

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA MATERNAL DÖNEMDE LAMOTRİGİNE VE  
TOPİRAMATE KULLANIMININ YAVRULARDA BEYİN  
GELİŞİMİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ersel DAĞ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Bülent MÜNGEN**

**Proje No: 1271**

**Bu Proje FÜBAP tarafından desteklenmiştir.**

**ELAZIĞ - 2006**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU  
DEKAN

Bu tez, uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN  
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN  
Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

*Annem, Babam ve Ailem'e.....*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN'e;

Tezimi hazırlamamda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Gıyaseddin BAYDAŞ'A; Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik öğretim üyeleri başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN olmak üzere, Doç. Dr. Tahir YOLDAŞ'a, Doç. Dr. Serpil BULUT'a ve Yrd. Doç. Dr. M. Said BERİLGİN'e;

Hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme; tezimin hazırlanmasındaki katkıları için sevgili eşime;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, bilgilerini ve görgülerini paylaştığım bütün asistan arkadaşlarıma;

Deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Mehmet TUZCU'ya ve FÜTDAM personellerine;

Rotasyonlarım sırasında klinik ve deontolojik görgümü arttırmamda yol gösterici olan İç Hastalıkları, Pediatrik Nöroloji ve Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	3
3. GİRİŞ .....	5
4. GENEL BİLGİLER .....	10
4.1.Epilepsi.....	10
4.1.1.Tanım.....	10
4.1.2.Görülme sıklığı.....	10
4.1.3.Etyoloji .....	10
4.1.4.Patogenez.....	12
4.1.5.Sınıflandırma .....	12
4.2.Epilepside tedavi prensipleri, antiepileptik ilaçlar ve temel özellikleri.....	23
4.2.1.Valproik asit .....	25
4.2.2.Fenitoin ve fosfenitoin.....	26
4.2.3.Karbamazepin.....	27
4.2.4.Okskarbazepin .....	27
4.2.5.Fenobarbital .....	28
4.2.6.Etosüksimid .....	28
4.2.7.Gabapentin.....	29
4.2.8.Tiagabin.....	30
4.2.9.Topiramamat .....	30
4.2.10.Lamotrigin .....	31
4.3.Gebelikte epilepsi ve antiepileptik ilaçların kullanımı.....	33
4.4. Hipokampus, bilişsel fonksiyonlar, epilepsi ve antiepileptik ilaçların bilişsel fonksiyonlara etkileri .....	36
4.5.Beyin gelişimi, nöronal ve glial markerler.....	42
4.5.1.Beyin gelişimi.....	42
4.5.2. S100B proteini.....	44
4.5.3.Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP .....	46
4.5.4.Nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM) .....	47

5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
5.1. Deney hayvanları.....	50
5.2. Sıçanlarda vajinal smear değerlendirilmesi.....	50
5.3. Grupların Oluşturulması ve deneysel uygulamalar .....	51
5.3.1. Grupların Oluşturulması.....	51
5.3.2. Deneysel uygulamalar .....	52
5.4. İstatistiksel Metod .....	57
6. BULGULAR.....	58
7. TARTIŞMA .....	67
8. KAYNAKLAR .....	80
9. ÖZGEÇMİŞ .....	97

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo 1 :Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması
- Tablo 2 :ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması
- Tablo 3 :Deney hayvanlarının dağılımı
- Şekil 1 :5 günlük öğrenme testlerinde tüm grupların gizli platformu bulma süreleri.
- Şekil 2 :5 günlük öğrenme testlerinde kontrol ve topiramet gruplarının gizli platformu bulma süreleri.
- Şekil 3 :5 günlük öğrenme testlerinde kontrol ve lamotrigin gruplarının gizli platformu bulma süreleri.
- Şekil 4 :Tüm grupların eski platform kadranında kalış sürelerinin yüzde grafikleri.
- Şekil 5 :Bir günlük yavru beyindeki GFAP moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi.
- Şekil 6 :Erişkin yavrulardaki hipokampus dokusunda GFAP'nin Western Blot yöntemi ile analizi.
- Şekil 7 :Bir günlük yavru beyindeki S100B moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi.
- Şekil 8 :Erişkin yavrulardaki hipokampus dokusunda S100B'nin Western Blot yöntemi ile analizi.
- Şekil 9 :Bir günlük yavru beyindeki NCAM moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi.
- Şekil 10 :Erişkin yavrularda hipokampus dokusunda NCAM moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi.

## **KISALTMALAR**

<b>NCAM</b>	: Nöral hücre adezyon molekülü
<b>GFAP</b>	: Glial fibriler asidik protein
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntülemesi
<b>GABA</b>	: $\gamma$ -aminobütirik asit
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu)
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ICEES</b>	: International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması)
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>Ig</b>	: İmmünoglobulin
<b>PSA</b>	: Polisialik asit
<b>PSA-NCAM</b>	: Polisialik olmuş NCAM
<b>PMSF</b>	: Fenil metil sülfonil florid
<b>SDS</b>	: Sodyum Dodesil Sülfat
<b>SDS-PAGE</b>	: Sodyum Dodesil Sülfat- Poli Akrilamid Jel Elektroforez
<b>DAB</b>	: Diaminobenzidin
<b>ANOVAR</b>	: Tekrarlı ölçümlü varyans analizi



## 1.ÖZET

### SIÇANLARDA MATERNAL DÖNEMDE LAMOTRİGİNE VE TOPİRAMATE KULLANIMININ YAVRULARDA BEYİN GELİŞİMİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİ

**AMAÇ:** Bu çalışmada epilepsi tedavisinde yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlardan olan ‘Lamotrigin’ ve ‘Topiramate’ın gebelikte kullanımının fetal beyin gelişimi ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini ve S100B, nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) ve glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonuna etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** 28 adet erişkin albino Wistar cinsi dişi sıçan rastgele 7 gruba ayrıldı ve her grup dört sıçandan oluşturuldu. Tüm sıçanlar gebe bırakıldı ve normal rat yemi ile beslendi. Kontrol grubu sıçanlara herhangi bir ilaç ilavesi yapılmazken diğer gruplardaki sıçanlara; gebeliğin ilk 1/3’lük döneminde topiramate (25mg/gün), gebeliğin ikinci 1/3’lük döneminde topiramate (25mg/gün), gebeliğin üçüncü 1/3’lük döneminde topiramate (25mg/gün), gebeliğin ilk 1/3’lük döneminde lamotrigin (25mg/gün), gebeliğin ikinci 1/3’lük döneminde lamotrigin (25mg/gün), gebeliğin üçüncü 1/3’lük döneminde lamotrigin (25mg/gün) verildi. Doğumdan hemen sonra yavruların yarısı dekapite edilerek beyin dokuları alındı. Alınan dokular analizler için -70°C de saklandı. Beyin dokularında glial (GFAP, S100B) ve nöronal (NCAM) markırlar Western Blot yöntemiyle analiz edildi. Diğer yarısı 21 günlük anne sütü ile beslenmelerinin ardından ayrılarak cinsiyete göre farklı kafeslere konuldu ve 75 günlük olması beklenip, bu dönemde normal beslenmeleri sağlandı. Yavru sıçanlar 75 günlük olunca öğrenme testleri yapıldı. Öğrenme testleri olarak; Morris water maze testi (Morris’in su tankı testi)

kullanıldı. Öğrenme testleri tamamlandıktan sonra bu sıçanlar da dekapite edildi. Beyin dokuları alındı ve -70 ° C'de saklandı. Beyin dokularında glial (GFAP, S100B) ve nöronal (NCAM) markırlar western blot yöntemiyle değerlendirildi.

**BULGULAR:** Sıçanların öğrenme performanslarını karşılaştırdığımızda; topiramet I ve topiramet III gruplarının öğrenme performansları kontrol grubuna göre daha geriyken (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ) topiramet II grubunun öğrenme performansı kontrolle farklı değildi. Kontrol grubu ile lamotrigin I grubu arasında öğrenme performansı açısından istatistiksel olmayan bir zayıflık izlenirken ( $p=0,069$ ) kontrol grubu ile lamotrigin II ve III gruplarının öğrenme performansları arasında anlamlı fark yoktu. Beyin dokularında bakılan GFAP, NCAM ve S100B gibi markırlar özellikle yenidoğan topiramet I grubunda azalmış izlenirken, erişkin ratların beyin dokularında ise kontrolle fark izlenmedi.

**SONUÇ:** Elde ettiğimiz bulgulara göre topirametin gebeliğin özellikle 1. ve 3. trimesterlerinde uygulanması ile beyin gelişimi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve lamotriginin gebelerde kullanımının ise daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Epileptik gebelerde antiepileptik seçimi yapılırken diğer epileptik hastalardan farklı olarak ilaçların fetal etkileri de göz önüne alınmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Lamotrigin, topiramet, gebelik, fetal beyin gelişimi, bilişsel fonksiyon, S100B, NCAM ve GFAP.

## 2. ABSTRACT

### EFFECTS OF THE USE OF LAMOTRIGINE AND TOPIRAMATE DURING PREGNANCY ON THE DEVELOPMENT OF FETAL BRAIN, AND COGNITIVE FUNCTIONS IN RATS

**AIM:** In this study, it was aimed to investigate the effects of the new generation antiepileptic drugs, lamotrigine and topiramate, on the fetal brain development, cognitive functions, and the expression of S100B, NCAM and GFAP, during pregnancy.

**MATERIAL AND METHOD:** A total 28 adult Albino-Wistar female rats were divided to seven groups each including four rats. All rats developed pregnancy and fed with normal rat foods. The rats in the control group did not receive any medication. Three groups of the rats in the study group were given 25 mg/day topiramate, respectively first, second and third trimesters of the pregnancy. The other three groups of the study group were given 25 mg/day lamotrigine respectively first, second and third trimesters of the pregnancy. After the birth, brain tissues of the half of the animals were decapitated and their brains were removed and stored and  $-70^{\circ}\text{C}$  until analys glial (GFAP, S100B) and neuronal markers (NCAM). The glial and neuronal markers were analyzed by Western Blot. After the breast feeding for 21 days, the second half of the young animals were separated according to their sexuality and were put into the different cages. Morris Water Maze Test were performed in the 75 days old offspring. After the learning test is completed, these young animals were also decapitated. Their brain tissues were removed and stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . The glial and neuronal markers were analyzed by Western Blot .

**RESULTS:** When the cognitive performance of the rats were compared, the topiramate I and topiramate III groups were retarded regarding to control group ( $p < 0,05$  and  $p < 0,001$ , orderly) and topiramate II group was not significant regarding to control group. There was a non-statistically weakness about the cognitive performances between the control group and lamotrigine I group and also there was not any significance about the cognitive performance between control group and lamotrigine II and III groups. Such markers GFAP, NCAM and S100B in the brain tissue, were decreased particularly in the newborn topiramate I receiving group, and in adult rats, no difference was observed regarding to the control group.

**CONCLUSION:** According to the obtained results, it was concluded that use of topiramate during the 1st and 3rd trimesters of pregnancy may cause retardation on the brain development and cognitive functions, whereas, lamotrigine way be safer for obstetric utilization. Fetal effects should be considered before an antiepileptic is managed for any pregnant patient.

**KEY-WORDS:** Lamotrigine, topiramate, pregnancy, fetal brain development, cognitive function, S100B, NCAM, GFAP.

### 3.GİRİŞ

Epilepsi serebral sinir dokusunun anormal ve yoğun elektriksel deşarjları sonucu ortaya çıkan, sinir sisteminin yineleyici bir bozukluğudur (1). Sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsi genel toplumun yaklaşık %0,5-1'ini etkilemektedir (2).

Epilepsi, genetik sebeplerden, edinsel beyin hasarları ve bozukluklarına kadar uzanan birçok sebebi olan ve çok çeşitlilik gösteren bir bozukluktur. Hastalığın sonucu da heterojendir. Hayatları boyunca epilepsi gelişmiş insanların birçoğunun nöbet yatkınlıkları kısa sürelidir ve antiepileptik ilaç tedavisi sonrası kısa süre içinde remisyona girerler. Bununla beraber, epilepsi gelişmiş insanların %20-30'unda antiepileptik ilaç tedavisine kısmen yanıt veren kronik epilepsi söz konusudur (3).

Son yıllarda, tüm dünyada çok sayıda yeni antiepileptik ilacın kullanıma girmesine rağmen ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların dağılımında anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görülmüştür (4). Aynı zamanda yeni veya eski antiepileptik ilaçların hiçbirisi epilepsiyi önlemez ya da ortadan kaldırmaz. Spesifik bir etiyolojik yaklaşım olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılması nedeniyle, epilepside ilaç tedavisine yaklaşım, epilepsiye neden olan işlemin ortadan kaldırılmasından çok klinik olarak antiepileptik ilaç ile semptomların kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır (5). Antiepileptik ilaç seçiminde her hasta için zarar riski en az olan ve en etkin ilacın seçildiği bireysel risk-fayda değerlendirilmesi uygun olacaktır. İlaç tedavi seçiminde kronik toksik etkiler ve gebe kadınlarda ilaca bağlı ortaya çıkabilecek teratojenik etkiler önemlidir.

Epilepsili gebe kadınların büyük çoğunluğu normal bir gebelik dönemi geçirirler ve nöbet sıklıklarında bir değişme gözlenmez ve %90'ın üzerinde normal bebek sahibi olma şansları mevcuttur (6). Ancak epilepsili gebe kadınlarda hem epilepsilerine bağlı olarak hem de aldıkları antiepileptik ilaçlara bağlı olarak gebelik komplikasyonlarında artış ve kötü fetal sonuçlar söz konusudur. Bu sonuçlar epilepsili gebelerde tedavi kararını etkilemektedir (7). Epilepsili gebe kadınlarda hiperemesis gravidarum, preeklampsi, eklampsi, vajinal kanama ve prematür eylem gibi maternal komplikasyonlarda anlamlı artış söz konusudur (6). Bu kadınların fetüslerinde ise prematürite, ölü doğum, neonatal ve perinatal ölüm, yenidoğanın hemorajik hastalıkları, düşük apgar skoru, düşük doğum ağırlığı ve majör ve minör konjenital malformasyon oranlarında artış olur (8). Majör konjenital malformasyonlar genellikle cerrahi müdahale gerektiren veya ciddi sakatlıklara neden olan nöral tüp defektleri, kardiyak, genitouriner ve orofasial defektleri (9) içermektedir ve epilepsili kadınların fetüslerinde %4-6 arasında görüldüğü bildirilmiştir (8). Risk genel popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (10). Antiepileptik ilaç almayan epilepsili kadınlarda majör konjenital malformasyon hızı normal popülasyona göre artmışken bu hız antiepileptik ilaç alanlarda doza ve ilaç sayısına bağlı olarak daha da artmıştır (11). Nörofizyolojik gelişimin gecikmesi, mental gerilik ve standardize testlerle ölçülmüş düşük IQ skorlarının epilepsili kadınların fetüslerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12). Bu durum parental IQ'nun ve sosyoekonomik durumun düşük olmasıyla ve inutero maternal nöbetlere, antiepileptik ilaçlara ve politerapiye maruz kalmayla da ilişkili olabilir (13). Bu nedenlerle epilepsili gebe kadınların tedavi yönetimleri gittikçe önem

kazanmaktadır. Önemli sorunlardan biri de ilaca bağılı teratojenitenin henüz tam olarak anlaşılammış olmasıdır.

Eski vaka çalışmalarıında inutero antiepileptik ilaçlara maruz kalan çocuklarda mental retardasyon insidansının nispeten daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. Antiepileptik ilaca maruz kalmış infantlarda hem gelişme geriliği hem de minör anomaliler olduğu bildirilmiştir ve bozulmuş entellektüel fonksiyonla da ilişkili gibi gözükmetedir. Ancak çalışılan popülasyonların çok çeşitli olması ve çeşitli metotların kullanılması nedeniyle bu çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Minör anomaliler zaman içinde daha az belirgin hale gelebilir ve psikomotor gelişme ile ilgili problemler daha da belirginleşebilir veya aynı şekilde gerileyebilir. Günümüzde yapılan prospektif çalışmalar ise daha titiz çalışmalar olup mental retardasyonun düşünöldüğü kadar ürkütücü olmadığını savunmaktadır ve global bir mental retardasyondan çok okul çağında ortaya çıkabilecek spesifik defisitler olabileceğini öne sürmektedir (14).

Fetal beyin gebelik süresince antiepileptik ilaçlar gibi teratojenik ajanlara açıktır. İlk trimesterde olan maruziyet daha çok majör malformasyonlara neden olabilirken ikinci trimesterdeki teratojenik etkiler nöronal migrasyonun ve sinaptik organizasyonun bozulmasına neden olabilir ve bu da hafif şiddetten orta dereceye kadar kognitif disfonksiyonla sonuçlanabilir (14). Uzun süreli takipler ve kognitif yetenekleri ölçmek için kullanılan zahmetli testler olayı daha da karmaşık hale getirir. Sonuç olarak epilepsili annelerden doğmuş çocukların gelişimi hakkında yayınlanmış pek çok yayın sınırlı sayıda konuları ele almış ve ilaç etkilerini değerlendirmek güçleşmiştir. İlaç etkisinin yanı sıra gebelik süresince geçirilen nöbetler, epilepsi ile ilişkili genetik özellikler, nöbetlerin getirdiği

psikososyal problemler gibi faktörler de epilepsili annelerden doğan çocukların gelişimini etkileyebilir.

Yapılan birkaç adet çalışmada kognitif gelişim ve spesifik bazı antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki dökümente edilmiştir; valproat ve politerapinin psikomotor gecikme, öğrenmede güçlük ve düşük entellektüel seviye ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16,17). Diğer bir çalışmada antiepileptik ilaçlara maruz kalan çocuklarda multipl minör anomaliler ile gecikmiş kognitif fonksiyonlar arasında bir ilişki bulunmuştur (18). Ayrıca Mawer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada inutero 1000 mg valproat monoterapisine maruz kalan çocuklarda multipl anomali ve gelişme geriliği olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu minör anomalilerin bu çocukların ilerideki entellektüel gelişmelerinin bir belirteci olup olmadığı ise belirsizdir.

Kognitif bozukluklar epilepsiye en sık eşlik eden bozukluklardır. Hafızada bozulma, mental yavaşlama ve dikkat eksikliği ise en çok bildirilen kognitif bozukluklardır. Epilepsideki bu kognitif bozuklukların kesin nedeni henüz bulunmamış olsa da etiyolojik faktörlerin, nöbetlerin ve antiepileptik tedavinin santral yan etkilerinin kognitif bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (19). Bu kognitif fonksiyonlar üzerine olan yan etkiler çocuklarda uzun dönemli nörolojik gelişim ve öğrenme üzerine negatif etkilidir. Fenobarbital alan çocuklarda konsantrasyon ve hafıza problemleri gözlenmiştir. Karbamazepin, fenitoin ve valproik asit gibi ilk kuşak klasik antiepileptik ilaçlar da benzer etkiler göstermektedir (20). Yeni antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine olan yan etkilerinin ise eski antiepileptik ilaçlara göre daha az olduğu öne sürülmüştür



(21). Ancak yeni antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine olan yan etkileri konusunda yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır.

Bu nedenle biz bu çalışmamızda yeni antiepileptik ajanlardan olan lamotrigin ve topiramatin gebe ratlarda farklı trimesterlerde kullanımı ile fetal beyin gelişimi üzerine olan etkilerini ve kognitif fonksiyonlar üzerine olabilecek etkilerini araştırmayı amaçladık.

## **4.GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Epilepsi**

#### **4.1.1.Tanım**

Beyinde ani ve paroksizmal olarak ortaya çıkan anormal elektriksel boşalmalar sonucu görülen geçici nörolojik disfonksiyon dönemine epileptik nöbet denir. Kronik ve tekrarlayan epileptik nöbetler geçirmeyle karakterize klinik duruma ise epilepsi adı verilir (22). Epilepsi ve nöbet farklı bozukluklar olup bu terimler birbirleri yerine kullanılmamalıdır. Nöbet bir semptom olup, epilepsi ise rekürent nöbetlerle karakterize bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; epilepsi, beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş nöronların, tekrarlayıcı, anormal boşalmaları sonucu gelişen, ani ve geçici, motor, duyuşsal, otonomik ve psişik doğada klinikle kendini gösteren beynin tamamı ya da bir bölümünün işlev bozukluğu olarak tanımlanmış bir durumdur (22).

#### **4.1.2.Görölme sıklığı**

Genel nüfusun yaklaşık olarak %5-10'u hayatları boyunca bir kez epileptik nöbet geçirirken popülasyonun yaklaşık %1-3'ünde epilepsi görülür. Sıklığı 20'li yaşlarda %1 oranında iken, yetmişli yaşlarda %3'e yükselir. Hayatın ilk yıllarında epilepsi sıklığı en yüksek iken orta yaşlarda belli bir düzeyde seyrederek, yaşlılık ile yeniden artış gösterir (23).

#### **4.1.3.Etyoloji**

Serebral nöronlarda yapısal veya fonksiyonel değişiklik yapan durumlar epilepsiye zemin hazırlar. Nöbetlerin önemli bir kısmına neden olan serebral korteks

disfonksiyonudur ancak bu disfonksiyona neden olan patojenik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Epilepsi etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere üçe ayrılır. Semptomatik veya sekonder epilepsiler yapısal bir beyin lezyonuna sekonder olan epilepsilerdir. Beyin travması, hidrosefali, ensefalit ve neoplazi gibi durumlar yapısal hasara neden olan potansiyel nedenlerdir. Doğum travmaları, konjenital malformasyonlar, beyin damar hastalıkları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, dejeneratif demiyelinizan hastalıklar, metabolik, endokrin bozukluklar, entoksikasyonlar, akut ateş, kafa travmaları gibi çeşitli etyolojik faktörler de semptomatik epilepsiye neden olur (24).

