

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN
SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. EKİM CÖMERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ULUFER ÇELEBİ

ZONGULDAK 2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN
SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. EKİM CÖMERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ULUFER ÇELEBİ

ZONGULDAK 2019

TEZ ONAY TUTANAĐI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaçların Serum Biyokimyasal Parametrelerine Etkisinin Araştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ekim CÖMERT

Tez Savunma Tarihi : 18/11/2019

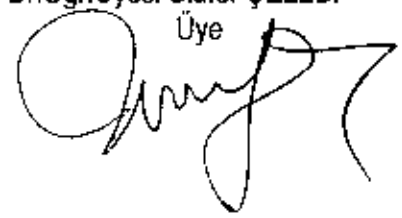
Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Ulufer ÇELEBİ


Prof. Dr. Tugrul ATASOY
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayhan ÖZTÜRK
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Ulufer ÇELEBİ
Üye



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında nöroloji uzmanı olmak üzere çalıştığımız ve eğitim aldığımız dönem boyunca yanımızda olan, bu zorlu ancak heyecan verici yolculuğun her basamağında mesleki gelişimimiz için bilgi ve deneyimleriyle bize ışık tutan, sorunlarımıza çözüm gayretlerini daima hissettiğimiz değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. H. Tuğrul ATASOY, Dr. Öğr. Üyesi Esra ACIMAN DEMİREL, Dr. Öğr. Üyesi Ulufer ÇELEBİ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AÇIKGÖZ, Dr. Öğr. Üyesi Bilge PİRİ ÇINAR' a şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık Tezi Araştırmamın planlanması, yönlendirilmesi ve sonuçlandırılması aşamalarındaki tüm emeklerinden dolayı tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Ulufer ÇELEBİ ve araştırmamın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde deneyimleriyle desteğini esirgemeyen ve büyük özveriyle yanımda olan hocam Dr. Öğr. Üyesi Bilge PİRİ ÇINAR'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde yer alan rotasyonlarımda tecrübelerini ve tıbbi birikimlerini benimle paylaşan tüm hocalarıma saygılarımı sunarım. Bunun yanında uzmanlık eğitimim boyunca birlikte görev yaptığım tüm meslektaşlarıma, EEG ve EMG teknisyenlerimize, hastanemiz hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim Dr. Meltem CÖMERT'e, evimizin neşe kaynağı kızım Aslı'ya ve tezimin yazım aşamasında ailemize yeni katılan oğlum Teoman'a çok teşekkür ederim.

12/2019

Dr. Ekim CÖMERT

ÖZET

Ekim Cömert, Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaçların Serum Biyokimyasal Parametrelerine Etkisinin Araştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019.

Amaç: Antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan epilepsi hastalarında, tedavinin serum tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve hematolojik parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2016 - 30.04.2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi nöroloji polikliniğinde izlenen 18 yaş üstü epilepsi tanılı, en az 6 aydır AEİ tedavisi alan 300 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, kullandıkları AEİ, tedavisi öncesi ve sonrasına ait tiroid fonksiyon sonuçları ve hematolojik parametreleri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların (n=300), 175'i (%58,3) kadın, 125'i (%41,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 43,26±17,42 (18-87) olarak saptandı. Araştırma sonucunda AEİ kullanan hastalarda tedavi öncesine göre tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Monoterapi olarak valproik asit (VPA), levetirasetam (LEV) ve karbamazepin (CBZ) kullanan hastaların ortalama sT4 düzeyinde de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Hastaların ortalama trombosit ve lökosit değerlerinde ise tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Sonuçlar: AEİ tedavisinin tiroid hormon düzeyleri ve hematolojik parametreler üzerinde değişikliğe yol açabildiği, AEİ kullanan hastalarda düzenli olarak tiroid fonksiyonlarının ve kan sayımına ait parametrelerin takip edilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Antiepileptik ilaç, Epilepsi, Epileptik nöbet, Hematolojik parametre, Tiroid fonksiyon testi*

ABSTRACT

Ekim Cömert, Evaluation of the Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Biochemical Parameters in Epilepsy Patients, Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty, Neurology Department, Specialty Thesis in Medicine, 2019.

Aim: This study aimed to evaluate the effect of the antiepileptic drugs on serum thyroid function tests and hematologic parameters in epilepsy patients receiving antiepileptic drug treatment.

Materials and Procedure: In this study, 300 epilepsy patients who have been treated at Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital neurology outpatient clinic between 01 January 2016 and 30 April 2019; who are over 18 years of age; who have been given at least 6 months of antiepileptic drug (AED) treatment and are still using antiepileptic drugs; have been analyzed. Demographic data of the patients, the antiepileptic drugs they used, thyroid function test results before and after AED treatment and hematological parameters in hospital automation system were analysed retrospectively.

Results: Of all 300 patients included in the study, 175 (58.3%) were women and 125 (41.7%) were men. Average age was determined as 43.26 ± 17.42 (span 18-87). As a result of the study, a statistically significant increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) levels compared with pretreatment levels in patients receiving AED treatment was found. A statistically significant increase in the average fT4 levels in patients that are on valproate (VPA), levetiracetam (LEV) and carbamazepine (CBZ) monotherapy was detected when compared with pretreatment levels, as well. On the other hand, decreases in the average thrombocyte and leukocyte counts after receiving treatment were also statistically significant.

Conclusions: It has been shown that antiepileptic drug treatment can change thyroid hormone levels and hematologic parameters; thus routine control of thyroid functions and blood parameters in patients using antiepileptic drugs is a necessity.

Keywords: *Antiepileptic drugs, Epilepsy, Epileptic seizure, Hematological parameters, Thyroid function tests*

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihte epilepsi nöbet sınıflaması	3
2.1.3. ILAE 2017 nöbet tipleri sınıflandırması	4
2.1.3.1. Fokal (başlangıçlı) nöbetler	4
2.1.3.2. Jeneralize (başlangıçlı) nöbetler	6
2.1.3.3. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler	9
2.1.4. Antiepileptik ilaç tedavisi ve AEİ'lerin genel özellikleri	10
2.1.5. Antiepileptik ilaçlar	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hastalar	22
3.2. Yöntem	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	48
Ek 1: Etik Kurul Kararı	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler/ Kısaltmalar	Açıklamalar
AEİ	Antiepileptik ilaç
A-V blok	Atriyoventriküler blok
BZP	Benzodiazepin
Ca	Kalsiyum
CBZ	Karbamazepin
CLZ	Klonazepam
CLB	Klobazam
DM	Diyabetes mellitus
EEG	Elektroensefalogram
GABA	Gama amino bütirik asit
GBP	Gabapentin
GİS	Gastrointestinal sistem
ILAE	International League Against Epilepsy
İV	İntravenöz
JTK	Jeneralize tonik-klonik
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KCFT	Karaciğer fonksiyon testi
LCM	Lakozamid
LEV	Levetirasetam
LTG	Lamotrijin
Na	Sodyum
OXC	Okskarbazepin
PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalin
PHT	Fenitoin
PRM	Pirimidon
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi
sT3	Serbest triiyodotironin

sT4	Serbest tiroksin
SVO	Serebrovasküler olay
TBG	Tiroksin bağlayıcı globülin
TFT	Tiroid fonksiyon testi
TPM	Topiramet
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
VPA	Valproik Asit
ZNS	Zonisamid



TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Çalışmaya alınan hastaların komorbidite özellikleri	24
2	Çalışmaya alınan hastaların epileptik nöbet tiplerinin ILAE 2017 'ye göre sınıflandırılması	25
3	Çalışmaya alınan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçların oranı, kullanım süresi ve ortalama ilaç dozu	26
4	Çalışmaya alınan hastaların ortalama serum tiroid hormon değerleri	28
5	Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama TSH değeri	29
6	Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama sT3 değeri	29
7	Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama sT4 değeri	30
8	Çalışmaya alınan hastalar arasında; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama lökosit ve trombosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon	30
9	Çalışmaya alınan hastalarca kullanılan antiepileptiklere göre; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama lökosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon	31
10	Çalışmaya alınan hastalarca kullanılan antiepileptiklere göre; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama trombosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi yaygın görülen, genellikle uzun süreli veya yaşam boyu ilaç kullanımı gerektiren kronik nörolojik bir hastalıktır. Toplumun ortalama %10'u hayatının bir döneminde nöbet geçirmektedir ve yapılan araştırmalarda tetiklenmeyen nöbet insidansı 100.000'de 50-70 arasında görülürken, epilepsi insidansı 100.000'de 33-48 arasındadır (1). Beyinde anormal artmış veya eş zamanlı gelişen nöronal aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan geçici bulgu ve/veya belirtiler bütünü epileptik nöbet olarak tanımlanır (2). Epilepsi ise kronik olarak tekrarlayan ve provoke olmaksızın ortaya çıkan nöbetlerle seyreden tabloyu tanımlar. Tetiklenmemiş tek bir nöbet veya tetikleyici bir faktöre bağlı ortaya çıkan nöbetler "epilepsi" olarak tanımlanmamaktadır (3). Nöbetler her hasta için ilerleyen süre içinde belli bir kalıpta, genellikle kendiliğinden veya bazı etkenler zemininde tekrarlar. Işık uyarın, hiperventilasyon, uyku veya uykusuzluk, sıcak su teması gibi çeşitli etkenler farklı epileptik nöbet tiplerini ortaya çıkarabilmektedir. Epilepsi, çocukluk çağında görülen iyi huylu epilepsiler dışında genellikle remisyona girmeyen kronik bir hastalıktır. Bu yüzden hastalar uzun dönem AEİ kullanmak durumunda kalırlar.

Epilepsi hastalarında tedaviye başlarken nöbet tipine ve hastanın yaş, cinsiyet ve varsa eşlik eden hastalıklarına, metabolik durumuna uygun ilacın seçilmesi, olası ilaç yan etkilerinin dikkate alınması ve etkin en düşük dozda tedavinin hedeflenmesi gerekmektedir. AEİ'lerin hematolojik, endokrinolojik, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi ve kemik-bağ dokusu üzerindeki olumsuz etkilerine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır.

Tiroid hormonlarının sentezi hipotalamo-hipofizer aksın kontrolü altında tiroid bezinden gerçekleşir ve hipotalamustan sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinden TSH sentezini uyarır (4). Bunun ardından TSH tiroid hormon sentezinin her aşamasındaki aktiviteyi uyarır, sonrasında T4 ve T3 'ün salgılanması başlar (5). Ağırlıklı olarak tiroid bezinden T4 salgılanır ve bu hormon periferik dokularda deiyodinaz enzimi ile daha aktif olan T3 hormonuna dönüşür (4). Dolaşımında T3 ve T4 serbest ve bağlı olarak iki formda taşınır. Kanda tiroid hormonlarının % 99'u, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG; % 79), geri kalan % 10-

20'si transtiretin ve albümine bağlanır, T4'ün sadece % 0.03'ü ve T3'ün % 0.3'ü dolaşımında serbest forma dönüşür (6).

Değişik etki mekanizmasına sahip AEİ'lerin, tiroid hormonlarının salınımlarını, biyosentezini ve metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Bazı AEİ'ler TBG üzerindeki bağlanma yerlerinde yarışmaya girerler (7). Buna bağlı olarak AEİ'ler sT4 ve serbest triiyodotironin (sT3) seviyelerini azaltırlar ve bir kısım AEİ, TSH düzeyini değiştirmez ya da artırır. Özellikle karaciğer enzim indükleyici ve belirgin protein bağlama aktivitesi olan AEİ'lerin tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir. CBZ, fenitoin (PHT), pirimidon (PRM), VPA kullanımına bağlı sT4, sT3 oranlarının azaldığı gösterilmiştir (8). Diazepamın tek doz enjeksiyonunun dahi, sT3'ün serbest bağlanmasını etkilediği gösterilmiştir (9). Diğer bir enzim indükleyicisi olan okskarbazepinin (OXC) de sT4 seviyelerini düşürebileceği gösterilmiştir (10).

Çoğu AEİ; hafif düzeyde trombositopeni, nötropeni ve anemiden kemik iliği yetmezliği gibi ağır tablolara kadar geniş bir profilde dağılım gösteren hematolojik bozukluklara yol açabilmektedir (11). CBZ kullanan hastalarda sıklıkla hiponatremi ve lökopeni, daha nadir olarak da aplastik anemi (12) ve trombositopeni gözlenirken (13), VPA ve LEV ile trombositopeni, kemik iliği depresyonu gibi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (14, 15).

AEİ'ler yaygın olarak ve uzun dönem kullanımda olan tedaviler olduğundan, hastalarda olası hematolojik yan etkilerin tespiti açısından klinik ve laboratuvar takipleri önem taşımaktadır.

Araştırmanın Amacı:

- 1) AEİ kullanan epilepsi hastalarının demografik özelliklerinin değerlendirilmesi,
- 2) Epilepsi hastalarının nöbet semiyolojilerinin ve epileptik nöbet tiplerinin belirlenmesi,
- 3) Kullanılan AEİ'lerin hematolojik parametreler ve TFT'leri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

Epilepsi eski dönemlerden beri insanlığın ilgisini uyandırmış ve birçok eski toplumda farklı isimlerle tanımlanmıştır. ILAE epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere ortak bir isimlendirme önerisinde bulunmuş ve buna göre epilepsi, iki veya daha çok sayıda tekrarlanmış, ani, tanımlanabilen bir durumla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durum olarak tanımlanmıştır (16). Epilepsi nöbeti ise bir grup nöronun ani, anormal ve fazla elektriksel deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur (2). Epilepsi sendromu belli nöbet çeşitleriyle birlikte ona eşlik eden klinik ve laboratuvar değerlendirmenin tümünü tanımlar; etiyoloji, odağın anatomik yerleşimi, nöbeti etkileyen faktörler, başlama yaşı, prognoz, medikal tedaviye yanıt ve elektroensefalogram (EEG) bulguları sendromun belirlenmesinde önem taşır (3).

