2. Damar Duvarının Doku Bileşenleri

Damar duvarı; endotel, kas dokusu ve elastik elemanlar içeren bağ dokusu olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Yapısal elemanları yalnızca endotel, bazal lamina ve perisitler olan kapillerler ve postkapiller venüller dışında, bu dokuların tümü damar duvarında farklı oranlarda bulunmaktadır. Bu dokuların damar sistemindeki miktarı ve



düzeni, öncelikle kan basıncının oluşturduğu mekanik faktörler ve dokuların bölgesel gereksinimlerini yansıtan metabolik faktörler tarafından belirlenir (107).

Endotel; damar duvarının iç yüzünü döşeyen, dışta bir bazal membran üzerine oturmuş, yassı, uzun poligonal şekilli hücrelerin oluşturduğu, tek sıralı bir epitel tabakasıdır (96, 107). Hücreler, uzun eksenleri kan akımı yönünde olacak şekilde dizilmişlerdir (96, 104). Lümene bakan yüzeylerinde çeşitli yüzey adezyon molekülleri ve reseptörler eksprese eden endotel hücreleri, çeşitli faktörler sentezleyip salgırlar. Döşedikleri damara göre farklı fonksiyonlara sahip olup, damar duvarının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde önemli rol oynamaktadırlar. Çeşitli damar hastalıkları, endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişmektedir (96, 104, 107).

Düz kas dokusu; kapiller ve postkapiller venüller dışında tüm damarlarda bulunur. Düz kas hücreleri, damarların media tabakasında sık ve sarmal oluşturacak şekilde dizilmişlerdir. Her bir kas hücresinin çevresinde bazal lamina ve yine kas hücresi tarafından salgılanan değişik miktarda bağ dokusu bulunur (107).

Bağ dokusu; damar duvarında yerel işlevin gerektirdiği koşullara göre değişebilen miktar ve oranda bağ dokusu bileşenleri bulunur. Genel olarak damarların duvarında en fazla bulunan ve damar duvarını mekanik ve hemodinamik etkilere karşı koruyan kollajen lifler, tüm tabakalarda belirli oranlarda bulunur. Damar duvarına elastikiyet kazandıran elastik lifler özellikle büyük arterlerin duvarında daha yoğun olarak bulunur ve bu arterlerin media tabakasında fenestralı lameller halinde konsantrik katmanlar oluştururlar. Amorf ara madde (proteoglikanlar, glikoproteinler), hücreler arası alanda heterojen bir jel oluşturarak damar duvarının fiziksel özelliklerine katkıda bulunur (107).

### **2.2.2.3. Damar Duvarının Histolojik Yapısı**

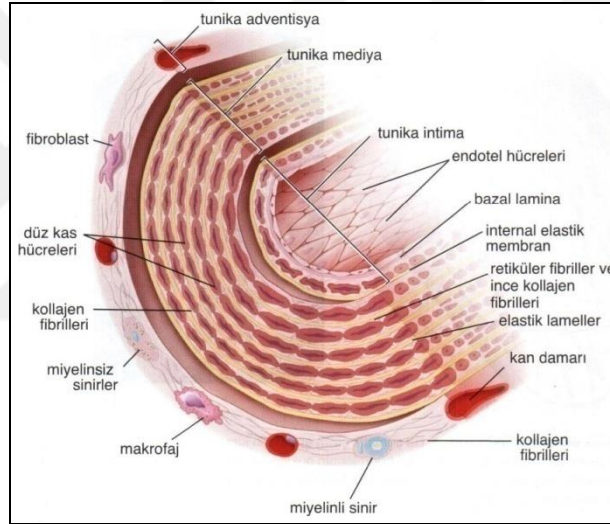
Arter ve venler üç tabakalı bir duvar yapısına sahiptir (96, 104, 107).

**Tunika intima:** Damarın iç tabakasıdır. Bu tabaka endotel ile endotel altında uzanan, yer yer düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusu özelliğindeki subendotelden oluşur. Arterlerin intima tabakası, internal elastik membran olarak adlandırılan elastik materyalden oluşmuş fenestralı yaprak benzeri bir tabaka ile media tabakasından ayrılır (96, 104, 105).

**Tunika media:** Başlıca sarmal dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu orta tabakadır. Bu kas hücreleri arasında, damar tipine göre değişen miktarlarda elastik lifler,

retiküler lifler (tip III kollajen) ve amorf ara madde bulunur. Arterlerde nispeten daha kalın olan bu tabaka, elastik materyalin yoğunlaşması ile oluşan fenestralı eksternal elastik membran ile adventisya tabakasından ayrılır (96, 104, 105).

**Tunika adventisya:** Başlıca longitudinal düzenlenmiş kollajen lif (tip I kollajen) ve az miktarda elastik lif içeren bağ dokusundan oluşan dış tabakadır. Bu tabaka damarları çevreleyen bağ dokusu ile birleştiğinden, çevre bağ dokusu ile arasında keskin bir sınır bulunmaz. Tunika adventisya, arteriyel sistemin büyük bölümünde nispeten inceyken, venlerde belirgin olarak kalındır. Ayrıca, büyük arter ve venlerin adventisya tabakalarında, damar duvarındaki düz kasların kasılmasını kontrol eden ve *nervi vaskülaris* olarak adlandırılan sinir ağı ile damar duvarının beslenmesini sağlayan ve *vaza vazorum* olarak adlandırılan bir damar sistemi içerir (96, 104, 105).



Şekil 2.8. Büyük bir arterin şematik diyagramı (96).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Araştırmanın Türü ve Yapıldığı Yer

Çalışma, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan alınan onay (Etik kurul no: 2016/A-108) ile İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada, bu merkezden temin edilen 200-250 g ağırlığında 12 haftalık 40 adet Wistar albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, oda sıcaklığı 22-24 °C arasında, havalandırma şartları sağlanmış, aydınlatılması 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanan odalarda barındırıldı. Sıçanlar çalışma boyunca ad libitum standart pellet yemle beslendi.

#### 3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar

Sıçanlar her grupta 8 adet olacak şekilde, tablo 3.1'de gösterildiği gibi 5 gruba ayrıldı. VPA (Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Japan) ve LMT (AFG Bioscience LLC, Skokie, USA) serum fizyolojik (SF) içinde çözdürülerek hazırlandı. Hazırlanan solüsyonlar 0.5 ml olacak şekilde ip yolla 14 gün boyunca uygulandı.

**Tablo 3.1. Deney grupları.**

Deney grupları	
<b>Kontrol grubu</b>	Sadece SF uygulandı.
<b>Düşük doz VPA (DDVPA) grubu</b>	100 mg/kg dozunda VPA uygulandı.
<b>Yüksek doz VPA (YDVPA) grubu</b>	500 mg/kg dozunda VPA uygulandı.
<b>Düşük doz LMT (DDLMT) grubu</b>	10 mg/kg dozunda LMT uygulandı.
<b>Yüksek doz LMT (YDLMT) grubu</b>	50 mg/kg dozunda LMT uygulandı.

#### 3.3. Deneyin Sonlandırılması

Çalışmanın sonunda, anestezi altında hemodinamik parametreler ölçülerek kan örnekleri alındı. Ardından, sıçanlar sakrifiye edilerek kalp ve damar (abdominal aorta) dokuları çıkarıldı. Histolojik inceleme için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit

içerisinde; biyokimyasal analizler için alınan dokular -80 °C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

### **3.4. Hemodinamik Analizler**

Deney protokolü tamamlandığında anestezi için ip yolla ketamin (50 mg/kg)+ksilazin (5 mg/kg) verilen sıçanların sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp hızı tayini için karotis arterlerden biri kanüle edildi. Karotis arterde kanama veya kopma gibi herhangi bir sorun durumunda diğer damar yedek olarak kullanıldı. Elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerini izlemek için 3 derivasyonlu EKG elektrotları kullanıldı. Sistoloik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı ve EKG değerleri Biopac MP-100 Data Acquisition sistem bilgisayar kayıt programı kullanılarak 3 dk boyunca kaydedildi. Alınan bilgisayar kayıtlarından aritmi çeşitliliği ile PR, QRS ve QT aralıkları hesaplandı.

### **3.5. Histolojik Teknikler ve Analizler**

#### **3.5.1. Histolojik Doku Takibi**

Histolojik değerlendirme için alınan doku örnekleri 3-4 mm'lik küçük parçalara ayrılıp (trimlenerek) plastik doku takip kasetlerine alındı. Bu halde dokular 24 saat süre ile %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Fiksasyon işleminin ardından çeşme suyunda yıkanan dokular Sakura Tissue-Tek VIP marka doku takip cihazında, tablo 3.2'de basamaklar halinde verilen histolojik doku takibi işleminden geçirildi. Doku takibi işleminden sonra dokular parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan, Leica RM 2145 marka mikrotomu ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı.

#### **3.5.2. Histolojik Boyama**

Kesitler genel histolojik yapının incelenmesi için hematoksilin-eozin (H-E) boyama metodu ile boyandı. Ayrıca, miyokardiyal dokuda desmin, konneksin-43, kaspaz-3; damar dokusunda  $\alpha$ -SMA ve kaspaz-3 proteinlerinin immünreaktivitelerinin değerlendirilmesi için immünohistokimya boyama metodu uygulandı. H-E boyama

metodu tablo 3.3'te; immünohistokimyasal boyama metodu tablo 3.4'te basamaklar halinde verildi. İmmünohistokimya boyama metodunda kullanılan primer antikorlar ile ilgili bilgiler tablo 3.5'te verildi.

**Tablo 3.2. Histolojik doku takibi işlem basamakları.**

<b>Histolojik doku takibi işlem basamakları</b>	
<b>%70 alkol</b>	60 dk
<b>%80 alkol</b>	60 dk
<b>%96 alkol</b>	60 dk
<b>%96 alkol</b>	60 dk
<b>Absolü alkol</b>	60 dk
<b>Ksilen</b>	60 dk x3
<b>Parafin</b>	40 dk x4

**Tablo 3.3. Mayer's H-E boyama metodu basamakları.**

<b>Mayer's H-E boyama metodu basamakları</b>	
<b>64° sıcaklıkta</b>	1 saat
<b>Ksilen</b>	5 dk x3
<b>%96 Alkol</b>	3 dk x4
<b>Çeşme suyu</b>	1 dk
<b>Mayer's hemotoksilen</b>	15 dk
<b>Çeşme suyu</b>	15 dk
<b>Eozin</b>	5 dk
<b>%96 Alkol</b>	3 dk x4
<b>Ksilen</b>	5 dk x3
<b>Kapama</b>	

**Tablo 3.4. İmmünohistokimyasal boyama metodu basamakları.**

İmmünohistokimyasal boyama metodu basamakları	
64° sıcaklıkta	1 saat
Ksilen	5 dk x3
%96 Alkol	3 dk x4
Distile su	1 dk
Antijen geri kazanımı	20 dk (sitrata tamponu)
Distile su	1 dk
PBS	1 dk
Hidrojen peroksit	10-12 dk
PBS	1 dk x3
Protein blok	5 dk
Primer antikor	60 dk
PBS	1 dk x3
Sekonder antikor	10 dk
PBS	1 dk x3
Streptavidin peroksidaz	10 dk
PBS	1 dk x3
AEC kromojen	10 dk (maksimum)
PBS	1 dk x3
Distile su	1 dk
Mayer's hematoksilen	1 dk
Çeşme suyu	1 dk
Kapama	Su bazlı kapatıcı

**Tablo 3.5. İmmünohistokimya boyama metodunda kullanılan primer antikorlar.**

Primer antikorlar	Kullanıldığı doku	Üretici firma	Dilüsyon oranı
Kaspaz-3	Kalp, damar	Thermo Fisher Scientific	1:100
Desmin	Kalp	Santa Cruz	1:100
Troponin-T	Kalp	Thermo Fisher Scientific	1:100
Konneksin-43	Kalp	Abcam	1:250
$\alpha$ -SMA	Damar	Thermo Fisher Scientific	1:800

### 3.5.3. Histolojik Analizler

Kalp kesitleri; konjesyon-hemoraji, interstisyel ödem ve kardiyomiyosit dejenerasyonu (yoğun eozinofilik sitoplazma ve piknotik nükleus) yönünden incelendi. 20'lik büyütmede, rastgele seçilen 10 alan, histolojik değişikliklerin yaygınlığına göre, 0; normal, 1; %25'ten az değişiklik, 2; %25-50 arasındaki değişiklik, 3; %50'den fazla değişiklik olacak şekilde skorlandı. Damar için yapılan değerlendirmede, tüm alan incelenerek kas hücrelerinde dejeneratif değişiklikler (miyofibril kaybı, piknotik nükleus) yaygınlığına göre, 0; normal, 1; %25'ten az değişiklik, 2; %25-50 arasındaki değişiklik, 3; %50'den fazla değişiklik olacak şekilde skorlandı (109).

İmmünohistokimyasal analizlerde, her bir kesitten 40'lık büyütmede rastgele en az 10 görüntü elde edildi. İmage J görüntü analiz programı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) ile her bir görüntüdeki immünreaktivite şiddeti yüzde olarak aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (110).

$$\%İmmünreaktivite\ şiddeti = \left( \frac{İmmünohistokimyasal\ olarak\ boyanmış\ alan}{total\ alan} \right) \times 100$$

Tüm analizler ve görüntü alma işlemleri, Leica DFC-280 araştırma mikroskobu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd., Cambridge, UK) kullanılarak yapıldı.

### 3.6. Biyokimyasal Analizler

#### 3.6.1. Dokuların Homojenizasyonu

Enzim aktivite ölçümünde kullanılmak üzere buz izolasyonu altında 0.1 g kalp dokusu 1 ml fosfat tamponu (20 mM  $K_2HPO_4/KH_2PO_4$ , pH: 7.4) içerisinde İKA-Werke T25 homojenizatörü kullanılarak homojenize edildi. Hazırlanan homojenatlar, Sonics VCX130 sonifikatörde 2 defa 10 sn sonifiye edilmesinin ardından 10.000 g'de +4 °C'de 10 dk Nüve NF 800R mikrosantrifüj aletiyle santrifürj edildi. Dekontasyon yoluyla süpernantanlar ayrıldı.

### 3.6.2. Lipit Peroksidasyonunun Belirlenmesi

Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinen ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilen lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehit (MDA) miktarının ölçülmesi ile değerlendirildi. Bu bağlamda %15'lik trikloroasetik asit çözeltisi, %0.375'lik tiyobarbitürik asit çözeltisi ve 0.25 N'lik hidroklorik asitin eklenmesiyle çalışma reaktif çözeltisi hazırlandı. 500 µl örnek çözeltileri üzerine 2 ml çalışma reaktifinden eklenerek 30 dk süresince 95-100 °C'deki sıcaklığa maruz bırakıldı. Bu sürenin ardından 3500 rpm'de 10 dk Nüve NF 800R mikrosantrifüj aletiyle santrifürij edildi. Elde edilen süpernatantın mikropate okuyucuda 535 nm'deki absorbands değerinin belirlenmesi ile MDA miktarı nmol/mg protein olarak hesaplandı (111).

### 3.6.3. Total Glutasyon Ölçümü

Total glutasyon (tGSH) miktarının saptanmasında kullanılan yöntem 5-tio-2-nitrobenzoat oluşumunun spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır. Bu bağlamda, tGSH miktarının belirlenmesi için, fosfat tampon çözeltisi (50 mM, pH:7.0), 5,5'-Dithiobis (2- nitrobenzoik asit)(1.5 mg/ml), β-Nikotinamid adenin dinükleotid (4 mg/ml) ve GSH-redüktaz enzim (6 ünite/ml) çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin belirli miktarlarının üzerine belirlenen hacimde (50µl/20 kat seyreltme) süpernatan eklenerek mikropate okuyucuda 10 dk süresince 412 nm'deki absorbands değerleri tespit edildi. tGSH miktarının değeri, ticari tGSH'ın standart olarak kullanılmasıyla nmol/mg protein cinsinden hesaplandı (112).

### 3.6.4. Serum Troponin-T Seviyesinin Ölçümü

Troponin-T tayini SunRed marka Elisa Kiti ile gerçekleştirildi. Öncelikle kit 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek kimyasalların aktifleşmesi sağlandı. Örnekler 20 dk 2500 rpm'de 4 °C'de 20 dk boyunca santrifüj edildi. Pelet atılarak süpernatan alındı. 96'lık mikropatlara 40 µl örnek, 10 µltroponin-T antikoru ve 50 µL streptavidin HRP eklendi. Daha sonra kuyucukların ağzı bir membranla kapatılarak yavaşça karıştırıldı ve 60 dk 37 °C'de inkübe edildi. Ardından membran kaldırılarak ters çevrildi ve içeriği boşaltıldı. 5 defa yıkama solüsyonu ile plaklar yıkandı. Daha sonra 50 µl kromojen A ve



50 µl kromojen B eklenerek 37 °C’de karanlıkta 10 dk inkübe edildi. Sürenin sonunda 50 µl stop solüsyonu eklenerek mavi rengin sarıya dönüşü 450 nm’de spektrofotometrik olarak tayin edildi.

### **3.7. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 17) ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma, normal dağılım gösteren veriler için Anova (Tamhane veya Tukey) testi ile; normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis H testi ile yapıldı. Veriler, dağılıma bağlı olarak medyan (minimum-maksimum) (Med (Min-Mak)) veya aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (AO $\pm$ SS) olarak ifade edildi.  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hemodinamik Bulgular

#### 4.1.1. Kan Basıncı

DDVPA, DDLMT ve YDVPA gruplarında ölçülen kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak kontrol grubuna benzer olduğu tespit edildi ( $p>0.05$ ). Diğer yandan, YDLMT grubunda ölçülen kan basıncı değerlerinin, kontrol ve DDLMT grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Grupların kan basıncı değerleri tablo 4.1 ve şekil 4.1’de verildi.

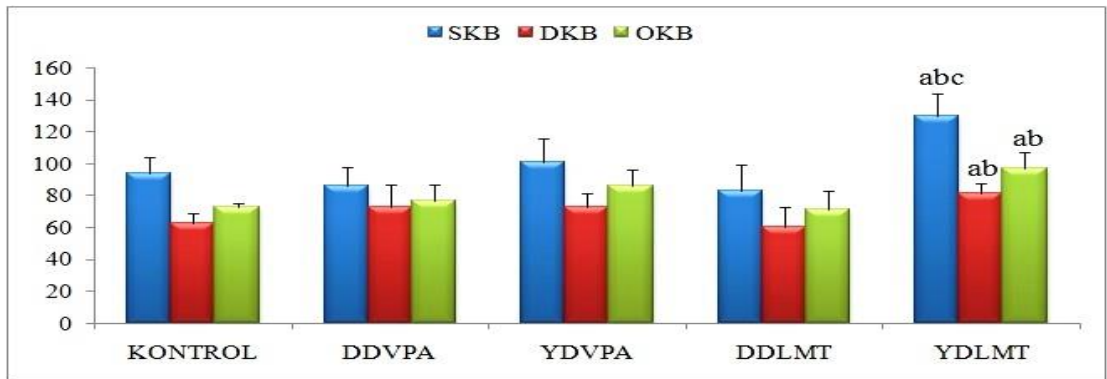
**Tablo 4. 1. Grupların kan basıncı değerleri (AO±SS).**

Gruplar	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OKB (mmHg)
Kontrol	94±10	63±6	73±2
DDVPA	86±12	73±14	77±10
YDVPA	101±15	73±8	86±10
DDLMT	83±16	60±13	71±12
YDLMT	130±14 <sup>a, b, c</sup>	81±7 <sup>a, b</sup>	97±10 <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.1. Grupların kan basıncı.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ). <sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

#### 4.1.2. Kalp hızı

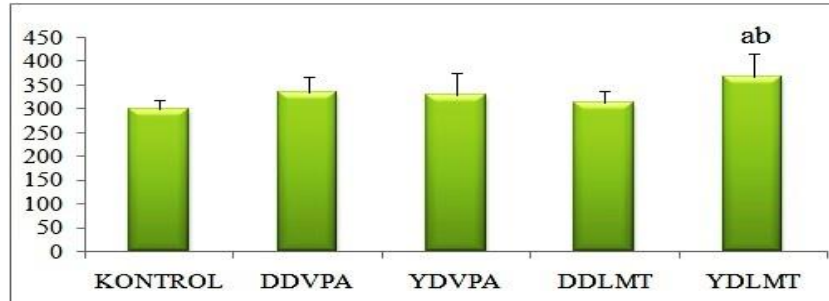
DDVPA, DDLMT ve YDVPA gruplarında kalp hızının, istatistiksel olarak kontrol grubuna benzer olduğu tespit edildi ( $p>0.05$ ). Diğer yandan, YDLMT grubunda kalp hızının, kontrol ve DDLMT grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Grupların kalp hızı değerleri tablo 4.2 ve şekil 4.2’de verildi.

**Tablo 4. 2. Grupların kalp hızı değerleri (AO±SS).**

Gruplar	Kalp hızı (atım/dk)
Kontrol	300±18
DDVPA	335±32
YDVPA	329±45
DDLMT	312±24
YDLMT	368±48 <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.2. Grupların kalp hızı.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ). <sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

#### 4.1.3. EKG Bulguları

PR ve QRS interval sürelerinin tüm gruplarda benzer olduğu tespit edildi ( $p>0.05$ ). Diğer yandan QT interval süresinin YDLMT grubunda arttığı ve bu artışın, kontrol ve DDLMT gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Grupların EKG ölçümleri (PR, ORS, QT interval süreleri) tablo 4.3 ve şekil 4.3’te; kardiyak ritim bozukluğu insidansı tablo 4.4’te verildi.

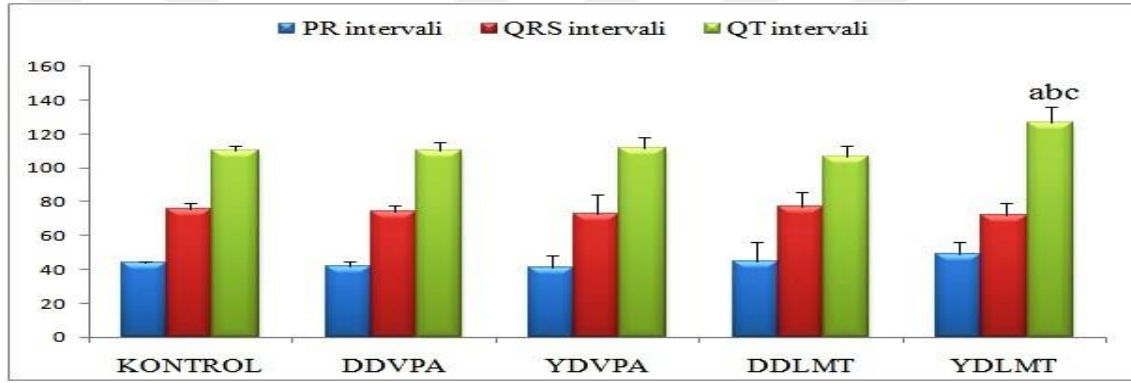
**Tablo 4.3. Grupların PR, QRS ve QT interval süreleri (AO±SS).**

Gruplar	PR intervali (ms)	QRS intervali (ms)	QT intervali (ms)
Kontrol	44±1	76±3	110±3
DDVPA	42±3	74±4	110±5
YDVPA	41±7	73±11	112±6
DDLMT	45±11	77±9	107±6
YDLMT	49±7	72±7	127±9 <sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05).

<sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05).

<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05).



**Şekil 4.3. Grupların PR, QRS ve QT interval süreleri.**

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05). <sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05). <sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.05).

**Tablo 4. 4. Kardiyak ritim bozukluğu insidansı.**

Gruplar	Aritmi	Blok	ST depresyonu	T negatifliği
Kontrol	0	0	0	0
DDVPA	0	1	1	1
YDVPA	0	0	0	2
DDLMT	0	0	0	0
YDLMT	1	1	1	5

## 4.2. Histolojik Bulgular

### 4.2.1. Kalp

#### 4.2.1.1. Miyokardiyal Dokunun Genel Morfolojisi

Miyokardiyal doku, konjesyon-hemoraji, interstisyel ödem ve kardiyomiyosit dejenerasyonu (yoğun eozinofilik boyanmış sitoplazma, piknotik nüleus, hipertrofi) bakımından değerlendirildi. Kontrol grubunda, hafif düzeydeki değişiklikler dışında, miyokardiyum normal histolojik görünümdeydi. Bu grupta, eozinofilik sitoplazmaya ve ökromatik, merkezi yerleşimli nükleusa sahip olan kardiyomiyositlerin, uzun eksenlerine paralel düzlemlerinde (longitudinal düzlem) enine bantlaşmalar ve interkalat diskleri belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 4.4-5).

Düşük ve yüksek doz VPA ve LMT uygulamalarının, miyokardiyumun genel morfolojik yapısında belirgin bir değişiklik oluşturmadığı (Şekil 4.6-13) ve bu gruplarda, histopatolojik değerlendirme sonuçlarının istatistiksel olarak kontrol grubuna benzer olduğu tespit edildi ( $p>0.05$ ).

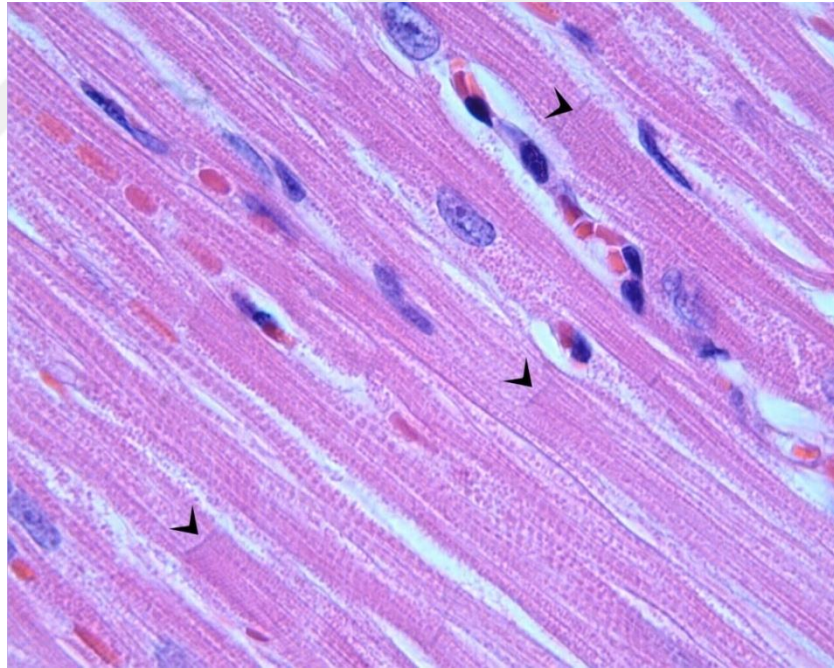
Grupların histopatolojik değerlendirme sonuçları tablo 4.5'te verildi.

**Tablo 4. 5. Grupların histopatolojik değerlendirme sonuçları (Med (Min-Mak)).**

Gruplar	Konjesyon ve hemoraji	İnterstisyel ödem	Kardiyomiyosit dejenerasyonu
Kontrol	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)
DDVPA	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-3.0)
YDVPA	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-3.0)
DDLMT	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)
YDLMT	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-2.0)



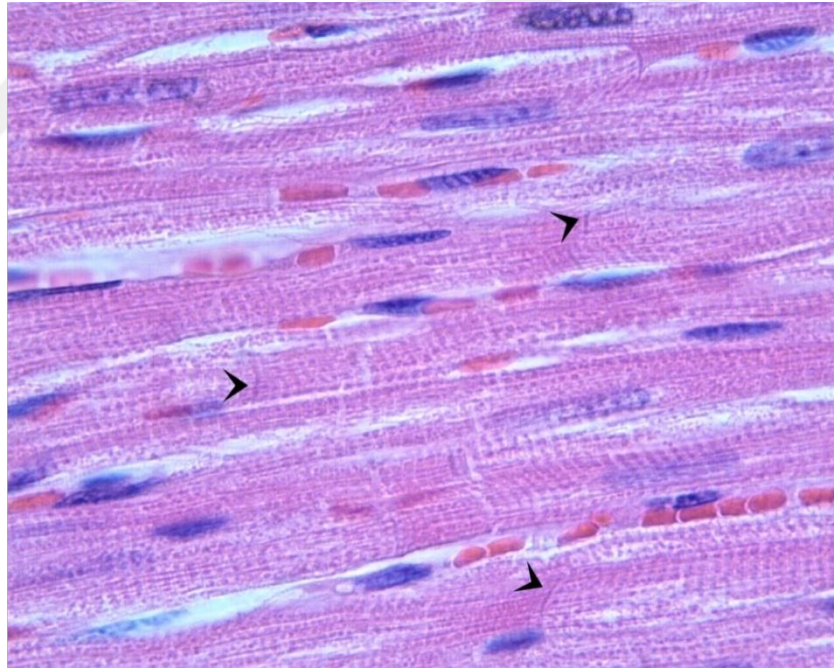
**Şekil 4.4. Kontrol grubu;** miyokardiyumun normal histolojik görünümü. Oklar kardiyomiyosit nükleuslarına işaret ediyor. H-E; 40x.



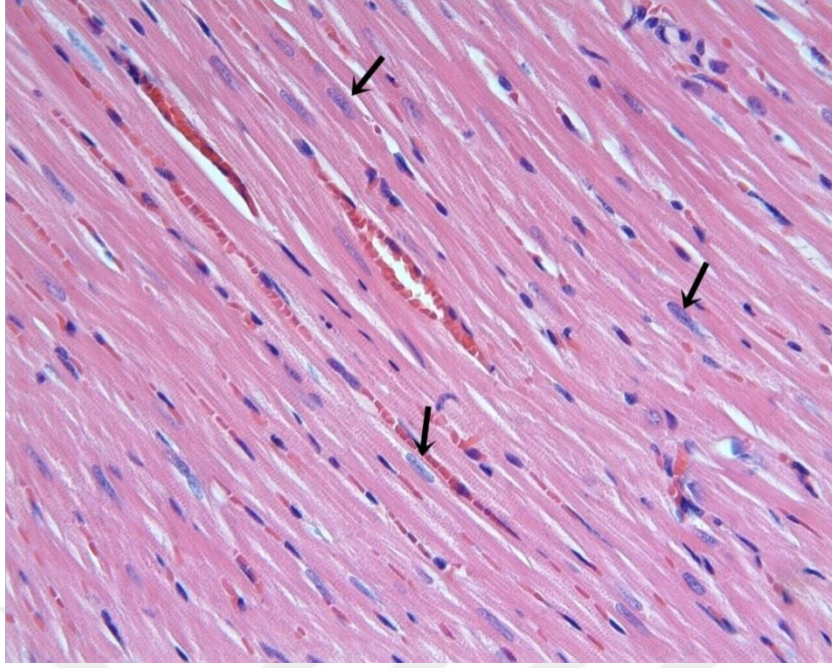
**Şekil 4.5. Kontrol grubu;** interkalat disklerin (ok başları) görünümü. H-E; 100x.



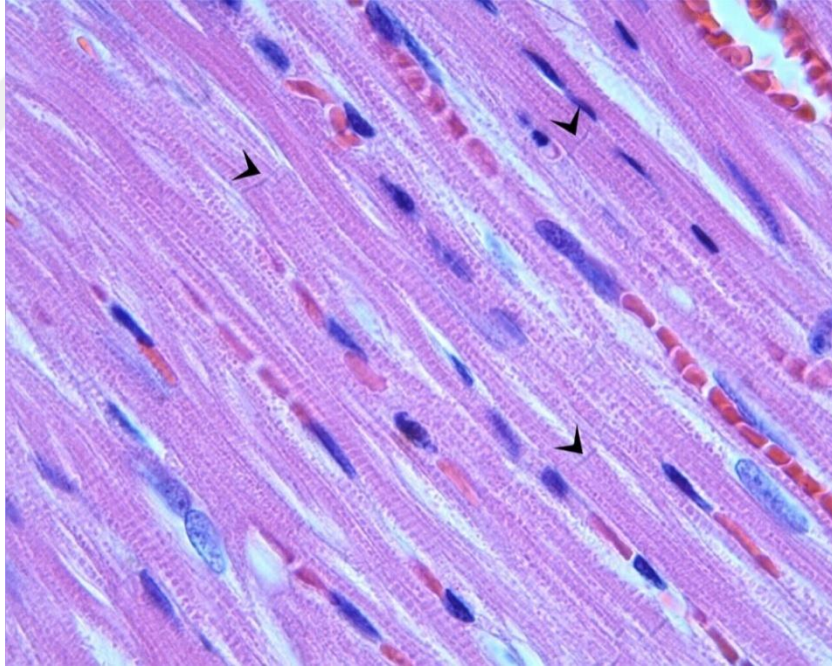
**Şekil 4.6. DDVPA grubu;** miyokardiyumun görünümünün kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. Oklar kardiyomiyosit nükleuslarına işaret ediyor. H-E; 40x.



**Şekil 4.7. DDVPA grubu;** interkalat disklerin (ok başları) görünümü. H-E; 100x.

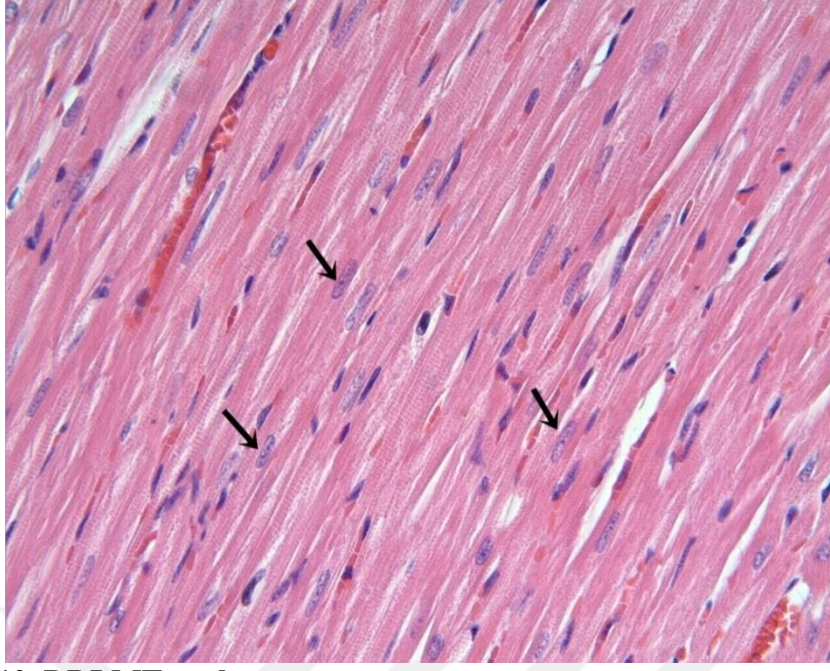


**Şekil 4.8. YDVPA grubu;** miyokardiyumun DDVPA ile benzer görünümde olduğu izlenmekte. Oklar kardiyomiyosit nükleuslarına işaret ediyor. H-E; 40x.

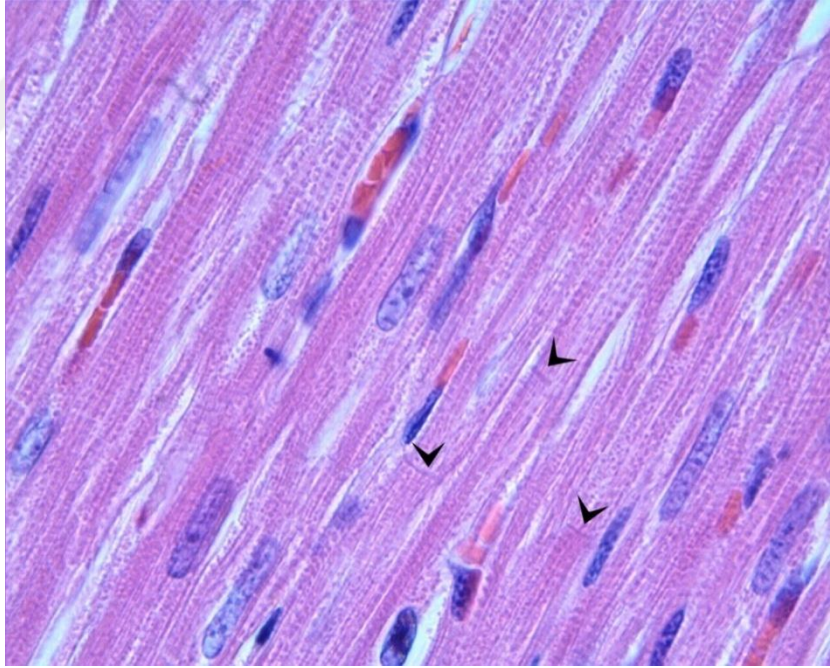


**Şekil 4.9. YDVPA grubu;** interkalat disklerin (ok başları) görünümü. H-E; 100x.

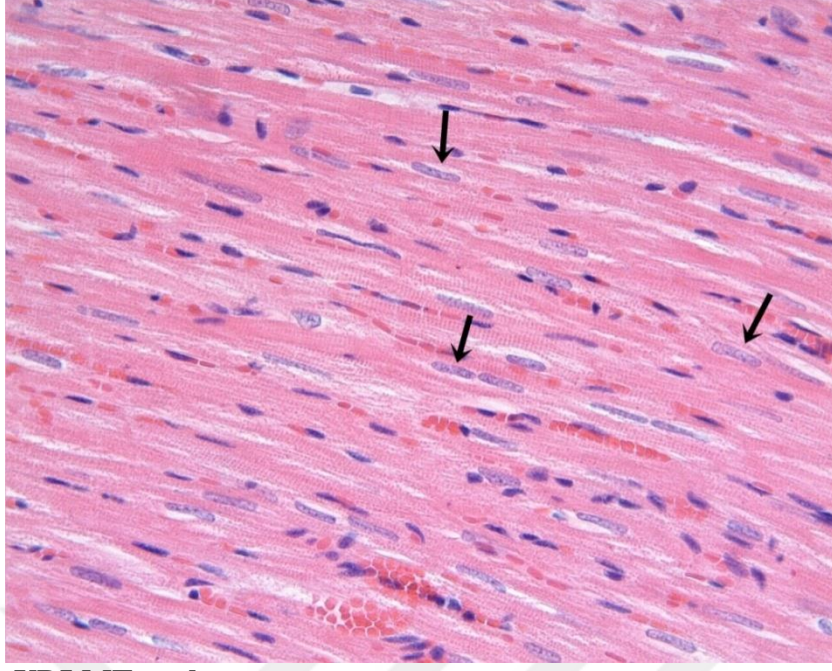




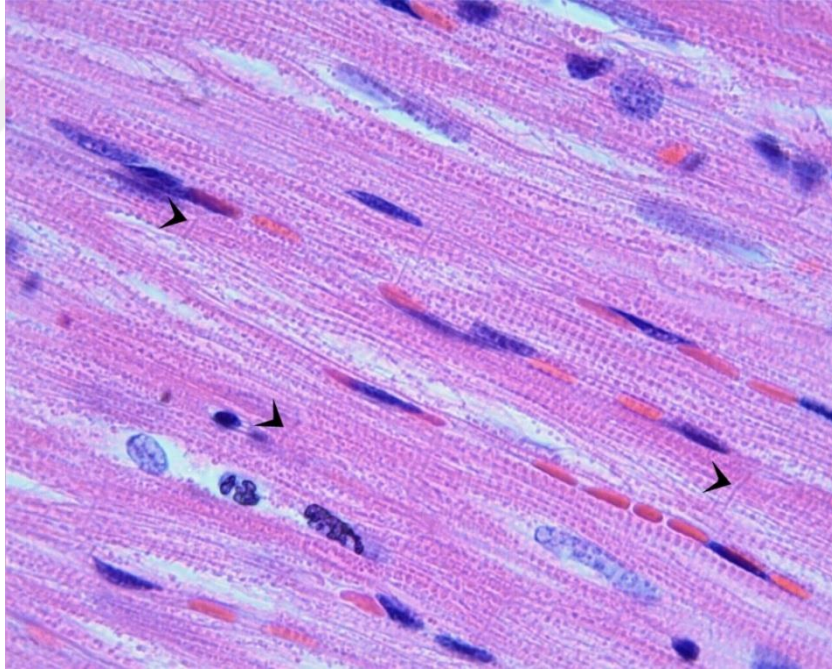
**Şekil 4.10. DDLMT grubu;** miyokardiyumun görünümünün kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. Oklar kardiyomiyosit nükleuslarına işaret ediyor. H-E; 40x.



**Şekil 4.11. DDLMT grubu;** interkalat disklerin (ok başları) görünümü. H-E; 100x.



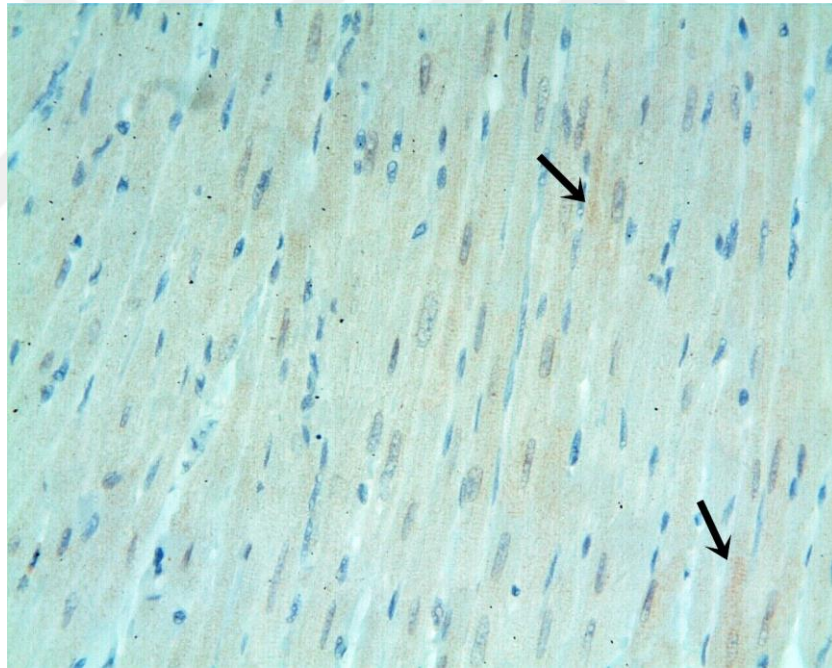
**Şekil 4.12. YDLMT grubu;** miyokardiyumun DDLMT ile benzer görünümde olduğu izlenmekte. Oklar kardiyomiyosit nükleuslarına işaret ediyor. H-E; 40x.



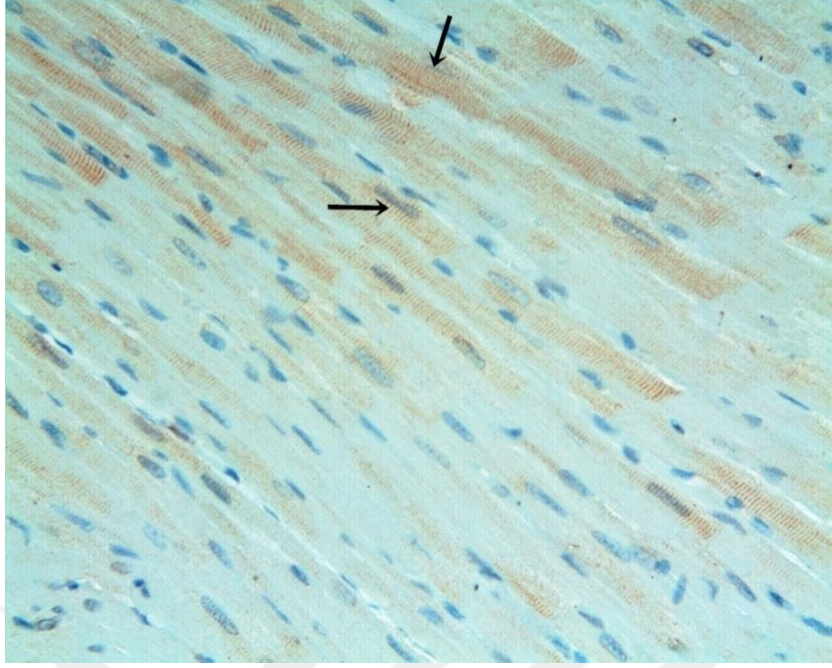
**Şekil 4.13. YDLMT grubu;** interkalat disklerin (ok başları) görünümü. H-E; 100x.

#### 4.2.1.2. Kaspaz-3

Kardiyomiyosit sitoplazmasında izlenen kaspaz-3 immünreaktivitesinin (Şekil 4.14-18) kontrol grubunda hafif düzeyde olduğu gözlemlendi. VPA uygulamasının kardiyomiyositlerde kaspaz-3 immünreaktivitesini artırdığı ve bu artışın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Diğer yandan, YDVPA grubunda izlenen immünreaktivite şiddetinin, DDVPA grubuna göre, istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). LMT uygulamalarına bağlı olarak da kardiyomiyositlerdeki kaspaz-3 immünreaktivite şiddetinde, kontrol grubuna göre, belirgin bir artış gözlemlendi ( $p<0.001$ ). YDLMT grubunda izlenen immünreaktivite şiddetinin DDLMT grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti tablo 4.6 ve şekil 4.19’da verildi.



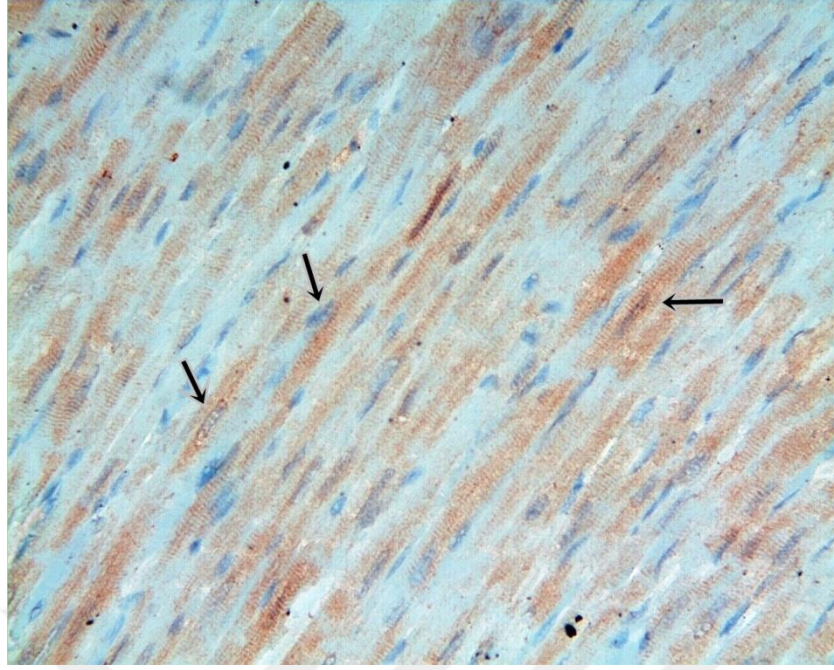
**Şekil 4.14. Kontrol grubu;** kardiyomiyositlerin sitoplazmasında kavrengimsi izlenen kaspaz-3 immünreaktivitesi (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



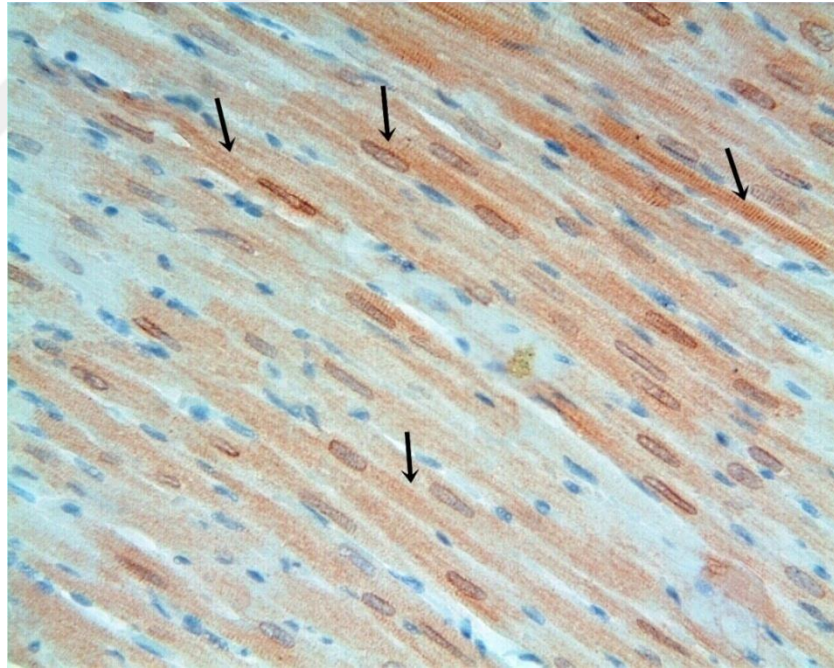
**Şekil 4.15. DDVPA grubu;** kontrol grubuna göre artmış kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.16. YDVPA grubu;** kaspaz-3 immünreaktivitesinin, DDVPA grubuna göre belirgin şekilde arttığı dikkati çekmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.17. DDLMT grubu;** kaspaz-3 immünreaktivitesinde, kontrol ve DDVPA gruplarına göre belirgin bir artış izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.18. YDLMT grubu;** kaspaz-3 immünreaktivitesinin, kontrol ve YDVPA gruplarına göre belirgin olarak arttığı izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.

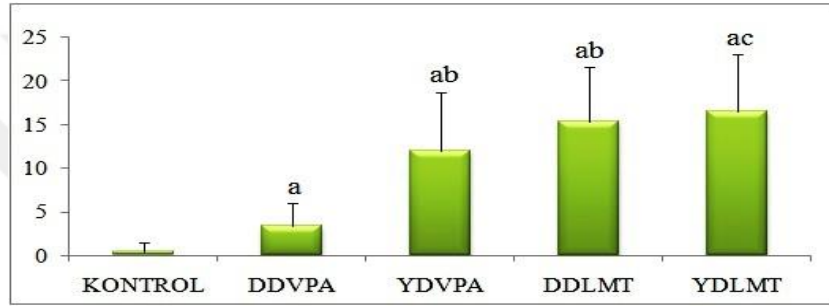
**Tablo 4. 6. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti (AO±SS).**

Gruplar	Kaspaz-3 immünreaktivitesi (%)
Kontrol	0.40±1.07
DDVPA	3.43±2.53 <sup>a</sup>
YDVPA	10.15±9.06 <sup>a, b</sup>
DDLMT	12.75±7.19 <sup>a, b</sup>
YDLMT	16.83±9.58 <sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

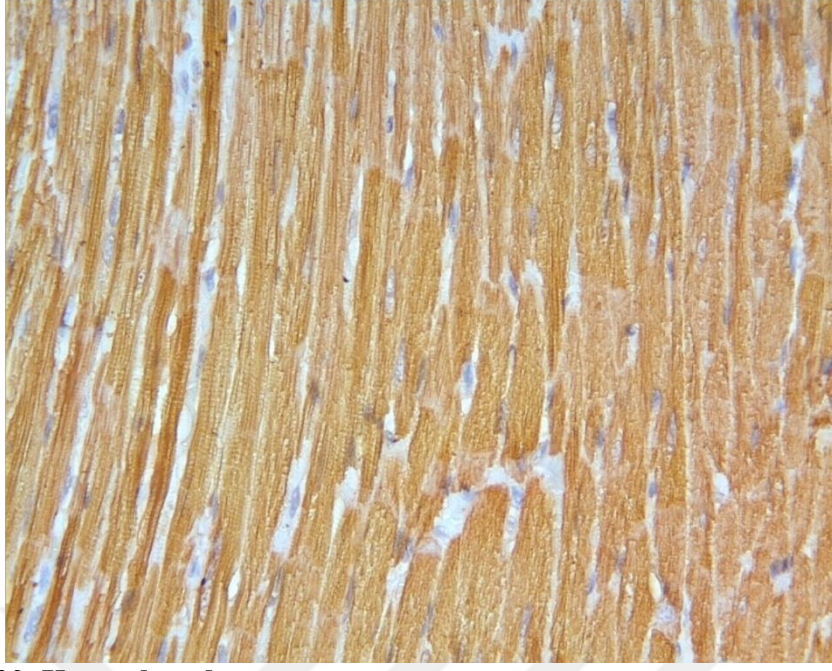
<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0.007).



**Şekil 4.19. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0.007).

#### 4.2.1.3. Troponin-T

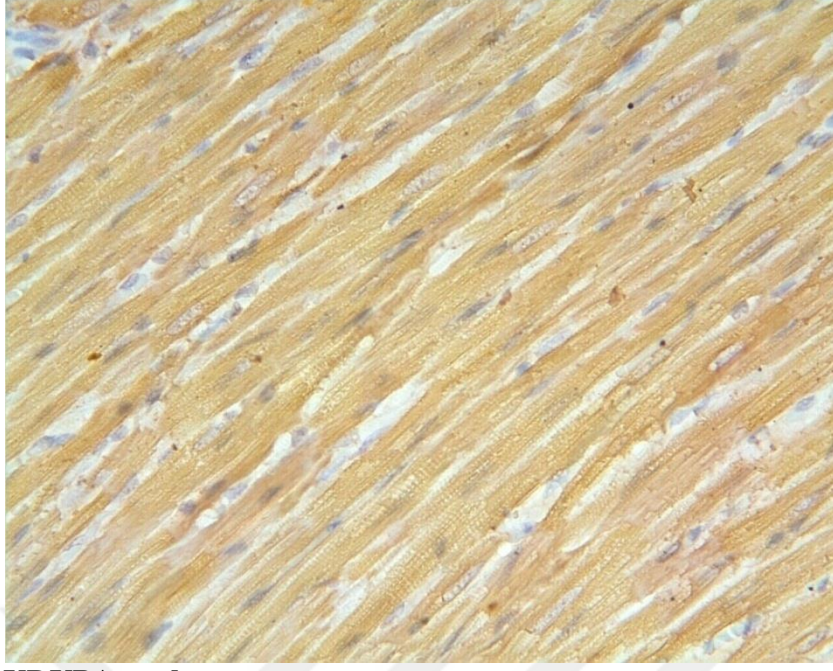
Troponin-T immünreaktivitesi, kardiyomiyosit sitoplazmasında izlendi (Şekil 4.20-24). Gruplar arasında en yüksek immünreaktivite şiddeti, kontrol grubunda tespit edildi. VPA uygulamasına bağlı olarak immünreaktivite şiddetinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (p<0.05). Bununla birlikte, VPA gruplarında izlenen immünreaktivite şiddetindeki azalma, doz bağımlı olmayıp, DDVPA ve YDVPA gruplarında benzer bulundu (p>0.05). Diğer yandan, DDLMT ve YDLMT gruplarında ise troponin-T immünreaktivite şiddetinin kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi (p>0.05). Grupların troponin-T immünreaktivite şiddeti tablo 4.7 ve şekil 4.25'te verildi.



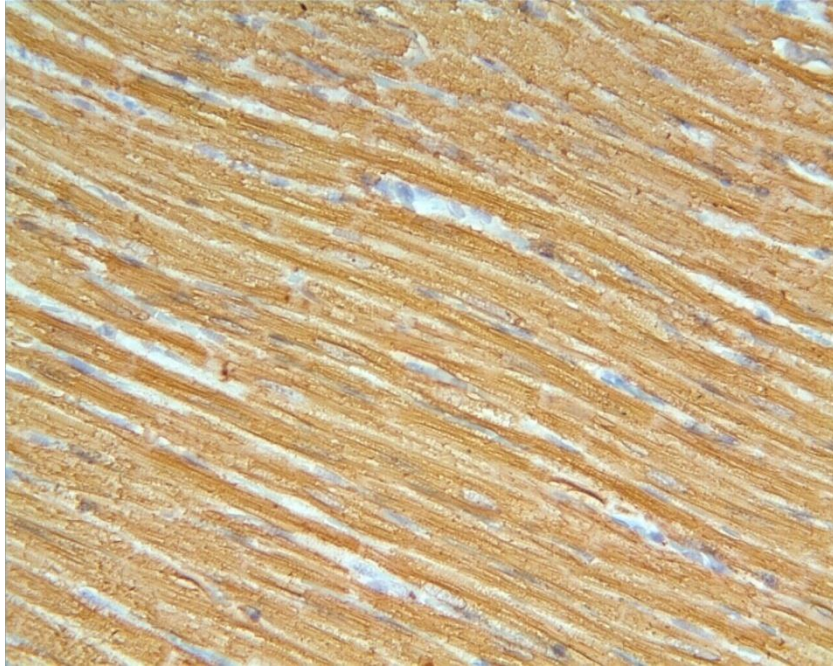
**Şekil 4.20. Kontrol grubu;** troponin-T immünreaktivitesine bağlı olarak kardiyomiyositlerin sitoplazmasının kahverengimsi boyandığı izlenmekte. Troponin-T immün boyama; 40x.



**Şekil 4.21. DDVPA grubu;** troponin-T immünreaktivitesinin, kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı dikkati çekmekte. Troponin-T immün boyama; 40x.



**Şekil 4.22. YDVPA grubu;** DDVPA grubuna benzer şekilde, azalmış troponin-T immünreaktivitesi izlenmekte. Troponin-T immün boyama; 40x.



**Şekil 4.23. DDLMT grubu;** troponin-T immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. Troponin-T immün boyama; 40x.





**Şekil 4.24. YDLMT grubu;** troponin-T immünreaktivitesinin DDLMT grubuna benzer olduğu izlenmekte. Troponin-T immün boyama; 40x.

**Tablo 4. 7. Grupların troponin-T immünreaktivite şiddeti (AO±SS).**

Gruplar	Troponin-T immünreaktivitesi (%)
Kontrol	30.40±10.77
DDVPA	23.67±11.60 <sup>a</sup>
YDVPA	24.32±10.77 <sup>a</sup>
DDLMT	28.44±11.16
YDLMT	29.04±10.93

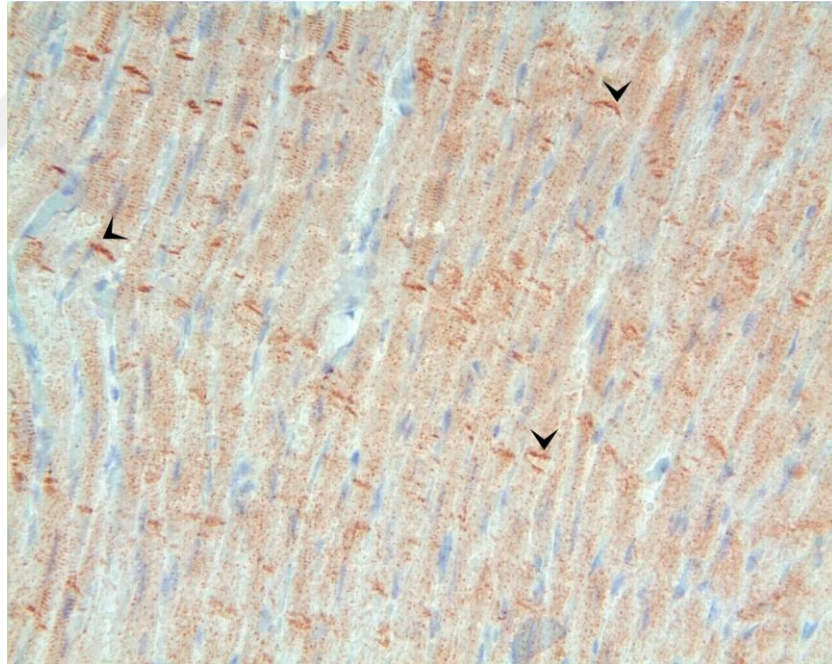
<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.05).



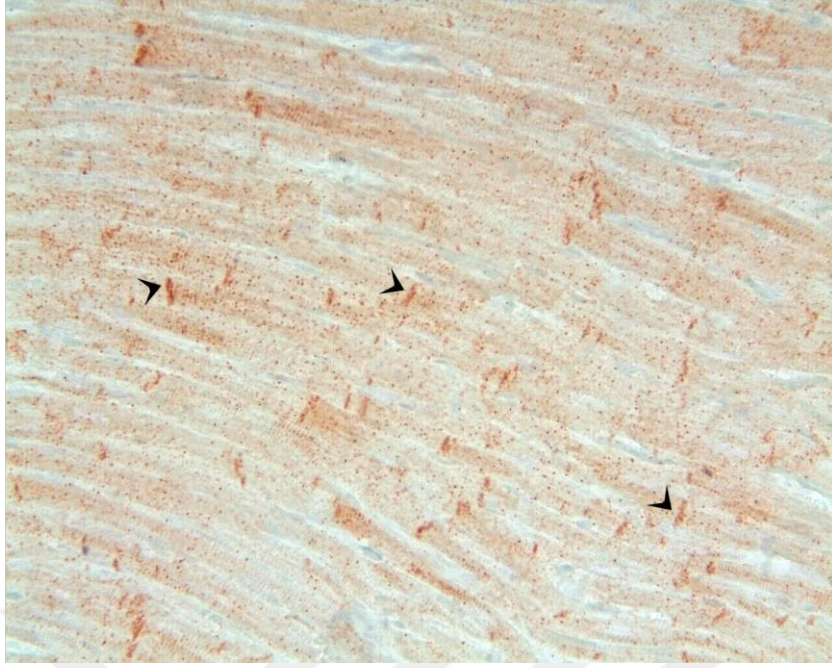
**Şekil 4.25. Grupların troponin-T immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.05).

#### 4.2.1.4. Desmin

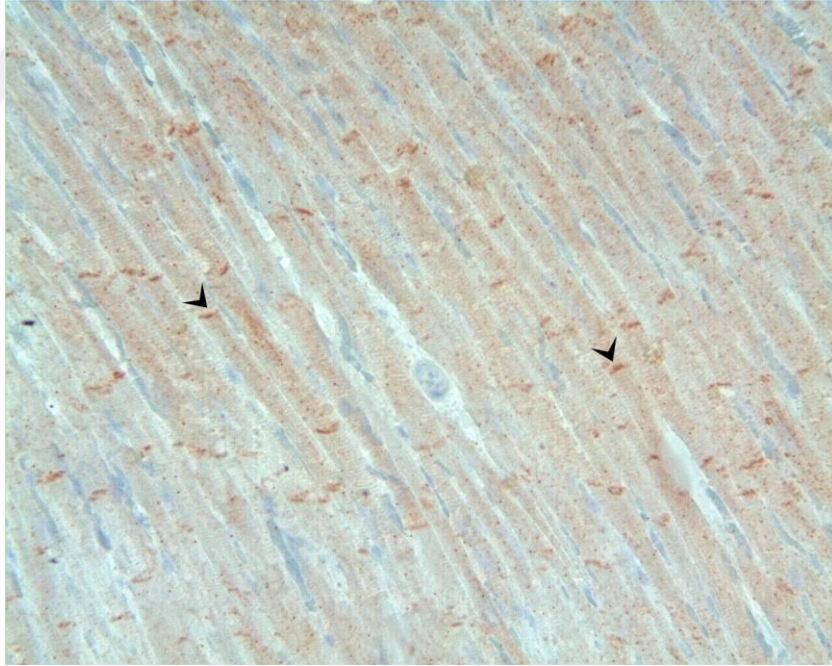
Uzun eksenlerine paralel düzlemde incelenen kardiyomiyositlerde, desmin immünreaktivitesi, enine çizgilenmelerde ve interkalat disklerde belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 4.26-30). Gruplar arasında en yüksek desmin immünreaktivite şiddeti, kontrol grubunda tespit edildi. DDVPA grubunda, immünreaktivite şiddetinde azalma gözlenmekle birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Diğer yandan, YDVPA grubunda, desmin immünreaktivitesinde belirgin bir azalma olduğu ve bu azalmanın hem kontrol hem de DDVPA grubuna göre anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). En düşük immünreaktivite şiddeti, LMT uygulanan gruplarda izlendi. DDLMT ve YDLMT gruplarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, desmin immünreaktivitesindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0.001$ ); bununla birlikte bu iki grubun benzer immünreaktivite şiddetine sahip olduğu saptandı ( $p>0.05$ ). Grupların desmin immünreaktivite şiddeti tablo 4.8 ve şekil 4.31’da verildi.



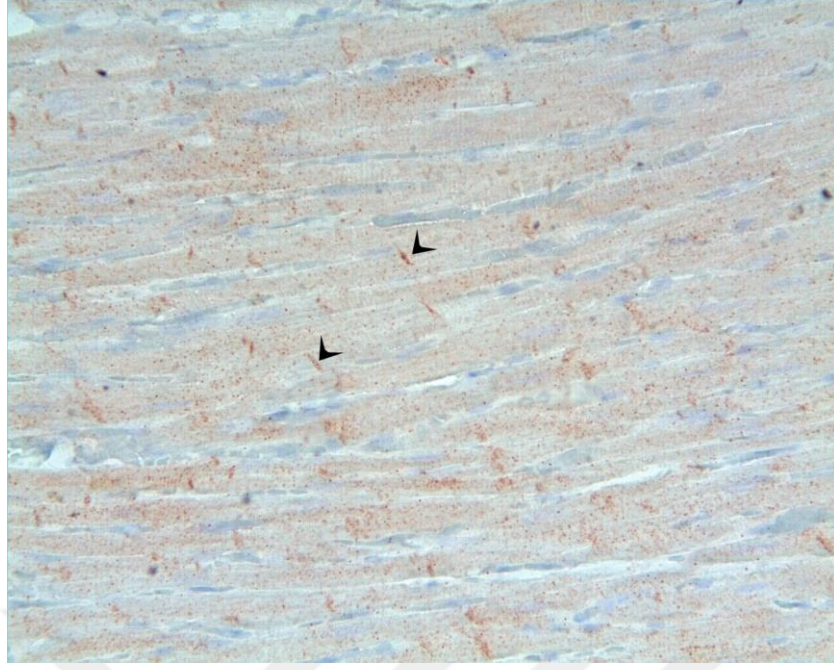
**Şekil 4.26. Kontrol grubu;** kardiyomiyositlerin uzun eksenine paralel düzlemde Z disklerinde ve interkalat disklerde kahverengimsi olarak izlenen desmin immünreaktivitesi. Ok başları interkalat disklerdeki desmin immünreaktivitesine işaret ediyor. Desmin immünboya; 40x.



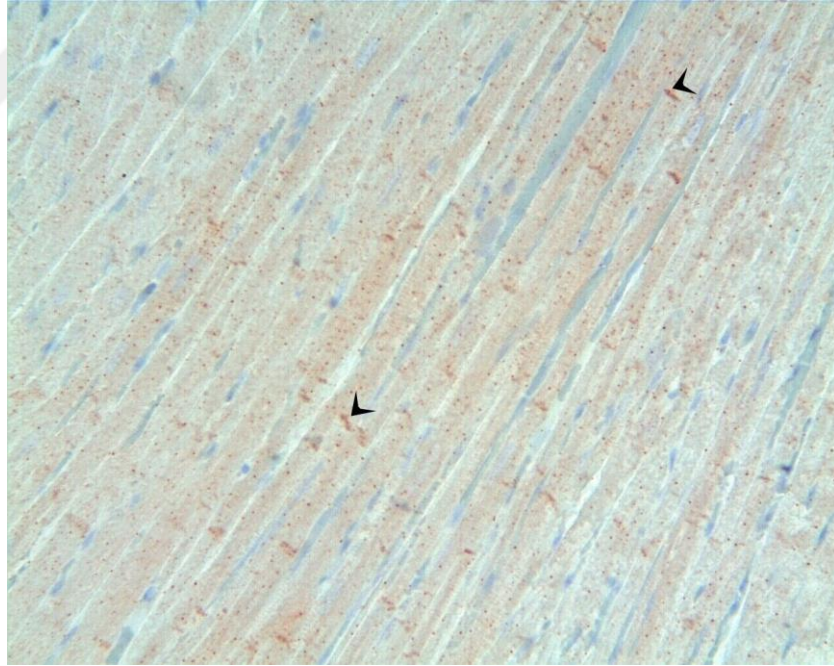
**Şekil 4.27. DDVPA grubu;** desmin immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. Ok başları interkalat disklerdeki desmin immünreaktivitesine işaret ediyor. Desmin immünboyama; 40x.



**Şekil 4.28. YDVPA grubu;** desmin immünreaktivitesinin, kontrol ve DDVPA grubuna göre belirgin şekilde azaldığı dikkat çekmekte. Ok başları interkalat disklerdeki desmin immünreaktivitesine işaret ediyor. Desmin immünboyama; 40x.



**Şekil 4.29. DDLMT grubu;** desmin immünreaktivitesinin, kontrol ve DDVPA gruplarına göre belirgin olarak azaldığı dikkat çekmekte. Ok başları interkalat disklerdeki desmin immünreaktivitesine işaret ediyor. Desmin immünboyama; 40x.



**Şekil 4.30. YDLMT grubu;** desmin immünreaktivitesinin, kontrol ve YDVPA gruplarına göre belirgin şekilde azaldığı dikkati çekmekte. Ok başları interkalat disklerdeki desmin immünreaktivitesine işaret ediyor. Desmin immünboyama; 40x.

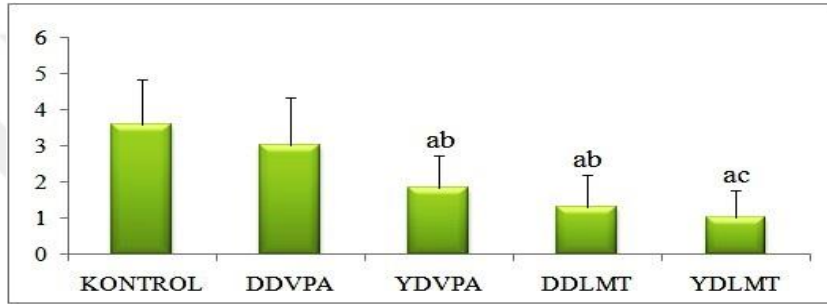
**Tablo 4. 8. Grupların desmin immünreaktivite şiddeti (AO±SS).**

Gruplar	Desmin immünreaktivitesi (%)
Kontrol	3.59±1.27
DDVPA	3.04±1.31
YDVPA	1.84±0.92 <sup>a, b</sup>
DDLMT	1.33±0.87 <sup>a, b</sup>
YDLMT	1.03±0.76 <sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).

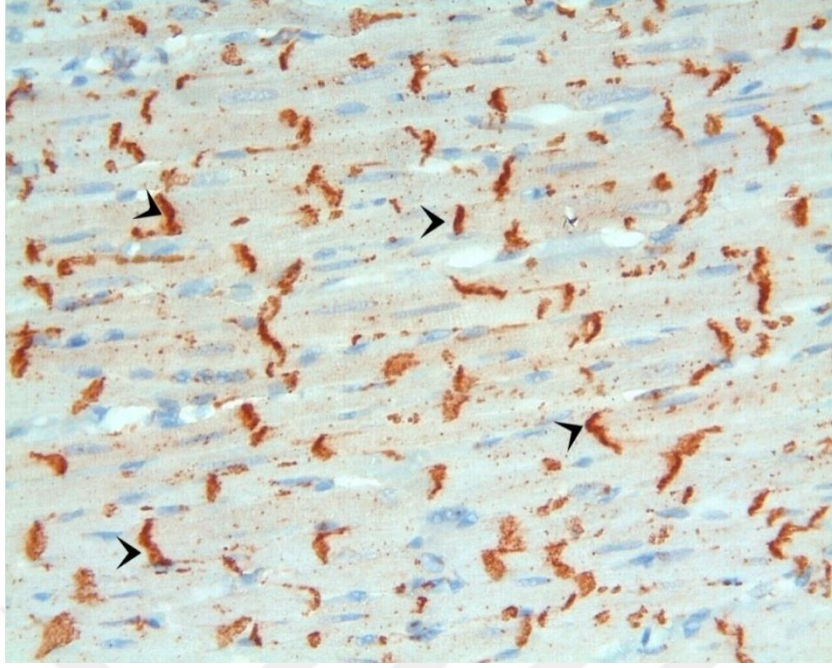
<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).



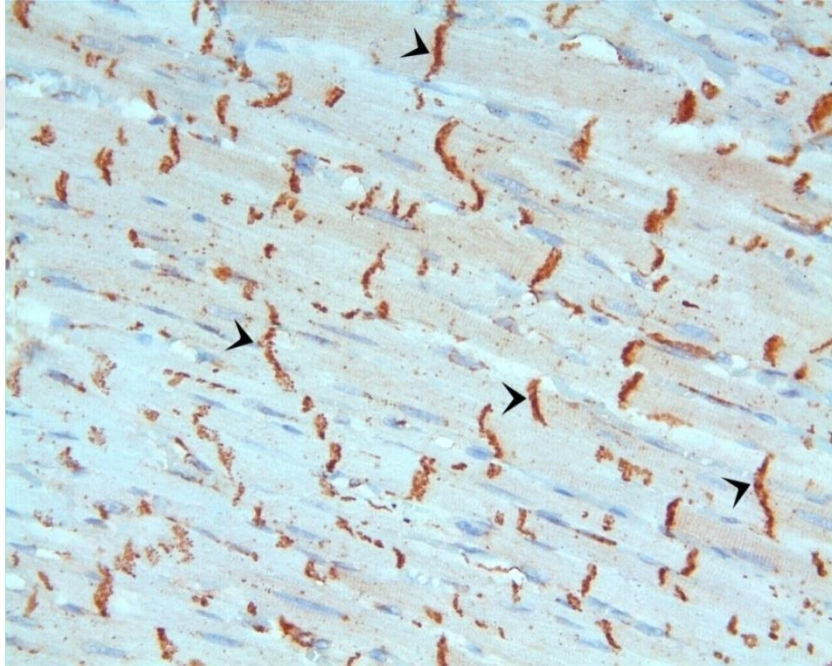
**Şekil 4.31. Grupların desmin immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.05). <sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001). <sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).

#### 4.2.1.5. Konneksin-43

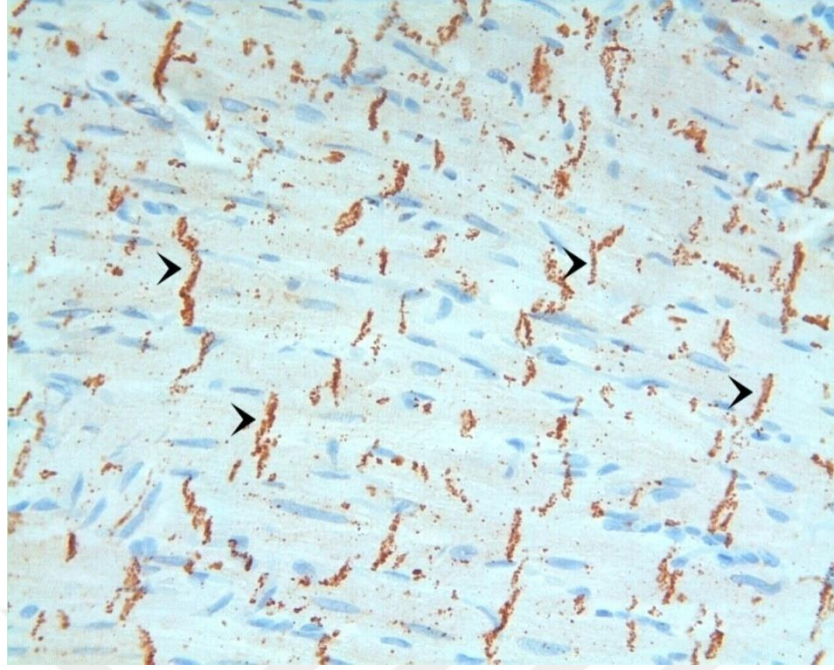
Kardiyomiyositlerin uzun eksenine paralel olan düzlemde, başlıca interkalat disklerde izlenen konneksin-43 immünreaktivitesinin (Şekil 4.32-36), DDVPA ve YDVPA gruplarında azaldığı ve bu azalmanın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.001). Öte yandan, konneksin-43 immünreaktivite şiddeti DDVPA ve YDVPA gruplarında benzer olup (p>0.05), bu gruplarda izlenen immünreaktivite şiddetindeki azalmanın doz bağımlı olmadığı tespit edildi. DDLMT ve YDLMT gruplarında ise konneksin-43 immünreaktivite şiddetinin kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi (p>0.05). Grupların konneksin-43 immünreaktivite yüzdeleri tablo 4.9 ve şekil 4.37’de verildi.



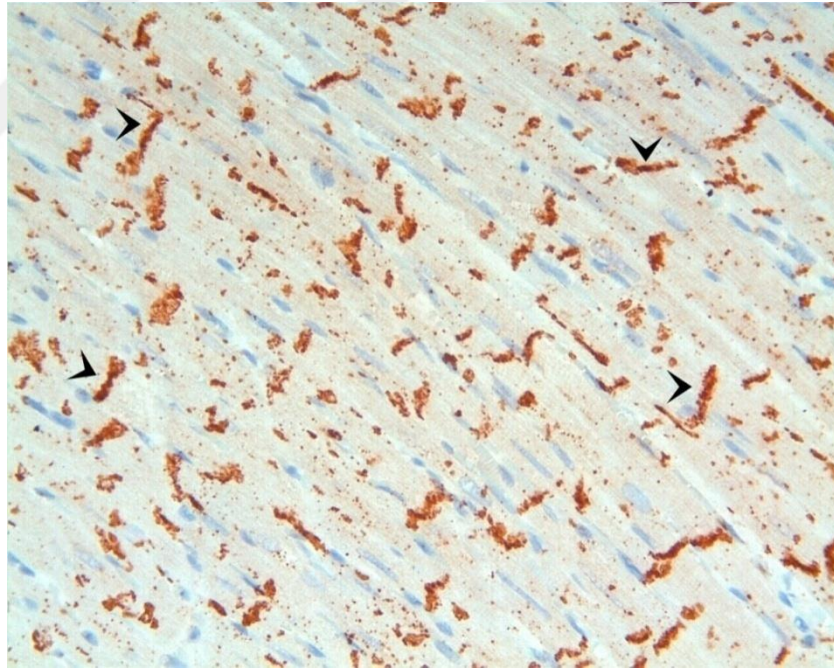
**Şekil 4.32. Kontrol grubu;** interkalat disklerde kahverengimsi olarak izlenen konneksin-43 immünreaktivitesi (ok başları). Konneksin-43 immün boyama; 40x.



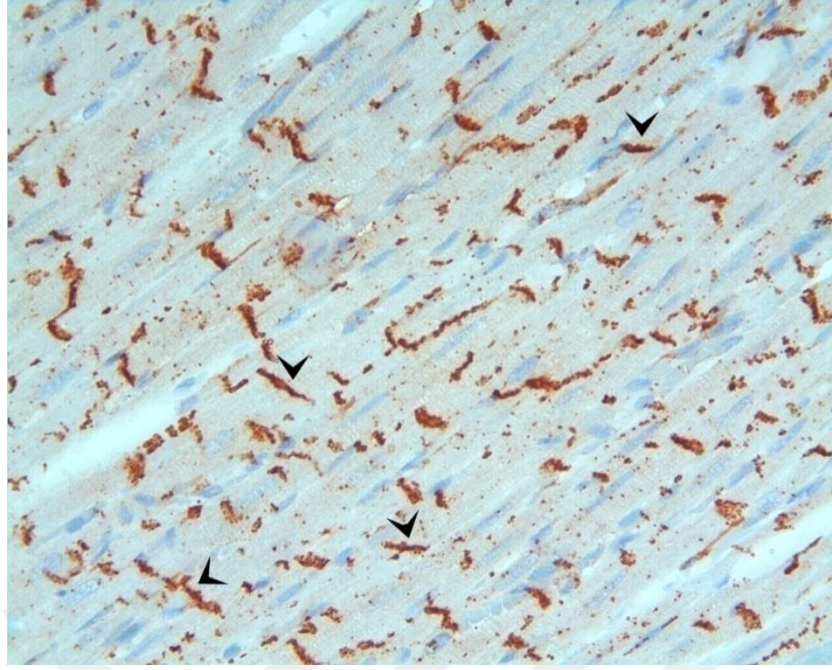
**Şekil 4.33. DDVPA grubu;** konneksin-43 immünreaktivitesinin, kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığı dikkati çekmekte (ok başları). Konneksin-43 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.34. YDVPA grubu;** DDVPA grubuna benzer şekilde, azalmış konneksin-43 immünreaktivitesi izlenmekte (ok başları). Konneksin-43 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.35. DDLMT grubu;** konneksin-43 immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte (ok başları). Konneksin-43 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.36. YDLMT grubu;** konneksin-43 immünreaktivitesinin DDLMT grubuna benzer olduğu izlenmekte (ok başları). Konneksin-43 immün boyama; 40x.

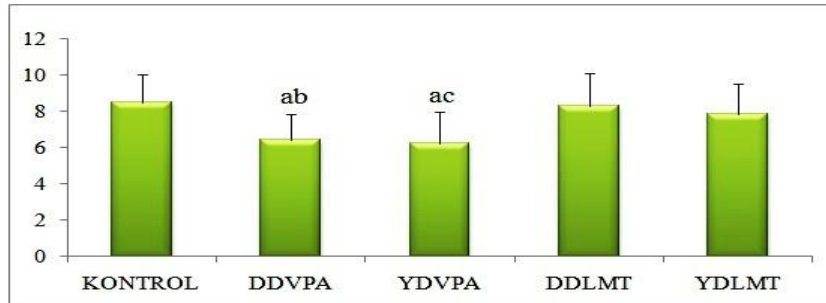
**Tablo 4. 9. Grupların konneksin-43 immünreaktivite şiddeti (AO±SS).**

Gruplar	Konneksin-43 immünreaktivitesi (%)
Kontrol	8.48±1.58
DDVPA	6.40±1.45 <sup>a, b</sup>
YDVPA	6.21±1.79 <sup>a, c</sup>
DDLMT	8.33±1.80
YDLMT	7.83±1.71

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).

<sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).

<sup>c</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).



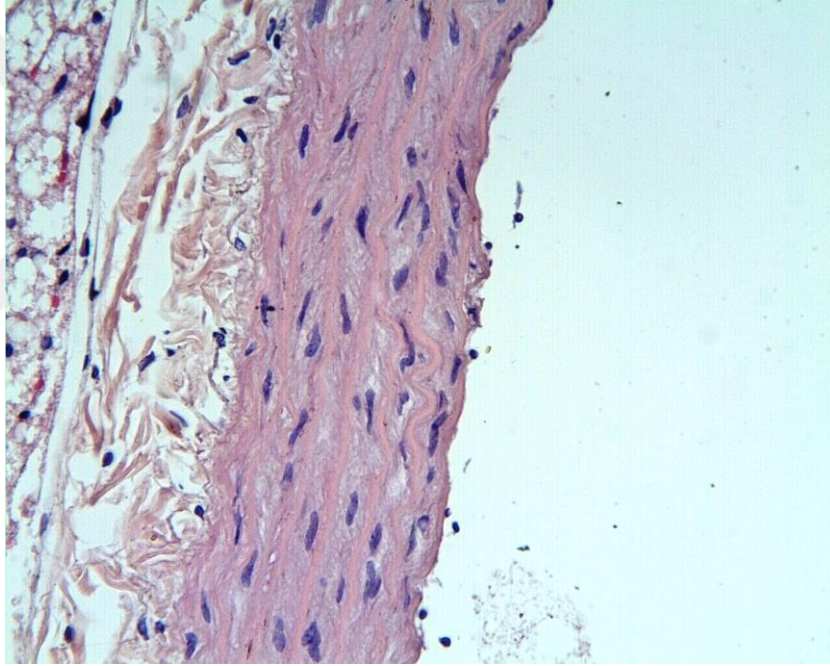
**Şekil 4.37. Grupların konneksin-43 immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001). <sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001). <sup>c</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış (p<0.001).



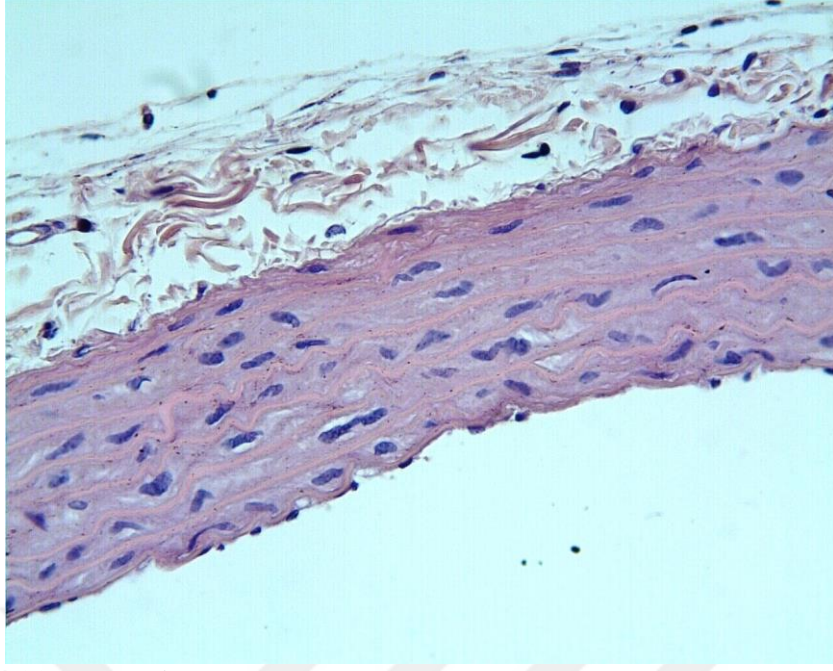
## 4.2.2. Damar

### 4.2.2.1. Damar Duvarının Genel Morfolojisi

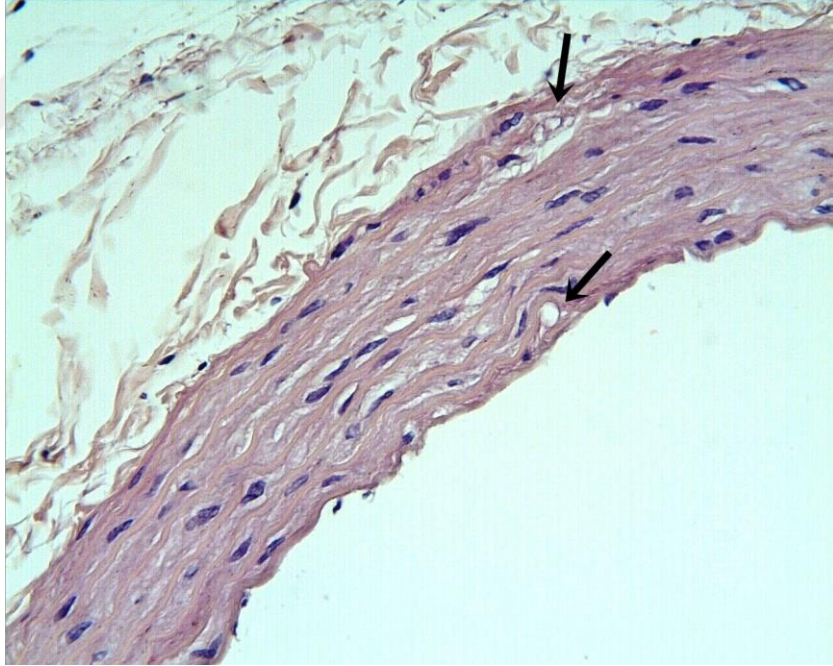
Kontrol grubuna ait kesitlerde, damar duvarı normal histolojik görünümde izlendi. Konsantrik yerleşimli elastik lameller arasında yer alan düz kas hücreleri, eozinofilik sitoplazmaları ve hafif heterokromatik nükleusları ile ayırt edildi. DDVPA ile DDLMT ve YDLMT gruplarında, damar duvarının kontrol grubuna benzer görünümde olduğu izlendi ( $p>0.05$ ). YDVPA grubunda ise tüm deney gruplarından farklı olarak, düz kas hücrelerinde dejeneratif değişiklikler dikkat çekti ( $p<0.001$ ) (Şekil 4.38 ve 4.42). Grupların histopatolojik değerlendirme sonuçları tablo 4.10'da verildi.



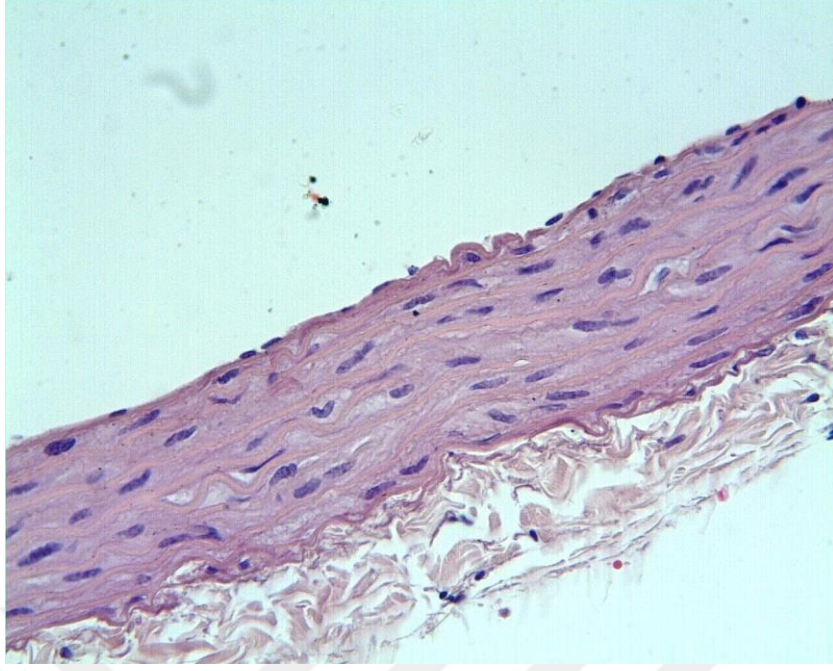
**Şekil 4.38. Kontrol grubu;** damar duvarının genel görünümü. H-E; 40x.



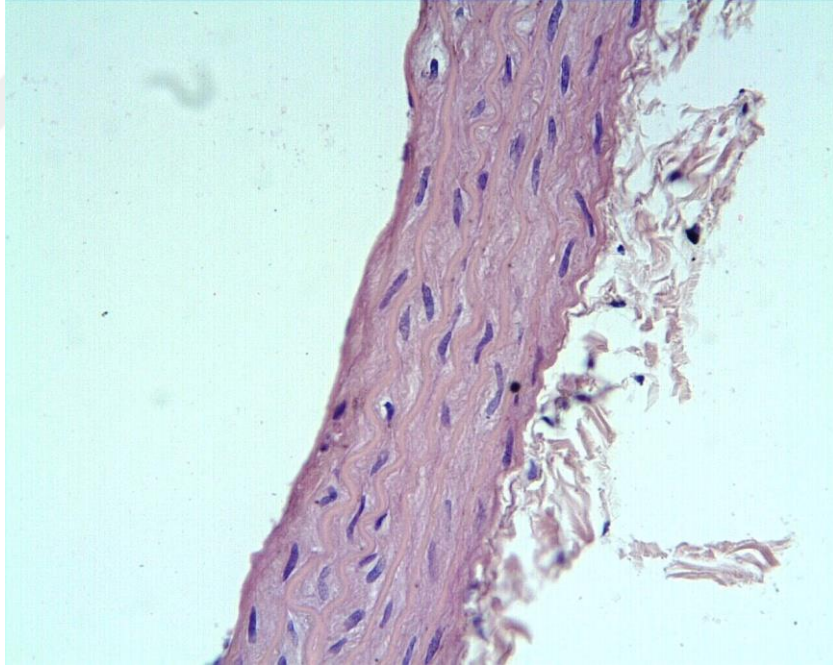
**Şekil 4.39. DDVPA grubu;** damar duvarının kontrol grubuna benzer görünümde olduğu izlenmekte. H-E; 40x.



**Şekil 4.40. YDVPA grubu;** düz kas hücrelerinde belirgin dejeneratif değişiklikler dikkati çekmekte. H-E; 40x.



**Şekil 4.41. DDLMT grubu;** damar duvarının kontrol grubuna benzer görünümde olduğu izlenmekte. H-E; 40x.



**Şekil 4.42. YDLMT grubu;** damar duvarının görünümünün DDLMT grubuna benzer olduğu izlenmekte. H-E; 40x.

**Tablo 4. 10. Damar duvarının histopatolojik değerlendirme sonuçları (Med (Min-Mak)).**

Gruplar	Vasküler kas hücresi dejenerasyonu
Kontrol	0.0 (0.0-1.0)
DDVPA	0.0 (0.0-1.0)
YDVPA	0.0 (0.0-2.0) <sup>a, b, c</sup>
DDLMT	0.0 (0.0-1.0)
YDLMT	0.0 (0.0-1.0)

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.001$ ).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.001$ ).

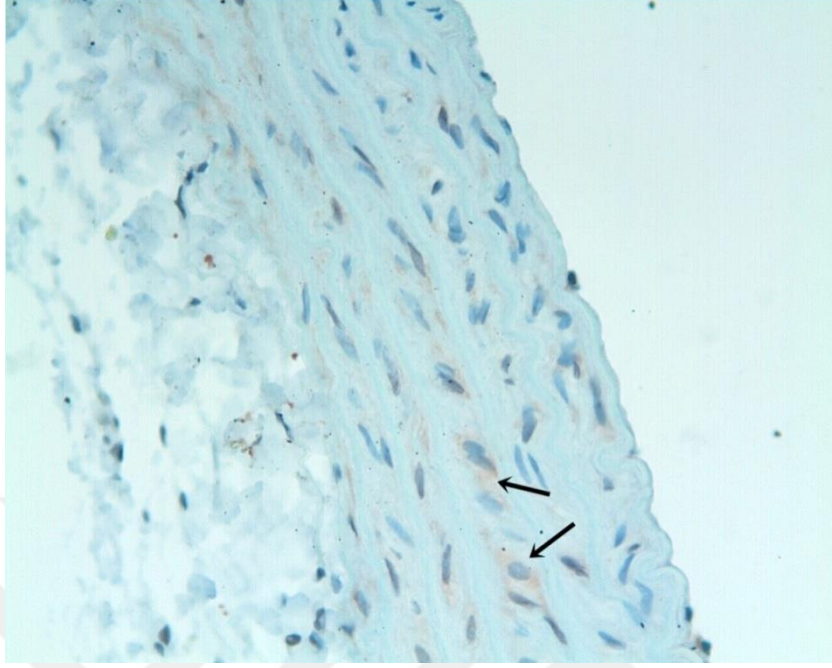
<sup>c</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.001$ ).

#### 4.2.2.2. Kaspaz-3

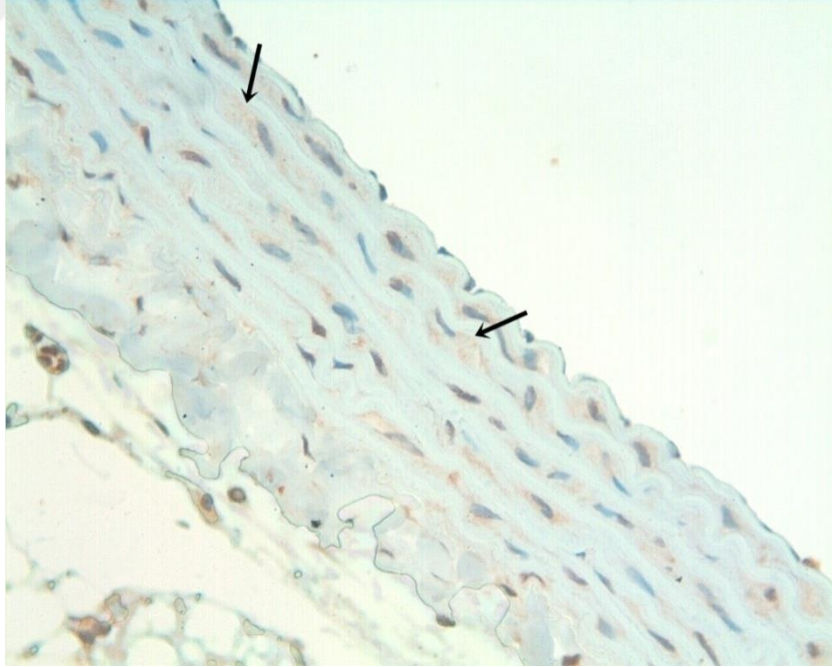
Damar düz kas hücrelerinde izlenen kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti (Şekil 4.43-47), DDVPA, YDVPA, DDLMT gruplarında, kontrol grubuna benzer bulunurken ( $p>0.05$ ); YDLMT grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). YDLMT grubunda izlenen kaspaz-3 immünreaktivite şiddetinin, DDLMT grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti tablo 4.11 ve şekil 4.48’de verildi.



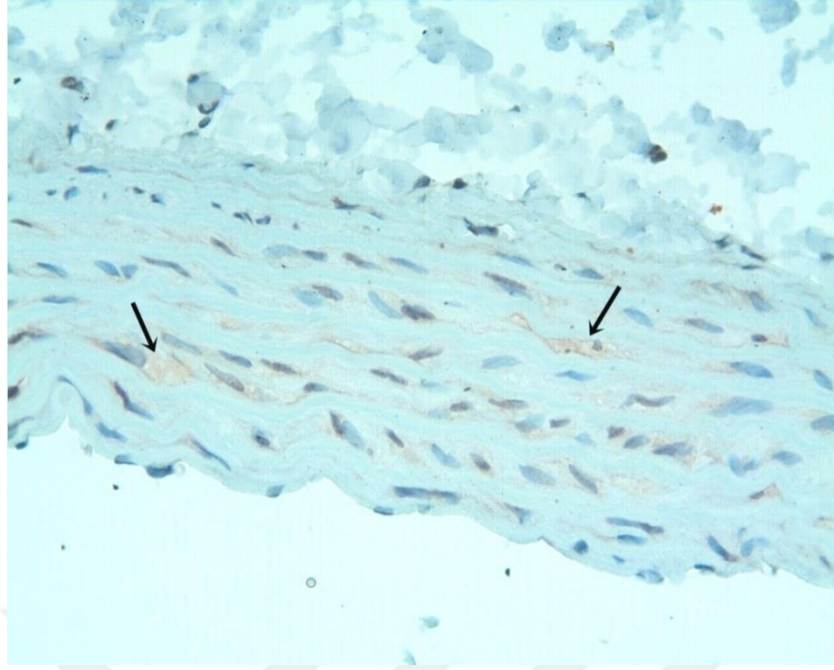
**Şekil 4.43. Kontrol grubu;** vasküler kas hücrelerinin sitoplazmasında kahverengimsi olarak izlenen kaspaz-3 immünreaktivitesi (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



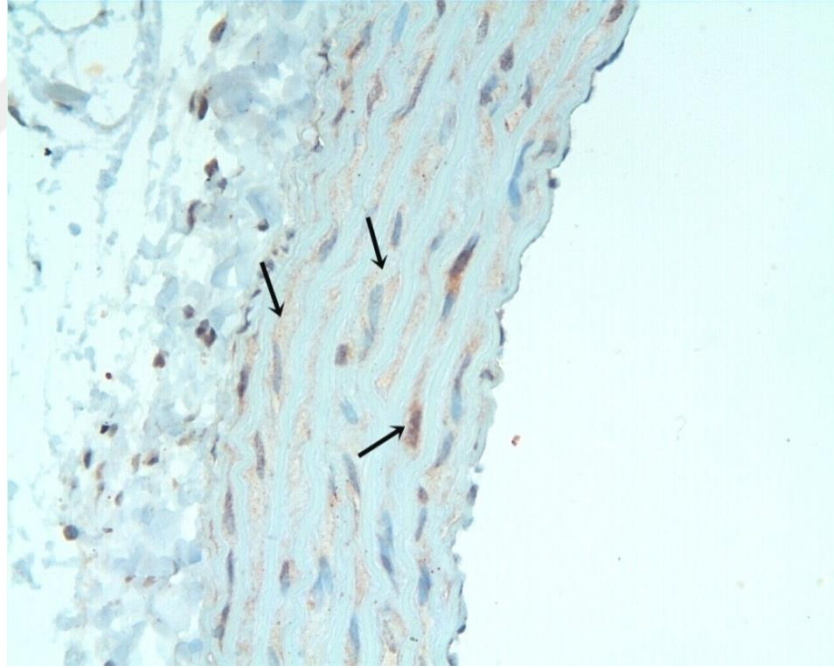
**Şekil 4.44. DDVPA grubu;** kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.45. YDVPA grubu;** kaspaz-3 immünreaktivitesinin DDVPA grubuna benzer olduğu izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.46. DDLMT grubu;** kontrol grubuna benzer kaspaz-3 immünreaktivitesi izlenmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.



**Şekil 4.47. YDLMT grubu;** artmış kaspaz-3 immünreaktivitesi dikkati çekmekte (oklar). Kaspaz-3 immün boyama; 40x.

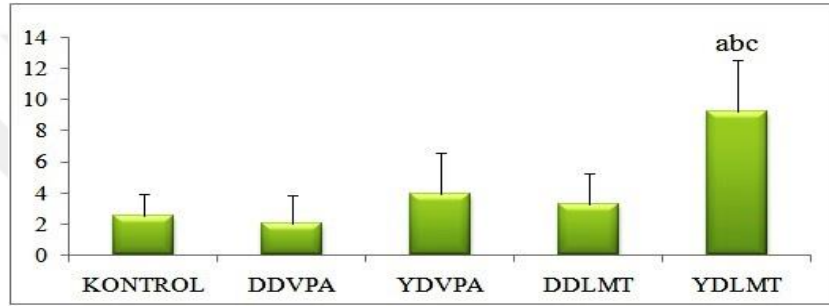
**Tablo 4. 11. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti (AO±SS).**

Gruplar	Kaspaz-3 immünreaktivitesi (%)
Kontrol	2.53±1.37
DDVPA	2.07±1.78
YDVPA	3.93±2.65
DDLMT	3.29±2.01
YDLMT	9.27±3.27 <sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

<sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

<sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).



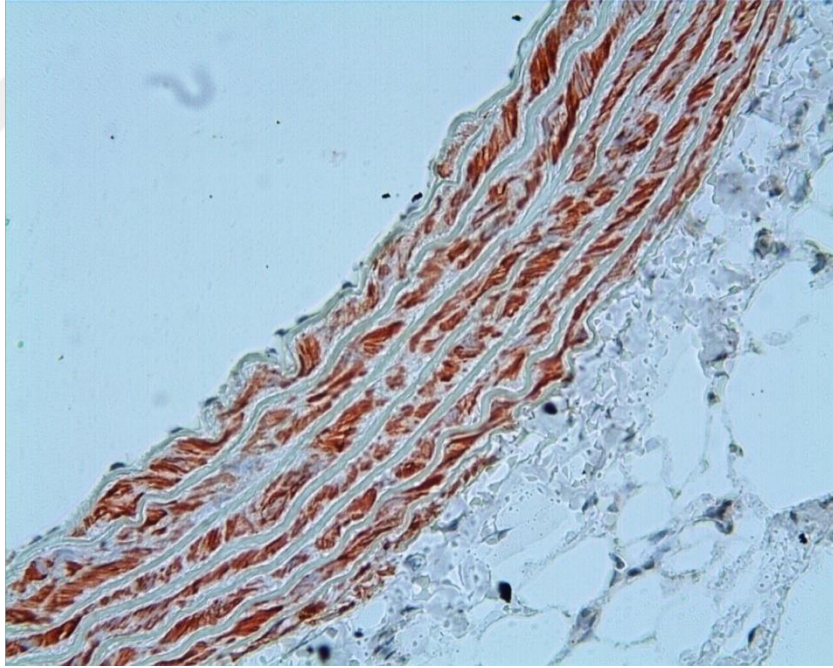
**Şekil 4.48. Grupların kaspaz-3 immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>b</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>c</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

#### 4.2.2.3. $\alpha$ -SMA

Damar düz kas hücrelerinde izlenen  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi (Şekil 4.49-53), DDVPA grubunda, kontrol grubuna benzer bulunurken (p>0.05); YDVPA grubunda, hem kontrol grubu hem de DDVPA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001). Diğer yandan, DDLMT ve YDLMT gruplarında izlenen  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesinin, kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi (p>0.05). Grupların  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti tablo 4.12 ve şekil 4.54'te verildi.

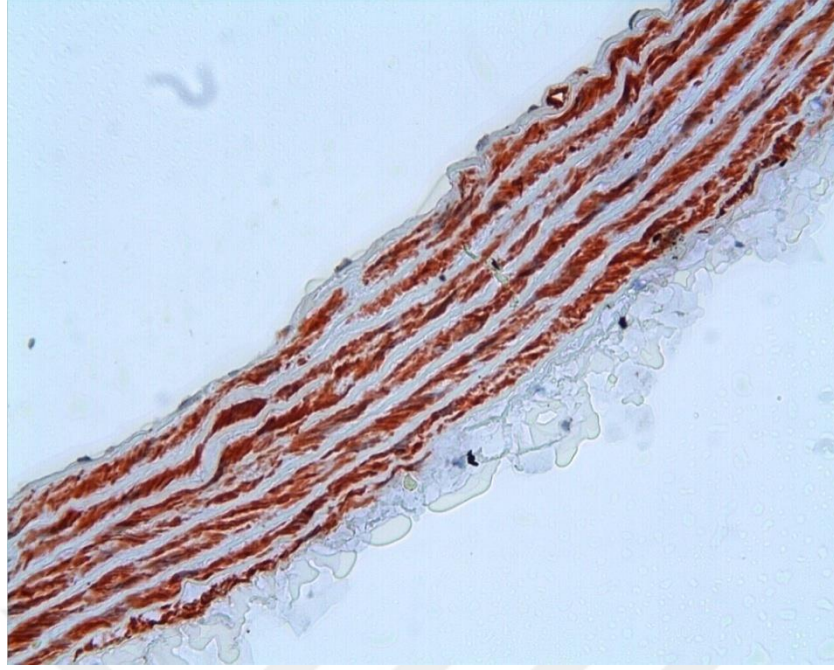


**Şekil 4.49. Kontrol grubu;** vasküler kas hücrelerinin sitoplazmasında kahverengimsi olarak izlenen  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi.  $\alpha$ -SMA immün boyama; 40x.

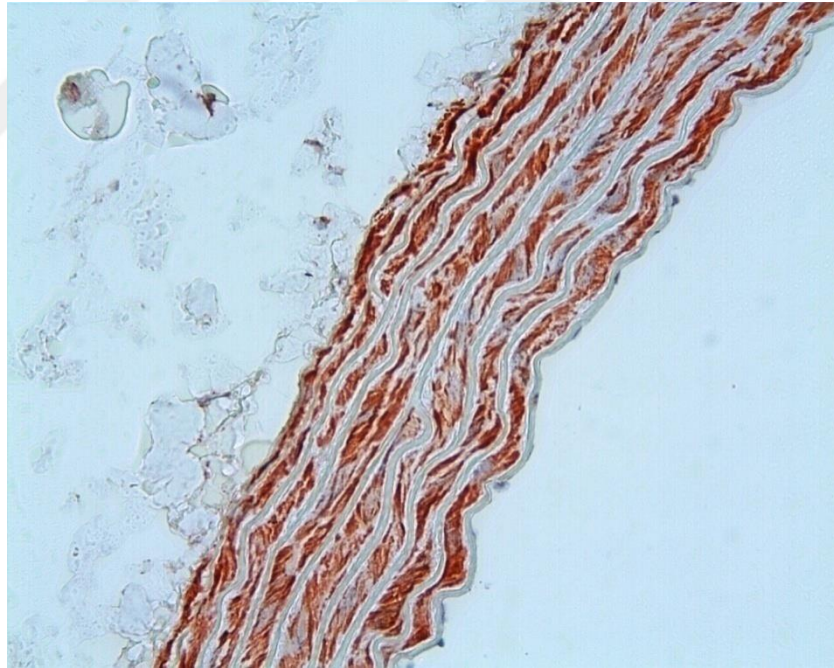


**Şekil 4.50. DDVPA grubu;**  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte.  $\alpha$ -SMA immün boyama; 40x.





**Şekil 4.51. YDVPA grubu;**  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesinde belirgin bir artış olduğu dikkati çekmekte.  $\alpha$ -SMA immün boyama; 40x.



**Şekil 4.52. DDLMT grubu;** kontrol grubuna benzer  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi izlenmekte.  $\alpha$ -SMA immün boyama; 40x.



**Şekil 4.53. YDLMT grubu;** DDLMT grubuna benzer  $\alpha$ -SMA immünreaktivitesi izlenmekte.  $\alpha$ -SMA immün boyama; 40x.

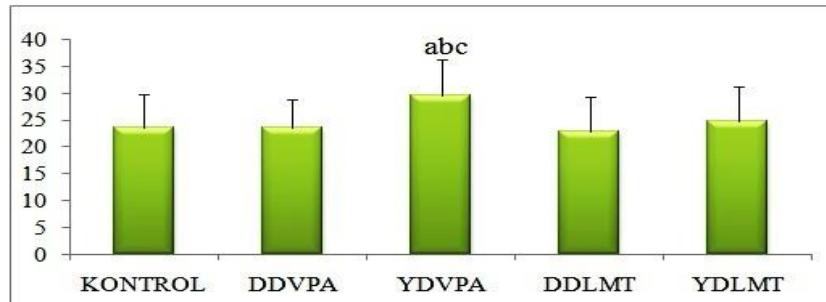
**Tablo 4. 12. Grupların  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti (AO $\pm$ SS).**

Gruplar	$\alpha$ -SMA immünreaktivitesi (%)
SF	23.55 $\pm$ 6.29
DDVPA	23.49 $\pm$ 5.27
YDVPA	29.59 $\pm$ 6.72 <sup>a, b, c</sup>
DDLMT	22.88 $\pm$ 6.35
YDLMT	24.81 $\pm$ 6.54

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

<sup>c</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).



**Şekil 4.54. Grupların  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti.** <sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001). <sup>c</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001).

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.3.1. MDA Seviyesi

Kalp dokusunda; DDVPA grubunda ölçülen MDA seviyesi kontrol grubuna benzer bulunurken ( $p>0.05$ ); YDVPA grubunda ölçülen MDA seviyesinin kontrol ve DDVPA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Benzer şekilde, DDLMT grubunda, MDA seviyesinin kontrol grubuna benzer olduğu ( $p>0.05$ ); YDLMT grubunda, MDA seviyesinin kontrol ve DDLMT gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Damar dokusunda, MDA seviyesinin tüm gruplarda istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edildi ( $p>0.05$ ). Grupların kalp ve damar dokusu MDA seviyeleri tablo 4.13'te verildi.

**Tablo 4. 13. Grupların MDA seviyeleri (Med (Min-Mak)).**

Gruplar	Kalp (nmol/mg)	Damar (nmol/mg)
Kontrol	1.44 (1.07-1.50)	5.61 (4.83-6.57)
DDVPA	1.58 (1.23-1.76)	5.18 (4.45-7.32)
YDVPA	2.36 (1.88-2.91) <sup>a, b</sup>	4.86 (4.77-5.78)
DDLMT	1.35 (1.13-1.83)	5.14 (4.51-8.12)
YDLMT	1.95 (1.48-2.33) <sup>a, c</sup>	5.57 (3.28-7.98)

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p=0.001$ ).

<sup>c</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p=0.019$ ).

#### 4.3.2. tGSH Seviyesi

Kalp dokusunda; DDVPA ve DDLMT gruplarında ölçülen tGSH seviyesinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ( $p<0.05$ ). Diğer yandan, YDVPA ve YDLMT gruplarında ölçülen tGSH seviyelerinin kontrol grubuna benzer olduğu saptandı. Ancak, YDVPA grubu tGSH seviyesinin DDVPA grubundan; YDLMT grubu tGSH seviyesinin DDLMT grubundan belirgin şekilde düşük olduğu dikkat çekti ( $p<0.05$ ).

Damar dokusunda; VPA uygulanan gruplarda ölçülen tGSH seviyesinin, kontrol grubuna göre hafif düzeyde arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). LMT uygulanan gruplarda ölçülen tGSH seviyesinin, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Diğer yandan, YDLMT grubunda ölçülen tGSH seviyesinin DDLMT grubuna göre hafif düzeyde yüksek olduğu, ancak gruplar arasında istatistiksel bir farkın olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ). Grupların kalp ve damar dokusu tGSH seviyeleri tablo 4.14'te verildi.

**Tablo 4. 14. Grupların tGSH seviyesi (Med (Min-Mak)).**

Gruplar	Kalp (nmol/mg)	Damar (nmol/mg)
Kontrol	14.12 (12.42-18.09)	4.98 (3.36-6.04)
DDVPA	17.40 (15.06-22.74) <sup>a</sup>	4.54 (3.26-11.77)
YDVPA	12.47 (11.07-18.58) <sup>b</sup>	5.65 (4.02-7.92)
DDLMT	18.51 (17.61-24.52) <sup>a</sup>	7.22 (4.51-12.97) <sup>a</sup>
YDLMT	15.49 (14.06-17.34) <sup>c, d</sup>	8.93 (4.91-10.74) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup>DDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış ( $p=0.015$ ).

<sup>c</sup>DDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalış ( $p=0.002$ ).

<sup>d</sup>YDVPA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p=0.046$ ).

### 4.3.3. Troponin Seviyesi

Serum troponin seviyesinin DDVPA ve YDVPA gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ( $p=0.003$ ). Ancak, troponin seviyesindeki bu yükselmenin doz bağımlı olmayıp, DDVPA ve YDVPA gruplarında benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Diğer yandan, DDLMT ve YDLMT gruplarında ölçülen troponin seviyesinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptandı ( $p>0.05$ ). Grupların kalp ve damar dokusuna ait serum troponin seviyeleri tablo 4.15'te verildi.

**Tablo 4. 15. Grupların serum troponin seviyeleri (Med (Min-Mak)).**

Gruplar	Serum troponin seviyesi (ng/mL)
Kontrol	0.018 (0.015-0.019)
DDVPA	0.022 (0.020-0.025) <sup>a</sup>
YDVPA	0.024 (0.020-0.025) <sup>a, b</sup>
DDLMT	0.021 (0.017-0.022)
YDLMT	0.017 (0.014-0.021)

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p=0.003$ ).

<sup>b</sup>YDLMT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış ( $p=0.003$ ).

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, spontan nöbetlerle karakterize, en yaygın kronik nörolojik bozukluklardan biridir (113). Bazı epilepsi olguları hemen çözümlenebilir olsa da (2), epileptik hastaların çoğunda tekrarlayan nöbetlerin riskini ve sonuçlarını azaltmak için AEİ'lerle düzenli ve uzun süreli tedavi gereklidir (114). Uzun süreli AEİ tedavisinin ise çok çeşitli kronik yan etkilerle ilişkili olduğu bilinmektedir (42, 48, 115). Kardiyovasküler risk faktörlerindeki artış da, AEİ'lerin önemli yan etkilerinden birisidir (19, 64). AEİ tedavisi sırasında ortaya çıkan bu riskler ilaç seçimini etkiler ve ilaç tedavisinin başarısını sınırlar (116).

Bu çalışmada, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve etki spektrumu geniş olan AEİ'lerden VPA ve LMT'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri deneysel olarak araştırıldı. Çalışmada, deneysel modellerde her iki ilacın antiepileptik etkinliği gösterilmiş düşük doz ile (20, 21) çeşitli organlar üzerinde toksik etkileri bildirilmiş yüksek dozlarının (22, 23) etkileri ayrı ayrı değerlendirildi. İlaçların uygulamasına bağlı olarak hemodinamik (kalp hızı, kan basıncı, EKG) ve oksidatif stres (MDA ve tGSH seviyeleri) parametreleri ile birlikte histopatolojik parametreler üzerinden de değerlendirme yapıldı. Ayrıca kalp kası ve vasküler düz kas hücrelerinde çeşitli proteinlerin ekspresyon seviyeleri immünohistokimyasal boyamalar ile semikantitatif olarak ölçüldü.

Eski nesil bir AEİ olan VPA, yaklaşık elli yıldır epilepsi tedavisinde oldukça etkili bulunan AEİ'dir (114). Etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, ana etkileri VKİK blokajı, artmış GABAerjik transmisyon, eksitator amino asitlerin salınımının ve/veya etkilerinin azaltılmasıdır (79-81). 1994'ten beri kullanım için onaylanmış LMT (27) ise yeni nesil bir AEİ'dir. Temel etkilerini, VPA'ya benzer şekilde, sodyum kanalları başta olmak üzere çeşitli VKİK'leri bloke ederek gösterir. Ayrıca, glutamat salınımını azaltarak nöbet aktivitesini engelleyen bir etki mekanizmasına da sahiptir (88).

VPA ve LMT'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini bildiren az sayıda literatür çalışması mevcuttur. VPA'nın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri, hepatik enzim sistemi üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasını değiştirerek kardiyovasküler risk profilini artırdığı yönündedir (114, 117-121). Ancak, temel etkilerini VKİK'ler üzerinden gösteren bu her iki ilacın da, iyon kanal aktiviteleri

üzerinde oluşturduğu değişikliklere bağlı olarak hücrelerde iyon hemostazını etkileyebilecekleri ve bu yolla kardiyovasküler sistem için önemli bir risk faktörü olabilecekleri düşünülebilir. Nitekim, yapılan bir çalışmada, LMT'nin kalp ritim değişkenliğinin dinamiklerini ve miyokardiyumda iskemi gelişim koşullarını etkilediği, bunun nedeninin de çok güçlü bir sodyum kanal blokörü olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada VPA'nın da benzer bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (63).

VKİK'ler, membranlar boyunca iyonik bir akım üretmek için sinerjik olarak hareket ederek kardiyak aksiyon potansiyelinin üretilmesi ve yayılmasında temel bir rol oynar. Anormal kardiyak VKİK aktiviteleri, genellikle kardiyomiyositlerin elektriksel aktivitesinin koordineli yayılımının bozulmasıyla ilişkilidir ve buna bağlı olarak çeşitli ritim bozukluğu rahatsızlıkları ve kalp hastalıkları ortaya çıkabilir (122) Ani kardiyak ölüm riskleri ile ilişkili olduğu ileri sürülen birçok AEİ (123, 124), VKİK aktivitesini değiştirir (124). Bununla birlikte, AEİ'lerin EKG ölçümlerindeki değişikliklerle ve aritmi riskiyle ilişkili olup olmadığı konusunda net bir fikir birliği yoktur (125, 126).

Çalışmamızda VPA ve LMT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi EKG ölçümleri ile değerlendirildi. Elde edilen verilere göre, DDVPA, YDVPA ve DDLMT uygulamaları kardiyak parametreler üzerinde belirgin bir etki göstermezken; YDLMT uygulaması ile QT interval süresi, T dalga negatifliği ve kalp hızının diğer tüm deney gruplarından belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızın bu sonucu ile uyumlu olarak, Strimel WJ ve arkadaşları da vaka raporlarında, yüksek dozda LMT tedavisi (günde iki kez 275 mg LMT) alan kadın bir hastanın anormal EKG değerleri gösterdiği ve QT mesafesinde uzama olduğunu bildirmişlerdir (127). Bir diğer vaka sunumunda, toksik dozlarda alınan LMT'nin QT intervalinde uzamaya neden olduğu ve taşikardi oluşturduğu rapor edilmiştir (128). QT interval süresi, ventriküler kardiyomiyositlerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen toplam sürenin bir belirtisi olmakla beraber bu süredeki artış, repolarizasyon fazındaki uzama ile ilişkilidir (129). Ölümcül ventriküler aritmilere yol açabilen uzamış QT mesafesi ise kardiyovasküler riskleri tanımlayan en önemli kardiyak parametrelerden biridir (130, 131). Ventriküler repolarizasyonu yansıtan bir diğer parametre T dalgasıdır. T dalgasındaki anormallikler de kardiyak riskleri gösteren önemli bir parametredir. Araştırmacılar kardiyak repolarizasyon uzamasının, LMT'nin K<sup>+</sup> akımı üzerindeki inhibisyon etkileri ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Danielsson BR ile Huang CW ve arkadaşları in vitro ortamda LMT'nin K<sup>+</sup> akımını inhibe ettiğini göstermişlerdir

(132). Bilindiği üzere, kardiyak repolarizasyon  $K^+$  kanalları ile kontrol edilir (132, 133) ve  $K^+$  akımının inhibisyonu ise teorik olarak QT uzamasına yol açabilir (128). YDLMT grubunda çok sayıda sıçanda izlenen T dalga negatifiliğin de benzer şekilde LMT'nin  $K^+$  akımı üzerindeki inhibitör etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. YDLMT grubunda, kan basıncında da, diğer gruplarla karşılaştırıldığına, belirgin bir artış tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuç, yüksek dozlardaki LMT'nin hipertansif bir etkiye sahip olabileceğini ve hipertansif hastalarda kullanılırken dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda VPA ve LMT uygulamalarının, apoptoz (programlı hücre ölümü) üzerine etkileri de araştırıldı. Normal biyolojik süreçlerde ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol alan apoptozun (134, 135), ateroskleroz, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarı, diyabetik kardiyomiyopati ve kronik kalp yetmezliği dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin birçok farklı hastalığında da önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (136-138). Apoptoz, kaspaz ailesi proteazlarının aracılık ettiği kompleks bir süreçtir ve bu süreçte kaspaz-3, hücre ölümünün başlatılmasında önemli fonksiyonlara sahiptir (139, 140). Kalp yetmezliği modeli oluşturulan deney hayvanlarında apoptoz ile birlikte kaspaz-3 ekspresyonunda da artış olduğu rapor edilmiştir (141, 142). Narula J ve arkadaşları da iskemik ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati nedeniyle kalp transplantasyonu yapılan hastalardan elde edilen eksplante kalp dokularında yüksek düzeyde kaspaz-3 aktivasyonunun olduğunu rapor etmişlerdir (136).

Çalışmamızda VPA uygulamasına bağlı olarak, miyokardiyal dokuda kaspaz-3 immünreaktivite şiddetinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Bu artışın, doz bağımlı olduğu ve YDVPA grubunda, kaspaz-3 immünreaktivitesinin DDVPA grubuna göre daha şiddetli olduğu dikkat çekti. Öte yandan, vasküler dokudaki kaspaz-3 immünreaktivitesinin, YDVPA grubunda hafif düzeyde arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı izlendi. Düşük ve yüksek doz LMT uygulamalarının, VPA uygulamalarına kıyasla, miyokardiyal dokuda, çok daha şiddetli kaspaz-3 immünreaktivitesine neden olduğu gözlemlendi. Diğer yandan, YDLMT grubunda izlenen immünreaktivite şiddetinin DDLMT grubuna göre yüksek olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. Vasküler dokudaki kaspaz-3 immünreaktivitesinin, YDLMT grubunda, diğer tüm gruplardan belirgin şekilde yüksek olduğu izlendi.

Çeşitli farmakolojik ajanların moleküler hedefleri olan VKİK'ler (30) sinyal iyonlarının akışını sağlayarak, sitoplazma/organel içi iyon konsantrasyonlarını düzenleyerek, hücre hacmini kontrol ederek ve membran potansiyelini koruyarak, apoptoz dahil bir dizi hücrel işlemin temel düzenleyicileridir (143, 144). Daha önce de belirtildiği gibi, VPA ve LMT de dahil olmak üzere AEİ'lerin birçoğunun temel etki mekanizmalarından biri VKİK modülasyonudur (28, 29, 145). AEİ aracılı VKİK modülasyonu, hücre içi iyon homeostazını değiştirebilir. Çeşitli fizyolojik iyonların hücrel homeostazındaki değişikliklerin ise apoptotik kaskatın başlatılmasında uyarıcı etkiye sahip olabileceği rapor edilmiştir (146, 147). Bu nedenle, VPA ve LMT uygulamalarına bağlı olarak gözlenen kaspaz-3 ekspresyonundaki artışın, hücrelerde oluşabilecek iyon homeostazındaki değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda miyokardiyal hasarın tespiti için çeşitli immünohistokimyasal belirteçler kullanıldı. Bunlardan desmin, kardiyomiyosit hücre iskeletinin ana bileşeni olup, kardiyomiyositlerde yapısal, mekanik ve düzenleyici rolleri olan bir intermediyer filament proteindir (148-150). Desmin, sarkolemmadan nükleer ve mitokondriyal membrana kadar uzanan destekleyici bir kafes oluşturarak bu organellerin lokalizasyonunu ve işlevini etkiler. Miyofibrilleri Z disk seviyesinde sarkolemmaya bağlayarak, mekanik kuvvetleri Z disklerinden bazal laminaya aktaran bu protein, aynı zamanda desmozomal bölgelerde de kardiyomiyositler arasında mekanik bağlantı sağlar (149, 151). Bu yönüyle desmin, sistolik kontraksiyonu güçlendirir ve diyastolik fonksiyon için de önemli bir role sahiptir (149, 152).

Desmin ekspresyonundaki değişikliklerin (hem artış hem de azalmalar) kalp patolojisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da VPA ve LMT uygulamalarına bağlı olarak desmin immünreaktivitesinde değişiklikler izlendi. DDVPA uygulamasının, desmin immünreaktivite şiddetini hafif düzeyde azalttığı, ancak bu azalmanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı tespit edildi. YDVPA uygulamasının ise hem kontrol hem de DDVPA grubuna göre immünreaktivite şiddetini anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi. Diğer yandan, DDLMT ve YDLMT uygulamalarının, kontrol grubuna göre, desmin immünreaktivite şiddetini belirgin şekilde azalttığı saptandı. YDLMT grubunda ölçülen immünreaktivite şiddeti daha düşük olmakla beraber, DDLMT ve YDLMT grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Kardiyomiyositlerde desmin ekspresyonunun eksikliği veya azalması, bu hücrelerin yapılarını ve işlevlerini bozarak kalp yetmezliğine neden olabilir (153, 154).



Desmin nakavt fareler üzerinde yapılan birçok deneysel çalışmada, bu farelerin kardiyomiyositlerinde çok sayıda ultrastrüktürel defekt izlenmiştir. Bu yapısal anormallikler, miyofibrillerin lateral hizalanmasının kaybı, myofibril ile sarkomlemma arasındaki bağlantının bozulması, anormal mitokondriyal organizasyon ve fonksiyon, nükleer şekil kaybı ve lokalizasyonun bozulmasını içermektedir. Miyofibrillerin entegrasyonu ve düzgün çalışması için gerekli olan sinyalizasyon sürecinin bozulmasına sebep olan bu dejeneratif değişiklikler, kardiyomiyosit gücünün kaybı ile sonuçlanmaktadır (154, 155). Desmin nakavt farelerde oluşan sistolik disfonksiyonun, hücre ölümü ile birlikte gelişen hücre adaptasyondan kaynaklandığı bildirilmiştir (153). Çalışmamızda da desmin immünreaktivite şiddetindeki azalma ile kaspaz-3 immünreaktivite şiddetindeki artış arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Elde edilen bu sonuç, programlı hücre ölümünün mevcut desmin proteinlerinin parçalanmasına neden olabileceğini düşündürmektedir (155).

Miyokardiyal hasarın tespiti için kullanılan bir diğer belirteç troponin-T'dir. Kardiyak kas ince filamanlarının bir bileşeni olan troponin-T, troponin I ve C ile birlikte bir kompleks oluşturur. Troponin-T, bu kompleksin aktin filaman üzerinde sabitlenmesinde, kompleks içindeki alt birimlerin organize olmasında ve ayrıca kontraksiyonun düzenlenmesinde ana rolü oynar. Kardiyak troponin-T'nin, miyokardiyal hasarın belirlenmesinde yüksek derecede duyarlı ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (156-158). Fishbein MC ve arkadaşları miyokardiyal enfarktüs oluşturdukları deneysel çalışmalarında, miyokardiyal dokudaki troponin kaybına karşılık serumda troponin seviyesinin yükseldiğini bildirmişlerdir (159). Benzer şekilde, Herman EH ve arkadaşları kardiyotoksik etkiye sahip doksorobusin uygulamasına bağlı olarak gelişen miyokardiyal hasarın şiddetiyle dokudaki troponin-T kaybı arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (160).

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, LMT uygulaması ile hem doku hem de serumdaki troponin-T seviyelerinde bir değişiklik izlenmezken; düşük ve yüksek doz VPA uygulamasının troponin-T immünreaktivite şiddetinde, belirgin bir azalmaya neden olduğu izlendi. VPA'nın troponin-T üzerindeki etkisinin doz bağımlı olmadığı, DDVPA ve YDVPA'nın benzer etki gösterdiği tespit edildi. Bu sonuç ile uyumlu olarak, bu gruplara ait serum örneklerinde de troponin-T seviyesinde anlamlı bir artışın olduğu gözlemlendi.

Kardiyak troponinlerin nekrotik kardiyomiyositlerden serbestlenerek serum konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu bilinmektedir. Önceki çalışmalarda periferik

kanda troponinlerin varlığının kardiyomiyosit nekrozu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (161, 162). Histopatolojik olarak VPA gruplarında şiddetli nekrotik bulgulara rastlanmamış olmakla beraber, çalışmamızda miyokardiyal dokuda izlenen troponin-T immünreaktivitesindeki azalma ve buna paralel olarak serumda troponin-T seviyesindeki artışın kardiyomiyositlerde oluşan nekrotik değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bollino D ve arkadaşları in vitro çalışmalarında VPA'nın atipik bir kalpain bağımlı nekroptoz yoluyla hücre ölümüne katkıda bulunan bir kaskadı indüklediğini bildirmişlerdir (163). Nekroptoz reseptör etkileşimli kinaz 3'ün aktivasyonuna bağlı olarak gelişen programlanmış bir nekroz şeklidir. Hücre ölümünün bu formu, apoptozdan farklı olarak, membran rüptürünü ve sitoplazmik içeriklerin salınmasını içerir (164). Araştırmacılar VPA'nın nekroptotik etkilerinin, histon deasetilaz enzim inhibitörü olarak fonksiyon göstermesinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (163) Literatürde histon deasetilaz enzim inhibitörlerinin nekrotik hücre ölümü üzerindeki etkisi hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır. Bu çalışmalarda histon deasetilaz enzim inhibitörleri ile tedavi edilen malign tümör hücrelerinin, plazma membran rüptürünü içeren nekrotik morfolojiye sahip olduğu gösterilmiştir (165, 166).

Kalpte, gap junction olarak da adlandırılan oluklu bağlantıların temel proteini konneksin-43, miyokardiyal iletim bozukluğunun tespitinde sıklıkla kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerden biridir (167, 168). Genellikle komşu kardiyomiyositlerin interkalat disklerinde gözlenen oluklu bağlantılar, uyarı iletiminde önemli bir rol oynar (169). Bu bağlantılar, transmembran proteinler olan konneksinler tarafından oluşturulur. Konneksin-43 ise, oluklu bağlantıların ana proteini olup, iyonların ve küçük moleküllerin hücreler arası translokasyonunu kritik olarak düzenleyen ve özellikle kardiyomiyositler arasındaki elektriksel iletimden sorumlu olan baskın konneksindir (170). Çalışmamızda, VPA uygulanan gruplarda konneksin-43 immünreaktivite şiddetinde belirgin bir azalmanın olduğu ve bu azalmanın doza bağımlı olmayıp DDVPA ve YDVPA gruplarında benzer düzeyde olduğu tespit edildi. Deneysel ve klinik bulgular, konneksin-43'ün miktarı ve dağılımındaki değişikliklerin, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (167, 168, 171).

Birçok çalışmada, kardiyak aksiyon potansiyelinin yayılmasında konneksin-43 ekspresyonunun önemine vurgu yapılarak, bu proteinin eksprese edilmemesi durumunda, normal kardiyak iletimin bozulacağına ve ölümcül aritmilerin ortaya çıkabileceğine dikkat çekilmiştir (168, 172). Dupont E ve arkadaşları, kontraktıl disfonksiyon ve yüksek aritmi riskiyle ilişkili olan konjestif kalp yetmezlikli hastaların

eksplant kalp dokularında, kardiyak konneksinlerin mRNA ve protein ekspresyon seviyelerini ölçmüşler ve bu kalp dokularında konneksin-43'ün hem mRNA hem de protein seviyesinde belirgin bir azalmanın olduğunu tespit etmişlerdir (171). Sun JM ve arkadaşları da isoproteronol ile oluşturulan hipertrofik kalp modelinde, konneksin-43 ekspresyonunun anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir (167). Bununla birlikte, çalışmamızda konneksin-43 immünreaktivite şiddetinin azaldığı VPA gruplarında, hemodinamik parametreler ve kardiyak aritmi insidansı yönünden anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Van Rijen HV ve arkadaşları, konneksin-43 ekspresyonunda yaklaşık %90'lık bir azalmanın, iletim hızında yaklaşık % 50'lik bir düşüşe neden olduğunu rapor etmişlerdir (173). Bu durum, VPA gruplarında izlenen konneksin-43 ekspresyonundaki azalmanın, aritmi oluşturacak düzeyde bir etki oluşturmadığı şeklinde düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca VPA ve LMT'nin damar duvarı üzerine etkileri  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddeti yönünden değerlendirildi.  $\alpha$ -SMA, vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen, vasküler hareketlilik ve kasılmaya katkıda bulunan bir proteindir (174). Bazı çalışmalarda, bu proteinin yaralanma ve hasar durumlarında ekspresyon seviyesinde artış olduğu rapor edilmiştir (175, 176). Çalışmamızda, DDVPA, DDLMT ve YDLMT gruplarında ölçülen  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddetinin kontrol grubuna benzer olduğu; ancak YDVPA grubunda  $\alpha$ -SMA immünreaktivite şiddetinin, diğer tüm deney gruplarına göre, anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuç ile uyumlu olarak YDVPA grubu için yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, vasküler düz kas hücrelerinde de belirgin dejeneratif değişiklikler izlendi.

Çalışmalarda VPA'nın ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. El-Farathy RM ile Chuang YC ve arkadaşları, en az iki yıl boyunca uygulanan VPA monoterapi tedavisinin, ateroskleroza yol açabilecek vasküler risk belirteçlerini artırdığını rapor etmişlerdir (177, 178). Bir enzim inhibitörü olarak da fonksiyon gören VPA, karaciğerde, insülin metabolizmasını etkileyerek insülinin serumdaki konsantrasyonunda artışa ve lipogenezin uyarılmasına neden olabilir (117). Artmış insülin, karaciğerde daha yüksek glukoz sekresyonuna neden olarak trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein üretimini artırır. Bu durum da tip 2 diyabet, obezite, metabolik sendrom ve ateroskleroz riskini artırır (179). VPA uygulamasına bağlı olarak serum karnitin seviyesindeki azalma, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal b-oksidasyonunu inhibe ederek, serbest yağ asitlerinin artmasıyla sonuçlanır, bu da insülin

direnci, vücut ağırlığı artışı ve ateroskleroz için başka bir makul mekanizma sağlar (180, 181).

Giderek artan kanıtlar, uzun süreli AEİ tedavisinin, serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese yol açtığını göstermiştir (182). Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Hücresel aerobik metabolizmanın normal fizyolojik ürünleri olan serbest radikaller (oksidan), üretimleri arttığında veya vücudun savunma mekanizmaları azaldığında, DNA ve proteinlerin oksidatif hasarı ile membran lipid peroksidasyonunu içeren çeşitli mekanizmalarla hücresel hasara neden olmaktadır (182). Çalışmamızda VPA ve LMT uygulamalarının oksidatif stres üzerine etkileri MDA ve tGSH seviyeleri ölçülerek değerlendirildi. Lipid peroksidasyonunun en önemli son ürünlerinden olan MDA, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir. GSH ise oksidatif strese karşı hücrenin koruyucu mekanizmasının önemli bir bileşenidir (183).

Çalışmamızın kalp dokularında, YDVPA ve YDLMT gruplarında ölçülen MDA seviyesinin kontrol, DDVPA ve DDLMT gruplarına göre belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Diğer yandan, DDVPA ve DDLMT gruplarında tGSH seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu; ancak YDVPA ve YDLMT uygulamaları ile tGSH seviyesinin DDVPA ve DDLMT gruplarına göre belirgin olarak azaldığı tespit edildi. Damar dokularında ise, MDA seviyesi yönünden gruplar arasında bir farkın olmadığı, ancak tGSH seviyesinin LMT gruplarında belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, deneysel çalışmalarda, yüksek dozlardaki VPA'nın çeşitli dokularda oksidatif stres oluşturarak MDA seviyesini artırdığı bildirilmiştir. Emekli-Artufan E ve arkadaşları, 7 gün boyunca 500 mg/kg uygulanan VPA'nın miyokardiyal dokuda MDA seviyesini artırarak oksidatif stres oluşturduğunu belirtmişlerdir (184). Benzer şekilde, diğer bazı araştırmacılar tarafından da 14 gün uygulanan 500 mg/kg VPA'nın renal ve hepatik dokularda MDA seviyesini artırdığı rapor edilmiştir (22, 185). Diğer yandan, düşük dozlarda VPA'nın antioksidan bir etkiye sahip olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Silva MR ve arkadaşları, beyin iskemi modeli oluşturdukları çalışmalarında, 7 gün boyunca uyguladıkları düşük dozlardaki VPA'nın (25, 50, 100 mg/kg) MDA seviyesini düşürdüğü ve antioksidan bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda elde edilen diğer bulgular göz önünde bulundurulduğunda, düşük doz VPA uygulamasına bağlı olarak artan tGSH seviyesinin, hücresel savunma mekanizmasının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

LMT'nin dokulardaki oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda ise

çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Poorrostami ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 28 gün boyunca 10 mg/kg LMT uygulamasının karaciğer dokusunda MDA seviyesini artırdığı rapor edilmiştir (182). Eren İ ve arkadaşları ise, kronik hafif stres modeli ile beyinde oluşturdukları oksidatif strese karşı, dört hafta boyunca uyguladıkları 10 mg/kg dozda LMT'nin yararlı etkilerinin olduğunu; LMT uygulaması ile lipid peroksidasyon seviyesinin azaldığını ve tGSH seviyesini arttığını rapor etmişlerdir (186). Diğer yandan, Sarangi ve arkadaşları ise 45 gün süresince uygulanan 50 mg/kg dozda LMT'nin beyin dokusundaki MDA ve tGSH seviyesinin kontrol grubuna benzer olduğunu kaydetmişlerdir (187). Bizim çalışmamızda ise yukarıda da belirtildiği gibi, DDLMT uygulamasının tGSH seviyesini; YDLMT uygulamasının MDA seviyesini artırdığı tespit edildi. LMT gruplarındaki tüm bulgular dikkate alındığında, DDLMT'ye karşı hücrel savunmanın arttığı; buna karşın YDLMT'ye karşı ise hücrel savunmanın zayıfladığı sonucuna varılabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızdan elde edilen bulgular genel olarak değerlendirildiğinde; VPA ve LMT'nin hem düşük hem de yüksek dozlarının, çeşitli proteinlerin ekspresyon seviyelerinde değişiklikler oluşturarak, oksidan-antioksidan dengesini bozarak kardiyovasküler risk profilini artırabileceği belirlenmiştir.

Klinik uygulamaya giren yeni nesil yüksek etkili bir ilaç olan LMT, düşük dozlarda bile, özellikle kardiyomiyositlerde yüksek düzeyde apoptotik değişikliklere yol açarak kardiyak fonksiyonları etkileyebilir.

Eski nesil bir ilaç olmakla beraber, klinikte yaygın olarak kullanılan VPA da apoptotik ve nekrotik değişiklikler ile miyokardiyal hasar oluşturabilir. Ayrıca, konneksin-43 ekspresyonunda azalmaya yol açarak, hücreler arası uyarı iletimini ve buna bağlı olarak kardiyak iletimi bozabilir. Vücutta metabolik değişikliklere neden olduğu bildirilen VPA, aynı zamanda vasküler hasarı da tetikleyebilir.

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü AEİ tedavisi oluşturmaktadır. Epilepsi için alternatif bir tedavi geliştirilmediği sürece bu ilaçlarla uzun süreli tedavi de, ne yazık ki kaçınılmaz bir gerçektir. Çalışmamızın ve önceki çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, bu ilaçların klinik kullanımı durumunda sıklıkla kardiyak fonksiyon testleri yapılmalı ve kardiyovasküler toksisitenin gelişmesi durumunda ilaçlar tedricen geri çekilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Organización Mundial de la Salud. Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, World Health Organization, International Bureau for Epilepsy, Programme for Neurological Diseases and Neuroscience (World Health Organization), International League against Epilepsy. Atlas: Epilepsy Care in the World, 1<sup>th</sup> ed. Switzerland, WHO Press, 2005: 11-16.
2. Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
3. Shakirullah NA, Aslan K. The prevalence incidence and etiology of epilepsy. *Int J Clin Exp Neurol* 2014; 2(2): 29-39.
4. Behr C, Goltzene M, Kosmalski G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol* 2016; 172(1): 27-36.
5. Hall AM, Brennan GP, Nguyen TM, Singh-Taylor A, Mun H-S, Sargious MJ, Baram TZ. The Role of Sirt1 in Epileptogenesis. *eNeuro* 2017; 4(1): ENEURO.0301-16.2017.
6. Engel JJ, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(2): 186.
7. Lillis KP, Wang Z, Mail M, Zhao GQ, Berdichevsky Y, Bacskai B, Staley KJ. Evolution of network synchronization during early epileptogenesis parallels synaptic circuit alterations. *J Neurosci* 2015; 35(27): 9920-34.
8. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(4):442-9.
9. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11 900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 2001; 44(2-3): 167-78.
10. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003; 2(1): 33-42.
11. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurology Neurosci Rep* 2007; 7(4): 348-54.
12. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci* 2015; 18(3): 367.

13. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254.
14. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy-practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2014; 55 (Suppl 1): 3-8.
15. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(6): 500-6.
16. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Srinivasan S, Jobst B, Gross RE, Shields DC. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84(8): 810-7.
17. Kayaalp O. *Akılci Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı, Ankara, Ertem Basım Ltd. Şti.,: 2012.
18. Aslan E. Antiepileptiklerin hemostaz üzerine etkileri. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009.
19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* 2014; 23(9): 677-84.
20. Inoue M, Yamamoto A, Kaneko Y, Noda A, Naito H. Effects of conventional anticonvulsant drugs on generalized tonic-clonic seizures in Noda epileptic rats. *Epilepsy Res* 2014; 108(7): 1158-67.
21. Hassel B, Taubøll E, Gjerstad L. Chronic lamotrigine treatment increases rat hippocampal GABA shunt activity and elevates cerebral taurine levels. *Epilepsy Res* 2001; 43(2): 153-63.
22. Gezginici-Oktayoglu S, Turkyilmaz IB, Ercin M, Yanardag R, Bolkent S. Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties. *Protoplasma* 2016; 253(1): 127-35.
23. Poorrostami A, Farokhi F, Heidari R. Effect of hydroalcoholic extract of ginger on the liver of epileptic female rats treated with lamotrigine. *Avicenna J Phytomed* 2014; 4(4): 276.
24. Engel J, Mcdermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Jama* 2012; 307(9): 922-30.



25. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011; 52(4): 657-78.
26. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334(24): 1583-90.
27. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 2004; 291(5): 605-14.
28. Nakken K, Heuser K, Alfstad K, Taubøll E. How do antiepileptic drugs work? *Tidsskr Norske Laegeforen* 2014; 134(1): 42-6.
29. Lasoń W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep* 2013; 65(4): 787-801.
30. Catterall WA, Cestèle S, Yarov-Yarovoy V, Frank HY, Konoki K, Scheuer T. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicon* 2007; 49(2): 124-41.
31. Catterall WA. Forty Years of sodium channels: Structure, function, pharmacology, and epilepsy. *Neurochem Res* 2017; 42(9): 2495-504.
32. Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of sodium channels in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(6): a022814.
33. Lin W-H, Baines RA. Regulation of membrane excitability: a convergence on voltage-gated sodium conductance. *Mol Neurobiol* 2015; 51(1): 57-67.
34. Abdelsayed M, Sokolov S. Voltage-gated sodium channels: pharmaceutical targets via anticonvulsants to treat epileptic syndromes. *Channels* 2013; 7(3): 146-52.
35. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001; 90(1): 21-34.
36. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron* 2014; 82(1): 24-45.
37. Weiergräber M, Stephani U, Köhling R. Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. *Brain Res Rev* 2010; 62(2): 245-71.
38. Sarro G, Gitto R, Russo E, Ibbadu GF, Barreca ML, Luca L, Chimirri A. AMPA receptor antagonists as potential anticonvulsant drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(1): 31-42.
39. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrumb BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2003; 476(1-2): 3-16.

40. Finsterer J, Mahjoub SZ. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(1): 71-9.
41. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72(14): 1223-9.
42. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 792-802.
43. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS drugs* 2008; 22(9): 739-60.
44. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(2): 144-9.
45. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1223-44.
46. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(6): 885-91.
47. Jallon P PF. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Saf* 2001; 24(13): 969-978.
48. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(2): 164-9.
49. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs* 2007; 67(18): 2727-46.
50. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128(Pt 1): 7-17.
51. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 473-81.
52. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy-the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain* 2009; 132(10): 2798-804.
53. Kadima NT, Kobau R, Zack MM, Helmers S. Comorbidity in adults with epilepsy-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62(43): 849-53.

54. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016; 15(1): 106-15.
55. Rugg-Gunn FJ, Holdright D. Epilepsy and the heart. *Br J Cardiol* 2010; 17(5): 223-9.
56. Schuele SU. Effects of seizures on cardiac function. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26(5): 302-8.
57. Simona P, Dalager-Pedersen S, Baandrup U, Dam M, Vesterby-Charles A. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26(2): 99-105.
58. George J, Davis G. Comparison of anti-epileptic drug levels in different cases of sudden death. *J Forensic Sci* 1998; 43(3): 598-603.
59. Shmueli S, Van der Lende M, Lamberts R, Sander J, Thijs R. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure* 2017; 44: 176-83.
60. Aurlen D, Taubøll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy-increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand* 2007; 115(3): 199-203.
61. Timmings P. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998; 7(4): 289-91.
62. Aurlen D, Gjerstad L, Taubøll E. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy. *Seizure* 2016; 43: 56-60.
63. Mamalyga M. Effect of anticonvulsant therapy for absence epilepsy on heart function. *Bull Exp Biol Med* 2014; 157(5): 560-3.
64. LoPinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12(4): 300-8.
65. Mujgan Sonmez F, Demir E, Orem A, Yildirmis S, Orhan F, Aslan A, Fazlioglu K. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver enzymes. *J Child Neurol* 2006; 21(1): 70-4.
66. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand* 2010; 122 (Suppl 190): 30-3.
67. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T, Konstantinos P, Antonis T. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10(4): MT50-2.

68. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia* 2010; 51(2): 268-73.
69. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinkla E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16(3): 226-32.
70. Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav* 2011; 20(2): 382-5.
71. Katsiki N, Athyros V, Karagiannis A, Mikhailidis D. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9(6): 698-705.
72. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, Chuang YC. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1579-86.
73. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 74(2-3): 183-92.
74. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta* 2001; 303(1-2): 19-24.
75. De Nigris F, Lerman A, Ignarro LJ, Williams-Ignarro S, Sica V, Baker AH, Lerman LO, Geng YJ, Napoli C. Oxidation-sensitive mechanisms, vascular apoptosis and atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2003; 9(8): 351-9.
76. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiol* 2006; 13(3): 129-42.
77. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1): 29-38.
78. Burton B. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J* 1882; 3: 385-95.
79. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999; 58(1): 31-59.
80. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. *CNS drugs* 2002; 16(10): 695-714.
81. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000; 37(2-3): 103-10.

82. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Turner AJ. Sodium valproate: an old drug with new roles. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30(10): 509-14.
83. Lv L, Sun Y, Han X, Xu C-c, Tang Y-P, Dong Q. Valproic acid improves outcome after rodent spinal cord injury: potential roles of histone deacetylase inhibition. *Brain Res* 2011; 1396: 60-8.
84. Bialer M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64(10): 887-95.
85. Giri VP, Giri OP, Khan FA, Kumar N, Kumar A, Haque A. Valproic Acid versus Lamotrigine as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults-A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(7): FC01-4.
86. Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16(4): 395-408.
87. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013; 107(1-2): 1-8.
88. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine. *Drugs* 2003; 63(19): 2029-50.
89. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. *Paediatr Drugs* 2000; 2(4): 299-330.
90. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Three-year efficacy and tolerability of add-on lamotrigine in treatment-resistant epileptic children. *Clin Drug Investig* 1996; 11(4): 214-23.
91. Besag F, Dulac O, Alving J, Mullens E. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal®) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997; 6(1): 51-6.
92. Terao T, Ishida A, Kimura T, Yoshida M, Hara T. Assessment of safety and efficacy of lamotrigine over the course of 1-year observation in Japanese patients with bipolar disorder: post-marketing surveillance study report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1441.
93. Ferguson LP, Dargan PI, Hood JL, Tibby SM. Life-threatening organ failure after lamotrigine therapy. *Pediatr Neurol* 2009; 40(5): 392-4.
94. Amante MF, Filippini AV, Cejas N, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol* 2009; 8(1): 75-7.

95. Wang X, Wang H, Zhang X, Yu S, Huang X, Zhang J, Tian C, Lang S. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138: 1-7.
96. Sabuncuoğlu B. Kardiyovasküler sistem. İçinde: *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*, Baykal B (Çeviri editörü). *Histology A text and Atlas*, Ross MH, Pawlina W. 6. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2014: 400-30.
97. Şahintürk V. Kalp Damar Sistemi. İçinde; *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, Demir (Çeviri editörü). *Histology and Cell Biology*, Kierszenbaum AL. 1. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 321-38.
98. Erkoçak A. *Özel Histoloji*, 4. Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, 1982: 9-41.
99. Müftüoğlu S, Dağdeviren A. Kalp ve Damar Sistemi. İçinde: *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*, Dalçık H, Yıldırım M (Çeviri editörleri). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, Moore KL, Persaud TVN. 8. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2009: 285-330.
100. Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. Çeviri: Başaklar AC. *Langman Medikal Embriyoloji*, 11. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2011: 165-96.
101. Arifoğlu Y. *Her Yönüyle Anatomi*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017: 239-58.
102. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 2. Cilt, 4. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006:1-17.
103. Unur E, Ülger H, Ekinci N. *Anatomi*, 2. Baskı, Kayseri, Medikal Kitabevi, 2005: 110-14.
104. Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji*, 1. Baskı, Malatya, Medipres Matbaacılık Yayıncılık Lmt. Şti., 2009: 3-20.
105. Ozan H. *Anatomi*, 3. Baskı, İstanbul, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2004:253-78.
106. Sancak B, Cumhuriyet M. *Fonksiyonel Anatomi*, 9. Baskı, Ankara, ODTÜ Yayıncılık, 2015:141-54.
107. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology, Text&Atlas*. Çeviri: Solakoğlu S, Aytekin Y. *Temel Histoloji*. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 205-19.
108. Sabuncuoğlu B. *Kardiyovasküler Sistem*. İçinde: *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*, Baykal B (Çeviri editörü). *Histology: AText and Atlas*, Ross MH, Pavlina W. 6. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2014: 400-26.

109. Cakmak Karaer I, Simsek G, Yildiz A, Vardi N, Polat A, Tanbek K, et al. Melatonin's protective effect on the salivary gland against ionized radiation damage in rats. *J Oral Pathol Med* 2016; 45(6): 444-9.
110. Aslaner A, Çakır T, Tekeli SÖ, Avcı S, Doğan U, Tekeli F, et al. Medical ozone treatment ameliorates the acute distal colitis in rat. *Acta Cir Bras* 2016; 31(4): 256-63.
111. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52: 302-10.
112. Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol* 1981; 77: 373-82.
113. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en>. url> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/></url. 2014.
114. Płonka-Póltorak E, Zagrodzki P, Kryczyk-Koziół J, Westermarck T, Kaipainen P, Kaski M, et al. Does valproate therapy in epileptic patients contribute to changing atherosclerosis risk factors? The role of lipids and free fatty acids. *Pharmacol Rep* 2016; 68(6): 1339-44.
115. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 2): S42-S52.
116. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6(1): 7-14.
117. Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, Deger O, Aliyazicioglu R, Karaguzel G, et al. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure* 2013; 22(10): 856-61.
118. Vivanco-Hidalgo RM, Gomez A, Moreira A, Díez L, Elosua R, Roquer J. Prevalence of cardiovascular risk factors in people with epilepsy. *Brain Behav* 2017; 7(2): e00618.
119. Giudice PL, Bonomini M, Arduini A. A moderate carnitine deficiency exacerbates isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(2): 119-27.
120. Kibayashi M, Nagao M, Chiba S. Influence of valproic acid on the expression of various acyl-CoA dehydrogenases in rats. *Pediatr Int* 1999; 41(1): 52-60.
121. Bratton SL, Garden AL, Bohan TP, French JW, Clarke WR. A child with valproic acid-associated carnitine deficiency and carnitine-responsive cardiac dysfunction. *J Child Neurol* 1992; 7(4): 413-6.

122. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh Y-H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87(2): 425-56.
123. Nilsson L, Farahmand B, Persson P, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *Lancet* 1999; 353(9156): 888-93.
124. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Beh* 2013; 26(3): 421-6.
125. Stefani M, Arima H, Mohamed A. Withdrawal of anti-epileptic medications during video EEG monitoring does not alter ECG parameters or HRV. *Epilepsy Res* 2013; 106(1-2): 222-9.
126. Tomson T, Kennebäck G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38(Suppl 11): S48-51.
127. Strimel WJ, Woodruff A, Cheung P, Kirmani BF, Huang SKS. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by lamotrigine toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(5): 265-7.
128. Venkatraman N, O'Neil D, Hall A. Life-threatening overdose with lamotrigine, citalopram, and chlorpheniramine. *J Postgrad Med.* 2008; 54(4): 316.
129. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(1): 43-51.
130. Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994; 90(5): 2534-9.
131. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 362-7.
132. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005; 63(1): 17-25.
133. Guo J, Wang T, Yang T, Xu J, Li W, Fridman MD, et al. Interaction between the cardiac rapidly (IKr) and slowly (IKs) activating delayed rectifier potassium channels revealed by low K<sup>+</sup>-induced endocytic degradation. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 34664-74.
134. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267(5203): 1445-9.



135. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26(4): 239.
136. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14): 8144-9.
137. Sharov VG, Sabbah HN, Shimoyama H, Goussev AV, Lesch M, Goldstein S. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure. *The Am J Pathol* 1996; 148(1): 141.
138. Lee Y, Gustafsson ÅB. Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis* 2009; 14(4): 536-48.
139. Thornberry NA. Caspases: key mediators of apoptosis. *Chem Biol* 1998; 5(5): R97-103.
140. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999; 6(2): 99-104.
141. Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Todor A, Singh V, Goldstein S. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5): 1698-705.
142. Condorelli G, Roncarati R, Ross J, Pisani A, Stassi G, Todaro M, et al. Heart-targeted overexpression of caspase3 in mice increases infarct size and depresses cardiac function. *Proc National Acad Sci* 2001; 98(17): 9977-82.
143. Razik MA, Cidlowski JA. Molecular interplay between ion channels and the regulation of apoptosis. *Biol Res* 2002; 35(2): 203-7.
144. Lang F, Lepple-Wienhues A, Paulmichl M, Szabo I, Siemen D, Gulbins E. Ion channels, cell volume, and apoptotic cell death. *Cell Physiol Biochem* 1998; 8(6): 285-92.
145. Kondratskyi A, Kondratska K, Skryma R, Prevarskaya N. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1848(10): 2532-46.
146. Wei L, Xiao AY, Jin C, Yang A, Lu ZY, Yu SP. Effects of chloride and potassium channel blockers on apoptotic cell shrinkage and apoptosis in cortical neurons. *Pflügers Arch* 2004; 448(3): 325-34.
147. Yu SP, Canzoniero LM, Choi DW. Ion homeostasis and apoptosis. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13(4): 405-11.

148. Capetanaki Y, Bloch RJ, Kouloumenta A, Mavroidis M, Psarras S. Muscle intermediate filaments and their links to membranes and membranous organelles. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2063-76.
149. Paulin D, Li Z. Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Exp Cell Res* 2004; 301(1): 1-7.
150. Azzimato V, Genneböck N, Tabish AM, Buyandelger B, Knöll R. Desmin, desminopathy and the complexity of genetics. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 92: 93-5.
151. Konieczny P, Fuchs P, Reipert S, Kunz WS, Zeöld A, Fischer I, Paulin D, Schroder R, Wiche G. Myofiber integrity depends on desmin network targeting to Z-disks and costameres via distinct plectin isoforms. *J Cell Biol* 2008; 181(4): 667-81.
152. Schrickel JW, Stöckigt F, Krzyzak W, Paulin D, Li Z, Lübke-meier I, Fleischmann B, Saase P, Linhart M, Lewalter T. Cardiac conduction disturbances and differential effects on atrial and ventricular electrophysiological properties in desmin deficient mice. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 28(2): 71-80.
153. Milner DJ, Taffet GE, Wang X, Pham T, Tamura T, Hartley C, Gerdes MA, Witt S, Kimball T, Gulick J, Robbins J. The absence of desmin leads to cardiomyocyte hypertrophy and cardiac dilation with compromised systolic function. *J Mol Cellular Cardiol* 1999; 31(11): 2063-76.
154. Wang X, Osinska H, Dorn GW, Nieman M, Lorenz JN, Gerdes AM, Witt S, Kimball T, Gulick J, Robbins J. Mouse model of desmin-related cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(19): 2402-7.
155. Milner DJ, Weitzer G, Tran D, Bradley A, Capetanaki Y. Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin. *J Cell Biol* 1996; 134(5): 1255-70.
156. Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Accorsi F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994; 27(2): 113-21.
157. O'brien PJ, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, Di Battista TH, Miller KE, Jackson KN, Mittelstadt S. Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim Sci* 1997; 47(5): 486-95.
158. Adamcova M, Šterba M, Šimuněk T, Potacova A, Popelova O, Mazurova Y, Gersl V. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(3): 457-72.

159. Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple FS. Myocardial tissue troponins T and I: an immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12(2): 65-71.
160. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, Yu ZX, Ferrans VJ. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2237-43.
161. Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13202.
162. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Mockel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7(6): 553-60.
163. Bollino D, Balan I, Aurelian L. Valproic acid induces neuronal cell death through a novel calpain-dependent necroptosis pathway. *J Neurochem* 2015; 133(2): 174-86.
164. Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell* 2008; 135(7): 1161-3.
165. Oehme I, Linke J-P, Böck BC, Milde T, Lodrini M, Hartenstein B, Wiegand I, Eckert C, Roth W, Kool M. Histone deacetylase 10 promotes autophagy-mediated cell survival. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110(28): E2592-601.
166. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, Kominami E, Ohsumi Y, Yoshimori T. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 2000; 19(21): 5720-8.
167. Sun JM, Wang CM, Guo Z, Hao YY, Xie YJ, Gu J, Wang AL. Reduction of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and modulation of myocardial connexin43 by a KATP channel agonist. *Mol Med Rep* 2015; 11(3): 1845-50.
168. Danik SB, Liu F, Zhang J, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, Gudstein DE. Modulation of cardiac gap junction expression and arrhythmic susceptibility. *Circ Res* 2004; 95(10): 1035-41.
169. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell* 1996; 84(3): 381-8.
170. Pecoraro M, Sorrentino R, Franceschelli S, Del Pizzo M, Pinto A, Popolo A. Doxorubicin-mediated cardiotoxicity: role of mitochondrial connexin 43. *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15(4): 366-76.

171. Dupont E, Matsushita T, Kaba RA, Vozzi C, Coppens SR, Khan N, Kaprielian R, Yacoub MH, Severs NJ. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33(2): 359-71.
172. Yao JA, Gutstein DE, Liu F, Fishman GI, Wit AL. Cell coupling between ventricular myocyte pairs from connexin43-deficient murine hearts. *Circ Res* 2003; 93(8): 736-43.
173. Rijen HV, Eckardt D, Degen J, Theis M, Ott T, Willecke K, Jongsma HJ, Opthof T, Backer JMT. Slow conduction and enhanced anisotropy increase the propensity for ventricular tachyarrhythmias in adult mice with induced deletion of connexin43. *Circulation* 2004; 109(8): 1048-55.
174. Chen SC, Huang SY, Lin WT, Yang RC, Yu HS. Aortic smooth muscle cell alterations in mice systemically exposed to arsenic. *Heart Vessels* 2016; 31(5): 807-15.
175. Elbe H, Vardı N, Orman D, Taşlıdere E, Yıldız A. Ameliorative effects of aminoguanidine on rat aorta in Streptozotocin-induced diabetes and evaluation of alpha-SMA expression. *Anatol J Cardiol* 2014; 14(8): 679-84.
176. Vardı N, Öztürk F, Fadillioğlu E, Otlu A, Yağmurca M. Histological changes in the rat thoracic aorta after chronic nitric oxide synthase inhibition. *Turk J Med Sci* 2003; 33(3): 141-7.
177. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: a cross-sectional comparative study. *J Child Neurol* 2015; 30(4): 451-7.
178. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, Chen SD, Tan TY, Huang CR, Chan SHH. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53(1): 120-8.
179. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(1): 7-18.
180. Silva M, Aires C, Luis P, Ruiter J, IJlst L, Duran M, Wanders RJA, Almaidida IT. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(2): 205-16.
181. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011; 12(5): e32-43.

182. Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, Sharma KK. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure* 2011; 20(3): 257-62.
183. Altintas R, Polat A, Vardi N, Oguz F, Beytur A, Sagir M, Yildiz A, Parlakpinar H. The protective effects of apocynin on kidney damage caused by renal ischemia/reperfusion. *J Endourol* 2013; 27(5): 617-24.
184. Emekli-Alturfan E, Alev B, Tunali S, Oktay S, Tunali-Akbay T, Ozturk LK, Yanardag R, Yarat A. Effects of edaravone on cardiac damage in valproic acid induced toxicity. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45(2): 166-72.
185. Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS. Valproic acid I: time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. *Toxicol Sci* 2005; 86(2): 427-35.
186. Eren İ, Nazıroğlu M, Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res* 2007; 32(7): 1188-95.
187. Sarangi SC, Kakkar AK, Kumar R, Gupta YK. Effect of lamotrigine, levetiracetam & topiramate on neurobehavioural parameters & oxidative stress in comparison with valproate in rats. *Indian J Med Res* 2016; 144(1): 104.

## EKLER

### EK-1. Özgeçmiş

#### ADRES

İnönü Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Malatya/Türkiye

#### EĞİTİM BİLGİLERİ

**2013-2018: Doktora;** İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı (Danışman: Prof. Dr. Nigar VARDI)

Tez başlığı: Kardiyovasküler sistem üzerine valproik asit ve lamotrijinin etkilerinin değerlendirilmesi

**2009-2012: Yüksek Lisans;** İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı (Danışman: Prof. Dr. Nigar VARDI)

Tez başlığı: Gebelik ve laktasyon döneminde nikotine maruz kalan Wistar albino sıçanların yavrularının akciğerlerinde meydana gelen değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine melatoninin etkileri

**2006-2007: Tezsiz Yüksek Lisans;** Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi, Biyoloji Öğretmenliği

**2001-2005: Lisans;** İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

## EK-2. Deneý Hayvanları Etik Kurulu



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 19-01-2017  
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya  
Araştırma Protokol no.su : 2016/A-108  
Deneýde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat  
Deneýde Kullanılacak Hayvanın Soyı : Wistar Albino  
Deneýde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez  
Deneýde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 40 Adet  
Deneýde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 200-300 g

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Nigar VARDI'nın yürütücüsü olduğu "Kardiyovasküler sistem üzerine valproik asit ve lamotrijinin etkilerinin değerlendirilmesi." isimli 2016/A-108 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneý Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ Başkan	 Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Metin ATAMBAY Üye
 Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN Üye	 Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	 Doç. Dr. Şengül YÜKSEL Üye
 Vet.Hek. Özge ÖZYALIN Üye	<i>Katılmadı</i> Akın ÖZ Sivil Üye	<i>Katılmadı</i> Dr. Mehmet DENİZ Sivil Üye