İdiopatik veya primer epilepsiler ise altta yatan etyolojik bir nedenin bulunmadığı genellikle genetik kökenli olduğu düşünülen epilepsilerdir. Yapısal bir anomali olmadan nörotransmisyonadaki bir anormallik sonucu olduğu sanılmaktadır. Primer jeneralize epilepsilerin çoğu ve çocukluk çağının iyi huylu epilepsileri idiyopatik epilepsiler içine girer (24).

Yapısal bir nedene bağlı olduğu düşünülen ancak altta yatan nedenin gösterilemediği epilepsiler kriptojenik epilepsiler olarak adlandırılır. Parsiyel epilepsilerin çoğu bu grupta yer alır. Kriptojenik epilepsilerin büyük bir kısmı aslında semptomatik epilepsi olup var olan patolojik durumun demonstrasyonu günümüzdeki diagnostik araçlarla mümkün olmamaktadır. Yüksek rezonanslı manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile çok sayıda kriptojenik epilepsi tanısı semptomatik epilepsi kategorisine girmiştir. Çünkü bilgisayarlı tomografi ile gösterilemeyen pek çok lezyon MRI ile görüntülenebilmektedir (24).

#### **4.1.4.Patogenez**

Epileptogenezin oluşumuna çok sayıda faktör katkıda bulunmaktadır. Bunlar intraselüler, intrinsik membran ve ekstraselüler mekanizmalar olarak gruplandırılabilir. Prince ve Connors yaptıkları bir hayvan deneyinde üç anahtar unsurun epileptogenezin oluşumu için gerekli olan hipereksitabilitenin meydana gelmesine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Bunlar pacemaker nöron membranlarının intrinsik burst deşarj oluşturma yetenekleri,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) inhibisyonunun azalması ve reküren eksitator şebekede sinaptik eksitasyonların artmasıdır (25).

Epilepsinin kortikal ve subkortikal nöronlarda ortaya çıkan paroksizmal deşarjlara bağlı olduğu bilindiği halde, deşarjı başlatan neden açık değildir. Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modeller, subkortikal yapıların, özellikle de talamusun jeneralize epilepsilerin genезisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (1).

Nöronal membranda iyon transportu ya da iyon kanallarının yapısındaki defekt, inhibitör görevi gören GABA'nın fonksiyonundaki yetersizlik, eksitator etkide artış, eksitator ve inhibitör fonksiyonları düzenleyen sistemdeki bozukluklar epilepsi patogenezini açıklamada en çok kabul edilen teorilerdir (26).

#### **4.1.5.Sınıflandırma**

Değişik amaçlar nedeniyle çok çeşitli sınıflaması yapılan epilepsinin günümüzde en sık kullanılan sınıflama sistemi Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu (International League Against Epilepsy (ILAE))'nun yapmış olduğu sınıflamadır. Bu sınıflama ilk olarak 1964 (27) yılında yapılmış ve 1981 (28) yılında klinisyenler arası iletişimi kolaylaştıracak bir şekilde revize edilmiştir. Bu

sınıflama (Tablo 1) nöbetlerin klinik tiplerine ve eşlik eden iktal ve interiktal elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre yapılmış ve anatomik, fizyolojik ve patolojik mekanizmalar göz önüne alınmamıştır. Ancak epilepsi bir hastada birden çok nöbet tipiyle ortaya çıkabilmekte ve tedaviye yanıt hastalarda farklı olabilmektedir. Bu nedenlerle ve 1981’de yapılan sınıflamanın bazı epilepsi sendromlarını kapsamaması nedeniyle, ILAE 1989 yılında epileptik sendromların da yer aldığı Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES)) adı altında yeni bir sınıflama (Tablo 2) daha yapmıştır (29).

#### **4.1.5.1. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması ve kliniği**

ILAE’nin 1981 yılında yapmış olduğu sınıflamada epileptik nöbetler klinik ve EEG özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Primer olarak parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetler olarak ayrılmıştır. Bu sınıflama aynı zamanda sınıflandırılmayan epileptik nöbetleri ve status epileptikus da içermektedir. Parsiyel nöbetler klinik ve EEG değişiklikleri ile gösterilen tek bir serebral hemisferin sınırlı bir alanından kaynaklanır. Jeneralize nöbetler ise klinik değişikliklerin de gösterdiği gibi nöbetin başlangıcından itibaren tüm korteksin tutulumu ile karakterizedir. Bilinç jeneralize nöbetlerde bozulabilir ve bu bozukluk ilk bulgu olabilir. Motor bulgular bilateraldir. İktal EEG bulguları başlangıçta bilateraldir ve muhtemelen tüm hemisferi kaplayan nöronal deşarjı yansıtmaktadır (28).

Parsiyel nöbetler; bilinç kaybının eşlik edip etmemesine ve jeneralize konvülsiyona ilerleyip ilerlememesine göre sınıflandırılır. Bilinç kaybının olmadığı nöbetler basit parsiyel nöbettir. Bilinç kaybı eşlik ederse kompleks

parsiyel nöbet olarak adlandırılır. Parsiyel nöbet aktivitesi tüm kortekse yayılırsa sekonder jeneralize epilepsiye dönüşür, tonik veya klonik veya tonik-klonik nöbete dönüşebilir (30). Erişkinlerin yaklaşık olarak %75'inde nöbetler parsiyel başlangıçlıdır ve bunların da çoğunu kompleks parsiyel nöbetler oluşturur (31).

Parsiyel nöbetler klinik olarak beyinde köken aldığı yere göre motor, duyuşal, otonomik ya da psikişik belirtilerle karakterizedir. Motor nöbetlerde nöbetin orjin aldığı motor bölgeye bağılı olarak vücudun herhangi bir kısmı etkilenebilir. Bu nöbetler başladığı bölgede tamamiyle fokal kalabileceğı gibi (fokal motor nöbet) başladığı kortikal alanda tek yönlü ilerleme ile beden yarısının her parçasına yayılarak 'jacksonian' nöbete dönüşebilir. Bir başka motor nöbet başın bir yana düşmesi ile karakterize versif nöbettir. Bazen konuşmanın aniden durması ve distonik postür olarak da görülebilir. Fokal motor nöbet aktivitesini takiben etkilenen bölgede paraliziler olabilir. Bu durum Todd paralizi olarak bilinir ve dakikalarla saatler arası sürebilir (32).

Somatosensoriyel ya da özel duyuşal belirtilerle seyreden nöbetler korteksin somatosensör bölgelerinden kaynaklanır ve belirtiler genellikle karıncalanma veya hissizlik olarak tanımlanır. Bazen proprioepsiyon veya uzaysal algılamada bozukluk oluşabilir. Motor nöbetlerde olduğu gibi ilerleyebilir ve yayılarak kompleks parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşebilir. Somatosensoriyel nöbetler bazen ışık çakmaları ve vizüel halüsinasyonlar şeklinde vizüel nöbetler ile karakterize olabilir. Vizüel nöbetler gibi işitsel ve koku halüsinasyonları da görülebilir. İşitsel halüsinasyonlar bazen müzik duymaya kadar ulaşabilir. Koku halüsinasyonları ise daha çok kötü kokular algılama şeklinde gözükür. Tat duyusu ile ilgili nöbetler ise hem güzel hem de

tiksindirici tatlar ile görülebilmektedir. Bu tür nöbetlerde daha çok metalik tat tariflenmektedir. Vertiginöz semptomlar ise düşme, boşlukta yüzme ve vertigo şeklinde ortaya çıkmaktadır. Otonomik bulgularla seyredenlerde kusma, solgunluk, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupil dilatasyonu veya inkontinans görülebilir (32).

Psşik belirtili nöbetler bilinç bozukluğu olmaksızın yüksek kortikal fonksiyonlarda geçici bir aksama biçimindedir. Bu nöbetler affektif belirtiler, ilüzyonlar, halüsinasyonlar, dismnezik, disfazik ve kognitif belirtilerden oluşur. Deja vu, jamais vu gibi bellek bozuklukları ya da korku, saldırganlık ve sinirlenme şeklinde affektif semptomlar belirir. Sinirlenme tahrik olmadan ortaya çıkar ve hızlı bir şekilde hafifler. Korku ve saldırganlık ise daha sık gözükür ve pupil dilatasyonu, kızarıklık, piloereksiyon, palpasyon ve hipertansiyon gibi otonomik bulgular sıklıkla eşlik eder. Makropsia, mikropsia, mikroakuzi, makroakuzi ve depersonilizasyon gibi illüzyonlar da görülebilir. Bellek bozukluklarının olduğu durumların kompleks parsiyel nöbetlerden ayırımı zor olabilir (32).

Kompleks parsiyel nöbetleri, basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özellik bilinç kaybının olmasıdır. Bilinç kaybı başlangıçta veya sonradan oluşabilir. Nöbet esnasında dış uyaranlara cevap veremezler. Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel nöbetleri takiben veya başlangıçta bilinç kaybı ile birlikte oluşabilir. Özellikle temporal lobdan (%80) ve daha sonra da frontal lobdan (%15) köken alırlar. Auralı, somnolans ile seyreden ve otomatizmaların görüldüğü üç şekilde olabilir (29).

Jeneralize nöbetler nöbetin başlangıcından itibaren tüm korteksin tutulumu ile karakterizedir. Nöbet esnasında yapılan EEG paternleri en başından itibaren her iki hemisferde izlenir ve muhtemelen her iki hemisferi kaplayan nöronal deşarjın bulgusudur (28). Jeneralize nöbetler konvulzif veya non-konvulzif olabilir. Altı alt gruba ayrılmıştır:

Absans nöbetler: Ani başlangıçlı, süregelen aktivitenin kesilmesi, anlamsız bakışlar ve gözlerin kısa süreyle yukarı doğru rotasyonu ile karakterize dalma nöbetleridir. Birkaç saniye ile yarım dakika arası süren ve bilinç kaybıyla seyreden nöbetlerdir. Daha çok çocuklarda görülür. Absans nöbetlerinin klonik, atonik, tonik ve otomatizma komponentleri de görülebilir (32).

Myoklonik nöbetler: Ani başlayan, jeneralize veya yüz, gövde ve bir ya da daha fazla ekstremitayla sınırlı bazen de belirli kas gruplarında oluşan kısa süreli şok benzeri kontraksiyonlarla karakterizedir. Daha çok uyumaya yakın veya uykudan uyanma esnasında meydana gelirler (32).

Klonik nöbetler: Ekstremitelerin klonik jerkleri ile seyreder. Tonik komponent izlenmez. Postiktal faz genellikle kısadır (32).

Tonik nöbetler: Ekstremitelerde gergin bir pozisyona neden olan güçlü, rijit kontraksiyonlarla karakterize nöbetlerdir. Genellikle gözlerdeki deviasyon ve başın bir tarafa deviasyonu ile tüm vücudun rotasyonu gözlenir. Bu nedenle hastalar bazen kendi etraflarında dönerler (iki kez veya daha fazla). Spazm nedeniyle solunum inhibe olursa kısa süreli siyanoz gelişir. Gözler kapalı veya açık olabilir. Spazm devam ederse pupiller dilate olur (32).

Tonik-klonik nöbetler: En sık görülen jeneralize epilepsilerdir ve grand mal olarak da bilinir. Önce kasların ani tonik kontraksiyonu oluşur. Solunum



kasları tutulursa stridor, çığlık ve inilti meydana gelir ve hasta tonik evrede yere düşer. Hasta rijit bir Şekilde yerde uzanır ve bu evrede tonik kontraksiyonlar solunumu inhibe edebilir ve siyanoz gelişir. Hasta dilini ısırılabilir ve idrar kaçırabilir. Sonra bu tonik kasılmalar yerini değişken srelerdeki klonik konvulziyonlara bırakır. Giderek yavaşlayan klonik jerkler sonunda postiktal uyku hali, yorgunluk ve başağrısı oluşur (32).

Atonik nöbetler: Kas tonusundaki ani azalma ile karakterizedir. Sadece başın düşmesi ile karakterize boyun kaslarındaki tonus kaybı Şeklinde görülebilir. Bir ekstremitenin veya tüm vücut kaslarının ani tonus kaybı da olabilir. Bu nöbet atakları çok kısa süreli olursa drop atak denir. Bilinç kaybı görülebilir ve oldukça kısa sürelidir. Kaslardaki tonus kaybına bağlı olarak yaralanmalar meydana gelebilir (32).

#### **4.1.5.2. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması ve kliniği**

Epilepsi ve epileptik sendromlarının sınıflandırılması hastalığın prognozu ve tedavisi açısından nöbetlerin sınıflandırılmasından daha etkilidir. Çünkü epilepsi ve epileptik sendrom sınıflandırmasında nöbet semptomları ve EEG dışında aile hikayesi, özgeçmiş, nörolojik ve fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve metabolik ve genetik testler gibi diğer faktörler de göz önüne alınmaktadır (33). Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması 1989 yılında ILAE tarafından Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES)) adı altında (Tablo 2) yapılmıştır (29).

Bu sınıflamadaki fokal ve jeneralize epilepsiler üç gruba ayrılmaktadır: İdiyopatik grup nörolojik muayenesi normal olup etyolojisi bilinmeyen,

semptomatik grup etiyolojisi bilinen, kriptojenik grup ise aslında semptomatik epilepsi olup var olan patolojik durumun gösterilemediği sendromları içerir.

Fokal epilepsiler nöbet orijininin belirli bir bölgeye lokalize olduğu bilinen epilepsilerdir. Fokal idiopatik epilepsiler parsiyel nöbetlerle seyreden ve fokal EEG anormalliklerin olduğu çocukluk çağı epilepsileridir. Anatomik bir lezyonun gösterilemediği, yaşa bağımlı ve spontan remisyonların olabildiği epilepsilerdir. Klinik olarak nörolojik ve entelektüel bir defisit olmadığı, daha önce geçirilmiş bir hastalığın olmadığı ancak sıklıkla benign epilepsi aile öyküsünün olduğu epilepsilerdir. Nöbetler genellikle kısa ve seyrek fakat başlangıçta sık görülebilir. Nöbet paternleri hastadan hastaya çok çeşitli olsa da aynı hastada genellikle aynı paternde sabit kalır. EEG normal zemin aktivitesi ve yüksek voltajlı lokalize tekrarlayan spikelarla karakterizedir. Bazen multifokal olabilir. Fokal anormallikler uyku ile artış gösterir (33).

Fokal semptomatik epilepsilere kortekste harabiyet yapan herhangi neden yol açabilir. Fokal semptomatik bir epilepsi olan kronik progresif epilepsia parsialis continua nadir görülen bir çocukluk çağı epilepsisidir. İki tipi vardır. Birincisi Rasmussen ensefalitine bağlı ortaya çıkar. Diğer tipi ise rolandik parsiyel epilepsinin bir formu olup hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilen motor kortekste bir lezyona bağlıdır. Spesifik uyaranlarla presipite olan sendromlar tanımlanmış bir uyaranla presipite olan epilepsilerdir ve basit veya kompleks olabilir. Basit olan formunda nöbetler ışık çakması gibi basit bir uyaranla presipite olurken, kompleks formunda tetikleyici mekanizma karmaşıktır. Fokal semptomatik epilepsiler bu nadir görülen epilepsilerden başka anatomik lokalizasyon ve etyoloji gibi klinik özelliklere ve nöbet tipine bağlı çok çeşitli

sendromları da içine alır. Lokalizasyona göre temporal lob, frontal lob, pariyetal lob ve oksipital lob epilepsileri sınıflandırılmıştır (33).

Temporal lob epilepsileri adolesan ve erişkinlerdeki parsiyel nöbetlerin yaklaşık olarak 2/3'ünü oluşturur. Vakaların çoğunda nöbetlerin mesial temporal lobdan başladığına inanılsa da yeni görüntüleme yöntemleri nöbetlerin temporal neokorteksten başladığını göstermiştir. Vakaların %30-40 kadarında uygun medikal tedaviye rağmen nöbetler devam etmektedir (34). Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Sıklıkla febril nöbet öyküsü ve aile öyküsü mevcuttur. Basit parsiyel nöbetler otonomik veya psişik semptomlarla ve özel sensoriyel fenomenle karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler ise sıklıkla oroalimenter otomatizmayla devam eden motor arrestle başlar. Süresi tipik olarak bir dakikadan uzundur. Postiktal konfüzyon sıklıkla oluşur. Atakları amnezi takip eder (33).

Frontal lob epilepsileri basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Nöbetler genellikle gün içinde birkaç kez tekrarlar ve sıklıkla uyku esnasında oluşur. Nöbetler genellikle kısadır. Kompleks parsiyel nöbetlerde postiktal konfüzyon genellikle görülmez veya minimaldir. Hızlı bir şekilde jeneralize epilepsiye dönüşebilirler. Tonik veya postural motor bulgular belirgindir. Kompleks jest otomatizmalar başlangıçta sıklıkla vardır (33).

Pariyetal lob epilepsileri fokal epilepsilerin yaklaşık %5-6'sını oluşturmaktadır (35). Genellikle basit parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Pariyetal lob öncelikli olarak duyusal alanlar içerdiğinden, nöbetler duyusal belirtilerle başlar. Duyusal nöbetler kontralateral tarafta nadir olarak da bilateral olarak izlenir. Nonspesifik sefalik hisler, vizuel halusinasyonlar, vertigo,

gustatuar fenomenler, panik ve genital hisler yanısıra his kaybı, çınlama, ağrı, soğukluk veya yanma gibi termal hisler tanımlanmıştır. Nöbetler ekstremitelerin asimetrik tonik postürü, unilateral klonik aktivite, kontrolateral versiyon ile karakterizedir. Frontal alanların sekonder aktivasyonu ile hiperkinetik aktivite ve temporal loba yayılımla otomatizma ve bilinç kaybı gözlenir (34).

Oksipital lob epilepsileri genellikle basit parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler de oksipital lobun diğer kısımlarına da yayılma ile ortaya çıkabilir. Migrenle sıklıkla ilişkili olması komplike ve tartışmalı bir durumdur (33). Klinik bulguları genellikle vizuel bulgular içerir. Nistagmus, oküler hareketler, göz kırpması, versif baş ve göz hareketleri izlenir. Bilinç kaybı ve motor bulgular semptomatik oksipital lob epilepsili çocukların yaklaşık dörtte üçünde gözlenir (36).

İdiopatik jeneralize epilepsilerde nöbetler jeneralizedir ve bilateral, senkron ve simetrik deşarjlar ile seyrederek. Bu epilepsiler nöbet tipleri, başlangıç yaşları, diüurnal nöbet paternleri, aile öyküsü ve EEG paternleri ile tanımlanırlar. Bunlar infantlarda görülen çocukluk çağı absans epilepsileri, juvenil absans epilepsileri, juvenil myoklonik epilepsiler ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerle seyreden jeneralize epilepsileri içermektedir (37). İnteriktal evreleri genellikle normaldir ve nörolojik ya da nöroradyolojik bulgular yoktur. İnteriktal EEG'leri normal zemin aktivitesinde ve 3 Hz veya üstünde diken ve dalgalar veya polispike-dalgalar ile karakterizedir. Nöbetler genellikle yavaş uyku ile artar (33).

Semptomatik jeneralize epilepsiler sıklıkla bebeklik ve çocukluk çağında görülür. İdiopatik jeneralize epilepsilerden değişik klinik ve EEG özellikleri ile ayrılır. Sıklıkla myoklonik jerkler, tonik nöbetler, atonik nöbetler ve atipik

absanslardan oluşan çeşitli tiplerde nöbetler görülür. EEG anormallikler genellikle bilateraldir ancak primer jeneralize epilepsilere göre daha az ritmik ve daha asimetriktir. İnteriktal EEG anormallikleri idiopatik jeneralize epilepsilerden supresyon b6rstleri, hipsaritmi, yavaş diken-dalga deşarjları ya da jeneralize hızlı ritimler g6r6lmesiyle ayrılır. Genellikle diff6z, spesifik veya nonspesifik ensefalopatinin klinik, n6ropsikolojik ve n6roradyolojik bulguları mevcuttur. Spesifik veya nonspesifik etyoloji ile seyreden tipleri vardır. Nonspesifik olan grupta erken myoklonik ensefalopati ve supresyon b6rstle seyreden erken infantil epileptik ensefalopati sendromları vardır. İnfantlarda g6r6l6rler ve prognozları oldukça k6t6d6r. Psikomotor retardasyon mevcuttur (33). Spesifik etyolojide tubero skleroz, sturge-weber sendromu yada tay-sachs hastalığı, fenilketonuri gibi metabolik hastalıklar vardır.

Kriptojenik jeneralize epilepsiler West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu gibi sendromları içermektedir. West sendromu infantil spazm, psikomotor gelişimin durması ve hipsaritmi triadı ile seyreder. Her zaman hayatın ilk bir yılı içinde ortaya çıkar. Genellikle erkekleri etkiler. Prognoz genellikle k6t6d6r. Lennox-Gastaut sendromu genellikle 1-8 yaş arası g6r6l6r. En sık g6r6len n6bet tipleri tonik-aksiyel, atonik ve absans tipi n6betlerdir. N6bet sıklığı fazladır ve status epileptikus sıklıkla g6r6l6r (33).

Belirgin fokal ya da jeneralize bulguları olmayan epilepsiler neonatal n6betleri, infantlardaki ciddi myoklonik epilepsileri ve edinsel afazik epilepsiyi (Lindau-Kleffner sendromu) içermektedir (33).