2.1.2. Tarihte epilepsi nöbet sınıflaması

İlk kez 1960 yılında uluslararası epilepsi uzmanları toplantısı ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. ILAE'in uzun yıllar boyunca süren çalışmaları sonucunda hazırlanan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması ve 1989 Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması, uzun yıllar boyunca bütün dünyada genel olarak kabul görmüştür. Bu sayede nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşumu sağlanmıştır (17).

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)'de nöbetler; parsiyel nöbetler (beynin bir bölgesinden başlayan), jeneralize nöbetler (beynin birçok bölgesinden başlayan) ve sınıflandırılmayan (yetersiz bilgi) epileptik nöbetler olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmıştır. Parsiyel nöbetler, basit parsiyel (bilinç durumu bozulmaksızın), kompleks parsiyel (bilinç bozukluğu ile

giden) ve sekonder jeneralize nöbete dönüşen nöbetler olarak üç ana grupta incelenirken; jeneralize nöbetler konvülfif ve non konvülfif nöbetler olarak tanımlanmış ve absans nöbet (petit-mal), tonik-klonik (grand mal), tonik nöbet, klonik nöbet, miyoklonik nöbet, atonik nöbet olmak üzere altı alt başlıkta incelenmiştir. Zaman içinde yeni epilepsi sınıflamaları yayımlanmış ancak kesin bir uzlaşmaya varılamamıştır.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği'nce, daha önce ortak görüşe varılamamış kavram ve tanımlamalarda en son 2017 yılında değişiklikler yapılmış ve "Epileptik Nöbetlerin Sınıflaması" ve "Epilepsilerin Sınıflaması" yayımlanmıştır (18). ILAE 2017 nöbet sınıflandırmasında, nöbetler öncelikle nöbetin başlama anındaki karakterine göre kategorize edilmektedir.

2.1.3. ILAE 2017 nöbet tipleri sınıflandırması

2.1.3.1. Fokal (başlangıçlı) nöbetler

Nöbete yol açan elektriksel aktivitenin kaynaklandığı nöronal ağ bir beyin hemisferi ile sınırlı olduğunda ortaya çıkan klinik nöbet, fokal başlangıçlı epileptik nöbet olarak tanımlanır. Bu epileptik odak bir alana sınırlı olabilir veya bir hemisfer içinde daha yaygın dağılım gösterebilir. Fokal nöbetler sıklıkla kortikal alan kaynaklı olmakla beraber subkortikal yapılardan da kaynaklanabilmektedir (19). Fokal başlangıçlı epileptik nöbetler farkındalığın korunduğu ve farkındalığın etkilendiği (bozulduğu) fokal nöbetler olarak iki ayrı grupta değerlendirilirler.

a. Farkındalığın korunduğu fokal (başlangıçlı) nöbet (basit parsiyel nöbet):

Hasta nöbet sonrasında nöbet öyküsünü verirken; duygu, düşünce, davranış ve gelişen tüm olay zincirinin farkında olduğunu anlatır. Hareketsiz olsa bile kendisinde ve çevresinde olan bitenin farkındadır. Yanıt verebiliyor olmak, farkındalıktan farklıdır. Hasta her şeyin farkında olmasına karşın nöbet sırasında yanıt veremeyebilir. Yanıt verebilme durumu, önemli bir nöbet özelliği olmasına karşın ILAE 2017 sınıflamasında özgül nöbet tiplerinin tanımlanmasında kullanılmamıştır.

b. Farkındalığın etkilendiği (bozulduğu) fokal (başlangıçlı) nöbet (kompleks parsiyel nöbet):

Nöbeti sırasında hastanın farkındalığının kaybolduğu bir zaman dilimi varsa bu nöbet farkındalığın etkilendiği fokal nöbet olarak tanımlanır.

Anlamsız, boş bakmanın görüldüğü, amacı olmayan tekrarlayan hareketlerin sıklıkla eşlik ettiği, hastanın nöbet sırasında giysileriyle veya çevresinde bulunan herhangi bir malzemeyle amaçsızca oynadığı, ellerini ovuşturma hareketi yaptığı, ağzında yutkunma, yalanma hareketlerinin görüldüğü, dakikalarca süren ve kendine gelmenin kısmen yavaş olduğu ancak hastanın kendine gelmesiyle beraber hareketlerine kaldığı yerden bir şey olmamış gibi devam ettiği nöbetlerdir. Hasta nöbeti sırasında olanların farkında değildir.

***Fokal başlangıçlı nöbetler** motor veya motor olmayan belirtilerle başlayabilirler ve bu nedenle de klinik olarak iki ana grupta değerlendirilirler.

Motor başlangıç:

- . **Otomatizmalar:** Stereotipik amaçsız hareketler ortaya çıkar.
- . **Atonik:** Fokal tonus kaybı görülür.
- . **Klonik:** Fokal ritmik sıçrama mevcuttur.
- . **Hiperkinetik:** Pedal çevirme hareketi gibi aşırı motor faaliyet vardır.
- . **Myoklonik irregüler:** Çok kısa süreli fokal sıçrama gözlenir.
- . **Tonik:** Fokal devamlılık gösteren kasılma hali vardır.
- . **Epileptik spazmlar:** Kollarda fokal fleksiyon veya ekstansiyon ve gövdede fleksiyon oluşur.

* Klonik ve myoklonik ayrımında güçlük yaşanabilir. **Klonik**, sürengelik gösteren düzenli stereotipik sıçramalara işaret eder. **Myoklonik** ise daha düzensiz ve daha kısa süreli sıçramaları tanımlar.

Motor olmayan başlangıç:

- . **Otonomik:** Gastrointestinal bulgular, sıcak veya soğuk algısı, yanma hissi, piloereksiyon çarpıntı hissi, cinsel uyarılma, solunumsal değişiklikler gibi otonomik belirtiler ile başlangıç vardır.
- . **Hareketlerde duraksama:** Hareketin durduğu, yanıtızsızlık hali görülür.

. **Kognitif:** Hasta tarafından tanımlanan dil fonksiyonlarında bozulma, sanrı, yanılsama ve düşünsel, algısal bozulma gibi belirtiler gelişir.

. **Duyusal:** Hastanın hissettiği somatosensör, olfaktör, vizüel, odituar, gustatuar, sıcak-soğuk algısı veya vestibuler sisteme ait duyuusal belirtiler tanımlanır.

. **Emosyonel:** Hastanın duyumsadığı, farkında olmakla birlikte engel olamadığı, içsel duygulanımından ve yaşanan olaylardan bağımsız olarak ortaya çıkan, anksiyete, korku, ajitasyon, paranoya, gülme (jelastik), ağlama (dakristik) gibi farklı duyguların ortaya çıktığı görülür.

* **Fokal başlayıp bilateral tonik-klonik hale gelen nöbet:**

Eski adıyla sekonder jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler, beynin bir hemisferindeki epileptik alandan başladıktan sonra her iki hemisferi de etkileyecek şekilde yayılım gösteren deşarjlarla ortaya çıkan nöbetlere fokal başlayıp bilateral tonik-klonik hale gelen nöbetler denir. Sık görülmeleri nedeniyle ayrı bir kategoride ele alınmaktadırlar.

2.1.3.2. Jeneralize (başlangıçlı) nöbetler

Her iki beyin hemisferinin tutulmasıyla karakterize nöbetler jeneralize başlangıçlı nöbetlerdir. Bu nöbetler sırasında talamik bölge ve orta hat beyin yapılarının etkilendiği, her iki hemisferde de farklı alanların dağınık olarak etkilendiği, son dönem iktal kayıtlama- görüntüleme yöntemleriyle gösterilmiştir (20).

***Jeneralize başlangıçlı nöbetler** motor veya nonmotor belirtilerle başlayabilirler ve bu nedenle de klinik olarak iki ana grupta değerlendirilirler.

Motor başlangıç:

. **Tonik-klonik nöbet:**

ILAE 2017 sınıflamasında “jeneralize” terimi jeneralize başlangıçlı nöbetleri tanımlamak üzere kullanılmıştır. (Not: Fokal başlangıçlı iken her iki hemisfere yayılım gösteren nöbetlerde “bilateral” ifadesi kullanılmıştır.) Bilincin kaybolduğu ve motor semptom olarak vücut kaslarında çift taraflı tonik kasılma ve takiben bilateral klonik kasılmaların nöbet seyrinde zamanla azalan frekansta görüldüğü,

linik ve EEG bulgularının hemen daima simetrik olduğu, postiktal dönemde serebral metabolizma ve davranışlarda baskılanma görülen nöbetlerdir.

. Myoklonik nöbet:

Vücudun çeşitli (aksiyal, proksimal, distal) kas veya kas kümelerinde ani, 100 milisaniyeden kısa süreli, istemsiz, şok benzeri, sıçrayıcı tek veya kümeler halinde kas kontraksiyonlarının görüldüğü nöbetlerdir. Uykusuzluk en güçlü tetikleyici faktördür. Spontan olarak ortaya çıkabilecekleri gibi ışık veya ani ses gibi uyarılar ile de tetiklenebilirler.

. Myoklonik-tonik-klonik nöbet:

Genellikle birkaç miyoklonik jerk ile başlayan ve tonik-klonik aktivitenin takip ettiği nöbetlerdir. Sıklıkla juvenil miyoklonik epilepsisi olan hastalarda görülürler.

. Klonik nöbet:

Jeneralize klonik nöbetler bedenin her iki tarafındaki ekstremitelerde, baş, boyun, yüz ve gövdede devamlılık gösteren ritmik sıçramalar olarak başlayan ve ilerleyen nöbetlerdir. Tonik-klonik nöbetlere göre daha nadir görülürler, genellikle bebeklik çağında ortaya çıkarlar.

. Tonik nöbet:

Ekstremitelerin ya da bütün gövdenin postür almasına yol açan, kas gruplarının belli bir süre boyunca sürekli devam eden kas kasılmaları sonucunda oluşan nöbetlerdir. İki taraflı ekstremitelerde sertleşmeye yol açan kasılma veya kollarda yukarı doğru zorlu gerilme hareketi yaratan, genellikle boyunda da sertlik ile birliktelik gösteren nöbetlerdir. Bu nöbetlerde tonik aktiviteyi klonik hareketler izlemez. Beden ekstansiyon veya fleksiyonda anormal bir postür alır, bazen ekstremitelerde titremeler eşlik edebilir.

. Myoklonik atonik nöbet:

Başlangıç yaşının 7 ay- 6 yaş aralığında olduğu, proksimal kas gruplarının daha çok etkilendiği ekstremitelerde veya gövdede ani kısa süreli sıçramaların ardından ekstremitelerde tonus kaybıyla düşme görülen nöbetlerdir. Sıklıkla Doose sendromunda, bazen de Lennox-Gastaut ve diğer sendromlarda görülebilirler.

. Atonik nöbet:

Ani kas tonusu azalması veya kaybının ortaya çıktığı, tonus kaybı bacaklardaysa hastanın birden kalça üstüne veya öne doğru diz ve yüzüstüne doğru düştüğü, kendine gelmenin saniyeler içinde olduğu nöbetlerdir. Oysa tonik veya tonik-klonik nöbetler itme etkisiyle hastaların geri düşmelerine neden olurlar.

. Epileptik spazm:

Epileptik spazmlar genellikle kümeler halinde meydana gelen boyun, gövde ve ekstremiteler kaslarının kısa süreli simetrik, nadiren asimmetrik kasılmalarını içeren nöbetlerdir. Gündüz ve gece gün boyu görülebilmekle beraber uykuda nadirdirler.

Motor olmayan başlangıç:

. Absans nöbet:

Absans nöbetleri sıklıkla 6-12 yaş arası çocuklarda görülmekle beraber erişkinlerde de görülebilir. Aniden başlayıp, aniden sonlanan bu nöbetler sırasında, hastanın devam etmekte olan aktiviteleri durur, kişi uyarıları algılayamaz ve çevresinden haberdar değildir, kısa süreli bilinç kaybı mevcuttur. Boş bakışlarla 1-30 saniye süreyle donmuş bir şekilde kaldıktan sonra hiçbir postiktal belirti olmaksızın kaldığı yerden aktivitesine devam eder (17). Absans nöbetler farkındalığın etkilendiği fokal nöbetlere göre genellikle daha kısa sürelidir. Fokal nöbetlerde görülen kompleks otomatizmlerin absans nöbetlerde görülme sıklığı daha nadirdir. Ancak klinik ayırım çok keskin değildir. Doğru sınıflamada EEG kaydının önemli yeri bulunmaktadır. EEG'de iki taraflı, senkron, simetrik, 3-4 Hz (>2.5 Hz) diken-dalga deşarjları görülür.

. Tipik absans epilepsi:

Genel olarak idiyopatik jeneralize epilepsilerde görülen nöbet tipidir. Sık tekrarlama ve hiperventilasyona duyarlılık özellikleri vardır (21).

. Atipik absans nöbet:

Hastaların üst ekstremitelerinde miyokloniler veya baş düşmelerinin de eşlik ettiği dalmalar, kısa süreli bilinç kaybı ve aktivitelerde duraklama ile tanımlanan nöbetlerdir. Atipik absans; yavaş nöbet başlangıcı veya sonlanımı görülmesi, EEG'de atipik, yavaş jeneralize diken-dalgaların varlığı ile karakterizedir.

Atipik absans nöbetlerde, tipik absans nöbetlerde görülene göre tonus değişiklikleri daha belirgindir, nöbet başlangıç ve sonlanışı tipik absans nöbetlerde olduğu kadar ani değildir. Atipik absans nöbetlerde EEG’de jeneralize, düzensiz 2-3,5 Hz diken dalgalar görülür.

