

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

DOKTORA TEZİ

**YENİ ANTİEPİLEPTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN VE
GÜVENLİLİĞİNİN İZLEMİNDE, ANTİEPİLEPTİK
İLAÇLARIN VE BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK
FAKTÖRÜN SERUM DÜZEYİNİN YERİ**

MERAL DEMİR

**DANIŞMAN
PROF.DR. AHMET GÖKHAN AKKAN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018



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

DOKTORA TEZİ

**YENİ ANTİEPİLEPTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN VE
GÜVENLİLİĞİNİN İZLEMİNDE, ANTİEPİLEPTİK
İLAÇLARIN VE BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK
FAKTÖRÜN SERUM DÜZEYİNİN YERİ**

MERAL DEMİR

**DANIŞMAN
PROF.DR. AHMET GÖKHAN AKKAN
PROF.DR. BETÜL BAYKAN BAYKAL
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Programında Doktora öğrencisi Meral DEMİR tarafından Prof. Dr. A. Gökhan AKKAN'nın danışmanlığında hazırlanan "Yeni antiepileptiklerin etkinliğinin ve güvenliliğinin izleminde antiepileptik ilaçların ve beyin-kökenli nörotrofik faktörün serum düzeyinin yeri" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 07/06/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. D. Okan YILLAR
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak.
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof. Dr. A. Gökhan AKKAN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak.
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Sibel ÖZYAZGAN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak.
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Akcahan GEBDİREMEN
Bezmialem Üniversitesi Tıp Fak.
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Demet AKIN
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fak.
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



MERAL DEMİR

(İmza)

İTHAF

Aileme, değerli hocalarıma, tüm bilim insanlarına ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Başkanı ve tez danışmanım *Sn. Prof. Dr. A. Gökhan Akkan'a*, bana iyi bir çalışma ortamı sağladığı, tüm akademik bilgi ve deneyimini paylaştığı, her daim desteğini hissettiğim, en yoğun zamanlarında bile bana saygısıyla, sevgisiyle, anlayışıyla, ilgisiyle, güleryüzüyle vakit ayıran, örnek aldığım, kıymetli hocama çok teşekkür ederim.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD öğretim üyesi ve ikinci tez danışmanım *Sn. Prof. Dr. Betül Baykan'a*, bana pozitif bir çalışma ortamı sağladığı, tüm klinik, akademik bilgi ve deneyimini paylaştığı, saygısıyla, anlayışıyla, iyi niyetiyle, dostluğuyla, barışçıl olmasıyla, her daim neşesi ve güleryüzüyle, sıcacık sevgisiyle, hayatıma çok büyük değerler katan ve ailemden olarak hissettiğim hocama çok teşekkür ederim.

“Uzmanlık alanlarında, en önemli profesyonellerden olan, değerli danışman hocalarımla çalışmanın gurununu yaşıyorum.”

Hasta alımı sırasındaki değerli katkılarından dolayı *Sn. Prof.Dr. Nerses Bebek'e*, *Sn. Prof.Dr. Candan Gürses'e*, uzman ve asistan doktorlara çok teşekkür ederim. Hasta ve arşiv taramalarımnda her türlü desteği sağlayan Epilepsi Polikliniği'nde görevli *Sn. Ender Bostancı'ya* teşekkür ederim.

Tüm gönüllülere araştırmaya katılımlarından dolayı ve kan alımını gerçekleştiren hemşirelerimiz; *Sn. Hem. Semra Tezcan*, *Sn. Hem. Güler Avcı* ve *Sn. Hem. Serpil Yolsever'e* teşekkür ederim.

Kanların önişlemerinde ve depolanmasında laboratuvar kullanımına izin veren ASDETAE *Genetik AD* çalışanlarına teşekkür ederim.

TİDİ ölçümlerinde; laboratuvarında çalışmama izin veren ve *Sn. Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı'na* teşekkür ederim.

TİDİ ön hazırlık, analizler ve sonuçların alınmasına kadar her türlü altyapı ve teknik hizmeti sağlayan *Redoks Firması* çalışanlarına çok teşekkür ederim.

BDNF analizinde; Moleküler Tıp Laboratuvarında çalışmamızı olanak sağlayan *Sn. Prof. Dr. Ümit Zeybek'e* ve İmmünoloji Laboratuvarında Elisa cihaz kullanımına izin veren *Sn. Prof. Dr. Ali Osman Gürol'a*, tüm analiz ve sonuç sürecindeki katkılarından

dolayı *Sn. PhD(c). Faruk Çelik*'e ve analiz sırasında destek veren Medsantek firmasından *Sn. Msc. Selin Ünal*'a çok teşekkür ederim. Tezimdeki istatistiksel analizdeki katkılarından dolayı *Sn. Dr. Sevda Özel Yıldız*'a teşekkür ederim.

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD öğretim üyesi *Sn. Prof. Dr. Aykan Canberk*'e, her zaman saygı ve sevgisiyle akademik bilgi ve deneyimlerini aktarttığı için teşekkür ederim.

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD emekli öğretim üyelerimiz *Sn. Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu*'na ve *Sn. Prof. Dr. Mehmet Güngör*'e yüksek lisans ve doktora eğitimim sırasında akademik bilgi ve deneyimlerini aktarttığı için teşekkür ederim.

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD'da görevli personel, *Sn. Tuncay Aşkın*'a ve *Sn. Cafer Gökçek*'e; yardımları, destekleri, saygıları, sevgileri ve güleryüzleri için çok teşekkür ederim.

Anlaşımlarıyla, sabırlarıyla kocaman sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 53417 ID:2688

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	iv
İTHAF.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET	xviii
ABSTRACT.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epilepsi ve AEİ'lerin Tarihçesi	4
2.2. Epilepside Prevalans, İnsidens, Etyoloji, Epidemiyoloji, Nöbetler, Sendromlar ve Sınıflandırma.....	5
2.3. TİDİ ve Ölçüm Teknikleri, Tedavide TİDİ Gereklilikleri ve YAEİ'lerin TİDİ Özellikleri	9
2.3.1. TİDİ Tanım	9
2.3.2. TİDİ Ölçümü ve Teknikleri	10
2.3.3. Tedavide TİDİ Gereklilikleri	13
2.3.4. YAEİ'lerin TİDİ Özellikleri	14
2.4. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan EAEİ ve YAEİ'ler, Farmakoterapideki Seçimler, YAEİ'lerin Tedavideki Dozları, Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri.....	16
2.4.1. Tedavide Kullanılan EAEİ, YAEİ ve Farmakoterapideki Seçimler	16
2.4.2. YAEİ'lerin Tedavideki Dozları	18
2.4.3. YAEİ'lerin Farmakokinetik Özellikleri	18
2.4.4. YAEİ'lerin Farmakodinamik Özellikleri	20
2.5. AEİ Tedavisinde Etkililik	24
2.6. Antiepileptik İlaç Tedavisinde Güvenlilik	24
2.6.1. Farmakorezistans	24

2.6.2. İstenmeyen Etkiler ve Yan Etkiler	26
2.6.3. İlaç Etkileşimleri	28
2.6.4. Güvenlilik Testi ve Uygulamaları	31
2.7. QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy Inventory-31) Epilepsili Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçeği	32
2.8. BDNF (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör) ve BDNF ile TİDİ Arasındaki Olası İlişkiler	33
2.8.1. BDNF	33
2.8.2. BDNF ile Epilepsi ve TİDİ Arasındaki Olası İlişkiler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmesi	37
3.1.1. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	37
3.1.2. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	38
3.1.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	38
3.1.4. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	38
3.2. Çalışma Grupları	39
3.2.1. Çalışma Anagrubu 1: LTG Mono Grubu	39
3.2.2. Çalışma Anagrubu 2: LTG Poli Grubu	39
3.2.3. Çalışma Anagrubu 3: OXC Mono Grubu	39
3.2.4. Çalışma Anagrubu 4: OXC Poli Grubu	39
3.2.5. Çalışma Anagrubu 5: Non LTG+OXC Grubu	40
3.2.6. Çalışma Anagrubu 6: Kontrol Grubu	40
3.2.7. Çalışma Anagrubu 7: LTG+OXC Grubu	40
3.2.8. Çalışma Altgrubu 8: ZNS Grubu	40
3.2.9. Çalışma Altgrubu 9: LCM Grubu	40
3.2.10. Çalışma Altgrubu 10: ZNS+LCM Grubu	40
3.3. Yöntem ve Uygulama	40
3.3.1. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ)	42
3.3.1.1. Reaktiflerin Hazırlanışı	44
3.3.1.2. Deney Prosedürü	44
3.3.1.3. TİDİ Ölçümünde Hesaplamalar	45
3.3.2. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)	51
3.3.2.1. Reaktiflerin Hazırlanışı	51

3.3.2.2. Deneş Prosedürü	52
3.3.2.3. BDNF Ölçümünde Hesaplanmalar	54
3.3.3. Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOLIE-31)	55
3.3.3.1. QOLIE-31 Skorunda Hesaplanmalar	55
3.3.3.2. Epilepside Yaşam Kalitesi Test Örneği (QOLIE-31 Vesiyon:1).....	56
3.3.4. Teş Sahibi Tarafından Hazırlanan “Güvenlilik Testi Form” Örneği	60
3.3.5. Başlangıç Yaşı, Etyoloji, Epilepsi Tipi, Nöbet Sıklığı ve Tedaviye Yanıt.....	61
3.4. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler	61
3.4.1. Çalışmada Kullanılan Kitler.....	61
3.4.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri.....	62
3.5. İstatistiksel Analiz.....	63
3.6. Çalışma Tasarımı	64
4. BULGULAR.....	66
4.1. Grup Özellikleri, Ortalamalar, Yüzdelerle İlgili Veriler	66
4.2. Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar	81
4.2.1. BDNF Gruplararası Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar.....	82
4.2.2. QOLIE-31 Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar	89
5. TARTIŞMA	95
5.1. Demografik ve Klinik Değerlendirmeler	95
5.1.1. Çalışma Tasarımı ve Gönüllü Popölasyonu.....	95
5.1.2. AEİ Tedavisi	95
5.1.2.1. Yeni Seçenekler	95
5.1.2.2. TİDİ Gerekliliği ve Uygulamada Seçilen Yöntem.....	96
5.1.2.3. Riskler ve Çözüm Önerileri	97
5.1.3. Epilepsililerde Sınıflandırma ve Eşlik Eden Hastalıklar.....	99
5.1.4. Tedavinin Bireyselleştirilmesi ve Yeni Gelişmelerle Değerlendirmeler	99
5.1.5. Epilepsililerde Yaşam Kalitesi ve Psiko-sosyal Durum Değerlendirmesi.....	100
5.1.6. Terapötik Başarı, Subterapötik ve Toksik Başarısızlık Olgusu Değerlendirmeleri	101
5.2. Karşılaştırma ve Korelasyon Değerlendirmeleri	106
5.3. Epilepsi Tedavisi ve Yönetiminde; Güncel Son Durum, Farmakolojik ve Non-Farmakolojik Yaklaşım, Yeni Tedavi Stratejileri.....	119
5.4. Kısıtlılıklar	121

5.5. Sonuç.....	121
KAYNAKLAR	122
HAM VERİLER	140
FORMLAR	153
ETİK KURUL KARARI	156
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	157
ÖZGEÇMİŞ	158



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Epilepsi sendromu sınıflandırılması.....	7
Tablo 2-2 Antiepileptiklerin farmakokinetik özellikleri.....	22
Tablo 2-3 Antiepileptiklerin farmakodinamik özellikleri.....	23
Tablo 3-1 Deneyde kullanılan kitler.....	62
Tablo 4-1 Gönüllülere ait demografik veriler.....	68
Tablo 4-2 Hasta gönüllülerin tanı ve tedavi özellikleri, yaşam kaliteleri.....	69
Tablo 4-3 Gönüllülerin diğer demografik ve klinik verileri.....	70
Tablo 4-4 Hasta gönüllülerin klinik bulguları.....	71
Tablo 4-5 Gönüllülerin BDNF değerleri.....	72
Tablo 4-6 Alınan tedavideki TİDİ değerlendirilmesi ve çapraz karşılaştırmalar.....	73
Tablo 4-7 Epilepsi tipine göre çapraz karşılaştırmalar.....	73
Tablo 4-8 TİDİ yüzdeleri ve terapötik göstergeler.....	74
Tablo 4-9 AEİ'lerin doz ve düzeyleri.....	76
Tablo 4-10 TİDİ ham ve net veriler.....	77
Tablo 4-11 Hasta gönüllülere ait güvenilirlik verileri ve görülme sıklığı.....	80
Tablo 4-12 BDNF normal dağılım değerleri ve t-test uygulaması.....	82
Tablo 4-13 BDNF anlamlılık değer tablosu.....	83
Tablo 4-14 TİDİ ve BDNF korelasyon anlamlılık değerleri.....	87
Tablo 4-15 QOLIE-31 epilepsililer için yaşam kalitesi testi sonuçları.....	90
Tablo 4-16 QOLIE-31 testinde yer alan, "31. Soru"nun cevap göstergesi.....	91
Tablo 4-17 QOLIE-31 ile ilgili karşılaştırmalı istatistiksel bulgular.....	94

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 AEİ'lerin tarihsel gelişimi.....	5
Şekil 2-2 Epilepsi prevalans.	6
Şekil 2-3 AEİ'lerin etkileşimleri ve ilaç düzeylerine olan etkisi.....	30
Şekil 2-4 Kronik antidepresan tedaviler tarafından düzenlenen sinyal yolları.	35
Şekil 3-1 TİDİ ölçüm tekniği.....	43
Şekil 3-2 TİDİ analizinin uygulanması.....	45
Şekil 3-3 "Standartlar"ın, "kontroller"in, "level"ların ve "kalibratörler"in ölçümleri. 46	
Şekil 3-4 Hasta örneklerine ait ham ve nihai (net) sonuçların gösterimi.....	48
Şekil 3-5 TİDİ ölçüm tekniği gösterimi.....	49
Şekil 3-6 TİDİ anti sapma göstergesi.	50
Şekil 3-7 Ön işlemlerin ve deney prosedürünün görüntüleri.....	53
Şekil 3-8 Standart eğri gösterimi.	54
Şekil 3-9 Klinik araştırmanın tasarımı.....	65
Şekil 4-1 Epilepsili ve sağlıklı gönüllülerde medeni durum oranları.	66
Şekil 4-2 Gruplara göre BDNF değerlerinin dağılımı.	72
Şekil 4-3 Çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşim riskleri ve karşılaşılan AEİ-AEİ etkileşimleri.	79
Şekil 4-4 Anagrup ve altgrup BDNF değerleri arasındaki karşılaştırma.....	82
Şekil 4-5 Epilepsi tpi ile BDNF arasındaki ortalamalar.	84
Şekil 4-6 Toplam hasta popülasyonundaki; serum TİDİ değerleri ile serum BDNF değerleri arasındaki, Spearman's rho korelasyon katsayıları (rho CC) ve (p) anlamlılık değerleri.	86
Şekil 4-7 Terapötik aralığa göre serum TİDİ düzeyleri ile serum BDNF değerleri ortalamaları.....	89

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AAS:** Atomik absorpsiyon spektrometresi
- AEİ:** Antiepileptik ilaçlar
- ALT:** Alanin aminotransferaz enzimi
- AMPA:** Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
- ANOVA:** Varyans analizi (Analysis of variance)
- ARIS:** Apoenzim reaktivasyon immunoassay sistemi (Apoenzym reactivation immunoassay system)
- AST:** Aspartat aminotransferaz enzimi
- BDNF:** Beyin-kökenli nörotrofik faktör
- BECTS:** Sentro-temporal dikenli benign (selim) çocukluk çağı epilepsisi (Benign epilepsy with centro-temporal spikes)
- C:** Bilişsel fonksiyon (Cognitif)
- Ca²⁺ kanalı:** Kalsiyum kanalı (Calcium channel)
- CAE:** Çocukluk çağı absans epilepsisi
- cAMP:** Siklik adenosin monofosfat (Cyclic adenosine monophosphate)
- CBZ:** Karbamazepin
- CBZ-EPO:** Karbamazepin epoksit
- CE:** Kapiller elektroforez
- CEDIA:** Klonlanmış enzim donör immunoassay
- CLB:** Klobazam
- CREBP:** cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (cAMP response element binding protein)
- Dİ:** AEİ dışında kullanılan diğer ilaç
- DSM:** Mental hastalıklarda diagnostik ve istatistiksel el kitabı (Diagnostic and statistical manual and mental disorders)
- EF:** Enerji/Yorgunluk (Energy/Fatigue)
- ELISA:** Enzime-bağlı immunosorbent tekniği (Enzyme-linked immunosorbent assay technique),
- EMIT:** Enzimle birleştirilmiş immunoassay tekniği (Enzyme multiplied immunoassay technique)

- EAEİ:** Eski nesil antiepileptik ilaçlar
- EWB:** Emosyonel iyilik (Emotional well-being)
- FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and drug administration)
- FK:** Febril konvülsiyon
- FN:** Fokal nöbet
- FPIA:** Floresans polarizasyon immunoassay (Fluorescence polarization immunoassay)
- GABA:** Gamma-aminobutirik asit
- GBP:** Gabapentin
- GC-MS:** Gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi (Gas chromatography-mass spectrometry)
- HS-MTLE:** Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi
- HPLC:** Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High pressure liquid chromatography)
- IEB:** Uluslararası Epilepsi Bürosu (International Bureau for Epilepsy)
- ILAE:** Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)
- İÜBAP:** İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
- İV:** İntravenöz
- JAE:** Jüvenil absans epilepsisi
- JME:** Jüvenil miyoklonik epilepsisi
- JTKN:** Jeneralize tonik-klonik nöbet
- K⁺ kanalı:** Potasyum kanalı (Potassium channel)
- LCM:** Lakozamid
- LC-MS-MS:** Sıvı kromatografisi- kütle spektrofotometresi- kütle spektrofotometresi
- LEV:** Levetirasetam
- LKS:** Landau- kleffner Sendromu
- LTG:** Lamotrijin
- LTG +OXC:** Lamotrijin ve okskarbazepini birlikte kullanan hastalar
- MAOI:** Monoamin oksidaz enzim inhibitörleri (Monoamine oxidase inhibitors)
- ME:** İlaçların etkileri (Medicational effects)
- MHD:** Okskarbazepinin 10-monohidroksi türevi (10-monohydroxy derivative of oxcarbazepine)
- MS:** Multipl skleroz

- Na⁺ kanalı:** Sodyum kanalı (Sodium channel)
- NAD:** New antiepileptic drug
- NMDA:** N-metil-D-aspartat (N-methyl-D-aspartate)
- Non LTG + OXC:** Lamotrijin ve okskarbazepin kullanmayan hastalar
- OS:** Toplam skor (Overall score)
- OQoL:** Toplam yaşam kalitesi (Overall quality of life)
- OXC:** Okskarbazepin
- PB:** Fenobarbital
- PBS:** Phosphate buffered saline
- PGB:** Pregabalin
- P-gp:** Permeabilite-glikoprotein (P-glikoprotein)
- PLT:** Trombosit sayısı (Platelet)
- PRM:** Primidon
- OQoL:** Toplam sağlık durumu (Overall quality of life)
- QOLIE-31:** Epilepsili hastalarda yaşam kalitesi ölçeği (Quality of life in epilepsy inventory-31)
- RIA:** Radyoimmunoassay (Radioimmunoassay)
- SE:** Status epileptikus
- SERT:** Presinaptik plasma membranı serotonin taşıyıcısı (Presynaptic plasma membrane serotonin transporter)
- SF:** Sosyal fonksiyon (Social function)
- sJTKN:** Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet
- SNP:** Tek nükleotid polimorfizmi
- SPSS:** Sosyal bilimler için istatistiksel veri analiz program paketi (Statistical package for the social sciences)
- SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Selective serotonin re-uptake inhibitors)
- SSS:** Santral sinir sistemi
- SW:** Nöbete ilişkin kaygılar (Seizure worry)
- TF:** Türbüdometrik flow kromatografi (Turbulent flow chromatography)
- TİDİ:** Terapötik ilaç düzeyi izlemi (Therapeutic Drug Monitoring- TDM)
- TİDİ-LCM:** Lakozamidin terapötik ilaç düzeyi (TDM for lacosamide)

TİDİ-LTG: Lamotrijinin terapötik ilaç düzeyi (TDM for lamotrigine)

TİDİ-MHD: Okskarbazepinin 10-monohidroksi türevinin terapötik ilaç düzeyi (TDM for 10-monohydroxy derivative of oxcarbazepine)

TİDİ-ZNS: Zonisamidin terapötik ilaç düzeyi (TDM for zonisamide)

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TLE: Temporal lob epilepsisi

TPM: Topiramet

TrkB: Tropomiyozin reseptör kinaz B (tropomyosin receptor kinase B)

WBC: Lökosit sayımı (White blood cells-leukocytes)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World health organization)

VPA: Valproik asit

YAEİ: Yeni nesil antiepileptik ilaçlar

ZNS: Zonisamid

ZNS + LCM: Zonisamid ve lakozamidi birlikte kullanan hastalar

5-HT: 5-hidroksitriptamin (5-hydroxytryptamine)

ÖZET

Demir, M. (2018). Yeni antiepileptiklerin etkinliğinin ve güvenliliğinin izleminde antiepileptik ilaçların ve beyin türevli nörotrofik faktörün serum düzeyinin yeri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi ve Klinik Farmakoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Epilepsi tedavisinde başarıyı arttırmak, ilaç etkileşimlerini ve istenmeyen etkileri azaltmak, ilaç gruplarının birbirlerine olan üstünlüklerini belirlemek için, yeni nesil antiepileptik ilaçların (YAEİ'lerin) etkinliğinin ve güvenliliğinin terapötik ilaç düzeyi izlemiyle (TİDİ) değerlendirmesi ve tedavide yeni seçeneklerin oluşturulması önemlidir. Bu çalışmada, epilepsi ve depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili bulunan beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) biyobelirtecinin; YAEİ'ler açısından TİDİ ile karşılaştırılması ve yaşam kalitesiyle olası bağlantılarının incelenmesi amaçlandı.

Bu kesitsel klinik araştırmada, 80 epilepsili ve 13 sağlıklı gönüllü anagruba, altgruba, kontrol grubuna randomize edildi. Gönüllülerin serum TİDİ ölçümünde HPLC, serum BDNF ölçümünde de ELISA yöntemi kullanıldı. Hasta gönüllülerinin yaşam kalitesi skoru QOLIE-31 ile değerlendirilirken, ilaç güvenliliği açısından “*Güvenlilik Testi*” hazırlanarak uygulandı. Tüm sonuçlar klinik açıdan değerlendirilerek, istatistiksel analizleri gerçekleştirildi.

Epilepsililerin sağlıklılara göre evlilik oranı ($p=0,049$), eğitim düzeyi ($p<0,001$), alkol kullanımı ($p=0,002$) daha düşüktü. Eğitim düzeyi yüksek olanların ($p=0,016$) ve fokal epilepsililerin ($p=0,013$) BDNF düzeyi daha yüksekti. BDNF ile TİDİ-ZNS ($p=0,042$, $p=0,016$), TİDİ-MHD (okskarbazepinin 10-monohidroksi türevi için TİDİ, $p=0,041$), ZNS-dozları ($p=0,031$), LCM-dozları ($p=0,006$, $p=0,015$, $p=0,036$) arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. Monoterapi-politerapi, dirençli gruplarda ve nöbet sıklığına göre BDNF’de farklılık saptanmadı. QOLIE-31 yaşam kalitesi toplam skorları ($p<0,001$), nöbete ilişkin kaygılar ($p=0,004$), bilişsel fonksiyonlar ($p<0,001$) ve sosyal fonksiyonlar ($p<0,001$) anagruplarda farklıydı. OXC monoterapisi alanların yaşam kalitesi en yüksekti ($76,49\pm 14,45$). Toplam sağlık durumu ve toplam yaşam kalitesi arasında da ($p<0,001$) pozitif yönlü korelasyon bulundu. Unutkanlık en sık karşılaşılan istenmeyen etkiydi.

Sonuçta, TİDİ’yle daha etkili ve güvenli YAEİ kullanımı için klinisyene yardımcı olunurken, BDNF’nin de epilepsililerde terapötik hedef olabileceği ve yeni ilaç aday molekülü geliştirmede katkı sağlanabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, TİDİ, BDNF, QOLIE-31, güvenlilik

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 53417, ID: 2688

ABSTRACT

Demir, M. (2018). The place of antiepileptic drugs and brain-derived neurotrophic serum levels in new antiepileptics efficacy and safety monitoring. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Doctorate Thesis. İstanbul.

It is important to evaluate the efficacy and safety of new antiepileptic drugs (NADs) with therapeutic drug monitoring (TDM) and to establish new options for treatment in order to increase success in treatment of epilepsy, reduce drug interactions and unwanted effects, determine the superiority of drug groups to each other. We aimed to compare brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with TDM and examine connections with quality of life.

In this cross-sectional clinical study, 80 epileptic patients and 13 healthy participants were randomized to groups. We measured TDM with HPLC, BDNF with ELISA and QOLIE-31. We prepared and applied "*Safety Test*" and then, clinical evaluation and statistical analyzes.

According to healthy of epileptic participants marriage rate ($p=0.049$), education level ($p<0,001$), alcohol use ($p=0.002$) were lower. BDNF levels were higher in focal epilepsy ($p=0.013$) and higher education level ($p=0.016$). There was negative correlation between TDM-ZNS (TDM for zonisamide, $p=0,042$, $p=0,016$), TDM-MHD [TDM for 10-monohydroxy derivative of oxcarbazepine (OXC), $p=0,041$], ZNS-doses ($p=0,031$), LCM-doses (doses of lacosamide, $p=0,006$, $p=0,015$, $p=0,036$) and BDNF. There was no difference in BDNF according to monotherapy-polytherapy, resistant groups, seizure frequency. QOLIE-31 ($p<0,001$), SW ($p=0,004$), cognition ($p<0,001$), SF ($p<0,001$) were different in maingroups. OXC monotherapy were the highest ($76,49\pm14,45$) in QOLIE-31. There was a positive correlation between total health status and QOLIE-31 ($p<0,001$). Forgetfulness was the most common unwanted effect.

While TDM helps the clinician to use more effective and safe NAD, BDNF could be a therapeutic target in epilepsy and contribute to the development of a new drug candidate molecule.

Key Words: Epilepsy, TDM, BDNF, QOLIE-31, safety

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 53417, ID: 2688

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Dünya Nöroloji Federasyonu (WFN), Epilepsi için Uluslararası Büro (IBE) ve Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE) Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu raporlarına göre, dünyada 65 milyondan fazla kişiyi etkilediği düşünülen epilepsinin, nörolojik hastalıklar arasında inmeden sonra ikinci sırada yer aldığı ve tahminen yılda 60000 kişide epilepsiye bağlı ani ölüm gerçekleştiği bildirilmektedir. Her yaştaki kişiyi etkileyen, bulaşıcı olmayan, kronik bir hastalık olan epilepsinin, en sık karşılaşılan başlangıç yaşının yenidoğan ve geriatri popülasyonları olduğu bilinmektedir. Epilepsiye bağlı nöbetlerin nedeni ise sıklıkla, yenidoğan döneminde doğum travması, geriatri döneminde tümör, inme, demans gibi patolojik süreçler, çocukluk ve ergenlik döneminde genetik tablolar, enfeksiyonlar, posttravmatik durumlar ve bilinmeyen birçok bulguya dayanabilmektedir (1-5).

Epilepsi, nöronların aşırı elektrik deşarjları nedeniyle oluşan, beynin elektriksel fonksiyonlarının bozulmasıyla tekrarlayan nöbetler ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bazen vücudun bir kısmını etkileyen fokal, bazen de şuur kaybının eşlik ettiği jeneralize, değişebilen sürelerde tekrarlayan nöbetlerle karakterize serebral bir hastalık olduğu bildirilmektedir. Nöbet geçiren kişi, bayılma, titreme, idrar inkontinansı, dalma, nefes darlığı, aşırı tükürük salgısı, uyku hali, halüsinasyon, bilinç kaybı, hareket algı ve davranış değişikliği ile karşılaşabilir. Beynin hangi alanını etkilendiğine göre değişen nöbet tiplerinin sayısı da fazladır. Buna göre de, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) birden fazla nöbet tipinde etki gösterebilmektedir. Genellikle nöronların ani, kısa ve aşırı elektrik deşarjlarından kaynaklı nöbetlerle seyreden epilepsinin, medikal tedavisi de bu nedenle vazgeçilmezdir (4, 6). Dünyadaki epilepsililerin tedavisinde, ilk basamakta AEİ tercih edilmekte (7, 8), tedaviye yanıtız kalan olguların %20-40'ında ise ikinci basamakta cerrahi girişim uygulanmakta (9), diğer hastalar içinde yeni tedavi seçenekleri üzerinde halen çalışılmaktadır (10-16). Bu bağlamda, en sık kullanılan tedavi seçeneği olan AEİ'ler için TİDİ'nin yapılması gerekliliği ve tedavide akılcı bir araç niteliğindeki bu izlemin önemi vurgulanmaktadır (17-20).

Epilepsililerin farmakolojik tedavisinde, hem monoterapidaki hem de politerapidaki olgularda, uygun AEİ'lerin seçilmesi gerekmektedir. Uygun AEİ seçimi, nöbet tipi, etiyoloji gibi klinik değişkenlerle beraber, ilaçların farmakokinetik ve

farmakodinamik özellikleri, ayrıca yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri de dikkate alınarak yapılmaktadır. Tüm bu nedenlerle de, tedavide TİDİ gibi akılcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır (19-23).

Nöbet seçimine göre, iki ayrı AEİ'nin ayrı ve/veya kombine kullanılmasına rağmen, ayda birden çok nöbet geçirmesi ile tanımlanan farmakoterapideki dirençli olguların %25'inin, uygun AEİ seçimine rağmen nöbetlerinin kontrol altına alınamaması, bu nedenle de bu olguların çoğunda cerrahi açıdan müdahale gerektiği rapor edilmektedir (24-27). Bu dirençli olgular da görülen, çoklu ilaç kullanım gereksinimi, istenmeyen ve/veya yan etkiler, eşik eden hastalıklar, ilaç etkileşimleri, tolerans gelişimi, uygun ilaç seçiminin güçlüğü ve tedavi uyuncunun iyi olmaması gibi nedenlerle epilepsi polikliniğinde sorunlar yoğun olarak yaşanmaktaydı. Bundan dolayı, yeni nesil antiepileptik ilaçlar (YAEİ) ümit verici bir tedavi seçeneği olarak 1990'lı yıllardan başlayarak kullanıma sunulmuştur. Yeni nörogörüntüleme teknikleri, yeni ilaç teknolojileri ile beraber farmakoterapide, yeni gelişmeler halen sürmektedir (23, 28).

YAEİ'lerin, eski nesil antiepileptik ilaçlara (EAEİ) göre istenmeyen etki profilinin daha iyi olması, ilaç etkileşimlerinin daha az olması ve ek tedavi olarak dirençli epilepsililerde etkinliklerinin elde edilebilmesi ile epilepsi tedavisinde önemli bir iyileşme sağlamış gibi görünmekte idi (29-36). Ancak, jeneralize epilepsi nöbet türlerine karşı bu ilaçların etkilerinin kısıtlılığı, ciddi istenmeyen etkilerinin az da olsa bulunması, uzun dönem güvenilirlik araştırmalarına halen ihtiyaç duyulması ve epilepsi kliniğinin izlenmesi ile ilgili kısıtlılıklarla birlikte, YAEİ tedavisinin daha iyi uygulanabilmesi için izlem yollarının iyileştirilmesine gereksinim vardır. Bu grup ilaçların, TİDİ için uygun özellikler taşıyıp taşımadıkları ve bu açıdan kliniğe katkıları henüz iyi bilinmemektedir. Bu alanda yapılan az sayıda çalışma, YAEİ'lerin daha etkili ve güvenli kullanımını için, TİDİ'nin önemine işaret etmektedir. Travmatik beyin hasarı olanlar gibi yüksek riskli hastalarda, epilepsi gelişimini önlemek, özellikle ilaca dirençli epilepsililerde prevalansı azaltmak, parsiyel yanıtı orta riskli hastalar da dahil birçok riskli gruplarda, ilaç düzeyinin izlenmesi ve klinik yorumunun yapılması önemli bir role sahiptir (18, 20, 22, 25).

Diğer yandan, yeni bir biyobelirteç olan BDNF'deki disregülasyon, depresyon, bipolar bozukluk, geç evre Alzheimer hastalığı, otizm ve multipl skleroz (MS) gibi bir dizi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla ilişkili bulunmuştur. Bazı nörodejeneratif bozukluklarda, kısıtlı sayıda yapılan prelinik ve klinik araştırmalarla, BDNF ile olan

ilgisi gösterilmiştir. Epilepsi ile BDNF arasında ise yapılan çok az sayıda araştırma vardır. Bu nedenle, serum BDNF düzeyleri ile serum ilaç düzeyleriyle arasındaki olası ilişkilerin klinik olarak incelenmesine gerek duyulmaktadır (37-39).

Epilepsililerin, en sık karşılaştığı sorunlardan biri eğitim, biri medeni durum iken, bir diğeri ise yaşanan izolasyondur. Epilepsi hastalığı kişilerin yaşam kalitesi etkileyerek, sosyal izolasyon, depresyon, intihar riski ve erken ölüme de neden olabilmektedir. Özellikle, dirençli epilepsililerin farmakolojik ve/veya cerrahi tedavisinde yapılan yaşam kalitesi değerlendirmeleri ve önemi bildirilmektedir. Bu nedenlerle de, hayatın her alanını etkileyen bu hastalığın tedavisinin bir bütün olarak değerlendirilmesine ve bireysel yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (40-46).

1.2. Amaç

Bu tez projesi ile primer olarak, YAEİ'lerden; lamotrijin (LTG), OXC, lakozamid (LCM) ve zonisamidin (ZNS) terapötik etkinlik ve güvenliliklerinin izlenmesi, TİDİ özelliklerinin belirlenmesi ve yaşam kalitesiyle beraber bu özelliklerin, BDNF ile karşılaştırılması ve tüm olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

TİDİ ile YAEİ'lerin etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmesinde klinik rutine katkı sağlamak istenirken, beraberinde tek seferde ve aynı anda hem EAEİ hem de YAEİ'lerin serum düzeylerinin 9-15 dk gibi kısa sürede ölçülmesi amaçlandı. Geliştirilen bu yeni yöntemin, akılcı, hızlı ve farmakoekonomik olması nedeniyle de sağlık ekonomisine fayda sağlanması, yine yeni geliştirilen “Güvenlilik Testi” ile epilepsililerde daha güvenli ilaç geliştirme aşamalarına katkı sağlanması ve güvenlilik veritabanı oluşturulması için kullanılabilir bir örnek model oluşturulması, epilepsi tedavisinde kullanılan YAEİ'lerin birbirlerine göre farklılıklarının ve üstünlüklerinin ortaya konulması, hangi grup ilaçların bu uygulamalarla yaşam kalitesine daha olumlu etkisinin olduğunu belirlenmesi, yeni biyobelirteç olan BDNF'nin epilepsi ile olan ilişkisine bakılarak, özellikle depresyon gibi diğer nörolojik hastalıklarla olası bağlantıların incelenmesi ve bu alanda yeni etkili ve güvenli ilaç geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

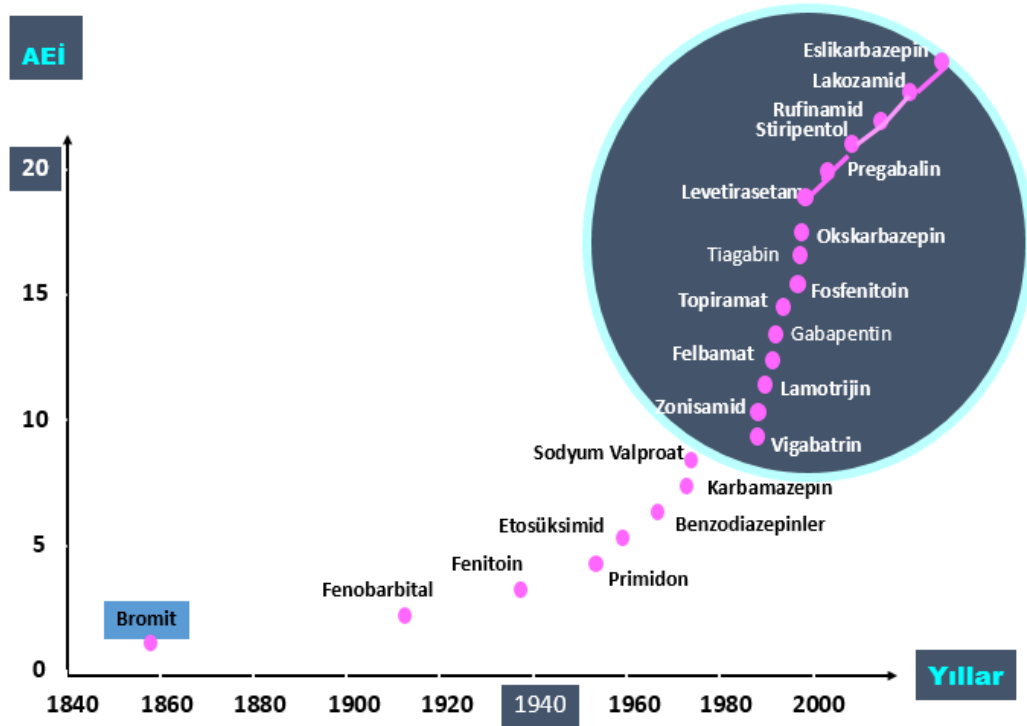
2.1. Epilepsi ve AEİ'lerin Tarihçesi

Epilepsi ve epilepsi nöbetlerinin adları, Yunanca'da "epilepsia" yakalanmak anlamında (*epi=üstünde, lipsis=tutmak*), Arapça'da Sar'a (*sar'=yere vurmak*), İngilizce'de seizure (*to seize=tutmak*) terimlerinden gelmektedir. Epilepsi hastalarına ait yasal düzenlemeler, *Hamurabi* kanuna kadar uzanmaktadır. *Hipokrat*'ın "*Kutsal Hastalık Hakkında*" isimli kitabında nöbet tiplerinden ve bazı patolojik bulgulardan bahsedilmiştir. Yunan hekim *Galenus* da, bilinç kaybı ile seyreden epilepsi nöbetlerini açıklamaya çalışmıştır. Aynı dönemde epilepsi, idiyopatik ve semptomatik olarak da, iki gruba ayrılmıştır (47).

Epilepsi ile ilgili farklı görüşler çok eski zamanlara dayanmaktadır. Bu çağlarda tartışılan görüşlerden birisi ayın devri arası ile kurulan ilişki, diğeri ise ayın devrinin atmosferde bazı değişikliklere yol açması şeklinde anlatılmıştır. Fransız hekim *Moreau*, kırkbinin üzerinde epilepsi nöbetini inceleyerek yaptığı çalışmasıyla bu tartışmayı durdurmuştur. Ortaçağda, epilepsi daha da fazla tartışılmıştır. Bu dönemde, ayrı hastaneler kurulmasının altında yatan sebep ise, epilepsinin bulaşıcı bir hastalık olduğu düşüncesinden ileri geldiği bildirilmektedir. Onbeşinci yüzyıldan sonra hekimlerin, beyin apsesini, kafa travmasını, kızamık ve diğer ateşli hastalıklarda görülen konvülsif tabloları, daha iyi tanımladığı ve büyük nöbetlerin yanında küçük nöbetleri de derinlemesine tartıştıkları belirtilmiştir. Günümüzde epilepsi anlayışını etkileyen en önemli araştırmacılardan biri olan *Hughlings Jackson*, *aura*'nın epilepsinin ta kendisi olduğu, ayrı tipler halinde görülmesinin nedeninin ise "*epileptik deşarjin başladığı yer ve yayılış tarzı*" olduğu görüşünü ileri sürmüştür. Aynı zamanda, temporal lob epilepsi (TLE)'nin klinik tablosunu belirlemiş ve bazı hastalarda da patolojik araştırmalar yapmıştır. *Burker* ise çaresizlikten, özellikle tedavideki oral yolla alınan herşeyin en az bir kere epileptiklerde denendiğini ve uzun zaman tedavide uygun ilaç bulunamadığını dile getirmiştir. Ayrıca, epilepsililerde uygulanan cerrahi metotların da çok eski çağlara rastlandığı da bildirilmektedir (47).

Londra'da 1857 yılında yapılan bilimsel bir toplantıda, *Sir Charles Locock*'un bazı epilepsi hastalarını bromürle tedavi ettiğini ve iyi sonuçlar elde ettiğini söylemesiyle tedavide yeni bir dönem başladığı ve 1912'de *Alfred Houptmann*'ın Luminal'in (etken madde; fenobarbital) etkinliğini kanıtlamasına kadar da sürdüğü belirtilmektedir. *Merritt*,

Putnam ve Schwab 'ın 1937'de yaptığı birçok çalışma ile difenilhidantoin (fenitoin) bulunmuştur. Trimetadion, etosüksimid (ESM), karbamazepin (CBZ) ve valproik asit (VPA) gibi diğer antikonvülsan ilaçlar 1938'den sonra ortaya çıkmıştır. LTG, gabapentin (GBP) ve felbamat (FBM) 1993'den sonra ilk Kuzey Amerika'da onaylanmıştır. Yalnız, FBM ve tiagabin (TGB) Türkiye'de ruhsatlı değildir. Tedavide AEİ olarak kullanılan etken maddelerin bulunma (keşif) zamanları **Şekil 2-1**'de yer almaktadır.



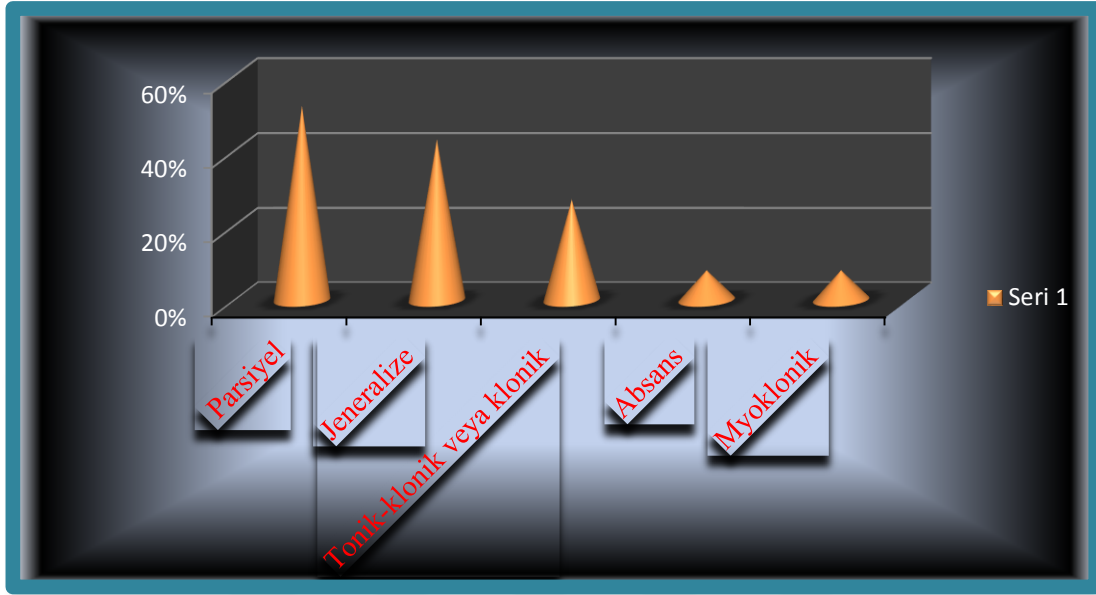
Şekil 2-1 AEİ'lerin tarihsel gelişimi.

Alıntı yapılarak Türkçe versiyonu olarak hazırlandı (48, 49).

2.2. Epilepside Prevalans, İnsidens, Etyoloji, Epidemiyoloji, Nöbetler, Sendromlar ve Sınıflandırma

Epilepsinin, dünya çapında 65 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmekte ve büyük bir halksağlığı yükü oluşturduğu bildirilmektedir. Epilepsi prevalansı, gelişmiş ülkelerde 50/100000 iken, düşük ve orta gelirli ülkelerde 700/100000 olarak bilinmektedir (3). Epilepsinin oluşturduğu bu yükü; epidemiyolojik çalışmalarla gelecek popülasyonlara dayalı belirleyebilmek, bu çalışmaları genişletebilmek, popülasyonlar arası karşılaştırma yapabilmek, ülkeler arası farklılığı gözlemleyebilmek ve epilepsi terminolojisinde akılcı

sınıflandırma yapabilmek için düzenli olarak raporlar yayınlanmaktadır (2, 51) (Şekil 2-2).



Şekil 2-2 Epilepsi prevalans.

Goldensohn ve ark.'dan alıntı yapılarak hazırlandı (50).

Epilepsi prevalansı 4-10/1000 bildirilirken, insidensin en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ile 60 yaş üstü olarak belirtilmiştir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, Dünya Mortalitesi Veritabanı'ndan alınan bilgilerle, epilepsi prevalansı üzerine yapılan çalışmalar derlenerek, epilepsinin çok yüksek insan gelişim endeksleri olan ülkelerde, toplam nüfustaki ölümlerin % 0,5-1,1 'ine katkıda bulunduğu, rapor edilmiştir (4).

Epilepside karmaşık olan konulardan birisi, sınıflandırmadır. İlk defa 1960 'da yayınlanan raporun, nörogörüntüleme, nörogenetik çalışmalarla beraber klinik anlamda mantıklı revizyonları geliştirilmiştir (51). Güncel olarak da, epilepsi çeşitli bulgularla nöpet tiplerine, sendromlara göre kategorize edilmektedir. Başlangıç yaşına göre düzenlenen elektroklinik sendromlar, diğer epilepsililer gibi grup adlarıyla sınıflandırılırken, motor ve duyuşal EEG özellikleri ile uykuda oluşan nöbetlerin şekilleri, tetikleyici faktörler ile belirlenen yapısal-metabolik nedenlere göre, genetik ve nedeni bilinmeyen de dahil, üç farklı kategorilerde de etyolojik olarak değerlendirilir (5, 13).

Tablo 2-1 Epilepsi sendromu sınıflandırılması.

EPİLEPSİ SENDROMU	
Başlangıç yaşına göre düzenlenen elektroklinik sendromlar	
1. Yenidoğan dönemi	
Selim ailevi yenidoğan epilepsi (BFNE)	
Erken miyoklonik ensefalopati (EME)	
Ohtahara sendromu	
2. Bebeklik	
Bebeklik epilepsiden fokal nöbetlere geçiş	
West sendromu	
Bebeklikte miyoklonik epilepsi (MEI)	
Benign infantil epilepsi	
Selim ailevi infantil epilepsi	
Dravet sendromu	
Nonprogresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati	
3. Çocukluk	
Febril nöbetler plus (FS+) (bebeklikte başlayan)	
Panayiotopoulos sendromu	
Miyoklonik atonik (daha önce astatik) nöbetleri olan epilepsi	
Sentrotemporal dikenli benign epilepsi (BECTS)	
Otozomal dominant noktürn frontal lob epilepsisi (ADNFLE)	
Geç başlangıçlı çocukluk oksipital epilepsi (Gastaut tipi)	
Miyoklonik absanslar ile epilepsi	
Lennox-Gastaut sendromu	
Uykuda devamlı diken-ve-dalga ile giden epileptik ensefalopati (CSWS)	
Landau-Kleffner sendromu (LKS)	
Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE)	
4. Ergenlik – Yetişkin	
Jüvenil absans epilepsisi (JAE)	
Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME)	
Yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetler ile epilepsi	
Progresif miyoklonus epilepsiler (PME)	
İşitsel özellikler ile otozomal dominant epilepsi (ADEAF)	
Diğer ailesel temporal lob epilepsiler	
5. Daha az spesifik yaş ilişkisi	
Değişken odaklarla ailesel fokal epilepsi (yetişkin çocukluk)	
Refleks epilepsiler	
Özgün topluluklar	
1. Hipokampal skleroz ile mesial temporal lob epilepsisi (HS ile MTL)	
2. Rasmussen sendromu	
3. Hipotalamik hamartoma ile gelastik nöbetler	
4. Hemikonvulsiyon-hemipleji-epilepsi	
5. Bu tanısal kategorilerin herhangi birine uymayan epilepsilerin seçimi; öncelikle bilinen bir yapısal veya metabolik durumun (varsayılan nedeni) varlığına veya yokluğuna dayanılarak ilk ayırt edilebilir odak temeli üzerine ve sonra nöbet başlangıcının birincil modunun temeli üzerine (jeneralize vs fokal) göre yapılır.	
Yapısal-metabolik nedenlere göre düzenlenen özellikli epilepsiler	
1. Hemimegalensefali kortikal gelişim malformasyonları (vb heterotopyalar)	
2. Nörokutanöz sendromlar (Tuberoskleroz kompleksi, Sturge Weber, vs.)	
3. Tümör	
4. Enfeksiyon	
5. Travma	
Diğer	
1. Perinatal sorunlar	
2. İnme	
3. V.b.	
Nedeni bilinmeyen epilepsiler	
Geleneksel epilepsi formu tanısı olmayan kendiliğinden epileptik nöbetleri olan durumlar	
1. Benign yenidoğan nöbetleri (BNS)	
2. Febril nöbetler (FS)	

ILAE komisyon raporundan alıntı yapılarak Türkçe versiyonu hazırlandı (52, 53).

Epilepsililer, sağlıklı bireylere göre birçok yönden daha fazla risk altındadır. Bu nedenle bu hastalar, posttravmatik, kognitif bozukluk, depresyon ve sosyal izolasyon gibi psikososyal açıdan riskleriyle bir bütün olarak değerlendirilmelidir (40). Epilepsi nöbetleri, karakteristik olan sabit bakış epizotları zor farkedilebilir -absans- olabilmekte veya kontrol edilemeyen kol, bacak ve vücut hareketleriyle karakterize farklı tipleri ile görülebilmekte, bilinç kaybına yol açtığından gözlemciler için kaygılı görüntüler oluşturabilmekte, kaza ve travmalara neden olabilmektedir. Özellikle nöbet geçirme açısından, motorlu araç kullanamama, bağımsız olamama ve beraberinde iş yaşantısı ile ilgili kısıtlılıklar oluşturabilmektedir (54).

Epilepsi olgularının büyük bir kısmında hastalığın nedeni bilinmezken, kalıtsal sendromlar, doğumsal anomaliler ve enfeksiyon pediatrik popülasyonda, kafa travması, tümörler ise daha çok orta yaşlılarda görülmektedir. Yaşlılıkta da, özellikle Alzheimer Hastalığı ve diğer dejeneratif durumlarla beraber nedeni inme olabilmektedir. Ayrıca, nöbetlerdeki düzensizliğe genetiğin katkısının henüz belirlenememesi ve fakat nöbetlere neden olan genetik sendromların (Angelman, Rett, Pitt-Hopkins, Prader-Willi, Sturge Weber sendromları ve tuberskleroz, kromozom delesyon veya duplikasyonu) bilinmesi nedeniyle, yeni tedavi seçenekleri güncelliğini korumakta ve genetik araştırmalar da halen devam etmektedir (5, 55). Ayrıca, nöronal seroid lipofuksinoz gibi nadir hastalıklarda, epileptik nöbetler içinde, nokturnal frontal lob epilepsisi içinde, CHRNA4, CHRBN2 veya CHRNA2 gibi tek gen mutasyonlarının neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, klinik pratikte tanı sürecinde bir çerçeve çizilebilmek için etiyoloji kadar önemli, tedavi, prognoz ve klinik seyirde belirleyici nöbet tipi ve sendromlara dikkat çekilmiş ve veritabanları oluşturulması için görüşler bildirilmiştir (53). Epilepsi tedavisine başlanırken, nöbet tipi ve sıklığı, sendromu ve tekrarlama gibi risklerle beraber değerlendirilip, seçilen AEİ'lerden tedavide maksimum yanıt beklenir. Fakat, her AEİ tedavisinde istenilen başarı sağlanamayabilir. Başarısızlığın nedeni, hastanın tedavi uyuncu, tedavi süresi, hastanın uyku düzeni, iş-çalışma düzeni, alkol alımı, madde bağımlılığı gibi nöbeti tetikleyen farklı sebeplerle sıralanabilirken, diğer bir sebep de, AEİ'lerin seçimi olarak gösterilebilir. Nitekim seçilen AEİ'lerden; klinik ve elektrofizyolojik olarak nöbet aktivitelerini engellemesi, etkili ve güvenli olması -iyi tolere edilebilmesi, istenmeyen etkilerin hiç ya da çok az olması, ilaç-ilaç ve/veya ilaç-gıda gibi etkileşimlerin olmaması- ve yaşam kalitesini artırması beklenir (6, 7, 40, 56). Buna rağmen, yapılan klinik denemeler ve araştırmalar, geleneksel AEİ'lerle bir yıllık

tedaviden sonra epileptiklerin yalnızca %35-50'sinin nöbetsiz kalabildiği yönündedir. Bu geleneksel AEİ'lerle nöbetleri devam eden bir çok hastanın tedavisinde, YAEİ'lerle nöbet kontrolünde daha iyi, çok daha güvenli ve risklerde azalma olasılığı gibi sonuçlar beklendiğinden, bu alanda yeni kanıtlara ihtiyaç duyulmakta ve klinik araştırmalar halen devam etmektedir (7).