Tablo 1.Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

---

I.Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler
A.Basit parsiyel nöbetler
1.Motor bulgulu
a.Jakson yürüyüşsüz fokal motor
b.Jakson yürüyüşlü fokal motor
c.Versif
d.Postüral
e.Seslenme (ses çıkarma veya konuşmanın durması)
2.Somatik duyuşal veya özel duyuşal belirtili (karıncalanma, ışık çakmaları, vızıltı gibi basit varşanılar)
a.Somatik duyuşal
b.Görsel
c.İşitsel
d.Koku
e.Tat
f.Baş dönmesi
3.Otonomik belirti ve bulgulu (karındaki duyum, renk solması, yüz kızarması ve pupil genişlemesi)
4.Psişik belirtili. Nadiren bilinç bozukluğu olmadan görülür, sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak yaşanır
a.Disfazik
b.Dismnezik
c.Bilişsel
d.Duygudurum (korku, öfke)
e.Yanılsamalar (makropsi)
f.Yapılanmış varşanı (örneğin müzik)
B.Kompleks parsiyel nöbetler
1.Basit parsiyel başlangıcın ardından bilinç bozulması
a.1.-A.4.'deki basit parsiyel özellikli, ardından bilinç bozulması
b.Otomatizmalı
2.Başlangıçtan itibaren bilinç bozulması
a.Yalnız bilinç bozulması
b.Otomatizmalı
C.Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler
1.A.'daki basit parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
2.B.'deki kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
3.Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması
II.Jeneralize nöbetler
A.
1. Absans nöbetleri
a.Tek başına bilinç bozulması
b.Hafif klonik bileşenli
c.Atonik bileşenli
d.Tonik bileşenli
e.Otomatizmalı
f.Otonomik bileşenli
2. Atipik absans
a. A1'dekinden daha belirgin derecede değişiklikler
b. Ani olmayan başlangıç ve bitiş olabilir.
B. Myoklonik nöbetler
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler
E. Tonik-klonik nöbetler
F. Atonik nöbetler
III.Sınıflanamayan epileptik nöbetler

---

Tablo 2. ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması

---

1. Lokalizasyonla (parsiyel, fokal, lokal) ilişkili epilepsi ve sendromlar
1.1. İdiopatik (yaşla ilişkili başlangıç)
Sentrotemporal dikenli çocukluk çağı benign parsiyel epilepsisi
Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi, Primer okuma epilepsisi
1.2. Semptomatik
Kronik progressif epilepsia parsialis continua (kojewnikow sendromu)
Özel tip presipitasyonlarla giden epilepsiler
Lokalizasyon veya etiolojiye dayalı diğer epilepsi ve sendromlar
1.3. Kriptojenik
2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar
2.1. İdiopatik
Benign yenidoğan konvulziyonları, Çocukluk çağı benign myoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi, Juvenil absans epilepsisi
Juvenil myoklonik epilepsi
Özel presipitasyonlarla karakterize epilepsiler (ör. Fotosensitif epilepsi)
2.2. Kriptojenik / semptomatik
West sendromu, Lennox-Gestaud sendromu, Myoklonik astatik epilepsi,
Myoklonik absans epilepsi
2.3. Semptomatik
2.3.1. Nonspesifik etiyojili (ör. Erken myoklonik ensefalopati)
2.3.2. Spesifik etiyojili (ör. Tuberoskleroz, sturge-weber sendromu)
3. Fokal veya jeneralize olduğu saptanamayan epilepsiler
3.1. Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler
Yenidoğan konvulziyonları, Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
3.2. Jeneralize ve fokal özellikleri belirgin olmayanlar
4. Özel sendromlar
4.1. Duruma bağlı nöbetler
Febril konvulziyonlar
Akut metabolik ve toksik olaylarla ortaya çıkan konvulziyonlar (Hipoglisemi)
4.2. İzole nöbetler veya izole status epileptikus

---

#### **4.2. Epilepside tedavi prensipleri, antiepileptik ilaçlar ve temel özellikleri**

Epileptik nöbetlerin çoğu uygun ilaç kullanımıyla kontrol altına alınabilirken, %30-40 hastada nöbetler tedaviye rağmen tekrar eder. Kontrol edilemeyen nöbetlerin önemli mortalite ve morbidite riski vardır (38).

Epilepsi tedavisinde kullanılan temel ilaçlar antiepileptiklerdir. Antiepileptik tedavide amaç; nöbetleri önleyen ya da nöbet sayısını azaltan, uygun maliyetli, ilaç etkileşimi ve yan etkileri az olan ilaçlarla mümkün olan iyi bir yaşam kalitesini sağlamaktır (39). Epilepside tedavi süresi değişken olmakla birlikte bazı hastalarda ömür boyu tedavi gerekmektedir. Günümüzde ilk epileptik nöbet sonrası tedaviye başlamak halen tartışma konusudur. Antiepileptik tedaviye

başlamadan önce hasta tüm risk faktörleri ile beraber değerlendirilmeli, uyku deprivasyonu, alkol kesilmesi, açlık gibi metabolik bozukluklara yol açabilecek olası durumlar göz önüne alınmalıdır (40). Genel popülasyonun %10'a yakını tek bir nöbet geçirebilir, bunların sadece %0,5-1'i tekrarlayabilir. Bu nedenle antiepileptik tedaviye nöbetin tekrarlama riski olduğu durumlarda başlanmalıdır. Buna karşın beyin hasarı öyküsü, beyin görüntüleme incelemelerinde lezyon görülmesi, anormal EEG özellikleri, anormal nörolojik muayene gibi nöbetlerin tekrar etme riskinin çok yüksek olduğu durumlarda antiepileptik tedavi ilk nöbetten sonra ikinci nöbet beklenmeden de başlatılabilir. (41).

Epilepsi teşhisi konduktan sonra nöbet tipinin ve epileptik sendromun doğru tanımlanması tedavi seçiminde önemli bir noktadır. Antiepileptik tedavi klinik duruma göre ömür boyu gerekmemekle birlikte; epilepsi genellikle remisyon göstermeyen, kronik bir durumdur.

#### **Antiepileptik ilaç seçiminde temel prensipler**

1. Tedavi mümkünse tek bir ilaçla sürdürülmeli,
2. İlaç dozu toksisite oluşturmeyen ve nöbetleri kontrol edebilen düzeyde olmalı,
3. Seçilen ilaçla nöbetler kontrol altına alınamazsa, nöbet tipine uygun diğer antiepileptik ilaç başlanmalı,
4. Terapötik düzey sadece yol gösterici olup; bazı hastalarda terapötik düzeyin altındaki düzeylerde nöbet kontrolü sağlanabilirken, bazı hastalarda ise terapötik düzeyin üzerindeki değerlerde bile toksisite gelişmeyebilir,
5. Tek bir ilaçla başarı sağlanamazsa ikili kombinasyon tedavisine geçilmeli,



6. Antikonvülsanların metabolizması çocuklarda, yaşlılarda, gebelerde, özellikle renal ve karaciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olanlarda farklılıklar gösterir,

7. Tüm antiepileptik ilaçların rutin laboratuvar monitorizasyonu önerilmektedir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan konvansiyonel ilaçların yanı sıra; son 15 yılda birçok yeni antiepileptik ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bu durum hastalar ve doktorları için büyük bir seçenek artışı sunmuştur. Yeni antiepileptik ilaçların (okskarbazepin, gabapentin, lamotrigin, topiramet gibi) klasik antiepileptiklere (valproik asit, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital) göre yan etkileri daha az olup, daha iyi tolere edilmektedirler. Yeni antiepileptiklerin epilepsi tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte dirençli epilepsilerin tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (42). Buna karşın klasik antiepileptik ilaçların çok uzun kullanımda ortaya çıkacak yan etkileri ve ilaç etkileşimleri daha iyi bilinmektedir (43). Ülkemizde de sıkça kullanılan bazı antiepileptik ilaçların yapısal özellikleri, kullanım alanları ve başlıca yan etkileri şunlardır:

#### **4.2.1. Valproik asit**

Valproik asit, santral sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın beyindeki düzeyini artırarak GABA'nın postsinaptik etkisini güçlendirir (43) ve nöron membranındaki voltaj bağımlı sodyum kanallarını da bloke eder (26). Valproik asit oral alındıktan sonra hızla ve tama yakın derecede absorbe olur. Karaciğerde metabolize edilir (44).

Geniş spektrumlu bir antikonvülsan olup, myoklonik, tonik, absans, jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi jeneralize nöbetlerin yanısıra parsiyel başlangıçlı nöbetler olmak üzere pek çok nöbet tipi için etkilidir (45).

Valproat'ın doz ile ilişkili yan etkileri tremor, sedasyon, yorgunluk ve ataksidir. En yaygın hematolojik yan etki trombositopenidir. Tedavi sırasında karaciğer transaminazlarında yükselmeler gözlenebilir. Kadınlarda polikistik over, hiperandrojenizm ve kilo alımıyla ilişkilidir. Bazı hastalarda iştah artışı ve kilo alımı görülür. Dermatolojik yan etkiler sık gözlenmezken, çoğu kez ilacın kesilmesinden sonra devam etmeyen ve kısa süreli alopesi görülebilir (43).

#### **4.2.2.Fenitoin ve Fosfenitoin**

Fenitoin, nöronlara sodyum girişini engelleyerek nöron membran stabilizasyonu yapar, böylece stimulasyon eşiğini yükseltir (26). Fosfenitoin, fenitoinin suda çözünen fosfat esteridir ve plazmada fenitoine dönüşür (46).

Fenitoin ağız yolundan alındıktan 8 saat sonra plazma konsantrasyonu doruğa ulaşır. Absorbsiyon hızı ve karaciğerdeki metabolizasyonu kişiler arasında önemli farklılıklar gösterebilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Antiepileptik etkinlik gösterebilmesi için plazma konsantrasyonunun 10 mg/ml'nin üzerinde olması gerekir (47). Hepatik metabolizmanın relatif olarak potent bir indükleyicisidir (43).

Fenitoin, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin %60'ını tamamiyle önleyebilir, %20'sinde nöbet sıklık ve şiddetini azaltabilir. Kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsilerde de etkilidir. Tek başına verildiğinde absans nöbetlerinin sıklaşmasına neden olabildiğinden kontrendikedir (47).

Fenitoin kullanımına bağlı olarak uykusuzluk, sinirlilik, tremor, yüksek dozlarda da delirium ve koma gibi nörolojik yan etkiler görülebilir. Diğer yan etkiler arasında gingival hiperplazi, hirşutizm, akne ve ayrıca uzun süreli kullanılırsa periferik nöropati, porfiri, kemik dansitesinde azalma ortaya çıkabilir (48).

#### **4.2.3. Karbamazepin**

Antiepileptik etkisini nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarının aktivitesini bloke ederek sağlar (48). Karbamazepin absans nöbetleri ve myoklonik nöbetler dışında bütün nöbet tiplerinin tedavisinde kullanılır (47). Oral alınıp absorbe olur. Plazma proteinlerine %75 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir (43). Karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı için tiroid hormonları, kolesterol ve bilirubin gibi birçok endojen madde ile dışarıdan alınan ilaçların da metabolizmalarını etkiler (49).

Karbamazepin tedavisi alan hastaların %30-50'sinde kendiliğinden düzelen orta derecede yan etkiler görülebilir, bunlar ilaç kesimini gerektirecek ciddi yan etkiler değildir. Yüksek dozlarda vertigo, ataksi, diplopi, nistagmus gibi nörolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca bulantı, kusma, deri döküntüsü gibi alerjik yan etkiler, lökopeni, uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremi gelişebilir (47). Kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği gibi teratojenik yan etkiler gözlenebilir (49).

#### **4.2.4. Okskarbazepin**

Karbamazepinin 11-keto türevidir (47). Antiepileptik etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi ya da kombinasyonda kullanılabilir (39). Karbamazepinin aksine, karaciğerde oksidatif

biyotransformasyona uğramadığından mikrozomal oksidazları indüklemez. Bu nedenle ilaçlarla etkileşim göstermez. Aktif metaboliti esas olarak böbreklerden elimine edilir ve yarı ömrü 1-2.5 saattir. Günlük dozu 600-1200 mg olup, bu doz ağız yoluyla iki veya üçe bölünerek verilir (47).

Yan etkiler nadir olup genellikle iyi tolere edilir. Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, ciltte döküntü, klinik olarak semptom vermeyen hiponatremi yapabilir. Fasial dimorfizm görülebilir. Teratojenite nadirdir (50).

#### **4.2.5. Fenobarbital**

GABA aracılı klor kanallarının açık kalma sürelerini artırma yoluyla inhibitör etkiyi potansiyelize eder, ayrıca glutamat etkilerini azaltarak eksitator nörotransmisyonu baskılar. Jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerde etkilidir (26). Bebek ve küçük çocuklarda görülen febril konvülsiyonların tedavisinde en tercih edilen ilaçtır (47).

Ağız yolundan kullanılır. Mide-barsak kanalından tamamen absorbe edilir. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Büyük kısmı karaciğerde inaktive edilir. %10-25'i böbreklerden değişmeden atılır (47).

Sersemlik, konuşma bozukluğu, somnolans, ataksi, hipotansiyon ve koma gibi yan etkiler görülebilir (51). Kognitif fonksiyonlarda bozulma gözlenebilir (52). Diğer yan etkiler arasında alerjik reaksiyonlar, anemi, osteomalasi, seksüel empotans sayılabilir. Teratojenik etkiye sahiptir (48).

#### **4.2.6. Etosüksimid**

Antikonvülsan etkisini talamik nöronlarda T tipi kalsiyum devrelerini modüle ederek gösterir. Absans nöbetlerin tedavisinde sık tercih edilen ilaçlardır (26).

Ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından oldukça çabuk ve tamamıyla absorbe edilir. Plazmaki konsantrasyonu ortalama 5 saatte doruğa erişir. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilerek inaktif hale getirilir. Vücut doku ve sıvılarına homojen bir şekilde yayılır (47). Valproik asitle kombine edildiğinde, valproik asit düzeylerinin artmasına sebep olur (53).

Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler ve (51) uyuşukluk, letarji, öfori, baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik yan etkiler, ayrıca alerjik reaksiyonlar ve hematolojik bozukluklar da görülebilir (48).

#### **4.2.7. Gabapentin**

Gabapentin yapısal olarak GABA'ya benzeyen yeni jenerasyon bir antiepileptiktir (54). Etki biçimi kesin olarak bilinmemekle birlikte GABA salınımını veya etkisini artırdığı düşünülmektedir. Tekrarlayıcı ateşlemeyi etkilediği, bu etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca kalsiyum kanallarını ilgilendiren yeni bir bağlanma yeri üzerinden etki edebileceği de belirtilmektedir (55).

Gabapentinin hemen hemen tamamı ince barsaklardan absorbe olur, karaciğerde metabolize edilmez. Diğer ilaçların metabolizmalarını etkilemez (56). Bu durum epilepsi tedavisinde kombine kullanılacak bir ilaç için üstünlük sağlar (47). Plazma proteinlerine bağlanmaz (57). Değişime uğramadan böbreklerden atılır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda yarı ömrü uzayacağından doz ayarlaması yapılmalıdır (58).

Sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır (39). Tek başına kullanıldığında sadece kompleks parsiyel nöbetlerde ve yüksek dozlarda etki gösterebilir (56). Erişkinlerde

genellikle günde 900-1800 mg dozunda ve 3-4 keze bölünerek verilir. Çocuklarda günde 45 mg/kg'a kadar verilebilir. Güvenlikli bir ilaçtır (47).

Başlıca yan etkileri uyuklama, sersemlik, dengesizlik, nistagmus, ataksi, tremor ve davranış bozukluklarıdır (59).

#### **4.2.8. Tiagabin**

İnhibitör nörotransmitter olan GABA'nın spesifik geri alım inhibitörüdür (60). Karaciğerde metabolize edilir (43). Fenitoin, karbamazepin ve valproat'ın plazma konsantrasyonları üzerine etkisi yoktur (61).

Parsiyel epilepsilerde kombinasyonda kullanılır. Tedavi dozu günde 2-4'e bölünerek 30-50mg/gün şeklindedir (57).

Başlıca yan etkileri sersemlik, yorgunluk, sinirlilik ve konsantrasyon güçlüğüdür. Yüksek dozlarda kullanıldığında dahi bilişsel yıkıma neden olduğu gözlenmemiştir (62).

#### **4.2.9. Topiramate**

Topiramate D-fruktozun sülfamat içeren türevidir. Sahip olduğu farmakodinami sayesinde diğer antiepileptiklerden farklıdır. Antikonvülsan etkisini 5 farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirmektedir. Bunlar: 1- Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek membran stabilizasyonunu sağlar, 2- İnhibitör etki gösteren GABA'nın etkisini artırır, 3-Glutamat reseptör alt tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini antagonize eder, 4-Nöronal uyarılabilirlikte rolü olduğu bilinen kalsiyum kanallarını düzenler, 5-Karbonik anhidraz enzimini inhibe eder (63).

Birlikte kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak yaklaşık olarak %50'si karaciğerde metabolize olur, %50'si değişmeden böbrekler yoluyla atılır (64).

Topiramate karaciğer enzimlerinden yalnızca CYP2C19'ü inhibe eder (65). Yarılanma ömrü 20-25 saattir. Proteinlere bağlanma oranı düşüktür (66). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Yaşa bağımlı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olmadığı sürece yaşlı hastalarda doz azaltımı gerekmez. Topiramate, fenitoin ve karbamazepin ile birlikte kullanılırsa plazma konsantrasyonları azalır. Valproik asidin topiramate plazma konsantrasyonuna etkisi saptanmamıştır. Antiepileptiklerin dışında digoksin ve oral kontraseptiflerin de plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (67).

Farklı etki özelliklerine sahip olduğundan topiramatin geniş bir etki spektrumu vardır. (68). Basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde monoterapi ya da kombine olarak kullanılır (60).

En sık yan etki parestezidir (69). Diğer antiepileptiklerden farklı olarak topiramate kilo kaybına yol açmaktadır (70). Bunun dışında sedasyon, halsizlik, psikomotor yavaşlama yapıcı ve böbrek taşı oluşumunu hızlandırıcı etkileri bildirilmiştir (55). Tedavi sırasında baş dönmesi, yorgunluk, baş ağrısı, ataksi, uyku eğilimi, nistagmus, diplopi, tremor, ağız kuruluğu ve karın ağrısı da görülebilir (66).

#### **4.2.10. Lamotrigin**

Lamotrigin, feniltiazin sınıfından olan yeni jenerasyon bir antiepileptiktir (71). Folik asit antimetabolitidir. Ancak bu özellik antiepileptik etkisine katkı sağlamaz (47). Temel antiepileptik etkisini voltaj duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek ve özellikle başta glutamat olmak üzere eksitator nörotransmitter salınımını azaltarak gösterir (72). Lamotrigin, sodyum kanallarını yavaş inaktive durumda stabilize edip, normal nöron elektrofizyolojisine dokunmaksızın, selektif

ve devamlı olarak yüksek frekanslı depolarizasyonları azaltmaktadır (73). Bu sayede epileptik aktivite eşiğini selektif olarak yükseltip ve epileptik deşarjın başlamasını önlemektedir. Lamotrigin'in bu etkisi epileptik deşarjların yayılımına olan etkisine göre daha fazladır (74).

Oral biyoyararlanımı %100'e yakındır. Besinlerle alındığında absorpsiyonu yavaşlar. Plazma proteinlerine % 55 oranında bağlanır. Karaciğerde inaktive edilip, idrarla atılır. Karaciğer enzim induksiyonu yapmaz ve bu sayede diğer antiepileptik ilaçların metabolizmalarını etkilemez (47). Yarı ömrü ortalama 24 saattir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi mikrozomal enzim induksiyonu yapan ilaçlar lamotriginin eliminasyonunu artırarak plazma düzeyini azaltırlar. Valproat ise lamotrigin metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeyini artırır (75).

Parsiyel nöbetler, atipik ve tipik absans, tonik, atonik nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromu tedavisinde etkinlik gösterir (76).

Dirençli fokal epilepsilerde tedaviye lamotrigin eklenmesiyle nöbetlerin tamamen kontrol edilebildiği hasta oranı %22,5'dir. Lennox-Gastaut Sendrom'lu hastalarda kullanılmasıyla nöbet sıklığındaki azalmaya ek olarak zeka kapasitesi artımı ve psikomotor yararlı etkileri de gözlenmiştir (77). 3 ay gibi kısa bir sürede yarıdan fazla nöbet azalması oranı tipik absans için %33, atipik absans'da %60, atonik nöbetlerde %58 ve myoklonik nöbetlerde %30 olarak verilmiştir (78).

Erişkinlerde ağızdan günde 50-400 mg arasında değişen dozlarda kullanılır. Çocuklarda günlük doz, duruma göre 5-15 mg/kg arasında değişir (47).



Mental retarde çocuklarda anti-otistik ve psikotropik etkisi vardır. Kavrama ve öğrenmeyi artırır. Epileptik nöbet sonrası görülen amnezi süresini belirgin olarak kısaltır (79).

Lamotrigin kullanan epilepsisi olan hastalarda psikotrop etki gözlenmesi üzerine, diğer antiepileptiklerde görülen duygudurum düzenleyici etkinin lamotriginin de gösterebileceği düşünülüp mikst epizod tanısı almış hastaların belirtilerinde düzelmeler tespit edilmiştir (80).

En sık görülen yan etkilerinden biri çeşitli derecelerde görülen deri lezyonlarıdır. Bu yan etkisinin hızlı doz artırımını ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bildirilen en ciddi yan etki ise daha nadir görülen Stevens-Johnson Sendromu'dur (81). Diğer sık görülen yan etkiler sersemlik, diplopi, ataksi ve görme bulanıklığıdır (76). Lamotrigin bağımlılık yapmaz. Deri döküntüsü, somnolans ve kusma gibi yan etkilere çocuklarda daha sık rastlanmaktadır (82). Lamotrigin ile ilişkili major doğumsal anomali riski düşük olup karbamazepine benzer orandadır (83).