. Myoklonik absans nöbet:

Ani başlayıp ani sonlanan duraklama ve bilinç kaybı ile birlikte bilateral ritmik myoklonik hareketlerin görüldüğü nöbetlerdir. Tam bilinç kaybı olabileceği gibi bilinç kaybı tam olmayabilir, sınırlı iletişim bozulması ve nöbetin ardından hastanın nöbet sırasında kendisine söylenen kelimeleri hatırlaması da mümkün olabilmektedir. Myokloniler çoğunlukla tonik kas kasılması ile beraberdir, yüzde çene ve ağız çevresinde, omuz, kollar ve bacaklarda görülebilir. Tonik kasılma kollarında yükselmeye neden olur. Apne ve idrar inkontinansı görülebilir. Çok sık tekrarlar. Hiperventilasyon ve uyanma ile tetiklenir (21).

. Göz kapağı myoklonili absans epilepsisi:

Göz kapamayla ortaya çıkan absans nöbetlerinin eşlik edebileceği göz kapağı myoklonileri, EEG’de jeneralize diken-multiple diken dalga paroksizmleri ve fotosensitivite ile karakterizedir. Nöbetler sıklıkla 6–8 yaş arasında ortaya çıkar. Göz kapama sonrası ortaya çıkan nöbetler 3–6 saniye sürer ve gün içinde sık tekrarlar. Fotik stimülasyon ile tetiklenir. Göz kapama fotik stimülasyona göre daha güçlü bir presipitan faktördür. Genellikle uykusuzluk, düzensiz tedavi, alkol gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıkan JTK nöbetlerin hastalık seyrinde ortaya çıkma riski yüksektir (22).

2.1.3.3. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler

“Başlangıcı bilinmeyen nöbet” teriminin kullanımı, nöbet paterni tanımlanan kategorilere uymayan veya sınıflandırılmak üzere yeterli bilgiye ulaşılamayan nöbetler için önerilmektedir. Motor (tonik-klonik ve diğer motor), motor olmayan başlangıç veya sınıflandırılmayan olarak üç alt başlıkta kategorize edilirler.

2.1.4. Antiepileptik ilaç tedavisi ve AEİ'lerin genel özellikleri

Epilepsi tanısı konulan bir kişide AEİ tedavisine başlanması planlandığında nöbet tipi, epilepsi sendromu, tanımlanan epilepsideki nöbetlerin beklenen doğal seyri ve tekrarlama riskinin belirlenebilmesi en önemli değişkenlerdir (23). Nöbet gelişimini ya da sıklığını mümkün olduğunca azaltmak, uzun süreli tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkilerden kaçınmak, hastanın normal gündelik yaşantısına ve iş uyumunu korumasına ya da yeniden düzenlemesine yardım etmek epilepsi tedavisinin ana hedeflerindedir (24). Yeni tanı almış nöbetleri olan bir hasta için ilk AEİ'nin seçimi büyük önem taşır. Seçilmesi planlanan ilacın hastanın nöbetlerini kontrol etmede ne kadar etkili olacağı ve olası yan etkileri açısından değerlendirme yapılmalı; hasta için en uygun AEİ tercih edilmeye çalışılmalıdır (25).

Antiepileptik ilaçlar, epilepsi tanısı kesinleştiğinde başlanmalıdır. AEİ başlama kararı verilirken, uzman doktor mümkünse epilepsi tanısı konulan hasta ve ailesine tedaviden beklenen olumlu ve olası olumsuz etkileri detaylı olarak anlatmalıdır. Risk-fayda oranı net bir şekilde hasta ve hasta yakınlarına bildirildikten sonra bile bazı hastaların AEİ kullanmayı kabul etmeyebilecekleri de bilinmelidir. İkinci epileptik nöbet sonrasında AEİ başlama eğilimi genel olarak kabul gören yaklaşımdır (26).

Son yarım yüzyıl içinde yirmiden fazla yeni AEİ geliştirilmiştir. Bununla birlikte en uygun AEİ'de olması gereken başlıca özellikler; absorpsiyonunun taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması, diğer ilaçlar, hormonlar ve eşdeğer endojen maddelerle anlamlı etkileşimlerinin olmaması, olabildiğince düşük ve saptanabilir yan etkiye sahip olması ve genel olarak belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun ispatlanmış olması şeklinde sıralanabilir (27).

Monoterapi, hem yeni tanı almış, hem de ilaca dirençli epilepsilerde AEİ tedavisinin tercih edilen şekli olarak tanımlanmış olmasına rağmen, epilepside tercih edilen ilaç tedavisi üzerinde sürekli tartışmalara yol açan monoterapi veya politerapiyi destekleyecek kanıtlar bulunmamaktadır (28). Monoterapi tercih edilirken, yeni nesil AEİ'lerin de geleneksel antiepileptikler kadar faydalı olabileceği unutulmamalıdır (23).

Yeni nesil AEİ'lerin daha iyi tolere edildiği, diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin ve kullanım sonrasında gelişebilecek yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir (23). Antiepileptik ilaçlar tercih edilirken nöbetin tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, doğurganlık çağında olup olmadığı, ek kronik hastalıkların varlığı dikkate alınmalıdır ve buna uygun tedavi seçilmelidir.

2.1.5. Antiepileptik ilaçlar

- Fenobarbital (PB)

Yaklaşık 100 yıldır kullanımda olan PB fokal, jeneralize konvulzif ve myoklonik nöbetlerde kullanılmaktadır. Gama amino bütrik asit (GABA) üzerinden klor kanallarının açık kalmasını sağlayarak etki gösterir. Ağızdan alındıktan sonra tama yakın emilimi sağlanır; ancak kişiler arasında emilim hızı değişiklik gösterebilir ve karaciğerden elimine olur (27). Tedaviye başlandıktan sonra ortalama 14-21 gün içinde etkin seviyeye ulaşır. Erişkinlerde başlangıç dozu 30-50 mg/gündür. En sık görülen yan etkileri arasında sedasyon, yorgunluk ve uykuya meyil sayılabilir. Kronik PB kullanımına bağlı değişik bağ dokusu hastalıkları görülebilmektedir. PB kullanımı aşamasında plazma homosistein seviyesinde artış ile birlikte folat ve vitamin B12 düşüklüğüne eşlik eden megaloblastik anemi ve makrositoz gelişmesi, özellikle PHT ile birlikte kullanımlarında daha dikkat çekici bulunmuştur (27).

Çocuklarda sıklıkla davranış bozukluklarına yol açtığı görülür. Bellek sorunlarının eşlik ettiği ve okul performansını tehlikeye sokan bilişsel işlev bozuklukları daima bildirilmiştir. Hepatotoksisite, kemik iliği bozukluğu, osteomalazi, Stevens-Johnson sendromu, ilaç hipersensitivite sendromu ilacın diğer ciddi yan etkileridir. Akut toksik etkileri doza bağımlıdır, bunlar ataksi, nistagmus, koordinasyon bozuklukları gibi daha sık görülen semptomlardır. PB ile nöbetleri kontrol altında olan hastaların tedavileri aniden kesilmemelidir, kesilmeye bağlı nöbet sıklığında artış görülme riski yüksektir.

- Fenitoin (PHT)

Fenitoin; 1940 yılından bu yana en yaygın kullanılan AEİ'lerden bir tanesidir ve voltaj bağımlı sodyum (Na) kanalları üzerinden etki gösterir. Karaciğerde

metabolize olan, oral ve intravenöz (İV) formu bulunan PHT, konvulzif status, fokal ve jeneralize epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. PHT erişkin idame dozu 200-400 mg olup uygun ilaç doz aralığı 10-20 µg/ml'dir (27). Genellikle serum ilaç konsantrasyonu 20 µg/ml'nin üzerine çıktığında doza bağımlı olarak SSS'de nistagmus, ataksi, çift görme gibi bulgular ortaya çıkabilir. PHT ciddi yan etkileri arasında aplastik anemi, hepatik yetmezlik, Stevens-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, psödolenfoma, retroperitoneal fibroz, serebellar atrofi, ilaç hipersensitivite sendromu sayılabilir (3).

Kronik PHT kullanımına bağlı kısmi folat eksikliği, serum IgA, IgG, IgE, IgM, fibrinojen değerlerinde ve sT3, sT4 düzeylerine yansımaksızın tiroksin düzeylerinde azalmalar gözlenmiştir (27). PHT kronik kullanımına bağlı olarak; vitamin D metabolizmasını hızlandırması ve aynı zamanda bağırsaklarda kalsiyum (Ca) emilini azaltması nedeniyle osteomalazi gelişebilir. Diğer yan etkileri arasında dişeti hipertrofisi, hirsutizm, döküntü, anoreksi, bulantı, makrositoz sayılabilir. İntravenöz uygulamaya bağlı kardiyotoksisite; hipotansiyon, bradikardi, Atriyoventriküler (A-V) blok nedeniyle ileti defektleri, ventriküler taşikardi, primer ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülebilir. İntravenöz infüzyon sonrasında deri grefti gerektiren deri ve yumuşak doku nekrozu, kompartman sendromu, gangren görülebilir. İnsülin salınımını inhibe etmesi nedeniyle hiperglisemiye neden olabilir.

- Karbamazepin (CBZ)

Yarım yüzyılı aşkındır epilepsi tedavisinde kullanılan CBZ, Na kanal blokajı yaparak etkisini gösterir ve karaciğerde metabolize olur. Fokal ve JTK nöbetler için kullanılan CBZ, absans ve myoklonik nöbetler için etkili değildir hatta bu tip nöbetlerin artışına neden olabilir (29). Oral yolla kullanılır, tok karnına alındığında emilimi hızlanır, kararlı durum konsantrasyonuna 4-8 saatte gelir, plazma yarılanma ömrü erişkinde 18-55 saattir.

Karbamazepin, hepatik mikrozomal enzim otoindüksiyonu yapar, buna bağlı olarak kendi metabolizmasını hızlandırır (27). Aynı mekanizma ile çalışan diğer AEİ'lerin metabolizmasını da hızlandırdığı bilinmektedir. Akut yan etkilerinden olanaklı olduğu ölçüde kaçınılabilmesi amacıyla erişkinde CBZ 100-200 mg/kg gün başlanır, kararlı durum konsantrasyonu ve nöbet sağaltımı sağlanana kadar düzenli

ilaç düzeyi kontrolleri ile CBZ dozu maksimum 400-1600 mg/gün aralığına kadar yükseltilir. CBZ'nin en sık görülen akut yan etkileri doza bağımlı olarak meydana gelen sersemlik, bulanık görme, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur (27). CBZ'e bağlı gelişen bazı cilt reaksiyonları ciddidir; eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik pustuloderma, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bunlardan en sık görülenleridir (30).

Karbamazepinin çeşitli yaş gruplarına göre mental durumu farklı etkilediği bilinmektedir, özellikle dozdan bağımsız olarak çocuklarda psikiyatrik bozukluklara ve nöbetlerde kötüleşmeye neden olabilir, yaşlı grupta ise uzun süre CBZ kullanımı sonrası mental ve motor yavaşlama ortaya çıkabilir. CBZ kullanımı sırasında görülen başlıca gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri arasında; bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve bazen kabızlık sayılabilir. Hematolojik reaksiyonlara yol açabildiği, özellikle aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz yapabildiği de bildirilmektedir. Uzun dönem kullanımı uygunsuz vazopressin salgılanmasına, buna bağlı su retansiyonuna ve dilüsyonel hiponatremiye yol açabilmektedir (30). CBZ'nin kullanımına bağlı 25-hidroksi vitamin D seviyesi düşer buna bağlı olarak ileriki dönemde osteomalazi ve osteoporozaya yatkınlık gelişebilir. CBZ kullanımına bağlı azalmış T4, T3 oranları nedeniyle dikkatli olunması gerekir, klinik şüphe duyulduğunda TSH değeri bakılmalıdır (31).

Karbamazepinin hipertansiyon, sol ventrikül yetersizliği, kardiovasküler kollaps gibi kalp damar bozuklukları, kardiyak aritmi, atriyo-ventriküler ileti bozukluklarına neden olabileceği, bu nedenle kardiyak problemleri olan hastalarda tercih edilmemesi önerilmektedir. CBZ, gebelik risk derecelendirmesinde D kategorisinde yer almaktadır ve intrauterin dönemde CBZ maruziyeti olan bebeklerde gelişme geriliği, kraniofasial defektler ve tırnak hipoplazisi gibi teratojenik yan etkiler bildirilmiştir.

- Okskarbazepin (OXC)

Karbamazepinin 10-keto analogu olan OXC oral yolla alınır, GİS'den tama yakın emilir ve karaciğerde tama yakın metabolize edilir. OXC'nin başlıca etki mekanizması Na kanallarını bloke etmesi ve CBZ'den farklı olarak çeşitli tipte kalsiyum kanallarını da etkilemesidir (32). OXC'nin sitokrom P-450 enzimleri ile

metabolizması çok azdır bu nedenle diğer ilaç etkileşimleri açısından tedavide avantaj sağlamaktadır. Maksimum serum konsantrasyonuna 4-6 saatte ulaşır ve plazma yarı ömrü 8-15 saat arasındadır. Fokal ve jeneralize epilepside kullanılan OXC, ikinci kuşak AEİ'ler arasında yer alır, absans ve myoklonik nöbetlerde kullanımı uygun değildir, hatta bu nöbet tiplerini arttırabilir (27). Erişkinde 600 mg günlük başlangıç dozu, basamaklı olarak 900-3000 mg/gün doz aralığına kadar çıkılabilir. OXC dozunun tama yakını böbreklerden atılır ve hiponatremiye neden olabilir. OXC, diüretik kullanan yaşlı hastalarda hiponatremi yan etkisi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. OXC kullanımına bağlı 25-hidroksi vitamin D seviyesi düşer, buna bağlı olarak takip eden yıllarda osteomalazi ve osteoporozaya yatkınlık artmaktadır.

Okskarbazepin kullanımı sırasında cilt döküntüsü, bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme görülebilir. OXC hematolojik açıdan CBZ'ye kıyasla daha güvenilir bir antiepileptik olmasına rağmen lökopeni ve pansitopeni de yapabileceği gösterilmiştir (32).