Bu bağlamda, epilepsilere güncel yaklaşımda uygulanacak esaslara bakıldığında, özellikle tedaviye dirençli olgularda (24), TİDİ, nörogenetik araştırmalar ve yeni nörogörüntüleme teknikleriyle beraber, kişiye özgü tedavi seçeneğinin sunulması önerilmektedir (7, 17, 56, 57).

2.3. TİDİ ve Ölçüm Teknikleri, Tedavide TİDİ Gereklikleri ve YAEİ'lerin TİDİ Özellikleri

2.3.1. TİDİ Tanım

Tedavi sırasında, erişilen plato konsantrasyonu hakkında bilgi edinmek ve ilaç konsantrasyonunun yeterli düzeye çıkıp-çıkmadığını kontrol ederek, tedavi etkinliğini artırmak veya toksisiteyi önlemek amacıyla; serum, plazma, tükürük, idrar ve gözyaşı gibi vücut sıvılarında bulunan ilaç ve maddelerin kullanımlarında düzeylerin ölçülmesine *Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ- Therapeutic Drug Monitoring)* adı verilir. TİDİ, toksik dozu tedavi dozuna yakın, tedavi indeksi dar olan ilaçların, daha etkin ve güvenli kullanımı için geliştirilmiş bir uygulamadır. Terapötik serum/plazma konsantrasyonlarının, hastaya özel tedavi sınırlarında kalması veya toksik durumlarının tedavisi için yapılanları içermektedir. Bu ilaç gruplarında yapılan TİDİ gibi akılcı uygulamaların, ilaç tedavisine katkısı büyüktür ve aynı zamanda maliyet-etkin bulunmaktadır (17, 19, 20, 58, 59).

TİDİ yapılabilmesi için ilaçların tedavi indeksinin dar olmasının yanında, klinikte etkinlik ve güvenliliklerini izlemede başka yöntemin olmaması, serum konsantrasyonlarının ilacın etkisiyle doğru orantılı izlenebilmesi ve konvülsiyon gibi hastada sporadik gelişen patolojilere karşı kullanılan ilaçlar olması gibi temel özellikler aranır. Etkinliğin yanında, ilaç toksisitesinin önlenmesi ve saptanması içinde TİDİ önemli bir araçtır. Dünyada ilk kez, bu özellikleri karşılayan ilaçlardan, antiepileptikler için TİDİ az sayıda laboratuvarında yapılmaya başlamıştır. Günümüzde de, TİDİ laboratuvarlarının yaygınlaşmasıyla beraber klinik rutine giren serum düzeyi izlenen ilaçların sayısı da hızla artmaktadır. Bu ilaçlar arasında, AEİ'ler en fazla yer tutmaktadır (17, 18, 20, 22, 56).

Aynı zamanda TİDİ; lityum ve trisiklik antidepresanlar, teofilin gibi bronkodilatatör ilaçlar, vankomisin gibi antibiyotikler, amfetamin gibi kötüye kullanılan ilaçlar, parasetamol gibi toksikolojik açıdan takip edilen ilaçlar, atazanavir gibi proteaz inhibitörleri, streptomisin gibi tüberküloz ilaçları, amiodaron gibi kardiyookaktif ilaçlar, metotreksat, tamoksifen gibi antineoplastik ilaçlar, nörotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite, hipertansiyon, akut nefrotoksik gibi ciddi istenmeyen etkileri olabilen siklosporin ve takrolimus gibi immunosupresif ilaçlar da dahil olmak üzere, AEİ'ler dışında farklı birçok ilaç gruplarında da kullanılmaktadır.

Diğer yandan, TİDİ uygulamaları, multidisipliner bir uygulama olup, farmakolog danışmanlığında klinisyen, kan alma personeli ve hastanın sıkı işbirliğini gerektirmektedir. TİDİ, uygulama öncesi ön hazırlık, analiz kısmı ve ölçüm sonrası klinik yorum olmak üzere de üç safhadan oluşmaktadır (20, 60).

TİDİ uygulaması ilk 1950'li yılların sonunda, daha çok araştırma amacıyla plazma konsantrasyonlarında yapılmaya başlamış, 1970'li yıllarda ise klinik rutinde kullanılmaya başlanmış ve klinik takipteki önemli yerini almıştır. İlk olarak, ABD'de kullanılmaya başlanan TİDİ, daha sonra Avustralya, Kanada, İspanya, Hollanda başta olmak üzere, Avrupa ülkelerinde sürekli hizmet veren üniteler haline dönüşmüştür. Ülkemizde de 1980 yılların başında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD başta olmak üzere, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD'ında klinik kullanıma girmiştir.

2.3.2. TİDİ Ölçümü ve Teknikleri

TİDİ ölçümü; ilaçların yarılanma ömrü, biyoyararlanım gibi temel farmakokinetik parametreler yanında, enzimlerin polimorfizm göstermesi, aktif metabolitlerin ölçülmesi, enzim indüksiyonu ve inhibisyonu, ilaç uygulama yolları, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşım-ulaşmaması ve kan alım zamanı gibi tüm değişkenlerin dikkate alınarak yapılıp, değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir. Aynı zamanda, biyolojik sıvılarda ilaç düzeyi ölçüm tekniklerinin, daha hızlı ve kolay uygulanabilir olması ve tedavide maliyet-etkinlik açısından önemli bir role sahiptir (20, 58).

Doz ve kan düzeylerinde, büyük bireysel farklılıklar olabilir. Bu bağlamda, kişiye özel tedavi seçeneği içinde TİDİ tercih edilmelidir. Vücut sıvılarındaki örneğin alınma zamanı, ilaçta alınan son dozun zamanı ve miktarı bilinmelidir. Ayrıca, TİDİ için seçilen ölçüm metodu önemlidir ve analitik olarak karşılaşılabilecek sorunlar gözönünde

bulundurulmalıdır. Bazı immünoassay yöntemlerde olduğu gibi, aktif veya inaktif metabolitlerin çapraz reaksiyona girerek, yanlış yüksek sonuçlara neden olabileceği de göz önünde bulundurularak, bu çalışmada serum ilaç düzeyi izleminde *Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi* (HPLC) yöntemi tercih edilmiştir (20).

Analiz öncesi, varsa aksaklıkların giderilmesi, uygun hastadan, uygun zamanda kan alınması, seçilen analitik yöntemin uygunluğu, kalite kontrol sisteminin kurulması, test sonuçlarının güvenilirliğinin gösterilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, cihaz ve performansı için standartlar ve kalibratörler kullanılmakta, test için ön hazırlık bu şekilde tamamlanmaktadır. Aynı zamanda TİDİ’de, cihaz ve malzemelerin temin edildiği yetkili firma tarafından da tüm teknik altyapı ve desteğin sağlanmış olması gerekmektedir (60).

TİDİ ölçüm tekniği olarak, *radioimmunoassay* (radioimmunoassay -RIA), *enzimle-birleştirilmiş immunoassay tekniği* (enzym multiplied immunoassay technique-EMIT), *enzime-bağlı immunosorbent tekniği* (enzyme-linked immunosorbent assay technique-ELISA), *klonlanmış enzim donör immunoassay* (CEDIA), *apoenzim reaktivasyon immunoassay sistemi* (apoenzym reactivation immunoassay system-ARIS), *yüksek basınçlı sıvı kromatografisi* (high pressure liquid chromatography-HPLC), *türbüdimetrik flow kromatografisi* (turbulent flow chromatography -TFC), *floresans polarizasyon immunoassay* (fluorescence polarization immunoassay -FPIA), *atomik absorpsiyon spektrometresi* (AAS), *kapiller elektroforez* (CE), *gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi* (gas chromatography/mass spectrometry-GC/MS), *sıvı kromatografisi-kütle Spektrofotometresi-kütle spektrofotometresi* (LC-MS/MS) gibi analitik yöntemler kullanılmıştır (20, 61).

CEDIA yöntemi ile ilaç ve uyuşturucu ve psikoaktif ilaç analizi, *gaz kromatografisi headspace spektrofotometresi* (GC-HC) ile etil alkol, metil alkol, ksilen, propilen glikol gibi, güncel hayatta kullanılan ya da kazara alınan uçucu maddelerin analizleri, kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilir. GC-MS analizleri ile de, sebebi bilinmeyen zehirlenmelerde genel toksik ilaç ve/veya madde taraması yapılabilirken, LC-MS/MS ile sebebi bilinmeyen zehirlenmelerde de, biyolojik materyelde tespit edilen maddelerin teyidi yapılabilir. Bu kapsamda, genel toksik ilaç analizi, uyuşturucu madde analizi, bilinmeyen toksik madde değerlendirilmesi yapılabilir (20).

Bahsedilen yöntemler arasında, TİDİ için en çok tercih edilen yöntemlerden biri olan UV dedektörlü HPLC de, klinik laboratuvar sonuçları, ileri cihazlar ile konfirme edilerek analizler gerçekleştirilir. HPLC ölçüm tekniğinin yaygın kullanılma sebepleri arasında; kolay uygulanabilir olması, duyarlılığı, ELISA gibi immunoassay yöntemlere göre hata oranının düşük olması, sıcaklık gibi nedenlerle kolayca bozulabilir bileşiklerin ayrılması için uygunluğu, amino asitler, proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar, pestisitler, ilaçlar gibi geniş uygulanabilir bileşik yelpazesine sahip olması gösterilmektedir (20).

HPLC ünitesi, degazör, pompa, autosampler, kolon ve dedektör olmak üzere dört kısımdan oluşmakta, degazör ile mobil fazlarda mevcut çözünmüş gazların giderilmesini sağlamaktadır. Yüksek performans yüksek ayrımı ifade eder ve mobil fazın yüksek basınçla ilerlemesi sağlandığı içinde *yüksek basınçlı sıvı kromatografi* (HPLC) olarak adlandırılır. Mobil fazın bileşimi ve pH değeri ayrımı direk etkiler ve kullanılan tekniğe, numune tipi ve kolona göre mobil faz seçilir. Temel olarak, pompa mobil fazın yüksek basınçla HPLC sistemi içinde hareket etmesini sağlar, degazörden mobil fazı çekip, örnekleme ve kolon ünitesine gönderir, bu işlemi de akış hızını ve basınç değerini ayarlayarak gerçekleştirir. Akış hızı aralıklarına göre pompalar gruplandırılır (83). Günümüzde HPLC ölçüm tekniklerinin, nano nHPLC ve ultra basınçlı UHPLC çeşitleri ile adlandırılmasının sebebi, pompa sınıflandırmasından gelir. Ultra basınçlı pompa ile yapılan analiz, zamandan daha da fazla kazanç sağlar. Bu tez projesi ile belirtilen bu tekniğe uygun olarak, yeni geliştirilen kitle beraber, aynı anda, hem EAEİ, hem de YAEİ'lerin izlenmesini sağlanarak, tedavide kliniğe yol gösterici, katkıda bulunuldu (60).

Politerapilerde; bazı AEİ'lerin doğru yöntemle izlemi yapılsa bile, metabolitlerinin düzeylerde değişikliğe yol açabildiği bilinmektedir. Bu tez projesinde de değerlendirme yapılırken, böyle durumlarda ilgili metabolitler de göz önünde alındı.

Analiz sonrası, TİDİ'nin son aşamasında sonuçlar hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmektedir. Kullandığı ilaçlar, doz aralığı, tedavi süresi, hastanın yaşı ve cinsiyeti, boy ve kilo ile beraber tüm demografik özellikler, varsa gebelik gibi fizyolojik durumlar, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar, etkileşimler, geçirdiği epilepsi ile ilişkili cerrahi girişimler, örnek alınma zamanı ve kararlı konsantrasyona ulaşip-ulaşmamasına göre TİDİ yorumu bir bütün olarak yapılmaktadır.

2.3.3. Tedavide TİDİ Gereklilikleri

İlaçların, gerek terapötik, gerek istenmeyen etkilerinin, ilaç dozu ile çok yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı ilaç grupları için, gözlem ve deneylere dayanılarak elde edilen standart doz uygulaması genelde bir sorun oluşturmaz iken, epilepsi, kalp hastalıkları, bakteriyel enfeksiyonlar, astım, KOAH, kanser, immüsupresyonun gerektiği durumlar veya psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçlarda durum çok daha karmaşık olmakta ve kesin doz seçimi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle TİDİ, hastanın klinik izlemi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir (17).

TİDİ sayesinde; subterapötik doz, toksik doz, biyoyararlanımın değişmesi, çoklu ilaç kullanımına bağlı, ilaç-ilaç ve/veya ilaç-gıda etkileşimleri gibi, tedavideki etkinlik ve güvenilirlik açısından uyumu bozan veya yetersiz kılan nedenlerin tespitiyle beraber, tedavideki süre ve maliyeti yükselten risklerde en aza indirgenmiş olacaktır (17).

İlaçların, eliminasyon ve/veya metabolizması gibi farmakokinetik özellikleri etkileyen bir çok faktöre bağlı olmak üzere, dolaşımdaki ilaç konsantrasyonunun ve buna bağlı olarak ilaç etkisinin değiştiği bilinmektedir. İlaç etkisinin değişmesi ile ilgili faktörler, böbrek ve karaciğer yetmezliği, diyabet, hematolojik anomalilerde olduğu gibi akut veya kronik hastalıkların, ilaç klirensini değiştirmesi, serbest ilaç izlemi (diyaliz), aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi, renal fonksiyonlarda değişiklik, AST ve ALT karaciğer fonksiyon testleri gibi hepatosellüler hasarı gösteren biyokimyasal parametrelerin değişmesi, hastanın kalsiyum ve fosfor düzeyini değiştiren fenitoin gibi ilaçlar, yaş, gebelik gibi fizyolojik etmenler, boy ve kilo gibi fiziksel etmenler sayılabilir. Bütün bu faktörlerle ilişkili olarak, özellikle bazı ilaçlar veya ilaç grupları için dolaşımdaki ilaç düzeyinin yakından izlenerek, uygun doz seçiminin yapılmasının gerekliliği ve bunun da, hastanın klinik takibi açısından önemi bildirilmektedir. Aksi takdirde, organ yetmezliklerinden ölüme, kardiyak rahatsızlıklardan, aritmilere, epilepsi nöbetlerinden, organ reddine kadar çok ciddi komplikasyonların ortaya çıkarak, ciddi istenmeyen sonuçlar doğurabildiği bilinmektedir (17-20).

Tüm bu nedenlerle, TİDİ uygulamasının ilaç seçiminde yol gösterici olması ve terapötik başarının artması için vazgeçilmez bir akılcı araç niteliğinde olduğu unutulmamalıdır (62). TİDİ sayesinde, ilaç tedavisinin uygunluğu hakkında bilgi edinilebilecek, kandaki ilaç konsantrasyonları hedeflenen terapötik aralıkta tutulacak, tedaviden maksimum yanıt alınacak ve ilaç toksisitesinin minimuma indirgenmesi mümkün olabilecektir.

TİDİ; AEİ'ler, antidepresanlar, kalp glikozidleri, antikanser, takrolimus gibi immunsupresifler ve birçok çeşitli ilaç grupları için uygulanmaktadır. En çok TİDİ ile izlenen ilaç grubu AEİ'lerdir ve kliniğe önemli katkısı vardır. Epilepsililerde olduğu gibi rutinde klinik veya biyokimyasal ön belirteçlerin olmaması, AEİ'lerin izleminde TİDİ'yi zorunlu kılmaktadır.

Yeni epilepsi tanısı konulmuş hastaların AEİ tedavisinde; TİDİ yapılması, en düşük etkin dozla başlanması, monoterapiden yanıt alınmaz ise politerapiye gidilmesi temel ilkeler arasında yer almaktadır. Monoterapide, tam nöbet kontrolü sağlanmamış ise istenmeyen etkiler görüleseye kadar doz artırılması gerekebilir (23, 27). Politerapide de, etkileşim açısından doz uygunluğunun bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla da, hem monoterapide, hem de politerapide altın standart olarak TİDİ uygulamasının en akılcı yöntem olduğu bildirilmektedir (17-20).

İnsanların yaş ortalamasının yükselmesine bağlı kronik hastalıkların artması nedeniyle, sürekli ilaç kullanılması, beraberinde ilaç sayısının artması ve izlemesi zorunlu olan ilaçların kullanılması gibi sebeplerle de TİDİ'nin gereksinimi artırmaktadır. Gerek hasta bakımı ve yaşam kalitesini daha yüksek seviyelere çıkartmak, gerekse hasta güvenliliği ve maliyet-etkinliği açısından TİDİ uygulamasının gelecekte daha fazla öneme sahip olması aşıkardır (40-46. 63-65).

2.3.4. YAEİ'lerin TİDİ Özellikleri

Epilepsililerde, yeni ilaç ve tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir (29). Nitekim son yıllarda da, epilepsi tedavisinde kullanılan EAEİ'ler yanında YAEİ'ler daha fazla kullanılmaktadır. YAEİ'lerden bazılarının antiepileptik etkileri, araştırmalar sırasında bulunduğu ve direk klinik denemelerine geçildiği, *vigabatrin (VGB)* ve *tiagabin (TGB)* gibi bazı YAEİ'lerin ise epileptogenez ve farmakodinamik mekanizmalar gözönüne alınarak sentezlendiği bildirilmektedir. Bu nedenle, YAEİ'lerin EAEİ'lere göre bir farkının da maliyetinin olduğu bilinmektedir. Bir diğer önemli husus da, uzun yıllardır bilinen ve YAEİ grubunda yer alan LTG ve OXC'in, hem monoterapide, hem de politerapide (21, 36), ZNS ve LCM'nin ise sadece politerapide kullanılmasıdır. Günümüzde, ZNS ve LCM gibi YAEİ'lerin ek tedavi olarak (add-on therapy) politerapide kullanılması nedeniyle, halen bu ilaçlarla yapılacak uzun dönem güvenlilik çalışmalarına

ihtiyaç duyulduğunu görülmektedir. YAEİ'lerin TİDİ ölçümlerinin gerekliliği bu nedenlerle de ortaya konulmaktadır (17-19, 35, 56).

Epilepsilerde tekrarlayan nöbetlerin vücutta hasar ve hatta ölüme kadar giden bir risk oluşturması, yaşam kalitesinin düşmesi, seçilen AEİ'lerin etkinliği ve güvenliliği açısından birbirlerine olan üstünlüklerinin tam olarak bilinmemesi, hastaların nöbetsiz kalması için kliniğe yol gösterici olan TİDİ'yi gerekli kılmaktadır.

Epilepsi tedavisinde istenilen terapötik etkinin elde edilememesinin başlıca sebebi, doz ve doz aralığına uyumsuzluktur. Aynı zamanda bir diğer sebebin de, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, YAEİ'lerin serum düzeyleri izleminin ilaç etkinlikleri ve ilaç etkileşimleri için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bu grup ilaçların TİDİ için uygun özellikler taşıyıp taşımadıkları ve bu açıdan kliniğe katkıları henüz iyi bilinmemektedir. Bu alanda yapılan az sayıda çalışma, YAEİ'lerin daha etkili ve güvenli kullanımı için TİDİ'nin önemine işaret etmektedir.

Çeşitli ilaçların varlığına ve çoğu olguda optimum bakıma rağmen, epileptik hastaların önemli bir bölümü nöbetlerden kurtulmuş değildir. Epileptik hastaların yaklaşık %30'unun nöbetleri büyük ölçüde ilaçlara yanıtızsızdır. Ayrıca, bu ilaçların tolere edilmesi ile ilgili bazı sorunlar da bulunmaktadır. Genellikle epilepsilerde birkaç ilaç beraber kullanılmakta, tek başına kullanılan yüksek doz ilaçların ise istenmeyen etkisi fazla olmaktadır. Bu da; hastanın yaşam kalitesini azaltmakta, maliyeti arttırmakta yüksek morbiditeye yol açabilmektedir. Bu nedenlerle de yeni ilaçlara gereksinim artmıştır. Epilepsi tedavisinin temeli farmakolojik tedavi olduğundan, tedavide nöbetleri önlemenin yanısıra, zararlı veya tolere edilemeyecek istenmeyen etkilerin de oluşmaması beklenmektedir. Bu nedenle, geliştirilen bu YAEİ'lerin hedefi; minimum dozda maksimum etki yapması, istenmeyen etkileri tolere edilebilir ve önceden bilinebilir olmalıdır. Bu ilaçların etkinlik ve güvenliliklerinin gözlemlenebilmesi içinde, serum düzeylerinin izlenmesi önemli bir role sahiptir. Özellikle, ilaca dirençli epilepsi hastalarında, prevalansı azaltmak ya da travmatik beyin hasarı olanlar gibi yüksek riskli hastalarda, epilepsi gelişimini önlemek için ilaç düzeyinin izlenmesinin ve klinik yorumunun yapılması gerekmektedir (17-20).

Kadınlarda erkeklere göre epilepsinin bir miktar daha düşük olması, fakat absans nöbetlerin kadınlarda erkeklere göre çok yüksek olması gibi, nöbet tipine göre

epilepsililerde farklılıklar görülmektedir. Polikistik over gibi eşlik eden diğer hastalıklarla beraber, VPA'da olduğu gibi istenmeyen etkiler ışığında ilaç seçimi yapılmakta, YAEİ'lerden LTG'deki gibi daha güvenli olduğu düşünülenler tercih edilmekte, AEİ tedavisinin, kontraseptif etkinlik üzerindeki potansiyel etkisi gözönünde bulundurulmaktadır. Gebelik gibi fizyolojik durumlarda, nöbet riskindeki artış bilinmekte ve bu durumda seçilen AEİ'lerin serum konsantrasyonunda değişiklikler olduğu bildirilmekte, bu nedenlerle de tedavide güçlükler yaşandığı rapor edilmektedir. Teratojenite bakımından, en az toksisitesi olan ilaç tercih edilse de bazı AEİ seçimlerinde halen endişe duyulmaktadır. Ek olarak da, doğumda yaşanabilecek komplikasyonlarla beraber istenmeyen etkiler açısından da risk daha da artmaktadır. Bu gibi nedenlerle de epilepsililerde, uygun ilaç seçiminin güçlüğünden bahsedilmekte ve tedavide TİDİ gibi akılcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır (65, 66).

Epilepsililerde, eşlik eden hastalıklar ve beraberinde kullanılan ilaçların YAEİ'lerle etkileşimleri açısından da doz ayarlaması gerektiğinden, TİDİ'ye bu sebeple de ihtiyaç duyulabilmektedir (67).

2.4. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan EAEİ ve YAEİ'ler, Farmakoterapideki Seçimler, YAEİ'lerin Tedavideki Dozları, Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

2.4.1. Tedavide Kullanılan EAEİ, YAEİ ve Farmakoterapideki Seçimler

Epilepsililerde, psödonöbet gibi non-epileptik nöbetler için ayırıcı tanı ve teşhis yapılmakta, bunlar epileptik nöbetler ile ayrılmakta ve uygun olan AEİ tedavisine, bu şekilde başlanmaktadır (10).

Epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasına göre fokal ve jeneralize; tonik, klonik, tonik-klonik, miyoklonik, absans, atonik gibi tedavide de tercih edilen eski ve yeni AEİ'ler sınıflandırılmaktadır (5, 41, 52). 1990'lardan önce keşfedilen birinci nesil (klasik) EAEİ'ler; CBZ, klonazepam (CLZ), ESM, fenobarbital (PB), fenitoin (PHT), primidon (PRM) olarak sayılırken, 1990'lardan sonra keşfedilen ikinci nesil YAEİ'ler ise; LTG, FBM, GBP, PGB, OXC, levetirasetam (LEV), topiramet (TPM), TGB, ZNS, LCM, VGB, eslikarbazepin (ESL), rufinamid (RUF), perampanel (PER), stiripentol (STP), retigabin (RTG) ve klinik denemeleri halen süren brivarasetam, olarak sayılabilmektedir (68, 69).

Ciddi istenmeyen etkilere sahip olduğu için klinikte artık kullanılmayan ilaçlar ise; asetazolamid (ACZ), bromidler, amantadin, mefenitoin, mefenobarbital, trimetadion'dur (68, 69).

Tekrarlayan ve tetiklenmemiş (provoke, uyarılmış veya uyartılmış olmayan, potansiyel bir klinik durumun yokluğunda veya klinik durumla zamansal ilişkinin olmadığına kullanılan; etyolojisi bilinmeyen ve yapısal lezyonu olanlar gibi) nöbeti olan, yeni teşhis konulmuş erişkinlerde, AEİ tedavi başarısının %50-60 olduğu rapor edilmektedir (70). Bazı yayınlanan eski raporlarda, AEİ tedavisine başlangıç için; VPA, CBZ gibi EAEİ'lerin verilmesi, uygun ilaca kontrendikasyon varsa, ancak YAEİ'lerin önerildiği bilinmektedir (7). Fakat, yeni kanıtlarla beraber yeni yayınlanan raporlarda, daha etkili ve güvenli olduğu bilinen; LTG, OXC gibi bazı YAEİ'lere, tedaviye başlangıçta da artık daha fazla yer verildiği bildirilmektedir (6, 24, 25, 29, 70, 71).

Yeni tanı konulmuş epileptiklerde, idiyopatik jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, ilk tercih olarak YAEİ'lerden LTG verilmekte, gebelik gibi fizyolojik durumlarda kanıtlara göre LTG veya LEV tercih edilebilmektedir (8, 34).

Fokal veya sekonder jeneralize olan epilepsilerde, ilk basamakta AEİ tedavisindeki öneri, LTG, OXC veya LEV olduğu bilinmektedir. Fokal başlangıçlı nöbetlerde, geriatrik popülasyonda en çok kanıt bulunan YAEİ'ler; LTG ve GBP'dir. Pediatrik popülasyonda ise en çok kanıt, yine bu nöbetlerde, OXC için bulunduğu bildirilmiştir. Miyoklonik, atonik, tonik ve absansta da birinci basamak AEİ tedavisinde ilk seçenek olarak LTG ve infantil spazmlarda ise VGB önerilmektedir (10). Jeneralize epilepsi türlerinde, EAEİ'lerden VPA, YAEİ'lerden ise; LTG, TPM, LEV, ZNS, ESM etkili olduğu ve tercih edildiği, fokal nöbetli hastalarda ise ESM hariç birçok AEİ'lerin etkili olduğu bildirilmiştir. Sendromlara göre de; örnek olarak JAE ve JME de, yine ilk YAEİ seçeneğinin LTG olduğu bilinmektedir (7, 70, 72).

Dirençli epilepside ise, yeni tedavi seçeneğinde tedavi alternatifi olarak ZNS ve LCM gibi YAEİ'lerin ek tedavide önerildiği ve kullanıldığı bilinmekte, fakat; etkinlik ve güvenilirlik açısından izlenmesine ihtiyaç duyulduğu da görülmektedir (36, 71). Ayrıca, YAEİ'lerin EAEİ'lere göre daha iyi tolere edilebilmesi beklenmektedir. Patofizyolojideki gelişmeler beraberinde, YAEİ'lerin EAEİ'lere göre daha iyi istenmeyen etki profili ile, bu ilaçların yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin incelenmesi gerekliliğini getirmiştir (40, 42).

2.4.2. YAEİ'lerin Tedavideki Dozları

Farmakoterapide, onaylanmış ve geliştirilmekte olan ajanların sayısı yüksektir (65). Son 20 yılı aşkın sürede 10'u geçen sayıda, YAEİ ilaç ruhsatlandırılmış ve klinik kullanımda yerini almıştır (70, 72). YAEİ'lerin çeşitliliğinin yanı sıra, halihazırda yeni seçenekler üzerinde de klinik denemeler halen devam etmektedir (73).

Bu tez projesinin, anagrubunu oluşturan, monoterapi ve politerapide kullanılan ilaçlardan LTG; 12 yaş üstü 100-400 mg/gün, pediatrie, vücut ağırlığına göre minimum 0,15-0,6 mg/kg/gün, kademeli olarak arttırılarak, 1-15 mg/kg/gün'e kadar çıkarılarak kullanılmaktadır. Diğer ilaç OXC ise; 600 mg/gün doz ile başlanıp, bu günlük doz ikiye bölünerek verilmekte, pediatrie de 8-10 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Terapötik etkisinin iyi görüldüğü dozlar da 600-2400 mg arasında olduğu belirtilmektedir (70).

Bu tez projesinin, altgrubunu oluşturan ilaçlardan LCM; 100-400 mg/gün oral tablet, solüsyon (10 mg/ml 200 mL şurup) ve intravenöz (İV 10 mg/ml, İV 20 mL infüzyon 1 flakon) formları ile tedavide erişkinler yanında ergenlerde de kullanılmaktayken, diğer ilaç ZNS ise; sadece erişkinlerde, 100-400 mg/gün dozuyla verilmekte ve her iki ilaçta politerapide kullanılmaktadır (72, 74).

Diğer YAEİ'lerden LEV; 16 yaş üstü epilepsililerde, 1000-3000 mg/gün olarak kullanılmakta iken, TPM ise; kombine tedavide, başlangıç dozu 25-50 mg/gün, optimum dozu 200 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. GBP; doz aralığı cevaba bağlı olarak, 900-2400 mg/gün, PGB; klinik çalışmalarda 150-600 mg/gün olarak etkinliği kanıtlanmıştır. VGB'nin kullanımı ise; pediatrie başlangıç dozu 40 mg/kg/gün, yetişkinlerde ise 1 g/gün olarak belirlenmiştir. Türkiye'de ruhsatlı olmayan FBM; epileptik erişkinlerde 1200-3600 mg/gün, 2-14 yaş Lennox-Gastaut Sendromlu çocuklarda başlangıç dozu 15 mg/kg/gün, maksimum doz 45 mg/kg/gün, TGB ise; 12-18 yaşta 4-32 mg/gün, erişkinlerde 4-56 mg/gün olarak kullanıldığı belirtilmiştir. RTG; 300-1200 mg/gün olarak, stiripentol ise yetim ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır (74).

2.4.3. YAEİ'lerin Farmakokinetik Özellikleri

Farmakokinetik özellikler açısından, erişkinlere göre pediatrik popülasyonda, eliminasyon kinetiklerinde daha yüksek klirens oranlarına ve daha büyük grup içi değişkenliğe rastlanırken, geriatri popülasyonlarda klirens oranları azalmakta ve buna

sebepler böbrek fonksiyon bozuklukları gösterilmektedir. Bu nedenlerle, uygun AEİ dozu seçiminde bu farmakokinetik parametrelerin dikkate alınması gerekmektedir (72).

LTG, LEV, LCM, ZNS, PGB, TPM, OXC, GBP, VGB, TGB, FBM gibi YAEİ'lerin farmakokinetik özellikleri, EAEİ'lere göre daha iyi olması nedeniyle geliştirilmiştir. Özellikle, yeni geliştirilen bazı moleküller farklı nörolojik hastalıklar için de etkin bulunmuştur (75-77).

LCM'nin farmakokinetik özellikleri için, 35 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan klinik denemesinde, yarılanma ömrünün 13 saat olduğu bildirilmiştir (71). ZNS için de; *Ragueneau-Majlessi ve ark.* 'nın yaptığı çalışmada görüleceği gibi, ZNS'nin sitokrom P450 aracılığıyla metabolize olduğu, CBZ veya PHT gibi ilaçlarla birlikte verildiği durumlarda, yarılanma süresinin de yaklaşık 27 saat olduğu bildirilmiştir (23). Politerapide ZNS ve LCM alan hastalar, farmakokinetik özellikleri de incelenerek, bu tez çalışmasına dahil edildi.

YAEİ'lerden LTG'nin oral biyoyararlanımı %100'e yakınken, TPM'nin ki daha düşüktür. TPM'nin parsiyel enzim indükleyici olduğu ve oral kontraseptiflerin klerensini artırdığı bildirilmiştir. Primer olarak idrarla atıldığı, ancak diğer enzim indükleyici ilaçlarla birlikte verildiğinde ise hepatik yolla metabolize olduğu bilinmektedir (74). TGB'nin ise, karaciğerde metabolize olduğu ve klerensin enzim indükleyici ilaçlarla arttığı gösterilmiştir. Fakat, Türkiye'de ruhsatlı olmadığı için bu ilaç da FBM gibi bu çalışmada kapsamı dışında bırakıldı.

Diğer AEİ'ler üzerine enzim indükleyici özelliği olanlar; PB, PRM, PHT ve CBZ iken, olmayan YAEİ'ler; GBP, VGB, LEV ve PGB 'dir. Spesifik enzim inhibitörü olan AEİ'ler ise FBM, OXC ve TPM olarak bilinmektedir. Enzim inhibisyonu özelliği olan AEİ'ler; hepatik metabolizmayı yavaşlatıp, serum konsantrasyonunu artırarak, ilaç intoksikasyonuna yol açabildiği bilinmektedir (72).

LTG'nin yarı ömrü, beraberinde kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde etkilenir. Ortalama yarı ömrü, CBZ ve PHT gibi glukuronidasyon indükleyici ilaçlarla birlikte verildiğinde yaklaşık 14 saate düşmekte, tek başına VPA ile birlikte verildiğinde ise ortalama 70 saate çıktığı bilinmektedir (63, 72).

Tez projemize dahil edilen tüm AEİ'lerin farmakokinetik özellikleri, tablo haline dönüştürüldü (**Tablo 2-2**).

2.4.4. YAEİ'lerin Farmakodinamik Özellikleri

Epilepsi; santral sinir sistemi (SSS)'nde kortikal veya subkortikal bölgelerde, yer alan nöronların ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve tekrarlayıcı nöbetlerle seyreden, klinik bir tablo olarak bilinmekte ve ayrıca, epilepsi dışında bilinç kaybı ile seyreden başka olguların varlığı da bildirilmektedir. Bu nedenle, hipoglisemi, asidoz ve elektrolit bozuklukları gibi nöbet geçiren olgularda duruma bağlı nöbet tanımı kullanılmaktadır. Farklı nöbet tipleri, farklı nöronal mekanizmaları yansıtabilmektedir (72).

Epileptik nöbetlerin patofizyolojisi her zaman bilinmemekte, bu nedenle her nöbet tipinde aynı patofizyoloji geçerli olamamaktadır. Fizyopatolojide, glia fonksiyonun bozulması, glutamat gibi eksitator amino asitlerde artma ve GABA gibi inhibitör amino asitlerde azalma olarak üç mekanizma önemlidir. Nöronal faaliyetlerdeki bu mekanizmalar ve nörokimyasal araştırmalar, epileptik olayların patofizyolojisi üzerine yeni gelişmeler, YAEİ'lerin farmakodinamik özellikleriyle ilgili kanıtları gündengüne arttırmaktadır (72, 74).

Voltaja bağlı sodyum (Na^+) iyon kanallarının blokajı, mevcut AEİ'lerin farmakodinamik etki mekanizmalarından en yaygın olanıdır. Hedef AEİ'ler, inaktif formu stabilize ederek, kanalların aktif duruma dönüşümünü engeller. Bir diğer etki mekanizması, kalsiyum (Ca^{2+}) ve voltaja bağlı potasyum (K^+) iyon kanallarıdır. Bilinen bir farklı etki mekanizması da N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörü üzerindedir (72).

Literatürde AEİ seçiminde, etki mekanizmasına göre ampirik bir yoldan bahsedilmektedir (62). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda LTG'nin; voltaja bağlı Na^+ iyon kanallarının blokajı ile glutamat salımını inhibe ettiği, OXC'un ise; Na^+ kanallarını bloke ettiği ve terapötik etkisini başlıca aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevi (MHD) ile gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca, artmış K^+ iletimi ve yüksek voltaj ile aktive edilen Ca^{2+} kanallarının modülasyonu, antikonvülsan etkilere yardım ettiği düşünülmektedir. ZNS'nin de, voltaj hassasiyeti olan Ca^{2+} ve Na^+ kanallarını inhibe ederek glutamat ve GABA aktivitesini güçlendirdiği bildirilmiştir. ZNS; sülfonamid grubu YAEİ grubundandır ve in vivo modellerde, voltaj bağımlı Na^+ kanalları, T tipi Ca^{+2} kanalları, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler üzerinden çoklu etki mekanizmasına sahip olduğu gösterilmiştir. LCM ise, sadece yavaş Na^+ kanal inaktivasyon formunu

güçlendiren bir ilaçtır. Hızlı Na⁺ kanal inaktivasyonu, GABA reseptörleri, potasyum (K⁺) kanalları veya Ca²⁺ kanalları üzerinde bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (72, 74).

PGB'nin Ca²⁺ kanal blokajı yaparak etkisini gösterdiği bildirilirken, TPM'nin de Na⁺ kanallarını inhibe ederek, GABA aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir. GBP için, GABA-erjik inhibitör aktivitesi üzerine mümkün mekanizmalardan bahsedilmektedir. LEV'in ise, etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamaması yanında, mevcut AEİ'lerden farklı olduğu görüşü de bildirilmiştir. LEV ile yapılan prelinik çalışmalarda; intranöral Ca²⁺ düzeylerini, N tipi Ca²⁺ akımını, kısmi olarak inhibe ederek ve intranöral depolardan Ca²⁺ salımını azaltarak, etkilediğini gösteren kanıtlar vardır. Ayrıca LEV'in, kemirgenlerin beyin dokusunda, spesifik bir bölgeye bağlandığı gösterilmiş ve bu bağlanma bölgesi, veziküllerin birleşmesi ve nörotransmitter ekzositozu ile ilgili olduğuna inanılan sinaptik vezikül proteini 2A olduğu belirtilmiştir. In vivo bulgularda, LEV ve sinaptik vezikül proteini 2A arasındaki etkileşimin, antiepileptik etki mekanizmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (35, 74).

Bu tez projesinde yer alan, EAEİ'lerden PRM; PB'in üre karbonu üzerindeki oksijenin yerine, iki hidrojenin girmesiyle oluşan türevidir ve vücutta büyük bir kısmı PB'ye dönüşür. Dört-beş günlük süreden sonra PB düzeyi, tedavi dozunda PB verileninkine çok yakın olur ve PB'e dönüşmemiş ana bileşiğin de güçlü antiepileptik etkinliği vardır (72).

Tez projemize dahil edilen eski ve yeni AEİ'lerin farmakodinamik özellikleri, bilinen ve tahmin edilen bilgiler ışığında özet bir tablo haline dönüştürüldü (**Tablo 2-3**).

Tablo 2-2 Antiepileptiklerin farmakokinetik özellikleri.

ETKEN MADDE	BAŞLANGIÇ DOZU	İDAME DOZ ARALIĞI	ORAL BY	YARILANMA ÖMRÜ	KARARLI DÜZEYE ULAŞMA	TERAPÖTİK ARALIK	ELİMİNASYON	PROTEİNE BAĞLANMA ORANI
LTG	25 mg	100-500 mg	≥ %95	24-35 saat	15 gün	3-14 µg/mL	%90 renal	%50-55
OXC	300-600 mg	600-2400 mg	≥ %95	7-12 saat	2-3 gün	10-35 µg/mL	>%95 renal	%40
ZNS	50 mg	300-500 mg	≥ %99	50-68 saat	12-14 gün	10-40 µg/mL	%70-85 hepatik	%40-60
LCM	100 mg	200-400 mg	≥ %95	12-16 saat	2-3 gün	1-10 µg/mL	%95 renal	<%15
GBP	900-1800	900-3600 mg	< %60	5-7 saat	1-2 gün	2-20 µg/mL	%80 renal	%0
PGB	50-75 mg	150-600 mg	≥ %90	6.3 saat	2 gün	2,8-8,3 µg/mL	%98 renal	%0
TPM	25 mg	100-400 mg	≥ %80	20-24 saat	5-7 gün	5-20 µg/mL	hepatik ve ≥%81 renal	%9-17
LEV	500-1000 mg	1000-3000 mg	≥ %95	7-8 saat	3-4 gün	10-40 µg/mL	%95 renal	< %10
CBZ	100-200 mg	800-1600 mg	%75-85	36 saat [¶]	7-14 gün	4-12 µg/mL	%72 renal	%70-80
VPA	500 mg	500-2500 mg	≥ %90	15-17 saat	2-3 gün	40-100 µg/mL	>%95 hepatik	%88-92
CLB	10 mg	10-40 mg	≥ %99	36-79 saat	8-18 gün	30-300 ng/mL	%94 renal	%80-90
PRM	125 mg	750-1500 mg	≥ %90	10 saat	2-3 gün	5-10 µg/mL	%40 renal	%10
PB	30-50 mg	50-200 mg	≥ %95	72-144	10-25 gün	10-40 µg/mL	~%75 hepatik, %10-40 renal	%48-54

[¶]Tedavi süresine bağlı olarak 16-24 saattir (hepatik monooksijenaz sisteminin otoindüksiyonu).

Tablo 2-3 Antiepileptiklerin farmakodinamik özellikleri.

YAEİ	LTG		OXC		ZNS		LCM		LEV		PGB		TPM		GBP	VGB	FBM
ETKİ MEKANİZMASI																	
Na ⁺ kanal	X	X	X		X		X							X			X
Ca ⁺⁺ kanal	X		X		X				X		X	X	X	X	X		X
K ⁺ kanal			X			X		X					X				
Cl ⁻				X													
Glutamat	X				X								X	X			X
GABA	X			X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	
Glia																	
Diğer									X				X				
EAEİ		CBZ		PB		VPA		PRM		CLB		ESM		PHT			

2.5. AEİ Tedavisinde Etkililik

Epileptiklerin nöbet sayısında azalma, klinik seyirinde düzelme açısından monoterapi ve politerapideki AEİ'lerin, kullanıma göre etkinliğinde farklılıklar gözlenmektedir. Rasyonel politerapide, farklı etki mekanizmalarına sahip iki AEİ'nin, benzer bir mekanizmaya sahip 2 ilaca göre daha iyi bir nöbet kontrolü sağlayabileceği farz edilmektedir (79).

Bu tez projesinde yapılan tasarımda, YAEİ'lerden LTG'nin; kısmi nöbetlerde, primer veya sekonder jeneralize olan tonik-klonik nöbetlere karşı, tek başına veya diğer AEİ'lere ilave olarak etkinliğini gösterdiği, atipik absansa ve Lennox-Gastaut sendromundaki atonik ve tonik nöbetlere karşı da denendiği bildirilmektedir. OXC ise; sekonder jeneralize olan veya olmayan tonik-klonik nöbetlerle ilişkili, fokal nöbetlerin tedavisinde, hem monoterapide, hem de ek tedavi olarak politerapide de etkin olduğu bilinmektedir. Altgrubu oluşturan ZNS, yeni tanı konmuş epileptik erişkinlerde, sekonder jeneralize olan veya olmayan fokal nöbetlerin tedavisinde, monoterapide de fokal nöbetlerin tedavisinde, 16 yaş üstü hastalarda yardımcı ilaç olarak etkinliğinin kanıtlandığı ve ayrıca absansta da etkili olduğu, progresif miyoklonik epilepside de tercih edildiği bildirilmektedir. LCM'nin ise; erişkinlerde jeneralize olan veya olmayan fokal nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak, 16 yaş üstü epilepsililerde etkinliğinin kanıtlandığı rapor edilmektedir (74).

TPM; 1997'de fokal nöbetlerde ek tedavide ilk olarak etkinliğini kanıtladığı bilinmektedir. TPM'nin ayrıca, migren, bulimia nervosa ve depresif fazdaki bipolar hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (30). LTG ve TPM ile yapılan ön çalışmalarda, bu ilaçların VPA'ya iyi cevap vermeyen primer jeneralize epilepsi vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir (32).

2.6. Antiepileptik İlaç Tedavisinde Güvenlilik

2.6.1. Farmakorezistans

İlaca direnç olarak tanımlanan *farmakorezistans*; nöbet tipine göre seçilmiş iki ayrı AEİ'nin, ayrı ve/veya kombine kullanılmasına rağmen, hastanın yaşam kalitesini bozacak boyutta olması veya ayda birden çok nöbet geçirilmesi olarak bilinmektedir. Bu

ilaca dirençli olgularda yaşanan %20-25 oranındaki terapötik başarısızlık, daha etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi bulmaya ve yeni araştırmalara yönlendirmektedir (80, 81)

Farmakorezistanslı olgularda, mortalitede, hastaneye yatışta ve kalış süresinde artış görülebilmektedir. Alışılmış dozların etkin olmadığı durumlar, dozun artırılması ve beraberinde tedavi süresinin uzaması gibi sıkıntılara yol açmaktadır. İlaça yanıt vermeyen olgularda, hastanın uyuncunun düzeltilmesi ve dozun yeterli düzeye çıkartılması yanıt oranını artırabilmektedir. Dozun yeterli olup-olmadığını görmek için de TİDİ yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

TİDİ ile beraber, klinik, farmakogenetik, nörobiyolojik kavramların yeniden ele alınması ve P-glikoprotein (P-gp) membran taşıyıcıları ile yapılan yeni araştırmalar (82) beraberinde yeni tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

İlaça karşı özellikle, farmakokinetik nitelikte bir dirençten bahsedilmektedir ve biyotransformasyon aşamasında görülen bu direnç, genetik polimorfizmlerle ilişkili bulunmuştur (72). İlacı çok hızlı yıkan sitokrom P450 enzimlerinin düzeyinin yüksek olması gibi sebeplerden, ilaçlar çabuk yıkılır ve bazı kişilerde ilaca karşı farmakokinetik direnç gözlemlenebilir. Bu nedenlerle de, TİDİ ve beraberinde farmakogenetik çalışmalar yapılmasına işaret edilmektedir.

Dirençli olgularda verilen kombine tedavi, direnci kırabilir, fakat; istenmeyen etkilere karşıda daha yüksek risk oluşmasına sebep olabilir. Bu bağlamda, TİDİ ile toksik doz kontrolü yapılması gereklidir.

Nadir fenotiplerde de, farmokogenetik olarak ilaca direnç açısından yaklaşılmalıdır. Diğer yandan, genetik etiyolojiye sahip, ilaca dirençli olgularda, ilaca yanıtındaki değişikliğin incelenmesine klinik pratikte ihtiyaç duyulmaktadır.

Taşıyıcı bir protein olan, ksenobiyotik ve endojen maddeleri, hücrelerden uzaklaştırarak bir pompa gibi çalışan, bu nedenle de dışarı-atım proteini olarak da adlandırılan, kan-beyin bariyeri oluşumunda da doku koruyucu özelliğiyle önemli role sahip olan P-gp'nin, pekçok substratı ile işlevini farklılaştırabildiği, böylelikle ilaçta farmakokinetik parametrelerin değişimine yol açabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle dirençli olgularda, bir diğer önemli hususu oluşturan konu, çoklu ilaç direnci olan P-gp'i kodlayan ABCB1 üzerindeki iki SNP'den biri; 3421. pozisyonda T ile A'nın, diğeri ise; 3435. pozisyonda C ile T'nin, yer değiştirdiği polimorfizmlerdir. Bazı durumlarda, tek

başına varyantlar veya aleller, bazen de haplotip şeklindeki birlikteliklerin fonksiyonel olarak önemli olduğu ve ilaç yanıtını değiştirebildiği bildirilmektedir (72, 83).

Toplumlararası da (ırklara göre) ve/veya aynı toplumdaki bireylerarası farklılığın da, ilaç direnci oluşturan MDR genlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (84). MDR1 geni 26. Eksonunda, tek nükleotid polimorfizmi (C3435T); P-gp'nin ekspresyonunu azalttığı, hem aynı toplumda bireylerarasında, hem de toplumlararası farklılığa yol açtığı gösterilmiştir. Ülkemizde de, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmada MDR1 geni allel dağılımı gösterilmiştir (84).

2.6.2. İstenmeyen Etkiler ve Yan Etkiler

EAEİ'lere kıyasla YAEİ'lerin, istenmeyen ve/veya yan etkileri daha azdır. Buna rağmen, yaş gibi (beraberinde arttığı bilinen istenmeyen ve/veya yan etkiler dahil edildiğinde), gebelik gibi gözardı edilemeyen bazı değişkenler ya da farklı etkenler de dikkate alındığında durum değişebilmektedir. Örneğin; EAEİ grubundan VPA'nın hepatotoksisite riski, erişkinlere göre pediatrikte daha yüksektir. PB'de olduğu gibi, çocuklardaki istenmeyen kognitif etkilere ve IQ azalmasına da neden olabilmektedirler (85-88). Ayrıca, istenmeyen etkiler açısından VPA'nın; polikistik over, obezite riski oluşturduğu bilinmekte, ek olarak VPA ile gelişen ensefalopati, hiperamonyemi ile jeneralize nöbetleri arttırdığı da rapor edilmektedir. Ayrıca, absans, miyoklonik ve astatik nöbetlerde, CBZ, OXC ve PHT gibi, voltaja-bağımlı Na⁺ kanal blokajı yapan ilaçların, nöbetleri arttırdığı bildirilmiştir. Ek olarak, YAE'lerden; GBP, VGB ve TGB gibi GABA artışına neden olan ilaçların, jeneralize nöbetleri arttırdığına dair kanıtlarda vardır (89).

Gebelerde AEİ'lerin, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri değişebildiğinden, buna bağlı istenmeyen etkiler açısından da farklılaşmalar olabilmektedir. Bu nedenlerle de, gebelerin en çok teratojenite açısından izlenmesine ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Gebelerde AEİ kullanımına bağlı; kardiyak defekt, mikrosefali, nöral tüp defekti, gelişme geriliği gibi major anomalilerin, kranofasyal ve dijital anomalilerin, yarı damak gibi minör anomali gelişme riskinin olduğu ve yüksek doz veya politerapi ile de bu riskin arttığı bildirilmiştir (90). Gebelerde istenmeyen etkiler açısından yapılan çok merkezli çalışmanın bulguları; tüm AEİ'lere bağlı major konjenital malformasyon riski %4,2 iken, politerapi alan grupta %6, monoterapi alan grupta ise %3,7 saptandığı yönündedir. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda, kullanılan AEİ 'ye göre

malformasyon oranları belirlenmiştir. Örneğin; monoterapi grubundaki risk değerlendirmesine göre LTG alanlarda malformasyon oranı; %3,2 iken, VPA kullanlarda bu oran %6,6'ya çıkmıştır. VPA alan politerapideki olgularda konjenital malformasyon riskinin, diğer politerapi alan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (78). EURAP çalışmasında da 2000'e yakın gebe izlenmiş, %58,3'ünde gebelik sırasında nöbet görülmemiş, görülen nöbetlerinde lokalizasyona bağlı epilepsisi olanlarda, politerapi ve OXC monoterapisi alanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (89). Tüm bu nedenlerle, gebelerde teratojenite riski açısından YAEİ'lerle yapılacak çok sayıda güvenlilik araştırmasına ihtiyaç duyulmaktadır (91, 92)

LTG'nin istenmeyen etkileri arasında en çok, raş -döküntü- gibi ciddi deri reaksiyonları, OXC'da ise hiponatremi ve kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri bildirilmiştir. TPM için, psikolojik semptomlar gibi sık istenmeyen etkiler, GBP'de, uyku hali ve alt ekstremitte ödeminden bahsedilmektedir. LEV'in istenmeyen etkileri, daha çok uyuşukluk ve yorgunluk iken, ZNS'nin; böbrek taşı, baş dönmesi iştahsızlık, döküntü olarak sıralanabilmektedir. PGB'nin bilinen yan etkileri arasında ise, uyuşukluk, baş dönmesi, diplopi ve sinirlilik yer almaktadır (93, 94).

Farklı HLA alellerinin, epilepsililerin immün aracılı istenmeyen reaksiyonlara yatkın hale gelmesinde rolü olduğu bildirilmektedir. İnsan lökosit antijeni; (HLA)-A* 3101'in, döküntü gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarının gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. (HLA)-A* 3101 alleli, ırklar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, HLA-B*1502 alleli taşıyan gönüllülerin belirlenerek, bu kişilerde CBZ tedavisinden kaçınılmasıyla, bazı istenmeyen deri reaksiyonları insidansının azaldığına dair kanıtları vardır (95, 96).

Nöbetleri zaten seyrek olan epilepsililerde, kullanılan dozun yeterli olup-olmadığına, nöbetleri önleme derecesine göre bakılamayacağından ve ayrıca tedavi başarısını artırabilmek için yine TİDİ'ye gereksinim duyulmaktadır. Örneğin; toksik düzeyde iken, EAEİ'lerden PHT'de olduğu gibi, ilaç konsantrasyonu 20µg/mL'nin üstüne çıktığında nistagmus gelişmesi, 30 µg/mL'nin üstüne çıktığında, ataksi ve dizartri belirmesi, 40 µg/mL'nin üstüne çıktığında ise mental bozukların ortaya çıkması gibi istenmeyen etkilerin görüldüğü bilinmektedir (72). Bu bağlamda, EAEİ'ler gibi YAEİ'lerin de, istenmeyen etkilerini azaltılmak için TİDİ yapılmasına ve beraberinde

güvenlilik açısından değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. TİDİ sayesinde yapılan bu güvenlilik izlemine göre, istenmeyen etkilerde de bu akılcı araçla azalma sağlanabilir.

TİDİ riskli popülasyonlarda da, önemli bir role sahiptir. Özellikle, organ disfonksiyonu olan geriatrik popülasyonda; doz seçimine dikkat edilmeli, enzim indüksiyonu yapmayan AEİ'ler seçilmeli ve TİDİ ile ilaçlar izlenmelidir.

Epilepsi bireylerde, nöbetlere bağlı kazalar, fiziksel hastalıklarda artış, anksiyete, depresyon gibi psikolojik sorunlar, benlik saygısında azalma, ümitsizlik, saldırganlık, cinsel sorunlar, eğitimsel başarıda azalma, işsizlik gibi problemler ile seyredebilir. Tedavide kullanılan AEİ'lerde, karşılaşılan istenmeyen etkilerle beraber bireylerin yaşam kalitesinin azalmasına sebep olabilir (46). Tüm bu nedenlerle, epilepsi hastalığının yönetiminde; hasta yaşamının psikososyal, emosyonel yönlerinin düşünülmesi, uygun AEİ seçilmesi, beraberinde istenmeyen etkilerin en aza indirgenmesi ve TİDİ yapılması gerekmektedir.

2.6.3. İlaç Etkileşimleri

AEİ etkileşimleri, politerapinin potansiyel bir komplikasyonudur. Çeşitli etki mekanizmalarına sahip AEİ'lerin kombine edilmesi, antikonvülzan etkilerinde sinerjizmini sağlar ve çoğu ilaç birbiriyle etkileşim sonucu, birlikte kullanıldığı diğer ilacın kan düzeyini ve proteine bağlanma yeteneğini değiştirir. AEİ'ler arasında ya da AEİ ve diğer ilaçlar arasındaki önemli etkileşimler, çoğunlukla ilaç metabolizmasının inhibisyonu veya indüksiyonu ile sonuçlanır. Önemli bir etkileşim örneği olarak, VPA'nın enzim inhibisyonuyla dolaylı olarak gerçekleşen, LTG'nin serum konsantrasyonundaki artış verilebilir. Farmakodinamik etkileşim örneği de, VPA ve LTG kombinasyon tedavisi için gösterilebilir (66). Bu tedavide, terapötik sinerjizm gibi potansiyel olarak yararlı etkiler görülebilir. Fakat LTG gibi, Na⁺ kanal blokajı yaparak etki gösteren diğer AEİ'lerle alınan başka bir kombinasyon tedavisi, hastalarda nörotoksisiteyi kuvvetlendirerek, istenmeyen etkilerin daha fazla görülmesine sebep olabilir (72, 93, 94).

VPA ile birlikte verildiklerinde, eliminasyon yarılanma ömürleri ve plazma konsantrasyonları artan CBZ, PHT, PB, veya PRM alan hastalarda, klirens daha hızlı olduğu için VPA plazma konsantrasyonları düşer. Tüm bu sebeplerle, etkileşime bağlı

düzyer değişikliklerinin olup-olmadığını da gözlemleyebilmek için, bu araştırmada LTG tedavisi alan hastalar dahil edildi, fakat; FBM gibi Türkiye’de ruhsatlı olmayan ilaçları kullanan hastalar da dahil edilmeyerek çalışma-dışı bırakıldı.

Yapılan araştırmalarda LTG ile; VPA, CBZ-E, PB, PRM arasında, OXC ile; oral kontraseptifler arasında ve TPM ile; VPA, OXC, PB, PRM arasında birçok ilaç etkışimleri açısından veri rapor edilmiştir. YAEİ’lerden LCM için, ilaç etkışimleri henüz tam olarak bilinmemekte ve araştırmalar halen devam etmektedir. Yine YAEİ’lerden ZNS’nin etkileşim açısından literatürde, CBZ, PHT, VPA ve LTG gibi diğer AEİ’lerin kan düzeylerini etkilemediği gösteren kanıtları vardır (97-99). Diğer yapılan araştırmalarda, LEV, GBP ve PGB ‘de ilaç etkileşiminin olmadığı bildirilmiştir (97, 98, 100). LEV’in EAEİ’lere göre, daha az aşırı duyarlılık gösterdiği, özellikle gebelerde güvenlilik açısından kullanımının görece uygun olduğu bilinmektedir. Üretim hedefleri içerisinde, ilaç düzeyi izlenmesi gerek olmadığı bildirildiğinden, bu çalışmada bu ilaçlar TİDİ açısından izlenmedi (74, 100).

AEİ ve antidepresan ilaçların birlikte kullanımı ile oluşan etkileşimler, AEİ ve psikoaktif ilaçların birlikte kullanılması, epilepsi tedavisinde duygudurum bozukluklarının farmakoterapisinde giderek yaygın hale gelmektedir. Psikotrop ilaçların, farmakokinetik etkileşimlerinden, metabolize edildiği bazı enzimler ile literatürde önemli genetik varyasyonlar bildirilmiş, geriatri popülasyonunda eliminasyon yarı ömürleri ve olumsuz etkileri gösterilmiştir. CYP substratları, diğer eş substratların metabolizmasını, kompetitif olarak inhibe eder ve bazı ilaçların kendi metabolizmalarını da başka ilaçarmış gibi inhibe eder veya indüklerler (100). AEİ’lerin, SSRI’ların plazma düzeylerine etkisi üzerine de bilgiler henüz yeterli değildir. EAEİ olan CBZ ile fluoksetin ile yapılan bir çalışmada, serotonerjik sendrom geliştiği gözlemlenmiştir (101). Tedavide, GABA-erjik mekanizmaları antagonize etmeyen bir antidepresanın seçilmesi uygun görülmektedir. Maprotilin ve amoksapinin özellikle epileptojenik olduğu vurgulanmış, trazadon, SSRI’lar ve MAOI’lerin ise daha az epileptojenik olduğu bildirilmiştir. Tedavideki belirsizlikler, çoklu ilaç kullanımındaki risklerle beraber, AEİ’lerin izlenme gerekliliği ve böylece TİDİ’nin iyi bir akılcı araç olduğu ispatlanmaktadır. Bu bağlamda, antidepresanların epilepside kullanımı ile ilgili, bir sonraki aşamada TİDİ ile beraber, hem EAEİ’lerle, hem de YAEİ’lerle farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerine

bakılması, özellikle güvenilirlik çalışmaları ile yeni bilgiler elde edilmesi ve BDNF ile olası bağlantıların da daha fazla incelenmesine bu çalışmada da işaret edilmektedir (102).

Tez projemize dahil edilen tüm AEİ'lerin, birbirleriyle olan etkileşimleri ve ilaç düzeylerine olan etkileri şekil haline dönüştürülmüştür (Şekil 2-3).

AEİ	DiĞER AEİ
LTG	↑ CBZ-E
LTG	↓ VPA
CBZ	↓ TPM
CBZ	↓ OXC (↓ MHD)
CBZ	↓ LTG
CBZ	↓ VPA
CBZ	↓ ZNS
VPA	↑ LTG
VPA	↓ CBZ ↑ CBZ-E
VPA	↓ ZNS
VPA	↓ TPM
VPA	↑ PB ve ↑ PRM
PB ve PRM	↓ CBZ
PB ve PRM	← OXC (↓ MHD)
PB ve PRM	↓ LTG
PB ve PRM	↓ TPM
PB ve PRM	↓ ZNS
PB	↓ LCM
OXC	↓ CBZ
OXC	↓ TPM
OXC	↓ ZNS
LEV	—
GBP	—
PGB	—
ZNS	↑ CBZ-E
LCM	↓ MHD
TPM	↓ VPA
TPM	↓ CBZ

Şekil 2-3 AEİ'lerin etkileşimleri ve ilaç düzeylerine olan etkisi.

Yukarı ok: Düzeyi yükseltmek ve Aşağı ok: Düzeyi düşürmek anlamındadır.

2.6.4. Güvenlilik Testi ve Uygulamaları

İlaçların, biyolojik ürünlerin, bitkisel ürünlerin, tıbbi hazırların, nitelik, şiddet ve sonlanım açısından uyumunu ve/veya uyumsuzluğunu değerlendirmek için araştırmalarda kullanılan terim “güvenlilik”tir. Araştırmalarda ve literatürde, bu ürünlere karşı amaçlanmayan cevaplar için; istenmeyen/şüpheli reaksiyon ve ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatma gibi durumlarla sonuçlanan, ciddi istenmeyen reaksiyon tanımlamalarına yer verilmektedir (92). Güncel olarak literatürde, YAEİ ile ilgili uzun dönem güvenlilik araştırmalarına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Özellikle, jeneralize epilepsililerde kullanılan ilaçlarda istenmeyen etkiler açısından yeterli kanıt bulunmadığından, bu tez projesi içerisinde, TİDİ dışında bir güvenlilik araştırması eklendi. Tez projesinde kullanılan “Güvenlilik Testi” örneği **3.3.4. bölümünde** yer almaktadır. Literatürden ve veritabanlarından faydalanılarak yeni oluşturulan bu test, AEİ’lerde sıkça karşılaşılan istenmeyen etkiler gözüne alınarak hazırlandı (91-94). Örnek bir model olan bu test, aynı zamanda “Güvenlilik Veritabanı” oluşturulmasında da kullanılabilir.

Bu “güvenlilik testi”, major ve minor olmak üzere iki ayrı bölüm olarak hazırlandı. Fakat, TİDİ için kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmış olan olgular alındığından ve major istenmeyen etkiler açısından klinisyen tarafından hızlı müdahale gerçekleştirildiğinden, bu çalışmada daha çok minor istenmeyen etkiler üzerinde duruldu.

İlaç güvenliliği açısından ayrıca, epileptik hastalardan belirli aralıklarla biyokimya testleri istenmekte; karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, D vitamini ve kemik metabolizması etkileyen diğer testlerle beraber kontrol sağlanmaktadır. Bu nedenlerle bu tez projesinde de, yakın geçmişte yapılan AST, ALT, WBC, PLT ve kreatinin değerleri kaydedilerek değerlendirildi.

İlaça direnç gözlemleniyorsa, AEİ tedavisinden sonraki 1-2 yıl içerisinde nöbetler kontrol altına alınamıyorsa, kombinasyon ilaç tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmışsa, ciddi istenmeyen etkiler kontrol altına alınamıyor ya da tolere edilemiyorsa, eşlik eden psikiyatrik hastalık varsa, hasta 2 yaşın altındaysa, nöbet tipi ve sendromundan emin olunamıyorsa, hasta epilepsi merkezlerine yönlendirilmelidir (7). Bu merkezler de; nöroloji, nöropsikolog, psikiyatrist, nöroradyoloji, nöroşirürji, epilepsi konusunda uzmanlaşmış hekim, hemşire, nöroanestezi uzmanı, sosyal hizmet uzmanı, fizyoterapist gibi multidisipliner uzmanlardan oluşmaktadır (7).

2.7. QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy Inventory-31) Epilepsili Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçeği

Nörolojik hastalıklar arasında, ikinci sırada yer alan epilepsinin özellikle, diğer kronik hastalıklarla beraber karşılaşıldığında, bireylerin tedavisinde ve yaşam aktivitelerinde sınırlılıklar oluşturduğu bildirilmektedir. Bu nedenle epilepsililerin, etyolojisinin, semptomlarının, nöbet sıklığının ve AEİ tedavisinin yanında yaşam kalitesinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda verilen AEİ tedavisinin, hastanın yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik olması gerekliliği vurgulanmaktadır (40, 42, 46).

Epilepsi hakkında, uzun dönem toplumda karşılaşılan yanlış bilgiler, negatif düşünceler, epilepsililere yaklaşımı olumsuz yönde etkilemiştir. Bu nedenle zaman içerisinde, epilepsililerin aldığı farmakolojik ya da diğer tedavilerle beraber yaşam kalitelerinin de yükseltilmesi hedeflenmiştir (41). Ülkemizde, *Aydemir* tarafından geliştirilen “*Epilepsi Bilgi Ölçeği*” ile yapılan ilk araştırmada sosyal kısıtlamalar da gözönüne alınmıştır (41, 101) Uzun zaman içerisinde de, epilepsililerde de yaşam kalitesi testleri geliştirilerek klinik uygulamaya girdiği bildirilmektedir (9).

Son yıllarda, epilepsililere uygulanan yaşam kalitesi testleri “*Quality of life in epilepsy (QOLIE)*” ismiyle bilinmektedir. Bu testlerin; QOLIE-89, QOLIE-31 ve QOLIE-10 olmak üzere üç çeşidi vardır. Ülkemizde, güncel olarak QOLIE-31’in *Mollaoğlu ve ark.* tarafından, ilk defa skorlama ve validasyon çalışması yapılarak klinik açıdan uygunluğu değerlendirilmiştir (40).

QOLIE-89 ölçeğinde yer alan 89 maddenin 31 maddesinden oluşan, sadece epilepsi ile ilgili konuların sorgulandığı bir yaşam kalitesi ölçeği QOLIE-31 testi, 7 alt skorlamadan (boyuttan) oluşmaktadır. Normalde, 30 maddeden oluşan bu 7 alt skorlama dışında, toplam sağlık durumunu değerlendiren son madde ile 31 maddelik ölçek özelliği kazanmıştır. QOLIE-31 testinin, uygulanan yönergeler ışığında, hem 0-100 arasında skorlaması yapılmakta, hem de standardize edilerek T puanları hesaplanmaktadır (40, 42). T skorlaması için, 304 gönüllüde yapılan kohort çalışması dikkate alınarak puanlama yapılmaktadır. Bu tez çalışmasında da, epilepsililere QOLIE-31 testi uygulandı ve tüm skorlar hesaplandı.

Gilliam ve ark. tarafından yapılan araştırmada, depresyon, yaşam kalitesinde en önemli belirleyici faktörler arasında gösterilmiş ve hatta nöbet sıklığından, daha önemli

bir kriter olduğu da savunulmuştur (45). Bahsedilen bu çalışmada, major depresyonu olan epileptik hastalarda, yaşam kalitesi ile beraber farklı testlerin uygulanması da önerilmektedir (44). Bu tez projesinde dahil ettiğimiz epilepsililer, zaten major depresyonu olmayan hastalardan oluştuğundan, farklı bir test kullanılmamıştır.

2.8. BDNF (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör) ve BDNF ile TİDİ Arasındaki Olası İlişkiler

2.8.1. BDNF

Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF); santral ve periferik sinir sisteminde varolan nöronların varlığını sürdürmesinde, beynin gelişim döneminde yeni nöronların ve sinapsların büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan, insanlarda BDNF geni ile kodlanan küçük dimerik bir proteindir (102 ,103). Beyinde, öğrenme ve hafıza için çok önemli olan hipokampus, korteks ve bazal önbeyin bölgelerinde aktif olduğu ve uzun süreli hafızada önemli role sahip olduğu bildirilmektedir (104). Başta BDNF olmak üzere nörotrofinlerin, nörogenez olarak bilinen, nöronal kök hücrelerden yeni nöronların gelişimini kontrol ettiği ve sadece SSS'nde değil aynı zamanda, retina, prostat, motor nöron gibi başka dokularda da bulunduğu bilinmektedir (105,106).

Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda, BDNF ile yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır (107, 108). Özellikle depresyon ve antidepresan tedavisinin etkinliğini belirlemede, öngördürücü bir biyobelirteç olup-olmadığı, son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur (109).

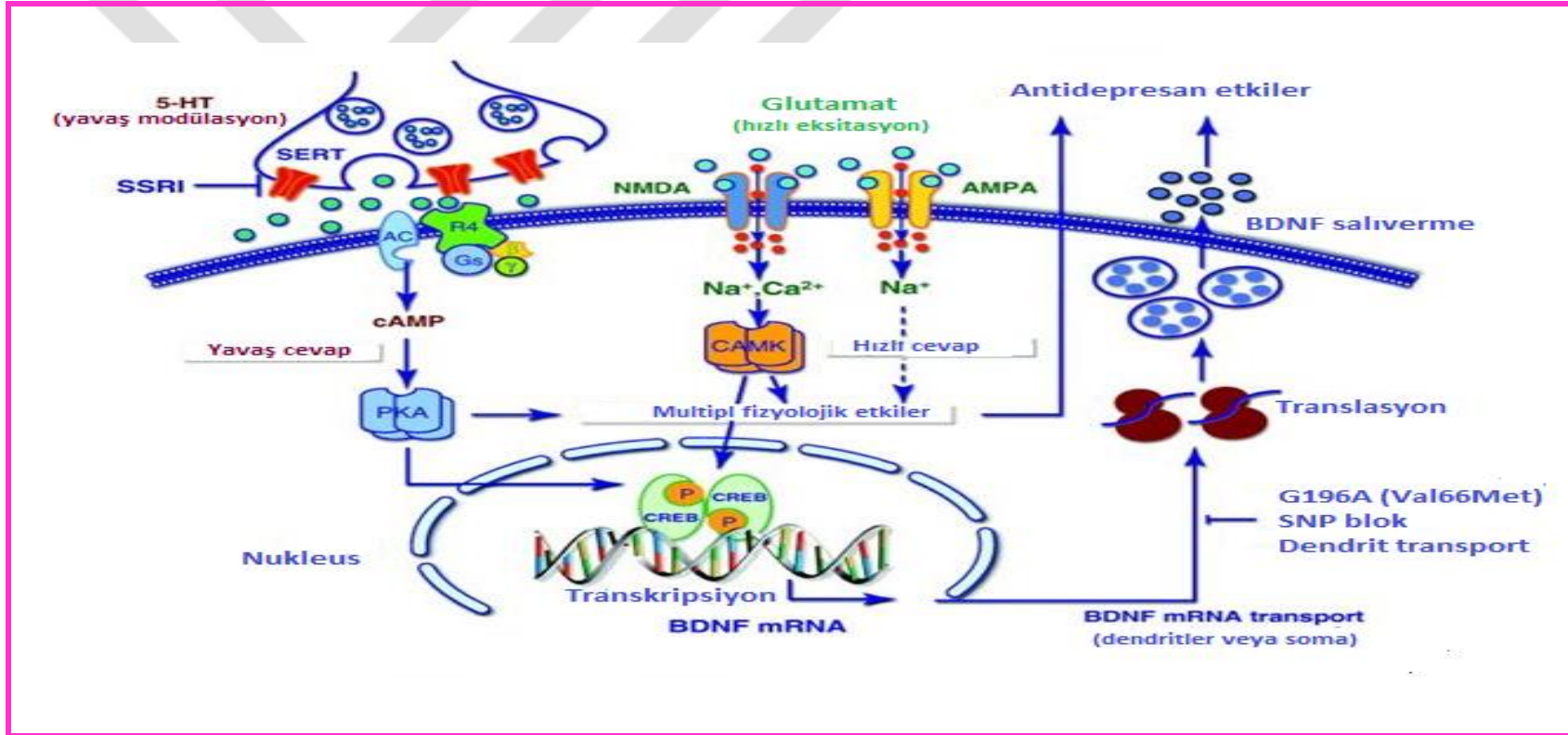
BDNF nöronal etkilerini, yüksek afinite ile tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanarak gösterir. BDNF'nin bu reseptörler aracılığıyla, antidepresan etkinliğe katkıda bulunduğunu işaret eden kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Ayrıca, CREBP [cAMP (siklik adenozin monofosfat) yanıt elemanı bağlayıcı protein] ve BDNF'nin, depresyon tedavisine verilen yanıtta kilit rol oynadıkları ve CREBP'in işlevlerindeki azalmanın BDNF eksikliğine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Antidepresanların, hipokampüste CREBP ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun sonucunda, hipokampüste yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu ortaya çıkarılmıştır. CREBP'in, hem protein kinaz A, hem de Ca^{+2} -kalmomodulin-bağımlı protein kinazlar (CaMK'lar) tarafından aktive edilebildiği ve bunların da, CaMKKalfa CaMKKbeta tarafından fosforilize edildiği bildirilmiştir.

CaMK'ların, hipokampüste antidepresanların etki mekanizmasında rolü olduğu bildirilmiştir. CREBP ile BDNF'nin, upregülasyonu için gereken zamanın aynı olduğu ve bu sürenin; hipokampüste antidepresanlara yanıt olarak, CREBP mRNA miktarının artması ve beraberinde antidepresan tedavinin ortaya çıkması için gereken süreye eşit olmasına dikkat çekilmiştir (110, 111) (**Şekil 2-4**).

BDNF'nin, noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimlerini güçlendirdiği ve toksisiteden koruduğu, dendridler üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenlediği de gösterilmiştir. Bir grup hücreye, BDNF geni implante edilerek karşılaştırmalı yapılan in vivo çalışmada; tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış ve implante edilen hücrelerde diğer hücrelere göre, serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gösterilmiştir (111, 112).

2.8.2. BDNF ile Epilepsi ve TİDİ Arasındaki Olası İlişkiler

Bir biyobelirteç olan BDNF'deki düzensizliğin (disregülasyon), nörodejeneratif hastalıklarla olan ilgisi gösterilmiştir (107). Erişkin hastalarda yapılan araştırmalarda; depresyon, bipolar bozukluk, geç evre Alzheimer hastalığı, otizm ve MS'de BDNF düzeylerinin azaldığı, fakat; şizofrenide, fibromiyaljide, erken evre Alzheimer hastalığında ve epileptik nöbetleri olan çocuklarda BDNF düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (108, 113, 114). Yapılan başka bir çalışmada, epileptik nöbetleri olan erişkin hastalarda serum BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiş, AEİ'lerle etkin bir farmakolojik tedavi uygulandığında ise serum BDNF düzeyleri yüksek bulunmuştur (108). Farklı ırklarda da, BDNF düzeyleri ile ilgili çalışmalar vardır (39). Türk popülasyonundaki BDNF düzeyi ölçümüyle, toplumumuz ile diğer ırklar arasındaki farklılık gözlemlenebilecektir. Epilepsi ve BDNF arasındaki ilişki açısından bakılan, çok az sayıda klinik araştırmanın olması, aralarındaki olası bağlantıların incelenmesini yeni kanıtlar elde edilmesi için gerekli kılmaktadır (115, 116).



Şekil 2-4 Kronik antidepresan tedaviler tarafından düzenlenen sinyal yolları.

Sternberg'in makalesinden alıntı yapılarak Türkçe versiyonu olarak hazırlandı (117). AC; Adenilat siklaz, AMPA; Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit, CAMK; Ca²⁺-kalmodulin-bağımlı protein kinaz, cAMP; siklik adenozin monofosfat, CREB; cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein, Gs; s tipi G protein, NMDA; N-metil-D-aspartik asit, PKA; Protein kinaz A, RGS; GTPaz etkinliğini hızlandıran protein, P; Fosfor, SERT; Presinaptik plazma membranı serotonin taşıyıcısı, SNP; tek nükleotid polimorfizmi, SSRI; Serotonin geri alım inhibitörü, Val66Met; G196A tarafından kodlanan BDNF poliformizmi, 5-HT; 5-hidroksitriptamin.

Düşük BDNF düzeyinin, depresif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığını ima eden ve antidepresan kullanımıyla BDNF düzeyinin arttığını gösteren kanıtlar vardır (118, 119). Diğer yandan, BDNF'deki azalmanın depresyonu başlatan bir risk faktörü olup-olmadığı halen tartışılmaktadır. Epilepsi ve depresyonu olan hastaların, depresyonu olmayanlara göre; YAEİ'lerin yan etkilerine daha fazla maruz kaldığı, daha fazla ilaca dirençli olduğunu, hatta epilepsi cerrahisinden daha kötü sonuç aldıklarını bildiren çalışmalar vardır (120-122). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, eşlik eden majör depresif bozukluğu olmadan, sadece konversiyon bozukluğu olan hastalarda, serum BDNF düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (108). Konversiyon bozukluğunda saptanan düşük BDNF düzeyi ve epilepside yükselmiş BDNF düzeylerinin tezat oluşturduğu, aynı zamanda antidepresan kullanımının ise serum BDNF düzeyini arttırdığı bildirmiştir (123). Bu nedenle bu çalışmada, major depresyonlu olan hastalar ve antidepresan kullanımı dışlanarak, değerlendirme açısından farklı (tezat) bir yaklaşım elde edilebilmiştir.

YAEİ'lerden TPM'nin, daha önce epilepsi ve iskemi modellerinde nöronal yaralanmaya karşı nöro-protektif özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nöro-protektif etkilerin, BDNF/TrkB bağımlı-ERK yolu ile modüle edilebilir olduğunu işaret eden çalışmalar vardır (124). Anneden yoksun farelerde yapılan başka bir çalışmada da LTG'nin, antidepresan etkisi gösterilmiş ve BDNF üzerindeki olumlu etkileri bildirilmiştir (125).

Bu bağlamda BDNF, farklı hasta popülasyonlarında olduğu kadar (126), epileptik hastalarda da incelenmesi gereken önemli bir biyobelirteç olup, gelecek dönemde de özellikle depresyon tedavisinde, yeni bir ilaç aday molekülü olma yolunda umut ışığı oluşturmaktadır. Bu nedenle, ilaç düzeyleri ile BDNF düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren yeni kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasında da, tedavide YAEİ'lerin, daha etkin ve güvenli kullanımı ve yeni ilaç geliştirme alanlarında kullanılmak üzere bu ilişki incelenerek değerlendirildi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 27/03/2015 tarihli 06 sayılı toplantısında görüşülerek, etik açıdan uygun bulundu. 26/06/2015 tarihli 12 sayılı toplantısında, üst yaş sınırının 60 olması ve grup isimlerinin değişimi, 13/11/2015 tarihli 19 sayılı toplantısında da, sağlıklı gönüllü kontrol grubunun eklenmesi ile ilgili değişiklik, tekrar görüşülerek değerlendirildi ve uygun bulundu. 12/01/2018 tarihli 01 sayılı toplantısında da, yine ilgili değişiklikler görüşülerek etik açıdan uygun bulundu. Yapılan tüm değişiklikler, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve İ.Ü. BAP Birimine de, bildirilerek ilgili izin alındı. Çalışmaya etik kurul onay tarihi, tez projesi uygunluk tarihi (İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu 07/04/2015 tarih 14 sayılı toplantı kararı), İ.Ü. BAP birimi 17/04/2015 tez projesi destekleme kabul tarihinden sonra başladı.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D 'da gerçekleştirildi. Ayrıca bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD'nda 24/03/2015 tarihli Akademik Kurulu'nda görüşülerek uygun görüldü ve bu izin tarihinden sonra gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

Hasta gönüllüler, Nisan 2015- Kasım 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD Epilepsi Polikliniği'ne başvuran yaklaşık 1000-1200 hasta arasından tarama yapılarak seçildi.

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD koordinatörlüğünde ve danışmanlığında tamamlandı.

3.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmesi

Epilepsi tanısıyla takipli, dahil olma kriterlerine göre uygun olarak seçilen hastalar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişiler ile ön görüşme yapılarak araştırma ayrıntılı olarak anlatıldı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu okuyup imzalayan gönüllüler, çalışmaya alındı.

Gönüllüler aşağıdaki kriterlere göre seçildi:

3.1.1. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- Yetişkin erkek ve kadın hastalar,

- Hiçbir etki altında kalmadan yazılı bilgilendirilmiş olur veren hastalar,
- Minimum 1 aydır aynı dozda, en az bir YAEİ kullanan hastalar,
- YAEİ monoterapisi ve/veya politerapisi alan hastalar,
- YAEİ olarak LTG, LCM, ZNS ve OXC kullanan hastalar,
- İlgili ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanını tamamlamış hastalar,
- 18-60 yaş epileptik hastalar dahil edildi.

3.1.2. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

- Organ disfonksiyonu olan hastalar,
- 18 yaş altı ve 60 yaş üstü epilepsi hastaları,
- Gebe kadın hastalar,
- Süt veren kadın hastalar,
- Majör depresyonu olan hastalar,
- Antidepresan kullanan hastalar,
- Herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Başka SSS patolojisi olan hastalar,
- Bilinen psikiyatrik hastalığı olanlar,
- Bu araştırma yönetiminde görevli kişiler,
- Çalışma protokolüne uymayan hastalar,
- Madde ve alkol bağımlıları çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18-60 yaş yetişkin erkek ve kadın sağlıklı bireyler,
- Hiçbir etki altında kalmadan yazılı bilgilendirilmiş olur veren sağlıklı bireyler dahil edildi.

3.1.4. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

- Epileptik hastalar,
- Eşlik eden başka hastalığı olan bireyler,

- 18 yaş altı ve 60 yaş üstü sağlıklı bireyler,
- Gebe kadınlar,
- Süt veren kadınlar,
- Bilinen nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan bireyler,
- Major depresyonu olan bireyler,
- İlaç, biyolojik ve bitkisel ürün kullanımı olan bireyler,
- Herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığı olan bireyler,
- Organ disfonksiyonu olan bireyler,
- Bayılma ve ateşli havale öyküsü olan bireyler,
- Ailede epilepsi öyküsü olan bireyler,
- Madde ve alkol bağımlılığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya, 80 hasta 13 sağlıklı, toplamda 93 gönüllü katıldı. Hasta gönüllülerin tedavi aldıkları ilaçlara göre grupları oluşturuldu. Sağlıklı gönüllüler de, kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma protokolüne uymadığı için, 5 hasta ve 4 sağlıklı gönüllü çalışma dışı bırakıldı.

3.2.1. Çalışma Anagrubu 1: LTG Mono Grubu

Bu gruba epilepsi tanısı almış, en az bir aydır LTG monoterapisi alan, 17 hasta dahil edildi.

3.2.2. Çalışma Anagrubu 2: LTG Poli Grubu

Bu gruba epilepsi tanısı almış, en az bir aydır LTG politerapisi alan, 17 hasta dahil edildi.

3.2.3. Çalışma Anagrubu 3: OXC Mono Grubu

Bu gruba epilepsi tanısı almış, en az bir aydır OXC monoterapisi alan, 17 hasta dahil edildi.

3.2.4. Çalışma Anagrubu 4: OXC Poli Grubu

Bu gruba epilepsi tanısı almış, en az bir aydır OXC politerapisi alan, 17 hasta dahil edildi.

3.2.5. Çalışma Anagrubu 5: Non LTG+OXC Grubu

Bu gruba, epilepsi tanısı almış, politerapide en az bir aydır LTG ve OXC dışında farklı YAEİ'lerle tedavi altında olan 10 hasta dahil edildi.

3.2.6. Çalışma Anagrubu 6: Kontrol Grubu

Bu gruba, herhangi bilinen nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayan 13 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

3.2.7. Çalışma Anagrubu 7: LTG+OXC Grubu

Bu gruba, epilepsi tanısı almış, hem LTG, hem de OXC kullanan 2 hasta dahil edildi. Bu hastalar, bu iki ilaç dışında başka bir AEİ kullanmıyordu.

3.2.8. Çalışma Altgrubu 8: ZNS Grubu

Bu gruba, epilepsi tanısı almış, en az bir aydır, sadece ZNS kullanan 12 hasta dahil edildi.

3.2.9. Çalışma Altgrubu 9: LCM Grubu

Bu gruba, epilepsi tanısı almış, en az bir aydır, sadece LCM kullanan 8 hasta dahil edildi.

3.2.10. Çalışma Altgrubu 10: ZNS+LCM Grubu

Bu gruba, epilepsi tanısı almış, politerapide en az bir aydır, hem ZNS, hem de LCM kullanan 5 hasta dahil edildi.

3.3. Yöntem ve Uygulama

Bu çalışmaya katılan her bir hasta gönüllüye:

1. Polikliniğe başvuran hastaların dosya taramaları yapıldı.
2. Hekimi tarafından muayene edilen ve çalışma için uygun olduğu düşünülen hastalar ile poliklinikte ön görüşme yapılarak çalışma anlatıldı.
3. Gönüllülere, çalışmayla ilgili “*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu*” okutuldu ve çalışmayı kabul ederek imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.
4. Gönüllüler kullandıkları ilaç gruplarına göre sınıflandırıldı.
5. Hastaların son bir yıl içerisinde yapılan tetkikleri içerisinde; kreatinin, WBC, AST, ALT ve PLT değerleri “*Hasta Takip Formu*”na kaydedildi.

6. Hastaların, nöbet türleri, etyolojisi, epilepsi sendromları, başlangıç yaşı ve tedaviye yanıtı "*Hasta Takip Formu*"na kaydedildi.
7. İlgili ilacın, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanını tamamlamış hastalar, günlük ilaç alım zamanından hemen önce (çukur düzey konsantrasyon) kan örneğinin alınması için çağırıldı.
8. İlgili zamanda gelen hastalar "*kan alma odası*" na geçirildi.
9. Her bir hastadan 10 mL'lik kuru tüpe, venöz kan örneği alınarak, santrifüjleme öncesi 30 dk bekletildi. Bütün hastaların kan örneği 7:00-13.30 arasında alındı.
10. Hemen ardından, hastaların boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı ve "*Hasta Takip Formu*"na değerler kaydedildi.
11. Hastalar sessiz bir ortama alınarak, hekimi tarafından muayene sırasında daha önceden dosyasına kaydedilen yaş gibi demografik bilgileri, nöbet sıklığı, kullandığı AEİ adları, ilaç dozları, ilaç sayısı, tedavi süreleri, varsa kullandığı diğer ilaçlar, ilaç güvenlilik değerlendirilmesi için ilaçla ilgili istenmeyen etkiler hızlıca sorularak "*Hasta Takip ve Güvenlilik Formu*"na kaydedildi.
12. Ardından, çalışmaya katılan hastalara "*QOLIE-31*" testi uygulandı.
13. Çalışma ile ilgili sormak istedikleri sorular için ek zaman ayrılarak cevap verildi.
14. Bekleme süresi dolduktan hemen sonra, kan örneği +4°C'de 20 dakika 1000g 'de santrifüjlenip serum kısmı ayrıldı.
15. Serum kısmı, birden fazla analiz için hemen bölünerek eppendorf tüplere alındı ve hasta alımı bittikten sonra, standard analiz (tüm örneklerin aynı zamanda çalışılması) için - 80°C'de muhafaza edildi.
16. Bu dondurulan serum örnekleri daha sonra oda sıcaklığına getirilip, TİDİ için "*HPLC*" ve BDNF düzeyi ölçümü için ise; "*enzim bağlı immunosorbent analizi (enzyme-linked immunosorbent assay -ELISA)*" yöntemi kullanılarak **Tablo 4-1**'de belirtilen kitlerle, tüm örnekler eş zamanlı çalışıldı.
17. Hasta gönüllülerin kullandığı ilaçların, olası etkileşimleri araştırıldı ve varsa kaydedildi.

Bu çalışmaya katılan her bir sağlıklı gönüllüye:

1. Uygun olduğu düşünülen sağlıklı gönüllüler ile ön görüşme yapılarak çalışma anlatıldı.

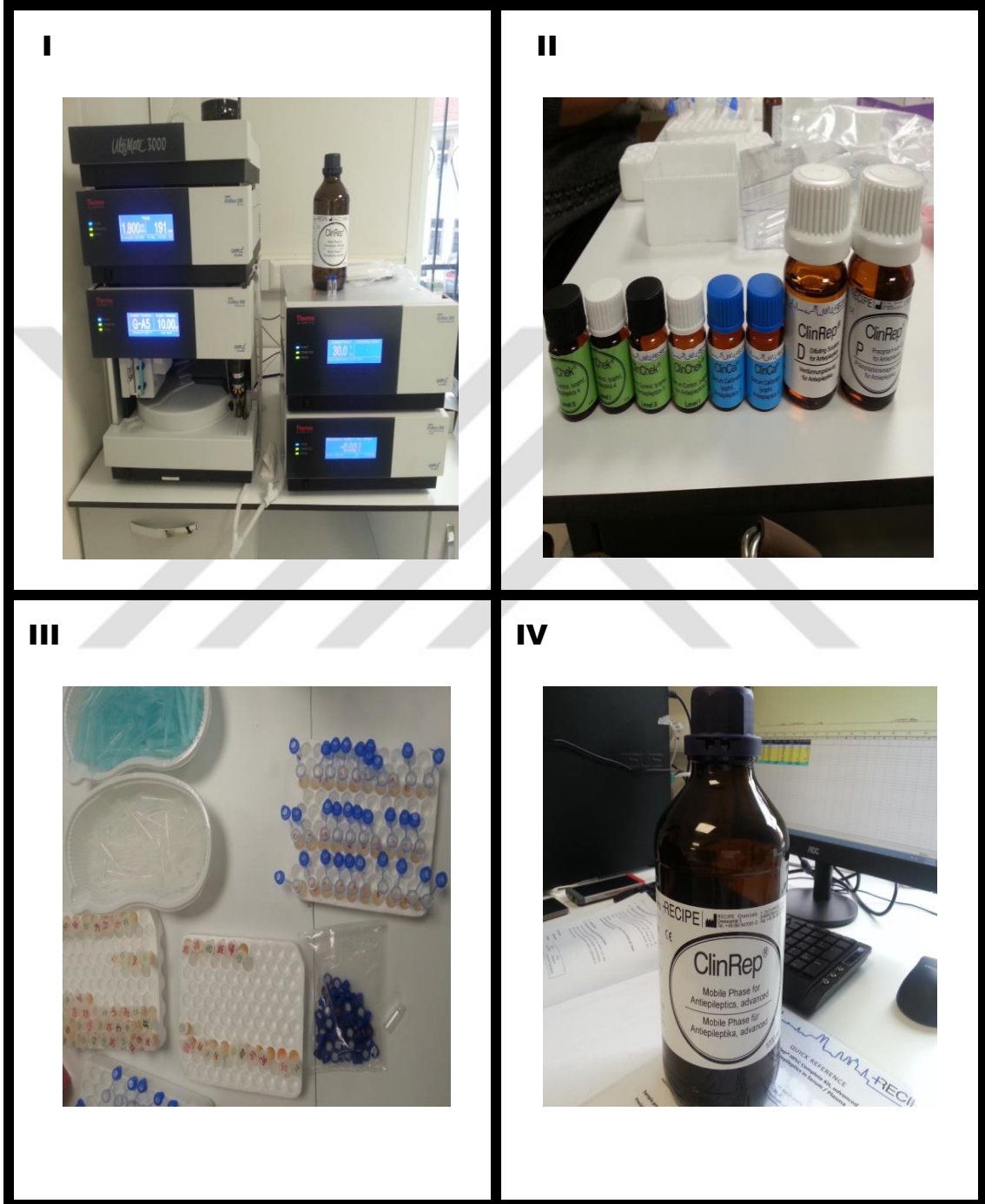
2. Gönüllülere, çalışmayla ilgili -sağlıklı gönüllüler için ayrıca hazırlanan ve etik açıdan uygun bulunan- “*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu*” okutuldu ve çalışmayı kabul ederek imzalayanlar çalışmaya dahil edildi.
3. Bu gönüllüler, kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.
4. Varsa, son bir yıl içerisinde yapılan tetkikleri içerisinde; kreatinin, WBC, AST, ALT ve PLT değerleri, hasta gönüllülerde olduğu gibi kaydedildi.
5. Sağlıklı gönüllüler, hasta gönüllülerden alınan kan örneği zaman dilimine uyan saatler arasında (8:00-12:00) çağırıldı.
6. İlgili zamanda gelen gönüllüler, kan alma odasında alındı.
7. Her bir sağlıklı gönüllüden, 10 mL'lik kuru tüpe, venöz kan örneği alınarak, santrifüjleme öncesi 30 dakika bekletildi.
8. Hemen ardından, gönüllülerin boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı ve “*Sağlıklı Gönüllü Takip Formu*”na değerler kaydedildi.
9. Gönüllüler sessiz bir ortama alınarak, yaş gibi demografik bilgileri sorularak “*Sağlıklı Gönüllü Takip Formu*”na kaydedildi.
10. Çalışma ile ilgili sormak istedikleri sorular için ek zaman ayrılarak cevap verildi.
11. Bekleme süresi dolduktan hemen sonra, kan örneği +4°C'de 20 dakika 1000g 'de santrifüjlenip serum kısmı ayrıldı.
12. Serum kısmı birden fazla analiz için hemen bölünerek, ependorf tüplere alındı ve hasta alımı bittikten sonra, standard analiz (tüm örnekler aynı zamanda çalışılmak üzere -80°C'de muhafaza edildi.
13. Bu dondurulan serum örnekleri daha sonra oda sıcaklığına getirilip, BDNF düzeyi ölçümü için “*ELISA*” yöntemi ile **Tablo 4-1**'de belirtilen kit kullanılarak hasta gönüllülerle eş zamanlı çalışıldı.
14. Sonuçlar, hastalarla paylaşılmak üzere takip dosyasına eklendi.

Yukarıda belirtilen çalışmalar sonucunda, elde edilen kan örnekleri ile laboratuvarında uygun olan ekipmanlarla deneyler gerçekleştirildi:

3.3.1. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ)

Analizin ön çalışmaları ve çalışma prosedürü, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nın izni ile 15 Aralık 2015 tarihinde gerçekleştirildi.

AEİ düzeyi ölçümleri için, ultra pompalı "HPLC" yöntemi kullanıldı ve sonuçlar bu yöntemle uygun olarak hesaplandı.



Şekil 3-1 TİDİ ölçüm tekniği.

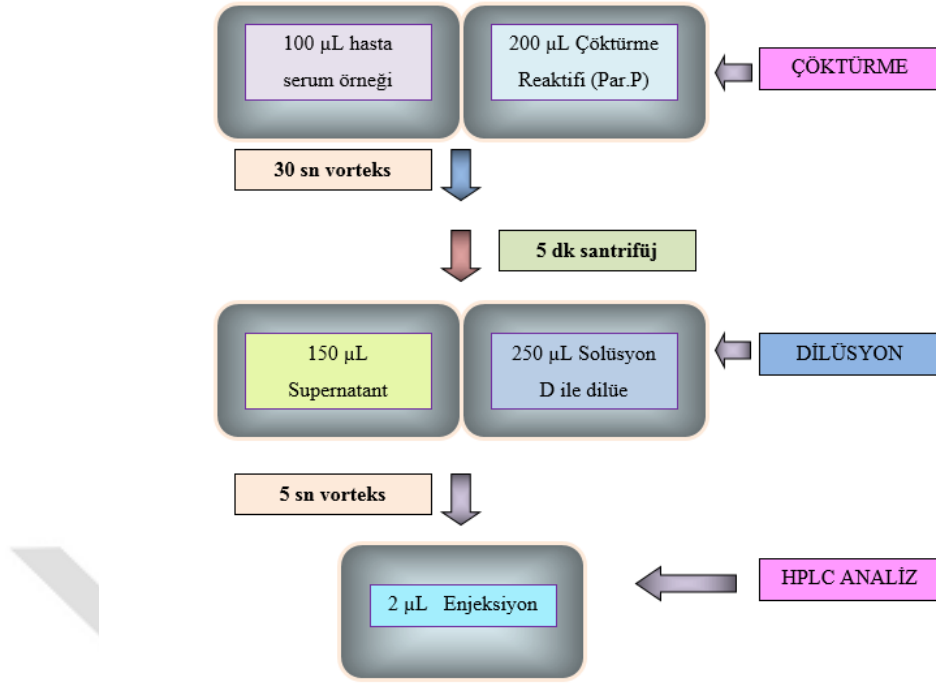
I; cihaz görseli, II; kittede yer alan malzemeler, III; hazırlık aşaması, IV; mobil faz.

3.3.1.1. Reaktiflerin Hazırlanışı

1. OXC ve MHD, LTG, LCM, ZNS, CBZ, karbamazepin-epoksit (CBZ-E), PRM, FB, PHT, kitte var olan ama hastaların kullanmadığı AEİ'ler (ESM, RUF, FBM, N-sesmetilsüksimid, sultiam, ESL), ölçümü sağlayan kit komponentleri oda sıcaklığına getirilip, prosedüre uygun şekilde çalışıldı ve standartlar, kontroller ve kalibratörler, ölçüm için hazırlandı.
2. Kontroller için şişeye 3.0 mL HPLC-su'dan eklendi, 15 dakika karıştırılarak kullanıma hazır hale getirildi.
3. Kalibratörler ve kontroller, hasta numunesi gibi çalışılmak üzere hazırlandı. Kontrol ve kalibratör değerleri sisteme girildi ve bu değerlere göre hesaplama yapıldı.
4. Sistemin performansını test etmek için gerekli olan standartlar doğrudan sisteme enjekte edildi.

3.3.1.2. Deney Prosedürü

1. Hasta örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
2. Bu örneklerden, 100 µL alınıp üzerine **Şekil 3-1** ve **Şekil 3-2** deki gibi 200 µL çöktürme reaktifinden eklendi. 30 sn vortekslenip ardından, 5 dk 10,000 devirde santrifüjleme işlemi gerçekleştirildi. İki faz oluşumu gözlemlendi.
3. Üste kalan supernatant kısmından, 150 µL alınıp vialle aktarıldı. Üzerine 250 µL solüsyon D ile dilüe edildi. Ardından, vial kapağı kapatılarak 5 sn vortekslenildi. Sisteme, 2 µL enjeksiyon işleminin gerçekleştirilmesi için traye konulup Autosempler'a yerleştirildi.
4. Önce iki kere standartlar, kalibratörler ve kontroller okutuldu. Kit içerisindeki değer aralığında olup-olmadığına bakılarak, standart eğriler kontrol edildi.
5. Ardından CBZ kullanan hastalar için 15 dk, CBZ kullanmayan diğer tüm hastalar için 9 dk, test sonlanma süresi için de 205 nm'de analiz edildi. Geliş süresine göre, etken madde ve metabolitlerin değerleri kaydedildi (**Şekil 3-5**).



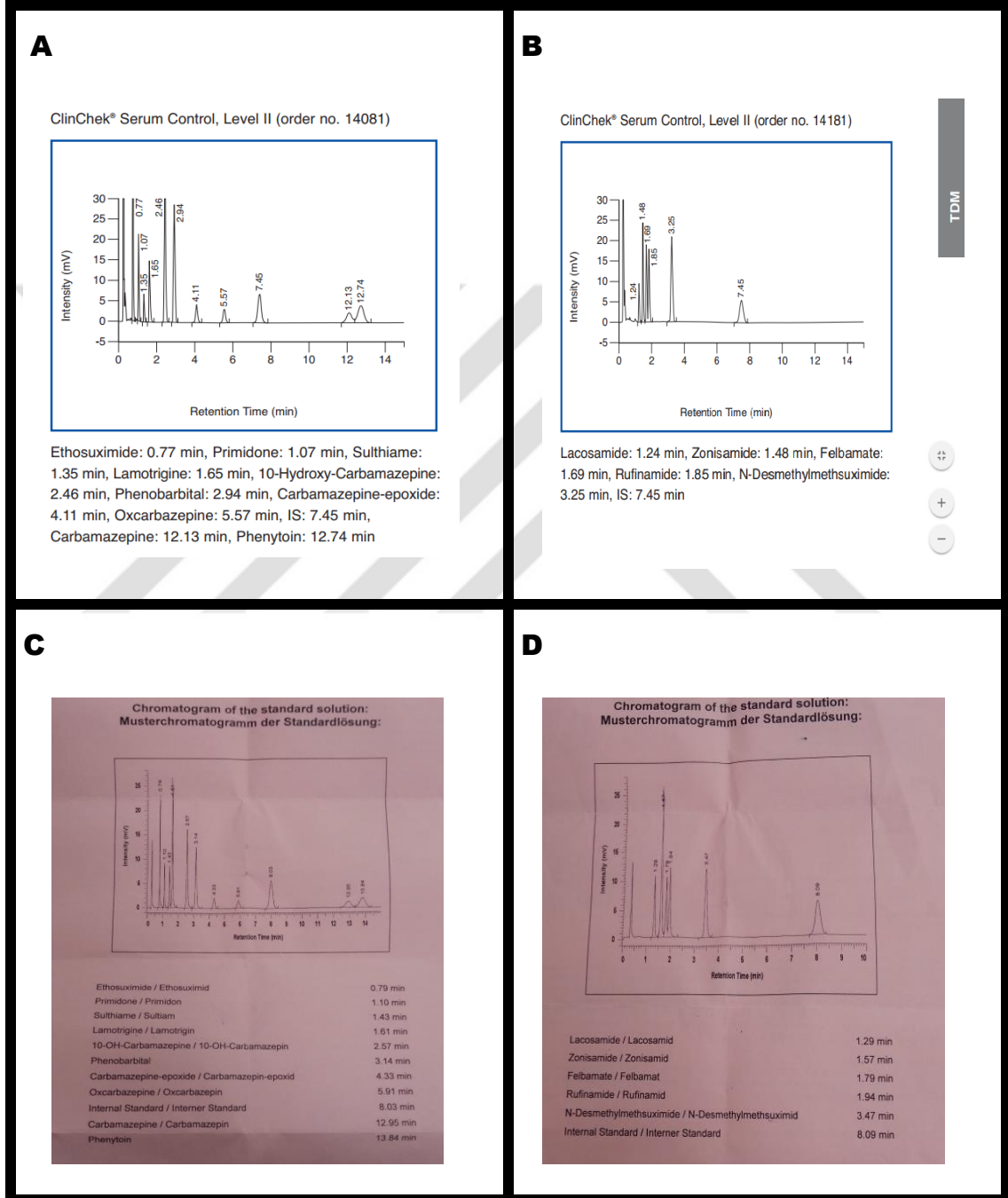
Şekil 3-2 TİDİ analizinin uygulanması.

TİDİ yapıldığında, OXC kullanan hastaların aktif metaboliti olan MHD değerleri baz alınarak, hasta sonuçları verildi ve istatistiksel olarak hesaplandı. Ayrıca, CBZ kullanan hastaların da CBZ-E düzeyleri hesaplama ve klinik yorum içerisinde yer aldı. PRM kullanan hastanın PB düzeyleri de dikkate alınarak hasta sonucuna eklendi.

3.3.1.3. TİDİ Ölçümünde Hesaplamalar

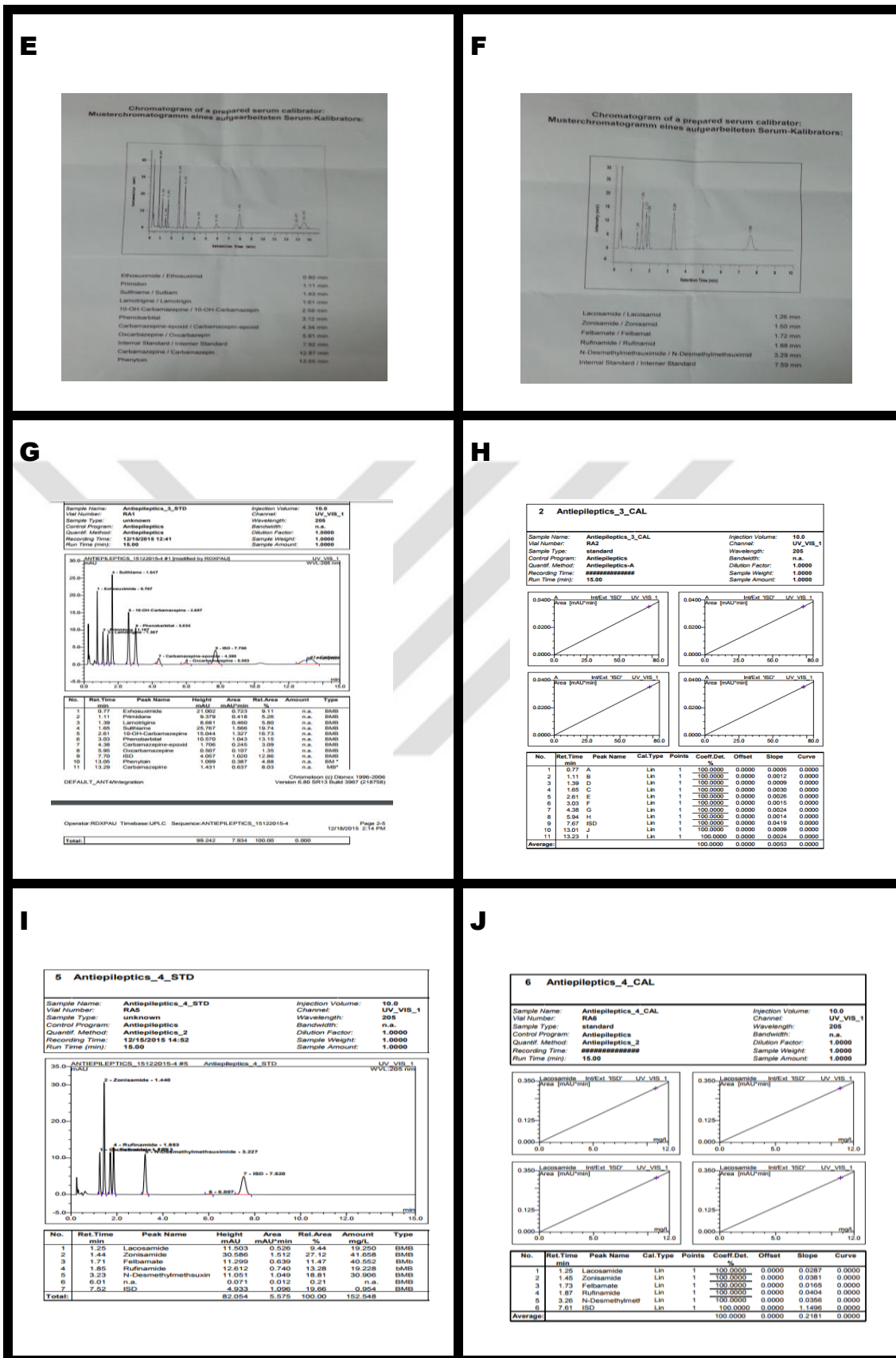
TİDİ ölçümünde; ilk ham veriler ve sonrasında anti sapmalar (Şekil 3-6) kontrol edilerek nihai serum ilaç düzey ölçümleri hesaplandı. Kullandığımız kit içerisinde LTG, OXC, CBZ, CBZ-E, PB, PRM birinci, ZNS ve LCM için ikinci olmak üzere ardışık iki ayrı ölçüm yapılarak sonuçlar elde edildi. Gönüllülerin ilaç düzey ölçümlerine başlamadan önce, "standardlar"ın, "kontroller"in, "level"ların ve "kalibratörler"in ölçümleri yapılarak testin, cihazın doğruluğu ve güvenilirliği açısından kalite kontrolü sağlandı. Test sonunda da, "level" ölçümleri bir daha yapıldı. Bunlar Şekil 3-3 görülmektedir. Bunların uygun çıkması üzerine hasta gönüllülerin, serum ilaç düzeyleri ölçüldü. Her hasta için pik değerlerini, "real-time" a göre ölçüm değeri ve hangi ilacın olduğu tespit edilerek, tablo halinde sonuçlar alındı. Bu pik değerlerinin yer aldığı grafik ve ilaç düzey ölçüm sonuçlarını gösteren, örnek iki hastanın; Şekil 3-4'de ham ve nihai

(net) sonucu farklı olan ve iki sonucu da aynı olan, ölçümler görülmektedir. Ayrıca, tüm hastaların, grup atanmalarına uygun olarak, ham ve nihai (net) sonuçları gösteren tablo oluşturulmuştur (**Tablo 4-10**).

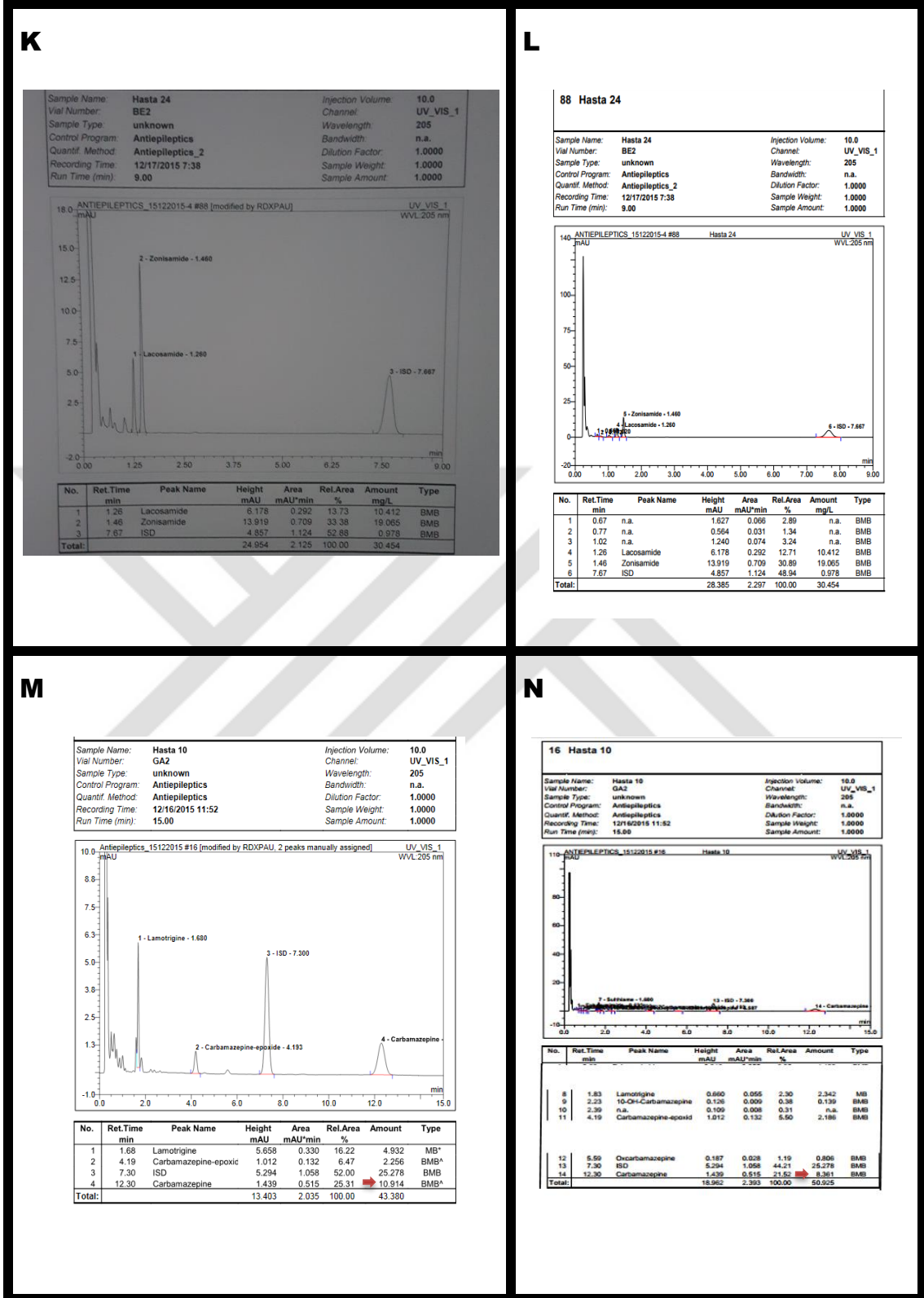


Şekil 3-3 "Standartlar"ın, "kontroller"in, "level"ların ve "kalibratörler"in ölçümleri.

A ve B; kit katalog özelliğine uygun ilk YAEİ kontrollerinin gösterimi, Cve D; YAEİ'lere ait standartların gösterimi.

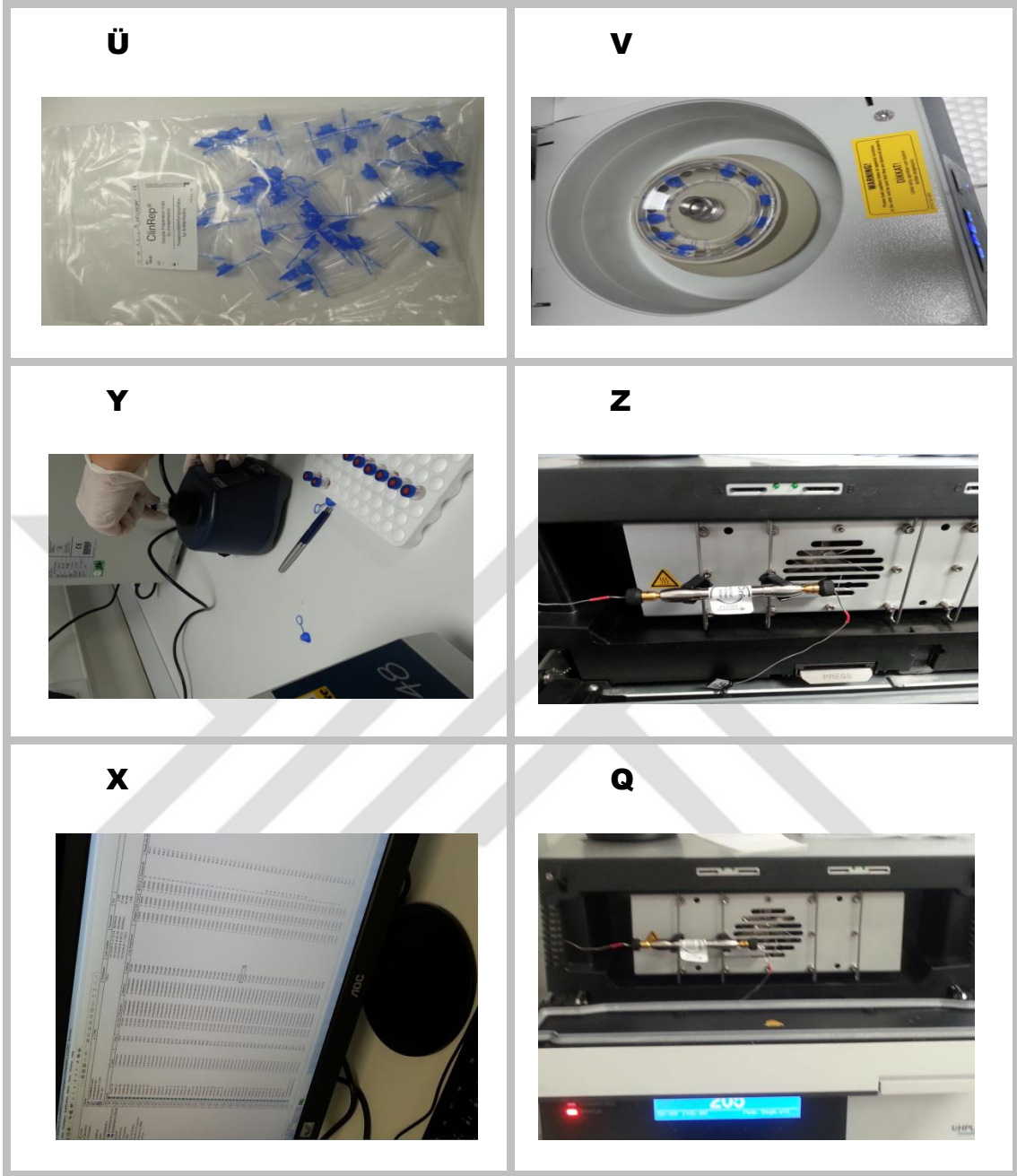


Şekil 3-3 devamı, E ve F; kalibratörlerin gösterimi, G, H, I ve J; bu çalışmada kullanılan standart ve kalibratörlerin gösterimi.



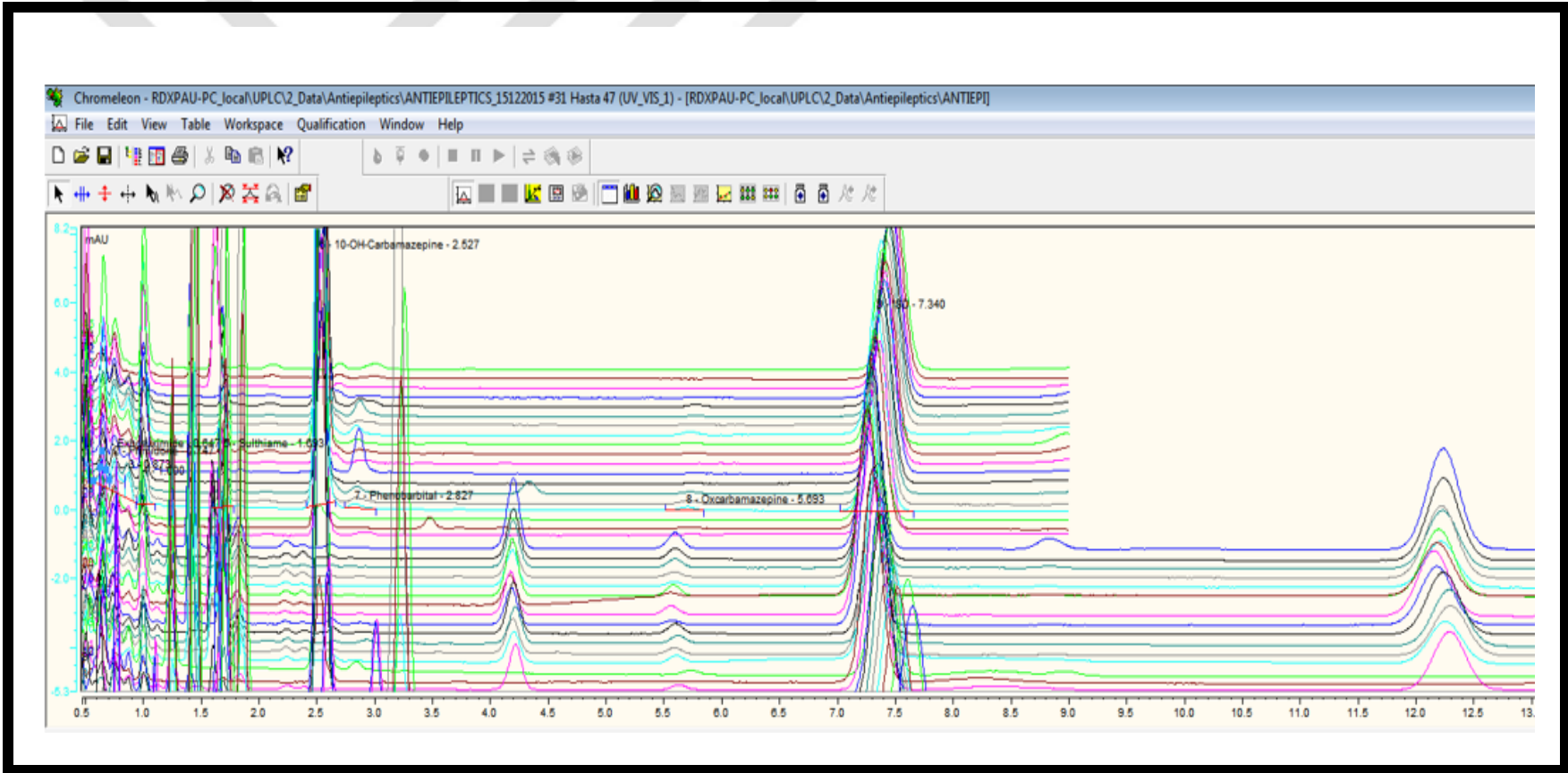
Şekil 3-4 Hasta örneklerine ait ham ve nihai (net) sonuçların gösterimi.

K; 24 numaralı hastanın nihai verisi, L; 24 numaralı hastanın ham verisi, M; 10 numaralı hastanın nihai verisi ve N; 10 numaralı hastanın ham verisi.



Şekil 3-5 TİDİ ölçüm tekniği gösterimi.

Ü, V ve Y; vialler, santrifüjlenmesi ve vorteksleme, Z; kolon görüntüsü, X; ölçümlerin görüntüsü, Q; ölçülen nanometre görüntüsü.



Şekil 3-6 TİDİ anti sapma göstergesi.

3.3.2. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)

Analizin ön çalışmaları, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D. Laboratuvarı'nda ve çalışma prosedürü İstanbul Üniversitesi ASDETAE Moleküler Tıp AD Laboratuvarı'nın izni ile 26 Ocak 2016 tarihinde gerçekleştirildi.

Serum BDNF düzeyi ölçümleri için, ELISA yöntemi kullanıldı ve sonuçlar bu yöntemle hesaplandı. ELISA tekniği; özgül antijen-antikor bağlanmasının ve enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesinin gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Kısa inkübasyon süresince, immobilize antijen veya antikora bağlanmak için, işaretli ligand ile enzim işaretli ligand yarışır ve antijen (veya antikor)-işaretsiz ligand ve antijen (veya antikor)-enzim işaretli ligand kompleksleri oluşur. Yıkama ile, bu kompleksler dışındaki ürünler ortamdaki uzaklaştırılır. Enzimin substratı ortama eklenerek, oluşan renkli ürün ölçülür. Bu ürün, işaretli ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Standart grafikten, konsantrasyon belirlenir. Bu teknikte; stok solüsyonu, çalışma solüsyonu ve yıkama tamponu hazırlanır. Prosedür olarak, 8 kuyucuklu şeritlerden oluşan "plate (plak)" üzerinde gerçekleştirilir. Bütün kuyucuklarda, reaksiyon eşit yürütülür. Genel olarak; numune eklenmesi, örnek inkübasyonu, yıkama, antikor konjugatın eklenmesi, inkübasyon, yıkama, substrat eklenmesi, stop solüsyonu eklenmesi, absorbans okunması ve değerlendirme (hesaplamalar) aşamalarından oluşur.

3.3.2.1. Reaktiflerin Hazırlanışı

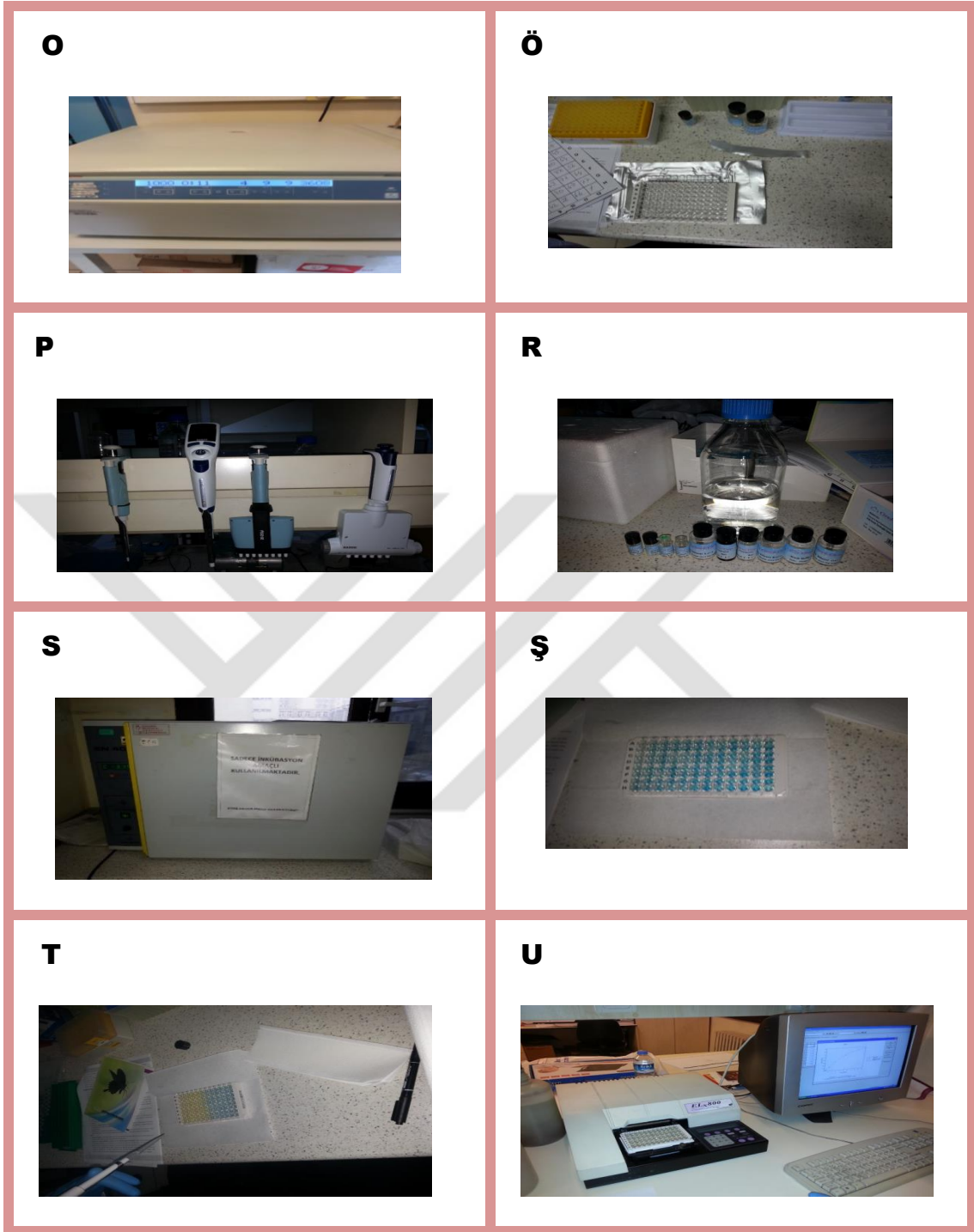
1. Kit komponentleri oda sıcaklığına getirilip, prosedürüne uygun olarak çalışıldı ve standartlar hazırlandı.
2. Standart 1,0 mL 'lik standard dilüent ile 10 dakika yavaşça çalkalanıp seyreltildi ve stok solüsyonu elde edildi. Stok solüsyonu içerisinde standart konsantrasyonu 10 ng/mL'dir.
3. Önceden hazırlanmış 8 adet ayrı 1,5 mL'lik eppendorf tüplerin herbiri içerisine, 500 µL standard solüsyondan eklendi.
4. Stok solüsyonundan, 500 µL önce 1. tüpe eklendi.
5. Pipetaj yapılarak çalkalanan bu karışımdan 500 µL alınarak 2. tüpe eklendi.
6. Aynı şekilde, 2. tüpteki pipetaj yapılarak çalkalanan bu karışımdan 500 µL alınarak 3. tüpe eklendi. Bu işlem 7. tüpe kadar aynı şekilde devam ettirildi.

7. tüpte 1,0 mL 'lik solüsyon, 8. tüpte (blank) de sadece 500 µL'lik standart dilüent olacak şekilde solüsyonlar hazırlandı.

7. Detection reagent A ve reagent B hazırlaması: Kullanım öncesi detection A and B çevrilip, sırasıyla assay diluent A ve B ile seyreltildi. (1:100)
8. Yıkama solüsyonunun hazırlaması: Kullanım öncesi 600 mL yıkama solüsyonu hazırlamak için 20 mL Wash Solution 'un üzerine 580 mL deiyonize su eklenerek seyreltme yapıldı.

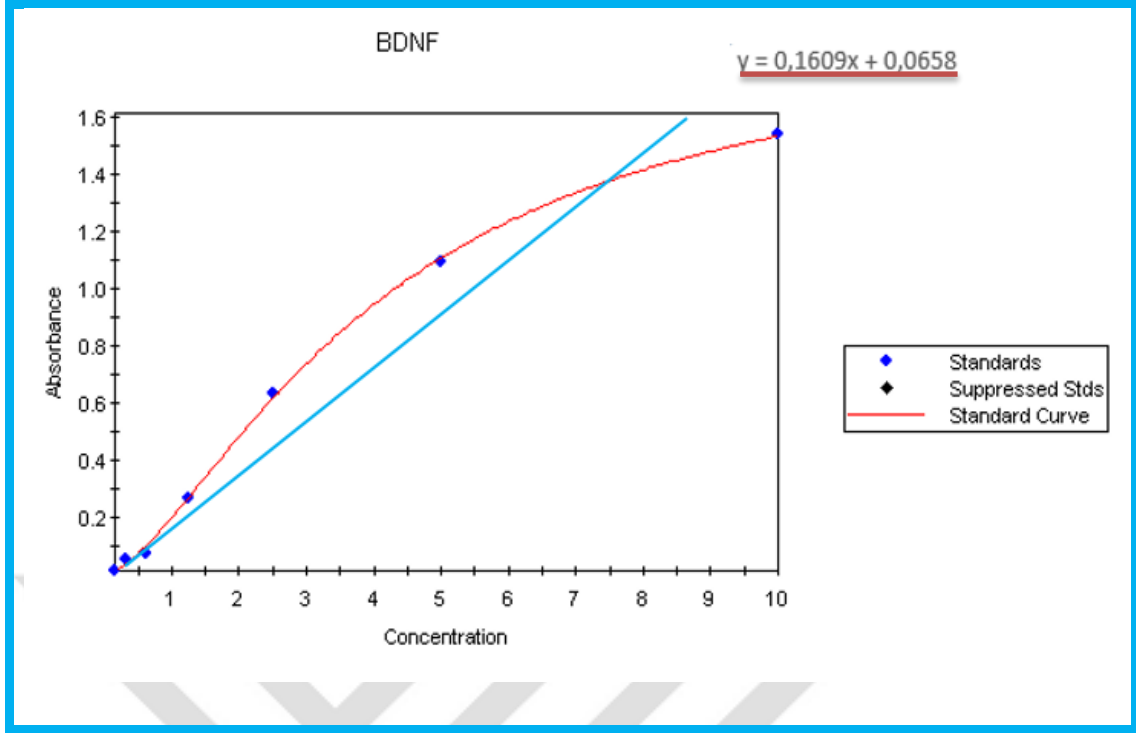
3.3.2.2. Deney Prosedürü

1. Örnekler oda sıcaklığına getirildi.
2. Her bir 20 µL örneğe 180 µL PBS (Phosphate Buffered Saline) eklenerek 10 kat seyreltme işlemi yapıldı.
3. Plağın içindeki kuyucuklara standartlar ve örneklerden 100 µl koyuldu. Plağın üstü örtülerek, 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı.
4. Plaktan örnekler, yıkama yapmadan ters çevrilerek boşaltıldı.
5. Herbir kuyucuğa, 100 µL Detection Reagent A eklendi. Plağın üstü örtülerek, 1 saat 37°C 'de inkübasyona bırakıldı.
6. Önce yıkama solüsyonu ile kuyucuklar kullanılarak, multipipet yardımıyla 3 kere yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işlemi; her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu koyulması ve ardından plağın ters çevrilerek içeriğinin boşaltılması ile gerçekleştirildi.
7. Önceden hazırlanmış Detection Reagent B'den, her bir kuyucuğa 100 µL eklendi ve plağın üstü örtülerek, 30 dakika 37°C 'de inkübasyona bırakıldı.
8. Bir önceki gibi aynı şekilde, 5 kere yıkama işlemi gerçekleştirildi.
9. Her yıkama sonrasında absorban kağıdına, plaklar ters çevrilerek herhangi bir rezidü kalmaması için vurma işlemi ile içeriğinin boşaltılması sağlandı.
10. Herbir kuyuya, "TMB substrat solüsyonun"dan 90 µL eklendi. Plağın üstü örtülerek, 15-20 dk 37°C 'de inkübasyona bırakıldı ve renk maviye döndü.
11. Her bir kuyucuğa, 100 µl "stop solüsyonu" eklendi. Kuyucuklarda renk değişimi gözlemlendi. Renk, sarıya döndü.
12. ELISA okuyucusunda hemen, 450 nm'de absorbans değerleri okundu ve sonuçlar kaydedildi (Şekil 3-7).



Şekil 3-7 Ön işlemlerin ve deney prosedürünün görüntüleri.

O; +4°C 'de örneklerin santrifüjlenmesi, Ö; plate görüntüsü, P; pipetaj, R; kit malzemeleri, S; etüv, Ş; platenin renklenmesi, T; platedeki renk değişimi, U; elisa okuyucusu ve standart eğri oluşumu.



Şekil 3-8 Standart eğri gösterimi.

3.3.2.3. BDNF Ölçümünde Hesaplanmalar

Miktar tayini için, ilk olarak standart eğri oluşturuldu. Standart eğri oluşturulurken de; örnekler içinde safsızlıkları bertaraf etmek için “Raw data” dan tampon körü değeri çıkartıldı ve “Blanked data” elde edildi. Otomatik olarak oluşan standart eğriye; eğilim çizgisi eklendi ve elde edilen formüle ($y=0,1609x-0,0658$) uygun olarak, gönüllülerin absorbansa karşı gelen konsantrasyon değerleri elde edildi. Sonuçlar kaydedilerek, istatistiksel analiz gerçekleştirildi (Şekil 3-8).

Bir gönüllü örneğinin hesaplanması aşağıdaki gibi yapıldı:

Raw data-tampon körü= $1,062-0,13=0,932$
Formülde yerine koyma= $y=0,1609x-0,0658$
$0,932=0,1609x-0,0658$
Konsantrasyon değeri= $x=5,3834 \text{ ng/mL}$

3.3.3. Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOLIE-31)

Türk epilepsililerde, psikometrik ölçüm olarak kullanılacak QOLIE-31'in, ilk defa kullanılması, bu tez projesi için gerçekleşti, ilk validasyon çalışması yapan yazardan talep edilerek, daha tam yayınlanmadan (Sadece Doi numarası verilmişti) kullanılması için ilgili dergiden izin alındı. Testin çalışmaları ve çalışma prosedürü İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD ve Nöroloji AD'da gerçekleştirildi. Test bitiminde skorlaması yapılarak, değerler kaydedildi. Kullanılan boş test örneği, aşağıda (bir sonraki sayfadan başlamak üzere) yer almaktadır. Testin skorlaması, hem toplam yaşam kalitesi skoru, hem de T-skoru şeklinde hesaplandı (40). Ayrıca 31. soruya verilen cevaplar ile ilgili tablo hazırlandı (**Tablo 4-16**).

3.3.3.1. QOLIE-31 Skorunda Hesaplanmalar

Bu ölçek; oluşturan nöbete ilişkin kaygılar (SW), emosyonel iyilik (EWB), enerji/yorgunluk (EF), toplam yaşam kalitesi (OQoL), sosyal fonksiyon (SF), bilişsel fonksiyon (C), ilaçların etkileri (ME), olmak üzere 7 alt boyuttan oluşan toplam skor ve toplam sağlık durumunu değerlendiren ek maddeden oluşmaktadır. Testin skorlaması, *QOLIE-31 scoring manuel version 1.0* 'de yer alan formüllere uygun olarak yapıldı (42).

Bu test, 0-100 arasında puanlanır. Bu test skorlaması sonunda, 50 puan ve üstü iyi kabul edilir. Yüksek toplam skor ve/veya T-skoru, iyi yaşam kalitesini ifade eder. Testin T puanlamasına çevirimi de "*QOLIE-31 scoring manuel version 1.0*"da yer alan "*Tablo 3*" e uygun olarak yapıldı (42) ve sonrasında tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3.3.2. Epilepside Yaşam Kalitesi Test Örneği (QOLIE-31 Versiyon:1)

Hasta Envanteri

Tarih -----/-----/-----

Adınız-----







Cinsiyet * Kadın * Erkek Doğum Tarihi-----/-----/-----

Sayın.....

Epilepsili hastalarla ilgili bir çalışma yapmaktayım Aşağıdaki sorular sağlığını ve günlük yaşam aktivitelerinizle ilgilidir. Lütfen size uygun olan ifadeyi gösteren sayıyı (1,2,3...) işaretleyiniz.

Teşekkürler

1-Yaşamınızda sizi etkileyen her şeyi düşündüğünüzde genelde yaşam kalitenize kaç puan verirsiniz. Lütfen bir sayı işaretleyiniz.

En iyi       En kötü
yaşam kalitesi **10** **9** **8** **7** **6** **5** **4** **3** **2** **1** **0** yaşam kalitesi

Aşağıdaki sorular **son bir ay boyunca** kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerinizin nasıl gittiği ile ilgilidir.

	Her zaman	Çoğu zaman	Sık-sık	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman	
	1	2	3	4	5	6	
2-Kendinizi çok canlı mı (güçlü-zinde) hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
3-Çok sinirli bir insan mı oldunuz?	1	2	3	4	5	6	
4-Hiç bir şeyden zevk alamayacak kadar keyifsiz mi hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
5-Sakin ve huzurlu mu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
6-Çok enerjik mi hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
7-Üzgün ve kederli mi hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
8-Kendinizi bitkin mi hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
9-Mutlu bir kişi mi oldunuz?	1	2	3	4	5	6	
10-Kendinizi yorgun mu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
11-"Başka bir nöbet geçiririm" diye endişelendiniz?	1	2	3	4	5	6	

12- Akıl yürütmede ve sorun çözmede zorluğunuz oldu?(İş planlama, karar verme,yeni şeyler öğrenme gibi) 1 2 3 4 5 6

13- Sağlık sorunlarınız sosyal ilişkilerinizi (arkadaşlarınızı ya da akrabalarınızı ziyaret gibi) engelledi? 1 2 3 4 5 6

14-Son bir ay içinde YAŞAM KALİTENİZ ne durumdaydı (yani;size göre herşey nasıl gitti) ?Lütfen bir sayı işaretleyiniz

	Çok iyi; daha iyi olamazdı			1
	Oldukça iyi			2
	İyi ve kötü bölümler hemen-hemen eşit			3
	Oldukça kötü			4
	Çok kötü; daha kötü olamazdı			5

Aşağıdaki soru hafıza ile ilgilidir. Bir sayı işaretleyiniz

Evet;çok fazla Evet;biraz Çok az Hayır;hiç

15-Son bir ayda hafıza güçlüğü yaşadınız mı? 1 2 3 4

Son bir ay içinde yaşadığınız hatırlama zorluğu normal işinizi ya da hayatınızı ne sıklıkta etkiledi? Bir sayı işaretleyiniz.

Her zaman Çoğu zaman Sık-sık Bazen Nadiren Hiçbir zaman

16-İnsanlar size ne sıklıkla bir şeyler hatırlattı? 1 2 3 4 5 6

Aşağıdaki Sorular **dikkatinizi toplama** sorunları ile ilgilidir. **Son bir ay içinde** ne sıklıkta **dikkat dağınıklığı (konsantrasyon sorunu)** sorununu yaşadınız ya da bu sorununuz normal işinizi ya da yaşamınızı ne sıklıkta etkiledi ?. Bir sayı işaretleyiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Sık sık	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
17-Okuduğunuza dikkatinizi verebilme	1	2	3	4	5	6
18-Belli bir işe dikkatinizi verebilme	1	2	3	4	5	6

Aşağıdaki sorular **bazı aktivitelerle** ilgili sorunlarla ilgilidir. **Son bir ay içinde** ne sıklıkta **epilepsi hastalığınız veya epilepsi için kullandığınız ilaçlar** aşağıdaki aktivitelerinizi etkiledi? Bir sayı işaretleyiniz.

	Çok fazla etkiledi	Çok etkiledi	Biraz etkiledi	Çok az etkiledi	Hiç etkilemedi
19-Boş zamanlarınızı (hobi, dışarı çıkmalarınızı)	1	2	3	4	5
20-Araba kullanma	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular **sara nöbetleri** hakkında ne hissettiğinizle ilgilidir. Bir sayı işaretleyiniz.

Çok korkuyorum Biraz korkuyorum Fazla korkmuyorum Hiç korkmuyorum

21-Gelecek ay **nöbet geçirmekten** ne kadar korkuyorsunuz?

1 2 3 4

Çok endişelenirim Bazen endişelenirim Hiç endişelenmem

22-Nöbet sırasında kendinizi yaralayacağımızdan dolayı endişelenir misiniz?

1 2 3

Çok endişeleniyorum Biraz endişeleniyorum Fazla endişelenmiyorum Hiç endişelenmiyorum

23-Gelecek ay nöbet geçirerek 'etrafa mahçup olurum ya da başka sosyal sorunlar olabilir' diye endişeleniyor musunuz?

1 2 3 4

24-Şu anda kullandığınız ilaçları uzun süre kullanmanız gerekirse size zararlı olacağı konusunda ne kadar endişelisiniz?

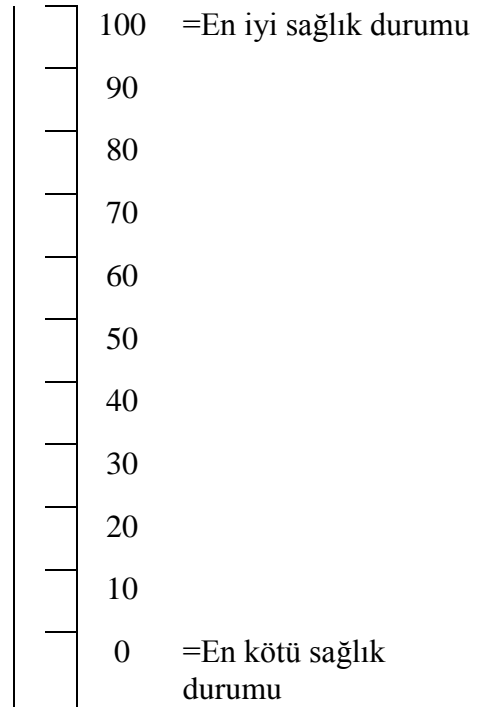
1 2 3 4

Aşağıdaki her bir sorunun sizin için ne kadar **rahatsız edici** olduğunu 1-5 arasında işaretleyiniz.

1. Hiç rahatsız edici değil 2. 3. 4. 5.Son derece rahatsız edici

25-Nöbetler	1	2	3	4	5
26-Unutkanlıklar	1	2	3	4	5
27-İş yapmada sınırlılıklar	1	2	3	4	5
28-Sosyal hayattaki sınırlılıklar	1	2	3	4	5
29-Epilepsi ilaçlarının fiziksel etkileri	1	2	3	4	5
30-Epilepsi ilaçlarının zihinsel etkileri	1	2	3	4	5

31- Sağlığınızla ilgili düşünceniz (ne kadar iyi ya da ne kadar kötü) nedir? Aşağıdaki termometre skalasında düşünülebilir *en iyi sağlık durumu* **100**, *en kötü sağlık durumu* ise **0** olarak verilmiştir. Lütfen termometre üzerinde bir sayı işaretleyiniz. Bu soruyu yanıtlarken sara hastalığınızı lütfen sağlığınızın bir parçası olarak değerlendiriniz.



(Varsa)Düşünceleriniz?.....

3.3.4. Tez Sahibi Tarafından Hazırlanan “Güvenlilik Testi Form” Örneği

GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRİLMESİ					
MAJOR					
<input type="checkbox"/>	Aplastik Anemi	<input type="checkbox"/>	Psödolenfoma	<input type="checkbox"/>	Toksik epidermalnekroz
<input type="checkbox"/>	Hepatotoksisite	<input type="checkbox"/>	Lökopeni	<input type="checkbox"/>	Multi organ yetmezlik
<input type="checkbox"/>	Döküntü	<input type="checkbox"/>	Serebellar atrofi	<input type="checkbox"/>	Steven-Johnson sendromu
<input type="checkbox"/>	Lupus	<input type="checkbox"/>	Stupor	<input type="checkbox"/>	Bağ dokusu bozukluğu
<input type="checkbox"/>	Pansitopeni	<input type="checkbox"/>	Böbrek taşı	<input type="checkbox"/>	Retroperitoneal fibroz
<input type="checkbox"/>	Psikoz	<input type="checkbox"/>	Dar açılı glokom	<input type="checkbox"/>	Trombositopeni
<input type="checkbox"/>	Hepatik yetersizlik	<input type="checkbox"/>	Hiperamonyemi	<input type="checkbox"/>	Kalıcı görme alanı defekti
<input type="checkbox"/>	Pankreatit	<input type="checkbox"/>	Kalp yetmezliği	<input type="checkbox"/>	Kemik iliği depresyonu
<input type="checkbox"/>	DİĞER				
MINÖR					
<input type="checkbox"/>	Serselik	<input type="checkbox"/>	Davranış bozukluğu	<input type="checkbox"/>	Kilo artışı
<input type="checkbox"/>	Ataksi	<input type="checkbox"/>	Tikler	<input type="checkbox"/>	Görme bulanıklığı
<input type="checkbox"/>	Diplopi	<input type="checkbox"/>	Gastrik irritasyon	<input type="checkbox"/>	Davranış değişikliği
<input type="checkbox"/>	Bulantı	<input type="checkbox"/>	Baş ağrısı	<input type="checkbox"/>	Ajitasyon
<input type="checkbox"/>	Yorgunluk hissi	<input type="checkbox"/>	Baş Dönmesi	<input type="checkbox"/>	Sedasyon
<input type="checkbox"/>	Lökopeni	<input type="checkbox"/>	Anoreksi	<input type="checkbox"/>	Depresyon
<input type="checkbox"/>	Döküntü	<input type="checkbox"/>	İnsomni	<input type="checkbox"/>	Öğrenme güçlüğü
<input type="checkbox"/>	Trombositopeni	<input type="checkbox"/>	Somnolans	<input type="checkbox"/>	Dişeti hipertrofisi
<input type="checkbox"/>	Hipoatremi	<input type="checkbox"/>	Nistagmus	<input type="checkbox"/>	Hirsutizm
<input type="checkbox"/>	Raş	<input type="checkbox"/>	Periferik nöropati	<input type="checkbox"/>	Makrositoz
<input type="checkbox"/>	Osteoporoz	<input type="checkbox"/>	Güçsüzlük	<input type="checkbox"/>	Kognitif yavaşlama
<input type="checkbox"/>	Kilo kaybı	<input type="checkbox"/>	Parestezi	<input type="checkbox"/>	Kelime bulma güçlüğü
<input type="checkbox"/>	Terleme azalması	<input type="checkbox"/>	Kusma	<input type="checkbox"/>	Hiperglisemi
<input type="checkbox"/>	Hipoglisemi	<input type="checkbox"/>	Karın ağrısı	<input type="checkbox"/>	Diyare
<input type="checkbox"/>	Kesiklik	<input type="checkbox"/>	Nefrolitiazis	<input type="checkbox"/>	QT kısalması
<input type="checkbox"/>	Unutkanlık	<input type="checkbox"/>	DİĞER		

Bu teste uygun olarak bulunan veriler kaydedildi. Ayrıca, AEİ'lerin birbirleri arasında ve diğer kullanılan ilaçlarla (Dİ) etkileşimi olup-olmadığına bakıldı. Tüm bulgular, hastaların kliniği ile beraber değerlendirildi. Hem literatürden, hem de veritabanlarından kontrol edilerek gönüllülerin güvenlik değerlendirmeleri tamamlandı.

3.3.5. Başlangıç Yaşı, Etiyoloji, Epilepsi Tipi, Nöbet Sıklığı ve Tedaviye Yanıt

Hasta gönüllüler aldıkları tedaviye göre, çalışma dizaynına uygun olarak randomize edildi ve bu gönüllülere ait klinik bulgular kaydedilerek, grup istatistikleri yapıldı. Bu çalışmada; etiyoloji, sendrom, nöbet tipi, nöbet sayısı ve tedaviye yanıt açısından sınıflandırılması, ILAE tarafından 2010'da yayınlanan; 2005-2009 Komisyon raporuna uygun olarak hazırlandı ve değerlendirildi (5). Hastaları takip eden klinisyen tarafından, iyi klinik uygulamalar çerçevesinde bu rapora uygunluğu, kategorizasyonu kontrol edildi. Gönüllülerin ayrıca, yakın geçmişte yapılan; kreatinin, AST, ALT, WBC, PLT gibi laboratuvar bulguları da kaydedildi.

Tüm sonuçlar, hem elde edilen sonuçların bildirilmesi, hem de gelecekte bir standart oluşması açısından, ilaçların terapötik referans değerleri ile birlikte, her gönüllü için tek tek form haline getirildi ve klinisyenlerle paylaşarak hasta dosyasına eklendi (formlar). Sonrasında, takip eden hekimiyle hastanın kliniği ile birlikte değerlendirildi ve uyumlu olduğu belirtildi.

Başlangıç yaşı için, hem ortalama değerler hesaplandı, hem de yenidoğan-10 yaş, 11-17 yaş ve 18 yaş üstü şeklinde üçlü gruplama yapıldı. Hastalar etyolojik olarak; yapısal-metabolik, genetik ve bilinmeyen olarak gruplandırılırken, sendrom olarak da JME, JAE, LKS, BECTS ve CAE gibi alt sınıflara ayrıldı. Hastaların epilepsi tipi; fokal ve jeneralize olmak üzere ikiye ayrıldı. Nöbet sayısı ilk olarak, aylık; "*kötü yanıt*", bir ay ile 1 (bir) yıl arasında; "*parsiyel yanıt*" ve 1 (bir) yılı aşkın süredir nöbetsiz; "*iyi yanıt*" olmak üzere klinik açıdan raporlandı. İlaç düzeyi bakıldıktan sonra, tedaviye yanıt ile karşılaştırmalar yapılarak tüm sonuçlar değerlendirildi.

3.4. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

3.4.1. Çalışmada Kullanılan Kitler

Bu çalışmada kullanan kitler, I.Ü. BAP desteği ile ticari olarak temin edilmiştir. Kullanılan kitlerin isimleri ve kullanım yeri aşağıda **Tablo 3-1**'de belirtilmiştir.

Tablo 3-1 Deneyde kullanılan kitler.

NO	ADI	KAT. NO	AÇIKLAMA
1	ClinRep® ANTIEPILEPTICS IN SERUM/PLASMA HPLC Complete Kit	Rc14000	İnsan serumunda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile antiepileptik ilaçların düzeyinin kantitatif tespiti için kullanılan testtir.
2	Cloud-Clone Corp. BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit	SEA011Hu	İnsan serumunda BDNF düzeyinin kantitatif tespiti için kullanılan immunoassay testtir.

3.4.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri

1. Soğutmalı santrifüj
2. Ependorf santrifüj
3. ELISA EL_X 800 okuyucu
4. +37 °C inkübasyon için etüv
5. HPLC Cihazı
6. UV dedektör (205nm)
7. Enjeksiyon sistemi
8. Analitik kolon + guard kolon
9. Kontroller, standardlar ve kalibratörler
10. Vial (küçük tüp) , insert vial ve vial kapağı
11. -80 °C Dondurucu
12. Mobil faz 10 mL
13. Çöktürme reaktifi

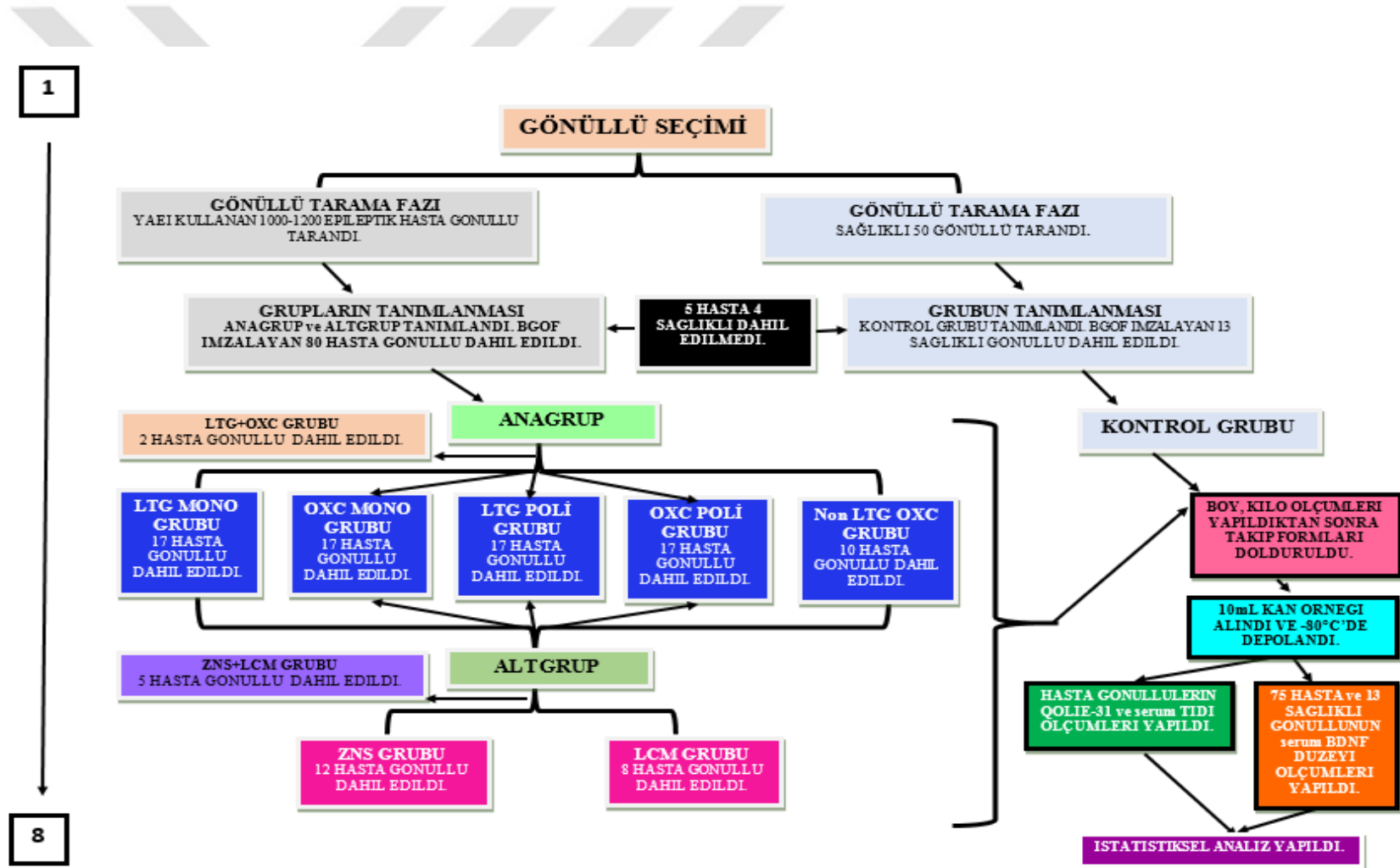
14. Dilüsyon solüsyonu
15. +2-8 °C Buzdolabı
16. Vorteks
17. Otomatik ve otomatik olmayan multipipet
18. Pipetler 100-1000 µL
19. Ependorf tüp 1.5 mL
20. Ependorf tüpler için numune saklama kabı
21. Kuru tüp 10 mL
22. Santrifüj tüpü
23. Pipet ucu 1000 µL
24. Deiyonize su
25. PBS (pH=7.0-7.2)
26. Soğutma kabı

3.5. İstatistiksel Analiz

Bilgisayar ortamında verilerin yönetimi için öncelikle, excel formatında dökümanlar oluşturuldu. Analiz ve verilerin değerlendirilmesi için, IBM SPSS Programı 21.0 Versiyonu kullanıldı. Sayısal değişkenlerin yüzdeleri, aritmetik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama (\pm) standard sapma, ortanca, minimum, maksimum şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları, Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), iki grup karşılaştırmalarında student t-testi (t-test) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin değerlendirilmesinde, ki-kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı (127). Çapraz karşılaştırmalar için Chi-square testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı, Pearson katsayısı "r" veya Spearman'ın "rho" katsayısı ile araştırıldı, $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Çalışma Tasarımı

Bu tez projesine ait “*çalışma tasarımı*” şematize edildi (Şekil 3-9). Çalışma grupları; anagrup ve altgrup üzere iki ayrı şekilde oluşturuldu ve gönüllülerin ataması buna göre yapıldı. Anagruplar; LTG monoterapisi alan “*LTG mono Grubu*”, OXC monoterapisi alan “*OXC mono Grubu*”, LTG politerapisi alan “*LTG poli Grubu*”, OXC politerapisi alan “*OXC poli Grubu*”, LTG veya OXC ilaçlarından her ikisini de almayan “*Non LTG+OXC Grubu*” ve LTG ve OXC ilaçlarından her ikisini alan “*LTG+OXC Grubu*” olarak tanımlandı. Tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda, ek tedavi olarak verilen LCM ve/veya ZNS içinde altgrup olarak tanımlama yapıldı. Bu altgruplar; politerapide sadece LCM kullanan “*LCM Grubu*”, politerapide sadece ZNS kullanan “*ZNS Grubu*” ve politerapide hem LCM, hem de ZNS kullanan hastaların “*ZNS+LCM Grubu*” olarak tanımlanıp, gönüllü atamaları buna uygun yapıldı. İstatistiksel analizde bağımsızlık kuralını bozmamak için; hem anagrupta, hem altgrupta her iki ilacı beraber alanlar karşılaştırma ve korelasyonlarda dahil edilmeyerek, sadece ortalama değerler ve yüzdesel oranlarla değerlendirildi. Ayrıca, serum BDNF düzey ölçümünde karşılaştırma yapabilmek için de, sağlıklı gönüllülerden oluşan “*Kontrol Grubu*” tanımlandı.



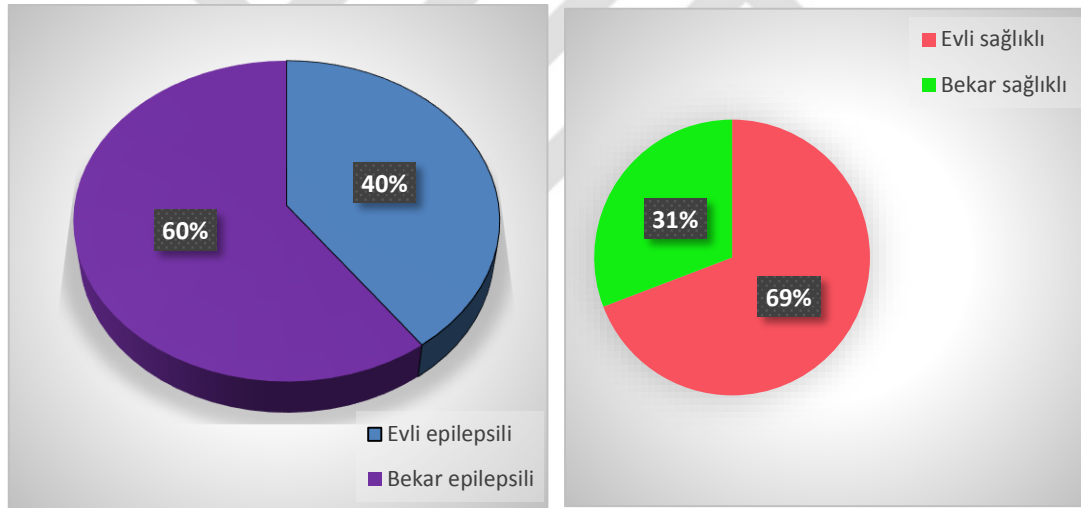
Şekil 3-9 Klinik araştırmanın tasarımı.

4. BULGULAR

4.1. Grup Özellikleri, Ortalamalar, Yüzdelerle İlgili Veriler

Araştırmaya toplamda, 80 hasta ve 13 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Araştırma protokolüne uymayan, 5 hasta ve 4 sağlıklı gönüllü çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Tüm gönüllülere ait, demografik ve laboratuvar bulguları, hasta gönüllülere ait klinik bulgular, gruplara uygun olarak kaydedilerek, ortanca değerleri verildi. Gönüllülere ait demografik veriler **Tablo 4-1** ve **Tablo 4-3**'de yer almaktadır.

Araştırmaya katılan gönüllülerin; %18,3'ü sigara içmekte, %14,0'ü alkol kullanmakta ve %86'sının ekonomik durumu ise orta düzeydeydi. Gönüllülerin yaş ortalaması $34,40 \pm 10,64$ iken, %55,9'u kadın, %32,6'sı lise mezunu, %44,1'i ise evliydi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin medeni durumlarına göre oranları **Şekil 4-1**'de verildi.



Şekil 4-1 Epilepsili ve sağlıklı gönüllülerde medeni durum oranları.

Anagrupta yer alan LTG mono, LTG poli, OXC mono ve OXC poli gruplarından her birine 17, Non LTG+OXC grubuna da 10 hasta gönüllü dahil edildi. LTG+OXC grubunda 2 ve ZNS+LCM grubunda da 5 hasta gönüllü yer aldı, fakat; bağımsızlık kuralını etkilememesi açısından, grup karşılaştırmalı istatistiksel analize eklenmedi. Altgrupta yer alan; ZNS grubuna 12, LCM grubuna da 8 hasta gönüllü dahil edildi. Gönüllülerin, boy ve kilo ortalamaları sırasıyla; $166,38 \pm 10,05$ ve $70,90 \pm 15,55$ olarak bulundu.

Hasta gönüllülerin, %42,5'i monoterapi, %57,5'i politerapi almakta ve %54,3'ü ikiden fazla AEİ kullanmaktaydı. Aynı zamanda hasta gönüllülerin % 40,9'nunda, eşlik eden farklı bir hastalık bulunurken, %47,3'ü de AEİ dışında farklı bir ilaç kullanmaktaydı (**Tablo 4-2**). Hasta gönüllülerin %12,5 gibi kısmında, kullanılan AEİ'ler arasında etkileşim vardı (**Tablo 4-11**). Hasta gönüllülerde, istenmeyen etki genel ortalaması $3,59 \pm 2,43$ 'tü ve en düşük olarak OXC mono grubu $2,35$ ortalamaya sahipti.

Epilepsi hastalarının başlangıç yaşı; %37,5'i yenidoğan-10 yaş, %35'i 11-17 yaş, %27,5'i 18 yaş üzerinde olup, genel ortalaması $15,72 \pm 12,09$ 'du. Hasta gönüllülerin %47,5'i yapısal-metabolik, %22,5 genetik ve %30 nedeni bilinmeyen etyolojisine sahipti. Hasta gönüllülerin etyolojisinde; 10'unda perinatal travma, 2'sinde enfeksiyon, 6'sında travma, 5'inde tümör, 5'inde hemimegalensefali kortikal gelişim malformasyonları, 13'ünde MTLE saptandı. Olguların; 3'ü yalnız JTK ile giden IGE, 7'si JME, 2'si JAE, 1'i LKS, 1'i BECTS, 1'i CAE, 1'i de refleks epilepsi sendromu olarak değerlendirildi. Hasta gönüllülerin, %35'inde aylık, %27,5'inde ise bir ay ile bir yıl arasında nöbet sıklığı vardı. Ayrıca, %37,5'i de bir yıldır nöbetsizdi. Hasta gönüllülerin epilepsi tipi; %72,5'i fokal ve %27,5'i jeneralizeydi (**Tablo 4-2** ve **Tablo 4-4**).

Gönüllülerin kaydedilen laboratuvar bulgularına ait kreatinin, AST, ALT, WBC, PLT değerlerinin ortalamaları sırasıyla; $0,76 \pm 0,18$, $17,82 \pm 6,01$, $18,28 \pm 10,62$, $6,93 \pm 2,01$ ve $250,31 \pm 54,69$ 'dur. Gruplar arasında da, bu parametrelerde anlamlı fark bulunmazken, değerleri yüksek bulunan gönüllüler, bireysel olarak klinik açıdan değerlendirildi.

Toplamda 80 hasta gönüllünün kullandığı ilaçlara göre, doz ve serum TİDİ ölçüm değerleri hesaplandı (**Tablo 4-9**).

Hasta gönüllülerden, 79 kişi yaşam kalitesi testini tamamladı. Gönüllülerin %88,6'sının yaşam kalitesi toplam skoru 50'nin üzerindeydi.

Hasta gönüllülerden 75, sağlıklı gönüllülerden 13 kişinin katıldığı, toplamda 88 gönüllünün serum BDNF düzeyleri ölçüldü. Hasta gönüllülerin BDNF ortalaması $8,34 \pm 3,47$ iken, sağlıklı gönüllülerin ise $6,60 \pm 3,03$ 'dir (**Tablo 4-5**). Gruplara göre BDNF dağılımları da **Şekil 4-2**'de verildi.

Major demografik karakterler ve serum BDNF düzeyleri, normal dağılım göstermekte idi. Dağılım özelliklerine göre, istatistiksel olarak anlamlılık (p) değerleri verildi.

Tablo 4-1 Gönüllülere ait demografik veriler.

GRUPLAR		KADIN	ERKEK	EVLİ	BEKAR	OKUR-YAZAR	İLKOKUL	ORTAOKUL	LİSE	ÜNİVERSİTE	DÜŞÜK GELİR	ORTA GELİR	İYİ GELİR	SİGARA	ALKOL
TOPLAM GÖNÜLLÜ POPÜLASYONU		52 55,9%	41 44,1%	41 44,1%	52 55,9%	4 4,3%	23 25,0%	13 14,1%	30 32,6%	22 23,9%	4 4,3%	80 86,0%	9 9,7%	17 18,3%	13 14,0%
ANA GRUP	LTG MONO	14 82,4%	3 17,6%	6 35,3%	11 64,7%	- -	4 23,5%	- -	10 58,8%	3 17,6%	- -	17 100,0%	- -	4 23,5%	2 11,8%
	LTG POLİ	12 70,6%	5 29,4%	5 29,4%	12 70,6%	2 12,5%	5 31,3%	5 31,3%	3 18,8%	1 6,3%	1 5,9%	14 82,4%	2 11,8%	1 5,9%	1 5,9%
	OXC MONO	8 47,1%	9 52,9%	6 35,3%	11 64,7%	- -	4 23,5%	2 11,8%	8 47,1%	3 17,6%	1 5,9%	15 88,2%	1 5,9%	2 11,8%	3 17,6%
	OXC POLİ	5 29,4%	12 70,6%	8 47,1%	9 52,9%	1 5,9%	6 35,3%	4 23,5%	5 29,4%	1 5,9%	1 5,9%	14 82,4%	2 11,8%	2 11,8%	- -
	Non LTG+OXC	5 50,0%	5 50,0%	5 50,0%	5 50,0%	1 10,0%	2 20,0%	1 10,0%	2 20,0%	4 40,0%	- -	6 60,0%	4 40,0%	2 20,0%	1 10,0%
ALT GRUP	LCM	4 50,0%	4 50,0%	3 37,5%	5 62,5%	- -	1 12,5%	4 50,0%	1 12,5%	2 25,0%	- -	7 87,5%	1 12,5%	- -	- -
	ZNS	4 33,3%	8 66,7%	2 16,7%	10 83,3%	3 27,3%	1 9,1%	1 9,1%	4 36,4%	2 18,2%	2 16,7%	9 75,0%	1 8,3%	2 16,7%	1 8,3%
KONTROL GRUBU	KONTROL	7 53,8%	6 46,2%	9 69,2%	4 30,8%	- -	- -	1 7,7%	2 15,4%	10 76,9%	- -	13 100,0%	- -	5 38,5%	6 46,2%

Tablo 4-2 Hasta gönüllülerin tanı ve tedavi özellikleri, yaşam kaliteleri.

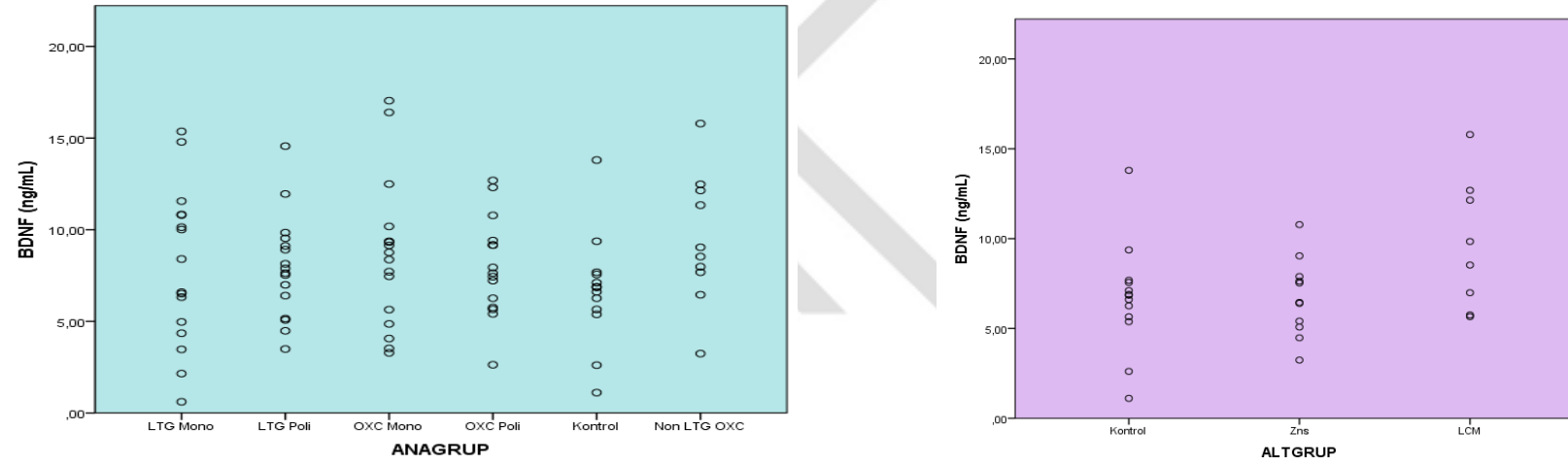
GRUP	ÖZELLİKLER	ANAGUP												ALTGRUP			
		TOPLAM		LTG mono		LTG poli		OXC mono		OXC poli		Non LTG + OXC		ZNS		LCM	
		N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)
KULLANILAN TEDAVİ	Monoterapi	34	42,5%	17	100,0%	-	-	17	100,0%	-	-	-	-	-	-	-	-
	Politerapi	46	57,5%	-	-	17	100,0%	-	-	17	100,0%	10	100,0%	12	100,0%	8	100,0%
KULLANULAN AEİ SAYISI	2	21	45,7%	-	-	9	52,9%	-	-	9	52,9%	1	10,0%	6	50,0%	-	-
	>2	25	54,3%	-	-	8	47,1%	-	-	8	47,1%	9	90,0%	6	50,0%	8	100,0%
KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR	Var	44	47,3%	10	58,8%	6	35,3%	12	70,6%	10	58,8%	5	50,0%	6	54,5%	3	37,5%
	Yok	49	52,7%	7	41,2%	11	64,7%	5	29,4%	7	41,2%	5	50,0%	5	45,5%	5	62,5%
EPİLEPSİ TİPİ	Fokal	58	72,5%	9	52,9%	12	70,6%	12	70,6%	15	88,2%	8	80,0%	8	66,7%	8	100,0%
	Jeneralize	22	27,5%	8	47,1%	5	29,4%	5	29,4%	2	11,8%	2	20,0%	4	33,3%	-	0,0%
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	Var	38	40,9%	7	41,2%	5	29,4%	10	58,8%	10	58,8%	5	50,0%	8	66,7%	4	50,0%
	Yok	55	59,1%	10	58,8%	12	70,6%	7	41,2%	7	41,2%	5	50,0%	4	33,3%	4	50,0%
QOLIE-31 SKOR	≥ 50	70	88,6%	14	82,4%	16	100,0%	16	94,1%	17	100,0%	6	60,0%	10	90,9%	8	100,0%
	<50	9	11,4%	3	17,6%	-	-	1	5,9%	-	-	4	40,0%	1	9,1%	-	0,0%
BAŞLANGIÇ YAŞI	YD - 10 yaş	30	37,5%	3	17,6%	9	52,9%	5	29,4%	7	41,2%	6	60,0%	6	50,0%	8	100,0%
	11≤x<18 yaş	28	35,0%	11	64,7%	6	35,3%	5	29,4%	4	23,5%	2	20,0%	5	41,7%	-	0,0%
	≥18 yaş	22	27,5%	3	17,6%	2	11,8%	7	41,2%	6	35,3%	2	20,0%	1	8,3%	-	0,0%

Tablo 4-3 Gönüllülerin diğer demografik ve klinik verileri.

GRUP		TOPLAM	LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli	Non LTG +OXC	LTG+OXC	ZNS	LCM	ZNS+LCM	KONTROL
YAŞ	Sayı (N)	93	17	17	17	17	10	2	12	8	5	13
	Ortalama değer	34,40	31,12	34,59	32,65	36,29	35,50	39,00	33,92	35,13	31,60	36,69
	Standard sapma	10,64	10,73	9,57	13,22	11,17	11,65	7,07	10,31	8,97	12,76	7,26
BOY	Sayı (N)	91	17	16	16	17	10	2	11	8	5	13
	Ortalama değer	166,38	166,53	160,69	166,25	169,18	165,40	169,00	167,09	163,63	169,00	170,08
	Standard sapma	10,05	10,02	13,04	9,14	5,67	9,57	1,41	8,42	14,65	8,86	11,11
KİLO	Sayı (N)	90	17	16	15	17	10	2	11	8	5	13
	Ortalama değer	70,90	71,71	69,00	69,40	69,06	67,40	76,00	70,45	68,88	68,60	78,23
	Standard sapma	15,85	16,19	18,59	15,32	12,89	17,55	7,07	14,88	21,80	15,65	16,29
AEİ SAYI	Sayı (N)	80	17	17	17	17	10	2	12	8	5	-
	Ortalama değer	2,00	1,00	2,59	1,00	2,71	3,20	2,00	2,67	3,38	3,80	-
	Standard sapma	1,06	-	0,71	-	0,92	0,63	-	0,65	0,52	0,84	-
BAŞLANGIÇ YAŞI	Sayı (N)	80	17	17	17	17	10	2	12	8	5	-
	Ortalama değer	15,72	17,82	12,19	19,28	13,68	14,50	21,00	13,25	4,90	13,00	-
	Standard sapma	12,09	12,16	10,64	13,63	9,52	15,96	1,41	13,97	3,61	10,30	-

Tablo 4-4 Hasta gönüllülerin klinik bulguları.

GRUP		TOPLAM		LTG mono		LTG moli		OXC mono		OXC poli		Non LTG+OXC		ZNS		LCM	
		N	N %	N	N %	N	N %	N	N %	N	N %	N	N %	N	N %	N	N %
ETYOLOJİ	Genetik	18	22,5%	8	47,1%	3	17,6%	5	29,4%	-	-	2	20,0%	2	16,7%	-	-
	Yapısal Metabolik	38	47,5%	4	23,5%	10	58,8%	7	41,2%	12	70,6%	4	40,0%	9	75,0%	5	62,5%
	Bilinmeyen	24	30,0%	5	29,4%	4	23,5%	5	29,4%	5	29,4%	4	40,0%	1	8,3%	3	37,5%
NÖBET	İyi yanıt	30	37,5%	8	47,1%	2	11,8%	16	94,1%	4	23,5%	-	-	1	8,3%	-	-
SIKLIĞINA GÖRE;	Kötü yanıt	28	35,0%	1	17,6%	7	41,2%	-	-	9	52,9%	10	100,0%	8	66,7%	8	100,0%
TEDAVİYE YANIT	Parsiyel yanıt	22	27,5%	8	47,1%	8	47,1%	1	5,9%	4	23,5%	-	-	3	25,0%	-	-



Şekil 4-2 Gruplara göre BDNF değerlerinin dağılımı.

Tablo 4-5 Gönüllülerin BDNF değerleri.

GRUP		Toplam Hasta Gönüllü	ANAGRUP					ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli	Non LTG+OXC	KONTROL	ZNS	LCM
BDNF	Sayı (N)	75	16	16	16	15	10	13	11	8
	Ortalama değer	8,34	7,93	7,92	8,60	7,96	9,47	6,68	6,72	9,67
	Standard sapma	3,47	4,29	2,82	4,09	2,71	3,56	3,03	2,15	3,64
	Ortanca değer	8,14	7,50	7,76	8,57	7,63	8,79	6,85	6,45	9,19
	Minimum değer	0,61	0,61	3,49	3,28	2,63	3,24	1,11	3,24	5,66
	Maksimum değer	17,04	15,36	14,56	17,04	12,69	15,79	13,80	10,78	15,79

Tablo 4-6 Alınan tedavideki TİDİ değerlendirilmesi ve çapraz karşılaştırmalar.

TDM	MONOTERAPİ		POLİTERAPİ						
	(n)		(n)						
Subterapötik	LTG	OXC	LTG	OXC			ZNS	PRM	
(N)	(7)	(8)	(4)	(3)			(6)	(1)	
Terapötik	LTG	OXC	LTG	OXC	CBZ	CBZ-E	LCM	ZNS	PB
(N)	(10)	(9)	(15)	(15)	(7)	(8)	(11)	(11)	(3)
Toksik				OXC	CBZ	CBZ-E	LCM		PRM
(N)				(1)	(5)	(4)	(2)		(2)

Alınan tedaviye göre karşılaştırma yapılabilen ilaçlarla anlamlı değer saptanmadı; $p=0,281$, $p=0,172$, $p=0,075$, $p=0,057$.

Tablo 4-7 Epilepsi tipine göre çapraz karşılaştırmalar.

EPİLEPSİ TİPİ	LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli	Non LTG+OXC	ZNS	LCM
Jeneralize (N)	8	5	5	2	2	8	-
Fokal (N)	9	12	12	15	8	4	8

Chi-square anagrup; $p=0,230$ ve altgrup; $p=0,189$.

Tablo 4-8 TİDİ yüzdeleri ve terapötik göstergeler.

Tablo TİDİ 1		TOPLAM		LTG mono		LTG poli		OXC mono		OXC poli		Non LTG+OXC		LTG + OXC	
		N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)
TİDİ LTG 3-14 µg/L	subterapötik	11	30,6%	7	41,2%	4	23,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
	terapötik	25	69,4%	10	58,8%	13	76,5%	-	-	-	-	-	-	2	100,0%
	toksik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TİDİ OXC* 10-35 µg/L	subterapötik	11	30,6%	-	-	-	-	8	47,1%	2	11,8%	-	-	1	50,0%
	terapötik	24	66,7%	-	-	-	-	9	52,9%	14	82,4%	-	-	1	50,0%
	toksik	1	2,8%	-	-	-	-	-	-	1	5,9%	-	-	-	-
TİDİ LCM 1-10 µg/L	subterapötik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	terapötik	11	84,6%	-	-	2	100,0%	-	-	3	75,0%	6	85,7%	-	-
	toksik	2	15,4%	-	-	-	-	-	-	1	25,0%	1	14,3%	-	-
TİDİ ZNS 10-40 µg/L	subterapötik	6	35,3%	-	-	2	33,3%	-	-	2	50,0%	2	28,6%	-	-
	terapötik	11	64,7%	-	-	4	66,7%	-	-	2	50,0%	5	71,4%	-	-
	toksik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TİDİ CBZ 4-12 µg/L	subterapötik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	terapötik	7	58,3%	-	-	2	33,3%	-	-	-	-	5	83,3%	-	-
	toksik	5	41,7%	-	-	4	66,7%	-	-	-	-	1	16,7%	-	-
TİDİ PB 10-40 µg/L	subterapötik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	terapötik	3	100,0%	-	-	1	100,0%	-	-	2	100,0%	-	-	-	-
	toksik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TİDİ PRM 5-10 µg/L	subterapötik	1	33,3%	-	-	1	100,0%	-	-	-	-	-	-	-	-
	terapötik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	toksik	2	66,7%	-	-	-	-	-	-	2	100,0%	-	-	-	-

*MHD değerini ifade eder.

Tablo 4-8 devamı, TİDİ yüzdeleri ve terapötik göstergeler.

Tablo TİDİ 2		ZNS		LCM		ZNS + LCM	
		N	N (%)	N	N (%)	N	N (%)
TİDİ LTG 3-14 µg/L	Subterapötik	2	33,3%	1	50,0%	-	-
	Terapötik	4	66,7%	1	50,0%	-	-
	Toksik	-	-	-	-	-	-
TİDİ OXC* 10-35 µg/L	Subterapötik	2	66,7%	-	-	-	-
	Terapötik	1	33,3%	2	66,7%	1	100,0%
	Toksik	-	-	1	33,3%	-	-
TİDİ LCM 1-10 µg/L	Subterapötik	-	-	-	-	-	-
	Terapötik	-	-	7	87,5%	4	80,0%
	Toksik	-	-	1	12,5%	1	20,0%
TİDİ ZNS 10-40 µg/L	Subterapötik	5	41,7%	-	-	1	20,0%
	Terapötik	7	58,3%	-	-	4	80,0%
	Toksik	-	-	-	-	-	-
TİDİ CBZ 4-12 µg/L	Subterapötik	-	-	-	-	-	-
	Terapötik	1	33,3%	3	100,0%	2	100,0%
	Toksik	2	66,7%	-	-	-	-

*MHD değerini ifade eder.

LTG kullanan hasta gönüllülerin %69,5'i, OXC kullanan hastaların %66,8'i, ZNS kullananların %70,7'si, LCM kullananların %84,7'si terapötik aralıktaydı. CBZ kullanan hastaların da %58,3'ü terapötik aralıktayken, %66,6 hastanın CBZ-E düzeyi beklenen değerdedi. VPA kullanan 3 hastadan 1'i terapötik aralıkta kalırken (%33,3), yine PB düzeyine bakılan hastaların tüm değerleri beklenen terapötik aralıktaydı. Gruplara göre, TİDİ yüzdeleri ve terapötik aralık göstergeleri **Tablo 4-8**'de verildi.

Ayrıca tüm hasta gönüllerin, kullanılan AEİ doz ve düzey ortalamaları **Tablo 4-9**'da gösterildi. Hasta gönüllerin, ilaca mazuriyet süresi açısından, ilk ilaca başlangıç ve güncel doza başlangıç zamanları; 1 yıl öncesi ve 1 yıl üzeri olmak üzere, her ilaç için ayrıca gruplandırıldı (ham verler).

Tablo 4-9 AEİ'lerin doz ve düzeyleri.

*DOZLAR ve [†] DÜZEYLER	Sayı (N)	Ortalama değer	Standard Sapma	Ortanca değer	Minimum değer	Maksimum değer
LTG	36	4,509	2,529	3,954	1,433	10,980
LTG doz	36	233,33	130,25	200,00	50,00	600,00
MHD	36	16,729	9,754	15,799	0,710	35,230
OXC	29	0,232	0,160	0,191	0,032	0,613
OXC doz	36	1018,75	528,62	900,00	225,00	2400,00
CBZ-EPO	12	2,764	0,757	2,499	1,906	4,295
CBZ	12	11,694	2,483	11,317	8,803	16,980
CBZ doz	12	1108,33	274,55	1200,00	800,00	1600,00
ZNS	17	13,3709	6,0077	12,2425	5,8699	25,4659
ZNS doz	17	288,24	85,75	300,00	200,00	400,00
LCM	13	7,0283	3,2529	6,7980	2,0977	14,9240
LCM doz	13	311,54	65,04	300,00	200,00	400,00
PRM	3	11,145	6,182	14,546	4,009	14,880
PRM doz	2	562,50	88,39	562,50	500,00	625,00
PB	3	21,665	8,426	17,295	16,322	31,379
PB doz	1	100,00	.	100,00	100,00	100,00
VPA	3	68,500	54,911	86,700	6,800	112,000
VPA doz	4	1625,00	629,15	1500,00	1000,00	2500,00
LEV doz	32	2328,125	679,295	2500,000	1000,000	3000,000
TPM doz	4	218,8	134,4	200,0	75,0	400,0
GBP doz	1	1600,000	.	1600,000	1600,000	1600,000
PGP doz	1	75,000	.	75,000	75,000	75,000
CLB doz	1	20,000	.	20,000	20,000	20,000

*Doz; mg/gün ve [†]düzey; µg/L.

Tablo 4-10 TİDİ ham ve net veriler.

LTG MONO HAM	LTG MONO NET	LTG POLİ HAM	LTG POLİ NET
4,8214	4,918	2,5438	2,856
1,5888	1,621	3,1154	3,574
4,5673	4,514	3,6842	4,085
7,8960	8,054	4,7711	4,932
1,4510	1,480	3,6398	3,899
6,5312	6,830	4,2483	4,595
1,4048	1,433	3,2934	3,698
2,3571	2,404	1,8489	1,886
2,0617	2,103	8,2357	8,401
3,9596	4,039	7,8912	8,049
3,0430	3,104	2,9186	2,977
1,7184	1,753	4,5745	4,666
3,4369	3,506	2,7047	2,759
7,2525	7,398	4,8234	4,92
2,4200	2,469	10,1473	10,351
3,9369	4,016	7,7802	9,112
3,9290	4,008	3,7504	3,826

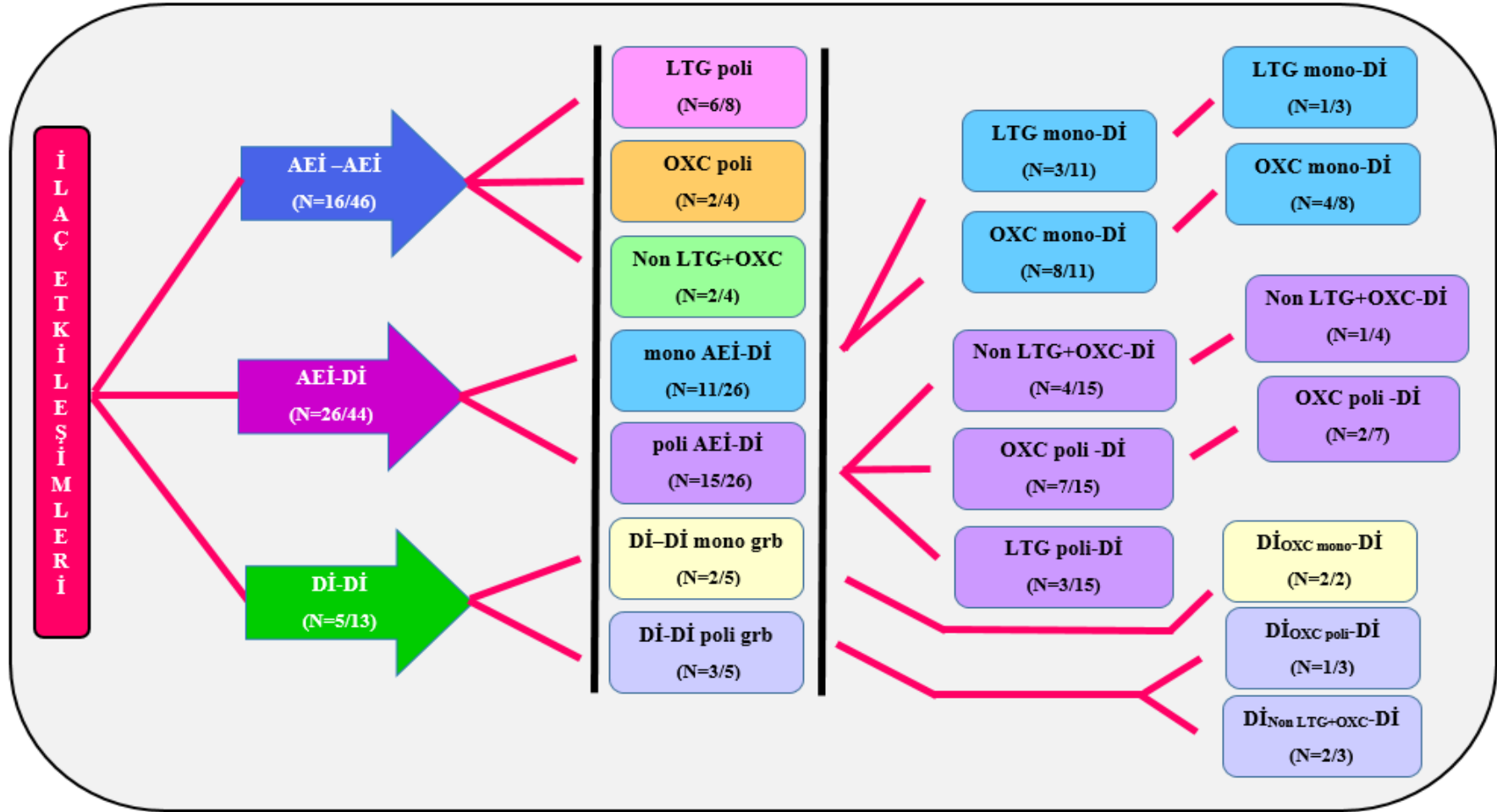
MHD MONO HAM	MHD MONO NET	MHD POLİ HAM	MHD POLİ NET
10,0078	10,008	23,3323	23,332
8,0241	8,024	23,9470	23,947
0,5081	0,710	11,0198	11,020
28,4412	28,441	35,6539	35,230
23,7351	23,735	23,7584	23,758
16,2061	16,206	30,9972	30,997
5,2094	5,488	23,0645	23,065
3,3146	3,536	8,6075	8,608
5,4080	5,507	19,7577	19,923
4,2755	4,275	4,5192	4,226
14,0253	14,025	22,7512	22,751
17,7566	17,757	31,2683	31,268
22,5279	22,517	29,5672	29,567
12,4278	12,428	14,7747	14,775
9,6192	9,897	18,4776	18,478
15,3906	15,391	11,1581	11,158
5,6880	6,052	32,1746	32,175

(µg/L).

Tablo 4-10 devamı; TİDİ ham ve net veriler.

LTG POLİ	CBZ HAM	CBZ NET
	6,7436	8,803
	8,3607	10,914
	9,2947	12,133
	11,0284	14,396
	11,1231	12,324
	12,8009	14,183
	CBZ-E HAM	CBZ-E NET
	1,9105	1,971
	2,1863	2,256
2,3237	2,398	
3,5255	3,638	
NON LTG+OXG (MHD) POLİ	CBZ HAM	CBZ NET
	9,4692	10,491
	8,3951	9,301
	10,5785	11,720
	8,2122	9,099
	9,0082	9,981
	15,3256	16,980
	CBZ-E HAM	CBZ-E NET
	2,3016	2,375
	1,8474	1,906
	3,4999	3,611
	2,5190	2,599
	2,8155	2,905
4,1630	4,295	

(µg/L).



Şekil 4-3 Çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşim riskleri ve karşılaşılan AEI-AEI etkileşimleri.

Tablo 4-11 Hasta gönüllülere ait güvenlilik verileri ve görülme sıklığı.

NO	İSTENMEYEN ETKİ	GAEİ % (N)	LTG mono (N)	LTG poli (N)	OXC mono (N)	OXC poli (N)	Non LTG+OXC (N)	ZNS (N)	LCM (N)	ÖAEİ % (N)
1	Unutkanlık	%35 (N=28)	7	4	5	4	7	5	1	%7,5 (N=6)
2	Yorgunluk hissi	%23,8 (N=19)	4	4	2	5	4	2	4	%5 (N=4)
3	Baş dönmesi	%21,3 (N=17)	2	1	2	5	5	3	2	%3,8 (N=3)
4	Öğrenme güçlüğü	%20 (N=16)	6	3	2	3	2	2	1	%1,3 (N=1)
5	Sinirlilik	%20 (N=16)	2	5	2	2	3	3	2	%5 (N=4)
6	Baş ağrısı	%17,5 (N=14)	3	-	4	4	1	-	-	%8,8 (N=7)
7	Görme bulanıklığı	%16,3 (N=13)	1	1	3	5	3	2	2	%1,3 (N=1)
8	Saç dökülmesi	%15 (N=12)	3	2	2	2	2	2	3	%5 (N=4)
9	Kelime bulma güçlüğü	%15 (N=12)	2	4	1	2	2	1	1	%1,3 (N=1)
10	Sersemlik	%15 (N=12)	3	1	1	4	2	-	2	%3,8 (N=3)
11	Raş	%13,8 (N=11)	5	1	1	1	2	-	-	%2,5 (N=2)
12	Diplopi vb.	%13,8 (N=11)	1	3	2	1	2	-	1	%2,5 (N=2)
13	Kilo kaybı	%12,5 (N=10)	1	1	1	3	4	1	3	%5 (N=4)
14	Bulantı	%11,3 (N=9)	1	1	-	3	2	1	-	%8,8 (N=7)
15	Halsizlik/güçsüzlük	%11,3 (N=9)	1	2	1	2	2	1	-	%3,8 (N=3)
16	Dişeti hipertrofisi vb.	%10 (N=8)	-	3	-	2	3	1	2	%1,3 (N=1)
17	Kilo artışı	%7,5 (N=6)	-	3	2	-	1	1	1	%8,8 (N=7)
18	Somnolans	%6,3 (N=5)	-	-	-	2	2	1	-	%5 (N=4)
19	İnsomia	%6,3 (N=5)	1	2	1	1	-	2	-	%1,3 (N=1)
20	Kognitif yavaşlama	%6,3 (N=5)	2	1	1	1	1	-	-	%1,3 (N=1)
21	Dikkat dağınıklığı	%6,3 (N=5)	2	1	-	1	1	-	-	%1,3 (N=1)
22	Karın ağrısı	%6,3 (N=5)	-	1	-	2	2	-	1	%1,3 (N=1)
23	Terlemede artma	%6,3 (N=5)	1	-	-	1	2	-	1	%1,3 (N=1)
24	Tikler	%6,3 (N=5)	1	1	1	1	-	1	-	%1,3 (N=1)
25	Diğer	%51,3 (N=41)	8	6	6	10	11	6	11	%27,5 (N=22)

GAEİ; gönüllülerin güncel olarak kullandığı AEİ'lerde ve ÖAEİ; önceden kullanılan AEİ'lerde görülen istenmeyen etkiler.

Hasta gönüllülerde, çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşim riskleri ve karşılaşılan AEİ-AEİ etkileşimleri **Şekil 4-3**'de özetlendi. Toplam hasta gönüllülerin 10'unda, AEİ-AEİ etkileşimi gözlemlendi. Bunlar; OXC-ZNS, CBZ-LTG, CBZ-ZNS, ZNS-CLB, LEV-CBZ ve LTG-PB arasındaydı.

Hasta gönüllülerde, hem önceden kullanılan AEİ'lerde, hem de güncel olarak kullanılan AEİ'lerde karşılaşılan minör istenmeyen etkiler ve görülme sıklığı **Tablo 4-11**'de verildi. Toplam hasta popülasyonunda; önceden kullanılan AEİ'lerde 92, güncel kullanılan AEİ'lerde ise 299 tane istenmeyen etki ile karşılaşıldı. Diğer görülen istenmeyen etkiler de (N=ÖAEİ/GAEİ); davranış değişikliği (N=4/2), gastrik irritasyon (N=3/2), titremeler (N=3/2), iştahsızlık (N=3/-), kaşıntı (N=2/2), kusma (N=2/2), terlemede azalma (N=2/-), konstipasyon (N=2/2), ajitasyon (N=2/-), ataksi (N=2/-), dalgınlık (N=2/-), sedasyon-durgunluk (N=2/1), hiperaktivite (N=1/1), hafıza kaybı (N=1/1) görüldü. Ayrıca GAEİ'lerde, önceden kullanılan AEİ'lerden farklı olarak birer tane; baygınlık hissi, konuşma bozukluğu, cinsel isteksizlik, iştah artması, karar vermede bozukluk, ÖAEİ'lerde de, güncel kullanılan AEİ'lerden farklı olarak yine birer tane; böbrek ağrısı, duyu azalması, tüylenme, disfori, kulak çınlaması belirtilen istenmeyen etkiler arasında görüldü.

4.2. Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar

Tüm korelasyon katsayıları ve anlamlılık değerleri (p) parantez içerisinde verildi. Grup istatistiklerine bakıldığında, toplam hasta ve kontrol grupları arasında temel demografik parametrelerden; eğitim (**p<0,001**), medeni durum (**p=0,049**) ve alkol kullanımı (**p=0,002**) ile anlamlı fark bulunurken, sigara kullanımı (Fisher, p=0,057), cinsiyet (p=0,871), yaş (p=0,220), kilo (p=0,112), boy (p=0,229) arasında anlamlı fark bulunmadı. Anagrupta da, temel parametrelerdeki değerler; yaş (KW $\chi^2=4,204$, p=0,520), kilo (F=0,755, p=0,585), boy (KW $\chi^2=6,208$, p=0,287) iken, altgrupta ise; yaş (F=0,307, p=0,738), kilo (F=0,933, p=0,405), boy (F=0,818, p=0,451) olarak bulundu ve yine gruplar arasındaki laboratuvar bulgularında da anlamlı fark bulunamadı.

4.2.1. BDNF Gruplararası Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar

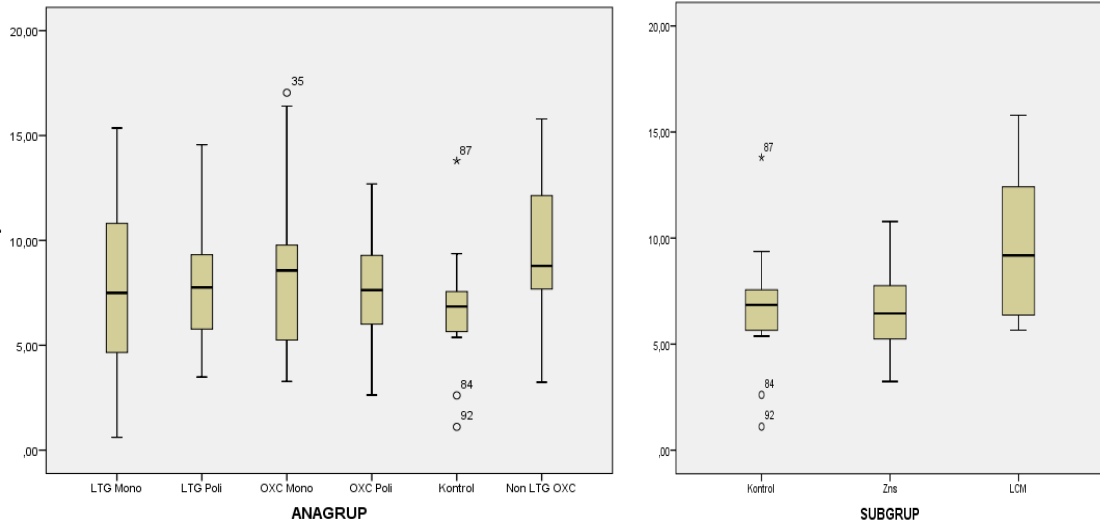
BDNF değerleri, test istatistiği açısından normal dağılım gösterdi (**Tablo 4-12**).

Tablo 4-12 BDNF normal dağılım değerleri ve t-test uygulaması.

GRUP		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	n	p	İstatistik	n	p
BDNF	Hasta	0,072	75	0,200*	0,984	75	0,474
	Kontrol	0,217	13	0,094	0,912	13	0,194

BDNF için, anlamlılık değerleri **Tablo 4-13**'de verildi. Hasta gönüllüler ve kontrol grubunun BDNF değerleri arasında ($t=1,611$, $p=0,111$), kontrol dahil anagrup karşılaştırmalarında ($F=0,858$, $p=0,540$) ve yine kontrol dahil altgrupların karşılaştırmalarında da ($F=3,083$, $p=0,061$) anlamlı fark bulunmadı (**Şekil 4-4**).

BDNF (ng/mL)



Şekil 4-4 Anagrup ve altgrup BDNF değerleri arasındaki karşılaştırma.

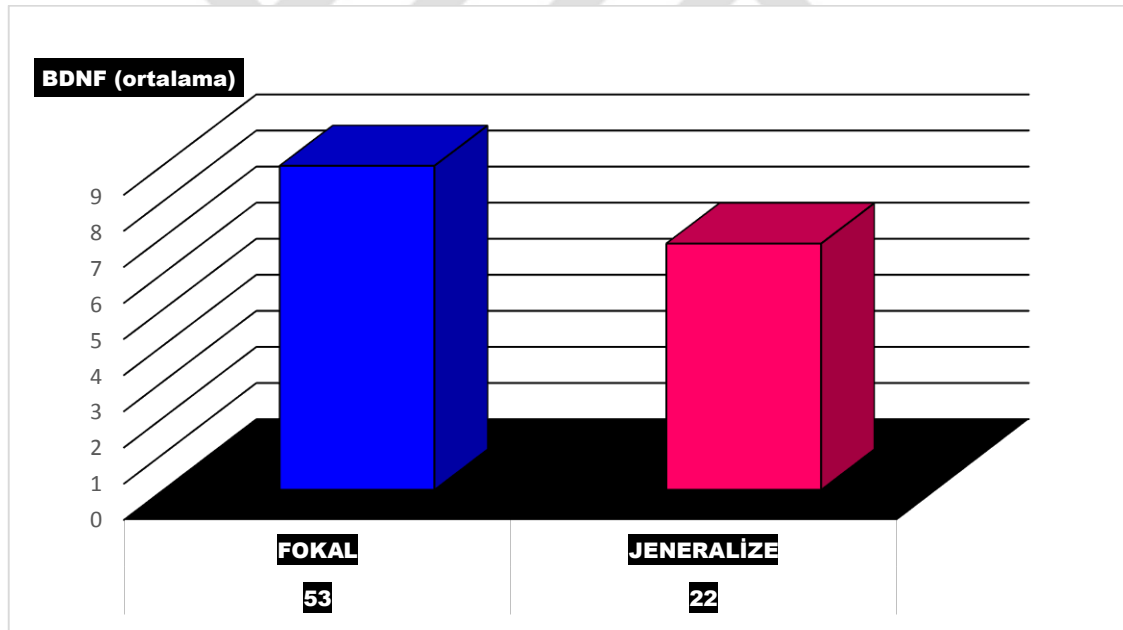
($p=0,540$ ve $p=0,061$).

Tablo 4-13 BDNF anlamlılık değer tablosu.

NO	GRUPLARASI BDNF KARŞILAŞTIRMALARI	“p” değeri
1	CİNSİYET	p=0,867
2	MEDENİ DURUM	p=0,448
3	SİĞARA KULLANIMI	p=0,327
4	ALKOL KULLANIMI	p=0,118
5	KİLO	p=0,785
6	BOY	p=0,360
7	YAŞ	p=0,240
8	EPİLEPSİ TİPİ	p=0,013
9	EKONOMİK DURUM	p=0,475
10	EĞİTİM DÜZEYİ	p=0,016
11	BAŞLANGIÇ YAŞI	p=0,343
12	KULLANILAN TEDAVİ	p=0,279
13	SENDROM	p=0,545
14	ETİYOLOJİ	p=0,176
15	TEDAVİYE YANIT (NÖBET SIKLIĞI)	p=0,935
16	DİĞER KULLANILAN İLAÇLAR	p=0,733
17	EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	p=0,594
18	KREATİNİN	p=0,371
19	AST	p=0,342
20	ALT	p=0,105
21	WBC	p=0,664
22	PLT	p=0,473

Eğitim düzeyine göre BDNF ile grup karşılaştırmalarda, anlamlı derecede fark bulundu (KW $p=0,016$). Bu farkın, ilkokul ve altı ile lise eğitim düzeyi arasındaki farktan kaynaklandığı gösterildi.

Hasta gönüllülerin BDNF'leri ile ilgili grup karşılaştırmalarında; başlangıç yaşına göre ($F=1,087$, $p=0,343$), kullanılan tedaviye göre ($F=1,295$, $p=0,279$), sendroma göre; perinatal travma, MTS, nedeni bilinmeyen ve kontrol gruplarına göre ($F=0,718$, $p=0,545$), etyolojiye göre ($F=1,688$, $p=0,176$), nöbete göre tedaviye yanıtta ($F=0,068$, $p=0,935$), diğer kullanılan ilaçlara göre ($t=0,342$, $p=0,733$), eşlik eden hastalıklara göre (MW $p=0,594$), kullanılan ilaç sayısına göre (2 ve >2) yapılan grup karşılaştırmasında ($t=-0,860$, $p=0,395$), anlamlı fark bulunmazken, epilepsi tipine göre gruplararası BDNF karşılaştırmasında ($t=2,538$, $p=0,013$) fark bulundu (Şekil 4-5). Bu anlamlılık, anagrupta OXC poli grubundaydı ($p=0,004$).



Şekil 4-5 Epilepsi tpi ile BDNF arasındaki ortalamalar.

($p=0,013$).

İlaç başlangıç zamanlarına göre (<1 ve ≥ 1 grupları) LTG için ($p=0,178$), güncel doz başlangıç zamanına göre (<1 ve ≥ 1 grupları); OXC ($t=-1,826$, $p=0,078$), LTG ($p=0,326$), ZNS için ($p=0,759$), yaşam kalitesine göre ($t=-0,117$, $p=0,907$) BDNF karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı. LTG'nin ilk başlangıç zamanı ile,

TİDİ-LTG subterapötik ve terapötik arasındaki çapraz korelasyonda anlamlılık vardı (Chi square $p=0,023$). Diğer TİDİ ve güncel doz zamanı ile çapraz korelasyonlarda, anlamlılık yoktu. Nöbet sıklığı ile, TİDİ-MHD subterapötik ve terapötik olanlar arasında fark bulundu (Chi square Fisher ex. t. $p=0,022$).

Başlangıç yaşı ve kullanılan ilaç sayısı göre, BDNF ile korelasyon bulunmadı. Laboratuvar bulguları ile sadece; OXC poli grubunda PLT değeri ($r = -0,680$, $p=0,021$), ZNS grupta ALT değeri ($\rho=-0,731$, $p=0,04$) ile BDNF arasında, negatif yönlü korelasyon görülürken, toplam popülasyonda aynı anlamlılık saptanmadı (**Tablo 4-13**).

Gruplara göre, dozlar ve düzeyler arasındaki anlamlılık değerleri **Tablo 4-14**'de verildi. Kullanılan AEİ'lerin dozları ile BDNF arasında tüm hastalar için; LCM-doz ($\rho=-0,714$, $p=0,006$) negatif yönlü korelasyon bulunurken, diğer AEİ'lerden ZNS-doz ($\rho=-0,198$, $p=0,462$), LTG-doz ($\rho=-0,153$, $p=0,387$), OXC-doz ($\rho=-0,153$, $p=0,396$), CBZ-doz ($\rho=0,496$, $p=0,121$) ile arasında korelasyon bulunmadı.

Non LTG+OXC grubunda, LCM-doz ile ($\rho=-0,850$, $p=0,015$) BDNF arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. Altgrupta ise; ZNS grubunda ZNS-doz ile BDNF arasında ($\rho=-0,647$, $p=0,031$), LCM grubunda da LCM-doz ile ($\rho=-0,741$, $p=0,036$) BDNF arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. Her iki altgrupta, farklı bir bulgu diğer AEİ dozlarıyla BDNF arasında yoktu.

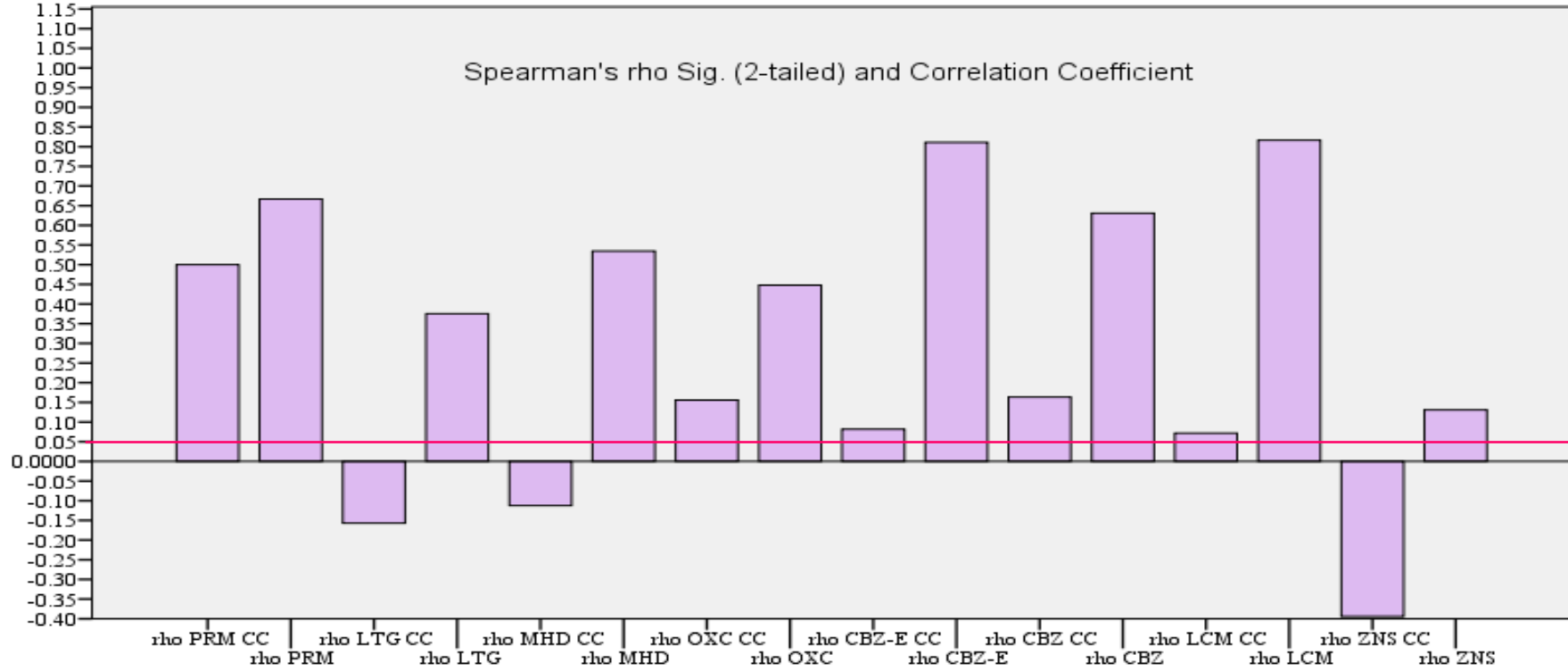
TİDİ ile BDNF arasında tüm hastalar için; TİDİ-LTG için ($\rho=-0,157$, $p=0,375$), TİDİ-MHD için ($\rho=-0,112$, $p=0,534$), TİDİ-OXC için ($\rho=0,156$, $p=0,448$), TİDİ-CBZ-E için ($\rho=0,082$, $p=0,811$), TİDİ-CBZ için ($\rho=0,164$, $p=0,631$), TİDİ-LCM için ($\rho=0,071$, $p=0,817$), TİDİ-ZNS için ($\rho=-0,394$, $p=0,131$) korelasyon bulunmadı. Örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle, PRM (N=3), PB (N=3), VPA (N=2) düzeyleri ile BDNF arasındaki korelasyona bakılmadı. Tüm değerlerin, korelasyon katsayıları ve anlamlılık değerleri **Şekil 4-6**'da görülmektedir.

Anagrupta, LTG poli grubunda; TİDİ-ZNS ile ($\rho=-0,829$, $p=0,042$) BDNF arasında negatif yönlü korelasyon, OXC mono grubunda; TİDİ-MHD ile ($\rho=-0,515$, $p=0,041$) BDNF arasında da negatif yönlü korelasyon bulundu.

Altgrupta ise; ZNS grubunda TİDİ-ZNS ile ($\rho=-0,700$, $p=0,016$) BDNF arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. LCM grubunda ise istatistiksel olarak anlamlılık yoktur.



Sayısal değerler



Şekil 4-6 Toplam hasta popülasyonundaki; serum TİDİ değerleri ile serum BDNF değerleri arasındaki, Spearman's rho korelasyon katsayıları (rho CC) ve anlamlılık değerleri (p).

Tablo 4-14 TİDİ ve BDNF korelasyon anlamlılık değerleri.

GRUPLAR	ANAGRUP					ALTGRUP		Total (N=75) “p” değeri
	LTG mono “p” değeri	LTG poli “p” değeri	OXC mono “p” değeri	OXC poli “p” değeri	Non LTG+OXC “p” değeri	ZNS “p” değeri	LCM “p” değeri	
TDM LTG (µg/mL)	0,485	0,770				0,872		0,375
TDM OXC * (µg/mL)			0,041	0,198			0,667	0,534
TDM ZNS (µg/mL)		0,042		0,667	0,432	0,016		0,131
TDM LCM (µg/mL)				0,200	0,215		0,823	0,817
TDM CBZ (µg/mL)		0,188			0,787		0,667	0,631
TDM CBZ-E (µg/mL)		0,505			0,872		0,667	0,811
TDM PRM (µg/mL)								0,667
LTG-doç (mg)	0,375	0,452				0,949		0,376
OXC-doç (mg)			0,159	0,809			0,667	0,396
ZNS-doç (mg)		0,192		0,333		0,031		0,462
LCM-doç (mg)				0,225	0,015		0,036	0,006
CBZ-doç (mg)		0,450			0,295	0,333	0,333	0,121

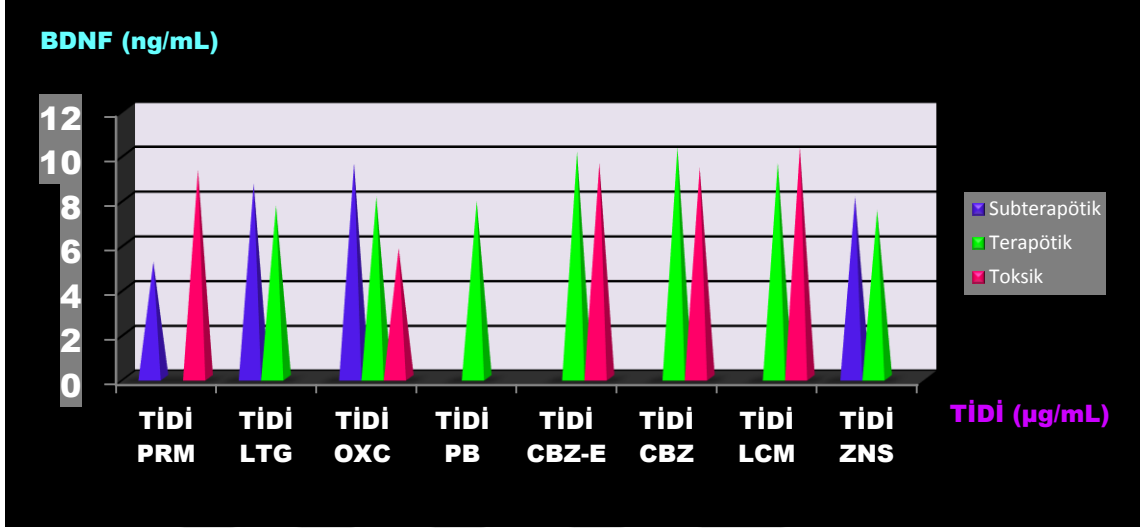
*Bu veri MHD konsantrasyonlarını ifade eder.

TİDİ’de belirlenen terapötik aralıklara göre, hasta gönüllülerin 41’inde terapötik başarı varken, 39’unda da terapötik başarısızlık gözlemlendi. Terapötik başarısızlıkta, hasta gönüllülerin 10’u AEİ-AEİ etkileşimi nedeniyle, 8’i de diğer ilaç kullanımı ile, ilaç etkileşimleri açısından değerlendirildi. Diğer 21 hasta gönüllünün, hiç ilaç etkileşimi olmamasına rağmen, ilaç doz/ları, nöbet sıklığı ve tedaviye yanıt, laboratuvar bulguları, etiyoloji, başlangıç yaşı ve ilaca başlama zamanı, ilaca güncel ve ilk başlama zamanı, farmakogenetik yaklaşım, yaş, sigara/alkol kullanımı gibi, indükleyici sebepler açısından değerlendirme yapıldı. Bu 21 hastanın; 10’unda nöbet sıklığına göre tedaviye kötü yanıt, 8’inde iyi yanıt ve 3’ünde de parsiyel yanıt verildiği tespit edildi.

Terapötik başarı ve başarısızlığa göre gruplararası; [subterapötik başarısızlık, terapötik başarı ve toksik başarısızlık gruplarında ($p=0,001$)] ve monoterapi ve politerapi grup ayrımıyla oluşturulan politerapi alt gruplarda [subterapötik başarısızlık poli, terapötik başarı poli ve toksik başarısızlık poli ($p=0,003$)] nöbet sıklığına göre anlamlı fark vardı. Monoterapi grubunda, toksik başarısızlık olmadığından karşılaştırma yapılmadı.

Gönüllü popülasyonu ilaç gruplarından bağımsız olarak; [terapötik aralıkta başarı, terapötik aralıkta başarısızlık ve kontrol grubu] olarak değerlendirdiğimizde, gruplar arasında BDNF ile fark bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,008$). Bu anlamlılık ile; terapötik aralıkta başarı yakalayamayanların diğer gruplara göre BDNF seviyesi en yüksek bulunurken ($p=0,035$), terapötik başarı yakalayanların ikinci sırada yer aldığı, kontrol grubunun ise en düşük BDNF seviyesine sahip olduğu görüldü. Fakat terapötik başarısızlığı; subterapötik başarısızlık ve toksik başarısızlık olarak iki alt gruba ayırdığımızda aynı anlamlılık istatistiksel olarak elde edilemedi ($p>0,05$).

Yine TİDİ grup istatistiklerinde; TİDİ-LTG (subterapötik ve terapötik) ile BDNF arasında ($t=0,730$, $p=0,470$), TİDİ-MHD (subterapötik ve terapötik) ile BDNF arasında ($t=1,143$, $p=0,262$), anlamlı fark bulunamadı. Her AEİ için ayrı ayrı, TİDİ terapötik aralıktaki başarı ve başarısızlık (subterapötik, terapötik ve toksik grup ayrımına göre) BDNF değerlerinin ortalamaları **Şekil 4-7’**de verildi.



Şekil 4-7 Terapötik aralığa göre serum T1D1 düzeyleri ile serum BDNF değerleri ortalamaları. OXC; MHD konsantrasyonlarını ifade eder.

($p > 0,05$).

4.2.2. QOLIE-31 Karşılaştırmalar ve Korelasyonlar

QOLIE-31 için bulgular ve anlamlılık değerleri **Tablo 4-15** ve **Tablo 4-17**'de verildi. T skorlamalarına göre, TSW için anagruptaki ($F=4,324$, $p=0,003$) anlamlılık; Non LTG+OXC grubu ile LTG poli ($p=0,013$), OXC mono ($p=0,005$) ve OXC poli ($p=0,003$) grupları arasındaki farktan kaynaklanmakta idi. TC için anagrupta ($KW \chi^2=23,018$, $p<0,001$) anlamlılık; Non LTG+OXC ile OXC poli ($p=0,047$), Non LTG+OXC ile LTG poli ($p=0,006$) ve LTG mono ile LTG poli ($p=0,005$) grupları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. TSF için de anagrupta ($KW \chi^2=19,882$, $p=0,001$) anlamlılık bulunurken, bunun; Non LTG+OXC grubu ile LTG mono ($p=0,02$) grubu ve Non LTG+OXC grubu ile OXC mono ($p<0,001$) grubundan kaynaklandığı gösterildi. YK toplam T skoru için altgrupta anlamlılık ($MWU z=0,827$, $p=0,408$) yok iken, anagrupta ($KW \chi^2=17,595$, $p=0,001$) ise anlamlılık bulundu ve bu; Non LTG+OXC ile OXC poli ($p=0,018$) ve Non LTG+OXC ile OXC mono ($p=0,001$) gruplarından kaynaklanmaktadır (**Tablo 4-15**).

Tablo 4-15 QOLIE-31 epilepsililer için yaşam kalitesi testi sonuçları.

QOLIE-31	Öğelerin sayısı	Aralık (min-max)	Toplam (N= 79)	ANAGRUP					Anagrup "p" değeri	ALTGRUP		Altgrup "p" değeri
				LTG mono (N= 17)	LTG poli (N= 16)	OXC mono (N= 17)	OXC poli (N= 17)	Non LTG+ OXC (N= 10)		ZNS (N=11)	LCM (N=8)	
Nöbete ilişkin kaygılar	5	0-100	65,61±27,46	62,55±25,25	70,14±23,99	73,66±22,69	74,04±19,23	38,00±34,56	0,004	64,63±31,40	57,87±25,23	0,294
Toplam yaşam Kalitesi	2	25-95	64,62±16,49	66,91±12,07	63,13±16,27	70,88±16,75	63,68±19,27	52,00±13,11	0,061	58,41±21,10	54,38±13,87	0,644
Emosyonel iyilik	5	10-100	68,76±18,38	70,82±18,86	69,25±16,51	74,35±18,39	68,94±13,23	56,80±20,47	0,287	64,73±18,31	63,00±17,60	0,859
Enerji/yorgunluk	4	10-100	58,35±22,07	58,53±25,79	58,44±17,86	59,12±24,57	63,53±19,43	48,50±21,48	0,573	60,91±18,14	59,38±24,56	0,877
Bilişsel fonksiyon	6	13,33-100	70,50±22,29	55,49±24,44	82,76±16,93	78,14±14,51	79,87±14,41	51,61±23,77	<0,001	72,42±23,63	79,69±13,30	0,446
İlaçların Etkileri	3	100-100	69,06±27,36	70,10±34,41	61,98±25,61	76,96±24,39	75,65±19,46	51,66±28,54	0,065	62,63±24,48	66,32±22,88	0,967
Sosyal Fonksiyon	5	10-100	76,96±23,42	83,29±18,60	73,13±25,40	90,59±15,50	76,76±22,45	50,50±20,74	<0,001	59,82±26,30	61,75±21,93	0,868
Toplam Skor	30	19,29-96,90	68,88±15,32	66,60±15,22	71,41±8,89	76,49±14,45	72,76±11,08	50,75±17,12	<0,001	64,36±13,75	65,29±10,44	0,409

Değerler ortalama ± standard sapma olarak verildi.

Anagrupta yer alan LTG mono grubunda, BDNF düzeyi ile; OQoL ($r=-0,536$, $p=0,032$) ve TOQoL ($r=-0,516$, $p=0,041$) arasında negatif yönlü korelasyon bulundu. OXC mono grubunda, EWB ile BDNF arasında ($\rho=0,773$, $p<0,001$) pozitif yönlü korelasyon var iken, TEWB ile de aynı anlamlılık saptandı ($\rho=0,773$, $p<0,001$).

QOLIE-31 testinde yer alan 31. soru ise, **Tablo 4-16**'da verilen ortalama değerlerle cevapladı. Anagrupta ($p=0,027$); Non LTG+OXC ile LTG mono grupları arasında fark ($p=0,039$) bulundu (**Tablo 4-16**). Toplamda, anagrup veya altgrupta BDNF ile korelasyon yoktu. Yine yaş ile de korelasyon ($p=0,305$) bulunmadı.

Toplam yaşam kaliteleri ve toplam sağlık durumu değerlendirmelerinde, tüm hasta popülasyonunda ($\rho=0,55$, $p<0,001$) ve anagrupta da; LTG mono ($\rho=0,60$, $p=0,011$), LTG poli ($\rho=0,56$, $p=0,026$), OXC poli ($\rho=0,55$, $p=0,023$) ve Non LTG+OXC ($\rho=0,65$, $p=0,04$) gruplarında pozitif yönlü korelasyon bulundu.

Tablo 4-16 QOLIE-31 testinde yer alan, "31. Soru"nun cevap göstergesi.

SAYI	ANAGRUP					ALTGRUP	
	*LTG mono	OXC mono	LTG poli	OXC poli	*Non LTG+OXC	ZNS	LCM
Hasta sayısı (N)	17	17	16	17	10	11	8
Ortalama değerler (n)	76,47	73,53	63,75	62,94	49,0	51,82	60,0
Standard sapma (\pm)	20,90	17,66	25,53	23,65	24,70	29,93	18,52

(* $p=0,039$).

Terapötik aralıkta başarılı olanların, başarısızlara göre yaşam kalitesi toplam skoru ($p=0,018$), SF ($p=0,039$) ve C ($p=0,048$) skorları anagrup karşılaştırmalarıyla uyumlu olarak daha yüksek bulundu. Yine monoterapi/politerapi grubunda SF için aynı anlamlılık ($p=0,015$) gözlemlendi. Terapötik başarı elde eden monoterapi grubunun, politerapi grubuna göre SF skoru daha yüksekti. Ayrıca, terapötik aralıkta başarılı olan monoterapi grubunun, toksik başarısızlığı olan politerapi grubuna göre ($p=0,046$) ve subterapötik başarısızlığı olan grubun, yine toksik başarısızlığı olana göre ($p=0,034$) toplam sağlık durumu daha yüksekti ($p=0,014$). C skoru değerlendirilmesinde,

LTG mono grubundaki subterapötik başarısız olanlar, hem OXC mono, hem LTG poli, hem de OXC poli gruplarında terapötik başarıyı elde edenlerden ($p=0,014$) anlamlı olarak farklıydı. Ayrıca, OXC mono grubundaki subterapötik başarısız olanlar, LTG mono subterapötik başarısız olanlardan ve OXC mono ile LTG mono terapötik başarıyı elde edenlerden anlamlı olarak farklıydı ($p=0,014$).

Terapötik başarı ve başarısızlığa göre gruplararası (subterapötik başarısızlık, terapötik başarı ve toksik başarısızlık gruplarında), toplam sağlık durumunda fark ($p=0,016$) bulundu. Terapötik başarı olan grubun, toksik başarısızlıkta olan gruba göre toplam sağlık durumu skoru daha yüksekti ($p=0,031$).

AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan, AEİ etkileşimi olmayan ve kontrol gruplarının BDNF düzeyleri arasında fark vardı ($F=4,048$, $p=0,01$). Bu farklılık; AEİ etkileşimi olmayan ve AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan ($p=0,05$) arasındaydı. AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan grubun; AEİ etkileşimi olmayan ve kontrol grubuna göre BDNF düzeyi daha yüksekti. AEİ etkileşimi olmayan grubu monoterapi ve politerapi olarak böldüğümüzde ise, aynı anlamlılık elde edilemedi ($p>0,05$). Fakat, yaşam kalitesi açısından SF skorunda anlamlılık ($x^2=9,79$, $p=0,02$) vardı. Bu anlamlılık, AEİ etkileşimi olmayan, monoterapi ve politerapi grupları arasındaydı ($p=0,027$) ve monoterapi grubunun skoru daha yüksekti. Aynı şekilde, toplam sağlık durumu değerlendirilmesinde; AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan grubun, AEİ etkileşimi olmayan monoterapi grubuna göre skoru daha düşük bulundu ($x^2=8,082$, $p=0,044$). AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan, AEİ etkileşimi olmayan monoterapi/politerapi gruplarında, nöbet sıklığına göre anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

BDNF ile istenmeyen etki sayısı arasında korelasyon yokken ($\rho=0,151$, $p=0,161$), gruplamasında ise ($0 - \geq 6$ arasında) fark bulundu ($p=0,001$). Yine bu gruplama da; C ($p=0,05$), SF ($p=0,03$), EWB ($p=0,001$), ME ($p=0,039$) ve toplam sağlık durumu ($p=0,001$) ile anlamlılık bulunurken, 0 ile ≥ 6 grupları arasında bu skorlar sırasıyla daha yüksekti. Bilişsel fonksiyonlarla ilgili istenmeyen etkilerde; C ($p<0,001$), yaşam kalitesi toplam skorunda ($p=0,04$) fark bulundu. Bilişsel fonksiyon istenmeyen etkileri olmayan grubun, skorları daha yüksekti. Unutkanlık istenmeyen etkisine sahip gönüllülerin; yaşam kalitesi toplam skoru ($p<0,001$), SW ($p=0,015$), C ($p<0,001$), ME ($p=0,001$), SF ($p=0,014$) ve toplam sağlık durumu ($p=0,028$), sahip olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ve diğer alt boyutlarda (OQoL, EWB, EF) anlamlı olmasa da, skorlar yine düşük

bulundu. Monoterapi-monoterapi ve politerapi-politerapi altgrup skorlarında, YKT ($p<0,001$), SW ($p=0,037$), C ($p<0,001$), ME ($p<0,001$), SF ($p<0,001$), EWB ($p=0,023$) ve toplam sağlık durumu ($p=0,03$), kendi aralarındaki karşılaştırmalarda, unutkanlık olanlara göre anlamlı derecede yüksekti. ğrenme güçlüğü istenmeyen etkisine sahip gönüllülerin de; C ($p<0,001$) ve yaşam kalitesi toplam skoru ($p=0,007$) anlamlı derecede düşük bulunurken, monoterapi-monoterapi ve politerapi-politerapi altgrup skorların da; C ($p=0,04$), SF ($p=0,005$) ve toplam sağlık durumu ($p=0,031$) kendi aralarındaki karşılaştırmalarda anlamlıydı. ğrenme güçlüğü olmayan politerapiler bu skorlarda, öğrenme güçlüğü olan politerapilere göre daha yüksek bulunurken, monoterapide ise sadece C skorlarında, öğrenme güçlüğü olan monoterapi grubuna göre yüksekti. SF ve toplam sağlık durumu skorları monoterapi gruplarında birbirine gök yakındı.

Tablo 4-17 QOLIE-31 ile ilgili karşılaştırmalı istatistiksel bulgular.

NO	ALT BOYUTLAR	ANAGRUP	ALTGRUP
1	Nöbete ilişkin kaygılar (SW)	(F=4,286, p=0,004) Non LTG+OXC grubu ile LTG poli (p=0,015), Non LTG+OXC grubu ile OXC mono (p=0,05) Non LTG+OXC grubu ile OXC poli (p=0,04)	(MWU z=1,049, p=0,294)
2	Toplam yaşam kalitesi (OQoL)	(F=2,358, p=0,061)	(t=0,470, p=0,644)
3	Emosyonel iyilik (EWB)	(KW $\chi^2=4,998$, p=0,287)	(t=0,206, p=0,839)
4	Enerji/yorgunluk (EF)	(F=0,733, p=0,573)	(t=0,157 p=0,877)
5	Bilişsel fonksiyon (C)	(KW $\chi^2=23,177$, p<0,001) Non LTG+OXC grubu ile LTG poli arasında (p=0,006), LTG mono ile OXC poli arasında (p=0,049), Non LTG+OXC grubu ile OXC poli arasında (p=0,044), LTG mono ile LTG poli arasında (p=0,005)	(t=0,780, p=0,446)
6	İlaçların etkileri (ME)	(KW $\chi^2=8,849$, p=0,065)	(MWU z=0,967, p=0,967)
7	Sosyal fonksiyon (SF)	(KW $\chi^2=20,052$, p<0,001) Non LTG+OXC grubu ile OXC mono (p=0,001) Non LTG+OXC grubu ile LTG mono (p=0,019)	(t=0,169, p=0,868)
	Yaşam kalitesi toplam skor	(F=6,614, p<0,001) Non LTG+OXC grubu ile; LTG mono (p=0,031), LTG poli (p=0,02), OXC mono (p<0,001) ve OXC poli (p=0,001)	(MWU z=0,826, p=0,409)

5. TARTIŞMA

5.1. Demografik ve Klinik Değerlendirmeler

5.1.1. Çalışma Tasarımı ve Gönüllü Popölasyonu

Epilepsinin en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklar arasında olması, tedavisinde karşılaşılan zorluklar, özellikle dirençli olgularda; çoklu ilaç kullanımı ve beraberinde görülen ilaç etkileşimleri gibi sebeplerle, AEİ seçiminde yaşanan sorunlar, yeni tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç, bu hasta popölasyonunda yapılacak klinik araştırmaların önemini daha da artırmaktadır (128). Hem nöbet sıklığına, hem de etkinliğine ve güvenliliğine göre, AEİ'lerin doğru seçilmesiyle tedavi başarısı artırılabilir. Özellikle bu durum hedef popölasyonlarda, yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin, gruplararası farklılık göstermediği ve böylelikle karşılaştırmalarda standardizasyonun sağlanabildiği, tekli ve/veya ikili odak noktası üzerinden belirlenen ilaç/larla yapılan, kesitsel klinik araştırmaları değerli kılmaktadır. Bu tez projesi de, kesitsel tasarıma uygun olarak hazırlandı ve gerçekleştirildi. Ayrıca, bu şekilde yapılan klinik araştırmalar sayesinde, AEİ'lerin birbirlerine olan üstünlüklerinin belirlenmesi de sağlanarak, tedavi seçeneğindeki pozitif yönlerin ortaya çıkarılması daha da kolaylaştırıldı. Bu tez projesinde; yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı gibi, temel demografik verilerin yanında kaydedilen temel klinik laboratuvar bulgularında, başlangıç yaşında, alınan tedavide (monoterapi/politerapi), eşlik eden hastalıklarda ve Dİ'lerde, gruplararası fark olmaması, başarılı bir çalışma için belirtilen şartları karşıladığımızı göstermektedir.

5.1.2. AEİ Tedavisi

5.1.2.1. Yeni Seçenekler

Epilepsililerin tedavisinde, en çok tercih edilen farmakolojik tedavidir ve çeşitli etki mekanizmalarına sahip birçok AEİ klinik rutinde halen kullanılmaktadır. Ulusal/uluslararası yapılan araştırmalardan elde edilen yeni veriler klinisyenleri, YAEİ'lerin kullanımına yönlendirmektedir (70). Son yıllarda oluşturulan mevcut tedavi klavuzlarına göre; LTG, OXC, ZNS ve LCM gibi YAEİ'lerin kullanımı önerilmekte ve klinik rutinde de giderek daha çok tercih edilmektedir. Tedavide kullanılan bu YAEİ'lerin, nöbet sıklığını azaltıp-azaltmaması gibi klinik özelliklerinin yanında, hem monoterapide/politerapide hem tedavinin başlangıcında, hem de uzun dönemde etkinlik

ve güvenilirlik açısından, izlenmesine ve TİDİ özelliklerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulduğundan, anagruplar ve altgruplar bu tez projesinde, bu ilaçlara uyumlu olacak şekilde klinik pratik temelinde oluşturulmuştur.

5.1.2.2. TİDİ Gerekliliği ve Uygulamada Seçilen Yöntem

Etkinliği ve toksisitesi serum/plazma ilaç konsantrasyonuna bağlı olan, tedavide hem doz artırma, hem doz azaltma, hem de uzun dönem kullanımda yol gösterici olması nedeniyle, çok eski yıllardan beri klinik rutinde yerini almış, akılcı araç niteliğindeki TİDİ'nin önemi bilinmektedir (129-131). Bu tez projesi ile; TİDİ uygulamasında kullanılan yeni teknoloji sayesinde, birçok EAEİ ve YAEİ'lerin birarada izlenmesi mümkün olabildiğinden ve eski tekniklere göre de daha da kısa sürede yapılabildiğinden, hasta yönetiminde klinisyene daha hızlı yardımcı olunabilmektedir. Özellikle bu ilaçlara yetersiz yanıt veren ve/veya toksisiteyle beraber istenmeyen etkilerin arttığı hastaların belirlenmesinde, klinikte yol gösterici olan TİDİ'ye gereksinim, bu araştırmayla da doğrulanmıştır. Bu çalışma sonucunda, terapötik aralıkta başarısızlığı çıkan hasta gönüllüler, nöbet sıklıkları ile beraber değerlendirilebilmiştir. Aynı zamanda, nöbet sıklığı nedeniyle ve/veya farmakorezistans nedeniyle politerapide, birden fazla AEİ (EAEİ ve YAEİ) kullanan hasta gönüllülerin, aynı anda ve 9-15 dk gibi çok kısa sürede, serum ilaç düzeylerine bakılarak, terapötik başarı-başarısızlığı ile beraber klinik değerlendirilme yapılabilmesine olanak sağlanmıştır.

TİDİ uygulamalarında, popülasyon çeşidi, analiz zamanı, seçilen kit ve metot, hem analizin güvenilirliğini, hem de farmakoekonomik açıdan değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (132). Klinik uygulamada halen yer alan immunoassay TİDİ ölçüm tekniğininde; karşılaşılan yüksek hata oranları; çapraz reaksiyonların görülme olasılığının çok geniş bir aralıkta olması, AEİ metabolitlerinin ölçülememesi gibi nedenlerden, TİDİ ölçümünde; daha spesifik, duyarlılığı daha fazla ve hata oranı çok daha düşük olan HPLC ölçüm tekniğine yönelim görülmektedir (20). Bu çalışmada, AEİ için yeni geliştirilen HPLC kiti kullanılarak; aynı anda birden fazla EAEİ'lerin, YAEİ'lerin ve metabolitlerinin çoklu analizi sağlanabildi. Yalnız, HPLC tekniği de, zaman içerisinde kolonun bozulması ve bazı ilaçlarda spektrum kayması gibi riskler halen taşıyabilmektedir (20). Bu çalışmada da, sadece LTG'de bu sorunla karşılaşılmış, sapmalarda dikkate alınarak net veriler elde edilmiştir. LTG'nin aksine; ZNS ve LCM'de,

geliş zamanına göre spektrumlarda ve tüm analizde tam başarı sağlanmış, sonuçlar hastaların kliniği ile de uyumlu çıkmıştır.

5.1.2.3. Riskler ve Çözüm Önerileri

Tedavide; yaşla beraber artan riskler, gebelik gibi fizyolojik durumlar, çoklu ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç gıda etkileşimi, son zamanlarda sıkça karşılaşılan geleneksel tedaviler ve bitkisel ürünlerin kullanımı gibi durumlarda; ilaç ve hatta birçok molekülün izlemine yapacak tek bir analiz sisteminin geliştirilmesi önem kazanmıştır (133-134). Çoklu ilaç/ürün kullanımına bağlı oluşan, etkinlikteki azalma ve/veya toksisitede artma açısından risklerin belirlenmesi gerekmektedir (135). Bu araştırmaya dahil edilen hasta gönüllülerin, çoklu ilaç kullanımına bağlı risk altında olduğu görülmektedir. Bu riskler, tüm gönüllü hasta popülasyonunda; AEİ-AEİ, AEİ-Dİ ve Dİ-Dİ etkileşimine bağlı olabilir. Çalışma sonucunda ise, terapötik başarısızlığa göre, az sayıdaki hastada AEİ-AEİ etkileşimi görüldü. AEİ-AEİ etkileşimiyle en çok, LTG politerapisi alan grupta karşılaşıldı. Kullanılan ilaç gruplarına göre, AEİ-Dİ ve Dİ-Dİ etkileşim görülme riski de vardı. AEİ-Dİ açısından en çok, OXC monoterapisi alan grup risk altındaydı. *van Dijkman ve ark.* tarafından yapılan çalışmada (136) ortaya konulduğu gibi AEİ etkileşimlerinin; birincil AEİ konsantrasyonlarında büyük değişikliklere neden olabileceği görüşünün, bu tez çalışmasında da, LTG grubundaki sonuçlarla uyumlu çıktığı görülmektedir. Buna rağmen, OXC mono grubundaki MHD'nin terapötik aralık düzeyleri farklı olarak, çok etkilenmemiş gibi görünmektedir.

Çoklu ilaç kullanımı ve AEİ ilaç etkileşimlerinin, terapötik aralıktaki başarısızlığın bir nedeni olması, az sayıdaki gönüllü için açıklanabildi. Bu tez çalışmasında karşılaşılan AEİ-AEİ etkileşimleri; OXC-ZNS, CBZ-LTG, CBZ-ZNS, ZNS-CLB, CBZ-LEV ve LTG-PB ilaçları arasında olduğu görüşü sunulmaktadır. OXC'un CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek, ZNS'in düzeyini ve etkisini azalttığı bilinmektedir ve bu çalışmada da ZNS düzeyi subterapötik düzeye düşmüş hastalardaki durumun, sebebi olarak gösterilmektedir. CBZ'de, CYP3A4'ün güçlü bir indükleyicisidir ve LTG'nin serum konsantrasyonunu düşürerek, subterapötik düzeye indirebilir. Bu çalışmada, bazı kısıtlılıklar nedeniyle, enzim düzeylerine bakılamasa da, bir hasta örneğinde terapötik aralıktaki başarısızlığa, bu etkileşimin sebep olduğu düşünüldü. LTG glukuronidasyonunu, önemli derecede indükleyen ilaçlar arasında CBZ yer almaktadır ve

LTG metabolizmasını artırır. Tam tersine LTG’de, CBZ metaboliti olan CBZ-E’nin düzeyini düşürebilir ve bu çalışmada da bu tür örneklerde, enzim düzeyi kontrol edilerek etkileşim olduğu düşünülen hastalar için sonuçlar ispatlanabilirdi. CBZ’nin LEV ile birlikte kullanımı ise, indüklenen toksisiteyi artırabilir. CBZ’nin TPM’nin de düzeyini azaltabildiği ya da tam tersi, TPM nedeniyle CBZ düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. CBZ aynı zamanda, CYP3A4’ü etkileyerek, ZNS düzeyini de azaltabilir, ZNS’de CBZ-E düzeyini yükseltebilir. Bu çalışmada, bu etkileşimin bu mekanizmayla olduğu düşünülen, hasta örnekleri ile karşılaşılmıştır. Ayrıca, ZNS-CLB birlikte kullanımı sedasyon ve solunum depresyonu gibi SSS etkileri için potansiyel riski artırabilir (97-100).

Bu çalışmada AEİ-Dİ’lerde karşılaşılabilecek riskler; antihipertansifler, vitaminler, tiroid hormon preparatları, oral kontraseptifler, NSAİİ’ler, antibakteriyel ajan ve proton pompa inhibitörleri gibi ilaç gruplarından kaynaklanabilirdi. Bu hasta gönüllülerde kullanılan, LTG ve OXC; bu tip ilaçların düzeylerini düşürme ve etkinliğini azaltma yönünde eğilim gösterebilirdi. Diğer yandan, Dİ-Dİ ve AEİ-Dİ etkileşimleri açısından riskli görünen az sayıdaki hasta gönüllülerde, etkileşim olup-olmadığı, Dİ’lerin düzeyleri ölçülemediğinden, etkinlik ve güvenlilik açısından tam olarak değerlendirilebilmesi mümkün olamadı. Fakat, bu hastalarda görünen istenmeyen etkilerin, çeşiti ve sıklığı ile değerlendirilme yapılabilirdi. Bu riskli popülasyonda yapılan değerlendirme sonucunda, AEİ-Dİ’lerde ve Dİ-Dİ’lerde; hasta popülasyonunun ortalama dörtte birinde istenmeyen etki görüldüğü ve AEİ-Dİ’lerde en çok baş dönmesi ve unutkanlığa rastlanırken, Dİ-Dİ’lerde ise en çok, yine unutkanlık ve baş ağrısı istenmeyen etkileriyle karşılaşıldığı belirtilmektedir. Bu istenmeyen etkiler, Dİ kullanmayan gönüllülerde de olduğundan, ilaç etkileşiminin istenmeyen etkilere fazla bir katkısının olmadığı görüşü sunulabilir.

Ek olarak, çoklu ilaç kullanımına bağlı bir diğer risk faktörü de, istenmeyen etkilerin fazla sayıda olmasıdır. AEİ kullanımına bağlı; unutkanlık, sinirlilik, yorgunluk hissi, öğrenme güçlüğü, baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik, kelime bulma güçlüğü, raş, saç dökülmesi, görme bulanıklığı, diplopi en sık görülen istenmeyen etkiler arasındadır (137-141). Bu literatürle de uyumlu olarak, bu çalışmada en sık karşılaşılan istenmeyen etkilerdendi. Ayrıca, OXC’da hiponatremi, LTG’de de raş, ZNS’de somnolans, LCM’de ise sersemlik hissi en sık karşılaşılan ve bilinen istenmeyen etkiler arasında yer alır (93-96). Bu çalışmada da bu istenmeyen etkiler, LTG, ZNS ve LCM alan gruplarda

gözlendiğinden; *Egunsola ve ark.* 'nın yaptığı çalışma örneğinde (142) olduğu gibi, bu istemeyen etkilerin azaltılması için taramalar yapılarak, yeni ek tedavi seçenekleri veya doz ayarlama stratejileri oluşturulabilir. Tüm güvenilirlik araştırmalarıyla -TİDİ, güvenilirlik test uygulamaları gibi- DSÖ'nün sunduğu ülkelere göre dağılım programlarına katılım ve beraberinde, Türk popülasyonunun diğer ülkelere oranla, risk dağılımının belirlenmesi, hem tedavide başarının artırılması, hem de daha güvenli yeni molekül geliştirme aşamaları için katkı sağlayacaktır.

5.1.3. Epilepsilerde Sınıflandırma ve Eşlik Eden Hastalıklar

Epilepsi, çok geniş etyolojiye sahip bir hastalıktır ve bu nedenlerle de, sınıflandırılmasında güçlükler yaşanmaktadır. Belirli aralıklarla yayınlanan klavuzlarla, sınıflandırmalarda değişiklikler yapılabilmektedir (50-53). Bu çalışmaya başlandığında, en güncel olan ILAE 2010 komisyon raporu baz alınarak, bu rapora uygun olarak etyoloji, nöbet çeşidi, nöbet sıklığı ve sendrom sınıflandırılması yapıldı (50). Ancak, yeni 2017 ILAE terminoloji ve sınıflandırma raporu yayınlanmıştır. Bu çalışma döneminde, en güncel 2010 ILAE raporu olduğundan, bu rapor tercih edildi.

Epilepsiyle, özellikle diğer kronik hastalıklarla beraber karşılaşıldığında, tedavisinde daha fazla kısıtlılıklar oluşmaktadır. Eşlik eden hastalıklarla karşılaşılan komorbiditeler, riskleri daha da fazla arttırmakta (67), tedavinin bireyselleştirmesini bu anlamda gerekli kılmaktadır. Bu tez çalışmasında da, *Shimizu ve ark.* 'nın yaptığı çalışmanın (118) tersine, hem psikiyatrik komorbidite riskini azaltmak, hem de sadece epilepsilerde BDNF biyobelirteçinin daha homojen değerlendirilebilmesini sağlamak amacıyla, major depresif bozukluğu ve başka SSS patolojisi olan hastalar dahil edilmeyerek bertaraf edilebilmiştir.

5.1.4. Tedavinin Bireyselleştirilmesi ve Yeni Gelişmelerle Değerlendirmeler

Tedavinin bireyselleştirilmesi, müdahale edilebilir parametrelerin düzeltilmesi, genetik çalışmalar ve yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi ile beraber, hastaların sağkalım oranını artırabilir ve hedefe yönelik ilaç geliştirilmesinde çok önemli bir aşama gerçekleştirilebilir. Bu çalışmada da, epilepsi, major depresif bozukluk başta olmak üzere, *Nagahara ve ark.* 'nın yaptığı (108) derlemede de görüldüğü gibi, birçok nöropsikiyatrik

hastalıkla ilişkili bulunan BDNF biyobelirteçinin seviyesinin yüksek olmasının olumlu olduğu bilinmektedir. En az bir tane YAEİ kullanan epilepsi olgularında yapılan bu çalışma ile, kontrol grubuna göre BDNF düzeyi daha yüksek bulunduğundan bu gösterge; AEİ tedavisinin olumlu bir sonucu olarak değerlendirildi.

5.1.5. Epilepsililerde Yaşam Kalitesi ve Psiko-sosyal Durum Değerlendirmesi

Epilepsililerin, nöbetler nedeniyle kazalara yatkın olmaları, bireylerde endişe ve beraberinde psiko-sosyal problemler oluşturmaktadır. Diğer sorunlarla beraber, kişiyi depresyona ve sosyal izolasyona ittiği, bu nedenle birçok epilepsi hastasının, hastalığını gizlediği bildirilmektedir (11). Bununla birlikte, epilepsinin iyi tedavi edilmez ise; sağlıklı bireylere göre yaşam kalitesini ciddi oranda düşürdüğü bildirilmektedir (41-46). Diğer yandan, AEİ kullanıma bağlı istenmeyen etkilerle de yaşam kalitesi düşmektedir. Tüm bu nedenlerle, verilen tedavinin yanında, uzun zaman içerisinde geliştirilen ölçeklerle epilepsililerde, tedavinin yanında, yaşam kalitesine de bakılmaktadır (143). Bu çalışmada da, epilepsililer için geliştirilen QOLIE-31 yaşam kalitesi testi uygulanması sonrasında (40), hasta gönüllülerin çok büyük bir kısmında toplam skorun iyi bulunmasından dolayı, verilen YAEİ tedavisi ile birlikte hastaların yaşam kalitesinin yükseltildiği yönünde yorum yapıldı.

Epilepsilerde, en sık görülen problemlerden birisi eğitimde yaşanan zorluklar iken, diğeri ise medeni durum üzerine olumsuz etkisidir. Çevresel faktörlerin ve bakış açısının oluşturduğu, bu sosyal izolasyon beraberinde, özellikle eğitim ve evlilikte olduğu gibi, epilepsililerin önemli yaşam koşullarını sağlamasında sağlıklı bireylere göre daha fazla kısıtlılıklar getirmektedir (144, 145). Bu çalışmada da, kontrol grubuna göre epilepsililerin eğitim seviyesi daha düşük ve evli olanların sayısının da daha az olması, *Baybaş ve ark.*'nin yaptığı çalışmada olduğu gibi (146) benzer sonuçta çıkmıştır. Epilepsililerde karşılaşılan bu zorluklar bu çalışmada da gözlemlendiğinden, psiko-sosyal etkiler açısından, hasta, hasta yakını ve toplumun bakış açısını değiştirebilmek gibi sebeplerle, yapılan/yapılacak farkındalık eğitimleri ve toplantıları çok faydalı olmaktadır ve olacaktır.

5.1.6. Terapötik Başarı, Subterapötik ve Toksik Başarısızlık Olgu Değerlendirmeleri

Tedavide verilen tamamen aynı dozun, kişiler arasında serum düzeyinde farklılık göstermesinin nedeni, çoğunlukla ilaçların farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (72). İlaç istenmeyen etkilerinin de %70'e yakın bir kısmının, doza bağlı olduğu bildirilmektedir. TİDİ bu durumlarda çok önemli bir gösterge olmakla birlikte, bazı durumlarda ise tek belirleyici olmadığı da unutulmamalıdır. Bu bağlamda, ilaçlara verilen yanıt için, TİDİ'in faydasının ortaya konularak, farmakogenetik testler ile beraber varyasyonlar gösterilmeli, ırklar ve cinsiyet açısından incelemeler bir bütün olarak yapılmalıdır.

Epilepsililerde sigara/alkol kullanımının, sağlıklı bireylere göre daha az olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da, toplam hasta popülasyonunda sigara ve alkol kullanımının az olması, kontrol grubunda ise oranların iki katından fazla olması sonucu benzerdir. Ayrıca, sigara ve alkol kullanımı gibi indükleyici olan diğer değişkenler de, TİDİ'de saptanan başarısızlığın nedeni olabilmektedir. Sigara, CYP1A2 indükleyicisidir ve sigara kullananlarda düzeyler düşebilir veya sigara bırakılmasıyla da toksik düzey görülebilir (135). *Spina ve ark.*'nin yaptığı çalışmada belirtilen, CYP1A2'ye bağlı etkileşimin CBZ'yi etkileyebilme olasılığına rağmen, terapötik başarısızlığı oluşturan böyle hasta örnekleri bu çalışmada gözlemlenmemiştir. Alkol ile de, hepatotoksik etkilerin artması söz konusu olabilir ve CYP2E1'in indüklenmesiyle PB, PRM gibi AEİ'lerin düzeylerinde düşmeler görülebilir (147). Alkol nedeniyle, OXC'un zayıf inhibisyonunda olduğu gibi, bu enzimler ve bu mekanizmayla etkileşim görülebilirken, bu çalışmada bu etkileşimin olmadığı düşünülmektedir. Alkol-AEİ etkileşimlerinden daha ziyade son yıllarda AEİ'ler ile, çoğunlukla alkol bağımlılığı -alkolizm tedavisinde- üzerine yapılan ve sonuçların olumlu çıktığı araştırmalar yürütülmektedir (148).

Tüm bu nedenlerle de, terapötik aralıktaki başarısızlığı ilaç etkileşimleri ile açıklanamayan ve özellikle kötü yanıtı hastalarda, doz artırımı ve azaltımı önerilebilir. Bu sebeplerle, çalışmamızdaki bu olguları da bireysel olarak incelemenin daha uygun olduğu görüşü sunulmaktadır.

Subterapötik düzeyde kalan LTG mono grubundaki gönüllüler de, nöbet sıklığına göre tedavi yanıtı farklı olan hastalardı. İyi yanıtı olanlar; bilinmeyen etyolojiye sahip, sigara/alkol kullanımı olmayan, yaşam kaliteleri iyi, düşük doz LTG tedavisi altında olan,

orta yaştaki hastalardı. Parsiyel yanıtlı gönüllüler; fokal epilepsi tipinde, düşük doz LTG tedavisi altında olan, orta yaştaki kadın hastalardı. Sigara/alkol kullanımı ve eşlik eden hastalığı olan gönüllü yapısal-metabolik (travma) etiyojolojiye sahip ve yaşam kalitesi düşükken, sigara/alkol kullanımı olmayan gönüllü ise genetik etiyojolojiye sahip ve yaşam kalitesi yüksek olandı. Kötü yanıtlılarda ise; genetik etiyojolojiye sahip, yine LTG dozu yüksek olmayan, yaşam kaliteleri 50'nin üzerinde, orta yaş sınırında olan, JME sendromlu kadın hastalardı. Yalnız, yaşam kalitesi yüksek ve kilolu olan gönüllünün BDNF seviyesi de düşüktü. Bu hastalarda, doz yükseltilebilir ve farmakogenetik açıdan araştırma yapılabilir. *Bodenstein Sachar ve ark.*'nın yaptığı çalışmada, VPA'ya iyi yanıt vermeyen hastalarda LTG'nin etkinliğinden bahsedilmekte (149) ve böylelikle her ne kadar LTG JME hastalarında VPA'ya alternatif etkili seçenek gibi gösterilse de, JME hastalarında LTG'nin monoterapisindeki başarısı, %50 miyoklonik atımı arttırma riski nedeniyle düşük olduğu bilindiğinden, bu çalışmada da bu risk ile uyumlu olarak, terapötik başarısızlığın sebebi olarak gösterilmektedir.

LTG poli grubunda ise, subterapötik düzeyde kötü yanıtlı, küçük yaşta başlayan ve yapısal-metabolik etiyojolojiye sahip, sigara/alkol kullanımı olmayan, yaşam kalitesinin iyi olduğu iki genç erkek hasta değerlendirildiğinde, yüksek doz LTG tedavisi altında olanın BDNF seviyesinin de düşük olduğu görüldü. Bu hastalara da, ek YAEİ tedavi seçeneği sunulabilir. İyi yanıtlı gönüllü ise düşük doz LTG kullanımı olan, genetik etiyojolojiye sahip, sigara/alkol kullanımı olmayan, yaşam kalitesi ve BDNF seviyesi iyi, orta yaşlı kadın hastaydı. Bu sonuçlarla çalışmamızda, nöbet sayısına göre tedavide başarı sağlandığında, *de Almeida ve ark.*'nin epilepsili sıçanlarda yaptığı prelinik çalışmasındaki (150); direnç egzersizi ile nöbet sayısının azalmasına bağlı BDNF ölçümlerinin, kontrol düzeylerine tekrardan geri dönmesi şeklindeki bulgusunda olduğu gibi, nöbete iyi yanıt oluştuğunda bireysel olarak BDNF'nin de düzelebileceğine işaret edilmektedir. Benzer şekilde, yaşam kalitesinin de yükseldiği görüşü bu hasta örneği için sunuldu.

OXC mono grubunda yer alan gönüllülerin hepsi iyi yanıtlı ve birçoğu yapısal-metabolik etiyojolojiye sahip, yine birçoğu kadın, genellikle düşük doz OXC tedavisi altında ve sigara kullanımının olmadığı görüldüğünden, değerlendirme bu şekilde de olumludur. Sadece, alkol kullanımı olan bir hasta dışındakilerin yaşam kalitelerinin yüksek ve istenmeyen etkilerinin de az olduğu da görüldüğünden, sonucun tedavideki

başarıya bağlı olduğu düşünülmektedir. Kaldı ki, BDNF açısından da yaşam kalitesi ile genellikle benzer sonuçlar çıktığından, eşlik eden hastalık veya polimorfizm gibi değişkenlerin olmadığı durumlarda, iyi yanıt ve düşük dozla beraber bu örneklerde de iyi BDNF düzeyi görüldüğü işaret edilebilir.

OXC poli grubundaki gönüllülerin ise hepsi, yapısal-metabolik etiyolojiye sahip, fokal epilepsili, sigara/alkol kullanımı olmayan hastalardı. Bu gruptaki hastalarda, PRM, LCM düzeyinin yüksek olması gibi diğer AEİ'lerin de varolması, bu hastaların çoğunun, kötü yanıtı olması, bu AEİ'lerde de doz kontrolü yapılarak, doz azaltılabileceği ve farklı ilaç eklenebileceği şeklinde yorumlanabilir. Sadece tek bir gönüllünün MHD düzeyinin düşük olduğu, fakat iyi yanıtı, genç, yaşam kalitesi çok yüksek ve düşük doz OXC terapisi altında, erkek hasta olması nedeniyle farklı bir öneriye gerek kalmadığı düşünülmektedir. LTG+OXC'u birlikte alan gönüllüde OXC etkinliği çok düşük olduğundan, bu hastaya da aynı seçenek sunulabilir.

Non LTG+OXC'da ise, kötü yanıtı gönüllülerin varlığı, LCM'nin toksik düzeyde olduğu, VPA'nın da hem subterapötik, hem de toksik düzeyde olabildiği gözlemlenerek, toksik düzeydekiler için doz azaltma yapılabilir ve JME'de başarı oranı yüksek olan, fakat; bu hasta için nerdeyse hiç etkinliği olmayan VPA kullanan hastada ise YAEİ seçeneği sunulabilir. Ayrıca, genetik etiyolojiye sahip bu VPA kullanan hastanın BDNF seviyesinin ve yaşam kalitesinin düşük olduğu görüldüğünden, genetik çalışma bu hasta içinde düşünülebilir ve sonuçlarla da nedeni ispatlanabilir.

TİDİ'de başarısız durumda olan politerapi gruplarında, istenmeyen etkiler daha fazla görüldüğünden, doz ayarlanması gerekli olan ve özellikle genetik etiyolojiye sahip gönüllülerde; genetik bir marker olarak kullanılan HLA grupları incelemesi ile immün aracılı istenmeyen reaksiyonların yatkınlığına ve P-gp ile de farmakokinetik parametrelerin işlevlerinin özelliklerine bakılabilir (83, 95, 96). TİDİ'de başarılı olan grupta ise, nöbet sayına göre tedaviye yanıtta eş bir dağılım görüldüğünden, kötü yanıtı hastalarda *Rosenow ve ark.*'nın yaptığı çalışmadaki (151) gibi, farklı sebepleri araştırmak için, yeni çalışmalara bu noktada ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Tedavide seçilen AEİ'den; klinik açıdan nöbet aktivesini engellemesi, etkin ve güvenli olması, iyi tolere edilebilmesi ve özellikle uzun dönem kullanımda tolerans da geliştirmemesi beklenir (29). İlaça ilk başlama zamanı ve güncel doz başlama zamanı -ilaça maruz kalma süresi ve miktarı açısından- TİDİ'nin güvenilirliği,

başarı/başarısızlığını, uzun dönem kullanımdaki AEİ'lerin etkisini, biyoyararlanımını, ilaç toleransını açıklamamızda faydalı ve ayrıca farmakorezistans açısından da önemli göstergelerdir. Bu nedenle de bu çalışmada, bu veriler de değerlendirildi. LTG, OXC, CBZ, ZNS kullananların birçoğu, LCM kullananların ise az bir kısmı bir yılı aşkın süredir, bu ilaçların tedavisi altında olduğu görülmektedir. LTG'de ilk başlangıç zamanına göre, subterapötik düzeyde kalanlarla terapötik düzeyde olanlar arasındaki farkın, subterapötik ve terapötik düzeyde olan gönüllülerin çoğunun bir yılı aşkın süredir ilaç kullanmasından, terapötik düzeyde olanların sayısının daha fazla olmasından ve bir yıldan az zamandır LTG kullananların düzeylerinin ise, daha çok subterapötik düzeyde olmasından kaynaklandığı görüşü sunulmaktadır. Ayrıca nöbet sıklığına göre OXC'da, subterapötik düzeyde kalanlarla terapötik düzeyde olanlar arasında fark çıkması, subterapötik düzeyde kalan gönüllülerin birçoğunun iyi yanıtı olması ve terapötik düzeyde kalanların iyi yanıtılara çok yakın sayıda kötü yanıtı hasta olmasıdır. Tüm hasta popülasyonunda, terapötik aralıkta seyreden kötü yanıtı hastaların birçoğunun OXC grubunda olmasına da dikkat çekilerek; LTG'nin OXC'a göre terapötik aralıkta olsa da, daha iyi tedaviye yanıt verdiği, diğer değişkenlerden daha az etkinlendiği, bu nedenle *Rouvel-Talleg ve ark.*'nin yaptığı çalışmasındaki gibi (35), toksisite riskinden kaçınmak için bu kötü yanıtı hastalarda, OXC dışında farklı YAEİ seçenekleri olabilecek şekilde ek tedavi ihtiyacı olduğu düşünüldü.

Tolerans, hastanın ilaç dozunun artırılması ile karakterizedir ve tekrarlayan bu dozlara bağlı da AEİ etkisinde azalma görülebilir. Hastalık seyri ile beraber, hem kullanılan AEİ'lerde, hem de yeni klinik ilaç denemelerinde bu mekanizmalarda gözönünde bulundurulmalıdır. Tolerans ile karşılaşılan hastalarda, farklı YAEİ seçenekleri düşünülmelidir. Biyoyararlanım açısından da bir diğer önemli hususu oluşturan konu, etki yerindeki konsantrasyondur. Bazı jenerik ilaçların orjinal ilaçlara göre, etkinliği ve güvenliliği halen tartışma konusudur. Orjinal ilaçlardan jeneriklere geçilmesinin sağaltımı artırması ve aynı oranda istenmeyen etkiler açısından da tam tersi, sağaltımı sonlandırdığını gösteren çalışmalar vardır (152, 153). Hastalık seyri, hastaneye yatış oranlarında azalma/artma ve ilaç maliyetiyle beraber yapılacak farmakoekonomik çalışmalarla da bu sonuçlar gözlemlenmelidir. Ayrıca, bu popülasyonlar üzerinde yapılan klinik araştırmaların sayısı azdır ve verilerin heterojen olduğu da vurgulanmaktadır. Bu nedenle, jenerik ilaç ile ilgili oluşan bakış açısı, yerinde bir tespit değildir. Bu bağlamda, jenerik ürünün orjinaline göre, daha etkin olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu

nedenle, orjinal ve jenerik ürünler açısından önemli husus; biyoeşdeğerlilikte ± 20 farkı, ekspiyan (yardımcı) maddelerin farklılığı, ilaç hazırlama aşamalarında yaşanan kirlilik gibi sebeplerle, etkinlikte ve istenmeyen etkilerde yaşanabilecek farklılık olabilir. Yapılan araştırmalarda, en az diğer ilaç kadar (non-inferiority) etkin olması koşulu yeterlidir. Fakat sonuçlar değerlendirildiğinde, diğer üründen daha etkin bulunan ilaçlar da vardır. Epilepsilerde; yeterli etkinin alınamadığı, nöbet sayısında artışın gözlemlendiği hastalarda, AEİ'lerde doz yükseltme gerekebilmekte ve beraberinde doza-bağlı (karaciğer enzimlerinde artış, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi) istenmeyen etkiler açısından riskler oluşabilmektedir. TİDİ'nin önemi burda da ortaya çıkmaktadır. İlaç klinik denemelerinde de, ruhsatlandırma öncesi TİDİ uygulamaları yapılmakta ve ruhsatlandırma sonrası da devam etmektedir. Tüm bu nedenlerle, hem orjinal, hem de jenerik ürünlerle ilgili Faz IV, gözlemsel etkililik ve yeni endikasyon araştırmaları, güvenlilik için de farmakovijilans çalışmaları ve surveyans sistemlerinin önemi vurgulanmalıdır. Ülkemizde de orjinal ve jenerik ilaçlarla ilgili, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından, ruhsatlandırma aşamasında, tüm bu çalışmalar ve kontroller titizlikle yürülmektedir (74).

TİDİ uygulamasında, sonuçların güvenilirliği ve hata oranının azaltılması açısından, çukur konsantrasyonda (alınacak dozdan hemen önce) kan örneğinin alınması ve güncel doz başlama zamanı için, AEİ'nin yarılanma ömrüne göre (en az 5) yeterli sürenin geçmiş olması gerekmektedir. Bu; TİDİ sonucunu etkileyebilecek önemli bir değerlendirme kriterini oluşturmaktadır. Bu çalışmada da, buna uygun olarak örnekler alındı ve en az bir aydır AEİ dozu değişmemiş gönüllüler dahil edilerek, bu risklerin azaltıldığı ve en doğru sonuçların elde edildiği düşünülmektedir.

İlaç bağımlılığı açısından en sık bildirilenler, YAEİ'lerden GBP ve PGB'de olduğu gibi, yoksunluk belirtilerinin olduğu vakalardır (154). Bu çalışmada, bu YAEİ'leri kullanan birer hasta olduğundan ve ilaç etkileşimi olmadığından bu konuda değerlendirme yapılamadı.

5.2. Karşılaştırma ve Korelasyon Değerlendirmeleri

5.2.1. BDNF Değerlendirmeleri

İlaçların etkinliği ve güvenliliği, farmakokinetik ve farmadinamik özellikler, etkileşimler, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikler, sosyo-ekonomik ve kültürel düzey, epilepsiyle beraber yandaş hastalıklar, birçok klinik ve laboratuvar bulguları kişiler arasında farklılık gösterir. Bu nedenlerle, kişiye özel tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Tedavi sırasında düzeltilbilir özelliklerle beraber, yeni biyobelirteçlerinde geliştirilmesi, prognozu olumlu etkileyecek ve yeni ilaç geliştirilmesine de olanak sağlayacaktır (155-158). *Pollard ve ark.*'nın ilaca dirençli epilepsililerde yaptığı çalışmada olduğu gibi, bu alanlarda ihtiyaç duyulan yeni tanısal biyobelirteç taramaları, klinik açıdan yapılan değerlendirmelerde önem kazanmaktadır. Bu nedenlerle de, AEİ tedavisinin bu çalışmada bakılan BDNF biyobelirteğine, major depresyonu olmayan ve AEİ'ler dışında antidepresan gibi başka ajan kullanmayan epilepsililerde katkısı olup-olmadığı değerlendirildi.

Duygudurum bozukluklarında (afektif hastalıklarda) kullanılan, antidepresan ve antimanik (bipolar bozukluklarda) ilaçların mekanizmaları, bu hastalığın patogenezi gibi henüz tam aydınlatılmadığı belirtilse de; tüm bu ilaçların, SSS'de noradrenalin, dopamin (katekolaminler) ve serotonin gibi nöromedyatör monoaminlere ait sinapslarda, nöromedyatör kinetiği ile ilgili olayları ve reseptörlerini etkilemelerinin ortak yönlerini oluşturduğu bilinmektedir. EAEİ'lerden CBZ'de olduğu gibi AEİ'ler, antimanik etki ve daha zayıf antidepresan etki gösterebilmekte ve diğer bir örnek olan VPA'da manik epizotlarda (manik-depresif) kullanılabilir. YAEİ'lerden de LTG'nin; bipolar bozukluğun depresyon fazında, depresif semptomlar üzerindeki iyi etkisi bilinmektedir (72). Tüm bu nedenlerle de, bu alanda yapılan araştırmalar önem kazanırken ve bu tür çalışmalarda bu bağlamda da, AEİ'lerin bu yönleri de dikkate alınmalı ve bu çalışma tasarımında olduğu gibi değerlendirme açısından endikasyonlar daraltılmalıdır. Bu tez çalışmasında olduğu gibi, yeni biyobelirteç çalışmaları ile beraber, farklı hasta popülasyonlarında, patofizyolojideki aydınlatıcı bilgiler daha fazla elde edilebilir ve bu alanda yeni ilaç geliştirme aşamalarına daha fazla katkı sağlanabilir.

Duygudurum bozukluklarının tipi; major depresif bozukluk ve bipolar (manik, depresif, karma) bozukluk olmak üzere ikiye ayrılmakta, seyrek olarak da atipik afektif hastalıklar görülebilmektedir. Üzüntü, çöküntü, boşluk, çaresizlik hissi gibi depresif ruh

hali, ilgi ve zevk kaybı, uykusuzluk veya aşırı uyuma, iştah kaybı ya da kilo değişikliği, psikomotor retardasyon veya ajitasyon gibi belirlenen kriterlerden hergün ve günün büyük kısmında ortaya çıkan, en az 5 tane semptomun bulunmasıyla ayırıcı tanısı konulan “*major depresif bozukluk*”, yapılan prelinik ve klinik araştırmalarda BDNF ile ilişkili bulunmuştur (108, 118, 119, 158-161). Epilepsi ile beraber bulunan, major depresif bozukluk, komorbidite riskini de attırmakta, fizyopatoloji daha da karmaşık hale gelmektedir. Tedavide de kısıtlılıklar oluşturması nedeniyle, AEİ’lerin ve antidepresanların birlikte kullanımı, hem ilaç etkileşimi, hem istenmeyen etkiler açısından izlenmeyi gerekli kılmakta ve özellikle BDNF gibi yeni biyobelirteçlere, erken tanı, takip ve tedavi basamaklarında kullanılmak üzere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, BDNF’nin hangi popülasyonlarda seçenek oluşturduğunun ve etkisinin belirlenmesinde de, yeni verilere ihtiyaç duyulduğu görülmekte, bu alanda yapılan bu tür araştırmaların önemini artırmaktadır. *Shimizu ve ark.*’nın çalışmasındaki gibi, MDB bozuklukla daha çok ilişkili görülen BDNF’de, bu tez çalışmasındaki gibi farklı (tezat) açıdan yaklaşım, epilepsili-depresyonsuz olgularda gruplararası BDNF’de anlamlı farkın olmaması, BDNF’nin major depresyondaki bağlantısını destekler niteliktedir. Çünkü bu çalışmada, MDB olanlar çalışma-dışı bırakıldığından beklendiği gibi BDNF düzeyleri arasında fark bulunmadı, yalnız; kontrol grubu ile AEİ tedavisi alan anagrupların BDNF seviyeleri de aynı/benzer değildi. AEİ tedavisi alan grupların BDNF seviyesinin, biraz daha yüksek ve iyi olduğu görüldüğünden, seviyeler arasındaki bu fark; kullanılan AEİ tedavisinin BDNF seviyesine olan belirli miktardaki pozitif katkısı ile açıklanabileceği vurgulanabilir. Ayrıca tüm gruplararası, LCM kullanan grubun BDNF seviyesinin en yüksek olduğu ve fokal epilepsililerin de jeneralize olanlara göre yüksek bulunmasıyla da sonucun desteklenebileceği düşünülmektedir. Nitekim, ZNS grubunun da kontrol grubuyla benzer ve çoğunlukla jeneralize tipte olduğu görülmektedir. LTG mono grubunda da, kontrole göre BDNF seviyesinin biraz daha yüksek olduğu, bu pozitif katkının da, antiglutamaterjik etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada çıkan bu sonuç, literatürle de uyum göstermektedir (162). LTG ile yapılan bir prelinik çalışmada, iki uçlu depresyon ve dirençli majör depresif bozukluk tedavisinde etkinliği gösterilmiş, fakat; antidepresan etki mekanizmasının henüz bilinmediği ve ayrıca, LTG’nin antidepresan etkilere katkıda bulunabilecek, antiglutamaterjik bir etkisinin olduğu görüşü belirtilmiştir. BDNF düzeylerin kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunması da,

muhtemelen anti-glutamaterjik katkıyı göstermektedir. Literatürdeki gibi bu tablo, etkin AEİ tedavisiyle BDNF seviyesinin yükselmesi şeklinde değerlendirildi (125).

Ayrıca bu çalışma sonucunda, yaşam kalitesinin iyi olmasıyla ortaya çıkan anlamlılıktan farklı olarak, tüm hasta popülasyonunda, yaşam kalitesi BDNF'yi sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel anlamlılık açısından etkilememiş gibi gözüksede, OXC monoterapisi alanlarda durum farklıdır ve emosyonel iyilik açısından birbirleriyle pozitif yönlü korelasyon göstermiştir. Bu sonuçta, OXC monoterapisi alanların hem yaşam kalitesi açısından, hem de BDNF açısından diğer gruplara göre daha pozitif bir klinik seyir gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu OXC monoterapisi alan grubun neredeyse tümü iyi yanıtli hastalardı. Bu nedenle, klinik seyri iyi olan hastaların, hem BDNF seviyeleri, hem yaşam kaliteleri paralel olarak birbirlerini etkileyerek daha olumlu bir klinik tablo çıkmasıyla, paralel gibi gözükmektedir. Monoterapi açısından karşılaştırdığımızda, LTG mono grubunda, parsiyel yanıtli hastalar iyi yanıtli hastalara yakın sayıda bulunmaktaydı, bu sonuçta; BDNF'nin ve yaşam kalitesinin, OXC mono grubuna göre daha düşük olmasının sebebini de aynı benzerlikle açıklamaktadır. Klinik seyirin yanı sıra, yaşam kalitesini ve BDNF'yi yükselten ve/veya düşürebilecek genetik polimorfizm gibi sebeplerin de, bu parametrelerdeki popülasyondaki sapmaları açıklayabileceği ve bu nedenle de bu tür araştırmaların da (TİDİ-farmakogenetik) beraberinde yapılmasının faydalı olacağı görüşü çalışmamızda sunulmaktadır (163).

Arıcioğlu 'nun (164), BDNF'nin sinaps öncesi nörona iletilen bir tür olumlu geri bildirim olarak değerlendirdiği, BDNF'nin düşmesiyle de paralel nöron ölümlerinin arttığı ve atrofiye uğradığı, tedavi ile -nörotrofik faktörlerin aktivasyonu- bu etkilerin geri döndürüldüğü ve bu düzelmelerin BDNF düzeyindeki yükselmeyle olduğunu düşündüğü, nörogenezisin ilaç etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden biri olmakla beraber, farmakorezistanslı nöropsikiyatrik hastalarda hipokampal hacminin azaldığı, hastalığa yatkınlığını tetiklediğini, tedaviden sonra da adaptif değişimlerle nöronları koruyabildiği, glutamat ve GABA'nın nörogenezisin baskılanmasında rol oynadığı, BDNF'nin antidepresan ilaçların moleküler aracılardan biri olduğunu, BDNF'nin antidepresan etkiye çok benzer bir etki potansiyelinin olduğu, SSRI/NA gibi reuptake inhibitörü ilaçların BDNF'nin oluşumunu artırarak tedavi sağlayabildiği, VPA tedavisiyle de BDNF üzerinden sinaptik plastisite ve nörogenezi uyardığı, hem yeni sinapsların oluşumunu-neokortekse infüzyonuyla serotonerjik sinapsların oluşması gibi,

hem de varolanların stabilizasyonu üzerindeki önemli etkilerini, bu şekilde bildirdiği çalışmasına uyumlu olarak, diğer AEİ'lerin de epilepsili-depresyonsuz olgularda bu mekanizmalar-aracılı, BDNF'nin yükselmesine az da olsa katkı sağlayabileceği ve epilepsili-depresyonlu olgularda ise tedaviden sonra daha fazla katkı sağlayacağı, çalışmamızda işaret edilebilir. Ayrıca, BDNF'yi regüle eden 5HT_{2A} reseptör aktivasyonu olduğu, 5HT_{1A} aktivitesi öncelikli olmak suretiyle, bunların alıcılarının işlevlerinin bozulmasıyla, hücre içinde BDNF'nin azalmasına neden olabileceği, *Kırlı*'nın yaptığı derlemede de (165); bu azalmanın çekirdeğe giden sinyalin bozulması, bu nedenle antidepresan tedavi ile BDNF'nin artırılması suretiyle de etkinin sağlanabileceği görüşü de bizim bulgularımızla uyumlu olduğu, depresyon modelini ve AEİ'lerin bu mekanizma üzerindeki belirli katkılarını yansıttığı düşünülmektedir.

Toth tarafından öne sürülen, primer jeneralize epilepsililerdeki her nöbetin, BDNF ve nörotrofin-3 aşırı ekspresyonu nedeniyle paleospinotalamik yolu kullanan bilinmeyen bir uyarının nöronal maladaptasyonun sonucu olabileceği, takip eden PKC-epsilon aktivasyonu, hücre içi Ca⁺⁺ salınımı ve artan sıklığı ile nosiseptif hipersentizasyon ve artan kortikal hipereksitabiliteye, GABA(A) reseptör aracılı yanıtların zayıflamasının neden olabileceği hipotezi (166) ile; VPA'nın antiepileptik etkisini PKC-epsilon inhibitörü gibi KBB'ini geçmeyen bir PKC-epsilon aktivatörü ile kullanabileceği ve istenmeyen yan etkilerin önlenebileceği görüşü sunulmaktadır. Bu çalışmada, AEİ'lerin bazı bilinmeyen farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik açıdan da fokal/jeneralize arasındaki BDNF farkının bu şekilde de açıklanabileceği düşünülmektedir.

Fokal epilepsililerde, korteksteki lezyonlu bölgenin çıkarılmasıyla çoğunlukla epileptogenez -nöbet oluşumu- engellenirken, jeneralize epilepsi tiplerinde ise bu durumun söz konusu olmadığı da bilinmektedir. Epileptogenezde, eksitabilite (eksitator ve inhibitör etkiler) artmasında rol oynayan, disinhibisyona bağlı, bazı iyonların permeabilitesindeki değişikliklerdir ve eksitasyonun Na⁺ ve Ca⁺⁺, inhibisyon ise Cl⁻ ve K⁺ permeabilitesindeki artma ile meydana geldiği ve eksitabilitenin ayarlanmasında rol oynayan nöromedyatör sistemlerin, pre- veya post- sinaptik membranda kenetlendiği iyon kanallarının iletimini değiştirerek gerçekleştirdiği bilinmektedir (72). En önemli rol oynayan sistemlerin, GABAerjik ve adenozerjik inhibitör sistemler ve glutamerjik eksitator sistemler olduğu, noradrenerjik ve serotonerjik gibi sistemlerin ise eksitabilitenin ayarlanmasında katkı sağladığı ve bunu; önemli bu sistemlerle etkileşerek

gerçekleştirdiği de bildirilmiştir. BDNF'nin bu mekanizmalar üzerindeki etkisi, çalışmamızda çıkan sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, *Almeida ve ark.*'nin yaptığı çalışmadaki gibi (167), hem fokal epilepsililerde epileptogenezin ortadan kaldırılabilmesi, hem de glutamaterjik sistemlerdeki mekanizmayla, BDNF'yi pozitif yönde etkilediği görüşüyle, daha yüksek BDNF seviyesine sahip olmasının açıklanabileceği düşünüldü.

BDNF'nin TLE için terapötik hedef olup-olmadığı ile ilgili *Koyama ve ark.*'nin yaptığı çalışmada (168), epileptogenezle ilgili beyin bölgelerinde, BDNF'nin epilepsi gelişimi sırasında yukarı regüle edildiği ve epileptojenik etkilerini uygulayan dengeli uyarım ve inhibisyonun çöküşünü indüklediği, diğer yandan BDNF'nin intrahipokampal infüzyonunun epilepsi gelişimini zayıflattığı ve geciktirdiği gibi çelişkili sonuçlardan bahsedilse de, *Chen ve ark.*'nin TLE'li hastalarda yaptığı (169) ve BDNF'nin sağlıklı kontrollere göre epilepsililerde daha düşük olduğu ve epilepsi süresini bozduğu, bu nedenle de epilepsi şiddetini yansıttığı görüşü ile uyumlu olarak, yapılan bu tez çalışmasındaki bulguları, destekler nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Gelecek dönemde de, yeni epilepsi tanısı almış hasta gönüllülerin bazal ölçümleri ile AEİ tedavisi sonrası belirli zamansal aralıklarla karşılaştırma yapılması ve uzun dönem kontrollü prospektif çalışmalar ile kesitsel çalışmaların karşılaştırmaları, BDNF seviyelerinin birbirine olan uyum ve/veya uyumsuzluklarının ortaya çıkarılması, BDNF süreçlerinde daha aydınlatıcı bilgiler sunacaktır. Ayrıca, BDNF'deki gün içerisinde saatlik gibi kısa zamansal değişimlerde, BDNF ile serotonin ilişkisinin ve olumlu katkısının olup-olmadığını değerlendirebilmek ve AEİ yanında çikolata gibi serotonin hormon yükseltici gıdaların da eş-zamanlı verilerek, seviye kontrolünün sağlanabileceği çalışmalarla da gelecekte yeni bilgiler sunulabilir. AEİ'lerin ve bazı gıda alımının, ilaç-gıda etkileşimlerden kaçınmak suretiyle, probiyotik mekanizmalar üzerindeki BDNF'nin değişim ve etkisi de kontrol edilebilir. Ek olarak, hipoglisemi durumunda, BDNF düzeylerinin nöropsikiyatrik hastalar üzerindeki etkileri de yansıtılabilir. Bu konuda yanıtlanması gereken çok sorunun olduğu izlenimiyle; farklı tasarımlarla ölçülecek BDNF seviyeleri ile bazı yeni çözüm önerileri getirebilir ve patofizyoloji daha çok aydınlatılabilir.

5.2.2. TİDİ ve Doz Değerlendirmeleri

Yetişkinlerde nöronal plastisitede kilit rol oynadığı bilinen BDNF'nin seviyeleri ile *Lammatsch ve ark.*'nin yaptığı çalışmanın (170) tersine, yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi fiziksel değişkenlerin anlamlılık göstermediği bağımsız durumlarda, doz-ilaç düzeyi-BDNF araştırmalarının sonucu, çalışmamızda daha net değerlendirme yapmamızı sağlarken, aynı zamanda çalışma bulgularımızdan terapötik başarı ve başarısızlıkta, nöbet sıklığına göre fark çıkmasının sebebini de açıklayabilmemizi kolaylaştırmaktadır. Terapötik başarının sağlandığı hasta gönüllülerin yaşam kalitesinin ve toplam sağlık durumunun, başarısız olanlara göre daha iyi olması da, etkin ve güvenli tedavi sağlandığında bu bağlamda tüm koşulları iyileştirilebileceği görüşümüzü desteklemektedir.

AEİ ile tedavi edilen hastanın genel durumu, istenmeyen yan etkilere, aşırı doza ve tolerans oluşumuna bağlı olarak değişebildiği ve paradoksal olarak epilepsiyi şiddetlendirebileceği, bununla beraber ters farmakodinamik etkinin ortaya çıkması muhtemel sonuçlardan biri olabileceği, ek olarak AEİ sayısının artmasıyla da bu problemlere yol açılabileceği belirten *Genton ve ark.*'nin çalışmasına (171) benzer bir görüşle çalışmamızda, politerapi gruplarında, TİDİ-BDNF düzeylerindeki negatif korelasyonun sebebini bu duruma bağlı olabileceği işaret edilebilir. Etkin, güvenli ve uygun dozdaki AEİ tedavisinde BDNF seviyesi yüksek, tam tersi nöbet sıklığı fazla olan dirençli olgularda BDNF seviyelerinin de düşük olması ve hastanın kliniği ile de çoğunlukla uyumlu çıkması görüşümüzü desteklemektedir. Çalışmamızdaki bu sonuç da, prognozu kötü veya AEİ tedavisinden yeterli etkinlik alınamayan gönüllülerde, doz ve düzey yükselmesiyle, ZNS grupta olduğu gibi BDNF seviyesinin düşmesi ve bu durumun, BDNF seviyelerini olumsuz yönde etkilediği yönündeki görüşümüzü, letaratürle de paralel olarak doğrular niteliktedir. Ek olarak, OXC mono grubunda prognozun iyi olması ve bu nedenle düşük doz OXC kullanımı ve beraberinde TİDİ-MHD bulgusunu da aynı şekilde açıklamakta, dozla ilgili bilinen PHT'deki tersinir olumsuz etkiler, atakside olduğu gibi açıklanmakta, *Moon HJ ve ark.*'nin toksik düzeyde PHT tedavisinin serebellar ataksi üzerine yaptığı çalışmasında belirtilen, toksik düzeyde ataksi gelişimi gibi istemeyen etkilerin varlığıyla ilişkili az sayıdaki raporun ve patofizyolojiyle de açıklanabilen mekanizmalarla yansıtılmasına ilişkin (172) bildiriminde, çalışmamızın

bu konuda örnek gösterebileceğini düşündürmektedir. Toksik düzeyde olanların BDNF seviyesinin de, dozla artışıyla istenmeyen etkiler varlığıyla da beraber düşebileceği, prognozu kötü olmasına rağmen LCM grupta olduğu gibi BDNF seviyesini arttığı, fakat diğer bulgumuz olan TİDİ-LCM düzeyiyle BDNF'nin negatif korelasyonu bizi, daha fazla doz artırımıyla, tolerans gelişimi ve yine ters farmakodinamik etki uyarımı olabileceği sonucuna taşımaktadır. Ayrıca toksik düzeyde olan olguların sayısının da çok az olduğu dikkatten kaçmamalıdır. Farmokorezistanslı hastalarda bazı değişkenler, ilacın farmakokinetik özelliklerini bozarak etki yerindeki konsantrasyonu azaltabilmekte, hücrenin cevap verme yeteğini değiştirebilmekte, tolerans gelişimiyle başlangıçtaki etkin dozun arttırılmasına sebebiyet verebilmekte, hızlı metabolizörlerde olduğu gibi etkin kan düzeyi için yüksek doz ilaç verilmesi gerekebilmekte ve ilaç direnciyle ilişkili protein olan P-gp'nin substratı olan AEİ gibi ilaçların da farmakokinetiğinde değişime neden olabileceği, birçok ilacın P-gp'nin ve CYP3A4'ün substrat olduğu, bazı ilaçların beyindeki konsantrasyonu üzerinde önemli etkisi olduğu, değişkenlerle birarada değerlendirilmesinin mümkün olabileceği, ayrıca; nöroplastisiteye bağlı, yeni sinapsların oluşumu, yeni nöronların oluşumu veya apoptozun olabildiğini, nöronal iletişimden sorumlu olan BDNF'nin sinaps öncesi nörona iletilen bir tür olumlu geri bildirim olarak değerlendirdiği *Arıcıoğlu* 'nun (164) çalışmasının, tez projemizle de bu bağlamda uyum gösterdiği ve bulgularımızın BDNF'nin epilepsililerde de terapötik hedef olabileceği işaret edilmektedir.

Epilepsi patogenezinde aydınlatılamamış mekanizmalar, AEİ'lerin farmakodinamik özelliklerinin belirlenmesinde kısıtlılıklar yaratırken, nörotoksisite gibi riskler, yapılan prelinik çalışmalarında terapötik aralığın üstünde toksik konsantrasyonlarda yapılması, ilaç yanıtının ortaya çıkması için ilacın yüksek dozda verilmesi gibi sebeplerin, farmakodinamik etkilerin aydınlatılmasına daha az katkı sağladığı düşünülmektedir (173). Çalışmamızda çıkan BDNF'nin; TİDİ-ZNS, TİDİ-MHD seviyelerini düşürebilme bulgusu ve aynı zamanda yüksek dozda verilebilecek AEİ'lerin ters etkiyle, ZNS-doz ve LCM-doz da olduğu gibi, BDNF seviyelerini düşürebilme bulgusu ile beraber, nörotoksisite risklerini ve/veya BDNF'nin nöro-protektif etkilerini azaltma eğilimini de işaret etmektedir (171).

Ventriglia ve ark.'nin yaptığı çalışmasında belirtilen (114), verilen AEİ tedavisi ile BDNF'nin arttığı görüşü, çalışmamızdaki bulgularla doğrulanarak uyum

göstermektedir. Nitekim, LTG mono %19, LTG poli %19, OXC mono %29, OXC poli %19, Non LTG+OXC %42, LCM %45 oranında kontrole göre BDNF seviyesini bir miktar artırmıştır, fakat; ZNS grupta ise değiştirmemiştir. Ayrıca bu çalışmada, kullanılan AEİ sayısından bağımsız olarak, MHD düzeyinin artmasıyla OXC mono grubunda BDNF seviyesinin azalması; BDNF patogenezindeki bilinmeyenler, OXC mono grubundaki hastaların iyi yanıtı olması nedeniyle, doz yükseltmenin BDNF'yi de olumsuz yönde etkileyeceğini düşündürmektedir.

Örnekleme büyüklüğü açısından kısıtlılıkta gözönüne alındığında, nöbet kontrolü sağlanan minimum AEİ dozuyla ve AEİ'ye maruz kalma süresi ve sayısı kısaldığında, BDNF seviyeleri de daha iyi olacağı görüşü bu çalışmada sunulmaktadır. Çünkü, yeni ek tedavi nöbet kontrolü sağlayamıyorsa BDNF düzeylerinde de düzelleme görülmesi beklenmemektedir, ya da diğer bir deyişle, tedaviye yanıtı artırmak için verilen ZNS ve LCM gibi ek tedavilerde, yükselen doz ve düzey miktarıyla BDNF seviyesini de olumsuz yönde etkileyerek düşmesine neden olacağı anlamı taşıdığı ifade edilmektedir.

5.2.3. Güvenlilik Değerlendirmeleri

5.2.3.1. İlaç Etkileşim Değerlendirmesi

AEİ etkileşimlerinin, hem TİDİ'ye, hem de yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bu çalışmada az da olsa gözlemlenmiştir. *Johannessen ve Landmark*'ın (97), bireysel olarak AEİ etkileşimlerinin serum konsantrasyonları üzerine olan değişiklikleri, klinik sonuçlarına bağlı olarak araştırdığı ve üç seviyeye böldüğü, birincisi; komplikasyonlardan kaçınılması istenen ciddi klinik sonuçları içerenler, ikincisi; kaçınılması mümkün olmayan olası doz ayarlaması gerektiren kombinasyonlar ve üçüncüsü; klinik olarak serum konsantrasyonlarında değişim beklenmeyen, dozaj ayarlamalarının genellikle gerekli olmadığı etkileşimler -diğer ilaç gruplarıyla kombinasyon tedavisinde ve AEİ- AEİ arasındaki etkileşimlerdeki son gelişmelere göre çalışmamızda; birinci seviyede AEİ-AEİ etkileşimleri görülmediği, yalnızca çok az sayıda olguda ikinci derece AEİ-AEİ etkileşimiyle karşılaşıldığı, üçüncü derecede bazı olgularda riskin AEİ-Dİ'lerle ve Dİ-Dİ'lerde olduğu, Dİ kullananlarda AEİ doz-serum düzeylerinde çoğunlukla değişimin beklenmediği, fakat kullanılan Dİ'lerin AEİ'ler tarafından düzeylerinde değişiklik olabileceği düşünülmektedir.

AEİ-AEİ etkileşimi söz konusu olsa bile, çalışmamızda kontrol grubuna göre BDNF seviyesinin yine de anlamlı olarak yüksek bulunması, verilen AEİ tedavisinin olumlu bir çıktısını oluşturmaktadır. PB ve diğer antikonvülsanların erken doğan bebeklerde olduğu gibi, gelişmekte olan beyin için toksik olduğu, apne tedavisinde kullanılan kafeinin nöro-protektif etkisinin rapor edildiği, bu nedenle gelişmekte olan kemirgenin hipokampusünde nörogenезin PB aracılı bozukluğu, kafein ile büyük ölçüde iyileştirildiğini, PB ile kafeinin eş zamanlı uygulandığında nöronal gelişmeyi olumsuz yönde etkilediği, kafeinin tek başına uygulandığında BDNF ekspresyonunun 6. ve 12. saatte arttığını, PB'nin tek başına uygulamasında ise BDNF'yi düşürdüğü gösteren *Endesfeider ve ark.*'nın yaptığı prelinik çalışmada olduğu gibi BDNF ile etkileşimle ilgili yeni bilgiler artmaktadır (174).

Çalışmamızda, ilaç etkileşimleri söz konusu olduğunda, ilaç etkileşimi olmayan monoterapi gruplarına göre toplam sağlık durumunun daha kötüye gittiği belirtilmelidir. Aynı şekilde AEİ-AEİ etkileşimi olduğunda, nöbet ve klinik seyir açısından da AEİ-AEİ etkileşimi olmayan monoterapi ve politerapi gruplarına göre olumsuz yansıma beklendiği gibi çalışmamızda da gözlemlenmiştir. Yalnız ilaç etkileşimlerimden kaçınmak suretiyle, riskleri azaltsanız da, ayrıca verilen tedavinin monoterapi olması da, politerapiye göre sosyal fonksiyonlarda olumlu olarak artmayı sağlayabilmektedir.

Son yıllarda en çok tartışılan önemli konulardan biri de ilaç-gıda etkileşimleridir ve bu açıdan riskleri azaltmak, homojen bir dağılım sağlayabilmek için, kan örnekleri bu çalışmada aç karnına alındı. Çalışmamızda, toplam hasta popülasyonunda, kilo ile BDNF düzeyi arasında bağlantı görülmediğinden, BDNF polimorfizmin, aşırı kilo ve obezite ile ilişkili bulunduğunu gösteren *Martinez-Ezquerro ve ark.*'nin çalışması ile (175), obezlerde BDNF seviyesinin daha düşük olduğunu, BDNF infüzyonun gıda-alımını azalttığı ve enerji tüketimini arttırdığı ve kilo kaybına neden olduğunu gösteren *Araki ve ark.*'nin pediatrik popülasyonda yaptığı çalışmaya, düzey açısından uyum göstermemektedir (176).

5.2.3.2. Güvenlilik Testi ve İstenmeyen Etki Değerlendirmesi

İlaçların güvenliliği, hem farmakokinetik ve farmadinamik açıdan hem de istenmeyen etkiler açısından epilepsilerde BDNF düzeyini etkileyebilir. *Shi ve ark.*'nin yaptığı prelinik çalışmada (177); AEİ'lerin kognitif bozukluğa neden olabileceği,

bununla birlikte, uzun süreli PB, TPM ve VPA tedavide, AEİ'lerin bu istenmeyen etkileriyle BDNF ve NT-3 mRNA ekspresyonunu azalttığını, LTG'nin ise sadece yüksek doz seviyede mRNA ekspresyonunu azalttığı, hücre neogenezisin VPA ve LTG ile tedavi edilenlerde arttığı bulgusuyla, farklı AEİ'lerin farklı kognitif bozuklara neden olabileceği olası mekanizmaları açıklayabildikleri görüşleri ile, çalışmamızdaki epilepsililerde kognitif fonksiyonlarda bu istenmeyen etkilerin varlığı ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileride beraber gözlemlendiğinden, ayrıca epilepsililerde kognitif fonksiyon testleriyle beraber, bu olguların değerlendirilmesi de önerilmektedir (126).

LCM'nin öğrenme ve hafıza işlevlerinde, serum BDNF düzeyi ve BDNF/TrkB ligand-reseptör sistemi ekspresyonu üzerine etkisini gözlemleyebilmek üzere, *Shishmanova-Doseva M ve ark.*'nin yaptığı ve yakın zamanda yayımlanan (178) diğer bir prelinik çalışmada, BDNF serum düzeylerinde kontrole göre anlamlılık bulamamaları da, LCM'nin doza bağlı hipokampal ekspresyonunda BDNF ve reseptörü TrkB'nin azalmaya neden olduğu ve olası mekanizmanın da, hipokampal BDNF/TrkB ligand-reseptör sisteminin inhibisyonu ile ratlarda, öğrenme ve hafıza işlemlerini baskıladığını göstermişlerdir. Bu bağlamda çalışmamızda, istenmeyen etkilerin varlığı hem BDNF'ye hem de yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkisi gösterildiğinden, bu olası mekanizmaların daha fazla aydınlatılması açısından da, yeni prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu çalışmamızda vurgulanmaktadır.

AEİ'lerin karşılaştırmalı klinik araştırmaları açısından, ZNS'nin ve TPM'nin kognitif fonksiyonlar üzerine, diğer AEİ'lere göre daha fazla istenmeyen etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (179). ZNS'nin hepatotoksisite riski açısından, ALP'nin yükselmesine sebebiyet verdiği, yalnız hafif derecede karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebildiği, ALT'nin anlamlı artışlarla ilişkili bulunmadığı, sadece Japonlarda HLA ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlandığı, belirli popülasyonlarda yapılan add-on terapi çalışmalarında da geçici yüksekliğe sebep olduğu, SSS istenmeyen yan etkilerinin de, depresyon, psikoz, dil problemleri rapor edilmiş (74, 93, 94), fakat; karaciğer yetmezliği olgularında yapılan araştırmaların az sayıda olması ve bu nedenle yeterli kanıt elde edilemediğinden, çalışmamızda çıkan bu sonucun, karaciğer toksisitesinden ziyade, daha çok bu noktada BDNF'yi istenmeyen etkilerle etkilediği görüşüyle açıklanabileceği düşünüldü. Çünkü; kontrol grubuna çok yakın BDNF düzeyine sahip ve diğer gruplara göre de en düşük BDNF seviyesi olan yine ZNS alt

grubudur. Ayrıca, karaciğer fonksiyon bozukluğu AEİ'lerin enzimatik metabolizmasını bozduğu bilinmekte ve bu olgularda daha çok GBP, TPM, LEV tercih edilirken, VPA ve FBM'dan hepatotoksisite nedeniyle kaçınılmaktadır. ZNS politerapi grubu olduğundan, CBZ ve VPA gibi ALT'yi yükselten ilaçlardan da bu sonuç kaynaklanabilir. Örneklem büyüklüğünün az olması sebebiyle, bu konuda daha geniş hasta popülasyonlarında çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Burnouf ve ark.'nin çalışmasında (180) belirtilen, PLT'den BDNF'nin elde edilmesi ve plateletten-fakir plazmada BDNF düşüklüğü ile ters olarak, bu çalışmada OXC poli grubunda PLT yükselmesiyle BDNF düşmesi sonucu uyum göstermemektedir.

5.2.4. Yaşam Kalitesi Değerlendirmeleri

Etkinliği fazla, toksisite olmayan ve terapötik aralıkta seyreden AEİ tedavisinin yanısıra, psikofarmakolojik multitedavi yaklaşımıyla da epilepsilileri desteklemek gerekebilir ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri görülebilir. Bu çalışmada da, sağlıklı bireylere göre epilepsililerin eğitim seviyesi daha düşük, bekar medeni durumu daha fazla olması nedeniyle, bu alandaki bu yaklaşımının gerekliliği ortaya konulmaktadır.

Yaşam kalitesi toplam skorlamasında, anagruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmasının sebebinin, ilaç gruplarının birbirlerine olan üstünlükleri ve verilen tedavi (monoterapi/politerapi) ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Hangi ilaç gruplarının yaşam kalitesini daha çok arttırdığına baktığımızda, OXC monoterapisi alanların olduğu ve Non LTG+OXC grubunun sonuçlarının ise diğer gruplara göre en düşük olduğu ve bu bağlamda, monoterapi gruplarının dirençli politerapi gruplarına göre daha iyi yaşam kalitesine sahip olduğu yönündeki bulgularımızın, klinik ve literatür bilgisiyle de uyumlu olduğu düşünülmektedir (181).

Epilepsi, bireyde anlama, dikkat, hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda, değişime yol açmakta, aynı zamanda emosyonel iyilik, enerji/yorgunluk durumunu etkilemektedir (40, 44). Bu çalışma da, emosyonel iyilik açısından en iyi olan grup OXC mono görünmektedir. Nöbete ilişkin kaygıların en çok Non LTG+OXC grubunda yaşanması, dirençli epilepsililerde gözlenen bu durumun klinik açıdan bilinmesi, çalışmamızın klinik ile uyumunu bu noktada da kanıtlar niteliktedir. Alt boyut skorlarında 50'nin altında seyreden nöbete ilişkin kaygılar ve beraberinde enerjiye de bu olgularda düşürmektedir.

Çalışmanın diğer bulgularında varolan yorgunluk hissi, tüm hasta gruplarda olan, zaten en sık görülen ikinci istenmeyen etkiydi. İstenmeyen etkilerle EF’de benzerlik görüldüğünden, sonuçlar birbirini destekler niteliktedir. OQoL ve ME içinde gruplarında anlamlı olmamasına rağmen, monoterapi gruplarının politerapilere göre skorların yüksek olduğu da göze çarpmaktadır. İlaçlar etkilerini, ilaç etkileşim gibi riskler altında daha az göstermekte olduğu bilindiğinden, sonuçların uyumlu olduğu düşünülmektedir. Sosyal fonksiyonlarda da, monoterapi gruplarının politerapilere göre anlamlı derecede yüksek bulması buna bağlanırken, aynı zamanda alt boyutlar arasında da yine en yüksek skorlara sahip parametrelerin olması, hastaların klinisyenleri tarafından iyi takipte olmasının pozitif bir etkisi olarak görülmektedir. Kognitif etkilerde de en iyi grubun LTG poli olması, LTG ile verilen diğer AEİ’lerle başarılı kombinasyonun istenmeyen etkilerin de azalmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, LTG mono grubu skorunu da LTG poli grubuna göre, anlamlı derecede düşük bulundu. Sık görülen istenmeyen etkilerle beraber değerlendirildiğinde, sonuçların benzer çıktığı ve görülme sıklığının mono grubunda daha fazla olduğu, bu nedenlerle de çıkan sonucun LTG’nin tek başına kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olduğunu düşündürmekte, fakat; hem *Javed ve ark.*’nin ve hem de *Arif ve ark.*’nin çalışmalarından farklı olarak, kognisyana LTG’nin tek başına olumsuz etkisi bizim çalışmamızda daha fazla vurgulanmaktadır (179, 182). Yine bu çalışmalarda belirtilenin aksine diğer AEİ’lere göre, ZNS’in kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi de çalışmamızda, istenmeyen etkilerin görülmesi de dahil, daha az olduğu vurgulanmaktadır. Non LTG+OXC grubunda da, diğer poli grubuna göre kognitif fonksiyonlara olumsuz etkinin daha fazla olduğu görülmekte ve bunun da, nöbet sayısının fazla ve dirençli hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızın Non LTG+OXC grubunda, hem istenmeyen etkilerin varlığı, hem de hastaların birçoğunda “*unutkanlık*” gibi istenmeyen etkilerle karşılaşılması, yaşam kalitesini, sağlık durumunu ve bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilediğini, LTG ve OXC’un ayrı ayrı politerapilerde verilmesinin, Non LTG+OXC’dan farklı olarak bu durumlarda iyileşme sağladığını düşündürmektedir.

Küçük bir popülasyonda anagruplar ve altgruplar değerlendirilse de, güvenilirlikte istenmeyen etkiler açısından ve yaşam kalitesi açısından, LTG’nin ve OXC’un tedavide kullanılmasının, kullanılmamasına göre daha iyi bir klinik tablo çizdiği düşünülmektedir. Ayrıca bulgular, LTG’nin ve OXC’un ilaç etkileşim riski olmayan diğer AEİ’lerle

kombinasyonu da istenmeyen etkilerde azalmayı sağlayabilecek ve yaşam kalitesini de LTG monoterapisine göre de yükseltebileceğini düşündürmektedir. LTG'nin politerapide istenmeyen etkilerinin daha az olması ve yaşam kalitesinin de daha yüksek olması buna işaret edilebilir.

Altgruplar arasında ise, yaşam kalitesi toplam skoru ve alt boyut skorları arasında anlamlı fark bulunmaması ve ZNS ile LCM'nin değerlerinin birbirine çok yakın olması, yaşam kalitesi üzerine bu alanda üstünlüklerinin olmadığını düşündürmektedir. Hasta gönüllülerin toplam sağlık durumları ve toplam yaşam kaliteleri arasında da pozitif yönlü korelasyon bulunması, hastaların yaşam kaliteleri yükseldikçe sağlık durumunda da daha fazla iyileşme sağlandığını göstermektedir. Bu çalışmada ek olarak, hastaların toplam sağlık durumları yaşam kaliteleri gibi yüksek bulundu. Hekimi tarafından verilen tedavinin her anlamda pozitif etkisini göstermektedir.

Terapötik başarıyı yakalayanların, toplam yaşam kalitelerinin yüksek, sosyal fonksiyonlarının iyi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu görüldü. Monoterapi gruplarının sosyal fonksiyonlarının, politerapi gruplarına göre iyi çıkması beklenen pozitif sonuçlar arasındaydı. Ayrıca, toksik düzeyde olan poli grubu, subterapötik poli grubuna ve terapötik mono grubuna göre, toplam sağlık durumunun daha kötü olması da beklenen sonuçlar arasındaydı. TİDİ'deki başarıda kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkinin, OXC grubunda daha iyi olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, epilepsi tedavisinde TİDİ'nin seçici şekilde kullanılması, *Glaser ve ark.*'nin çalışmasında belirttiği gibi, farmakokinetik ve farmakodinamik probleme cevap olarak düzeylerin elde edilmesiyle, istenmeyen yan etkilerin de en aza indirgenmesinin mümkün olacağı, çalışmamızda da benzer şekilde işaret edilmekte, aynı zamanda yaşam kalitesine ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerin yansıtacağı da düşünülmektedir (183).

İlaç etkileşimi olmayan monoterapi grubunun sosyal fonksiyonları, beklendiği gibi politerapi gruplarına göre daha yüksetti. AEİ-AEİ ilaç etkileşimi olan grubun AEİ etkileşimi olmayan monoterapi grubuna göre skorunun daha düşük olması, ilaç etkileşimlerinin yaşam kalitesi üzerine negatif etkilerini doğrular niteliktedir.

Bu araştırmanın genellikle, hastaların birçoğunun sorulara kolaylıkla cevap verebilecek düzeyde olması; acil müdahale gerektirmeyen hastalarda yapılmış olması,

hekimi tarafından iyi takipli ve hasta uyuncunun iyi olması, çalışmamızdaki yaşam kalitesinin yüksek bulunmasında, etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasıyla da, hekimi tarafından; verilen AEİ tedavilerinin hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve çok olumlu bir klinik tablo çizildiği görülmektedir.

5.3. Epilepsi Tedavisi ve Yönetiminde; Güncel Son Durum, Farmakolojik ve Non-Farmakolojik Yaklaşım, Yeni Tedavi Stratejileri

Hastalık seyri ve şiddetine göre epilepsililerde çoklu AEİ kullanımına sıkça rastanmaktadır. Bu nedenle de, yeni kombinasyon tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmakta ve iyileştirme çalışmaları ile beraber, yeni seçenekler üzerinde de çalışılmaktadır.

Epilepsililere ve hasta yakınlarına verilen eğitimler ve beraberindeki toplantılarla da psiko-sosyal alanda farkındalık yaratılmaktadır. Ayrıca epilepsililer için, spesifik uygulama ve araştırma merkezleri de bu çalışmalar için de açılmıştır. Üniversitemiz bünyesinde de; Epilepsi Uygulama ve Araştırma Merkezi vardır ve fiilen eğitimler gerçekleştirmektedir ve çalışmalar yürütmektedir (184). Bu eğitimler, herhangi bir ortamda geçirilen epilepsi nöbeti sırasında, toplumdaki bakış açısının değiştirilmesi, diğer bireylerin kolaylıkla yapabileceği müdahale edilebilir kısımların aktarılması ve özellikle nöbet geçirdiği gün ve saatin, diğer bireylerin nöbet günlüğüne kayıt altına alması gibi örneklerle, bu konuda toplum bilincinin artırılması ve bu sayede klinik açıdan da önemli bir göstergenin yansıtılmasının sağlanması gibidir.

Araştırma merkezlerinde verilen hizmetlerde, EEG analizine dayalı yöntemler, erken preiktal değişikliklerin tespiti ile, nöbet tahmini için kullanılmaktadır. EEG kayıtlarından oluşan veritabanları ile nöbet kontrol cihazlarından ziyade, nöbet danışma cihazları önerilerek ön plana çıkarıldığı ve bunun prospektif değerlendirme de katkısının olacağını vurgulayan çalışmalar vardır (36). EEG ve AEİ veritabanlarının ortak kullanımı, daha rasyonel AEİ seçimi için gelecekte kullanılabilir ve faydalı olabilir.

Epilepsililerde, rezektif ve palyatif (fonksiyonel) cerrahi gibi yöntemler uygulandığı bilinmekte, yinede bir süre daha bu girişimler sonrası AEİ tedavisine başvurulmakta ve yaşam kalitesi üzerine de etkileri karşılaştırmalarla rapor edilmektedir (12, 16). Bu epileptik hastalarda da, TİDİ'nin uygulanması uygun görülebilmekte ve bu alanda da çalışmalara ihtiyaç duyulabilmektedir. Güncel olarak da, vagus sinir uyarımı (VNS) gibi yeni girişimsel yöntemler de halen araştırılmaktadır (13, 53).

Epileptiklerde bir diğ er tedavi seçeneğ i “*Gen Tedavisi*” dir. Standart farmakolojik yaklaşımlar içinde etkili alternatif bir seçenek oluşturduğu bildirilmekte, bir gen tedavisi örneğ i olarak, antiepileptojenik etki için BDNF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) kombinasyon terapi önerisi de rapor edilmektedir (14).

Epilepsililerin farmakolojik tedavisinde amaç; beyin ve diğ er dokularda toksisiteyi en aza indirmek, nöbet sıklığ ını ve ş iddetini azaltmak, oral ya da İV yolla uygulanan ve kan beyin bariyeri tarafından oluş an AEİ'lerin yeteneğ indeki kısıtlılıkları azaltmak, ilaç modifikasyonu gibi nanoteknolojik yeni ilaç stratejilerinin geliştirilmesi için bu konularda iyileştirme çalışmaları yapmak (185), fMRI gibi yeni görüntüleme teknikleriyle de AEİ'lerin özelliklerini araştırmaktır (15). Yeni teknolojik gelişmelerle beraber, günümüzde epilepsililerin ilaçları yutma sorununu ortadan kaldırmak için de, başkaca çalışmaları sürdürölmektedir. Örneğ in; 3D yazıcılarla, ince tabakalar şeklinde hazırlanmış, FDA tarafından da onaylı, yeni ilaç geliştirilmesi AEİ'lerin bir diğ er güncel yaklaşım tedavi stratejisini oluşturmaktadır (186).

Epilepsililerde, AEİ tedavisinde epigenetik mekanizmalar ve BDNF arasındaki olası ilişki ilişkiler güncel araştırma konularındandır. Genlerin dokulardaki ekspresyonuyla ilgilenen epigenetiğ in; bazı genlerin susturulmasındaki mekanizmanın bozulması ve bazı farklı genlerin aktivasyonu ile hastaların ortaya çıkması olarak bilindiğ i, hatta ikiz bireylerde olduğu gibi hastalıkların oluş umunda bireylerarası farklılık gösterebildiğ i, çevresel faktöründe dahil gen ekspresyonları etkileyebildiğ i, özellikle nörolojik hastalıklarda umut ışığı olduğu, bu nedenle de epilepsililerde bu konularda araştırmaların yürütöldüğ ü bildirilmektedir (187, 188). *Konopko ve ark.*'nin VPA ile BDNF epigenetik düzenlemesiyle ilgili yaptığ ı prelinik çalışmasında (189), VPA'nın fetal beyinde, BDNF ve mRNA'yı geçici olarak 6 kat gibi bir oranda artışına neden olduğu, epigenetik mekanizmalarla BDNF ekspresyonunun indüksiyonunda VPA'nın, kadınlarda genetik varyantlardan veya çevresel ve genetik faktörün istenmeyen etkilerinden koruyabileceğ i, otizmlilerde cinsiyet gibi değ iş iklere katkısının olabileceğ i görüşü sunulmuştur. İlerleyen dönemlerde epilepsililerde bu alanda da, AEİ'lerle beraber klinik araştırmalar daha fazla yapılabilir.

Bu bağlamda bu çalışmada, bu güncel tedavi stratejilerindeki son durum ile TİDİ'nin yeri değerlendirildiğ inde; tedavideki TİDİ'nin önemi, geçerliliğ i ve gerekliliğ i gösterilmekte, yeni tedaviler için biyobelirteçlerin önemi vurgulanmakta, özellikle

politerapide olan ve/veya farmakorezistanslı olgularda YAEİ seçenekleri üzerinde de durulması gerekliliği belirtilmekte, uzun dönem güvenlilik çalışmaları işaret edilmekte ve yeni tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesini yükseltmesi gerekliliği ortaya konulmaktadır. BDNF'nin de, epileptogeneze katkıda bulunduğu (190) bildirimine uyumlu olarak, çalışmamızda BDNF'nin hem anti-epileptojenik tedavi içinde, hem de antidepresan tedavide yeni bir hedef olabileceği görüşü işaret edilmektedir.

5.4. Kısıtlılıklar

Bu çalışma, bir doktora tez projesi olduğundan üniversite bünyesine belirlenen, standart bir bütçe ve zamana sahiptir. Özellikle bu maddi kısıtlılıklar, örneklem büyüklüğünü sınırlamaktadır.

5.5. Sonuç

Bu çalışma sonunda, ilaç düzeyinin izleminin çıktıları ile özellikle yüksek riskli ve/veya dirençli hastalarda, her ilaca özgü terapötik aralıklar belirlenmiş ve epilepsi gelişimini önlemek için önerilen klinik yorumlar ile beraber, en akılcı kişiye özel tedavi stratejisi seçenekleri oluşturulabilmesine katkı sağlanmıştır. Aynı zamanda bu çalışma, doz-düzy-nöbet aktivitesi arasındaki sıkı ilişkinin, önemli bir göstergesidir. Özellikle, YAEİ'lerin farmakokinetik, farmakodinamik özelliklerinin ve çoklu ilaç kullanıma bağlı görülen AEİ-AEİ ve olası AEİ-Dİ etkilşimlerinin, istenmeyen etkilerin, bu olgularda ortaya çıkarılması ve kliniğe yansımada yol gösterici olmuştur. YAEİ monoterapi olgularında, YAEİ-EAEİ ve YAE-YAEİ politerapi kombinasyonlarında herbirine olan üstünlükleri de ortaya konularak, tedavide rasyonel bir AEİ seçimi yapılabilmesini kolaylaştırmak, klinik farmakoloji açısından da, sıkı bir işbirliği ile klinisyene yol gösterici bir uygulama bütünlüğü sağlanmıştır. Yaşam kalitesinde bulunan pozitif bulgular, klinisyenin verdiği tedavi başarısı ile açıklanmaktadır. Dozların ve düzeylerin BDNF ile ilgili bağlantıları, çalışmamızdaki klinik çıkarımlarla beraber bizi, BDNF'nin epilepsililerde de kullanalabilir terapötik hedef olduğuna yönlendirmekte ve yeni ilaç aday molekülü geliştirmesinde, kişisel tedavi seçeneklerinde, katkı sağlayacağı sonucuna taşımakta, ayrıca BDNF'nin nöro-protektif etkisiyle, epilepsililerde depresyona gidişi engellemeye olumlu katkısının olabileceğini de düşündürmektedir. Epileptik olgularda nöbet aktivitesi-doz-düzy arasındaki doğru ilişkinin göstergesi, hem BDNF'ye, hem de yaşam kalitesine pozitif olarak yansımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- WHO. *Epilepsy* (web page on the internet). Erişim 13.07.2015, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/
- 2- Thurman DJ1, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011; **52** Suppl 7: 2-26.
- 3- Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. *Epilepsi* (internette). Erişim 9.12.2014, <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>
- 4- Nevalainen O, Simola M, Ansakorpi H, Raitanen J, Artama M, Isojärvi J, Auvinen A. Epilepsy, excess deaths and years of life lost from external causes. *Eur J Epidemiol*, 2016; **31**(5): 445-453.
- 5- Epilepsy and seizures, pathophysiology, etiology, genetic syndromes with seizure disorder, epidemiology, prognosis, antiepileptic drugs (web page on the internet). Erişim 7.10.2015, <http://emedicine.medscape.com/article/184846>
- 6- Altındağ E, Baykan B. *Epilepsi Tedavisinde Prensipler* (internette). Erişim 9.4.2015, <http://www.florence.com.tr/epilepsi-tedavisinde-prensipler.html>
- 7- Türk Nöroloji Deneği Epilepsi Çalışma Grubu. *Epilepsi Rehberi* (internette) 2007. Erişim 29.8.2014, http://www.researchgate.net/publication/291164688_Epilepsi_Rehberi_Turk_Noroloji_Derneği_Epilepsi_Calisma_Grubu
- 8- French JA. First choice drug for newly diagnosed epilepsy. *Lancet*, 2007; **369**(9566): 970-971.
- 9- Engel J Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol*, 1999; **56**: 1338-1341.
- 10- Gadhoumi K, Lina JM, Mormann F, Gotman J. Seizure prediction for therapeutic devices. *J Neurosci Methods*, 2016; **260**: 270-282.
- 11- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Haut S, Langfitt JT, Walczak TS, Devinsky O; Multicenter study of epilepsy surgery. Health-related

- quality of life over time since resective epilepsy surgery. *Ann Neurol*, 2007; **62**: 327–334.
- 12- Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J Jr, Visscher BR, Ary CM, Rogers WH, Brook RH. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet*, 1995; **346**(8988): 1445-1449.
- 13- Fisher RS, Afra P, Macken M, Minecan DN, Bagić A, Benbadis SR, Helmers SL, Sinha SR, Slater J, Treiman D, Begnaud J, Raman P, Najimipour B. Automatic Vagus Nerve Stimulation triggered by ictal tachycardia: Clinical outcomes and device performance-The U.S. E-37 Trial. *Neuromodulation*, 2016; **19**(2): 188-195.
- 14- Simonato M. Gene therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014; **38**: 125-130.
- 15- Tamar M van Veenendaal, Dominique M IJff, Albert P Aldenkamp, Richard H C Lazeron, Paul A M Hofman, Anton J A de Louw, Walter H Backes, and Jacobus F A Jansen. Chronic antiepileptic drug use and functional network efficiency: A functional magnetic resonance imaging study. *World J Radiol*, 2017; **9**(6): 287–294.
- 16- Chang EF, Englot DJ, Vadera S. Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015; **47**: 24-33.
- 17- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008; **49**(7): 1239-1276.
- 18- Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med*, 2004; **42**(11): 1228-1255.
- 19- Krasowski DW, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clinica Chimica Acta*, 2014; **436**:224–236.
- 20- Türk Farmakoloji Derneği. *Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Eğitimi*. Kıbrıs; XVII. *Farmakoloji Eğitim Sempozyumu* (internette) 2010. Erişim 21.03.2013, http://tfd.org.tr/sites/default/files/Klasor/Dosyalar/KIBRIS_Terapotik_Ilac_Izlemi_Egitim_Kitapcik.pdf

- 21- Beydoun A. Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1997; **38** Suppl 9: S21-31.
- 22- Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet*, 2006; **45**: 1061-1075.
- 23- Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Bergen D, Garnett W, Rosenfeld W, Mather G, Shah J, Grundy JS. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients. *Epilepsy Res*, 2004; **62**(1): 1-11.
- 24- Kwan P1, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010; **51**(6): 1069-1077.
- 25- Zaccara G, Giovannelli F, Bell GS, Sander JW. Network meta-analyses of antiepileptic drug efficacy and tolerability in drug-resistant focal epilepsies: a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014; **70**(6): 647-654.
- 26- Bilir E. Epilepsi cerrahi tedavisinde gelişmeler. *Turk J Neurol*, 1998; **4**: 33-36.
- 27- Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*, 2003; **60**(2): 186-190.
- 28- Fattore C, Perrucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs*, 2011; **71**(16): 2151-2178.
- 29- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW: A new antiepileptic drugs: a systemic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*, 1997; **38**(8): 859-880.
- 30- Fisher R1, Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1995; 36 Suppl 2: S105-14.
- 31- Messenheimer JA. Lamotrigine. *Epilepsia*, 1995; **36** Suppl 2: S87-94.
- 32- Marcon AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al, for the SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trials. *Lancet*, 2007; **369**(9566): 1016-1026.
- 33- Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Finana M, Irwin B, Morrow J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy

- and Pregnancy Register. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*, 2014; **82**(3): 213-221.
- 34- Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, Marchal C, Thomas P, Ryvlin P. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord*, 2004; **6**(4): 255-265.
- 35- Rouvel-Talleg A. New antiepileptic drugs. *Rev Med Interne*, 2009; **30**(4): 335-339.
- 36- Gökyiğit A, Baykan-Kurt B, Karaağaç N, Yeni N, Araç N, Ertaş M, Saygı S, Baklan B, Yener G, Yiğit A, Erdinç O. Tedaviye dirençli epilepside ek tedavi olarak uygulanan lamotrigin ile 3 aylık, çok merkezli, etkinlik ve güvenilirlik çalışması. *Epilepsi*, 1997; **3**: 21-26.
- 37- Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. *Lancet Neurol*, 2006; **5**(5): 399-405.
- 38- Mendez MF, Doss RC, Taylor JL, Salguero P. Depression in Epilepsy: Relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis*, 1993; **181**(7): 444-447.
- 39- Hong Z, Li W, Qu B, Zou X, Chen J, Sander JW, Zhou D. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in epilepsy. *Eur J Neurol*, 2014; **21**(1): 57-64.
- 40- Mollaoğlu M, Durna Z, Bolayir E. Validity and Reliability of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) for Turkey. *Noro Psikiyatr Ars*, 2015; **52**(3): 289-295.
- 41- Aydemir N, Ünsal P, Özkara Ç. Epilepsisi olan bireylerin epilepsiye dair sahip oldukları tutum, bilgi ve bilgi kaynakları. *Epilepsi*, 2011; **17**(3): 90-96.
- 42- Vickrey BG, Perrine KR, Hays RD, Hermann BP, Cramer JA, Meador KJ, Devinsky O. Quality of life in epilepsy QOLIE-31 Version 1.0 Scoring Manual (web page on the internet). Erişim 13.3.2015, www.rand.org
- 43- Vergara Palma J, Espinosa Jovel CA, Vergara T, Betancourt AM, Sobrino Mejía FE. Impact of epilepsy surgery on the quality of life a low-income population through the application of the Qolie-10 scale. *Epilepsy Res*, 2015; **110**: 183-188.
- 44- Azuma H, Akechi T. Effects of psychosocial functioning, depression, seizure frequency, and employment on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014; **41**: 18-20.

- 45- Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia*, 1997; **38**(2): 233-236.
- 46- Jacoby A,J, Marson AG, Baker GA and on behalf of the SANAD Study Group. Sudell M, Smith CT, Crossley Quality of life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: Findings from the SANAD trial. *Epilepsia*, 2015; **56**(3): 460-472.
- 47- Aktin E, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapa Nöro-Psikiyatri Kürsüsü, Epilepsinin tarihçesi. Türk Nöro-Psikiyatri Cemiyeti ve Türkiye Akıl Hıfzıssıhhası Cemiyetinin Ortak Bilimsel Kongresi, Epilepsi Panelinde Tebliğ, İstanbul, 1967.
- 48- Özkara Ç. *Epilepside tedavi* (internette). Erişim 9.12.2014, <https://www.google.com.tr/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://194.27.141.99/dosya=depo/ders-notlari/cigdem>
- 49- Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy. *Expert Rev Neurother*, 2012; **12**(6); 707-717.
- 50- Goldensohn ES, Glaser GH, Goldberg MA. *Epilepsy*. In: Rowland LP (Ed.), Merritt's Textbook of Neurology. 8nd Edition. pp: 780-805. Philadelphia: Lea and Febiger, Malvern Pa; 1989.
- 51- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Epilepsinin organizasyonu için terminoloji ve kavramların gözden geçirilmesi: Sınıflama ve terminoloji komisyon raporu. *Epilepsi*, 2009; **15**(2): 77-86.
- 52- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010; **5**: 676–685.
- 53- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011; **52**(6): 1052-1057.
- 54- Joseph I. Sirven. Epilepsy: A Spectrum Disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015; **5**(9): a022848.

- 55- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol*, 2012; **46**(1): 24-31.
- 56- Yavuz ENV, Baykan B. Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Klinik Gelişim*, 2010; **23**: 39-43.
- 57- Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs*, 1998; **10**: 171-179.
- 58- Destache CJ. Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoeconomics. *Ther Drug Monit*, 1993; **15**: 608-610.
- 59- Bussey HI, Hoffman EW. A prospective evaluation of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 1983; **5**(3): 245-248.
- 60- ClinRep therapeutic drug monitoring. *HPLC complete kits* (web page on the internet). Erişim 25.2.2015, www.recipe.de/en/products_hplc.html
- 61- Ferreira A, Rodrigues M, Oliveira P, Francisco J, Fortuna A, Rosado L, Rosado P, Falcao A, Alves G. Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014; **971**: 20-29.
- 62- Stafstrom CE. Mechanism of action of antiepileptic drugs: the research for synergy. *Curr Opin Neurol*, 2010; **23**(2): 157-163.
- 63- Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals*, 2010; **3**(6): 1909-1935.
- 64- Wechsler RT, Leroy R, Van Cott A, Hammer AE, Vuong A, Huffman R, VanLandingham K, Messenheimer JA. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy with optional conversion to monotherapy in older adults with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014; **108**(6): 1128-1136.
- 65- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*, 2006; **66**(3): 354-360.
- 66- French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009; **50** Suppl 8: 63-68.
- 67- Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Curr Treat Options Neurol*, 2017; **19**(12): 44.
- 68- Löscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*, 2002; **23**: 113-118.

- 69- McCorry D, Chadwick D, Marson A: Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet*, 2004; (3): 729-735.
- 70- Türk Nöroloji Derneği. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi* (internette) 2015, Aralık. Erişim 9.3.2016, <http://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/Epilepsi%202015%20G%C3%BCncellenmi%C5%9F.pdf>
- 71- Cawelloa W, Schäfer C. A system of equations to approximate the pharmacokinetic parameters of lacosamide at steady state from one plasma sample. *Epilepsy Res*, 2014; **108**: 1068-1075.
- 72- Kayaalp O. *Akılci Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji Kitabı*. 13nd, Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012.
- 73- Pack AM, Brivaracetam, a novel antiepileptic drug: Is it effective and safe? Results from one phase III randomized trial. *Epilepsy Curr*, 2014; **14**(4): 196-198.
- 74- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Ruhathı İlaçların Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı* (internette). Erişim 25.2.2015, www.titck.gov.tr
- 75- Oral T. *Bipolar depresyon tedavisinde yeni seçenekler* (internette). Erişim 25.03.2018, http://www.academia.edu/2199234/Bipolar_Depresyon_Tedavisinde_Yeni_Se%C3%A7enekler
- 76- Abelaira HM, Réus GZ, Ribeiro KF, Zappellini G, Cipriano AL, Scaini G, Streck EL, Quevedo J. Lamotrigine treatment reverses depressive-like behavior and alters BDNF levels in the brains of maternally deprived adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012; **101**(3): 348-353.
- 77- Li N, He X, Zhang Y, Qi X, Li H, Zhu X, He S. Brain-derived neurotrophic factor signalling mediates antidepressant effects of lamotrigine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011; **14**(8): 1091-1098.
- 78- Marrow J, Russell A, Guthrie E. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006; **77**: 193-198.
- 79- Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*, 2003; **57**: 1-13.

- 80- Dalkara S, Karakurt A. Recent progress in anticonvulsant drug research: strategies for anticonvulsant drug development and applications of antiepileptic drugs for non-epileptic central nervous system disorders. *Curr Top Med Chem*, 2012; **12**(9): 1033-1071.
- 81- Perruca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*, 2018; **208**(5); 226-233.
- 82- Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejia FE. Drug resistant epilepsy. Clinical and neurobiological concepts. *Rev Neurol*, 2015; **61**(4): 159-166.
- 83- Çetin G, Traş B. İlaç davranışında P-glikoprotein'in rolü. *Türkiye Klinikleri J Vet. Sci*, 2011; **2**(3): 196-204.
- 84- Bebek N, Çine N, Öner GÖ, Eşkazan E, Özbek U. Genotype and allele frequencies of MDR-1 C3435T polymorphism in Turkish population. *J Neurol Sci Turk*, 2005; **22**(3): 261-266.
- 85- Steering Committee on quality improvement and management, subcommittee on febrile seizures american academy of pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*, 2008; **121**(6): 1281-1286.
- 86- Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers: behavioral and cognitive aspects. *J Pediatr*, 1979; **95**(3): 361-365.
- 87- Kim E-H, Ko T-S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr*, 2016; **59**(4): 155-164.
- 88- Chang YC, Guo nw, Huang CC, Wang ST, Tsai JJ. Neurocognitive attention and behavior outcome of school age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*, 2000; **41**(4): 412-420.
- 89- Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*, 2011; **25**(2): 89-107.
- 90- Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*, 2000; **356**(9226): 323-329.
- 91- WHO. *Pharmacovigilance* (web page on the internet). Erişim 9.6.2017, http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

- 92- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans Birimi. *İlaç Güvenliliği Hakkında Yönetmelik ve İyi Farmakovijilans Uygulamaları* (internette). Erişim 20.11.2014, <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>
- 93- Truven Health Analytics Micromedex Solutions Veritabanı (web page on the internet). Erişim 18.2.2015, <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
- 94- Online Açık İlaç Bilgi Veritabanı (internette). Erişim 21.3.2015, <https://www.drugs.com/sfx/#>
- 95- Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*, 2013; **168**(2): 391-401.
- 96- Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*, 2012; **87**(3): 435-449.
- 97- Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*, 2010; **8**(3): 254–267.
- 98- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2006; **61**(3): 246–255.
- 99- Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Brodie M, Smith D, Shah J, Grundy JS. Lack of pharmacokinetic interactions between steady-state zonisamide and valproic acid in patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet*, 2005; **44**(5): 517-523.
- 100- Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit*, 2002; **24**(1): 91-103.
- 101- Aydemir N. Developing two different measures for assessing knowledge of and attitudes toward epilepsy for the Turkish population. *Epilepsy Behav*, 2008; **12**: 84-89.
- 102- Saizberg MR, Vajda FJ. Epilepsy, depression and antidepressant drugs. *J Clin Neurosci*, 2001; **8**(3): 209-215.
- 103- Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des*, 2005; **11**(12): 1495-1510.
- 104- Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*, 2003; **91**(4): 267-270.

- 105- Abdellatif Benraiss, Eva Chmielnicki, Kim Lerner, Dongyon Roh, and Steven A. Goldman. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory Neuronal Recruitment from endogenous progenitor Cells in the adult forebrain. *J Neurosci*, 2001; **21**(17): 6718-6731.
- 106- Viorica Pencea, Kimberly D. Bingaman, Stanley J. Wiegand, and Marla B. Luskin infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*, 2001; **21**(17): 6706–6717.
- 107- Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2011; **10**(3): 209-219.
- 108- LaFrance WC Jr, Leaver K, Stopa EG, Papandonatos GD, Blum AS. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 2010; **75**(14): 1285-1291.
- 109- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 2002; **109**(2):143-8.
- 110- Vinet J, Carra S, Blom JM. Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKKalpha and CaMKKbeta mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid reseptor. *Neuropharmacology*, 2004; **47**(7): 1062-1069.
- 111- Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2007; **17**: 100-110.
- 112- Frechilla D, Insausti R, Ruiz-Golvano P, García-Osta A, Rubio MP, Almendral JM, Del Río J. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000; **76**(2): 306-14.
- 113- Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Klein R, Wittorf A, Leyhe T, Richartz E, Köhler N, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res*, 2007; **41**: 600-605.
- 114- Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, Zanetti O, Volpe D, Pasqualetti P, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum brain-derived neurotrophic

- factor levels in different neurological diseases. *Biomed Res Int*, 2013; **2013**: 901082.
- 115- Rocha L. Interaction between electrical modulation of the brain and pharmacotherapy to control pharmaco-resistant epilepsy. *Pharmacol Ther*, 2013; **138**(2): 211-218.
- 116- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 2004; **22**(3): 123-31.
- 117- Sternberg Z. Monoamine, neurotrophic factor, & pharmacokinetic hypotheses of depression, old and newer treatments (web page on the internet), güncelleme tarihi 5.12.2012. Erişim 22.3.2018, <https://pharmaceuticalintelligence.com/2012/12/05/monoamine-neurotrophic-factor-pharmacokinetic-hypotheses-of-depression-old-and-newer-treatments/>
- 118- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 2003; **54**(1): 70-75.
- 119- Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. [Major depressive disorders and BDNF (brain-derived neurotrophic factor)]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2004; **24**(3): 147-150.
- 120- Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*. 2007; **48** Suppl 9: 20-22.
- 121- Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003; **4**(5): 515-521.
- 122- Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol*, 2008; **21**(2): 190-194.
- 123- Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007; **61**(5): 571-573.
- 124- Mao XY, Cao YG, Ji Z, Zhou HH, Liu ZQ, Sun HL. Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015; **60**: 11-17.

- 125- Abelaire HM, Reus GZ, Riberio KF, Zappellini A, Ferreira GK, Gomes LM, Carvalho-Silva M, Luciano TF, Marques SO, Streck EL, Souza CT, Quevedo J. Effects of acute and chronic treatment elicited by lamotrigine on behavior, energy metabolism, neurotrophins and signaling cascades in rats. *Neurochem Int*, 2011; **59**(8): 1163-1174.
- 126- Demir M, Gurol AO, Ozyigit T, Uresin AY. Effect of blood pressure lowering with different antihypertensive agents on cognitive function and plasma brain-derived neurotrophic factor levels: a comparative study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016; **67**(6): 538-543.
- 127- Freeman Halton test Fisher's exact Freeman, G.H. and Halton, J.H. (1951). Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika*, 38, pp. 141-149.
- 128- Sirven JI. Epilepsy: A spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015; **5**(9): a022848.
- 129- Harrison JH Jr, Rainey PM, Identification of patients for pharmacologic review by computer analysis of clinical laboratory drug concentration data. *Am J Clin Pathol*, 1995; **103**(6): 710-717.
- 130- Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*, 2001; **52** Suppl 1: 5S-10S.
- 131- Kang JS, Lee MH. Overview therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*, 2009; **24**(1): 1-10.
- 132- Rivas N, Zarzuelo A, Lopez FG. Optimisation of a high-efficiency liquid chromatography technique for measuring lamotrigine in human plasma. *Farm Hosp*, 2010; **34**(2): 85-89.
- 133- Wegner I, Wilhelm AJ, Sander JW, Lindhout D. The impact of age on lamotrigine and oxcarbazepine kinetics: a historical cohort study. *Epilepsy Behav*, 2013; **29**(1): 217-221.
- 134- Faught E, Szaflarski JP, Richman J, Funkhouser E, Martin RC, Piper K, Dai C, Juarez L, Pisu M. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia*, 2018; **59**(3): 715-723.

- 135- Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*, 2016; **106**: 72-86.
- 136- van Dijkman SC, Rauwe WM, Danhof M, Delia Pasqua O. Pharmacokinetic interactions and dosing rationale for antiepileptic drugs in adults and children. *Br J Clin Pharmacol*, 2018; **84**(1): 97-111.
- 137- French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf*, 2011; **2**(4): 141-158.
- 138- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 2000; **356**(9237):1255-1259.
- 139- Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, Aldenkamp AP, Steinhoff BJ. Epilepsy, antiepileptic drugs and Aggression: An evidence- based review. *Pharmacol Rev*, 2016; **68**(3): 563-602.
- 140- Blaszczyk B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmaceutical Rep*, 2015; **67**(3): 426-434.
- 141- IJff DM, van Veenendaal TM, Majoie HJ, de Louw AJ, Jansen JF, Aldenkamp AP. Cognitive effects of lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2015; **131**(6): 347-354.
- 142- Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure*, 2018; **56**: 20-25.
- 143- Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. Active epilepsy and seizure control in adults - United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018; **67**(15): 437-442.
- 144- Schulze-Bonhage A. ZNS istenmeyen etki The safety and long-term efficacy of zonisamide as adjunctive therapy for focal epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2015; **15**(8): 857-865.
- 145- Singh G, Pauranik A, Menon B, Paul BS, Selal C, Chhowdhury D, Goel D, Srinivas HV, Vohra H, Duncan J, Khona K, Modi M, Mehndiratta MM, Kharbanda P, Goel P, Shah P, Bansal R, Addlakha R, Thomas S, Jan S, Shah U, Saxena VS, Sharma V, Nadkarni VV, Wakankar Y. The dilemma of arranged

- marriages in people with epilepsy. An expert group appraisal. *Epilepsy Behav*, 2016; **61**: 242-247.
- 146- Baybaş S, Yıldırım Z, Ertem DH, Dirican A. Development and validation of the stigma scale for epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav*, 2017; **67**: 84-90.
- 147- Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000; **14**(4): 301-319.
- 148- Bonnet U, Schafer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N, Lieb B. Anticonvulsants in the treatment alcoholism. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009; **77**(4): 192-202.
- 149- Bodenstein Sachar H, Gandelman Marton R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of 1 treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2011; **124**(1): 22-27.
- 150- de Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral FR, Arida RM. Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochem Res*, 2017; **42**(4):1230-1239.
- 151- Rosenow F, van Alphen N, Becker A, Chiochetti A, Deichmann R, Deller T, Freiman T, Freitag CM, Gehrig J, Hermsen AM, Jedlicka P, Kell C, Klein KM, Knake S, Kullmann DM, Liebner S, Norwood BA, Omigie D, Plate K, Reif A, Reif PS, Reiss Y, Roeper J, Ronellenfitch MW, Schorge S, Schratt G, Schwarzacher SW, Steinbach JP, Strzelczyk A, Triesch J, Wagner M, Walker MC, von Wegner F, Bauer S. Personalized translational epilepsy research - Novel approaches and future perspectives: Part I: Clinical and network analysis approaches. *Epilepsy Behav*, 2017; **76**: 13-18.
- 152- Devinsky O, Vickrey BG, Cramer j, Perrine K, Hermann B, Meador K, Hays RD. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 1995; **36**(11): 1089-1104.
- 153- Gailletti L Palleria C, De Vuono A, Mumoli L, Vasapollo P, Piro B, Russo E. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013; **4** Suppl 1: S110-114.
- 154- Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. *Prescrire Int*, 2012; **21**(128): 152-154.

- 155- Pollard JR, Eidelman O, Mueller GP, Dalgard CL, Crino PB, Anderson CT, Brand EJ, Burakgazi E, Ivaturi SK, Pollard HB. The TARCs/sICAM5 ratio in patient plasma is a candidate biomarker for drug resistant epilepsy. *Front Neurology*, 2013; **3**(181): 1-8.
- 156- Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism*, 2015; **64** Suppl 1: S11-15.
- 157- Kaminski RM, Rogawski MA, Klitgaard H. The potential of antiseizure drugs and agents that act on novel molecular targets as antiepileptogenic treatments. *Neurotherapeutics*, 2014; **11**(2): 385-400.
- 158- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 2001; **24**: 677-736.
- 159- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual and Mental Disorders, DSM-V* (web page on the internet). Erişim 17.2.2018, www.psychiatric.org/psychiatrists/practice/dsm
- 160- Becker C, Bouvier E, Ghestem A, Siyoucef S, Claverie D, Camus F, Bartolomei F, Benoliel JJ, Bernard C. Predicting and treating stress-induced vulnerability to epilepsy and depression. *Ann Neurol*, 2015; **78**(1): 128-136.
- 161- Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara T, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, 1995; **374**(6521): 450-453.
- 162- Zhang MY, Zheng CY, Zou MM, Zhu JW, Zhang Y, Wang J, Liu CF, Li QF, Xiao ZC, Li S, Ma QH, Xu RX. Lamotrigine attenuates deficits in synaptic plasticity and accumulation of amyloid plaques in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging*, 2014; **35**(12): 2713-2725.
- 163- Smith RL, Haslemo, Refsum H, Molden E. Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid-a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016; **72**(9): 1099-2104.
- 164- Arıcıoğlu F. Psikiyatride farmakorezistans. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2009; **19** Suppl 11: S43-S53.
- 165- Kırılı S. Antidepresanların etki düzeneklerindeki benzerlik ve farklılıklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2009; **19** Suppl 1: S86-S89.

- 166- Toth M. The epsilon theory: a novel synthesis of the underlying molecular and electrophysiological mechanisms of primary generalised epilepsy and the possible mechanism of action of valproate. *Med Hypotheses*, 2005; **64**(2): 267-272.
- 167- Almeida LE, Roby CD, Krueger BK. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. *Mol Cell Neurosci*, 2014; **59**: 57-62.
- 168- Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist*, 2005; **11**(4): 282-287.
- 169- Chen NC, Chuang YC, Huang CW, Lui CC, Lee CC, Hsu SW, Lin PH, Lu YT, Chang YT, Hsu CW, Chang CC. Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016; **59**: 147-154.
- 170- Lammatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurol Aging*, 2005; **26**(1): 115-123.
- 171- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*, 2000; **22**(2): 75-80.
- 172- Moon HJ, Jeon B. Can therapeutic-range chronic phenytoin administration cause cerebellar ataxia? *J Epilepsy Res*, 2017; **7**(1): 21-24.
- 173- Glien M, Brandt C, Potschka H, Löscher W. Effects of the novel antiepileptic drug levetiracetam on spontaneous recurrent seizures in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2002; **43**(4): 350-357.
- 174- Endesfelder S, Weichelt U, Schiller C, Winter K, von Haefen C, Bühner C. Caffeine protects against anticonvulsant-induced impaired neurogenesis in the developing rat brain. *Neurotox Res*, 2018 Feb 7.
- 175- Araki S, Yamamoto Y, Dobashi K, Asayama K, Kusuhara K. Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and its relationship with obesity and birth weight in obese Japanese children. *Obes Res Clin Pract*, 2014; **8**(1): e63-9.
- 176- Martínez-Ezquerro JD, Rendón-Macías ME, Zamora-Mendoza G, Serrano-Meneses J, Rosales-Rodríguez B, Escalante-Bautista D, Rodríguez-Cruz M, Sánchez-González R, Arellano-Pineda Y, López-Alarcón M, Zampedri MC,

- Rosas-Vargas H. Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and overweight/obesity in pediatric population. *Arch Med Res*, 2017; **48**(7): 599-608.
- 177- Shi XY, Wang JW, Cui H, Li BM, Lei GF, Sun RP. Effects of antiepileptic drugs on mRNA levels of BDNF and NT-3 and cell neogenesis in the developing rat brain. *Brain Dev*, 2010; **32**(3): 229-35.
- 178- Shishmanova-Doseva M, Peychev L, Koeva Y, Terzieva D, Georgieva K, Peychev Z. Chronic treatment with the new anticonvulsant drug lacosamide impairs learning and memory processes in rats: A possible role of BDNF/TrkB ligand receptor system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018; **169**: 1-9.
- 179- Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, Bazil C, Kato K, Buchsbaum R, Choi H. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*, 2015; **29**: 34-40.
- 180- Burnouf T, Kuo YP, Blum D, Burnouf S, Su CY. Human platelet concentrates: a source of solvent/detergent-treated highly enriched brain-derived neurotrophic factor. *Transfusion*, 2012; **52**(8): 1721-1728.
- 181- Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, Kühne S, Hamer HM, Rosenow F. Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of "newer" versus "classic" drugs: results of the "Compliant 2006" survey in 907 patients. *Epilepsy Behav*, 2010; **19**(4): 618-622.
- 182- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2009; **14**(1):202-209.
- 183- Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2000; **41** Suppl 8: S6-15.
- 184- İstanbul Üniversitesi Epilepsi Uygulama ve Araştırma Merkezi (internette). Erişim 05.03.2018, epilepsi.istanbul.edu.tr
- 185- Bennewitz MF, Saltzman WM. Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2009; **6**(2): 323-336.

- 186- FDA tarafından ilk kez onaylanan, yeni teknolojilerden 3D yazıcı ile hazırlanan, yeni ilaç bilgisi tanıtımı (internette). Erişim 05.08.2015, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/04/fda-first-prescription-drug-3d-printing>
- 187- Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The epigenetics of epilepsy and its progression. *Neuroscientist*, 2018; **24**(2): 186-200.
- 188- Rouillet FI, Lai JK, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism- A current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol*, 2013; **36**: 47-56.
- 189- Konopko MA, Densmore AL, Krueger BK. Sexually dimorphic epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor in fetal brain in the valproic acid model of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci*, 2017; **39**(6): 507-518.
- 190- Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci*, 2001; **24**(1): 47-53.

HAM VERİLER

İLAÇ ZAMANLARI		TOPLAM		LTG mono		LTG poli		OXC mono		OXC poli		Non LTG+OXC		ZNS		LCM	
		Count	Column N %	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%
LEV İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	4	12,5%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	3	23,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	28	87,5%	0	0,0%	9	90,0%	0	0,0%	10	76,9%	9	100,0%	6	100,0%	8	100,0%
LEV GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	17	53,1%	0	0,0%	5	50,0%	0	0,0%	8	61,5%	4	44,4%	1	16,7%	6	75,0%
	≥1	15	46,9%	0	0,0%	5	50,0%	0	0,0%	5	38,5%	5	55,6%	5	83,3%	2	25,0%
TPM İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%
	≥1	3	75,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	50,0%	1	100,0%	0	0,0%	2	66,7%
TPM GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	4	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	1	100,0%	0	0,0%	3	100,0%
	≥1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
GBP İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
GBP GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PGP İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PGP GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
CLB İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%
CLB GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%

İLAÇ ZAMANLARI		TOPLAM		LTG mono		LTG poli		OXC mono		OXC poli		Non LTG+OXC		ZNS		LCM	
		Count	Column N %	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%
LTG İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	5	13,9%	4	23,5%	1	5,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	31	86,1%	13	76,5%	16	94,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	100,0%	2	100,0%
LTG GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	16	44,4%	9	52,9%	6	35,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%
	≥1	20	55,6%	8	47,1%	11	64,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	83,3%	2	100,0%
OXC İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	1	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	35	97,2%	0	0,0%	0	0,0%	17	100,0%	16	94,1%	0	0,0%	3	100,0%	3	100,0%
OXC GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	14	38,9%	0	0,0%	0	0,0%	4	23,5%	8	47,1%	0	0,0%	2	66,7%	0	0,0%
	≥1	22	61,1%	0	0,0%	0	0,0%	13	76,5%	9	52,9%	0	0,0%	1	33,3%	3	100,0%
CBZ İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	12	100,0%	0	0,0%	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	100,0%	3	100,0%	3	100,0%
CBZ GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	3	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	50,0%	0	0,0%	2	66,7%
	≥1	9	75,0%	0	0,0%	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	50,0%	3	100,0%	1	33,3%
LCM İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	9	69,2%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	3	75,0%	5	71,4%	0	0,0%	6	75,0%
	≥1	4	30,8%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	1	25,0%	2	28,6%	0	0,0%	2	25,0%
LCM GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	13	100,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	4	100,0%	7	100,0%	0	0,0%	8	100,0%
	≥1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ZNS İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	4	23,5%	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%	1	25,0%	2	28,6%	2	16,7%	0	0,0%
	≥1	13	76,5%	0	0,0%	5	83,3%	0	0,0%	3	75,0%	5	71,4%	10	83,3%	0	0,0%
ZNS GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	6	35,3%	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%	1	25,0%	4	57,1%	3	25,0%	0	0,0%
	≥1	11	64,7%	0	0,0%	5	83,3%	0	0,0%	3	75,0%	3	42,9%	9	75,0%	0	0,0%

İLAÇ ZAMANLARI		TOPLAM		LTG mono		LTG poli		OXC mono		OXC poli		Non LTG+OXC		ZNS		LCM	
		Count	Column N %	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%	Con.	Col.%
PB İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PB GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
VPA İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	4	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	2	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
VPA GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	2	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
	≥1	2	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PRM İLK BAŞLANGIÇ ZAMAN	<1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PRM GÜNCEL DOZ ZAMAN	<1	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	≥1	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

QOLIE-31		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	ZNS+LCM
Nik (SW)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	65,61	62,55	70,14	73,66	74,04	53,33	38,00	64,63	57,87	36,00
	SD	27,46	25,25	23,99	22,69	19,23	66,00	34,56	31,40	25,23	31,53
	Median	69,34	60,32	80,00	80,00	75,00	53,33	46,66	80,00	67,66	50,00
	Minimum	,00	14,66	14,00	21,66	42,00	6,66	,00	,00	4,00	,00
	Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	64,00
TYK (OQOL)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	64,62	66,91	63,13	70,88	63,68	75,00	52,00	58,41	54,38	51,50
	SD	16,49	12,07	16,27	16,75	19,27	17,68	13,11	21,10	13,87	15,57
	Median	65,00	67,50	58,75	72,50	65,00	75,00	50,00	55,00	52,50	50,00
	Minimum	25,00	37,50	35,00	32,50	25,00	62,50	30,00	25,00	32,50	30,00
	Maximum	95,00	87,50	87,50	95,00	90,00	87,50	70,00	87,50	72,50	70,00
Ei (EWB)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	68,76	70,82	69,25	74,35	68,94	58,00	56,80	64,73	63,00	60,80
	SD	18,38	18,86	16,51	18,39	13,23	48,08	20,47	18,31	17,60	21,80
	Median	68,00	76,00	68,00	76,00	68,00	58,00	60,00	68,00	64,00	68,00
	Minimum	24,00	40,00	32,00	44,00	48,00	24,00	24,00	24,00	36,00	24,00
	Maximum	100,00	100,00	88,00	100,00	92,00	92,00	80,00	88,00	88,00	80,00

QOLIE-31		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	ZNS+LCM
EY (EF)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	58,35	58,53	58,44	59,12	63,53	55,00	48,50	60,91	59,38	49,00
	SD	22,07	25,79	17,86	24,57	19,43	35,36	21,48	18,14	24,56	22,75
	Median	60,00	50,00	57,50	60,00	65,00	55,00	52,50	65,00	55,00	55,00
	Minimum	10,00	15,00	20,00	10,00	30,00	30,00	10,00	20,00	30,00	10,00
	Maximum	100,00	100,00	90,00	95,00	90,00	80,00	75,00	90,00	90,00	70,00
BF (C)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	70,50	55,49	82,76	78,14	79,87	50,00	51,61	72,42	79,69	45,67
	SD	22,29	24,44	16,93	14,51	14,41	,78	23,77	23,63	13,30	27,36
	Median	74,72	60,00	88,33	81,38	80,00	50,00	57,78	80,00	79,58	50,55
	Minimum	13,33	13,33	38,88	45,55	51,67	49,45	13,33	20,00	62,22	13,33
	Maximum	100,00	93,33	100,00	100,00	100,00	50,55	80,00	100,00	100,00	84,45
iE (ME)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	69,06	70,10	61,98	76,96	75,65	80,55	51,66	62,63	66,32	50,00
	SD	27,36	34,41	25,61	24,39	19,46	27,51	28,54	24,48	22,88	37,27
	Median	75,00	88,90	68,05	83,33	77,77	80,55	62,50	66,67	68,05	58,33
	Minimum	,00	11,10	,00	27,77	27,77	61,10	,00	,00	19,43	,00
	Maximum	100,00	100,00	91,67	100,00	100,00	100,00	83,33	83,33	100,00	91,67

QOLIE-31		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	ZNS+LCM
SF (SF)	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	76,96	83,29	73,13	90,59	76,76	72,00	50,50	59,82	61,75	42,80
	SD	23,42	18,60	25,40	15,50	22,45	25,46	20,74	26,30	21,93	23,99
	Median	80,00	92,00	81,00	100,00	75,00	72,00	49,00	54,00	62,00	38,00
	Minimum	10,00	45,00	10,00	55,00	29,00	54,00	19,00	10,00	29,00	19,00
	Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	90,00	77,00	100,00	90,00	73,00
QOLIE-31 TOPLAM PUAN	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	68,88	66,60	71,41	76,49	72,76	61,10	50,75	64,36	65,29	47,91
	SD	15,32	15,22	8,89	14,45	11,08	25,17	17,12	13,75	10,44	20,40
	Median	71,00	65,60	71,89	82,73	73,72	61,10	56,23	69,60	64,51	44,68
	Minimum	19,29	41,74	54,55	46,20	55,39	43,30	19,29	27,49	55,47	19,29
	Maximum	96,90	91,30	85,28	96,90	95,00	78,90	69,60	76,84	88,54	71,55

		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	ZNS+LCM
TSW	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	52,66	51,65	54,50	55,53	55,94	48,00	41,90	52,18	49,63	41,20
	SD	10,56	9,71	9,19	8,71	7,32	25,46	13,38	12,13	9,66	12,21
	Median	54,00	51,00	58,00	58,00	56,00	48,00	45,00	58,00	53,50	47,00
	Minimum	27,00	33,00	33,00	36,00	44,00	30,00	27,00	27,00	29,00	27,00
	Maximum	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	58,00	52,00
TOQOL	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	48,68	49,94	48,00	52,06	48,06	54,50	41,80	45,18	43,00	41,80
	SD	9,02	6,63	9,01	9,18	10,48	9,19	7,11	11,62	7,52	8,61
	Median	49,00	50,00	45,50	53,00	49,00	54,50	41,00	43,00	42,00	41,00
	Minimum	27,00	34,00	32,00	31,00	27,00	48,00	30,00	27,00	31,00	30,00
	Maximum	65,00	61,00	61,00	65,00	62,00	61,00	52,00	61,00	53,00	52,00
TEWB	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	50,19	51,94	47,94	53,76	50,82	45,50	44,60	44,09	47,75	46,60
	SD	10,64	9,88	13,34	9,63	7,03	24,75	10,49	14,63	9,15	11,13
	Median	50,00	55,00	50,00	55,00	50,00	45,50	46,00	48,00	48,00	50,00
	Minimum	9,00	36,00	9,00	38,00	40,00	28,00	28,00	9,00	34,00	28,00
	Maximum	67,00	67,00	61,00	67,00	63,00	63,00	57,00	61,00	61,00	57,00

		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		ZNS+LCM
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	
TEF	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	51,39	51,41	51,31	51,82	53,88	50,00	46,80	52,55	51,88	47,20
	SD	10,44	12,23	8,47	11,58	9,25	16,97	10,08	8,63	11,37	10,62
	Median	52,00	47,00	51,00	52,00	55,00	50,00	48,50	55,00	50,00	50,00
	Minimum	29,00	31,00	33,00	29,00	38,00	38,00	29,00	33,00	38,00	29,00
	Maximum	71,00	71,00	66,00	69,00	66,00	62,00	59,00	66,00	66,00	57,00
TC	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	54,72	48,12	60,25	58,06	58,82	45,50	46,30	55,55	58,75	43,80
	SD	9,88	10,83	7,48	6,45	6,39	,71	10,54	10,54	6,09	12,15
	Median	57,00	50,00	62,50	59,00	59,00	45,50	49,00	59,00	58,50	46,00
	Minimum	29,00	29,00	41,00	44,00	47,00	45,00	29,00	32,00	51,00	29,00
	Maximum	68,00	65,00	68,00	68,00	68,00	46,00	59,00	68,00	68,00	61,00
TME	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	54,47	54,94	52,06	57,00	56,65	58,50	48,70	52,36	53,50	48,20
	SD	9,06	11,43	8,34	8,26	6,48	9,19	9,23	7,86	7,60	12,13
	Median	56,00	61,00	54,00	59,00	57,00	58,50	52,50	54,00	54,00	51,00
	Minimum	32,00	35,00	32,00	41,00	41,00	52,00	32,00	32,00	38,00	32,00
	Maximum	65,00	65,00	62,00	65,00	65,00	65,00	59,00	59,00	65,00	62,00

		TOPLAM	ANAGRUP				LTG+OXC	Non LTG+OXC	ALTGRUP		
			LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli			ZNS	LCM	ZNS+LCM
TSF	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	53,53	55,88	52,19	58,53	53,47	51,50	43,70	47,18	48,00	40,80
	SD	8,65	6,81	9,40	5,77	8,22	9,19	7,85	9,71	8,14	8,93
	Median	55,00	59,00	55,00	62,00	53,00	51,50	43,00	45,00	48,00	39,00
	Minimum	29,00	42,00	29,00	45,00	36,00	45,00	32,00	29,00	36,00	32,00
	Maximum	62,00	62,00	62,00	62,00	62,00	58,00	54,00	62,00	58,00	52,00
QOLIE-31 TOPLAM T-SKOR	Valid N	79	17	16	17	17	2	10	11	8	5
	Mean	53,90	52,41	55,38	58,35	56,82	49,00	42,50	50,91	51,38	41,00
	SD	9,42	9,31	5,56	8,87	6,46	15,56	10,55	8,58	6,61	12,75
	Median	55,00	52,00	56,00	62,00	58,00	49,00	45,50	54,00	51,00	39,00
	Minimum	23,00	37,00	45,00	40,00	45,00	38,00	23,00	28,00	45,00	23,00
	Maximum	71,00	67,00	64,00	71,00	70,00	60,00	54,00	59,00	66,00	56,00

		ANAGRUP						ALTGRUP		
		LTG mono	LTG poli	OXC mono	OXC poli	ZNS + LCM	LTG + OXC	Non LTG +OXC	ZNS	LCM
PRM	Valid N	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	Mean	.	4,009	.	14,713
	SD	.	.	.	,236
	Median	.	4,009	.	14,713
	Min	.	4,009	.	14,546
	Max	.	4,009	.	14,880
PRM doz	Valid N	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Mean	.	.	.	562,50
	SD
	Median	.	.	.	562,50
	Min	.	.	.	500,00
	Max	.	.	.	625,00
LTG	Valid N	17	17	0	0	0	2	0	6	2
	Mean	3,744	4,976	.	.	.	7,041	.	4,699	2,792
	SD	2,079	2,465	.	.	.	5,571	.	2,243	1,281
	Median	3,506	4,085	.	.	.	7,041	.	3,992	2,792
	Min	1,433	1,886	.	.	.	3,101	.	2,856	1,886
	Max	8,054	10,351	.	.	.	10,980	.	9,112	3,698
LTG doz	Valid N	17	17	0	0	0	2	0	6	2
	Mean	161,76	291,18	.	.	.	350,00	.	350,00	150,00
	SD	92,33	132,57	.	.	.	70,71	.	83,67	70,71
	Median	100,00	300,00	.	.	.	350,00	.	400,00	150,00
	Min	50,00	100,00	.	.	.	300,00	.	200,00	100,00
	Max	350,00	600,00	.	.	.	400,00	.	400,00	200,00
MHD	Valid N	0	0	17	17	1	2	0	3	3
	Mean	.	.	12,000	21,428	23,758	16,990	.	19,479	28,325
	SD	.	.	7,859	9,048	.	16,626	.	7,213	8,755
	Median	.	.	10,008	23,065	23,758	16,990	.	23,332	31,268
	Min	.	.	,710	4,226	23,758	5,233	.	11,158	18,478
	Max	.	.	28,441	35,230	23,758	28,746	.	23,947	35,230
OXC	Valid N	0	0	13	16	1	0	0	3	2
	Mean	.	.	,164	,287	,153	.	.	,251	,410
	SD	.	.	,128	,166	.	.	.	,168	,124
	Median	.	.	,109	,254	,153	.	.	,209	,410
	Min	.	.	,032	,067	,153	.	.	,107	,322
	Max	.	.	,384	,613	,153	.	.	,436	,497
	Valid N	0	0	17	17	1	2	0	3	3

OXC doz	Mean	.	.	745,59	1314,71	1200,00	825,00	.	1350,00	1900,00
	SD	.	.	419,66	507,37	.	106,07	.	450,00	458,26
	Median	.	.	600,00	1350,00	1200,00	825,00	.	1350,00	1800,00
	Min	.	.	225,00	300,00	1200,00	750,00	.	900,00	1500,00
	Max	.	.	1800,00	2400,00	1200,00	900,00	.	1800,00	2400,00
PB	Valid N	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	Mean	.	31,379	.	16,809
	SD	.	.	.	,688
	Median	.	31,379	.	16,809
	Min	.	31,379	.	16,322
Max	.	31,379	.	17,295	
PB doz	Valid N	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	.	100,00
	SD
	Median	.	100,00
	Min	.	100,00
Max	.	100,00	
CBZ EPO	Valid N	0	6	0	0	2	0	6	3	3
	Mean	.	2,579	.	.	2,993	.	2,949	2,888	2,470
	SD	.	,647	.	.	,874	.	,871	1,237	,512
	Median	.	2,327	.	.	2,993	.	2,752	2,398	2,599
	Min	.	1,971	.	.	2,375	.	1,906	1,971	1,906
Max	.	3,638	.	.	3,611	.	4,295	4,295	2,905	
CBZ	Valid N	0	6	0	0	2	0	6	3	3
	Mean	.	12,126	.	.	11,106	.	11,262	12,639	9,460
	SD	.	2,095	.	.	,869	.	2,955	4,112	,462
	Median	.	12,229	.	.	11,106	.	10,236	12,133	9,301
	Min	.	8,803	.	.	10,491	.	9,099	8,803	9,099
Max	.	14,396	.	.	11,720	.	16,980	16,980	9,981	
CBZ doz	Valid N	0	6	0	0	2	0	6	3	3
	Mean	.	1100,00	.	.	1200,00	.	1116,67	1066,67	1033,33
	SD	.	167,33	.	.	565,69	.	371,03	230,94	404,15
	Median	.	1200,00	.	.	1200,00	.	1000,00	1200,00	800,00
	Min	.	800,00	.	.	800,00	.	800,00	800,00	800,00
Max	.	1200,00	.	.	1600,00	.	1600,00	1200,00	1500,00	
LCM	Valid N	0	2	0	4	5	0	7	0	8
	Mean	.	6,4598	.	8,2396	7,7885	.	6,4986	.	6,5533
	SD	.	1,0681	.	4,7287	2,5100	.	2,8946	.	3,7240
	Median	.	6,4598	.	6,5761	8,2484	.	6,7980	.	5,8027
	Min	.	5,7045	.	4,8821	3,8239	.	2,0977	.	2,0977
Max	.	7,2151	.	14,9240	10,4115	.	10,4115	.	14,9240	

LCM doz	Valid N	0	2	0	4	5	0	7	0	8
	Mean	.	350,00	.	312,50	340,00	.	300,00	.	293,75
	SD	.	70,71	.	25,00	54,77	.	81,65	.	67,81
	Median	.	350,00	.	300,00	300,00	.	300,00	.	300,00
	Min	.	300,00	.	300,00	300,00	.	200,00	.	200,00
	Max	.	400,00	.	350,00	400,00	.	400,00	.	400,00
ZNS	Valid N	0	6	0	4	5	0	7	12	0
	Mean	.	14,4291	.	10,4076	13,3761	.	14,1572	13,3688	.
	SD	.	8,4762	.	3,3029	3,8264	.	4,8192	6,8683	.
	Median	.	13,1176	.	11,0126	13,5602	.	14,2600	11,3443	.
	Min	.	5,8699	.	6,0452	8,8846	.	8,8846	5,8699	.
	Max	.	25,4659	.	13,5602	19,0700	.	21,7800	25,4659	.
ZNS doz	Valid N	0	6	0	4	5	0	7	12	0
	Mean	.	266,67	.	275,00	300,00	.	314,29	283,33	.
	SD	.	81,65	.	95,74	100,00	.	89,97	83,48	.
	Median	.	250,00	.	250,00	300,00	.	300,00	300,00	.
	Min	.	200,00	.	200,00	200,00	.	200,00	200,00	.
	Max	.	400,00	.	400,00	400,00	.	400,00	400,00	.
VPA	Valid N	0	0	0	1	1	0	2	1	0
	Mean	.	.	.	86,700	112,000	.	59,400	6,800	.
	SD	74,388	.	.
	Median	.	.	.	86,700	112,000	.	59,400	6,800	.
	Min	.	.	.	86,700	112,000	.	6,800	6,800	.
	Max	.	.	.	86,700	112,000	.	112,000	6,800	.
VPA doz	Valid N	0	0	0	2	1	0	2	1	0
	Mean	.	.	.	1250,00	2500,00	.	2000,00	1500,00	.
	SD	.	.	.	353,55	.	.	707,11	.	.
	Median	.	.	.	1250,00	2500,00	.	2000,00	1500,00	.
	Min	.	.	.	1000,00	2500,00	.	1500,00	1500,00	.
	Max	.	.	.	1500,00	2500,00	.	2500,00	1500,00	.
LEV DOZ	Valid N	0	10	0	13	4	0	9	6	8
	Mean	.	2300,000	.	2192,308	2750,000	.	2555,556	2583,333	2437,500
	SD	.	823,273	.	693,375	500,000	.	463,980	491,596	417,261
	Median	.	2500,000	.	2000,000	3000,000	.	2500,000	2750,000	2500,000
	Min	.	1000,000	.	1000,000	2000,000	.	2000,000	2000,000	2000,000
	Max	.	3000,000	.	3000,000	3000,000	.	3000,000	3000,000	3000,000
TPX DOZ	Valid N	0	1	0	2	0	0	1	0	3
	Mean	.	200,0	.	237,5	.	.	200,0	.	225,0
	SD	.	.	.	229,8	163,9
	Median	.	200,0	.	237,5	.	.	200,0	.	200,0
	Min	.	200,0	.	75,0	.	.	200,0	.	75,0

	Max	.	200,0	.	400,0	.	.	200,0	.	400,0
	Valid N	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Mean	.	.	.	1600,000
GBP	SD
DOZ	Median	.	.	.	1600,000
	Min	.	.	.	1600,000
	Max	.	.	.	1600,000
	Valid N	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	Mean	.	.	.	75,000	75,000
PGP	SD
DOZ	Median	.	.	.	75,000	75,000
	Min	.	.	.	75,000	75,000
	Max	.	.	.	75,000	75,000
	Valid N	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	Mean	.	20,000	20,000	.
	SD
CLB	Median	.	20,000	20,000	.
DOZ	Min	.	20,000	20,000	.
	Max	.	20,000	20,000	.

FORMLAR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI		
SONUÇ FORMU		
Hasta Kodu:.....		15.12.2015
Yapılan Analiz	Saptanan Düzey	Referans Düzey
Serum Lamotrijin		3-14 µg/L
Serum Okskarbazepin		10-35 µg/L
Serum Karbamazepin		4-12 µg/L
Serum Lakosamid		1-10 µg/L
Serum Zonisamid		10-40 µg/L
Serum Primidon		5-10 µg/L
Serum Fenobarbital		10-40 µg/L
Serum BDNF		
Yapılan Test	Sonuç	Puanlama Aralığı
Yaşam Kalite Ölçeği		1-100
NOT: Bu araştırma amaçlı yapılan çalışmanın sonuçlarıdır.		

Nöroloji Arşiv Tarama Formu						
no	isim	yaş	cinsiyet	grup	tel	adres
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						

HASTA TAKİP FORMU

Tarih: ... / ... /

HASTA NO		İLETİŞİM BİLGİLERİ	
HASTA KODU			

DEMOGRAFİK BİLGİLER

YAŞ		EĞİTİM DÜZEYİ	
CİNSİYET	<input type="checkbox"/> KADIN <input type="checkbox"/> ERKEK	EKONOMİK DURUM	<input type="checkbox"/> DÜŞÜK <input type="checkbox"/> ORTA-İYİ
BOY ve VÜCUT AĞIRLIĞI		SİGARA	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR
MEDENİ DURUM		ALKOL	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR

ETKİNLİK

EPILEPSİ SENDROMU			
NÖBET TİPİ	1.	2.	3.
NÖBET SIKLIĞI	Öncesi:	Aylık:	Haftalık:
	Sonrası:	Aylık:	Haftalık:
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR			
YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ			

GÜVENLİLİK

LABORATUVAR TETKİK VE BULGULAR (Hasta dosyasından kaydedilecektir.)	Kreatinin	SGOT	SGPT	Lökosit Sayısı	Trombosit Sayısı
Ö: <input type="checkbox"/> Bulantı <input type="checkbox"/> Kusma <input type="checkbox"/> Denge bozukluğu <input type="checkbox"/> Uykulama <input type="checkbox"/> Uykusuzluk <input type="checkbox"/> Çift görme <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Yorgunluk <input type="checkbox"/> Umutluluk <input type="checkbox"/> Diğer					
S: <input type="checkbox"/> Bulantı <input type="checkbox"/> Kusma <input type="checkbox"/> Denge bozukluğu <input type="checkbox"/> Uykulama <input type="checkbox"/> Uykusuzluk <input type="checkbox"/> Çift görme <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Yorgunluk <input type="checkbox"/> Umutluluk <input type="checkbox"/> Diğer					

KULLANDIĞI İLAÇLAR

JENERİK AD	GÜNLÜK DOZ	ENDİKASYON ALANI	BAŞLAMA TARİHİ

VARSA KAYDEDİLEN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	
-------------------------------------	--

SERUM İLAÇ DÜZEYİ

İLAÇ JENERİK ADI	SAPTANAN DÜZEY	BİRİMİ	TERAPÖTİK ARALIK	BİRİMİ

SERUM BDNF DÜZEYİ

SAPTANAN DÜZEY		BİRİMİ	
----------------	--	--------	--

NOTLAR

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ TAKİP FORMU

Tarih: ... / ... /

GONULLU NO		İLETİŞİM BİLGİLERİ	
GONULLU KODU			

DEMOGRAFİK BİLGİLER

YAŞ		EĞİTİM DÜZEYİ	
CİNSİYET	<input type="checkbox"/> KADIN <input type="checkbox"/> ERKEK	EKONOMİK DURUM	<input type="checkbox"/> DÜŞÜK <input type="checkbox"/> ORTA-İYİ
BOY ve VÜCUT AĞIRLIĞI		SİGARA	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR
MEDENİ DURUM		ALKOL	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR

HASTALIK BİLGİSİ

SORULAR	EVET	HAYIR	SORULAR	EVET	HAYIR
EPILEPSİ			SÜT VERME DÖNEMİ		
BAYILMA, ATEŞLİ HAVALİ			EŞLİK EDEN BAŞKA HASTALIKLAR		
AİLEDE EPILEPSİ ÖYKÜSÜ			NOROLOJİK VEYA PSIKİYATRİK HASTALIK		
GEBELİK DURUMU			İLAÇ VEYA BITKİSEL URUN KULLANIMI		

KULLANDIĞI İLAÇLAR

JENERİK AD	GÜNLÜK DOZ	ENDİKASYON ALANI	BAŞLAMA TARİHİ

LABORATUVAR BİLGİSİ

LABORATUVAR TETKİK VE BULGULAR (Hasta dosyasından kaydedilecektir.)	Kreatinin	SGOT	SGPT	Lökosit Sayısı	Trombosit Sayısı

SERUM BDNF DÜZEYİ

SAPTANAN DÜZEY		BİRİMİ	
----------------	--	--------	--

NOTLAR

--

ETİK KURUL KARARI

**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Sayı : 39
Konu : Prof. Dr. Gökhan AKKAN ve Prof. Dr. Betül BAYKAL hk.

Tarih : 12.01.2018

Sayın Prof. Dr. Gökhan AKKAN
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAL
İstanbul Tıp Fakültesi
İlgili : 05.01.2018 değişikliği istemimiz

Koordinator ve Sorumlu araştırmacılığını Prof. Dr. Gökhan AKKAN üstlendiği aynı zamanda 2. Tez danışmanı olarak değiştirilen sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Betül BAYKAL'ın üstlendiği 2015/716 dosya numaralı "Yeni Antiepileptiklerin Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzleniminde, Antiepileptik İlaçlarını ve Beyin Kökenli Nörotrofik Faktörün Serum Düzeyinin Yeri" başlıklı Uzm. Meral DEMİR' in doktora Tez çalışma ile ilgili değişiklikleri kurulumuzun 12/01/2018 tarih ve 01 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: "Yeni Antiepileptiklerin Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzleniminde, Antiepileptik İlaçların ve Beyin Kökenli Nörotrofik Faktörün Serum Düzeyinin Yeri"

Belge Adı	Tarih	Yerleşim Numarası	Dili			
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	<input type="checkbox"/>	Tirajı <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GENELLE OLUR FORMU	<input type="checkbox"/>	Tirajı <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
OLUŞ RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>	Tirajı <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMA BİRSÖZÜ	<input type="checkbox"/>	Tirajı <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Belge Adı	Açıklama					
TIBBİ EKİP ÜYESİ	<input type="checkbox"/>					
SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
HASTA KARTI GÖZÜMLERİ	<input type="checkbox"/>					
PLAN	<input type="checkbox"/>					
YERLİK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
GENENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/> Başvuru Kararı, Değişiklik Bilgi Formu, Değişim Değişiklik Etabatı Kararı ve İlgili diğer Prof. Dr. Gökhan AKKAN at Özgünlük Formu, İK Etik Kurul Kararı Örneği					
Karar Tarihi	Tarih: 12/01/2018					
Unvanı/Adı/Soyadı	Unvanlık Alanı	Kurumu	Çinisi	Araştırma İle İlgili *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Bernin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı Yardımcısı)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Sevil ÖZEL YILDIZ	Biyoetik	İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRESİ:	İÜ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
TELEFON	0 (212) 414 21 53
FAKS	0 (212) 414 21 53
E-POSTA	etikkurul@istanbul.edu.tr

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yeni Antiepileptiklerin Etkinliğinin ve Güvenliliğinin İzleniminde, Antiepileptik İlaçların ve Beyin Kökenli Nörotrofik Faktörün Serum Düzeyinin Yeri"
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVAN/AD/SOYADI	Prof. Dr. Gökhan AKKAN Prof. Dr. Betül BAYKAL
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Nöroloji Anabilim Dalı
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---

ARAŞTIRMANNIN FAZI	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMANNIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon <input type="checkbox"/> Yüksek Doz Araştırması <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz: <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>

Sayfa

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YENİ ANTİEPİLEPTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENLİLİĞİNİN İZLEMİNDE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN VE BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖRÜN SERUM DÜZEYİNİN YERİ			
ORJİNALLİK RAPORU			
%4	BENZERLİK ENDEKSİ	%4	İNTERNET KAYNAKLARI
%1	YAYINLAR	%1	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİ KAYNAKLAR			
1	www.tfd.org.tr İnternet Kaynağı	%1	
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1	
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1	
4	www.tipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1	
5	www.mustafaaltinisik.org.uk İnternet Kaynağı	<%1	
6	prezi.com İnternet Kaynağı	<%1	
7	www.ilacsozlugu.com İnternet Kaynağı	<%1	
8	www.tfd-kfcg.org		