### **4.3. Gebelikte epilepsi ve antiepileptik ilaçların kullanımı**

Gebelikte migrenden sonra en sık karşılaşılan nörolojik hastalık epilepsidir. Epidemiyolojik çalışmalar gebeliklerin % 0,3 ile % 0,5'inin epilepsi ile birlikte olduğunu göstermektedir (84). Epilepsi ve gebelik olgularının %90'dan fazlası sorunsuz sonuçlanmaktadır (85). Ancak epileptik kadınlarda ölü doğum, konjenital malformasyon ve perinatal bebek ölümlerine normal popülasyondan daha sık rastlanır. Major malformasyon riski ortalama iki kat artmıştır (86). Özellikle ilk trimesterde kullanılan antiepileptik ilaçlar bu riski artırmaktadır (87). Epilepsi olgularında düşük ve erken doğum nedeniyle olan fetal kayıp oranı 3-5

kat artmıştır (85). Bazı çalışmalar epileptik annelerden doğan çocuklarda psikomotor ve zeka gelişimlerinin kontrol olgulara kıyasla az da olsa geri olduğunu ortaya koymuştur (88). Antiepileptik ilaçlar major malformasyonun en büyük nedeni olarak görülseler de (85) kullanılan klasik antiepileptik ilaçlar fetusa etkileri açısından D kategorisinde yer alıp, teratojen etkileri olduğu bilinmesine rağmen faydaları zararlarından daha fazla olduğu için gebelikte kullanılabilir (89). Çünkü gebelikte görülen konvülsiyonlar hem anne hem de fetus açısından riskler taşımaktadır. Annenin geçirdiği epileptik nöbetlerin etkisiyle, plasental kan akımının azalması, fetal kalp hızı değişiklikleri ve annede gelişen metabolik değişiklikler gibi nedenlerle fetus ölebilir (90). Doğum anında nöbet geçirilmesi fetal bradikardi ve kalp hızında değişmelere yol açabileceğinden, ilaçlarla kontrol edilemeyen jeneralize tonik-klonik, absans ya da kompleks parsiyel nöbetlerin ortaya çıkması durumunda hasta koopere olamıyorsa doğum şekli sezeryan olmalıdır (84). Epileptik gebelerde vajinal kanama ve toksemi riski 2 kat fazladır. Antiepileptik tercihi fenitoin ise bu risk daha fazla artar (91).

Gebelikte epileptik nöbetler %30-50'ye varan oranlarda artış gösterebilir (92). Gebelikte nöbet artışının nedenleri; 1-Sıvı retansiyonu, bulantı, kusma ve hipoalbuminemi gibi nedenlerle antiepileptik ilaç konsantrasyonlarında azalma. Gastrik motilitede azalma, kardiyak outputun artması, karaciğer fonksiyonlarındaki değişme ilaç düzeylerinin düşmesindeki diğer nedenler arasında sayılabilir. 2-Epileptik gebelerin antiepileptiklerin çocuk üzerine yan etkileri olacağını düşünerek ilaç almayı bırakmaları. 3-Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler. Gebelik sırasında konvülzan etkiye sahip olan östrojen artışının

nöbetlere yol açma riski, ilaçların düzenli kullanımı ve nöbetlere sebep olabilecek durumlardan kaçınmakla azaltılabilir. Bu konularda hasta kendisi ve bebeği için risklerden kaçınması hususunda eğitilmeli, mümkünse tedavi monoterapi ve düşük doz olması yanında, hasta daha sık izlenmelidir 4-Ayrıca gebeliğin psikolojik etkileri ve uyku düzensizliği de nöbetlerin artışında rol oynar (93).

Tüm bu anlatılanların aksine bazı çalışmalar ise gebelik öncesi nöbetleri sık olmayan hastaların gebelik süresince nöbetlerinde artış olmadığını göstermektedir (94).

Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanılmasıyla oluşan konjenital malformasyon riski, politerapi ve yüksek doz ile orantılı olarak artış gösterir (16). Antiepileptik ilaçlar kraniyofasial anomali ve nöral tüp defektleri gibi teratojenik etkilere neden olabilirler. Bunun dışında fenitoin, fenobarbital ve primidon yarı damak ve dudak, konjenital kalp defektlerine neden olabilirken, karbamazepin ve valproat ise spina bifida riskini arttırabilir. Topiramet, lamotrigin, gabapentin gibi yeni antiepileptiklerin hayvanlarda teratojen etkileri gözlenmemişken, insanlardaki teratojenik riskleri hakkında bilgiler ise henüz yetersizdir (84,92,93).

Waters ve arkadaşlarının sonuçlarına göre; karbamazepin en düşük, fenitoin orta derecede, fenobarbital ise en yüksek oranda anomali riskine sahiptir (87). Koch valproat'ın malformasyon oranının yüksekliğinde spesifik role sahip olduğunu bildirmiştir (95).

Sonuç olarak politerapi ve ilaçların yüksek serum düzeyleri malformasyon riskinde artışa neden olduğundan (96) gebelikte nöbetlerin ve antiepileptiklerin olumsuz etkilerinden korunmak için monoterapi tercih edilmeli ve ilaç kan düzeyleri nöbet kontrolü sağlayabilecek en düşük dozlarda tutulmalıdır.

Monoterapi etkili olmazsa farklı etki mekanizmalarına sahip antiepileptiklerle kombinasyona gidilmelidir (97).

#### **4.4. Hipokampus, bilişsel fonksiyonlar, epilepsi ve antiepileptik ilaçların bilişsel fonksiyonlara etkileri**

Bilişsel fonksiyonlar, kişinin analiz yeteneği ve gelen bilgiyi davranışı ile koordine bir şekilde kullanabilme kapasitesidir. Kişinin çevreden gelen bilgiyi olarak özümleme ve yine çevreye karşı etkili olarak kullanabilme yeteneğidir. Oryantasyon ve bellek fonksiyonları da dahil olmak üzere algılama, dikkat, yargılama, soyutlama, hesaplama, zeka ve gerçeği değerlendirme yetilerini kapsar (98).

Bellek fonksiyonlarında hipokampus, parahipokampus, entorinal korteks gibi yapıların önemli rolleri vardır. Hipokampus, filogenetik olarak beynin en eski bölümlerinden biri olup, lateral ventrikülün alt boynuz tabanına uzanan, yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher tabakasıdır (99). Hipokampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı Cornu Amnionis'in baş harflerini temsilen CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür (100).

Hipokampus'un özellikle kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir. Kısa süreli hafıza, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (101). Diğer yandan, sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıplar gelişmektedir (102).

Yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin kavranması uykunun REM safhasında gerçekleşir. Uykunun REM döneminde, hipokampusa işaret eden serotonerjik rafe nukleusları aktiftir. Derin uykuda neokorteksteki EEG kayıtları düzenli ve senkronize ritim gösterirken, hipokampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda ise neokortikal kayıtlar desenkronize olmasına rağmen; hipokampus yavaş ve düzenli bir ritim gösterir. Hipokampusun EEG dalgaları ritmik sinüzoidal tipteki teta dalgalarıdır. Bu durum yapının spontan aktivitesini ve bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir (103).

Hemen her türlü duyuşsal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları vs.), küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. Hipokampus da ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur (102).

Metabolik veya mekanik nedenlerden dolayı, hipokampusun iki taraflı lezyonu sonucu yeni hatıraların kaydedilememesi ile ilgili bir amnezi durumu vardır ki buna Korsakoff Sendromu (Dismnezik Sendrom) adı verilir. Bu hastalar rahatsızlanmadan önce öğrendiği karmaşık işleri başarabilirler. Fakat bundan çok daha basit, ancak yeni öğrenilmiş becerileri uygulayamazlar. Ayrıca geçmiş ile ilgili konfabulasyon adı verilen hayal veya konfüzyon tarzı saçma deneyimler anlatır veya cevap verirler, hatta buna kendileri de inanırlar (104).

Yakın zamana kadar yaşlanma sürecinde, hipokampustaki hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı, bunun da yaşlılıkta görülen bunamaya sebep olabileceği

düşünülyordu. Fakat, son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu, yaşlanma ile hipokampustaki hücre kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadığı anlaşılmıştır. Ancak, Alzheimer Hastalığına yakalanmış insanların hipokampal CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma tespit edilmiştir (105). Alzheimer Hastalığı, kronik ve genellikle progresif olarak bellek ve entelektüel yetilerin azalması ile karakterize bir tablodur. Yapılan çalışmalarla kognitif fonksiyonların objektif ölçütü olarak kullanılan P300 aktivitesi incelenerek intrakraniyal işitsel olaya ilişkin potansiyel parametrelerin hipokampal kaynaklı olduğu ileri sürülmüş ve P300 latansında uzamanın potansiyel epileptojenik odak olan hipokampusun hasarlanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (106). Bilişsel fonksiyon bozukluğu ve epilepsi arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Epileptik hastalarda hem bilişsel hem de davranışsal problemler sık olarak görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar epilepsili çocukların yaklaşık %50'sinde öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemlerin geliştiğini göstermektedir (107).

Bilişsel fonksiyon bozuklukları, mental yavaşlama ve konsantrasyon güçlüğü epileptik hastalarda sık görülen yakınmalar arasındadır (108). Bu nedenle epileptik hastalardaki bilişsel fonksiyonların normal populasyondan farklı olup olmadığı uzun süredir araştırılmaktadır. Bilişsel fonksiyonlar, epilepsinin süresi, şiddeti, nöbet tipi ve sıklığı, antiepileptik ilaçlar, yapısal lezyonlar ve psikososyal stres gibi değişik faktörlerden etkilenebilir (109).

Epilepsili hastalarda nöbet başlangıç yaşı, bilişsel yıkım açısından önemlidir. 5 yaş altı çocuklarda başlayan epilepsilerde belirgin bilişsel yıkım gelişebilir (110). Epilepsili çocuklar normal populusyona göre daha sık bilişsel

sorunlar yaşamaktadırlar. Bilişsel sorunun derecesini nöbet sıklığı ve tipi, erken ya da geç başlangıçlı oluşu belirler (111). Görsel-motor koordinasyonda, psikomotor performansta ve görsel algılamada sorunlar görülebilmektedir (112). Epilepsili çocukların %5-50'si öğrenme sorunları yaşamaktadır (19). Mental retardasyon ise üç kat daha fazladır (111).

Epilepsinin süresi uzadıkça bilişsel fonksiyonlardaki bozulma belirginleşse de, yeni tanı almış olgularda da normal popülasyona göre farklılıklar saptanabilir (113). Epilepsinin süresi kadar, nöbetlerin süresi, sıklığı ve yayılma paterni de bilişsel fonksiyonların bozulmasında önem taşımaktadır. Nöbetlerin yayılma paterni beynin metabolik dengesini bozar ve böylece sık nöbet geçirenlerde bilişsel yıkım daha belirgin olur (114).

Epilepsinin şiddeti de bilişsel fonksiyonları etkilemektedir. Örneğin hafif formlarda özellikle yakın bellekte bozulmalar gözlenirken, daha ağır vakalarda ise zeka ve dikkat yeteneğinin zayıfladığı ve dürtü denetim güçlüklerinin ortaya çıktığı gözlenmektedir (115).

Nöbet tipi bilişsel fonksiyonları etkiler. Kompleks parsiyel tipi nöbetlerde bellek sorunları daha sık görülmektedir. Ayrıca semptomatik epilepsilerde kognitif yıkım, idiyopatik epilepsilerden daha belirgindir (116). Kafa travması epilepside mental yıkıma katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir (117).

Epilepsili hastalarda bilişsel fonksiyonları etkileyen önemli faktörlerden biri de antiepileptik ilaç kullanımınıdır (118). Antiepileptik ilaçların kognitif disfonksiyonun gelişmesindeki rolleri birçok çalışmada gösterilmiştir (119). İlk gerçek antikonvülzanın keşfi kognitif yan etkilerin gözlenmesi sonucu olmuştur. 1985 de "Comitte on drugs" daha çok yetişkinlerde yapılan çalışmaları

inceleyerek antiepileptiklerin davranış ve kognitif fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olabileceğini bildirmiştir. Antiepileptik tedavi uzun sürebileceğinden hastalar ve ilaçları veren doktor bu bakımdan dikkatli olmalıdır (120).

Sedasyon, bilişsel işlevlerde bozulma ve depresif duygudurum bütün antiepileptiklerde dozla ilişkili olan önemli yan etkilerden olup (119); bu yan etkiler benzodiazepin ve barbitüratlarda daha sık, karbamazepin ve valproatta daha az ortaya çıkmaktadır (121). Antiepileptik ilaçlar nöronal irritabiliteyi azalttığından, nöronal eksitabiliteyi azaltabilmesi ve kognitif fonksiyonları bozabilmesi şaşırtıcı değildir. Eski antiepileptik ilaçların hepsi de kognitif fonksiyonları bozabilmektedir. Fakat bu yan etkileri monoterapi ve kan seviyeleri standart terapötik düzeyde iken oldukça hafiftir. Antiepileptiklerin nöbetleri azaltmadaki yararlı etkileri, kognitif yan etkilerini gözardı eder (122).

Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine olan yan etkileri farklı olup, bu yan etkilerin yüksek dozda ilaç kullanımı ve politerapi ile birlikte arttığı düşünülmektedir (123). Politerapinin özellikle kognitif fonksiyonları da içeren bir dizi yan etkileri arttırdığı ve ilaç sayısının azaltılması sonucu kognitif fonksiyonlarda düzelmeler olduğu bildirilmiştir (124). Hemen hemen bütün antiepileptikler kognitif yan etki gösterebilir de fenitoin ve fenobarbital en çok suçlanan antiepileptikler arasında yer alır (117).

Barbitürat kullanımı bilişsel fonksiyonları olumsuz olarak etkilemekte, davranış problemleri ve depresyona yol açabilmektedir (125). Bilişsel hız, dikkat ve konsantrasyonda bozulmaya yol açmaktadır. Fenitoinin uzun süreli kullanımı ile kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir (124). Özellikle yüksek dozlarda fenitoin kullanımı ile kognitif fonksiyonlardaki



bozulma artar (126). Karbamazepin etkin nöbet kontrolü sağlamasının yanında birçok kognitif testte en az yan etkiye de sahip olan antiepileptiklerden biridir (127). Karbamazepin'in kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri valproik asit ve yeni antiepileptiklere benzer oranda iken, fenobarbital ve primidona göre daha azdır (128). Karbamazepine ait olumlu noktalardan biri de bellek fonksiyonlarının çoğunluğunu düzeltmesidir. Bellek fonksiyonlarının yanı sıra konsantrasyon ve motor hızda da düzelmeler bildirilmiştir. Karbamazepinin yüksek kognitif fonksiyonlardaki yan etkileri minimaldir (124,129). Bununla birlikte yüksek dozda kullanılan karbamazepin bellekte kötüleşme ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir (130).

Okskarbazepin, yeni tanı almış hastalarda kullanıldığında görsel ve uzaysal hafızada artış olmaktadır (131). Okskarbazepin kullanan hastalarda uyanıklık ve dikkat toplama yeteneğinde artış olduğu gözlenmiştir (132).

Valproik asit ile tedavi edilen çocuklarda bilişsel işlevlerde bozulma nadir olarak görülür (128). Gene de valproik asit kullanan çocuklarda, duygulanım bozuklukları, sedasyon, bilişsel fonksiyonların olumsuz etkilenmesi, davranış problemleri ve hiperaktivite gibi yan etkiler gözlenebilir (126). Valproik asit de içeren politerapi alan çocuklarda çok nadiren ansefalopati vakaları bildirilmiştir (133).

Lamotrigin tedavisi alan çocuklar daha alert ve hareketli olup, bunlarda dikkat eksikliği ve hiperaktiviteye benzer yan etkiler gözlenmiştir (134).

Topiramet, bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabilir. Affektif bozukluklara neden olabilir. Topiramet tedavisi alan çocuklarda davranış

bozuklukları saptanmıştır. Konuşmada duraklama ve psikomotor yavaşlama da görülebilir (135).

#### **4.5. Beyin gelişimi, nöronal ve glial markerler**

##### **4.5.1. Beyin gelişimi**

Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda genç erişkin beynin toplam volümünün yaklaşık olarak %90 kadarının 5 yaşına kadar kazanıldığı noktasına varılmıştır. Ve total serebral volümün maksimuma ulaşması erken adölesan dönemde olmaktadır (136). Yaşları 5-11 arasında olan ve iki yıl boyunca MR ile takip edilen çocuklarda beyin gelişiminin yılda 1mm kadar olduğu ve özellikle de prefrontal kortekste olduğu gösterilmiştir (137).

İnsan beyninin matürasyonu karmaşık ve hayat boyu süren bir süreçtir. Günümüzde görüntüleme yöntemleriyle detaylı olarak incelenebilmektedir. Korteks ve subkortikal gri cevherde fetal hayat boyunca hücre çoğalması, matürasyonu ve göçü dikkatli ve sıralı bir şekilde gelişir. Sonuç olarak doğumda insan beyninde yaklaşık 100 milyon nöron bulunmaktadır. Yenidoğan beyni erişkin beyninin 1/3-1/4'ü kadardır. Çevresel faktörlerden pozitif veya negatif olarak modifiye olan genetik programlara bağlı olarak özelleşerek gelişmeye devam eder. Günümüzde Benes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda miyelinizasyonun hayatın 3. dekatında da devam ettiği gösterilmiştir (138). Yüksek kognitif fonksiyonlar için gerekli olan beynin dorsal bölgelerinin miyelinizasyonunun devam ettiği görülmekteyken, primitif fonksiyonlar için gerekli olan ventral ve derin beyin bölgelerinde miyelinizasyonun erken dönemde olduğu görülmektedir (139).

Daha spesifik olarak kesitsel analizlerde yaşa bağımlı olarak talamus ve lentiküler nükleuslarda azalma ve ventriküler boyutlarda artma olur. Cinsiyet farklılıkları da belirgindir. Hem serebrum hem de serebellum erkeklerde %7-10 kadar daha geniştir. Buna paralel olarak kortikal gri cevher erkeklerde kızlardan %10 kadar daha geniştir. Putamen ve globus gibi subkortikal alanlar da erkeklerde daha büyüktür. Zıt olarak kaudat kızlarda daha büyüktür. Aynı zamanda gelişimsel paternde bu cinsiyet farklılıkları ile ilgili çelişkiler vardır.

Geç çocukluk ve adölesan dönemdeki total beyin volümü değişimindeki yetersizlik gri ve beyaz cevherdeki kompleks değişiklikleri maskeler. Enine ve boyuna yapılan kesitlerde beyaz cevher volümünün pediatrik yaş süresince arttığı gösterilmiş olup, bu da miyelinizasyonun devam ettiğini yansıtır. Bu artışın erkeklerde daha fazla olduğu görülmektedir. Beyaz cevher matürasyonundaki artış diffüz gibi görünse de frontal, parietal ve oksipital loblarda artış daha belirgindir (140).

111 çocuk ve adölesanda yapılan (4-17 yaş) kesitsel çalışmada nöral traktusdaki yaşa bağlı değişiklikler incelenmiş ve internal kapsül ve sol arkuat fasikülün posterior kısmındaki beyaz cevherde belirgin artış bulunmuştur. Gri cevher tüm serebrumda daha heterojen bir büyüme paterni gösterir. Gri cevherde erken çocukluk çağından adölesan dönem sonuna kadar azalma izlenir fakat bu etki lineer değildir. Daha spesifik olarak erken çocukluktan geç çocukluk (6-9 yaş) çağına kadar gri cevherde %13'lük bir artış olurken, hayatın her dekatında %5 'lik düşüş görülür. Bölgesel analizler gri cevher volümünün 12 yaşında frontal ve parietal loblarda pik yaptığını ve adölesan dönemin sonlarından başlayarak net bir düşüş gözlemlendiğini bulmuştur. Gri cevherdeki belirgin düşüşler sağ

dorsalateral frontal, bilateral oksipitoparietal, anterior ve posterior inferior temporal korteksde olduğu bulunmuştur. Kortikal kalınlıktaki artış sol anterior ve posterior perisilvian alan gibi dil alanlarında sınırlı kalmıştır. Gri cevher volümünün bu alanlardaki artışı bazen kızlarda daha erken olmaktadır. Beyin gelişimi pubertal gelişimin yansımasından çok yaşa bağımlı olarak devam eden bir süreç gibi gözükmektedir. Temporal lob gri cevheri yaklaşık 16 yaşta maksimum boyutuna ulaşan lineer olmayan bir gelişim gösterirken oksipital lob gri cevheri 20 yaşa kadar artmaya devam eder (140).

#### **4.5.2. S100B proteini**

S100, 10-12 kDa'luk, düşük molekül ağırlıklı asidik proteinler olarak tanımlanmıştır. Kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. S100A ve S100B diye bilinen iki önemli bileşeni vardır. S100B santral sinir sisteminde özellikle astrositler, oligodendrositler ve ependim hücreleri için spesifiktir. S100A ise iskelet kasları, myokard, akciğer, karaciğer, böbrekler ve pankreasta geniş dağılım göstermektedir (141).

S100 proteinlerinin, hücre-hücre iletişimi, hücre yapısı, hücre büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon ve intraselüler sinyal iletiminde rolleri vardır. Beyin gelişimi ve rejenerasyonunda önemli bir role sahiptirler. S100B, nörit büyümesini stimüle eder, gelişim boyunca ve hasardan sonra nöronların hayatta kalmasını artırır (141). S100B hem gelişim hem de sinir rejenerasyonu boyunca nörotropik faktör olarak rol oynar (142). Ekstraselüler S100B öğrenme ve hafızanın modülasyonu ile ilişkilidir (143).

S100B; beyin total proteinlerin yaklaşık %0,2'sini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı, Down sendromu gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir

(144). Beyin omirilik sıvısında yüksek S100B protein konsantrasyonları nörodejeneratif bozukluklar, serebral tümörler, serebral travma ve serebrovasküler bozukluklar gibi beyin hasarlarının ortaya çıkışını göstermektedir. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal kanama gibi beyin hasarının ardından S100B'nin serebrospinal sıvıda hızlı bir şekilde artışı gösterilmiştir (145). Hem strok hem de beyin hasarında beyin omirilik sıvısında ve serumda miktarı artar. Bazı çalışmalarda klinik ve radyolojik bulgularla S100 düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (146,147).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla S100 proteininin birçok yeni formu gösterilmiştir. En son bulunanları S100A14 ve S100Z'dir. S100 proteinleri kalsiyum bağımlı hücresel aktivitelere rol oynar. Bazı S100 proteinlerin çinkoya olan affiniteleri kalsiyumdan daha fazladır. S100A2 ve S100A3 proteinleri buna örnektir. Tipik bir S100 proteini geni üç ekson'dan meydana gelir. S100 proteinlerinin genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynarak, kalsiyum bağımlı bir yolla hedef proteinlerinin aktivitesini modüle ettikleri düşünülmektedir S100B; beyin hasarında beyin omirilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana rahatlıkla geçmektedir. S100B seviyesinin BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir. Ayrıca S100 proteininin romatoid artrit, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi ciddi hastalıklarla yakın ilişkisi sebebiyle bu hastalıklarda yaşam süresini tahmin etmede marker olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Schwannoma ve nörofibromlar S100 reaktivitelerinin güçlü olması

nedeniyle önemlidirler. S100 proteinleri tüm melanosit lezyonlarının tanısında önemlidirler (144).

#### **4.5.3. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)**

GFAP 1971'de keşfedilmiş, 51 kDa ağırlığında bir proteindir. Normal beyinde bulunan fibröz astrositlerin sitoplazmalarında bol miktarda bulunmaktadır. GFAP esas olarak astrositlerden eksprese edilen intermediyer bir filamandır. Bu nedenle de selektif bir marker olarak kullanılmaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda astrositik intermediyer filamanların reaktif gliozisde çok önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (148). Astrositler beyinde nöronların yaşamlarını sürdürmeleri ve fizyolojik olarak fonksiyon görmeleri için gerekli olan iyonik çevrenin düzenlenmesini sağlarlar. Merkezi sinir sisteminde hasar olduğunda glial hücreler hücrel cevabı başlatırlar. Merkezi sinir sistemi hasarına glial hücrelerin reaksiyonları gliozisdir. Bu durumda glial fibriller asidik protein ekspresyonunda artış olur. GFAP intrasellülerdir. Astrositler nöronal hasara cevap olarak GFAP ekspresyonunu artırır. GFAP merkezi sinir sisteminin hasarı sonrası gelişecek olan morfojenizde önemli bir materyaldir. GFAP fetal yaşamda son derece az miktarlardayken, beyin gelişimiyle yoğunluğu artar (149). Santral sinir sisteminin reaktif süreçlerinde de astrosit sitoplazmaları içinde artmış miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Oligodendria ve ependim hücrelerinde de bulunur. Cerrahi patolojide kullanımı yararlı olduğu bilinmektedir. Ekstraaksiyel yerleşimli tümörlerin invazyonlarının tanımlanmasında da işe yaramaktadır. Normal koroid pleksusta bulunmadığı halde koroid pleksus tümörlerinde GFAP salınımı saptanmıştır. GFAP'ın bir hücre içinde saptanması o hücrenin GFAP ürettiği anlamına gelmez. Örneğin makrofajlar fagositoz sayesinde sitoplazmaları

içinde GFAP içerebilirler. GFAP kullanımı ile neoplastik ve reaktif glia hücresi birbirinden ayrılamaz. Normalde beyaz cevherde bulunan GFAP+ fibröz astrositler, korteks yerleşimli olan aynı tipteki hücelere oranla daha yoğun olarak bulunmaktadır. Bu nedenle beyaz cevherin reaktif süreçlerinin değerlendirilmesinde GFAP yarar sağlamaz. GFAP boyanma şiddeti ile astrositik tümör derecelendirmesi arasında ilişki bulunmamaktadır. Günümüzde anti-GFAP'nin poliklonal ve monoklonal antikoları ticari olarak satılmaktadır. Poliklonal antikolar farklı laboratuarda değişik sonuçlar verebildiği için ilk tercih olarak kullanılmazlar. Monoklonal antikolar daha özgül olup genellikle ilk tercihtirler. Ayrıca monoklonal antikolardan oluşan karışımlar duyarlılığı artırmaktadır. Astrosit kökenli tümörlerde GFAP ile eş zamanlı olarak vimentin de salınabilir. GFAP'nin fazla ekspresyonunun kronik reaktif gliozise neden olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sistemi hasarlarından sonra GFAP'nin yararlı ve nöroprotektif etkileri mevcut olup bunun yanı sıra reaktif gliozise yol açması nedeniyle santral sinir sistemi rejenerasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (150). Beyin iskemisinin ciddi reaktif gliozisi tetiklediği bildirilmiştir (151). Alzheimer hastalığının da patofizyolojik özelliklerinden biri senil plaklar etrafında reaktif gliozis olmasıdır. Bu nedenle bazı nöropatolojik durumların GFAP regülasyonu dolayısıyla da reaktif gliozisle ilişkili olduğu düşünülebilir.

#### **4.5.4. Nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM)**

Hücre adezyon molekülleri, birçok hücrenin yüzeyinden salınan glikoprotein moleküllerinden oluşan; hücrelerin birbirlerine, endotel hücrelerine veya ekstrasellüler matrikse bağlanmalarını sağlayan yüzey proteinleridir. Beynin gelişimi esnasında nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM) merkezi sinir

sisteminin yapısal organizasyonuna katılır. Olgun beyinde ise sinapsların yeniden oluşumu ve düzenlenmesinde rolleri vardır. Nöral hücre adezyon molekülleri sinaptik plastisite, hücre göçü, aksonal büyüme ve periferel aksonların yenilenmesi gibi olaylarda oldukça önemlidirler (152).

NCAM iyi bilinen hücre adezyon moleküllerinden biridir (153). NCAM de immünoglobulin (Ig) süper ailesi içinde incelenen protein yapılarıdır. NCAM molekülü N terminaline özgü 5 adet C2 bölgesi içerir. NCAM yapılarının ekstrasellüler kısmına tutunmuş uçlarında 5 adet Ig bölgesi (Ig-I) ve 2 adet fibronektin homolog bölgesi (Fn-III) içermektedir (154). 5 Ig bölgesi de polisialik asit (PSA) içeren bölgelere sahiptir, bu bölgelerin hafıza ve öğrenme yetilerinde önemli rolleri vardır. Yapılan son çalışmalarda hipokampal mossy fiber sistemde NCAM ve PSA salınımının farelerde ayrıntılı analizinde, NCAM salınımı sadece nöronal regülasyon için önemli değil; ayrıca migrasyon gibi yapısal değişiklikler, aksonal büyüme ve fasikülasyon ile plastisite aktivitesi içinde gerekli olduğu gösterilmiştir (152). NCAM sadece gelişme esnasında merkezi sinir sisteminin yapısal organizasyonuna katkıda bulunmaz, aynı zamanda beyindeki tahrip olmuş sinaptik modifikasyonlara da yardımcı olur. Bu nedenle NCAM salınımının, özellikle PSA-NCAM'ın öğrenmenin ve uzun dönem hafızanın oluşumunda ne kadar gerekli olduğu anlaşılmaktadır (155).

Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler olaylarda da görülen nöron hasarının olduğu hastalıkların tedavisinde NCAM molekülleri umut olarak görülmektedir (156). Nöral hücre adezyon molekülleri ve polisiale olmuş formunun (PSA-NCAM) nöronal plastisite ve sinapslarda çok önemli rolleri olduğu bilinmektedir (157). Nöronal plastisite beyin fonksiyonlarından öğrenme



ve hafıza formasyonunda önemli görevler alır (158). Kortikal nöronların farklılaşması ve iyileşme için, sinaptik plastisitenin aktivite artışı için PSA-NCAM'ın güçlü bir şekilde salınımı oldukça önemlidir. Kortikal haritaların yeniden organizasyonunun temelini oluşturan mekanizmaları fonksiyonel iyileşmeler ile birleştirirler. Burada NCAM ve PSA-NCAM gibi birçok molekül rol oynar. Bunlar nöronal ağ plastisitesindeki rolleri sayesinde, kortikal haritaların yeniden organizasyona katkıda bulunurlar (159).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.6.2005 tarihinde izin alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ve Fizyoloji Anabilim Dalı ve Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Laboratuvarlarında yapıldı. Sıçanlar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 210-250 gram arasında olan, 120-150 günlük toplam 28 adet erişkin albino Wistar cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele 7 gruba ayrıldı ve her grup dört sıçandan oluşturuldu. Kontrol grubu sıçanlara herhangi bir ilaç ilavesi yapılmazken, sıçanlar gebe bırakıldı ve sadece normal olarak beslendi. Diğerleri gruplar halinde kafeslere konuldu. Ratlardan reproduktif siklus bozukluğunun olup olmadığının tespiti ve çiftleşme zamanının tayini için her gün aynı zaman diliminde vajinal smear yapıldı.

### 5.2. Sıçanlarda vajinal smear değerlendirilmesi

Smear için puara sabitlenmiş pipete 0,5 ml serum fizyolojik çekildi. Rata karnı üstte başı aşağı meyilli olacak şekilde pozisyon verilerek serum fizyolojik çekilmiş pipetin ucu vajinaya yerleştirilerek puar iki üç kez yavaşça sıkılarak vajinal sekresyon ve hücrelerin pipete alınması sağlandı. Pipetteki sıvıdan bir damla lam üzerine damlatılıp boyanmadan ışık mikroskopunda 10x ve 40x büyütmede incelendi. Mikroskopik incelemede ratların reproduktif sikluslarının hangi safhada oldukları tespit edildi. Diestrus (bazal ve parabazal hücreler), proestrus (çok sayıda intermedier, az sayıda parabazal ve süperfisial hücreler), estrus (karnifiye süperfisial hücre, keratinize hücre) safhaları her rat için ayrı ayrı

kaydedildi. Üst üste iki kez normal reproduktif siklus özelliği gösteren ratlar (ortalama 8-9 gün) üçüncü proestrus safhalarında erkek ratla aynı kafese konuldu. Günlük vajinal smear takibine devam edildi. Smear incelemesinde spermatozoit görülen dişi ratlar döllenmiş kabul edilerek smear takibine son verildi (160).

Gebe kalan sıçanlar aşağıda gösterildiği şekilde gruplandırılıp topiramate ve lamotrigine adlı ilaçlar uygulandı.

### **5.3. Grupların Oluşturulması ve deneysel uygulamalar**

#### **5.3.1. Grupların Oluşturulması**

Grup I- Kontrol (n=4): Bu sıçanlar gebe bırakılıp, sadece normal olarak beslenen grup.

Grup II- (Topiramate I) Gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde topiramate (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4). Topiramate tablet toz haline getirildikten sonra serum fizyolojik ile çözünürlüğü sağlanıp intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı.

Grup III- (Topiramate II) Gebeliğin ikinci 1/3'lük döneminde topiramate (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4).

Grup IV- (Topiramate III) Gebeliğin üçüncü 1/3'lük döneminde topiramate (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4).

Grup V- (Lamotrigine I) Gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde lamotrigine (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4). Lamotrigine tablet toz haline getirildikten sonra serum fizyolojik ile çözünürlüğü sağlanıp intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı.

Grup VI- (Lamotrigine II) Gebeliğin ikinci 1/3'lük döneminde lamotrigine (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4).

Grup VII- (Lamotrigin III) Gebeliğin üçüncü 1/3'lük döneminde lamotrigin (25mg/gün) verilen sıçanlar (n=4).

### **5.3.2. Deneysel uygulamalar**

Doğumdan sonra her grubun yavrularının yarısı ayrılıp dekapite edildi ve beyinleri alınarak -70 °C'de saklandı. Diğer yavrular 21. güne kadar anne sütüyle beslenmeleri için annelerinin yanında bırakıldı. 3. hafta sonunda yavrular annelerinden ayrıldı. Cinsiyet ayrımları yapılarak dişi ve erkek sıçanlar ayrı kafeslere konuldu. Bu sıçanlar 75 günlük olunca öğrenme testlerine tabi tutuldular. Öğrenme testi olarak Morris Water Maze Testi (Morris'in su tankı testi) uygulandı. Morris Water Maze Testi; sıçan ve farelerde en yaygın olarak kullanılan bir öğrenme ve bellek testidir. Kullanılan su tankı sirküler bir tank olup 120 cm çapında galvanizli ve 50 cm yüksekliğindedir. Su tankı 25 cm kadar su ile dolduruldu ve süt tozu ile boyanarak su yüzeyinden 2 cm alta bırakılan 10 cm çapındaki platformun görünmesi engellendi. Suyun ısısı 24±2 °C de sabit tutuldu. Tankın yerleştirildiği konum ve platform yeri deney süresince sabit tutuldu. Deneklerin bulunduğu yerin uzaysal konumunu algılayabilmeleri için görsel bir işaret tank dışına konuldu (visual cues). Platform sanal olarak 4 eşit parçaya ayrılan tankın bir quatratinın ortasına bırakıldı. Sıçan diğer ¼ oranındaki alanlardan birine bırakılarak yüzerek platformu bulması için 60 saniye (sn) zaman verildi. Platformu bulunca 30 sn platform üzerinde dinlenmesine izin verildi. Sonra alınıp kurutulularak ayrı bir kafeste 30 sn bekletildi. Tekrar su tankına bırakılarak aynı işlem her hayvan için 4 kez tekrarlanıp platformu bulma süreleri kaydedildi. 60 sn içinde platformu bulamayan sıçan alınıp platforma bırakıldı ve 30 sn platform üzerinde kalması sağlandı. Her hayvan için 5 gün süreyle aynı

denemeler yapıp deneklerin öğrenme yeteneği zaman olarak (sn) kaydedildi. Belleğin pekiştirilme işlemini test etmek için 5 günlük testten 24 saat sonra probe testi yapıldı. Bu testte platform tanktan alındı ve denekler yüzdürüldü. Denekler doğal olarak platformun önceden buldukları tankın dörtte birlik kısmında daha çok arama yaparlar. Bu süre belleğin pekiştirilmesini ölçer. Deneklerin eski platformun bulunduğu dörtte birlik alanda yüzdükleri süre kaydedildi. Öğrenme testleri tamamlandıktan sonra bu sıçanlar da dekapite edildi. Beyin dokuları derhal alındı ve - 70 ° C 'de saklandı. Beyin dokularında glial (GFAP, S100B) ve nöronal (NCAM) markırlar western blot yöntemiyle değerlendirildi.

### **5.3.2.1. Western blot yöntemiyle nöronal ve glial markerlerin analizi**

#### **Örneklerin Hazırlanması**

Taze veya dondurulmuş dokular 1:10 (w/v) oranında homojenizasyon solusyonunda [10mM Tris- HCl (pH=7.4), 0.1 mM NaCl, 0.1mM fenil metil sülfonil florid (PMSF), 5µM soybean (bir tripsin inhibitörü olarak)] cam bir homojenizatör yardımıyla soğuk ortamda homojenize edildi. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 60 dakika süreyle 60.000 x g'de santrifüj edildi. İlk süpernatantlar eppendorf tüplere alınarak S100B analizleri yapılmaya kadar – 70 °C'de saklandı. Pelletler eşit hacimde ilave edilen homojenizasyon solusyonunda [25 mM Tris-HCl (pH= 7.4), 0.1mM PMSF, % 2'lik TritonX –100 ve % 1'lik SDS (Sodium Dodesil Sulphate)] yeniden süspanse edildi. +4 °C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı ve homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 60 dakika süreyle 60.000 x g'de santrifüj edildi. Elde edilen 2. süpernatantlar eppendorf tüplere alınarak SDS-PAGE (Sodium Dodesil Sulphate- Poly

Acrylamide Gel Electrophoresis) ve Western blot analizleri için  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **Örneklerin SDS-PAGE ile Analizi**

Jel oluşturmak için uygun bir pozisyonda tutturulan iki cam arasına yerleştirilmek üzere 10 ml'lik separating jel solusyonu hazırlandı. Hazırlanan bu jel solusyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla belirli kısımlardan sıkıştırılarak kaset haline getirilen iki cam levha arasına aktarıldı. İki cam levha arasına jel ilave edilirken üst kısımda tarak dişlerinin yüksekliği kadar ( $\sim 1\text{cm}$ ) bir boşluk bırakıldı. Hazırlanan kaset şeklindeki bu iki cam levha arasındaki jel yaklaşık olarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek aralarındaki akrilamid monomerlerinin polimerleşmesi sağlandı. Daha sonra iki cam levhanın üst kısmına örnek sayısına uygun sayıda dişe sahip tarak yerleştirildi.

Tarak dişlerinin aradolgu maddesi olarak ifade edilen stacking jel 10 ml kadar hazırlandı. Hazırlanan bu jel solusyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla, jel kasetine yerleştirilmiş olan tarak dişleri arasındaki boşluklar dolduruldu. Bu dolgu iki camın en üst seviyesine kadar tamamlandı. Stacking jel çok çabuk polimerize olduğundan işlemlerin kısa sürede yapılmasına dikkat edildi. 25-30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek polimerleşme sağlandı. Tarak, polimerleşmesi tamamlanan jelden çıkarıldı. Bu işlem sırasında jel de meydana gelen ve örneklerin bırakılacağı yuvaların bozulmamasına dikkat edildi. Cam levhalardan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirildi. Protein çözücü solusyonu; 0,125 M Tris (pH 6.8), %2'lik SDS, %0.002 oranında Bromofenol mavisi, %20'lik gliserol, %10'luk merkaptoethanol şeklinde hazırlandı. Yaklaşık olarak 150  $\mu\text{l}$  olarak alınan her bir protein örneğine eşit oranda çözücü

solusyondan ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Tarak dişinin genişliğine bağlı olarak, hazırladığımız karışımdan 10-20 µl kadar transfer edildi. Tank içerisine yeterli miktarda tank solusyonu ilave edildi.

Güç kaynağından önce düşük bir voltajla (150 V) akım elektroforeze verildi. 5-10 dakika sonra voltaj değeri yükseltildi (180-200 V). Çıplak gözle izlenilebilen mavi boya bandı jelin alt kısmına gelince elektroforez cihazı kapatıldı.

Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra kaseti oluşturan iki cam birbirinden ayrılarak aradaki jel çıkarıldı. Protein bantlarının görünür hale gelebilmesi için bu jel % 1.25'lik Coomassie blue boya ortamına alındı. Burada en az yarım saat en çok bir gece boyunca oda sıcaklığında bekletildi.

Boya solusyonundan alınan jel boyayı giderici solusyon (destain solusyon) ortamına alındı. Arasına çalkalanarak protein bantlarının dışındaki boya maddesi uzaklaştırıldı. Boya giderici solusyonda 5'er dakika bekletildi ve solusyon döküldü. Jel tekrar boya giderici ortama alındı ve bu işlem 2-3 kez tekrarlandı. Böylece jel üzerinde bulunan protein bantlarının dışındaki boya giderilmiş oldu. Jel üzerinde görünür hale gelen protein bantlarının fotoğrafları bir kamera yardımıyla çekildi.

### **Örneklerin Western Blot ile Analizi**

Jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımı (blotlama): SDS-PAGE tamamlandıktan sonra poliakrilamid jel blotlanmak üzere alındı. Nitroselüloz membrana transferin gerçekleştirilmesi için poliakrilamid jel ile nitroselüloz membran (Schleicher and Schuell, Inc., USA) yüzeyleri arasında

boşluk kalmayacak biçimde karşı karşıya getirildi ve bunlar filtre kağıtlarıyla sarılmış bir şekilde blotlama düzeneğine yerleştirilerek tampon solusyonuyla doyuruldu. Soğutulmuş tampon solusyonuyla doldurulmuş tanka yerleştirilen düzenek için 60 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Bu şekilde proteinlerin transferi sağlanmış oldu.

Spesifik olmayan reaksiyonları engellemek için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama): Blotlama işlemi bittikten sonra petri kutularına alınan nitroselüloz membranlar tampon solusyonla [NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (0.025 M), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O (0.075 M), NaCl (1.45 M)] çalkalayıcı üzerinde 3 kez 5 dakika olacak şekilde yıkandı. Spesifik olmayan bağlanmalar, 100 mM NaCl, 20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH: 7.2) tamponunda % 1'lik taze sığır serum albumini ile 37 °C'de 90 dakikalık inkübasyonla bloklandı.

Özgül antikorlarla tepkime: Primer antikor olarak poliklonal rabbit anti-rat NCAM antikorunu kullanıldı. NCAM primer antikorunu % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:2000 oranında hazırlanarak kullanıldı. Nitroselüloz membranlar NCAM antikorunu ile +4 °C'de gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Daha sonraki safhada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solusyonuyla yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra nitroselüloz membranlar % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 oranında hazırlanan, peroksidazla konjuge edilmiş goat-anti-rabbit immünoglobulinle 37 °C'de 90 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. Sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solusyonuyla yıkandı.



Bantların görüntülenmesi: Bantların görüntülenmesi için 1 M Tris (pH: 7.4) tamponunda % 0.03-0.05 oranında hazırlanmış diaminobenzidin (DAB) solusyonu kullanıldı. DAB'la reaksiyon sonucu nitroselüloz membranlar üzerindeki bantlar kısa bir süre sonra görünür hale geldi. 5-10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda DAB'la renklendirilen bantlar net olarak görüldükten sonra nitroselüloz membranlar iyice yıkandı. Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Lab. Works 4.0 (Ultra Violet Products Ltd. Combridy, CD<sub>4</sub> 1TG UK) software programı kullanılarak analiz edildi.

#### **5.4. İstatistiksel Metod**

Değerler Ortalama  $\pm$  SE şeklinde verilmiştir. Öğrenme testleri sonuçları tekrarlı ölçümlü varyans analizi (ANOVAR) ile değerlendirildi. Diğer değerler arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı kabul edildi (161).

## 6. BULGULAR

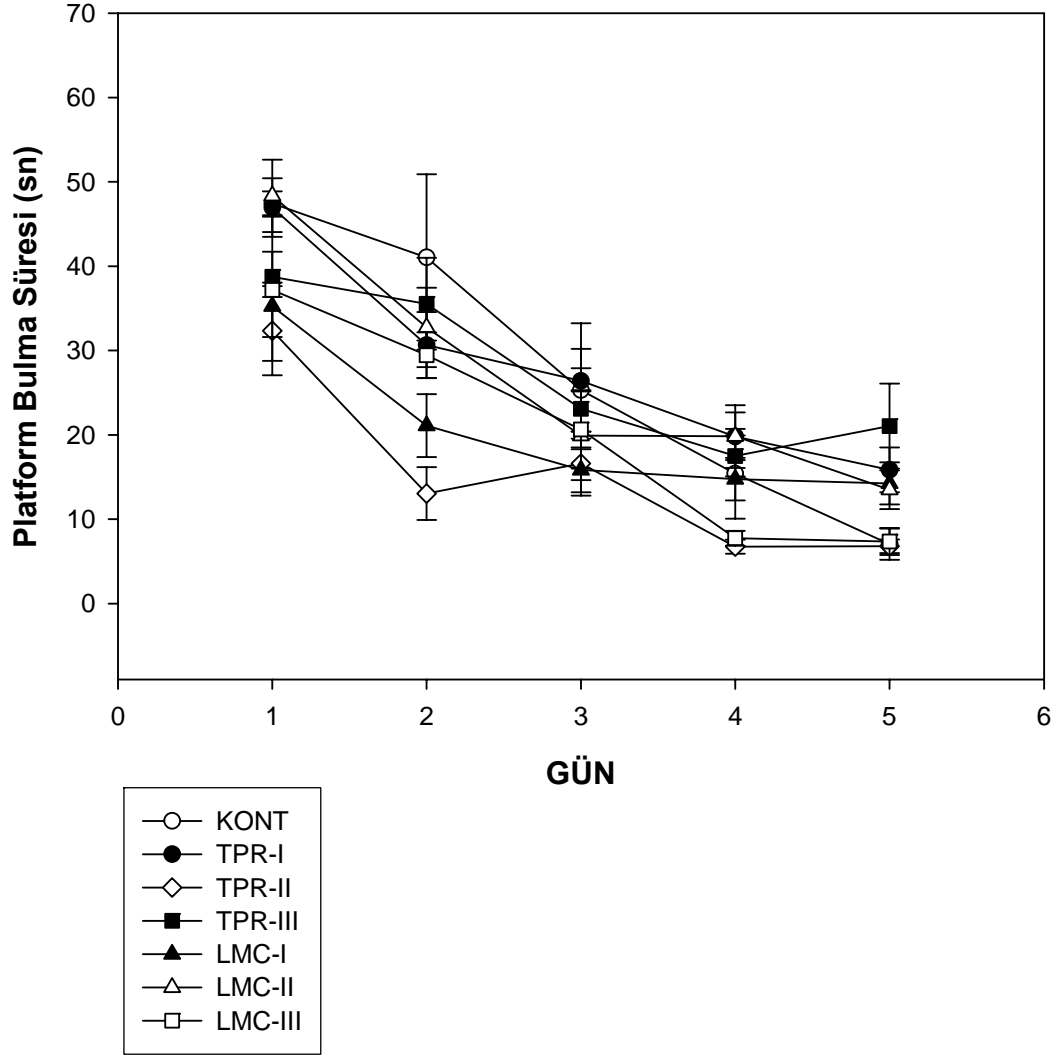
Çalışma boyunca kullanılan gebe ratların hiç birinde doğum yapana kadar aktivitede azalma, hastalık ve ölüm gözlenmedi. Topiramate II grubu hariç hiçbir grupta ölü doğum gözlenmedi. Topiramate II grubunda %27 oranında ölü doğum izlendi. Perinatal ölüme ise hiçbir grupta rastlanmadı. Öğrenme testine tabi tutulan yavruların hepsi sağlıklı bir şekilde deney sonuna ulaşmışlardır. Tüm bu bulgular tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Deney hayvanlarının dağılımı

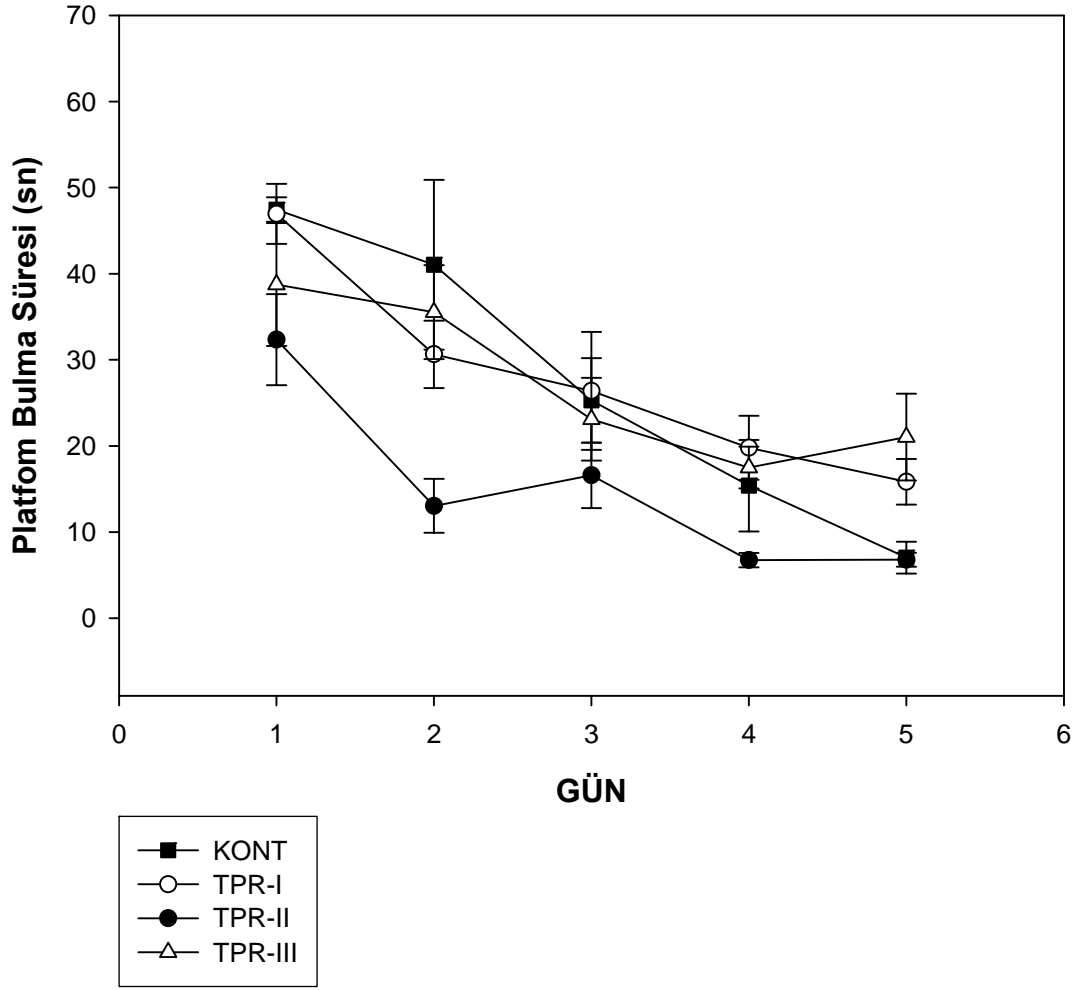
	Toplam canlı doğum sayısı( %)	Ölü doğum sayısı(%)	Erişkin dişi rat sayısı %	Erişkin erkek rat sayısı %	Dekapite edilen rat sayısı %
G1(Kontrol)	26(100)	0(0)	35	15	50
G2(topiramate1)	28(100)	0(0)	36	14	50
G3(topiramate2)	19(73)	7(27)	32	21	47
G4(topiramate3)	29(100)	0(0)	35	17	48
G5(lamotrigine1)	24(100)	0(0)	29	21	50
G6(lamotrigine2)	25(100)	0(0)	36	16	48
G7(lamotrigine3)	30(100)	0(0)	34	16	50

Öğrenme testlerinde tüm grupların 1. gündeki öğrenme yetenekleri arasında önemli farklılıklar bulunmazken, 5 günlük deney sonucunda tüm grupların öğrenme performansının giderek arttığı tesbit edildi (şekil 1). Son deneme gününde sıçanların öğrenme performanslarını karşılaştırdığımızda; Topiramate I ve Topiramate III gruplarının öğrenme performanslarının kontrol grubuna göre daha geri olduğu (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ) bulundu. Topiramate II grubunun 5. gün öğrenme performansının kontrolle farklı olmadığını bulundu (şekil 2). Kontrol grubu lamotrigine I ile kıyaslandığında öğrenme performansı açısından istatistiksel olmayan bir zayıflık bulundu ( $p=0,069$ ). Kontrol grubu ile Lamotrigine II ve III'ün 5. gün öğrenme performansları arasında fark bulunmadı. Topiramate I ile topiramate II kıyaslandığında, topiramate II'nin performansı daha iyi bulundu ( $p<0,05$ ) Topiramate I ile III'ün öğrenme performansları arasında fark

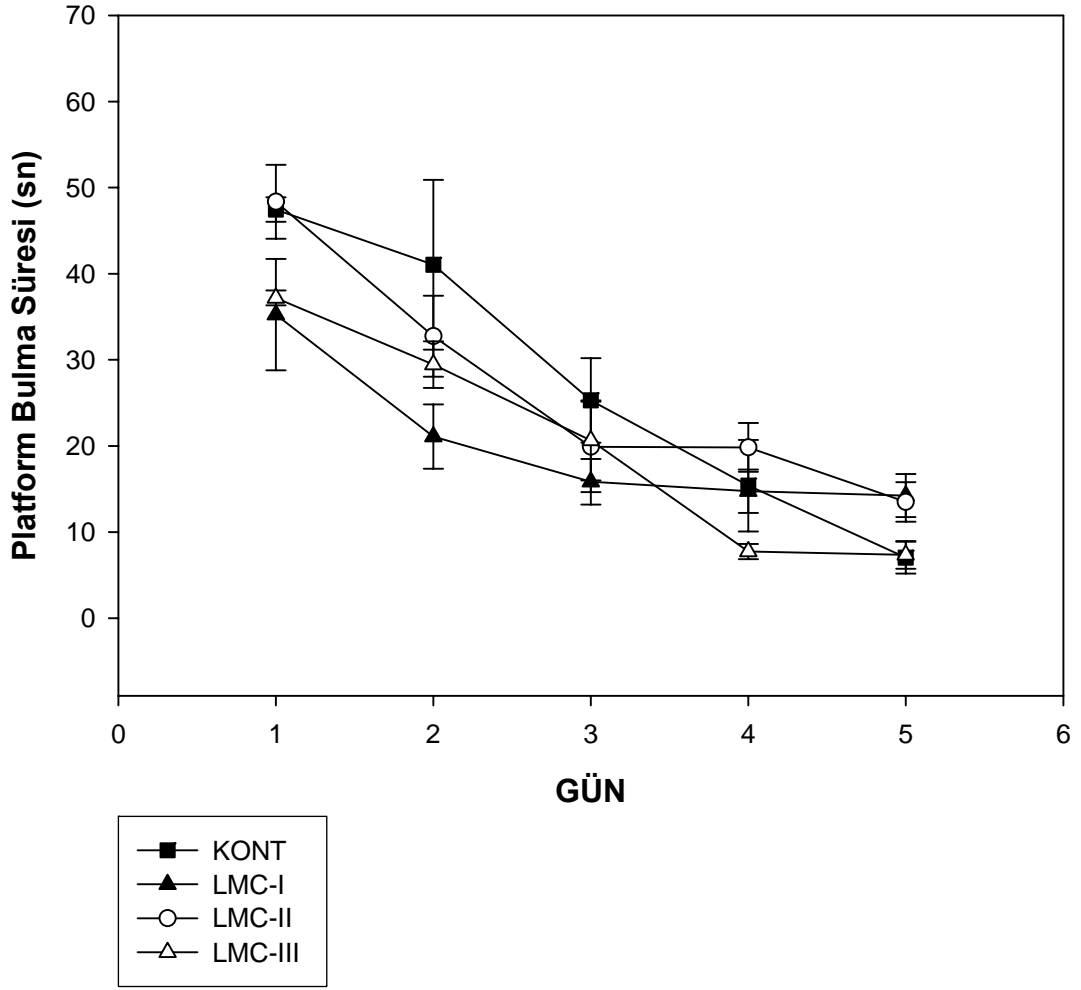
yoktu. Topiramate II ile Topiramate III kıyaslandığında topiramate II'nin öğrenme performansı daha yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Topiramate I ile Lamotrigine I grubunun öğrenme performansları arasında fark bulunmadı. Topiramate II ile Lamotrigine II'nin öğrenme performansları arasında fark bulunmadı. Topiramate III ile lamotrigine III'ün öğrenme performansları karşılaştırıldığında lamotrigine III grubunun öğrenme performansı daha iyi bulundu ( $p=0,001$ ). Lamotrigine I grubu, lamotrigine II ve III gruplarıyla karşılaştırıldığında öğrenme performansları arasında fark bulunmadı. Lamotrigine II ile lamotrigine III'ün öğrenme performansları arasında fark yoktu (şekil 3).



Şekil 1. 5 günlük öğrenme testlerinde tüm grupların gizli platformu bulma süreleri. (KONT: Kontrol, TPR-I: Topiramate I. grup, TPR II: Topiramate II. grup, TPR-III: Topiramate III. grup, LMC-I: Lamotrigine I. grup, LMC-II: Lamotrigine II. grup, LMC-III: Lamotrigine III. grup)



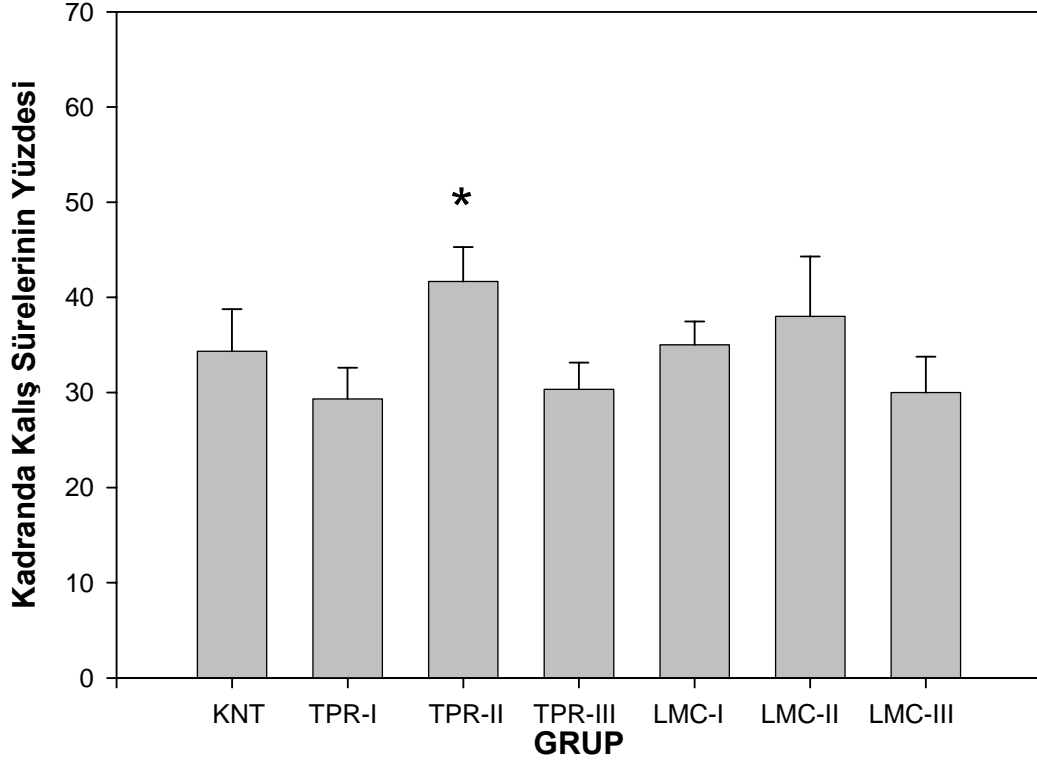
Şekil 2. 5 günlük öğrenme testlerinde kontrol ve topiramet gruplarının gizli platformu bulma süreleri. (KONT: Kontrol, TPR-I: Topiramet I. grup, TPR II: Topiramet II. grup, TPR-III: Topiramet III. grup)



Şekil 3. 5 günlük öğrenme testlerinde kontrol ve lamotrigın gruplarının gizli platformu bulma süreleri. (KONT: Kontrol, LMC-I: Lamotrigın I. grup, LMC-II: Lamotrigın II. grup, LMC-III: Lamotrigın III. grup)

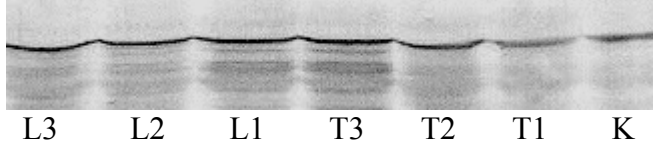
Hafızanın pekiştirilmesi için uygulanan probe testinde sıçanların eski platform yerinde arama yapma süreleri yüzde olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Topiramet grupları karşılaştırıldığında topiramet II nin hafıza performansı hem topiramet I hem de topiramet III gruplarına göre daha iyi bulundu ( $p < 0,05$ ). Lamotrigın grupları hafıza performansları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı

fark bulunmadı. Topiramate grupları ile lamotrigine gruplarının aynı trimesterleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (şekil 4).

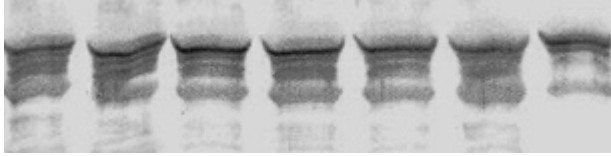


Şekil 4. Tüm grupların eski platform kadranında kalış sürelerinin yüzde grafikleri (\*  $p < 0,05$ ; Topiramate-II grubu ile Topiramate-I ve Topiramate-III gruplarıyla karşılaştırıldığında). (KONT: Kontrol, TPR-I: Topiramate I. grup, TPR II: Topiramate II. grup, TPR-III: Topiramate III. grup, LMC-I: Lamotrigine I. grup, LMC-II: Lamotrigine II. grup, LMC-III: Lamotrigine III. grup)

Yavru GFAP miktarları yavru sıçanların total beyinlerinde kontrolle karşılaştırıldığında topiramate I grubu dışında diğer gruplarda hafif bir artış göstermektedir (şekil 5). Oysa erişkin yavruların hipokampal GFAP miktarları değişmez görünmektedir (şekil 6).

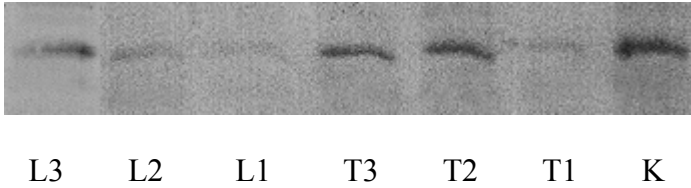


Şekil 5. Bir günlük yavru beyindeki GFAP moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramate 1, T2:Topiramate 2, T3:Topiramate 3, L1:Lamotrigine 1, L2:Lamotrigine 2, L3:Lamotrigine 3).



Şekil 6. Erişkin yavruyardaki hipokampus dokusunda GFAP'nin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramate 1, T2:Topiramate 2, T3:Topiramate 3, L1:Lamotrigine 1, L2:Lamotrigine 2, L3:Lamotrigine 3).

Topiramate I grubunda yavru S100B protein ekspresyonu önemli oranda düşük bulundu. Benzer şekilde Lamotrigine I ve Lamotrigine II gruplarında da S100B proteini kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulundu (şekil 7). Bu proteinin azlığı astrosit ve dolayısıyla beyin maturasyonunun gecikmesine işaret edebilir.



Şekil 7. Bir günlük yavru beyindeki S100B moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramate 1, T2:Topiramate 2, T3:Topiramate 3, L1:Lamotrigine 1, L2:Lamotrigine 2, L3:Lamotrigine 3).

Erişkin beyinde ise topiramate I grubu dışındaki diğer grupların erişkin yavru beyinlerinden elde edilen hipokampus homojenatlarında S100B protein miktarı kontrol grubundan yüksek bulundu (şekil 8). Bu postnatal dönemde astrositlerin yeterince olgunlaştığını gösterir.



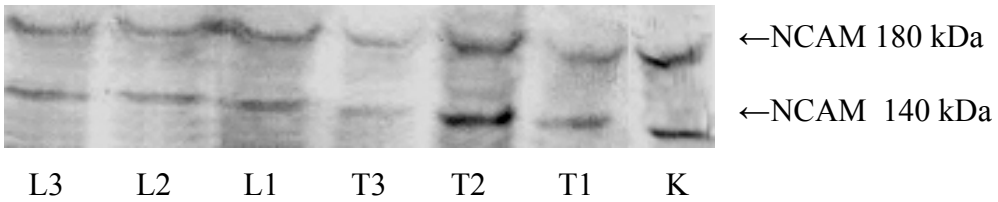


L3 L2 L1 T3 T2 T1 K

Şekil 8. Erişkin yavrulardaki hipokampus dokusunda S100B'nin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramate 1, T2:Topiramate 2, T3:Topiramate 3, L1:Lamotrigin 1, L2:Lamotrigin 2, L3:Lamotrigin 3).

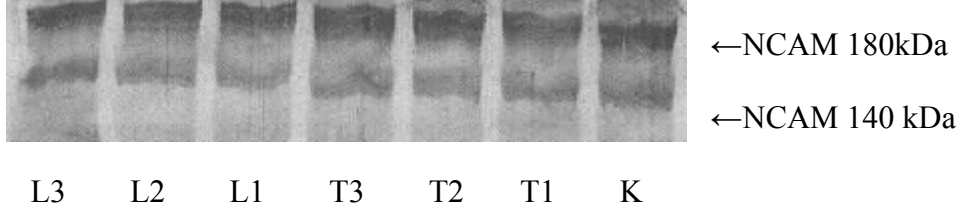
Yavru beyinde NCAM molekülleri Western Blot yöntemiyle ölçüldü.