- Valproik Asit (VPA)

N-dipropil asetik asit yapısında kısa zincirli bir yağ asidi olan VPA'nın özellikle Na tuzu yaklaşık 40 yıldan beri yaygın olarak kullanılan bir antiepileptiktir (27). IV ve oral formu olan VPA etkisini beyinde GABA düzeyini arttırarak gösterir, bunun yanısıra voltaj bağımlı Na ve Ca kanalları üzerinde etkili olduğu da bilinmektedir. Ağızdan alındıktan sonra tama yakını hızla emilir ve 4-8 saat sonra tepe konsantrasyona ulaşır (27). Karaciğerde metabolize edilir, hızla absorbe olur, % 88-92 oranında proteine bağlanır ve erişkinlerde yarılanma ömrü yaklaşık olarak 7-17 saattir, tedaviye başlandıktan 4 gün sonra kararlı duruma ulaşır (29).

Valproik asit, potent ve ucuz bir antiepileptik oluşu, serum ilaç düzeyi ölçümlerinin yapılabilmesi nedenleriyle epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem jeneralize hem de fokal epilepsi nöbetlerinde sık kullanılan bir antiepileptiktir. Geniş etki spektrumu nedeniyle özellikle JTK, miyoklonik, juvenil miyoklonik, fotosensitif epilepsi ve absans nöbetlerin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (27). Yetişkin hastalarda günde 500-3000 mg/gün dozda

kullanımı uygun görülmektedir. VPA'nın GIS yan etkileri arasında mide bulantısı, anoreksi, dispepsi ve iştah artışı sayılabilir.

Valproik asitin diğer yan etkileri arasında hiperamonyemi, konfüzyon, stupor, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, pankreatit, saç dökülmesi, tremor, amenore, kilo artışı, konstipasyon, polikistik over sendromu, hiperinsülinizm, metabolik sendrom, Stevens–Johnson sendromu sayılabilir (3). VPA kullanımına bağlı 25-hidroksi vitamin D seviyesi düşer buna bağlı olarak ileride osteomalazi ve osteoporoza yatkınlık artabilir. VPA kullanımına bağlı azalmış T4, T3 oranları nedeniyle dikkatli olunması gerekir, klinik şüphe olduğunda TSH değeri bakılabilir (31). Gebelik döneminde VPA kullanımı ve politerapi kullanımı major malformasyon riskini arttırmaktadır, VPA'nın teratojenik etkisi doz bağımlıdır (33). Gebeliğin ilk trimesterinde VPA kullanan hastaların bebeklerinde nöral tüp defekti artmaktadır, bu yan etkiyi azaltmak amacıyla hamilelere folik asit tedavisi başlanmalıdır (27). Yaşlılarda kronik VPA kullanımına bağlı geri dönüşümlü yürüyüş bozukluğu ve parkinsonizm, demans ve beyin atrofisi görülebilen yan etkilerdendir (34). VPA epilepsi dışında migren tedavisinde kullanılır. Psikiyatrik hastalıklarda duyu durum düzenleyici olarak da kullanımı vardır.

- Benzodiazepinler (BZP)

Benzodiazepinler, esas olarak GABA-A reseptörüne etki ederek, GABA'nın inhibe edici etkilerini artırır sonucunda GABA aracılı klorür kanalı açıklığının iletkenliğini artırır (34, 35). BZP türevlerinin geniş bir etki alanına sahip oldukları bilinmektedir, bunlar arasında trankilizan, anksiyolitik, hipnotik, antikonvulzan ve hatta genel anestezi olarak kullanımları sayılabilir (27).

Benzodiazepinlerin terapötik etkisine zamanla tolerans gelişebilir, ancak bu durum klobazamda (CLB) daha düşük oranda görülmektedir (34). Benzodiazepinlerle tedavinin başlangıcında en sık karşılaşılan yan etkiler; sedasyon, uyuşukluk ve uykuya eğilim gibi belirtilerdir (36). BZP tedavisini kısıtlayan başlıca problemler; kronik kullanımlarında doza ve kullanım süresine bağlı, kişiye göre değişen süre ve şiddette fiziksel bağımlılık oluşturmaları ve kesilmeleri halinde yoksunluk sendromuna yol açmalarıdır (36).

Klonazepam (CLZ) ve CLB özellikle jeneralize ve fokal nöbetlerin önlenmesinde kombine tedavide ikinci veya üçüncü ilaç olarak eklenebilir (27). CLZ'nin başlıca yan etkileri arasında; yorgunluk, uyuşukluk, baş dönmesi, sersemlik, ataksi, sinirlilik, saldırganlık, hipersalivasyon, kilo artışı, kas güçsüzlüğü ve psikoz sayılabilir (29). CLB kullanımına bağlı yorgunluk, huzursuzluk ve depresyon başlıca yan etkilerdir, ara sıra davranış ve duygu durum bozuklukları da görülebilir. Öğrenme güçlüğü olan insanlarda CLB kullanımından kaçınılmalıdır (29). CLB'nin diğer AEİ'lerle birlikte kullanımına bağlı Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları da bildirilmiştir (27).

- Gabapentin (GBP)

Gabapentinin voltaj kapılı Ca kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanıp, Ca ve ilişkili nörotransmitter salınımını azalttığı düşünülmektedir (34). Antiepileptik gücü nispeten zayıf olan GBP bazen fokal epilepsilerin ikinci basamak tedavisinde ek antiepileptik olarak kullanılabilir, diğer nöbet tiplerinde etkisi gösterilememiştir (29). Oral olarak alınır, böbreklerden elimine olur ve idrar yoluyla atılır. Ortalama yarılanma ömrü 5-7 saattir, önerilen GBP başlangıç dozu 300-400 mg /gündür ve her gün 300-400 mg/gün arttırılarak günde 3 bölünmüş dozda uygulanmak üzere 4800 mg/güne kadar doz artışı planlanabilir (34).

Gabapentin'in sık görülen yan etkileri arasında; uyku hali, baş dönmesi, ataksi, yorgunluk, kilo alımı, miyoklonus sayılabilir. Yaşlılarda bilişsel yavaşlamaya ve çocuklarda duygusal değişkenliğe neden olabilir, periferik ödemin ilerleyen yaşla birlikte görülme riski artar (34). Absans ve myoklonik nöbet sıklığında artışa yol açtığı için bu nöbet tiplerinde kullanımı uygun değildir (27). Ayrıca migren, trigeminal nevralji, huzursuz bacak sendromu, bipolar bozukluk ve polinöropatilerde de kullanıldığı bilinmektedir.

- Lamotrijin (LTG)

Oral yolla alınan LTG etkisini; voltaj bağımlı Na kanallarının inaktivasyon süresini uzatarak ve tekrarlayan nöronal ateşlemeleri sınırlayıp, aksiyon potansiyellerinin çevreye dağılımını engelleyerek göstermektedir (27). Karaciğerden metabolize olur ve ortalama yarılanma ömrü 24 saattir. Geniş spektrumlu bir AEİ

olup; primer ve sekonder jeneralize nöbetler, fokal nöbetler ve çocukluk çağının Lennox-Gastaut sendromunda görülen atonik ve absans nöbetlerde etkindir (37).

Lamotrijin'in yan etkisi olan döküntü oluşumunu önlemek için başlangıçta çok yavaş titre edilmesi gerekmektedir. Monoterapiye 2 hafta boyunca 25 mg/gün, ardından 2 hafta boyunca 50 mg/gün, daha sonra 100 mg/gün dozunda başlanmalıdır ve doz daha sonra ihtiyaç duyulduğunda, her 2 haftada bir 100 mg arttırılarak maksimum doz 400 mg/güne kadar arttırılabilmektedir (34). En sık görülen yan etkileri arasında baş dönmesi, tremor, ataksi, görme bozukluğu, çift görme, bulantı, kusma, ajitasyon ve deri döküntüleri sayılabilir. LTG'nin ateş, döküntü, lenfadenopati ve multiorgan yetmezliği ile seyreden antikonvülzan hipersensitivite sendromuna da yol açabileceği bilinmektedir (23). LTG'nin ciddi yan etkileri arasında Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut hepatik yetmezlik ve multiorgan yetmezliği sayılabilir (3).

Lamotrijin; oral kontraseptiflerin serum seviyesini zayıf düzeyde etkiler ancak hastalara kontrasepsiyon açısından güvence verilemez. Aynı zamanda oral kontraseptifler de LTG metabolizmasını önemli derecede arttırmakta ve serum LTG düzeyini % 25-70 oranında düşürmektedirler, bu nedenle LTG'nin ve oral kontraseptif kullanan epilepsi hastaları yakından takip edilmelidir (33). Gebe hastalarda kullanılabilen kısıtlı AEİ'lerden biri olan LTG'nin; tüm araştırmalarda desteklenmemiş olmakla beraber; 200 mg/gün üzerindeki dozlarda teratojenik etkisinin arttığı saptanmıştır (23). VPA kompetitif biçimde LTG glukuronidasyonunu inhibe eder ve LTG metabolizması üzerine ciddi inhibitör etki gösterir. Bunun sonucunda LTG'nin serum konsantrasyon düzeyi artar. VPA'nın LTG ile birlikte kullanımlarında standart LTG dozları yarı yarıya az olmalıdır, özellikle politerapide VPA'nın yanına LTG eklenmesi planlandığında 12,5 mg/gün dozda başlanması ve yavaş titrasyona azami dikkat gösterilmesi büyük önem taşımaktadır (23). Yaşlı hastalarda akut hepatik yetmezlik ve uyku bozukluğu yan etkileri nedeniyle LTG kullanımından kaçınılmalıdır. Bipolar bozukluğu olan hastalarda, LTG monoterapisinden sonra serebellum hacminin azaldığı da saptanmıştır (38). LTG auralı migrende, Rett sendromunda ve bipolar bozuklukta da kullanılmaktadır.

- Topiramate (TPM)

Yeni nesil AEİ'lerden olan TPM'nin etkisini; voltaj kapılı Na kanallarını bloke ederek, GABA etkinliğini arttırarak, glutamat reseptörlerinden AMPA/kainate subtipini antagonize ederek ve karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek göstermekte olduğuna dair veriler mevcuttur (27). TPM, fokal ve JTK nöbetlere karşı etkili, geniş spektrumlu bir AEİ'dir. Aynı zamanda Lennox- Gastaut sendromu ve Dravet sendromunda da kullanıldığı bilinmektedir. TPM'nin %60-70'i böbreklerden değişmeden atılmakta ve kalanı karaciğerde metabolize olmaktadır.

Topiramatin bilişsel alandaki olumsuz etkilerini en düşük düzeyde tutabilmek üzere, tedaviye 25-50 mg/gün ile başlanması ve kademeli olarak dozun her hafta 25 mg ile 50 mg arasında titre edilmesi, iki bölünmüş dozda maksimum 400 mg/güne kadar yükseltilmesinin planlanması önerilmektedir (34). TPM'nin doza bağlı başlıca yan etkileri arasında bilişsel yavaşlama, dikkat ve hafızada azalma, yürütücü işlev bozukluğu ve kelimeleri bulmada zorlanma sayılabilir (27).

Topiramatin iştah azalması, böbrek taşı, dar açılı glokom, bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, parestezi, terlemede azalma, psikoz, çift görme, ataksi, baş dönmesi, depresyon gibi yan etkileri de görülebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada TPM'nin hipotansiyon, tromboflebit, Crohn hastalığı, Henoch-Schonlein purpura, Stevens-Johnson sendromu, akciğer kollapsı, karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği yapabileceği de bildirilmiştir (39).

- Levetiracetam (LEV)

Geniş etkili yeni nesil bir antiepileptik olan LEV, fokal ve jeneralize epilepsilerde kullanılabilir. Oral ve IV yolla alınabilen LEV ana etki mekanizmasını, sinaptik vezikül proteini 2A(SV2A)'ya bağlanarak gösterir. Böbreklerde % 60-75 oranında atılan LEV'in plazma yarılanma ömrü erişkinlerde 6-8 saattir ve kararlı durum konsantrasyonuna günde üç kez kullanıldığında iki gün içinde ulaşmaktadır (27). Erişkinde başlangıç dozu 500 mg/gün ile iki bölünmüş dozda veya yatmadan önce bir kez şeklindedir ve gerekli durumlarda haftalık 250-500 mg/gün dozunda artış yapılarak günde ikiye bölünmüş dozda uygulanmak üzere maksimum 1500-3000 mg/güne kadar arttırılabilmektedir (40).

Levetiresetam'a bağlı santral sinir sistemi yan etkileri, SV2A sinaptik vezikül proteinleri üzerindeki aşırı etkilenme veya voltaj duyarlı çeşitli iyon kanallarındaki etkilenmeye bağlı olabilir (35). LEV yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı, nazofarenjit, sersemlik, yorgunluk, lökopeni, somnolans, asteni, ataksi, davranış değişiklikleri sayılabilir. Böbrek yetmezliği, saldırganlık ve depresif şikayetleri olan hastalarda LEV kullanımından kaçınılmalıdır. Günümüzde teratojenik etkisi en az olan antiepileptiklerden olarak kabul görmektedir ve gebelikte kullanımı yaygınlaşmıştır. Yaşlı hastalarda daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir.

- Zonisamid (ZNS)

Sadece oral yolla kullanılan ZNS, T-tipi Ca kanallarını, Na kanallarını ve potasyum tarafından uyarılmış glutamat cevabını bloke ederek, glutamat aracılı sinaptik uyarımını azaltarak ve karbonik anhidraz aktivitesinin inhibisyonunu yaparak etkisini gösterir (41-45). ZNS'nin % 70 oranındaki kısmı karaciğerde metabolize olur ve kalan kısmı idrarla değişmeden atılır. Ağızdan alındıktan sonra 2-5 saat içinde plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır ve 50-70 saat gibi eliminasyon yarı ömrü ile tedavi açısından avantaj sağlar (35).

Dirençli fokal nöbetler ve jeneralize nöbetler için ek tedavi amacıyla kullanılan ZNS dirençli epilepside geniş bir tedavi spektrumuna sahiptir. Erişkinde başlangıç dozu, 2 hafta boyunca yatmadan önce 100 mg, daha sonra yatmadan önce 200 mg'dır, ihtiyaç duyulduğunda doz her 2 haftada bir 100 mg arttırılabilir ve yatmadan önce bir kez 600 mg/gün veya 2 bölünmüş doz halinde alınabilir (34).

Başlıca yan etkileri arasında uyuşukluk, ataksi, iştah azalması ve sindirim sistemi yakınmaları ve mental aktivitede yavaşlama sayılabilir (35). Diğer yan etkileri; aplastik anemi, böbrek taşı, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, parestezi, konuşma bozukluğu, terlemede azalma (özellikle çocuklarda), kilo kaybıdır. Nadir görülen yan etkileri arasında depresyon ve psikoz sayılabilir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi tablolar da görülebilir (34). Yakın zamanda yapılan çalışmalarla miyoklonik distoni, esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı tedavisinde de kullanılabilirliği değerlendirilmektedir.

- Pregabalin (PGB)

Fokal başlangıçlı nöbetlerde dar spektrumlu bir antiepileptik olan PGB, ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Jeneralize myoklonik ve absans nöbetleri şiddetlendirdiği için bu nöbet tiplerinde kullanılması sakıncalı olan PGB aynı zamanda esansiyel tremor, postherpetik nevralji, fibromiyalji ve nöropatik ağrıda kullanılmaktadır (27). PGB'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, etki mekanizmasını voltaj kapılı P, Q ve N-tipi Ca kanallarında alfa-2-delta alt ünitelerine bağlanarak gösterdiği düşünülmektedir (35). Oral yolla alınan PGB'nin biyoyararlanımı % 90'ın üstündedir. İdrar yoluyla atılan PGB'nin yarı ömrü yaklaşık 6,3 saattir (46). Başlangıç dozu erişkinde günde bir ya da iki kez 75 mg/gündür ve daha sonra doz, nöbet kontrolü sağlanan dek, yan etkilerin ortaya çıkması açısından uygun takiple günde 2 kez 300 mg'lık maksimum bir doza ulaşana kadar her hafta 75-150 mg arttırılabilir (27).

Yan etkileri arasında karaciğer enzimlerinde geçici hafif yükselme, uyuklama, yorgunluk hali, baş dönmesi, bulanık görme, kilo artışı, ataksi, tremor, konsantrasyon güçlüğü, periferik ödem ve hipersensitivite sayılabilir (27, 34, 47). Böbrek yoluyla atılan PGB böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması planlanıyorsa kreatinin klirensi hesaplanarak uygun dozlarda kullanılmalıdır. Bağımlılık yaptığı ve ilaç kötüye kullanımını belirtir olgu sunumları da olduğu akılda tutulmalıdır.

- Lakozamid (LCM)

Lakosamid etkisini voltaj-kapılı Na kanallarının yavaş inaktivasyonunu sağlayarak göstermektedir (48). LCM karaciğerde aktif olmayan metabolitlere dönüştürülür, sonrasında idrarda değişmeden yaklaşık % 40'ı elimine edilerek atılır ve yarı ömrü yaklaşık 13 saattir (35). LCM fokal ve fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetleri olan hastalarda monoterapi veya ek ilaç olarak kullanılabilir (49).

Tedaviye ilk hafta 100 mg/gün (yatmadan önce veya 2 bölünmüş dozda) başlanmalı, sonraki günlerde 2x100 mg/gün dozunda devam edilmelidir. Daha sonra nöbetler kontrol edilene, yan etkiler ortaya çıkana veya 600 mg/gün doza ulaşılana kadar 1-2 hafta arayla 100 mg artış ile uygun şekilde titre edilebilmektedir (27).

Başlıca yan etkileri arasında sersemlik hissi, bulantı, diplopi, bulanık görme, kusma, başağrısı, tremor, somnolans, intihar düşünceleri, doza bağımlı PR aralığında uzama, AV bloklar ve GİS yan etkileri sayılabilir (34, 47).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya; 01.01.2016 - 30.04.2019 tarihleri arasındaki dönemde nöroloji polikliniğinde düzenli takibi olan ve en az 6 aydır AEİ tedavisi almakta olan 18 yaş üzerindeki epilepsi hastaları dâhil edildi.

3.2. Yöntem

Hastaların arşiv kayıtları retrospektif olarak incelendi; hastanın yaşı, cinsiyeti, ek hastalığı olup olmadığı, kullanmış olduğu AEİ etkin maddesi, süresi, dozu ve serum ilaç düzeyi, epilepsi tipi ve süresi, hangi merkezde tanı aldığı, ilaç değişimi varsa nedeni, TFT sonuçları ve hematolojik parametreleri tarandı, tüm sonuçlar veri tabanına kaydedildi. Hastaların AEİ tedavisi öncesi bakılan TFT ve hematolojik parametreleri, tedavi sonrasındaki ilk 6 ay ile 1 yıl aralığında (erken dönem) ve 1 yıldan sonra görülmüş olan son parametre (geç dönem) değerleri karşılaştırıldı.

Hastaların monoterapide en sık kullanmış oldukları VPA, LEV ve CBZ'nin ilk 6 ay ile 1 yıl aralığında (erken dönem) ve 1 yıldan sonra görülmüş olan son (geç dönem) ortalama serum düzeyleri incelendi ve TFT, hematolojik parametreler üzerine etkileri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem değerleri karşılaştırıldı.

3.3. Analiz ve İstatistik

Araştırma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra kategorik değişkenlerde oranların karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı, gerekli görüldüğünde Fisher testi için hesaplanan p değeri alındı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız 2 grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den çok grupta ortalamaların karşılaştırılması için yine non-parametrik testlerden Kruskal Wallis Varyans analizi

kullanıldı. Bağımlı iki grup ortalaması için Wilcoxon testi uygulandı. Tek grup için tekrarlı ölçümlerin ortalamalarının zaman eğilimlerinin karşılaştırılması için Friedman analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve bağıntı düzeyinin belirlenebilmesi için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri alındı.

Uzmanlık tezi olarak planlanan araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Aralık 2018'de onay almıştır (Etik kurul protokol no: 2018-250-19/12, Ek-1).



4. BULGULAR

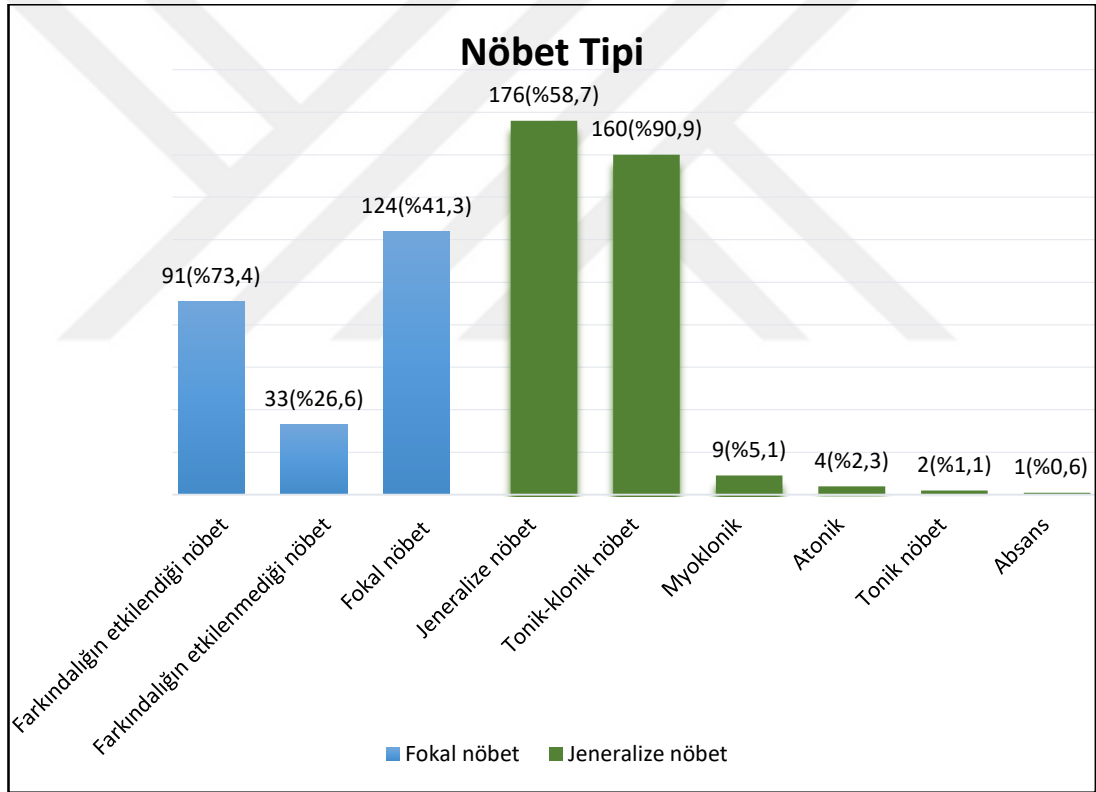
Çalışmaya ortalama yaşı $43,26 \pm 17,42$ (18-87) olan 300 epilepsi hastası dâhil edildi (175/125), K/E). Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde 190 hastanın (%63,3) epilepsi dışında ek hastalık olmadığı görüldü. Ek hastalıkların hangileri olduğu Tablo 1’de verilmiştir. Hastalar epilepsi tanısından itibaren geçen süre açısından değerlendirildiğinde; bir yıl ve daha az süredir tanısı olan 11 hasta (%3,7), bir yıldan daha fazla ancak iki yıldan daha kısa süredir epilepsi tanısı olan 28 hasta (%9,3), 2-5 yıl süredir epilepsi tanısı olan 50 hasta (%16,7) ve 5 yıldan daha uzun süredir epilepsi tanısı ile takip edilen 211 hasta (%70,3) vardı. 210 hasta (%70) başka bir sağlık merkezinde epilepsi tanısı aldıktan sonra, hastanemiz epilepsi polikliniğinde takibe alınmışken, 90 (%30) hastanın tanısı bizim birimimizde almış olduğu görüldü. Hastalar kullanılan antiepileptik tedavi açısından incelendiğinde 210 hasta monoterapi alıyorken (%70), 90 hasta birden çok antiepileptik kullanıyordu (%30). Politerapi alan hastaların 18’i ikiden çok AEİ alıyordu (18/300, %6).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların komorbidite özellikleri



Araştırmaya dâhil edilen epilepsi hastaları, 2017 İLAE Epilepsi Sınıflaması'na göre değerlendirildi. 124 hastada fokal nöbet varken (%41,3), 176 hastada jeneralize nöbetler (%58,7) mevcuttu. İLAE Nöbet Tipleri Sınıflandırması'nın geniş versiyonuna göre fokal nöbetler değerlendirildiğinde 91 hastada farkındalığı etkilenmiş fokal nöbet (%73,4), 33 hasta (%26,6) farkındalığı etkilenmemiş fokal nöbeti. 176 Jeneralize epilepsi tanılı hastaların 160'ı tonik-klonik (%90,9), 2'si tonik (%1,1), 9'u myoklonik (%5,1), 4'ü atonik (%2,3), 1'i absans (%0,6) nöbeti (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların epileptik nöbet tiplerinin İLAE 2017 'ye göre sınıflandırılması



Kullanılan antiepileptik tedaviler açısından hastalar incelendiğinde; 300 hastanın 150'sinde (%50) AEİ değişimine gidilmediği, 150'sinde (%50) herhangi bir nedenle antiepileptik tedavisinde değişiklik yapıldığı görüldü. İlaç değişimi yapılma nedenleri incelendiğinde; 107 hastada nöbet kontrolü sağlanamadığı için (%71,3), 22 hastada ilaç yan etkisi olduğu için (%14,9), 7 hastada gebelik (%4,6), 4 hastada KCFT'de bozulma (%2,6), 1 hastada hem nöbet kontrolü sağlanamadığı hem de

KCFT’de bozulma olduğu için (%0,6) ve 9 hastada ise nöbet sıklığında azalma olması (tedavinin sadeleştirilmesi amacıyla) nedeniyle (%6) antiepileptik tedavide değişiklik yapıldığı görüldü.

Çalışmamızda 102 hasta VPA, 149 hasta LEV, 78 hasta CBZ, 16 hasta OXC, 23 hasta LTG, 17 hasta PHT, 12 hasta LCM, 8 hasta ZNS ve 12 hasta TPM kullanıyordu. Hastaların kullandığı AEİ dozları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; ortalama VPA dozu $1048,52 \pm 352,60$ mg (500-3000), LEV dozu $1468,12 \pm 705,34$ mg (500-3000), CBZ dozu $685,89 \pm 276$ mg (300-1200), OXC dozu $900 \pm 424,26$ mg (300-1200), LTG dozu $180,43 \pm 84,93$ mg (100-400), PHT dozu $282,35 \pm 39,29$ mg (200-300), LCM dozu $258,33 \pm 79,29$ mg (200-400), ZNS dozu $250 \pm 119,52$ mg (100-400) ve TPM dozu $229 \pm 160,196$ mg (100-600) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçların oranı, kullanım süresi ve ortalama ilaç dozu

Kullanılan antiepileptik ilaç	N (%)	İlaç kullanım süresi (ay \pm SD)	Ortalama ilaç dozu(mg \pm SD)
Valproik asit	102 (%34)	146 \pm 117	1048,52 \pm 352,60
Levetiresetam	149 (%50)	64,61 \pm 42,92	1468,12 \pm 705,34
Karbamazepin	78 (%26)	141,60 \pm 122	685,89 \pm 276
Okskarbazepin	16 (%5,3)	103,87 \pm 81,01	900 \pm 424,26
Lamotrijin	23 (%7,7)	91,43 \pm 80	180,43 \pm 84,93
Fenitoin	17 (%5,7)	70 \pm 80,80	282,35 \pm 39,29
Lakozamid	12 (%4)	23,66 \pm 11,49	258,33 \pm 79,29
Zonisamid	8 (%2,7)	43,62 \pm 26,57	250 \pm 119,52
Topiramet	12 (%4)	84,33 \pm 66,86	229 \pm 160,196

Çalışmamızda 102 hasta VPA kullanıyordu. VPA kullanan grupta tedavinin ilk 6 ay ile bir yılı arasında bakılan ortalama serum VPA düzeyi (erken dönem) ve ilk yıldan sonra bakılmış olan son ortalama serum VPA düzeyi (geç dönem) hesaplandı. Erken dönemde ortalama serum VPA düzeyi; $67 \pm 19,44$ (18-100) iken geç dönemde $62,54 \pm 22,25$ (4-101) idi. Erken dönemde 82 hastada (%85,4) serum VPA düzeyi normal sınırlarda iken, 14 hastada 50’nin altında (%14,6) saptandı. Geç dönemde; 69 hastada normal düzeyde (%75), 22 hastada düşük düzeyde (%23,9) ve 1 hastada normalin üzerinde saptandı (%1,1).