Topiramate I ve Topiramate III gruplarında NCAM 180 molekülünün kontrol grubundan daha az oranda olduğu saptandı. Buna karşın NCAM 140 molekülü Topiramate II grubu dışında diğer tüm gruplarda azalma göstermekteydi. Her iki molekülün yetersiz ekspresyonu sadece Topiramate I ve III gruplarında görülmektedir (şekil 9). Buna karşın yetişkin ratların hipokampuslarında hem NCAM 180 hem de NCAM 140 molekülünün kontrolden farklı olmadığını gözledik (şekil 10). Fetal yaşam döneminde NCAM moleküllerinin az miktarda bulunması beyinde sinir hücrelerinin organizasyonunun bozulmasına neden olabilir.



L3 L2 L1 T3 T2 T1 K

Şekil 9. Bir günlük yavru beyindeki NCAM moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramate 1, T2:Topiramate 2, T3:Topiramate 3, L1:Lamotrigin 1, L2:Lamotrigin 2, L3:Lamotrigin 3).



Şekil 10. Erişkin yavrularda hipokampus dokusunda NCAM moleküllerinin Western Blot yöntemi ile analizi ( K: Kontrol, T1:Topiramet 1, T2:Topiramet 2, T3:Topiramet 3, L1:Lamotrigin 1, L2:Lamotrigin 2, L3:Lamotrigin 3).

## 7. TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni antiepileptik ajanlardan olan Lamotrigin ve Topiramate'in gebe ratlarda farklı trimesterlerde kullanımı ile; bu ratlardan doğan yavruların beyin gelişimleri ve erişkin dönemlerindeki bilişsel fonksiyonları üzerine olabilecek etkileri araştırılmıştır. Epilepsili gebe kadınlarda hem epilepsilerine bağlı olarak hem de aldıkları antiepileptik ilaçlara bağlı olarak gebelik komplikasyonlarında artış ve kötü fetal sonuçların olduğu bilinmektedir (7). Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak yeni antiepileptiklerden olan lamotrigin ve topiramatin gebelerde kullanımı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ve büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardır ve gruplar arasında homojenite sağlanamamıştır. Oysa yapmış olduğumuz bu çalışmada prospektif olup aynı yaşlardaki ve aynı özelliklerdeki ratlar kullanıldığından gruplar arasında homojenite sağlanmış oldu. Ayrıca gebe ratlara üç ayrı trimesterde bu ilaçlar uygulanarak gebeliğin farklı trimesterlerinde bu ilaçların yapabileceği etkiler araştırıldı.

Fetal beyin gebelik süresince kullanılan antiepileptik ajanlardan etkilenmeye açıktır. Özellikle ilk trimesterde organogenez nedeniyle etkilenme majör malformasyonlara neden olabilirken diğer trimesterlerdeki etkilenme ise kendini daha çok disfonksiyonla göstermektedir.

Epilepsili gebe kadınlarda hem anne hem de fetus için risk taşıyan nöbetlerin önlenmesi için antiepileptik ilaçların kullanılması yaygın olarak kabul edilmiştir. Pek çok çalışmada gebelik esnasında antiepileptik ilaç kullanan epilepsili kadınların fetüslerinde fetal malformasyon riskinde artış olduğu

gösterilmiş olsa da bu artışın değişik tiplerdeki ve çeşitli kombinasyonlardaki antiepileptik ilaçlarla olan ilişkisi henüz açık değildir (162).

Kronik bir hastalık olan epilepsinin tedavisinde amaç; nöbetlerin kontrol altına alınmasının yanında, bilişsel, davranışsal ve psikolojik problemlerin de çözümüyle hastaların yaşam kalitesinin sürdürülmesi olmalıdır (125).

Epilepsi ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki uzun yıllardan beri araştırılmaktadır. Bilişsel fonksiyon bozuklukları epilepsi hastalarının takip ve tedavilerini etkileyen önemli konulardan biridir (163). Genel olarak bakıldığında epilepsili hastalara özel bir bilişsel bozukluk bildirilmemiş olmakla birlikte; epileptik nöbet tipi, nöbetin başlangıç yaşı, nöbet süresi, sıklığı, şiddeti, toplam nöbet sayısı, nöbet odağının yeri ve tedavide kullanılan antiepileptik ilaç seçimi bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın derecesini belirlemektedir (164). Antiepileptik ilaçlar epilepsili hastalarda bilişsel fonksiyonları etkileyen önemli faktörlerden biridir (118). Antiepileptik ilaçların hepsinin de bilişsel fonksiyon bozukluğu riski vardır. Yüksek doz ve birden fazla sayıda antiepileptik kullanımı ile risk artar (98). Bilişsel fonksiyon bozuklukları barbitürat ve benzodiazepin kullanımında sık, karbamazepin ve valproik asit kullanımında ise daha seyrek görülmektedir (165). Meador ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; fenobarbital kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açmış, karbamazepin ve fenitoinde ise herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (123). Eski ilaçlara kıyasla lamotrigin ve gabapentin gibi yeni antiepileptik ilaçların, nöropsikolojik işlevler üzerinde belirgin yan etkileri olmadığı görülmektedir (166). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde intrauterin olarak lamotrigine maruz kalmış ratlarda lamotriginin öğrenme ve hafıza performansı üzerine olumsuz etkileri olmadığı gözlemlendi.

Topiramate yeni antiepileptik ilaçlardan biri olup D-fruktozun sülfamat içeren türevidir (167). Potent olmasının yanı sıra yan etkileri de sık bir antiepileptiktir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir (133). Yapılmış olan bir çalışmada hastalardan alınan subjektif açıklamalara göre topiramate kullanımı esnasında kognitif fonksiyonlarda değişme gözlenmemiş, ancak nörofizyolojik testler kognitif değişiklik olmadığını söyleyen bu hastalarda anlamlı bozulmalar olduğunu göstermiştir. Bu etkilerden bazıları anormal düşünme, mental yavaşlama ve kelime bulma güçlüğüdür (168). Başka bir çalışmada hastalar düşünce yavaşlama, durgunluk, hesap yapmada güçlük, mental tepkilerde azalma tanımlamıştır (169). Bizim yaptığımız çalışmada ise gebeliğin 1. ve 3. trimesterlerinde topiramate maruz kalan ratlarda hafıza ve öğrenme performanslarında benzer şekilde azalma olduğu izlenirken; gebeliğin 2. trimesterinde topiramate maruz kalan ratlarda ise bu olumsuz etkiler izlenmedi.

Gebelikte epileptik nöbetlerin kontrolü önemlidir. Diğer bir önemli konu da antiepileptik ilaçların sebep olabileceği konjenital anomali riskidir. 1970'lerin erken dönemlerinden beri antiepileptik ilaçların beyin gelişimini olumsuz yönde etkiledikleri bilinmektedir. Hrissanthi Ikonomidou ve arkadaşları; beyin gelişiminde nöroaktif bileşenlerin nörotoksisite üzerine etkilerini araştırmışlar ve gebe kadınlarda nöbetleri önlemek için kullanılan ajanların en önemli yan etkilerinin fetal malformasyon ve gelişimsel gecikme olduğunu bildirmişlerdir. Beyin gelişimi sürecinde gelişimin hızlı pik yaptığı ve büyük bir kompleksite kazandığı bir dönem vardır. Bu durum yalnızca insanlarda olmayıp diğer memelilerde de görülür. Bu durum 'brain growth spurt' denen fenomeni açıklar. İnsanda beynin bu gelişimsel dönemi gestasyonun 25. haftasında başlar, doğumda

pik yapar ve daha sonra pik hızı yavaşlayarak yaşamın üçüncü yılında sonlanır. Bu fazda sinir hücresinin çoğalması, migrasyonu, farklılaşma, sinaptogenez ve apoptoz diye bilinen sinir hücresi eliminasyonu da dahil çok sayıda fizyolojik değişim gerçekleşir (170). Bu nedenle intrauterin dönemde fetal beyni etkileyen ajanların etkileri ömür boyu devam edecektir. Yapmış olduğumuz çalışmada topiramatin 2. trimesterde olumsuz etkisi gözlenmezken 1. trimesterde fetal beyni etkilemiş olması ilk trimesterdeki organogenezi etkilemesi ve 3. trimesterdeki olumsuz etkisi ise beynin gelişimsel döneminin başlamasının ve pik yapmasının 3. trimesterde olması ile açıklanabilir.

Topiramatin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri konusunda farklı görüşler bildiren çalışmalar mevcuttur (171,172,173). Bu çalışmaların büyük bir kısmı topiramatin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu yönündeyken olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Burton ve Harden üç ay ve üzerinde topiramat kullanan 10 erişkin epilepsili hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların dikkat süreleri değerlendirmişler. Dikkati değerlendirmek için haftalık olarak 'digit-span test' uygulanmış ve 9 hastadan 4'ünde topiramatin yüksek dozlarıyla zayıf digit-span skorları arasında ilişki gözlenmiştir (169). Bir başka çalışmada topiramat ile tedavi edilen 37 hastada; konsantrasyon yetmezliği, psikomotor yavaşlama, hafıza kayıpları ve bazı hastalarda disfazi gözlenmiştir (171). Diğer bir çalışmada topiramat alanlarla almayan olgular karşılaştırılmış ve topiramat alanlarda dikkat, konuşma dilini anlayabilme yeteneği, konuşmada akıcılık, aritmetik, isimlendirme ve mizaç skorlarında azalma tespit edilmiştir (172).

Martin ve arkadaşları; topiramatin kognitif etkilerini 17 gönüllü sağlıklı genç erişkinde yeni antiepileptiklerden olan lamotrigin ve gabapentinle karşılaştırmışlardır. Dikkat testleri, psikomotor hız, konuşma, hafıza ve mizaç değerlendirilmiştir. Topiramatin tedavisi başlangıç dozundan 3 saat sonra dikkat, konuşma akıcılığında azalma, mektup yazmada güçlük gözlenmiştir ve bu kognitif etkiler 2-4 haftaya kadar da kalıcı olmuştur. Ancak bu etkiler lamotrigin ve gabapentinle tedavi edilenlerde gözlenmemiş ve nörofizyolojik testlerde önemli sapmalar olmamıştır (173).

Topiramatin özellikle konuşma akıcılığı, işleyen hafıza ve psikomotor hız gibi kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu da gösterilmiştir (168,171,174). Topiramatin neden olduğu kognitif bozukluğun ilacı bıraktıktan sonra geri döndüğü gözlenmiştir (169).

Nöbetleri takiben nöroprotektif bir ajan olarak kullanılan Topiramatin AMPA/KA reseptör subtiplerinin blokajını da içeren bir dizi etki mekanizması olan antiepileptik bir ilaçtır. Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 25 neonatal nöbeti içeren bir seriye topiramatin ve salin uygulanmıştır. Topiramatin tedavisi tamamlandıktan sonra hayvanlara uzaysal öğrenme için water maze testi ve aktivite düzeyi için açık alan testi uygulanmıştır. Daha sonra hayvanların beyinleri hücre kaybı ve liflerde tomurcuklanma açısından incelenmiştir. Topiramatinle tedavi edilen sıçanların water maze testindeki performansları salin uygulanan gruba göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. Topiramatin tedavisi aynı zamanda supragranüler alana nöbetle indüklenen yayılım miktarını da azaltmaktadır. Ratların açık alandaki aktivite düzeyleri, yüzme hızları ve kilo alımlarında ise topiramatinle ve salinle tedavi edilenler arasında fark bulunmamıştır.

Bu bulgular neonatal nöbet sonrası uzun dönem topiramata tedavisinin, nöbetlerin uzun dönem sonuçlarını değiştirdiğini ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiğini göstermektedir (174). Ancak buradaki kognitif iyileşme tedavi edilmiş olan epileptik nöbetlerin kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkilerinin önlenmiş olmasıyla da ilişkili olabilir. Bu çalışmada topiramata intrauterin dönemde maruz kalmış ve epileptik olmayan sıçanlarda kognitif fonksiyonlar bakılmış olup epilepsinin kognitif fonksiyonlara olası olumsuz etkileri dışlanmıştır. Yapılmış olduğumuz bu çalışmada topiramata intrauterin 1. ve 3. trimesterde maruz kalan sıçanlarda öğrenme ve hafıza gibi kognitif özelliklerde anlamlı bozulma izlenmiş olup literatürdeki pek çok çalışma ile paraleldir.

Diğer yeni bir antiepileptik ilaç olan lamotriginin yan etkileri daha nadir gözlenmekle birlikte, lamotrigin tedavisi alan çocukların daha alert ve hareketli oldukları ve bu çocuklarda dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğuna benzer yan etkilerin gelişebileceği bildirilmiştir (126,133,134). Lamotriginin mizaç ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olması nedeniyle pozitif psikotropik etkili olduğu kabul edilmektedir (175).

Son alışmalar lamotriginin yardımcı tedavi olarak kullanıldığında pozitif kognitif etkileri olduğunu bildirmiştir. İki bağımsız, çift kör randomize çalışmada lamotriginin ek tedavi olarak kullanıldığındaki hayat kalitesinde yaptığı değişiklikler ve kognitif etkileri araştırılmıştır (176,177). Her iki çalışmada son üç ayda haftada en az bir kez epilepsi atağı geçiren ve en fazla iki antiepileptik ilaç ya da sadece valproat alan parsiyal epilepsili hastalar alınmıştır. Çalışmaların tipi ve hastaların benzerliğine rağmen bu iki çalışmanın bulguları arasında tutarsızlık görölmüştür. Çalışmalardan birinde lamotrigin tedavisini takiben genel serebral



performansta marjinal bir azalma izlenmiştir (176). Diğer çalışmada ise duygu durumun dengesinde anlamlı artış ve nöbet şiddetinde azalma gözlenmiştir (177). Benzer olarak başka çalışmalarda da karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Mental retardasyonlu yedi epilepsi hastasında lamotriginle yapılan tedavi negatif ve pozitif psikomotor etkilere neden olmuştur (178).

Pozitif etkiler irritabilitede azalma ve basit emirlere uyumu içermektedir. Negatif etkiler ise huysuzluk, huzursuzluk ve hiperaktivite ile seyreden davranışsal bozukluklardır. Başka bir çalışmada mental retardasyonlu 67 epilepsi hastasında lamotrigin ek tedavisi sonrası %90 hastada sosyal fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür (179).

Aldenkamp ve arkadaşlarının 30 gönüllüye 12 gün boyunca günlük 50 mg dozda lamotrigin vererek yapmış oldukları bir çalışmada hem plasebo hem de valproata göre kognitif aktivasyon etkisi olduğu gösterilmiştir (180).

Bu çalışmalar lamotriginin yararlı kognitif profili olduğunu desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda lamotrigine intrauterin dönemde maruz kalan sıçanlarda lamotriginin olumlu ya da olumsuz kognitif etkilerinin olmadığı görüldü.

Lamotriginin olumlu kognitif etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar yanında etkisinin olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Gönüllülerle yapılmış olan birkaç çalışmada lamotrigin uygulamasının kognitif bozukluklarla ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Lamotriginin 12 normal gönüllüde akut bir çalışmayla bir günlük 120 ve 240 mg uygulanması ile bazal kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (181). Benzer olarak tek kör bir çalışmada 5 gönüllüye lamotrigin 3,5 mg/kg dozuyla başlanıp 7,1

mg/kg dozuna çıkılmış ve 2 ve 4 hafta sonra kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Bazal performansla kıyaslandığında nörokognitif ölçümlerde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (173). 12 sağlıklı erkek gönüllüde lamotrigin ve karbamazepin karşılaştırılmış bu ilaçların plazma düzeyleri ve kognitif etkileri arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Lamotrigin tedavisi ile plasebo arasında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (182). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak lamotriginin gebelikte kullanımının kognitif fonksiyonlara anlamlı etkisinin olmadığı gözlemlendi.

‘International Lamotrigine Pregnancy Registry’nin verilerine göre: ilk trimesterde lamotrigin monoterapisi alan 414 hastadan 12’sinde major doğum defekti saptanmış olup, bu oran %2,9’dur ve güvenlik indeksi %95’tir. Lamotrigin ve valproat kombinasyonu ile tedavi edilen 88 hastanın 11’inde major doğum defekti saptanmış, bu oran %12,5 civarındadır. İlk trimesterde valproat dışındaki antiepileptiklerle lamotrigin kombinasyonu 182 hastanın 5’inde major doğum defektleri gözlenmiştir ki bu oran %2,7’dir. Lamotrigin’in monoterapide kullanımının major doğum defektleri açısından gelişen risk genel popülasyona benzer oranda bulunmuştur. İlk trimesterde lamotrigin monoterapisine maruz kalma ile oluşan anomali riski genel popülasyondan farklı değildir. Lamotrigin monoterapisiyle ilgili diğer çalışmalarda da genel popülasyona benzer orandadır. Lamotrigin 150mg/gün dozunda monoterapide kullanıldığında anensefali, lamotrigin 700mg/gün ve klobazam kombinasyonunda lomber nöral tüp defekti, lamotrigin’in 200mg/gün ve valproat kombinasyonunda kullanımı ile de mikrosefali, anormal posterior fossa, sağ oksipital ansefalosel, chiari II

malformasyonu ve arka beyin herniasyonu bildirilmiştir ve bu sonuçlar genel populusyona benzer orandadır (183).

Lamotrigin’le ilgili preklinik hayvan çalışmaları serilerinde teratojen etki izlenmemiştir. Gebe ratlar veya tavşanlara organogenez döneminde, insanlarda kullanılan dozun 3-10 katı verilmiş. Bu dozla tavşanlarda maternal ve fetal toksisite gözlenmezken, rat ve sıçanlarda gözlenmiştir (183). Yapmış olduğumuz bu çalışmada da uygulamış olduğumuz lamotrigin dozunda gebe ratların yavrularında herhangi bir fetal anomaliye, ölü doğum veya perinatal ölüme rastlanmadı.

Buna rağmen tedavide dikkatli olunmalıdır. Genel olarak yapılan bu çalışmalarda örnek sayıları az ve ilaca maruz kalınan süre kısadır. Kronik tedavi sonucu kısa süreli tedavi ile ortaya çıkmayan değişik tipte kognitif bozukluklar izlenebilir. Örneğin fenitoinin kısa süreli ve uzun süreli kullanımında yan etki profili değişmektedir (184). Ayrıca epilepsili hastalar ve sağlıklı gönüllülerde beyin yapısı farklı olabileceği için antiepileptik ilaçlara olan cevaplar da farklı olabilir.

Bu sonuçlar lamotriginin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri ile ilgili fikir vermesine rağmen kronik antiepileptik alan hastalara genelleştirilememesi nedeniyle sınırlıdır. Lamotrigin’in erişkin populusyonunda nörofizyolojik etkilerini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda beyin gelişimi üzerinde nörodejeneratif apopitoza neden olabilecek antiepileptiklerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Vigabatrin, valproat, barbitürat gibi direkt ya da indirekt GABA reseptörlerini aktive edenler, valproat ve fenitoin gibi sodyum kanallarını bloke edenler ya da valproat, fenitoin,

felbemat ve topiramamat gibi glutamat eksitasyonunu bloke eden birçok ajanın nörotoksik etkisi olabilir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; insanlarda nöbetlerin kontrol edilmesi için gerekli dozlarda uygulanan fenitoin, fenobarbital, diazepam, vigabatrin ve valproat'ın plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak hepsinin de sıçan beyin gelişiminde apoptotik nörodejenerasyona sebep olabileceği gösterilmiştir (185). İnsanlarda antiepileptik tedaviye maruz kalma ile beynin hızlı gelişim döneminde trofik ve destrüktif sinyaller arasında gelişen dengesizlik kognitif bozukluğun muhtemel mekanizmasını açıklayabilir. Nörotoksik etkisi olmayan bir ajan geliştirilmesi mümkün değildir ve birçok antiepileptik ilaç beyin gelişimi dönemindeki sinaptik nörotransmisyonun inhibisyonu ile ilişkilidir. Antiepileptik ilaçlar bu yan etkileri nedeniyle bırakılamaz ve bu nedenle nörotoksik etkisi daha az olan ilaçların gelişmesine ihtiyaç vardır (170).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; topiramamat'ın 50 mg ve üzerindeki dozlarda sıçan beynindeki apoptotik hücre ölümünü önemli düzeylerde artırdığı saptanmıştır. Topiramamat, fenitoin, barbitürat ve valproat'ın nörotoksik profilleri karşılaştırıldığında topiramamat'ın efektif dozu ile toksik dozları göz önüne alındığında termlerde kabul edilebilir bir tedavi indeksine sahip olduğu gösterilmiştir.

GFAP matür astrositlerin major intermediyer filaman proteinidir. Astrosit farklılaşması esnasındaki anahtar olaylardan biri GFAP ekspresyonunun başlangıdır (186). İmmatur astrositler başlangıçta vimentin salgılayan matür olanlar GFAP salgılayan (187). Bu nedenle GFAP astrosit maturasyon markeri olarak tanımlanır (188). GFAP'nin nöronal-gliyal etkileşimde rol oynadığı

bildirilmiştir (189). Böylece GFAP düzeyindeki değişiklikler nöron-nöron ve nöron-glia arasındaki bağlantıda bozulmayla sonuçlanabilir. Bizim çalışmamızda gebeliğinin ilk trimesterinde topiramata uygulanan sıçanların yeni doğan yavrularının beyinlerinde GFAP ekspresyonunun azaldığı gözlemlendi. Bu durum ilk trimesterde topiramata uygulanmasının fetüste beyin maturasyonunda gecikmeye neden olabileceğini göstermektedir. Ancak aynı şekilde topiramata maruz kalan sıçanların erişkin döneminde GFAP düzeylerinin kontrol grubu ile farklı olmaması maturasyonun postnatal dönemde tamamlanabileceğine işaret etmektedir. Lamotrigine maruz kalan ratlarda ise GFAP ekspresyonunda kontrol grubuna göre farklılık yoktu.

Sinir sisteminin gelişimi kompleks bir süreçtir. Kanıtlar NCAM'in nöral gelişimin bazı yönlerine katkıda bulunduğunu göstermektedir (190). NCAM hücre-hücre ilişkisine aracılık eder ve nöronal migrasyon ve nörit büyümesi gibi gelişimsel süreçleri düzenler. Ayrıca nöronal rejenerasyon ve erişkin beyindeki hipokampal nörogenezise katkıda bulunur (191). NCAM 140 hem pre- hem de post-sinaptik membranlarda eksprese olur ve hücre-hücre adezyonu ve nöritlerin büyümesinde rol oynar (192). NCAM 180'nin sinaptik plastisitede önemli bir belirleyici olduğu ve sinaptik bağlantının stabilizasyonunda yer aldığı düşünülmektedir (193). Bizim çalışmamızda 1. ve 3. trimesterde topiramata uygulanan sıçanların bir günlük yavrularının beyin dokularında hem NCAM 180 hem de NCAM 140 ekspresyonunun azalmış olduğu bulundu. Bu grubun erişkin döneme ulaşan yavrularının beyin dokularındaki NCAM ekspresyonunda kontrol grubuyla fark olmamasına rağmen kognitif fonksiyonlarında azalma olması; NCAM ekspresyonunun zamanla normal düzeye erişse de kognitif fonksiyonların

tam olarak düzelemeyeceğini düşündürebilir. Çünkü fetal yaşam döneminde NCAM moleküllerinin az miktarda bulunması beyinde sinir hücrelerinin organizasyonunun bozulmasına neden olabilir ve bu bozulma da kognitif bozukluğa neden olabilir.

S100 proteinlerinin, hücre-hücre iletişimi, hücre yapısı, hücre büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon ve intraselüler sinyal iletiminde rolleri olduğu bilinmektedir. Beyin gelişimi ve rejenerasyonunda önemli bir role sahiptir. Ayrıca nöronal farklılaşma ve maturasyonda rol oynadığı da gösterilmiştir. S100B, nörit büyümesini stimule eder, gelişim boyunca ve hasardan sonra nöronların hayatta kalmasını artırır (141). S100B hem gelişim hem de sinir rejenerasyonu boyunca nörotropik faktör olarak rol oynar (142). Ekstraselüler S100B öğrenme ve hafızanın modülasyonu ile ilişkilidir (143). Bizim çalışmamızda topiramet I grubunda bir günlük yavru beyinlerinde S100B protein ekspresyonu önemli oranda düşük bulundu. Ayrıca lamotrigin I ve II gruplarında da S100B düşük bulundu. Bu proteinin azlığı astrosit dolayısıyla beyin maturasyonunun gecikmesine neden olabilir. Erişkin beyinde ise sadece topiramet I grubunda düşüklük bulundu. Topiramet I grubunda kognitif fonksiyonlarda da azalma izlenirken lamotrigin I ve II gruplarında kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenmedi. Bunun nedeni erişkin dönemde astrositlerin yeterince olgunlaşması ve normal düzeyine ulaşmış olarak gözükmesi S100B düzeyinin kognitif fonksiyonlara olumlu etkisi olabilir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmaya göre topirametin gebe sıçanlara uygulanması ile özellikle gebeliğin 1. ve 3. trimesterlerinde uygulanması ile beyin gelişimi ile kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğu

sonucuna varılmıştır. Bu sonuç aynı konuda literatürdeki diğer çalışmaların pek çoğu ile benzerlik göstermektedir. Buna rağmen topiramatin 2. trimesterde uygulanmasının beyin gelişimi ve kognitif fonksiyonlar üzerine anlamlı olumsuz etkilerinin olmadığı bulundu. Çalışmamız sonuçlarında lamotriginin gebelerde kullanımının ise daha güvenilir olduğu sonucuna varıldı. Literatürdeki diğer çalışmalarda lamotriginin gebelikte güvenilir olduğunu desteklemektedir. Epileptik gebelerde antiepileptik seçimi yapılırken diğer epileptik hastalardan farklı olarak ilaçların fetal etkileri de göz önüne alınmaktadır. Bu nedenle de gebelikte antiepileptik ilaç seçimi dikkatle yapılmalıdır. Literatür ışığında ve yapmış olduğumuz bu çalışma sonucunda lamotriginin gebelerde güvenle kullanılabilineceği ve beyin gelişimi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerde bulunabileceği gözükmektedir.

## 8. KAYNAKLAR:

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (editor). Principles of Neurology. Seventh ed, New York: Mc Graw-Hill 2001; 331-65.
2. Hauser WA. Incidence and prevalence. In Engel J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. First ed, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; p. 47-57
3. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
4. Bazil CW, Pedley TA. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* 1998; 49: 135-62.
5. Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 1-13.
6. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2001; 10: 212-9.
7. Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2: 119-23.
8. Rochester JA, Kirchner JT. Epilepsy in pregnancy. *Am Fam Physician* 1997; 56: 1631-6.
9. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnancy woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 149-60.
10. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 87-92.
11. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-58.
12. Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population- based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39: 887-92



13. Swartjes JM, Van Geijn HP. Pregnancy and epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 3–11.
14. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Research* 2003; 52: 147-87.
15. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
16. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, et al. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002; 11: 512-18.
17. Rovet J, Cole S, Nulman I, Scolnik D, Altmann. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychol* 1995; 1: 150-7.
18. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Ped* 1988; 113: 677-84.
19. Aldenkamp AP, Dodson WE. Epilepsy and education; cognitive factors in learning behavior. *Epilepsia* 1990; 31: 9-20.
20. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand* 2003; 180: 23-32.
21. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1279-85.
22. Haslam RHA. Non-Febrile Seizures. *Pediatrics in Review* 1997;18:39-49.
23. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:578-86.
24. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Disease-a-Month* 2003; 49: 426-478.
25. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. *Adv Neurol* 1986; 44: 275-300.
26. Gilroy J. Epilepsy. *Basic Neurology*. Third Ed. Detroit: Mc Graw-Hill 2000; 85-121.

27. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964; 5: 297-306.
28. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
30. Panayiotopoulos CP. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. First Ed. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; 1-28.
31. Commission on the classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268-278.
32. Lüders HO, Wyllie E. Classification of seizures. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 287-97.
33. Lüders HO, Wyllie E. Classification of epilepsies. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 453-66.
34. Lüders HO, Wyllie E. Symptomatic focal epilepsies. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 467-73.
35. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy: partial seizures in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1911-7.
36. Van den Hout BM, Van der Meij W, Wieneke GH, et al. Seizure semiology of occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1188-91.

37. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia* 2001; 42: 1395–8.
38. La Roche SM, Helmers SL. Scientific review and clinical applications: The new antiepileptic drugs. *JAMA* 2004; 5: 605 -14.
39. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 191-9.
40. Cockerell OC, Jhonson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-4.
41. Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* 1999; 40: 20-5.
42. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 129-38.
43. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19: 313-45.
44. Leppik IE, Wolff DL. Antiepileptic medication interactions. *Neurol Clin* 1993; 11: 905-21.
45. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double –blind concentration-response desing clinical trial. *Neurology* 1997; 48: 182-8.
46. Ramsay RE, De Toledo J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. *Neurology* 1996; 46: 17-9.
47. Kayaalp O. Antiepileptikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt II. Yedinci baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık 1995: 2027-2054.
48. Shorvon S. The drug treatment of epilepsy. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (editors). *Epilepsy*. Second Ed. London: Chapman & Hall Medical 1995; 178-83.
49. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clinic Proc* 1996; 71: 899-916.

50. Patsalos PN, Duncan SD. New antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 1994; 2: 40-77
51. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51: 15-20.
52. Farwel JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febril seizures—Effects on intelligence and on seizures recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322: 363-69.
53. Pellock JM: Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 435.
54. Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 66-72.
55. Ketter TA, Frye MA, Kimbrell TA, Post RM. Pharmacology and pharmacokinetics of new anticonvulsants. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
56. Dougherty JA, Rhoney DH. Gabapentin: a unique antiepileptic agent. *Neurol Res* 2001; 23: 821-29.
57. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled: treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2002; 3: 24-31.
58. Susman N. Other anticonvulsant. Sadock BJ, Sadock VA (editors). *Comprehensive Textbook of Psychiatry Vol 2. 7 th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000: 2299-2303.
59. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. A new antiepileptic drugs: a systemic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-80
60. Meldrum BS: Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37: 4.
61. Gustavson LE, Cato A, Guenther HJ, et al. Lack of clinically important drug interactions between tiagabine and carbamazepine, phenytoin or valproate. *Epilepsia* 1995; 35: 159-63.
62. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala M, et al. Long-term cognitive effects of tiagabine. *Epilepsia* 1995; 36: 149-53.

63. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of topiramate in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal Syndromes. *Medarh* 2002; 56: 211-2.
64. Bourgeois BF. Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia* 1996; 37: 14-7.
65. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 554 -63.
66. Calabrese JR, Shelton MD, Keck PE, McElroy SL, Werkner JE, Topiramate in Severe Treatment-Refractory Mania. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
67. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-56
68. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose- ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-90.
69. Marcotte DB. Use of the new antiepileptic drug topiramate as a mood stabilizer. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
70. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002; 42: 796-803.
71. Schachter SC, Leppik E, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Risner ME. Lamotrigine: a six month placebo controlled, safety and tolerance study. *J Epilepsy* 1995; 8: 201-9.
72. Wohlfarth R, Saar J, Reinshogentic C. Behavioral Effects of Lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35: 72.
73. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharnacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 223-86.
74. Waldmeier PC, Baumann PA, Wicki P et al. Similar potecy of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitter. *Neurology* 1995; 45: 1907-13.

75. Pellock JM. Overview of lamotrigine and the new antiepileptic drugs: the challenge. *J Child Neurol* 1997; 12: 48-52.
76. Bazil CW. New antiepileptic drugs. *The Neurologist* 2002; 8: 71-81.
77. Harden CL. New antiepileptic drugs. *Neurology* 1994; 44: 787-95.
78. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: An update of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1995; 50: 691-713.
79. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25: 284-89.
80. Bowden BL, Calabrese JR, Mc Elroy SL, Rhodes LJ, Paul KE, Cookson J, Anderson J, Bolden-Watson C, Ascher J, Monaghan E, Zhou J. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 953-58.
81. Messenheimer JA. Lamotrigine. *Epilepsia* 1995; 36: 87-94.
82. Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994; 44: 29-85.
83. Morrow JI, Russell A, Irwin B, et al. The UK Epilepsy and Pregnancy Register Interim results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 797-806.
84. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy. An obstetric perspective. *Am J Obstet and Gynecol* 2004; 190: 371-9.
85. Morrel MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 11-20.
86. Shuster EA. Epilepsy in women. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 991-9.
87. Waters CH, Belai Y, Gott PS, et al. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994; 51: 250-3.
88. Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 87-92.
89. Karceski S, Morrel M, Carpenter D. The expert consensus guidelines series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 1-50.

90. Aminoff MJ. Pregnancy and disorders of the nervous system. Aminoff MJ (editor). *Neurology and General Medicine*. Second edition. New York: Churchill Livingstone 1995; 567-86.
91. Aminoff MJ. Neurologic disorders. Creasy RK, Resnik R (editors). *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1989; 1091-119.
92. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy: Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 479-94.
93. Hopkins A. Epilepsy, menstruation, oral contraception and pregnancy. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (editors). *Epilepsy*. Chapman & Hall 1995.
94. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 16: 99-110.
95. Koch S, Lösche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rating D, Deichl A, Helge H. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 83-8.
96. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: Analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1998; 29: 459-67.
97. The U.S. Gabapentin Study Group. No.5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292.
98. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions: A review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28: 37-45.
99. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Bio Behav Rev* 2000; 24: 365-74.
100. Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous system. Williams PL (Editor). *Gray's Anatomy*. 38 th Edition. London: Churchill Livingstone 1995: 1121-5.
101. Carpenter MB, Sutin J. *Human Neuroanatomy*. 8 th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press 1983: 237-42.

102. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science 4 th ed. New York: Mc Graw-Hill Comp. 2000; 1233
103. Barr ML, Klerman JA. The Human Nervous System. 5 th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1988: 266-9.
104. Noback CR, Demarest RJ. The Nervous System. 3th Edition. New York: Mc Graw-Hill Book Comp, 1986: 265-266.
105. Selkoe DJ. Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of the Alzheimer's disease. Trends Neurosci 1993; 16: 403-9
106. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. Science 1980; 210: 803-5.
107. Besag F, O'Neill C, Ross E. A comparison between children with epilepsy in an inner-city region and those with special centre, using measures of educational difficulty, behavioral problems and quality of life. Epilepsia 1999; 40: 243-7.
108. Tandon OP, Duhan P. Event related evoked potential responses in epileptic patients. Indian J Physiol Pharmacol 2000; 44: 461-6.
109. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafacias. Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential ( P300) study. Acta Neurol Scand 1992; 86: 462-5
110. Dickmen S, Matthews CG, Harley JP. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive intellectual function. Epilepsia 1975; 16: 73-81.
111. Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. Dev Med Child Neurol 1986; 28: 25-33.
112. Mitchell WG, Scheier LM, Baker SA. Psychosocial, behavioral, and medical outcomes in children with epilepsy: a developmental risk factor model using longitudinal data. Pediatrics 1994; 94: 471-7.
113. Kalviainen R, Aikia M, Helkala EL, et al. Memory and attention in newly diagnosed epileptic seizure disorder. Seizure 1992; 1: 255-62.



- 114.Savic I, Altshuler L, Baxter L, et al. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 1997; 54: 129-36.
- 115.Bennett-Levy J, Stores G. The nature of cognitive dysfunction in school-children with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984; 99: 79-82.
- 116.Bourgeois BFD, Prenskey AL, Palkes HS Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *An Neurol* 1983; 14: 438-44.
- 117.Trimble MR. Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia* 1988; 29: 19-24.
- 118.Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-6.
- 119.Reynolds EH. Mental effects of epileptic medication: a review. *Epilepsia* 1983; 24: 585-95.
- 120.Committee on Drugs. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1995; 3: 538-40.
- 121.Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983; 24: 55-63.
- 122.Aldenkamp AP. Cognitive and behavioural assessment in clinical trials: when should they be done. *Epilepsy Res* 2001; 45: 155-7.
- 123.Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40: 391-4.
- 124.Goodin DS. Event-related potentials. Aminoff MJ (editor). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. New York: Churchill & Livingstone 1992; 627-42.
- 125.Trimble MR. Antiepileptic drugs. cognitive function, and behavior in children: Evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990; 31: 30-4.
- 126.Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patient with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53: 53-67.
- 127.Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin,

and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.

128. Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37: 81-6.
129. Blackwood DH, Walley LJ, Christie JE. Changes in auditory p3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Biol Psychiatry* 1987; 150: 154-60
130. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.
131. Dam M, Ostergaard LH. Other Antiepileptic Drugs. Levy RH, Matson RH, Meldrum BS (editors). *Antiepileptic Drugs*. Fourth edition. New York: Raven Press Ltd 1995; 987-95.
132. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JWA. Oxcarbazepine (GP 47.680): A possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.
133. Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40: 65-70.
134. Shields WD. Investigational antiepileptic drugs for the treatment of childhood seizure disorders: A review of efficacy and safety. *Epilepsia* 1994; 35: 24-9.
135. Dunn DW, Austin JK. Behavioral Issues in Pediatric Epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 96-100.
136. Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch P L, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 551-60.
137. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 8223-31.

138. Benes FM et al. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 477-84.
139. Togo W, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends in Neurosciences* 2006; 29: 148-59.
140. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review* 2006. Article in press.
141. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637-68.
142. Ahlemeyer B, Beier H. et al. S100 $\beta$  protects cultured neurons against glutamate<sup>-</sup> and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5HT<sub>1A</sub>  $\alpha$ -receptor agonist. *Brain Res.* 2000; 858: 121-8.
143. Gromov LA, Syrovatskaya LP, Ovinova GV. Functional role of the neurospecific S100 protein in the processes of memory. *Neurosci Behav Physiol* 1992; 22: 25-9.
144. Heinzmann WC, Fritz G, Schafer WB. S100 proteins: Structure, Functions and Pathology. *Frontiers in Bioscience* 2002; 7: 1356-68.
145. Hardemark HG et al. S100 protein and NSE in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-31.
146. Wiesmann M, Missler U, Hagenstrom H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 1997; 139: 1155-60.
147. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir* 1997; 139: 1161-4.
148. Gomi H, Yokoyama T, Fujimoto K, Ikeda T, Katoh A, Itoh T, Itohara S. Mice devoid of the glial fibrillary acidic protein develop normally and are susceptible to scrapie prions. *Neuron* 1995; 14: 29-41.

149. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol.* 2003; 462: 67-71.
150. Anderson MF, Blomstrand F, Blomstrand C, Eriksson PS, Nilsson M. Astrocytes and stroke: networking for survival? *Neurochem Res* 2003; 28: 293-305.
151. Olson EE, McKeon RJ. Characterization of cellular and neurological damage following unilateral hypoxia/ischemia. *J Neurol Sci* 2004; 227: 7-19.
152. Cremer H, Chazal G, Lledo PM, Rougon G, Montaron MF, Mayo W, Le Moal M, Abrous DN. PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. *J Devl Neuroscience* 2000; 18: 213-20.
153. Chuong CM, Edelman GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of the nervous system, *Journal of Neuroscience* 1984; 4: 2354-368.
154. Ronn LCB, Hartz BP, Bock E. The neural cell adhesion molecule (NCAM) in development and plasticity of the nervous system. *Experimental Gerontology* 1998; 33: 853-64.
155. Fields RD, Itoh K, Neural cell adhesion molecules in activity-dependent development and synaptic plasticity. *Trends Neuroscience* 1996; 19: 473-80.
156. Brewer GJ, Neuronal plasticity and stressor toxicity during aging. *Experimental Gerontology* 2000; 35: 1165-83.
157. Schachner M. Neural recognition and synaptic plasticity. *Current Opinion in Cell Biology* 1997; 9: 627-34.
158. Linnemann D, Skarsfelt T. Regional changes in expression of NCAM, GFAP, and S100 in aging rat brain. *Neurobiology of Aging* 1994; 5: 651-55.
159. Kiss JZ, Troncoso E, Djebbara Z, Vutskits L, Muller D. The role of neural cell adhesion molecules in plasticity and repair. *Brain Research Reviews* 2001; 36: 175-84.

160. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous of rats: Cycle phases some helpful considerations. *Braz J Biol* 2002; 62: 609-14.
161. Tuzcu M. Deneysel Olarak Oluşturulan Diyabetik Ratlarda Hipokampus ve Beyin Korteksinde N-CAM Protein Ekspresyonu ve Buna Melatonin ve Vitamin E'nin Etkisi. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Elazığ 2004; 27-34.
162. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11: 854-58.
163. Köseoğlu E, Karaman Y. Epilepsililerde kognitif işlevlerin klinik değerlendirilmesi ve EEG bulgularıyla ilişkisi. *Epilepsi* 1999; 5: 16-23.
164. Aldenkamp AP, Gutter T, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalographic discharges on cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992; 140: 111-21.
165. Solomon GE, Pfeffer C. Neurobehavioral abnormalities in epilepsy. Frank Y (editor). *Pediatric Behavioral Neurology*. Florida: CRC Press 1996; 269-87.
166. Perrine K, Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999; 5: 39-48,
167. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 82-5.
168. Lee S, Sziklas V, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339-47
169. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997; 27: 29-32.
170. Ikonomidou H. Antiepileptic drugs as pro-apoptotic agents in the developing brain: mechanisms for adverse neurobehavioural outcomes? *Epilepsia* 2004; 45: 209.

171. Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. Kognitive Beeinträchtigungen unter add-on-therapie mit topiramate. *Nervenarzt* 2001; 72: 275-80.
172. Szlikas VG, Montour-Proulx I, Anderman F, et al. Cognitive effects of topiramate therapy in patients with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 56.
173. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-7.
174. Zhao Q, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate on cognitive function and activity level following neonatal seizures. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 529-36.
175. Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia* 1998; 39: 280-2.
176. Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol* 1991; 28: 230-7.
177. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312-22.
178. Ettinger AB, Weisbrot DM, Saracco J, et al. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998; 39: 874 -7.
179. Earl N, McKee JR, Sunder TR, et al. Lamotrigine adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 2000; 41: 72-7.
180. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 19-26.
181. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, et al. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant: effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 619 -29.

182. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993; 34: 166-73.
183. Cunnington M, Tennis P, and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955–60.
184. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995; 22: 65–95.
185. Bittigau P, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 15089-94.
186. McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, Brenner M, Delaney CL, Galbreath EJ, Zhang CL, Pearce RA, Chiu SY, Messing A. Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6361-6.
187. Dahl D. The vimentin-GFA protein transition in rat neuroglia cytoskeleton occurs at the time of myelination. *J Neurosci Res* 1981; 6: 741-8.
188. Gomes FC, Paulin D, Moura Neto V. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 619-31.
189. McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, Brenner M, Delaney CL, Galbreath EJ, Zhang CL, Pearce RA, Chiu SY, Messing A. Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6361-6.
190. Edelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: implications for molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 155–90.
191. Walsh FS, Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily: role in axon growth and guidance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 425-56.
192. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 627–34.

193.Schuster T, Krug M, Hassan H, Schachner M. Increase in proportion of hippocampal spine synapses expressing neural cell adhesion molecule NCAM180 following long-term potentiation. *J Neurobiol* 1998; 37: 359–72.



## 9.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Samsun'un Çarşamba ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Çarşamba'da tamamladım. 1995 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. Burada 2 yıl okuduktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesine geçiş yaptım ve 2001 yılında mezun oldum. Bir süre Kırşehir ili Ulupınar Sağlık Ocağında çalıştıktan sonra 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu birimde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.