Levetiresetam kullanan hastaların erken ve geç dönemde serum LEV düzeyleri incelendiğinde; erken dönemde ortalama $15,09 \pm 9,98$ (0,1-37,89), geç dönemde $14,78 \pm 11,28$ (0,1-43,73) idi. Erken dönemde 27 hastanın serum LEV düzeyi normal sınırlarda iken (%84,4), 2 hastanınki düşük (%6,3), 3 hastanınki ise yüksek düzeyde saptandı (%9,4). Geç dönemde ise 28 hastada normal (%73,7), 6 hastada düşük (%15,8) ve 4 hastada yüksek düzeyde saptandı (%10,5).

Çalışmaya alınan hastalardan CBZ kullananların ortalama serum CBZ düzeyleri erken dönemde $6,91 \pm 2,13$ (2-12), geç dönemde $7,01 \pm 2,69$ (0,5-13) idi. Erken dönemde 71 hastanın serum CBZ düzeyi normal sınırlarda (94,7), 4 hastanınki düşük düzeyde saptandı (%5,3). Geç dönemde ise 55 hastanın serum CBZ düzeyi normal (%87,3), 7 hastanınki düşük (%11,1) ve 1 hastanınki yüksek düzeyde saptandı (%1,6).

Fenitoin kullanan hastaların arasında ise erken dönemde ortalama serum PHT düzeyi $8,45 \pm 7,31$ (0,6-24) iken geç dönemde $10,32 \pm 8,19$ (0,6-23) idi. Erken dönemde 5 hastanın serum PHT düzeyi normal (%35,7), 9 hastanınki düşük düzeyde (%64,3) saptandı. Geç dönemde ise 5 hastanın serum PHT düzeyi normal (%45,5), 6 hastanınki düşük düzeyde (%54,5) saptandı.

Araştırmaya alınan tüm hastaların AEİ tedavisi öncesi ve kontrollerindeki tiroid hormon paneline ait sonuçlar değerlendirildi (Tablo 4). Tedavi öncesi 254 hastada TSH düzeyi çalışılmış olduğu görüldü. 107 hastanın sT3 düzeyi, 145 hastanın sT4 düzeyi çalışılmıştı. 248 hastanın TSH düzeyi tedavi öncesinde normal (%97,6), 4 hastanınki yüksek (%1,6), 2 hastanınki düşüktü (%0,8). Tedavi öncesi sT3 düzeyi; 104 hastada normal aralıkta iken (%97,2), 3 hastada yüksek düzeyde saptandı (%2,8). sT4 düzeyi ise; 141 hastada normal (%97,2) iken, 4 hastanın sT4 düzeyi normalden düşük saptandı (%2,8).

Tedavi öncesinde TSH düzeyi mevcut olan 254 hastadan, TSH düzeyi normal olmayan 6 hasta ve AEİ tedavisi öncesinde levotiroksin tedavisi almakta olduğu görülen 2 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarına ait değerlendirmenin yapıldığı hastaların sayısı 246 olarak kaydedildi. (n=246)

Hastaların zaman içinde tekrarlayan ölçümlerle TSH düzeyinde değişiklik olup olmadığı dağılım normal olmadığı için Friedman testi ile incelendi. Geç döneme ait TSH değeri ile tedavi öncesi TSH değeri karşılaştırıldığında, geç dönem TSH'da

tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görüldü ($p=0,006$). Serum sT3 ve sT4 düzeylerinde de, tedavinin etkisiyle zamanla değişim olup olmadığı değerlendirildiğinde; sT3 değerinin tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,874$), geç döneme ait sT4 değerinde tedavi öncesi sT4 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme saptandı ($p=0,0005$). Geç dönem ile erken dönem arasında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,0001$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların ortalama serum tiroid hormon değerleri

Tiroid hormon profili	Tedavi öncesi değerlendirme Ort \pm SD	Erken dönem değerlendirme Ort \pm SD	Geç dönem değerlendirme Ort \pm SD	p değeri
sT3 değeri	3,29 \pm 0,61	3,11 \pm 0,49	3,05 \pm 0,46	0,874
sT4 değeri	0,90 \pm 0,23	0,89 \pm 0,22	1,08 \pm 0,24	<0,0001* 0,0005**
TSH değeri	1,97 \pm 1,19	2,04 \pm 1,28	2,18 \pm 1,41	0,006**

*Geç dönem ile erken dönem arasındaki fark

** Geç dönem ile tedavi öncesi arasındaki fark

Çalışmamızda tedavi öncesi değerlendirmede TFT'lerinde bozukluk olan 8 hasta çıkarıldıktan sonra monoterapi ve politerapi alan hastalar ($n=292$) değerlendirildi. 205 hasta (205/292) monoterapi ile tedavi altındaydı (%70,2). Çalışmaya alınan epilepsi hastalarının arasında monoterapi grubunda en sık kullanılan antiepileptikler olan VPA, LEV ve CBZ kullanan hastaların TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem değerleri açısından ayrıca değerlendirildi. Bu 3 antiepileptik tedaviyi kullanan epilepsi hastalarının erken dönem ve geç dönem değerlendirmelerinin yapıldığı vizitlerde TSH düzeyleri çalışılan 159 hasta vardı. Bu hastalardan 48'i VPA (%30,2), 73'ü LEV (%45,9), 38'i (%23,9) CBZ kullanıyordu. VPA, LEV ve CBZ'nin tedavi öncesi, erken dönem ve geç döneme ait ölçümleri karşılaştırıldığında tüm gruplardaki TSH değeri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama TSH değeri

İlaç	Tedavi öncesi TSH değeri (Ort ± SD)	Erken dönem TSH değeri (Ort ± SD)	Geç dönem TSH değeri (Ort ± SD)	p değeri
VPA	2,30 ± 1,45	2,40 ± 1,58	2,14 ± 1,09	0,833
LEV	2,02 ± 1,24	1,95 ± 1,16	2,29 ± 1,85	0,596
CBZ	1,83± 0,88	2,05± 1,10	2,39 ± 1,19	0,057

Monoterapide VPA, LEV ve CBZ kullanan hastaların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında sT3 değerleri arasında tüm gruplarda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama sT3 değeri

İlaç	Tedavi öncesi sT3 değeri (Ort ± SD)	Erken dönem sT3 değeri (Ort ± SD)	Geç dönem sT3 değeri (Ort ± SD)	p değeri
VPA	3,17±0,68	3,20±0,58	3,03±0,44	0,717
LEV	3,29±1,24	3,17±0,45	3,08±1,85	0,316
CBZ	3,38±0,50	3,00±0,58	3,10±0,41	0,06

VPA, LEV ve CBZ' nin ortalama sT4 değeri tedavi öncesi, erken dönem ve geç döneme ait ölçümleri ayrıca karşılaştırıldı. Geç dönem sT4'te erken dönem sT4'e göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Tedavi öncesi sT4 değerine göre geç dönem sT4 değerinde de istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya alınan hastalar arasında VPA, LEV ve CBZ kullananların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama sT4 değeri

İlaç	Tedavi öncesi sT4 değeri (Ort ± SD)	Erken dönem sT4 değeri (Ort ± SD)	Geç dönem sT4 değeri (Ort ± SD)	p değeri
VPA	0,98±0,24	0,89±0,13	1,17±0,16	0,028* 0,025**
LEV	0,91±0,25	0,90±0,22	1,14±0,20	0,004* <0,0001**
CBZ	0,91±0,25	0,85±0,15	1,08±0,29	0,028* 0,005**

* Tedavi erken dönem ile geç dönem arasındaki fark

** Tedavi öncesi ile geç dönem arasındaki fark

Hastaların tedavi öncesi lökosit değerleri ile geç dönem lökosit değerleri karşılaştırıldığında; geç dönem ortalama lökosit değerinde, tedavi öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,025$). Ayrıca erken dönem lökosit değerleri ile geç dönem lökosit değerleri karşılaştırıldığında geç dönem ortalama lökosit değerinde erken dönem değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,002$).

Hastaların tedavi öncesi ortalama trombosit değeri ile geç dönem trombosit değeri karşılaştırıldığında geç dönem ortalama trombosit değerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastalar arasında; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama lökosit ve trombosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon

	Tedavi öncesi değerlendirme (Ort ± SD)	Erken dönem değerlendirme (Ort ± SD)	Geç dönem değerlendirme (Ort ± SD)	p değeri
Lökosit değeri	7.527±2455	7.562±2372	7.127±1949	0,025* 0,002**
Trombosit değeri	253.835±67759	247.549±67384	240.369±70975	0,001*

* Tedavi öncesi ile geç dönem arasındaki fark

** Erken dönem ile geç dönem arasındaki fark

Monoterapide en çok tercih edilmiş olan AEİ'ler; VPA, LEV ve CBZ olarak saptandı ve bu tedavileri kullanan hastaların lökosit ve trombosit değerleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri ayrıca değerlendirildi. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9, 10).

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastalarca kullanılan antiepileptiklere göre; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama lökosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon

	Tedavi öncesi değerlendirme (Ort ± SD)	Erken dönem değerlendirme (Ort ± SD)	Geç dönem değerlendirme (Ort ± SD)	p değeri
VPA	7.220,45±1798	7.761,36±2024	7.409,09±1635	0,182
LEV	7.566,66±1994,55	7.519,69±2378	7.416,66±2286	0,654
CBZ	6.905,55±2081	7.011,11±2151	6.338,1544	0,112

Tablo 10: Çalışmaya alınan hastalarca kullanılan antiepileptiklere göre; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama trombosit değerleri, ort: ortalama, SD; standart deviasyon

	Tedavi öncesi değerlendirme (Ort ± SD)	Erken dönem değerlendirme (Ort ± SD)	Geç dönem değerlendirme (Ort ± SD)	p değeri
VPA	239.931,81±57.270	234.454,54±68.403	233.931,81±52.976	0,182
LEV	267.636,36±57.595	255.439,39±64.770	252.166,66±71.202	0,252
CBZ	260.194,44±59.932	250.250±62.450	244.472,22±77.885	0,653

5. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların hematolojik, endokrinolojik, SSS, GİS, genitoüriner sistem ve kemik-bağ doku üzerine olan olumsuz etkileri, çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. AEİ'lerin yaygın olarak kullanımı ile birlikte, nöbetleri kontrol altına alınmış bireylerin, tedaviyi sürdürmelerine rağmen, düzenli kontrole gelmemeleri ya da kontrole geldiklerinde ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirmenin zaman zaman göz ardı edilebilmesi nedeniyle, ilaç yan etkilerinin tespiti ve tedavisi aksayabilmektedir. Oysa gerek hematolojik, karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine, gerek hormon profili üzerine olası etkileri bilinen antiepileptiklerin güvenli kullanımı açısından hastaların takibi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; AEİ kullanan epilepsi hastalarında, kullanmakta oldukları AEİ tedavisinin hematolojik testler ve tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar kullanmakta oldukları antiepileptik tedavi açısından incelendiklerinde, hastaların %70'inin monoterapi ile izlemde olduğu görülmüştür. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun monoterapi ile kontrol altında olması, epilepsi tedavi protokolünde hedeflenen bir durumdur ve uygun tedavi ile hastalarımızın büyük kısmının nöbet kontrollerinin sağlanmış olduğunu düşündürmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki; yeni tanı epilepsi olgularında monoterapiyle yaklaşık % 50 oranında remisyon sağlanabilmekte ve alterne monoterapi veya politerapiye geçildiğinde de yaklaşık olguların % 30'unda nöbetsizliğe ulaşılmaktadır (51). Çok sayıda ve etkili antiepileptik tedavi seçeneğinin olmasına rağmen, epilepsi hastalarının yaklaşık %30'unun tedaviye dirençli olgulardan oluştuğu bilinmektedir (52). Bu hastaların izleminde politerapiye ihtiyaç duyulmakta, ancak politerapi ile de bu olgular tam nöbetsizliğe ulaşamamaktadırlar. Kronik epilepsi tanısıyla takipleri sürerken zamanla yaklaşık %20'sinin de remisyona girebildiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (53). Dirençli epilepsi; ikiden fazla antiepileptik tedavi kullanan hasta grubu için tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların %6'sı, 3 ya da daha fazla sayıda AEİ ile politerapi ile takip ediliyordu. Bu oranın literatüre göre oldukça düşük olması, merkezimizde dirençli epilepsi olgularında bir tedavi seçeneği olan epilepsi cerrahisinin

yapılamaması ve bu nedenle bu hastaların çoğunun ileri epilepsi tedavi merkezlerine yönlendirilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmaya alınan hastaların epilepsi tanısı ile takip edildikleri süre incelendiğinde; 5 ve 5 yıldan uzun süredir takipli olanların çoğunlukta olduğu görülmüştür (%70,3). İlaç tedavisini sonlandırmanın planlanması için olgularda 3-5 yıl süresince nöbetsizliğin kaydedilmesi ve bu hastaların sendromik özellikleri açısından AEİ sonlandırmaya uygun olgular olmaları gerekmektedir. Hasta grubumuzda monoterapi altındaki hastaların oranı ve izlem sürelerinin 5 yıldan daha fazla olması dikkat çekicidir. Bu durum; hastalarımız arasında; beyinde yer kaplayan lezyonu olması nedeniyle tedavisi sonlandırılmayan, nöbet sıklığı tedavi değişimini gerektirmeyecek kadar az olmakla beraber tedavi sonlandırmanın uygun olmadığı olgular, hastanın yaşamını etkilemeyen fokal nöbetlerin zaman zaman tekrarladığı, tedavi planı değiştirilmesinin yaş, cinsiyet ve komorbidite özellikleri açısından uygun olmadığı, juvenil myoklonik epilepsi gibi nöbetsizlik durumunda dahi tedavi sonlandırmanın uygun görülmediği olguların varlığı ile açıklanabilir. Tedavi sonlandırma kararı hasta ve yakınlarıyla beraber verilen bir karar olup, zaman zaman tek bir nöbet riskini bile göze alamayan ve ilacını kesmek istemeyen hastalarla karşılaşıldığı da günlük nöroloji pratiğimizin bir gerçeğidir.

Uzun dönem kullanım gerektiren AEİ'lerin, gerek erken dönemde gerek uzun dönemde hem hematolojik parametreler, KCFT'leri ve böbrek fonksiyon testleri; hem de TFT'leri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bentsen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada CBZ ve VPA kullanan 31 yeni tanılı epilepsi hastasında CBZ kullanımına bağlı sT4, sT3 ve TBG seviyeleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda VPA kullanımına bağlı T4, sT4 ve T3 seviyelerinin düşük olduğu ve TSH değerlerinde etkilenme olmadığı gösterilmiştir (54). Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 223 epilepsi tanılı VPA, PB, CBZ, OXC, LEV tedavisinden birini kullanan çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve ilk, altıncı ve on ikinci aylarında tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; VPA, CBZ ve PB kullanan hastalarda düşük sT4 seviyeleri ve yüksek TSH seviyeleri, OXC kullananlarda düşük sT4 seviyeleri saptanırken, LEV ile tedavi edilen hastalarda ise tiroid fonksiyonlarında etkilenmenin olmadığı görülmüştür (55). Başka bir çalışmada, Aygün ve arkadaşları tarafından 106 epilepsi tanısı ile izlenen, VPA, PB,

CBZ, OXC, LEV, TPM tedavisinden birini kullanan çocuk hastaların tiroid fonksiyonları tedavinin üç, altı ve dokuzuncu aylarında gözden geçirilmiş ve sadece VPA kullanan hastalarda düşük sT4 düzeyi ve dokuzuncu ayda yüksek TSH değerlerine ulaşıldığı görülmüştür (56). Kafadar ve arkadaşları tarafından yakın zamanda 73 epilepsili çocuk hastanın takip edildiği bir çalışmada ise; CBZ kullanımına bağlı normal TSH ile düşük tiroid hormon düzeyleri ve VPA kullanımı ile on ikinci ayda yüksek TSH seviyeleri rapor edilmiştir (57).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 4 yıldan uzun süre VPA kullanan hastalarda yüksek TSH değerlerinin olduğu görülmüştür (58). Ayrıca, bir çalışmada LEV'in tiroid hormon düzeyleri üzerinde diğer geleneksel antiepileptiklerle karşılaştırıldığında hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (55). Bu çalışmayla uyumlu olarak; yeni jenerasyon AEİ'lerden LEV, TPM ve CLB'nin sT3, sT4 ve TSH üzerine önemli bir değişiklik yapmadığı da bildirilmiştir (59). Yine yapılan başka bir çalışmada LTG, tiagabin ve vigabatrinin de tiroid hormonları üzerine bir etkisinin bulunmadığı yayımlanmıştır (6). Aynı zamanda etkilenen tiroid fonksiyonlarının, kullanılan AEİ tedavisinin değiştirilmesinden sonra normal değerlerine döndüğü de bildirilmiştir.

Çalışmamızda; antiepileptik tedavi alan hastaların AEİ tedavisine başlamadan önce, tedavinin devam ettiği erken dönem ve geç dönem takiplerindeki serum tiroid fonksiyonları değerlendirildi. TSH düzeyinde zaman içinde tekrarlayan ölçümlerle değişiklik olup olmadığı incelendiğinde, TSH düzeyindeki yükselmenin literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Zhang ve arkadaşlarınca yayımlanmış olan metaanaliz verilerine göre, 997 AEİ alan epilepsi hastası değerlendirilmiş ve T3 ve sT3 seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı, T4 ve sT4 seviyelerinde anlamlı düşüş ve TSH oranlarında anlamlı artış olduğu saptanmıştır (60). Bizim bulgularımız değerlendirildiğinde, sT3 düzeylerinde; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmezken, bu metaanaliz sonuçlarının aksine sT4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görüldü. Kim ve arkadaşları tarafından VPA kullanan 61 epilepsili çocuk hastada yapılan bir çalışmada ise; bizim araştırmamızla benzer olarak TSH yüksek bulunmuştur (61). Başka bir çalışmada ise sT4 düzeyi bizim çalışmamızla benzer biçimde yüksek bulunmuş, ancak aynı grupta TSH düzeyleri diğer

çalışmaların aksine düşük bulunmuştur (62). Bu çalışmadaki T4 düzeyindeki yükselme yorumlanırken, öncesinde enzim indükleyen AEİ kullanımına bağlı reversible T4 baskılanmasının geri dönüşümü ile açıklanmıştır. T3 periferik dokulardaki T4 transformasyonundan elde edildiğinden (60, 63), serum sT3 ve sT4 seviyeleri; şiddetli hipotiroidizmde bile sıklıkla normal kalır. Bu nedenle hipotiroidizm teşhisinde sT3 ve sT4 düzeyleri, daha az duyarlılık gösterirken (60, 64), klinik önemleri TSH'a göre daha azdır.

Çalışmamızda monoterapi olarak en sık kullanılan AEİ'lerden VPA kullanan 48 hastanın TSH düzeyleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem açısından ayrıca değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. VPA kullanan hastaların sT4, sT3 düzeyleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem açısından ayrıca değerlendirildiğinde sT3 değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamışken, sT4 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine; Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VPA'nın serum T4 düzeyinde düşüş ve TSH seviyesindeki artışa sebep olduğu gösterilmiştir (60). Goldberg ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; VPA kullanan 42 epilepsi tanısı olan çocuk değerlendirilmiş ve TSH değerinde anlamlı yükselme saptanırken, sT4 oranlarında anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (65). Yine başka bir çalışmada; Cansu ve arkadaşları; 55 epilepsili çocuk hastada VPA'nın, TSH değerinde anlamlı artışa yol açtığı ve ortalama T4, sT4, T3, sT3 seviyelerinde anlamlı bir etkilenmenin olmadığı sonucuna varılmıştır (66). VPA ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren, birbiriyle çelişen birçok yayın bulunmaktadır. Bu durum; çalışmaların dizaynları, takip süreleri ve çalışma gruplarının heterojenitesi gibi etmenlerle açıklanabilir. Ayrıca, normal sınırlar dahilinde olan bu değişimlerin klinik anlamı henüz net olarak bilinmemekle birlikte; bizim çalışmamız ve diğer çalışmaların bulguları birlikte değerlendirildiğinde; VPA'nın tiroid fonksiyonları üzerine erken veya geç dönemde değişkenlik gösterebilen etkilerinin olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmamızda monoterapi olarak en sık kullanılan AEİ'den spesifik olarak LEV kullanan 73 hastanın sT3 ve TSH düzeyleri; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem açısından ayrıca değerlendirildi ve anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, sT4 düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı

yükselme saptanmıştır. Aksoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en az 2 yıl LEV kullanan 37 epilepsi hastasında bizim çalışmamızın aksine; serum TSH, sT4, sT3 düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (67).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise; CBZ monoterapisi alan epilepsi hastalarında T4, sT4 ve T3 seviyelerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (60). Çaksen ve arkadaşları tarafından CBZ kullanan 16 epilepsi tanılı çocuk hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı, ancak T4 ve sT4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varılmıştır (68). Aggarwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CBZ monoterapisi alan 30 epilepsi hastasında sT3 düzeyinde anlamlı seviyede fark bulunmazken, sT4 düzeylerindeki düşüklük ve TSH seviyelerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (69). Liang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CBZ monoterapisi alan 50 epilepsi tanılı hasta incelendiğinde sT3 ve TSH seviyelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiş ve sT4 seviyesindeki düşme anlamlı olarak saptanmıştır (70). Çalışmamızda CBZ kullanan 38 hastanın TSH ve sT3 düzeyleri; tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem açısından ayrıca değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmaların aksine; sT4 değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görülmüştür.

Shih ve arkadaşları tarafından 18 yaş üstü PHT, CBZ, VPA, LTG, TPM, LEV, PHB, OXC monoterapisi ya da politerapisi kullanan 318 epilepsi tanılı hastada yapılan çalışmada; 52 hastada düşük sT4 seviyesi elde edilmiştir. Monoterapide kullanımlarında, CBZ, TPM ve LEV; düşük sT4'ün varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (71). Shih ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışma ve diğer çalışmaların bir kısmı bizim çalışmamızın bulguları ile farklı olsa da, nöbet tipi, hastanın yaşı ve cinsiyeti, çevresel faktörler, öncesinde kullanılan AEİ farklılığı, ek hastalık varlığı ve ek ilaç kullanımı gibi etmenler ile, tiroid fonksiyonlarındaki farklı sonuçlar açıklanabilir.

Antiepileptik ilaçları kullanırken, hematolojik bozukluklar nadir olmayarak görülmektedir. Bunlar arasında özellikle CBZ ve VPA'ya bağlı lökopeni, trombositopeni, agranülositoz sık rastlanılan yan etkilerdir. AEİ kullanımına bağlı

olarak aplastik anemi gelişimi sıklığında artış rapor edilmiştir. LEV tedavisine bağlı olarak pansitopeni de sınırlı sayıda olguda rapor edilmiş olup mekanizması bilinmemektedir. 2016 yılında bir epilepsi olgusunda LEV kullanımına bağlı gelişen ciddi düzeyde anemi, lökopeni ve trombositopeni rapor edilmiştir (72).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ortalama trombosit ve lökosit değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin zamanla düşme eğiliminde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Stella ve arkadaşları tarafından AEİ kullanan 29,357 epilepsi hastasında yapılan yaklaşık 4 yıllık izlem içeren bir çalışmada CBZ, PB, PHT ve VPA'nın hematolojik parametreler üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Nötropeni sıklığı 1.2/100000 reçete, trombositopeni sıklığı 0,9 ve hemolitik anemi sıklığı 0.4 olarak tespit edilmiş ve çalışma verilerine göre dört antiepileptik arasında bir fark olmadığı görülmüştür (73). Çalışmaya alınan hastalar içinde VPA, LEV ve CBZ kullananların erken ve geç dönem ortalama lökosit ve trombosit değerleri ayrıca değerlendirildiğinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Hemingway ve arkadaşları tarafından üçüncü dünya ülkelerindeki malnutrisyon, anemi, karaciğer yetmezliği ve immun yetmezlik problemlerinin yoğun oluşu ve antiepileptik tedavilerin bu sağlık sorunlarında artışa yol açıp açmadığını değerlendirmek üzere; en az 6 ay süreyle VPA veya CBZ monoterapisiyle izlemde olan 104 epilepsili çocuk hastanın laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş ve çok sınırlı sayıda normal dışı kan değeri saptanmıştır. Bu çalışmada; asemptomatik olgularda çok sık laboratuvar değerlendirme yapılmasının gerekmediğine ve endikasyon dahilinde antiepileptik kullanımının üçüncü dünya ülkelerindeki olgularda da uygun olacağına vurgu yapılmıştır (74).

En sık kullanılan antiepileptiklerden olan LEV, VPA ve CBZ monoterapisi alan hastalarda, hemogram değerlerindeki zaman içindeki değişim incelendiğinde; her üç ilacı da alan gruplarda hemogram değerlerinde izlemde anlamlı farka rastlanmamıştır. Koenig ve arkadaşları tarafından VPA kullanan 23 epilepsili hasta 6 hafta boyunca izlenmiş ve trombosit değerlerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (75). Kimland ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da LEV kullanan 758 hasta takip edilmiş ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak; trombosit seviyesinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamış (76). Oysa; Bachmann ve

arkadaşları tarafından LEV, LTG, CBZ ve VPA kullanan 251 epilepsi tanılı hastanın serumunda hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri gözden geçirilmiş ve LEV monoterapisi kullanan epilepsi hastalarında anlamlı derecede daha düşük trombosit sayıları elde edilirken, diğer AEİ'lerin hematolojik parametreleri anlamlı derecede etkilemediği tespit edilmiştir (77). Yine başka bir çalışmada ise; Nasreddine ve arkadaşları; VPA kullanan 265 epilepsi hastayı takip etmiş ve doz artışına bağlı trombosit değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir (78). Bu konuda; birbirinden farklı sonuçları olan birçok çalışma bulunmaktadır. AEİ'lerin hematolojik parametreler üzerine etkisinin erken dönemde daha sık görülmesi beklenen bir durum olmasıyla birlikte, bu ilaçların uzun dönem kullanımı ve de birlikte kullanımının da bu değişime katkı sağladığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da monoterapi altında olan hastaların hematolojik değerlerinin izleminde anlamlı fark gözlenmezken, tüm çalışma grubuna ait takiplerde hem lökosit hem de trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi. Bu durum; çoklu ilaç kullanımının hematolojik parametreler üzerinde olası kümülatif etkisi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamızda; hastaların aynı zamanda bazı ek hastalıklarının bulunması ve bunlarla ilişkili ek tedavileri olması, olası ilaç etkileşiminin laboratuvar testler üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda çalışma popülasyonumuzun sayısı iyi olmakla birlikte; hastalarımızda neoplazi olgularının olması, olası hematolojik bozuklukların araştırılmasında sınırlı değerlendirmeye sebep olmuştur.

Sonuç olarak; bu çalışmada AEİ kullanımına bağlı hastaların TSH ve sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır. Çalışmamızda en sık kullanılan VPA, LEV ve CBZ kullanımına bağlı ortalama sT4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, TSH ve sT3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunlara ek olarak; hastaların ortalama trombosit ve lökosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarına göre; tüm dünyada yaygın olarak kullanılan AEİ'lerin, gerek tek tek, gerek birlikte kullanımının hem tiroid fonksiyonları üzerine hem de hemogram üzerine etkisi bulunmaktadır. Epilepsi hastalarını takip eden merkezlerin, bu

hastaların sadece klinik özelliklerini değil, laboratuvar değerlerini de belirli aralıklarla değerlendirmesinin; olası yan etkilerin zamanında tanımlanmasını ve tedavi imkanını kolaylaştıracağı düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

- 1- TSH düzeyi çalışılan hastaların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görüldü ($p=0,006$).
- 2- sT3 düzeyi çalışılan hastaların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,874$).
- 3- sT4 düzeyi çalışılan hastaların tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme ($p=0,0005$) ve geç dönem ile erken dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görüldü ($p<0,0001$).
- 4- Monoterapi hastalarında en sık kullanılan AEİ'ler olan VPA, LEV ve CBZ' nin ortalama sT4 düzeyi tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında; sT4 düzeyinde erken dönem ve geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme ve sT4 düzeyinde tedavi öncesi ile geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı.
- 5-Monoterapi hastalarında en sık kullanılan AEİ'ler olan VPA, LEV ve CBZ' nin ortalama TSH ve sT3 düzeyleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.
- 6- Trombosit düzeyi çalışılan hastaların tedavi öncesi trombosit değerleri ile geç dönem trombosit değerleri karşılaştırıldığında ortalama trombosit değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,001$).
- 7- Lökosit düzeyi çalışılan hastaların tedavi öncesi lökosit değerleri ile geç dönem lökosit değerleri karşılaştırıldığında ortalama lökosit değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,025$). Ayrıca erken dönem lökosit değerleri ile geç dönem lökosit değerleri karşılaştırıldığında ortalama lökosit değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı ($p=0,002$).
- 8- Monoterapi hastalarında en sık kullanılan AEİ' ler olan VPA, LEV ve CBZ' nin ortalama trombosit ve lökosit düzeyleri tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Akpınar Ç, Ataklı D, Veliöđlu S. İlk Nöbete Yaklaşım. İçinde: Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015: 9-24.
2. Veliöđlu S. Epilepsinin Tanısı ve Ayırıcı Tanısı. İçinde: Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2013: 235-239.
3. Baykan B, Bebek N, Gökyiğit A. Epilepsi, Tanımlama ve Epidemiyoloji. İçinde: Öge E, Baykan B. Nöroloji İÜ İstanbul Tıp Fakóltesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2011: 311-354.
4. Güldiken S. Epilepsi ve Tiroid Hormonları. Epilepsi. 2018; 24(Suppl. 1): 60-65.
5. Bilgiç B, Kaşar M. Hipotalamus ve Nöroendokrin İşlev Bozuklukları. İçinde: Emre M. Adams and Victor's Principles of Neurology. 2011: 536-548.
6. Hamed S. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. Journal Expert Review of Clinical Pharmacology. 20015; Volume 8: Issue 6.
7. Arpacı B. Sistemik Hastalıklarda Epilepsi ve Tedavisi. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epilepsi. 2018: 739-745.
8. Erdal A, Gömceli Y, Kutlu G. Epilepsi ve Komorbidite. İçinde: Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015: 24-44.
9. Constantinou C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Diazepam affects the nuclear thyroid hormone receptor density and their expression levels in adult rat brain. Neurosci Res. 2005; 52(3): 269–75.
10. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JI. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia. 2004 Mar; 45(3): 197-203.
11. Şahın S, Kamaşak T, Acar Arslan E ve ark. Epilepsili Çocuklarda Antiepileptik İlaçların Tam Kan Sayımı Üzerine Etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi DOI: 10.12956/tjpd.2018.387.

12. Padin-Rosado JA. Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults. *Conn's Current Therapy*. 2019; 712-721.
13. Kumar R, Chivukula S, Katukuri G R et al. Carbamazepine Induced Thrombocytopenia. *J Clin Diagn Res*. 2017 Sep; 11(9): OD12–OD13.
14. Carretero G, Brugera R, Velilla O. Pancytopenia associated with levetiracetam in an epileptic woman. *BMJ Case Rep*. 2016 Dec 7.
15. Amitai M, Sachs E, Zivony A, et al. Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Sep; 30(5):241-8.
16. Yeni N, Bora İ. Epileptik Sendrom ve Hastalıklar. İçinde Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2013: 1035-1038.
17. Aktekin B, Bingöl C. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması ve Semiyolojisi. İçinde: Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2013: 1039-1042.
18. Aktekin B. Epileptik Nöbetlerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılmasında Güncel Yaklaşımlar: İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*. 2018: 238.
19. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):531-542.
20. Walser G, Unterberger I, Dobesberger J, Embacher N, Falkenstetter T, Larch J, et al. Asymmetric seizure termination in primary and secondary generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2009 Sep; 50(9): 2035-9.
21. Gökyiğit AZ. Tipik Absans Nöbetleriyle Seyreden Jeneralize Epilepsiler. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi*. 2018:359-382.
22. Topaloğlu Tuuç S, Yalçınkaya C, Demirbilek AV. Jeavons Sendromu: 12 Olgu. *Epilepsi*. 2017;23(2):72-76 .
23. Bozdemir H, Gökyiğit A. Epilepsinin Medikal Tedavisi. İçinde: Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2013:1073-1082.
24. Baslo B, Gürses C. *Merrit's Neurology*. Güneş Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2008.

25. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Smith CT, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec: CD011412.
26. Gül G, Çokar Ö. Epilepsi Tanısı Almış Hastada Tedavi Yaklaşımı. İçinde: Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015: 27-33.
27. Eşkazan E, Onat F. Antiepileptik İlaçlar. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epilepsi. 2018: 671-699.
28. Lee BI, Park KM, Kim SE, Heo K. Clinical opinion: Earlier employment of polytherapy in sequential pharmacotherapy of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Oct;156:106165.
29. Sander JW, Rugg-Gunn FJ. Overview of established antiepileptic drugs. In: Rugg-Gunn FJ, Stapley HB. *Epilepsy 2017 - ILAE British Branch Chapter 28*: 319-334 .
30. Çetinkaya Y, Sezikli H, Ekmekçi D, Gül Z, Tutkavul K, Tireli H. Epilepsi Hastalarında Karbamazepin veya Valproik Asit Kullanımının Kemik Metabolizmasına Etkisi. *Epilepsi*. 2014; 20(1): 29-34.
31. Gömceli Y. Özel Durumlar Yaşlılık ve Epilepsi. İçinde: Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015: 52-57.
32. Erdoğan F. Yeni Antiepileptik İlaçlar. *Epilepsi*. 2014; 20(Ek 1): 56-58.
33. Jung H, Jeong S. Evaluation of hematologic profile may be needed for patients treated with oxcarbazepine. *Korean J Pediatr*. 2019 Aug; 62(8): 312–316.
34. Kutlu G. Kadın ve Epilepsi. İçinde: Yeni N. Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015: 45-51.
35. Abou-Khalil B. Update on Antiepileptic Drugs. *Continuum*. 2019; 25(2): 508–536.
36. Patsalos PN, Bourgeois BFD. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. 3rd ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2018.
37. Uzbay T, Yüksel N. Anksiyete Tedavisinde Kullanılan ilaçların Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. *Klinik Psikiyatri*. 2002; Ek 1:14-26.

38. Öcek L, Uludağ İ, Güner D, Zorlu Y. Epilepsi Hastalarında Lamotrijin Deneyimi. *Epilepsi*. 2015; 21(3): 128-132.
39. Bauer IE, Suchting R, Cazala, F, Alpak G, Sanches M, Nery FG, et al. Changes in amygdala, cerebellum, and nucleus accumbens volumes in bipolar patients treated with lamotrigine. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2018; 278: 13-20.
40. Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 24;6.
41. Sander JW, Mohanraj R. New antiepileptic drugs. In: Rugg-Gunn FJ, Stapley HB. *Epilepsy 2017 - ILAE British Branch*. Chapter 29: 337-343.
42. Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 1992; 12: 21– 7.
43. Okada M, Kawata Y, Mizuno K, et al. Interaction between Ca²⁺, K⁺, carbamazepine and zonisamide on hippocampal extracellular glutamate monitored with a microdialysis electrode. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1277– 85.
44. Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in *Myxicola*. *Brain Res* 1987; 413: 185– 8. .
45. Zhu W, Rogawski MA. Zonisamide depresses excitatory synaptic transmission by a presynaptic action [Abstract]. *Epilepsia* 1999;40(suppl 7):245.
46. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 31–41 .
47. Kugler AR, Robbins JL, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, Washington , December 611, 2002.
48. Ngampoopun M, Suwanpakdee P, Jaisupa N, Nabangchang C. Effectiveness and Adverse Effect of Intravenous Lacosamide in Nonconvulsive Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Children. *Neurol Res Int*. 2018:5.

49. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:189-205 .
50. Perucca E, Yasothan U, Clincke G, Kirkpatrick P. Lacosamide. *Nature Rev Drug Discov.* 2008;7(12):973–974. .
51. Schmidt D. Drug treatment strategies for epilepsy revisited: starting early or late? One drug or several drugs?. *Epileptic Disord* 2016; 18 (4): 356-66 .
52. Chang X, Yuan H, Wang Y, et al. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct; 10.
53. Bora İ. Epilepsi prognozu. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C. *Epilepsi.* 2018: 81-88.
54. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67(4): 235-41.
55. Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure.* 2014 Jan; 23(1): 29-35.
56. Aygün F, Ekici B, Aydınli N, et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci.* 2012; 122(2): 69-73.
57. Kafadar İ, Kılıc BA, Arapoglu M, et al. Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. *J Child Neurol* 2015; 30(1): 63-8.
58. Ilic V, Bogicević D, Miljkovic B, Jesić M, Kovacević M, Prostran M, et al. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (2): 181-86.
59. Adhimoolam M, Arulmozhi R. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study. *J Res Pharm Pract.* 2016 Jul-Sep; 5(3): 171–174.
60. Zhang YX, Shen CH, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure.* 2016 Feb; 35: 72-9.

61. Kim SH, Chung HR, Kim SH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics* 2012; 43(3): 135-9.
62. Elger CE, Rademacher M, Brandt C, et al. Changes in hormone and lipid levels in male patients with focal seizures when switched from carbamazepine to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2016 Sep; 62:1-5.
63. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol.* 2015; 52 (4): 373-382.
64. Vaidya B, Pearce S.H. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ.* 2008; 337: 801.
65. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(6): 759-65.
66. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, et al. The Evaluation of Thyroid Functions, Thyroid Antibodies, and Thyroid Volumes in Children with Epilepsy during Short-Term Administration of Oxcarbazepine and Valproate. *Epilepsia.* 2006; 47: 1855-1859.
67. Aksoy D, Solmaz V, Cevik B, Pekdas E, Kurt S. Serum lipids and thyroid functions in young epileptic patients undergoing monotherapy with valproate or levetiracetam. *Eur J Gen Med.* 2015; 12: 59-63.
68. Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O, Odabas D. Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy *Int. J. Neurosci.* 2013; 113: 1213-1217.
69. Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. *Pediatr Neurol.* 2011; 45 (3): 159-162.
70. Liang Y, Yulan H, Hongbin S, Jie L, Fei X, Xiaoping W. Effects of topiramate and carbamazepine on thyroid hormone level in adults with epilepsy. *Neural Regen Res.* 2006; 1 (8): 706-709.

71. Shih, FY, Chuang YC, et al. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. *Seizure*. 2017 May; 48:7-10.
72. García Carretero R, Romero Brugera M, Olid-Velilla M, Salamanca-Ramirez I. Pancytopenia Associated With Levetiracetam in an Epileptic Woman. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: bcr2016217407.
73. Blackburn SC, Oliart AD, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 1277-1283.
74. Hemingway C, Leary M, Riordan G, Schlegal B, Walker K. The Effect of Carbamazepine and Sodium Valproate on the Blood and Serum Values of Children From a Third-World Environment. *Journal of Child Neurology*. 1999; Vol 14, Issue 11.
75. Koenig S, Gerstner T, Keller A, Teich M, Longin E, Dempfle CE. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19: 375382.
76. Kimland E, Hojeberg B, von Euler M. Levetiracetam-induced thrombocytopenia. *Epilepsia* 2004; 45(7): 877-8.
77. Bachmann T, Bertheussen KH, Svalheim S, Rauchenzauner M, Luef G, Gjerstad L, et al. Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124(Suppl 191): 23– 7.
78. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008; 49:438–445.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 16/10/2019
TOPLANTI NO : 2019/16

KARARLAR :

- 15- 19/12/2018 tarih ve 2018/24 sayılı toplantıda onay alan Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-250-19/12 Protokol no'lu "Antiepileptik İlaç Kullanan Epilepsi Hastalarında Kullanmakta Oldukları Antiepileptik İlaç Tedavisinin Serum Tiroid Hormonları, Vitamin B12, Folat, 25-Hidroksi Vitamin D, Homosistein Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaçların Serum Biyokimyasal Parametrelerine Etkisinin Araştırılması" olarak değiştirilmesi talebinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı