

**T.C.**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi**

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı**

**SIÇANLARDA PRENATAL ZONİSAMİD'E MARUZİYETİN MOTOR VE  
KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr.Arzu AĞRI

**TEZ DANIŞMANI**

Doç.Dr.S.Sırrı BİLGE

**SAMSUN/2014**

## TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yanımda olan, ilgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç.Dr.S.Sırrı BİLGE'ye, bilgisi, deneyimi ve ilgisiyle zor zamanlarda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Yüksel KESİM'e, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşması, çalışma disiplini ve anlayışıyla bu güne ulaşmamda büyük katkısı olan değerli hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Ayhan BOZKURT'a, bitmeyen enerjisiyle çalışma azmi aşıl原因 ve ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımız öğretim üyesi Sayın Yard.Doç.Dr.Fatih İLKAYA'ya, anabilim dalımız öğretim üyesi Sayın Yard.Doç.Dr.Mehmet KURT'a, her konuda yardımları ve destekleriyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr.Hasan GÜZEL ve Veysel BASKIN başta olmak üzere diğer tüm anabilim dalı asistanlarımıza, manevi desteğiyle hep yanımda olan anabilim dalı sekreterimiz Elvan YILMAZ'a, çalışmalarım da desteği ve katkısı olan personelimiz Selami TÜREL'e, aileme ve en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr.İbrahim AĞRI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, O.M.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir  
(Proje No: PYO.TIP.1904.12.023)

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
SİMGE VE KISALTMALAR .....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
<b>ÖZET</b> .....	X
ANAHTAR KELİMELER .....	XI
<b>ABSTRACT</b> .....	XII
KEY-WORDS .....	XIII
<b>1- GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2- GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Epilepsi.....	2
2.1.1. Tanımlar .....	2
2.1.2. Sınıflandırma .....	2
2.2. Gebelik ve epilepsi .....	2
2.3. Teratojenite .....	4
2.3.1. Tanımlar .....	4
2.3.2. Nedenler .....	5
2.3.3. İlaçların plasentadan geçişi.....	5
2.3.4. Tarihçe.....	8
2.3.5. Teratojeniteyi etkileyen faktörler .....	10
2.3.6. Teratojenik Mekanizmalar.....	12
2.4. Antiepileptik ilaçlar.....	17
2.4.1. Antiepileptiklerin Tarihçesi.....	17
2.4.2. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları.....	19

2.4.3. Antiepileptiklerin Sınıflandırması .....	21
2.4.3.1. Fenitoin ve benzerleri .....	21
2.4.3.2. Fenobarbital ve türevleri .....	22
2.4.3.3. Karbamazepin .....	24
2.4.3.4. Süksinimidler .....	25
2.4.3.5. Sodyum valproat .....	25
2.4.3.6. Oksazolindionlar .....	27
2.4.3.7. Benzodiazepinler .....	27
2.4.3.8 Yeni antiepileptik ilaçlar .....	28
2.4.3.9 Diğer antiepileptik ilaçlar .....	31
2.4.3.10. Zonisamid .....	33
2.5. Gebelik ve antiepileptik tedavi .....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>41</b>
3.1. Deney hayvanları .....	41
3.2. Deneysel gruplar .....	41
3.3. Deneysel uygulamalar .....	41
3.3.1. Righting refleksi testi .....	42
3.3.2. Negatif geotaksi testi .....	43
3.3.4. Grip strength response .....	43
3.3.5. T-maze testi .....	44
3.3.6. Holeboard testi .....	45
3.3.7. Y-maze testi .....	45
3.3.8. Lokomotor aktivite .....	46
3.3.9. Pasif sakınma testi .....	46
3.3.10. Rotarod testi .....	47
3.4. İstatistiksel analiz .....	47

<b>4. BULGULAR</b> .....	48
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	56
<b>6. SONUÇ</b> .....	70
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	71

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

**ILAE:** Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu (International League Against Epilepsy)

**EEG:** Elektroensefalogram

**BCRP:** Breast cancer resistance protein (meme kanseri direnç proteini)

**MRPs:** Multidrug resistance associated proteins (çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein)

**FDA:** Food and drug administration (Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç idaresi)

**NOEL:** No observable effect level (etki görülmeyen düzey)

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**ROS:** Reaktif oksijen türleri

**ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim

**ATII:** Anjiyotensin II

**HMG-CoA:** Hidroksimetil glutaril koenzim A

**COX:** Siklooksijenaz

**PG:** Prostoglandin

**NMDA:** N-metil-D-aspartat

**5 HT:** 5 hidroksitriptamin

**GABA:** Gamaaminobütirik asit

**AMPA:**  $\alpha$ -amino-3 hidroksi- 5 metil-4 izoksazol propionik asit

**IQ:** Intelligence quotient (zeka katsayısı)

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**SV2A:** Sinaptik vezikül 2 A

**LGS:** Lennox gastaut sendromu

**CRMP-2:** Kollapsin response mediator protein

**MR:** Manyetik rezonans

**DSÖ:** Dünya sağlık örgütü

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo I:</b> Piyasada bulunan antiepileptik ilaçlar.....	19
<b>Tablo II:</b> Antiepileptiklerin etki mekanizmaları.....	36
<b>Tablo III:</b> Zonisamidin prenatal maruziyet durumunda yavruların fiziksel gelişimlerine etkileri.....	48



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Piyasaya sürülüş yıllarına göre antiepileptik ilaçların dağılımı.....	17
Şekil 2: Zonisamidin kimyasal yapısı.....	35
Şekil 3: İlaç Uygulaması A- Polietilen tüp, B-Orogastrik gavage.....	42
Şekil 4: Righting refleksi testi.....	43
Şekil 5: Negatif geotaksi testi.....	43
Şekil 6: Grip strength response testi.....	44
Şekil 7: T maze.....	44
Şekil 8: Holeboard testi.....	45
Şekil 9: Y maze.....	45
Şekil 10: Lokomotor aktivite cihazı.....	46
Şekil 11: Pasif sığınma cihazı.....	47
Şekil 12: Rotarod testi.....	47
Şekil 13: Prenatal zonisamid maruziyetinin ağırlık artış oranı üzerine etkileri.....	49
Şekil 14: Prenatal zonisamid maruziyetinin righting refleksi üzerine etkileri.....	49
Şekil 15: Prenatal zonisamid maruziyetinin negatif geotaksi üzerine etkileri.....	50
Şekil 16: Prenatal zonisamid maruziyetinin grip response üzerine etkileri.....	50
Şekil 17: Prenatal zonisamid maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısının eskiden açık olan kola giriş sayısına oranı üzerine etkileri.....	51
Şekil 18: Prenatal zonisamid maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kolda geçirilen sürenin eskiden açık olan kolda geçirilen süreye oranı üzerine etkileri.....	51

<b>Şekil 19:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin Y maze testinde birbirini takip eder sırayla her üç kola girme oranları üzerine etkisi.....	52
<b>Şekil 20:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin Y maze testinde kollara toplam giriş sayısı üzerine etkisi.....	52
<b>Şekil 21:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin holeboard testinde hayvanların deliklere baş sokma sayısı üzerine etkileri.....	53
<b>Şekil 22:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin holeboard testinde hayvanların başları delikte geçirdikleri süre üzerine etkileri.....	53
<b>Şekil 23:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların 5 dakikadaki hareket sayıları üzerine etkileri.....	54
<b>Şekil 24:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların hareket karanlık bölmeğe geçiş süreleri üzerine olan etkisi.....	54
<b>Şekil 25:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların rotarod testinde cihazdan düşme sayıları üzerine olan etkisi.....	55
<b>Şekil 26:</b> Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların rotarod testinde cihazda toplam kalış süresi üzerine olan etkisi.....	55

## **Sıçanlarda Prenatal Zonisamid'e Maruziyetin Motor ve Kognitif Fonksiyonlara Etkisi**

### **ÖZET**

Gebelikte geçirilecek kontrolsüz nöbetlerin fetüse olumsuz etkileri olduğu bilindiğinden gebelikte nöbet geçirme riski olan epilepsi hastası kadınların gebelik boyunca antiepileptik tedaviye devam etmesi gerekmektedir. Diğer taraftan intrauterin dönemde maruz kalınan bazı antiepileptik ilaçların fetal anomalilere ve gelişim bozukluklarına neden olduğu da bilinmektedir. Zonisamid voltaja bağlı sodyum ve T tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek etki gösteren yeni jenerasyon bir antiepileptik ilaçtır ve gebelikte kullanımıyla ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı prenatal dönemde zonisamid'e maruziyetin sıçan yavrularının motor ve kognitif fonksiyonları üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmada 20 adet gebe Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrılarak gebeliğin 1. gününden 18. gününe kadar orogastrik gavaj ile tedavi gruplarına 20, 40, 80 mg/kg/gün zonisamid ve kontrol grubuna aynı volümde serum fizyolojik verildi. Yavrularda kulak kepçesinin ayrılması, kesici dişlerin belirmesi, tüylenmenin başlaması ve gözlerin açılması gibi gelişimsel parametreler takip edildi. Yavru sıçanlarda refleks gelişimi righting refleksi (2-6. günler), negatif geotaksis (3, 5, 7, 9. günler) ve grip response (3-7. günler) testleri ile değerlendirildi. Motor gelişim, koordinasyon ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için de lokomotor aktivite (31. gün) ve rotarod (37.gün), holeboard (29.gün), T maze (28. gün), Y maze (30.gün) ve pasif sakınma (32 ve 33. günler) testleri yapıldı.

Gebelik süreleri ve canlı doğan yavru sayıları hiçbir grupta istatistiksel açıdan farklı değildi. Yavrular ağırlık artışı, kulak kepçesinin ayrılması, kesici dişlerin belirmesi, tüylenmenin başlangıcı ve gözlerinin açılması gibi fiziksel gelişim parametreleri açısından karşılaştırıldığında ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Annelerine 20, 40 ve 80 mg/kg/gün zonisamid verilen yavruların righting refleksi, negatif geotaksi, grip response ve lokomotor aktivite değerlendirmeleri herhangi bir günde kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık göstermedi. Pasif sakınma, Y

maze, T maze, holeboard ve rotarod testlerinde de ilaç gruplarıyla kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı.

Bu çalışmanın sonuçları intrauterin olarak maruz kalınan zonisamidin yavru sıçanlarda koordinasyon, motor ve kognitif gelişim açısından olumsuz bir etkiye sahip olmadığını düşündürmüştür.

### **ANAHTAR KELİMELER**

1- Epilepsi

2- Antiepileptik

3- Zonisamid

4- Teratojenite

5- Sıçan

## **Effect of Prenatal Zonisamide Exposure on Motor and Cognitive Functions of Rats**

### **ABSTRACT**

Epileptic women who are at risk of seizures in pregnancy should continue antiepileptic medication during pregnancy due to harmful effects of uncontrolled seizures to the fetus. On the other hand it is known that some antiepileptic drugs can cause fetal abnormalities and developmental defects in case of intrauterine exposure. Zonisamide is a new generation antiepileptic drug that acts by blocking voltage-dependent sodium and T-type calcium channels and there is limited publication about using this drug in pregnancy. The aim of this study was to investigate the effect of prenatal exposure to zonisamide on motor and cognitive functions of rat pups.

20 pregnant Sprague-Dawley rats were used in the experiments. Rats were divided into four groups and when treatment groups were received 20, 40, 80 mg/kg/d zonisamide by orogastric gavage from gestational days 1 to 18, control group was received same volume of saline (2 ml/kg/d). Developmental parameters were monitored as pinna detachment, incisor eruption, fur development and eye opening. Righting reflex (postnatal day-PND 2-6), negative geotaxis (PND 3, 5, 7, 9) and grip response (PND 3-7) were evaluated as measures of the development of reflexes. Motor development, coordination and cognitive developments were established with locomotor activity test (PND31), rotarod (PND37), T-maze (PND 28), holeboard (PND 29), Y-maze (PND30) and passive avoidance test (PND 32-33).

The gestation duration of mother rats and the number of pups born alive was not statistically different among any groups. When rats compared by physical landmark developments such as weight gain, pinna detachment, incisor eruption, fur development and eye opening there was no significant difference between treatment and control groups. Righting reflex, negative geotaxis, grip response and locomotor activity assessments of pups their mother had been taken 20, 40 and 80 mg/kg/day zonisamide was not significantly different from control group at any day. No statistically difference was detected in passive avoidance, Y maze, T maze, holeboard and rotarod tests between treatment and control groups.

The results of this study have been thought that intrauterin exposure to zonisamide has no negative effect on coordination, motor and cognitive development of rat pups.

**KEY-WORDS**

1- Epilepsy

2- Antiepileptic

3- Zonisamide

4- Teratogenity

5- Rat

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi uyarıya bağılı olmaksızın oluşan tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır (LaRoch ve Helmers 2004). En yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir ve dünya nüfusunun yaklaşık %1 ini etkiler (Bazil ve Pedley 1998). Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3 ünde ilaçlara karşı direnç görülmektedir (Brodie ve Kwan 2012). Bu yüksek direnç oranlarından dolayı yeni ilaç geliştirme çabaları yoğunudur ve son 20 yıldır bu konuda pek çok yeni ilaç lisans almıştır (Brodie ve French 2000; Szupera 2011). Epilepsi ayrıca gebe kadınlarda görülen en yaygın nörolojik hastalıktır (Novaes 2012) ve çoğunlukla gebelik boyunca farmakolojik tedavinin devamını gerektirir (Brodtkorb ve Reimers 2008). Çünkü gebe kadının geçireceğı nöbetlerin yavru gelişimi için zararlı olduğı çeşitli hayvan modelleri ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (Novaes ve ark. 2012). Bu nedenle her yıl önemli sayıda infant, anne karnında antiepileptik ilaçlara maruz kalmış olarak doğmaktadır. Bu infantların büyük kısmı normal ve sağlıklı doğmasına rağmen (Brodtkorb ve Reimers 2008) bazı antiepileptik ilaçların fetal anomalilere neden olduğı bilinmektedir. Mevcut veriler ayrıca antiepileptik ilaç maruziyetinin infantta kognitif bozukluklara neden olabileceğini öne sürmektedir (Nadebaum ve ark. 2012). Zonisamid yeni jenerasyon geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır (Brodie 2006). Bu ilaca prenatal dönemde maruz kalmış infantlarda gelişimsel özelliklerin ve kognitif fonksiyonların etkilenmesiyle ilgili yeterli sayıda veri mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı yeni jenerasyon bir antiepileptik ilaç olan zonisamide'e prenatal dönemde maruz kalmış sıçan yavrularının motor ve kognitif fonksiyonlarını belirlemektir.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Tanımlar**

Epilepsi dünya çapında yaklaşık 70 milyon insanı etkileyen yaygın bir nörolojik hastalıktır (Ngugi ve ark. 2011). Genel popülasyonun %7-8' inin hayatları boyunca en az bir defa epileptik nöbet geçirdikleri tahmin edilmektedir (Karis 2008). Toplumun yaklaşık % 0.5-1'i ise aktif epilepsi hastasıdır (Das ve ark. 2012).

Epileptik nöbetler, beyindeki nöronların paroksizmal olarak görülen, anormal ve aşırı, senkronize deşarjları sonucu oluşan, bilinç değişikliğinin eşlik ettiği ya da etmediği, motor, duysal, otonom ya da psişik semptomlarla karakterize ani ve geçici bir nörolojik disfonksiyon dönemidir (Oğul 2002; Yaltkaya 2000; Engel 2013).

Epilepsi ise herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediği 24 saatten daha fazla arayla görülen en az iki ya da daha fazla sayıda tekrarlayan epileptik nöbetler geçirmeye karakterize bir klinik durumdur (Wyllie E 2011).

#### **2.1.2. Sınıflandırma**

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu (International League Against Epilepsy -ILAE) 1981 yılında yaptığı epileptik nöbet sınıflandırmasında nöbetleri klinik bulguları ve elektroensefalogram (EEG) paternlerine dayanarak parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan olarak üçe ayırmıştır, parsiyel nöbetler de basit parsiyel ve kompleks parsiyel olarak alt gruplara sahiptir (Banerjee ve ark. 2009).

Etyolojisine bakıldığında ise epilepsi genetik, yapısal-metabolik ve nedeni bilinmeyen olarak 3 grupta sınıflandırılmaktadır (Pitkänen ve Lukasiuk 2008).

Erişkinlerde en sık epilepsi nedeni serebrovasküler hastalıklar iken çocukluk çağında prenatal olaylardır (Das ve ark 2012).

### **2.2. Gebelik ve epilepsi**

Epilepsi % 0.2-0.6 prevalans ile gebe kadınlarda en sık görülen nörolojik hastalıktır (Novaes ve ark. 2012).



Epilepsili kadınların % 90 'ı sorunsuz şekilde gebe kalıp sağlıklı çocuklar doğurabilmektedir (Brodtkorb ve Reimers 2008). Ancak genel popülasyon ile karşılaştırıldığında preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kanama, sezaryen gerekliliği, çocukta major konjenital malformasyon görülme sıklığında artış ve kognitif gelişimde bozulma gibi maternal ve fetal risklerde artış olduğu da tespit edilmiştir (Borthen ve Gilhus 2012).

Bu risklerin bir kısmından gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçlar sorumlu olsa da önemli bir kısmından da gebelikte geçirilen nöbetler sorumlu tutulmaktadır. Epileptik gebeler değerlendirildiğinde %10'unda nöbet sıklığı azalırken %50'sinde değişmediği, %40'ında ise arttığı belirlenmiştir (Kayaalp 2012). Ayrıca doğum eylemi esnasında nöbet geçirme riskinin arttığı hatta status epileptikusa dönüşebildiği ve hem anne hem de bebeğin hayatını tehdit ettiği bilinmektedir (Shorvon 2002). Anne karnında maternal nöbetlere maruz kalmanın yavru gelişimini olumsuz etkilediği çeşitli hayvan ve insan çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Anne karnında tekrarlayıcı olarak nöbete maruz bırakılan sıçan yavrularının postnatal olarak rotarod testinde motor koordinasyon bozukluğu ve lokomotor aktivitede azalma gösterdikleri, ayrıca annelerin plasentasında fetal hipoksiyi işaret eden iskemik alanlar olduğu tespit edilmiştir (Lima ve ark. 2010). Antenatal hipoksi iskemiye maruz kalmanın ilerki yaşamda kognitif disfonksiyon gelişiminde major faktör olduğu ve motor aktiviteyi azalttığı da bilinmektedir (Dubovický 2010). Pek çok deneysel rodent modelinde prenatal hipoksik iskemik olayların beyin gelişimini bozarak uzun dönemde davranışsal, bilişsel ve motor fonksiyonları etkilediği kanıtlanmıştır (Novaes ve ark. 2012). Dolayısıyla nöbetlere bağlı olarak oluşan fetal hipoksi yavrunun motor ve kognitif fonksiyonlarını etkileyecektir.

Gebelikte geçirilen jeneralize tonik klonik nöbetler yavruya çeşitli etkilerle zarar verebilir. Bu etkilerden biri nöbetlerin anne karnında basıncı arttırarak ve sıvı elektrolit dengesini bozarak spontan abortus ve intrauterin ölümlere yol açmasıdır. Ayrıca nöbetler fetüs kan dolaşımındaki oksijen miktarını azaltarak fetal hipoksiye yol açabilir, annede laktik asidoz oluşturup bu asidozun fetüsü etkilemesi sonucunda fetal bradikardi yaratabilir. Hatta nöbet sonucu bilincini kaybeden annenin maruz kaldığı künt abdominal travmalar sonucu fetüste ciddi yaralanmalara ve intrakranyal kanamalara yol

açabilir (Novaes ve ark. 2012; Yerby ve ark. 2004; Battino ve Tomson 2007; Brodtkorb ve Reimers 2008; Nulman ve ark. 1999).

Jenaralize tonik klonik nöbetler haricindeki nöbetlerin fetüsde yapısal hasara yol açma riski düşüktür (Yerby ve ark. 2004). Ancak kompleks parsiyel nöbetlerin de fetal kalp hızında düşme ve hipoksik hasara yol açtığına dair kanıtlar vardır (Motamedi ve Meador 2006). Ayrıca bu tarz nöbetlerin major defekte yol açmasalar bile kognitif fonksiyonları etkilediği öne sürülmüştür (Shorvon 2002). Parsiyel nöbet geçiren annelerin çocuklarında jeneralize nöbet geçirenlere oranla sosyal yönden ve dil yönünden gelişim skorlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Hirano ve ark. 2004).

Anne ölüm oranlarına yönelik yapılan araştırmalarda epilepsili kadınlarda genel popülasyona göre 10 kat risk artışı olduğu bildirilmektedir, bu artış da antiepileptik tedavinin uygunsuz olarak kesilmesi ya da tedaviye uyum gösterilmemesi sonucunda görülen kontrolsüz nöbetlere bağlanmıştır (Kalviainen ve Tomson 2006).

Bütün bu verilerin ışığında epilepsili gebe kadınların kontrolsüz nöbetlerin kendileri ve fetüslerinde yaratabileceği zararlardan korunabilmeleri için gebelikleri boyunca çoğunlukla antiepileptik tedavilerine devam etmeleri gerekmektedir (Meador ve ark. 2008).

Her ne kadar antiepileptik ilaçların da fetüste gelişimsel hasarlar yaratma riski olduğu bilinse de, gebelikte geçirilen tonik klonik nöbetlerin fetüse antiepileptik ilaçlardan daha çok zarar verdiği varsayılmaktadır (Brodie ve Kwan 2012; Motamedi ve Meador 2006). Bu nedenle gebelik esnasında epilepsi tedavisi kontrolsüz nöbetlerin yaratacağı maternal ve fetal riskler ile antiepileptik ilaçların potansiyel teratojenik etkileri arasında denge kurmayı gerektirmektedir (Dolk ve McElhatton 2002).

## **2.3. Teratojenite**

### **2.3.1. Tanımlar**

Kısaca tanımlamak gerekirse gebelikte kullanılan ilaç ya da diğer ksenobiyotiklerin plasentadan fetüse geçerek çeşitli malformasyonlar veya ölüme kadar gidebilen kalıcı hasarlara neden olmasına teratojenезis, bu duruma neden olan maddelere ise teratojenler denir (Kayaalp 2012). Teratoloji ise teratojenlere maruziyet sonucu oluşan ve gebelik

ürününde yapısal ve fonksiyonel anormalliklere neden olabilen prenatal gelişim bozukluklarını inceleyen bilim dalıdır (Palmieri ve Canger 2002).

Konjenital defekt deyimi doğumdan önce ve sonra görülebilen her tür yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel anomalileri ifade etmek için kullanılmaktadır (Vural 2005). Bu defektler malformasyonlar, deformasyonlar ve distrupsiyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Malformasyonlar embriyonik gelişim sırasında görülen problemler sonucu oluşan primer yapısal defektlerdir. Deformasyonlar ise diferansiasyonu normal gelişen bir vücut kısmında yapısal bir değişiklik oluşmasıdır (Finnell ve ark. 2002). Neonatal ölümlerin %70'inin, yaşamın ilk 15 ayındaki ölümlerin ise %22 sinin nedenini doğumsal hasarlar oluşturmaktadır (Hansen ve Harris 2013).

### **2.3.2. Nedenler**

Doğumsal hasarların % 65-70'inin nedeni bilinmemektedir, % 20'si genetik nedenlere, % 3-5'i kromozomal anomalilere, % 2-3'ü rubella, sitomegalovirüs gibi viral ajanların neden olduğu maternal enfeksiyonlara, % 2-3'ü ise teratojenlere bağlı olarak gelişmektedir (Finnell 1999). Teratojenlere bağlı hasar oranı ilk bakışta düşük gibi gözükmeyle beraber bu hasarların dünya çapında milyonlarca insanın yaşam kalitesini etkilediği ve ülkenin sağlık harcamalarına önemli bir yük oluşturduğu da bilinen bir gerçektir. Bu tür maddelerin ve özelliklerinin iyi bilinmesi pek çok doğumsal defektin önlenmesini sağlayabilecektir. Bu nedenle bu yönde araştırmalar süregelmektedir.

### **2.3.3. İlaçların plasentadan geçişi**

Plasenta gebeliğin devamı için önemli bir organ olup sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, troblastik bazal lamina, bağ doku ve fetal endotelyum tabakalarından oluşur ve anne ile fetüs arasında bağlantı sağlayarak besin maddeleri, solunum gazları, iyonlar, su ve atık maddelerin transferini düzenler (Avagliano ve ark. 2012). Aynı zamanda zararlı maddelerin fetüse ulaşmasını engelleyen bir bariyer olarak görev yapmakla birlikte çok sayıda yabancı maddenin geçişine izin verdiği de bilinmektedir (Young ve ark. 2003). Annenin maruz kaldığı pek çok ilaç ve çevresel ürün fetüse aktarılarak gelişme ve büyüme sürecini etkileyebilmektedir (Myren ve ark. 2007). İlaçların plasentadan geçişleri ve fetal maruziyetin boyutlarını belirlemek gebe kadınların tedavisinde önemli bir yönlendirici faktördür.

Kimyasal bileşiklerin plasentadan geçişi esas olarak pasif difüzyon yoluyla olmaktadır, ancak bunun yanında kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport, pinositoz ve filtrasyon yoluyla da geçiş gerçekleşebilmektedir (Myllynen ve ark. 2005; Sölder ve ark. 2009; Berkan 1991).

İlaçların çok büyük kısmının plasentayı geçişi pasif difüzyon ile gerçekleşmektedir. Pasif difüzyon anne ve fetüs kanındaki konsantrasyon farkına göre gerçekleşir, enerji ve taşıyıcı gerektirmez, doyurulamaz ve geçiş için yarışma söz konusu değildir (Berkan 1991). Pasif difüzyonla geçiş hız ve oranı maddenin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler moleküler büyüklük, pKa değeri yani iyonizasyon derecesi, lipide çözünürlük ve proteine bağlanma oranlarıdır.

Molekül ağırlığı 600 kDa'un altında olan maddeler plasentadan pasif difüzyon yoluyla rahatça geçebilirken özellikle 1000 kDa'un üzerinde olanların geçişi kısıtlanmaktadır. (Thomas ve Yates 2012). İyonizasyon da plasentadan geçişi etkileyen önemli bir faktördür. Noniyonize olan ilaçlar, iyonize olanlara göre daha kolay geçmektedir. Ayrıca tüm biyolojik membranlar gibi plasental membran da lipid tabakasından oluştuğu için lipide çözünür maddelerin geçişi hidrofilik olanlara göre çok daha kolay gerçekleşmektedir. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer parametre sadece serbest ilaç formunun geçiş yapabileceğidir, proteine bağlı bulunan ilaçların plasentadan geçişi mümkün değildir (Syme ve ark. 2004). Ancak tabiki proteine bağlanma sürekli değil geçici bir durumdur ve bağlı ilaç formu serbest hale gelip geçişe uygun hale gelebilir. İlaçların büyük bir çoğunluğu lipofilik ve non iyonize özellikte olduğundan plasentayı rahatça geçebildikleri bilinmektedir (Long ve Marks 1969).

Bir başka geçiş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur. Bu yöntem yine konsantrasyon farkına göre ancak taşıyıcı aracılığıyla gerçekleştirilir ve enerji gerektirmez. Taşıyıcı aracılı olması doyurulabilir olmasına yol açar ve taşıyıcı için yarışma söz konusudur. Ancak sadece endojen bileşiklere benzer yapıdaki sınırlı sayıda ilacın bu yöntemle geçiş yaptığı bilinmektedir, bu nedenle ilaç geçişinde etkili bir yöntem olduğu söylenemez (Van der Aa ve ark. 1998).

Bir diğer geçiş yöntemi olan aktif transport konsantrasyon farkına karşı gerçekleşmekte ve enerji gerektirmektedir. Bu yol da taşıyıcı aracılı olarak gerçekleşir ve bu nedenle

doyurulabilir (Long ve Marks 1969). Daha çok besin maddelerinin fetüse geçişi ve atık maddelerin anne kanına aktarılışı bu yöntemle gerçekleşmekte olup ilaçların plasentadan aktif transportu ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Van der Aa ve ark. 1998).

Pinositoz maddenin hücre membranına yapışması ve vezikül şeklinde hücre içine taşınmasıyla gerçekleşir. Yapılan araştırmalarda bu yöntemin anneden fetüse ilaç geçişini sağlayabilmek için çok yavaş olduğu ve bu nedenle ilaç transportunda etkili bir yöntem olarak değerlendirilemeyeceği konusunda fikir birliği oluşmuştur (Myren ve ark. 2007).

Hücre porlarından fenestrasyon yoluyla geçiş çok az ilacın bu şekilde geçebildiği bilinmektedir (Long ve Marks 1969).

Son yıllarda çok sayıda plasental taşıyıcı protein belirlenmiştir. Bu taşıyıcılar esas olarak aminoasitler gibi fetüse gerekli maddelerin geçişini sağlamak için plasentada bulunuyor olsa da fizyolojik substratlarının haricindeki bazı maddeleri de taşımaktadırlar (Myllynen ve ark. 2005). Plasental geçişte taşıyıcı aktivitesinin önemine yönelik bulgular giderek artmaktadır.

Plasentada büyük oranda madde geçişine izin verildiği halde fetüsü zararlı maddelerden koruyabilmek adına bazı ilaç ve kimyasalların geçişini önlemeye yönelik mekanizmalar da vardır. Bunlardan bir tanesi fosforile bir glikoprotein olan ve pek çok dokuda efluks pompası olarak görev yapıp ilaç direncinden sorumlu olan P glikoprotein'dir (Pgp) (Iqbal ve ark. 2012). Bu durum plasentada fetüsü teratojen maruziyetlerden korumaya yönelik bir bariyer olduğunun açık göstergesidir. Bu efluks sistemi aynı zamanda bazı endojen bileşiklerin de plasentadan geçişini kontrol etmektedir. Pgp dışında plasentada meme kanseri direnç proteini (Breast cancer resistance protein - BCRP), çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (Multidrug resistance associated proteins - MRPs) gibi ilaç transporterleri de yer almaktadır (Iqbal ve ark. 2012).

Efluks sistemlerine ek olarak plasentada ilaçları metabolize ederek fetüse ulaşan miktarı azaltan bazı enzimlerin bulunduğu bilinmesine rağmen bu metabolizasyon çok düşük boyutlarda gerçekleşmektedir ve ilaç geçişini sınırlamada ciddi bir rol almamaktadır (Syme ve ark. 2004).

Dolayısıyla annenin gebelikte kullandığı pek çok ilaç çeşitli oranlarda fetüse ulaşarak etki yaratabilmektedir.

İdeal olan fetüsü bu maruziyetlerden korumak için mümkün olduğu kadar gebelikte ilaç kullanmaktan kaçınmak olsa da gebe kadınların yaklaşık üçte ikisine gebelikleri boyunca çeşitli ilaçlar reçete edilmektedir (Friedman 2012). Gerek plansız gebeliklerin sayısının yüksek oluşu nedeniyle gebeliğin farkında olmadan kullanılan ilaçlar, gerekse gebenin sahip olduğu kronik hastalıklar nedeniyle tedavisine devam etmek zorunda olduğu durumlar fetüsleri çeşitli ilaç ve kimyasallara maruz bırakmaktadır. Bu maruziyetlerin büyük kısmı önemli sorunlar yaratmamakla birlikte günümüzde anne karnındaki fetüse kesin zararlı olduğu tespit edilen pek çok ilaç ve kimyasal madde mevcuttur. Bu etkiler ilaçların özel toksik tesirleri kapsamına girmekte ve teratojen etki olarak adlandırılmaktadır.

#### **2.3.4. Tarihçe**

Doğumsal defektler antik çağlardan beri bilinmesine rağmen uzun dönemler boyunca bu hasarların nedeni olarak çok çeşitli bilim dışı etkenler suçlanmıştır. Konjenital defektlere yönelik ilk modern bilimsel yaklaşım ise ancak 19. yüzyılda oluşmaya başlamıştır. 1820'lerde St.Hilaire bazı anomalileri tanımlamış ve sınıflandırmıştır. 1855- 1891 yılları arasında ise Dareste tavuk embriyoları üzerinde yaptığı araştırmalar sonucu anoksi, hipo ve hipertermi gibi maternal faktörlerin konjenital malformasyonlara yol açabileceğini göstermiştir. Ancak bu çalışmaların insanlarla ilişkili olmadığı kabul edilmiştir çünkü bu çağda insan embriyosunun plasental bariyer ile tüm maternal etkilenimlerden korunduğuna dair güçlü bir inanış mevcuttur (Collins 2006). Teratolojinin modern bir bilim dalı haline geliş süreci ise 1930'lu yıllarda gebe domuzların vitamin A'dan eksik diyetle beslenmesi sonucu yavrularda anomaliler oluştuğunun gösterilmesiyle başlamıştır (Hale 1933). Bu deneyler sonucu önceden inanıldığı gibi fetüsün anne karnında tamamen korunmadığı ve çevresel etkilerin gelişmekte olan embriyo üzerinde hasar yaratıcı etkileri olabileceği anlaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında 1941 de Norman Gregg rubella virüsünün doğumsal hasarlara neden olduğunu saptamıştır (Gregg 1991). 1950'lerde gebe insanlarda abortus yaptırmak için kullanılan aminopterin gebeliği sonlandırmadığında yavrunun malformasyonlu olarak doğduğu bildirilmiştir (Finnell ve ark. 1999). 1961 de ise William McBride talidomidin

güçlü teratojenik etkilerini ortaya koymuştur. Tarihte ‘talidomit faciası’ olarak bilinen bu olay gelişimsel toksikoloji alanında bir köşe taşı olmuş ve bu dönemden itibaren Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi düzenleyici birimler tarafından yeni bir ajan piyasaya sürülmeden önce hayvanlar üzerinde teratojenik etkilerinin araştırılması zorunlu kılınmıştır (Bailey ve Knight 2005). 1973 de ise ilk kez fetal alkol sendromu bildirilmiştir (Lancaster 2011). 1979 da FDA tarafından ilaçların gebelikte kullanımlarının güvenilirliklerine dair bir sınıflandırma yapılmıştır (Collins 2006) İlaçları A, B, C, D ve X gruplarına ayıran bu sınıflandırma günümüzde de geçerliliğini korumakta ve ülkemizde ilaç kısa ürün bilgilerinde söz konusu ilacın hangi kategoride yer aldığı belirtilmektedir. Bu sınıflandırmaya göre;

A kategorisi: Gebeliğin ilk trimesterinde yapılan yeterli kontrollü çalışmalarda fetal bir risk tespit edilememiştir. Daha sonraki trimesterlerde de risk bulgusu yoktur.

B kategorisi: Hayvan deneylerinde fetal bir risk tespit edilememiştir ve hamile kadınlarda yapılmış yeterli kontrollü çalışma yoktur.

C kategorisi: Hayvan deneylerinde fetüste istenmeyen etkiler tespit edilmiştir ve insanlarda yapılmış yeterli kontrollü çalışma yoktur. Ancak gebe kadında beklenen potansiyel yarar, potansiyel riske rağmen ilacın kullanımı için haklı neden teşkil edebilir.

D kategorisi: Araştırma ya da pazarlama deneyimleri ve insanlar üzerindeki çalışmalardan elde edilen veriler insanlarda fetal risk açısından pozitif sonuçlar vermiştir ancak gebe kadında beklenen potansiyel yarar, potansiyel riske rağmen ilacın kullanımı için haklı neden teşkil edebilir.

X kategorisi: Hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalar fetal anormalliklere neden olduğunu saptamıştır ve/veya araştırma ya da pazarlama deneyimleri ve insanlar üzerindeki çalışmalardan elde edilen veriler insanlarda fetal risk açısından pozitif sonuçlar vermiştir ve gebe kadında ilacın kullanımıyla ilişkili riskler potansiyel faydaya oranla ağır gelmektedir (FDA Pregnancy Categories).

Doğumsal defektlerin çevresel nedenlerine dair bilgiler 20. yüzyılın ortalarından itibaren giderek artmaktadır (Lancaster 2011).

### 2.3.5. Teratojeniteyi etkileyen faktörler

Bir ajanın teratojenik etkisinin boyutunu birçok faktörün etkilediği ileri sürülmektedir. Özellikle ilaçların teratojenik potansiyelleri plasental geçişe bağlı olduğu kadar maternal doz, uygulama yolu, ilacın fiziksel özellikleri ve sistemik dolaşıma geçiş oranına da bağlıdır (Palmieri ve Canger 2002). Teratojenik etkiyi belirleyen faktörler arasında şunlar sayılabilir;

#### a- Ajanın fiziksel ve kimyasal yapısı

Düşük molekül ağırlığına sahip ve lipide çözünürlük oranı yüksek olan bileşikler plasentadan daha rahat geçip fetüse ulaşabilmekte ve teratojenik etkiler oluşturabilmektedir. Buna karşın yüksek molekül ağırlıklı ve hidrofilik maddelerin geçişi dolayısıyla fetüse ulaşan oranları sınırlıdır. Bu nedenle ajanların fizikokimyasal yapısı teratojenik etkilerinin boyutunu belirleyebilmektedir.

#### b- Doz ve uygulanma yolu

Teratojenlerin belirli bir dozun altında hasar oluşturmadığı 'no observable effect level' (NOEL) olarak adlandırılan bir eşik limit değerleri vardır (Vural 2005). Dolayısıyla teratojenlerde doz yanıt ilişkisi mevcuttur ve eşik seviyesinin üzerine çıkarılan dozlarda anormal gelişim görülme oranı artmaktadır (Bailey ve Knight 2005).

Hayvan deneylerinde ilaçların uygulanma yolunun da teratojenik etkilerini değiştirebildiği gözlenmiştir. Teratojenik etkideki bu farklılıklar uygulanma yoluna göre değişebilen emilim ve metabolizma oranlarına bağlanmıştır (Bailey ve Knight 2005).

#### c- Ajana maruz kalınan gestasyonel periyod

İntrauterin hayat sırasında organların gelişimi farklı zamanlarda gerçekleştiği için teratojen maddeye hangi dönemde maruz kalındığı oluşacak hasarı belirleyen önemli bir faktördür. İnsanın intrauterin gelişimi fertilizasyon, embriyonik dönem ve fetal dönem olarak üçe ayrılmaktadır. Fertilizasyon 1. haftada başlar ve ilk iki haftayı kapsar, pre-implantasyon olarak adlandırılan bu dönemde hücresel bölünmeler sonucu tek germ yaprağından oluşan embriyo gelişir. 2-8. haftalar arası embriyonik dönem olarak adlandırılır ve bu dönem organogenezin görüldüğü dönemdir. 2. haftanın sonunda iki germ hücre tabakasından oluşan embriyoda, 3. hafta sonunda her üç germ tabakası



(endoderm, mezoderm, ektoderm) gelişmiş olur. 4. Haftada major organ sistemleri şekillenmeye başlar. 5. Haftadan 8. Haftaya kadar ise organlar ve ekstremiteler tamamlanır. 8. Hafta sonrasında ise artık vücut yapılarının tamamı oluşmuştur ve embriyo fetal dönem olarak adlandırılan döneme geçer (Finnell ve ark. 2002). Kolayca tahmin edilebileceği gibi organogenezin görüldüğü ilk 3-8 haftalık dönem gelişimin en kritik ve teratojenik etkilere en duyarlı dönemidir. Bu nedenle teratojene maruz kalınan dönem oluşan doğumsal hasar paternini etkilemektedir. Yaygın görüşe göre döllenmeden sonraki ilk 2 haftayı kapsayan pre-implantasyon evresinde ya hep ya hiç kuralı geçerlidir, maruz kalınan ajan ya embriyoyu öldürür ya da hasar yaratmaz (İskit 2007). Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bu dönemdeki maruziyetlerin de fetal anomalilerle sonuçlanabileceğini göstermiştir. Özellikle 3-5. haftalar arası santral sinir sistemi, 7-9. haftalar ürogenital sistem, 20-42. günler arası dönem ise kardiyolojik gelişim açısından önemli dönemlerdir. Bu nedenle nöral tüp defektleri nöral tüpün kapandığı son adet tarihinden sonraki 21-28. günlerde, yarı dudak 35. günden, yarı damak 70. günden konjenital kalp defektleri ise 42. günden önce maruz kalındığında gelişmektedir (Nulman ve ark. 1999). Döllenmenin 8 hafta sonrasında başlayan fetal dönemde teratojenik maruziyetler major konjenital malformasyonlar yaratmamakla birlikte gelişme geriliği ve fonksiyonel bozukluklar gibi hasarlara yol açabilmektedir. (Palmieri ve Canger 2002).

#### d- Anne ve fetüsün biyolojik duyarlılığı

Duyarlılık gebelik ürününün genotipine ve çevreyle etkileşimine göre değişebilir. Epidemiyolojik çalışmalar herhangi bir teratojene maruz kalan tüm fetüslerde anomali gelişmediğini göstermiştir, bunun açıklaması ise fetüsler arasındaki genetik farklılık ile yapılmaktadır (Cassina ve ark. 2012). Örneğin hidantoinlere maruz kalan fetüslerin %10'undan daha azında konjenital defektler gelişmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar da aynı teratojene eşit dozlarda maruz kalan farklı fare soylarında farklı konjenital anomaliler geliştiğini ortaya koymuştur (Finnell ve ark. 2002). Bu durum fetüsler arasında duyarlılık farkı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Duyarlılık farkından türler ve bireyler arası genetik yapı farkı, buna bağlı olarak metabolik yollardaki ve metabolik ürünlerdeki farklılıklar, plasental yapıdaki farklılıklar gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Bailey ve Knight 2005).

Ayrıca teratojen maddenin annedeki dağılımı, biyotransformasyonu ve plasentadan geçiş oranlarının farklı olması fetüsün maruz kaldığı dozları etkilemektedir (Vural 2005).

Antiepileptik ilaçlara bağlı teratojeneziste genetik duyarlılığın önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Antiepileptiklerin metabolizmasında görev alan spesifik biyokimyasal yollarda mutasyonu olan insanların artmış duyarlılığa sahip olabileceği öne sürülmüştür. Antiepileptiklerin biyotransformasyonu sonucu epoksitler gibi oksidatif metabolitler oluşmakta ve bunlar nükleik asitlere bağlanabilmektedir. Eğer bu olay embriyogenez sırasında oluşursa DNA da bozukluklara yol açabilmektedir. (Finnell 1999).

### **2.3.6. Teratojenik Mekanizmalar**

Günümüzde hangi ilacın hangi mekanizma ile doğumsal defektlere neden olduğu halen tam olarak aydınlatılamamışsa da bu konuda öne sürülmüş çeşitli teoriler mevcuttur. İlaçların teratojenik mekanizmalarıyla ilgili mevcut veriler şu şekilde özetlenebilir;

**a-** Besin maddelerinin fetüs tarafından alınmasının bozularak fetal enerji üretiminin engellenmesi; yeteri kadar kalori, protein, folik asit, vitamin alınamaması sonucu malformasyonlardan çok büyüme geriliği ve embriyonun ölümü görülebilir (Kayaalp 2012).

**b-** Doku osmolaritesinin değişmesi; bazı kimyasal etkenlerin embriyo dokularının osmolaritesini değiştirip malformasyonlara neden olduğu çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Kayaalp 2012).

**c-** Folat antagonizması: Folat B9 vitamininin jenerik adıdır ve kanda 5-metil tetrahidrofolat formunda bulunarak hücrelerde pürin ve primidin sentezi ve deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu gibi pek çok biyokimyasal reaksiyonda koenzim rolü oynadığı bilinmektedir. Hızlı çoğalan hücrelerde DNA sentez ihtiyacı yüksek olduğu için fetal büyüme ve gelişmede folat bağımlı reaksiyonlar yoğun olarak gerçekleşmektedir ve bu da gebelikte folat ihtiyacını arttırmaktadır. Bu nedenle folat metabolizmasını bozan çeşitli ilaçların gebelikte kullanımı hücre gelişimini bozarak teratojenik etkilere neden olabilmektedir. Antiepileptik ilaçlar da bunlardan biridir ve folat emilimini azaltarak ya da yıkımını arttırarak doğumsal defektlere yol

açabilmektedir (Wilffert ve ark. 2011). Karbamazepin ve fenitoinin folat malabsorbsiyonuna yol açıp serum folik asit seviyelerini düşürerek, valproik asitin ise folat metabolizmasıyla etkileşerek nöral tüp defektleri, orofasiyal yarıklar ve ekstremitte defektleri gibi folat ilişkili doğumsal hasarlara neden olabileceği öne sürülmüştür (Palmieri ve Canger 2002). Çeşitli hayvan türlerinde yapılan deneysel araştırmalar folat eksikliğinin intrauterin ölüm, gelişme geriliği ve konjenital malformasyonlara neden olduğunu göstermiştir, ayrıca insanlarda döllenme öncesi dönemde folik asit desteğinin nöral tüp defektlerini azalttığı bilinmektedir (Van Gelder ve ark. 2010). Valproik asite maruz kalan farelerde folik asit desteğinin nöral tüp defekti gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir (Palmieri ve Canger 2002). Fenitoin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi ilaçlarla tedavi edilen gebelerde serum folik asit düzeylerinin %90 a yakın oranlarda düştüğü tespit edilmiştir (Nulman ve ark.1999). Ayrıca gebelerde folik asit takviyesiyle nöral tüp defekti görülme oranlarının %70 azaltıldığı bilinmektedir (MRC vitamin study research group 1991). Bu nedenle elde kesin veriler olmasa bile folat takviyesinden sağlanacak yarar yüksek folat seviyelerinin yaratacağı zarardan üstün kabul edilerek hastalara folat verilmektedir (Nulman ve ark.1999). Ancak folat metabolizmasındaki hangi bozukluğun nöral tüp defekti oluşumu riskini arttırdığı tam olarak bilinmemektedir.

**d-** Nöral krest hücresi bozukluğu: Nöral krest nöral folddan köken alan pulripotent bir hücre topluluğudur ve kraniyal ve trunkal olarak ikiye ayrılmaktadır. Sinir sisteminin gelişimi esnasında bu hücreler göç ederek pek çok yapının gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hücrelerin indüksiyon, migrasyon, proliferasyon ve diferansiasyonunun düzgün gerçekleşmesi önemlidir. Bütün bu süreçlerde çok çeşitli moleküler mekanizmalar rol oynamaktadır ve bazı ilaçlar bu mekanizmaları bozarak teratojenik etkiler yaratabilmektedir (Van Gelder ve ark. 2010).

**e-** Endokrin bozukluklar: 1940'lı yıllardan beri hormonların etkisini taklit eden ya da inhibe eden ilaçlar geliştirilmektedir. Bu ilaçlar endojen hormonlarla etkileşerek onların metabolizması ve salgılanmasını etkileyebilmektedir. Bu nedenle bu tür ilaçlara intrauterin maruziyet gelişmekte olan reproduktif sistemde çeşitli zararlı etkiler oluşturabilmektedir. Özellikle erkek reproduktif sistemi gelişimi östrojen /androjen

denmesine bağlıdır ve bu dengenin bozulması hipospadias ya da kriptoorşidizm gibi bozukluklarla sonuçlanabilmektedir (Van Gelder ve ark. 2010).

**f-** Oksidatif stres: Reaktif oksijen türleri (ROS) oksijen içeren kimyasal olarak reaktif moleküllerdir ve oksijenin normal metabolizması sonucu üretilip sinyal iletiminde ikinci haberci olarak rol oynarlar. Ayrıca iyon transportu, immünolojik defans, transkripsiyon ve apoptoz gibi mekanizmalarda da görev alırlar. ROS üretimi ve hücrelerin antioksidan savunma mekanizmaları arasında oluşabilecek dengesizlikler oksidatif stres olarak adlandırılır ve DNA, protein ve lipidlerde yapısal bozukluklara dolayısıyla enzim inhibisyonu ve hücre ölümlerine yol açabilir (Wilffert ve ark. 2011). Prenatal periyod sırasında maruz kalınan oksidatif stres ise doğumsal defektlere ve büyüme geriliğine yol açabilir. Her ne kadar plasental enzimler fetüsü oksidatif strese karşı koruyucu rol oynasalar da, gelişmekte olan embriyo özellikle organogenezin erken evrelerinde zayıf antioksidan defansı nedeniyle artmış ROS lerine oldukça duyarlıdır. Oksidatif stresin iskelet malformasyonları, ekstremitte defektleri, nöral tüp defektleri, yarık damak ve dudak ve kardiyovasküler defektler gibi pek çok doğumsal defektin patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bazı ilaçların oksidatif stresi artırarak teratojenik etki oluşturduğu bilinmektedir. Bazı anti epileptik ilaçların teratojenik etkisinden de bu mekanizma sorumlu tutulmuştur. Valproik asit ve fenitoin bu ilaçlar arasındadır (Van Gelder ve ark. 2010; Hansen ve Harris 2013). Fenitoinin embriyotoksik olduğu bilinen oksijen radikalleri oluşturduğu bilinmektedir (Nulman ve ark. 1999).

**g-** Vasküler Bozukluklar ve uteroplazental kan akımının azaltılması: Gebelikte vasoaktif özellikle de vazokonstriktör ajanlara maruziyetin vasküler hasar defektlerinin gelişiminde ana rol oynadığı öne sürülmektedir. Vasküler bozukluklar uterin kan akımında azalma, vasküler infeksiyon ya da uteroplazental anatomik bozukluklardan kaynaklanır. Bu bozukluklar plasentada veya fetüsün kendisinde hipoperfüzyon, hiperperfüzyon, hipoksi ve obstrüksiyon gibi kan dolaşımı bozukluklarına neden olur. Teratojenlerin etkilerini genel olarak fetal gelişimin ilk 3 ayında gösterdikleri bilinse de vasküler bozukluğa neden olan teratojenlerin etkileri daha ileri dönemlerde de hasar oluşturabildiği bilinmektedir (Van Gelder ve ark. 2010).

**h-** Spesifik reseptör ya da enzim aracılı teratogenez:

**i-** Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve Anjiyotensin II (AT II) reseptörleri; Renin- anjiyotensin sistemi kan basıncının düzenlenmesinde ve ekstraselüler sıvı volümünün homeostazında önemli rol oynayan bir hormonal sistemdir. Bu sistemin ana düzenleyicisi vasküler düz kaslarda vasokonstriksiyon yaratarak kan basıncını arttıran anjiyotensin II hormonudur ve AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> olmak üzere iki çeşit reseptörü vardır. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin böbrek, adrenal gland, kalp ve karaciğer gibi çeşitli fetal dokularda yoğun olarak bulunduğu tespit edilmesi bu hormonun fetal gelişimde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla ATII sentezinde rol alan ACE'yi inhibe eden ACE inhibitörleri ya da AT reseptör blokerleri gibi sistemi etkileyen ilaçlar fetüste gelişim bozukluğuna ve doğumsal hasarlara yol açabilmektedir (Wilffert ve ark. 2011).

**ii-** Hidroksimetilglutaril ko-enzim A (HMG-CoA) redüktaz; Bu enzim kolesterol metabolizmasında rol almaktadır ve kolesterol embriyonun normal büyümesi özellikle de ön beyin gelişimi için gerekli bir bileşendir. Bu nedenle metabolizmada herhangi bir bozukluk yaratan bir ilaç fetal gelişimi bozmakta ve holoprosensefali, siklopi gibi yapısal hasarlara yol açmaktadır (Giavini ve Menegola 2012).

**iii-** Histon deasetilaz; Histon deasetilazlar pek çok substratın deasetilasyonunda rol alan nükleer ve sitoplazmik enzimlerdir ve gen ekspresyonu, proliferasyon, diferansiasyon gibi önemli hücresel fonksiyonlarda görev almaktadırlar. Bu nedenle bu enzimi inhibe eden ajanlar teratojenik etkiler yaratabilmektedir. Valproik asitin teratojenik etkilerinde de bu mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir (Menegola ve ark. 2006). Ayrıca karbamazepin, topiromat ve levetirasetamın major metabolitinin de in vitro olarak histon deasetilaz inhibitörü oldukları gösterilmiştir (Giavini ve Menegola 2012).

**iv-** Siklooksijenaz 1 (COX1) ; COX arasıdonik asiti prostoglandinlere (PG) çeviren bir enzimdir ve COX1, COX2, COX3 gibi farklı izoformları tespit edilmiştir. COX1 enzimi fetüste organogenez döneminde tespit edilirken COX2 enzimi gestasyonel hayatın daha ileri safhalarında tespit edilmektedir. Bu nedenle COX1 inhibisyonu yapısal bozukluklarla ilişkili görülürken COX2 daha çok fetal büyüme ve gelişme üzerinde etkili görünmektedir (Bob Wilffert 2011). Günümüzde kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların çoğunlu her iki enzimi de inhibe etmektedir (Deniz 2000). Bu

nedenle bu ilaçların kullanımının fetüste çeşitli hasralara yol açabileceği düşünülmektedir.

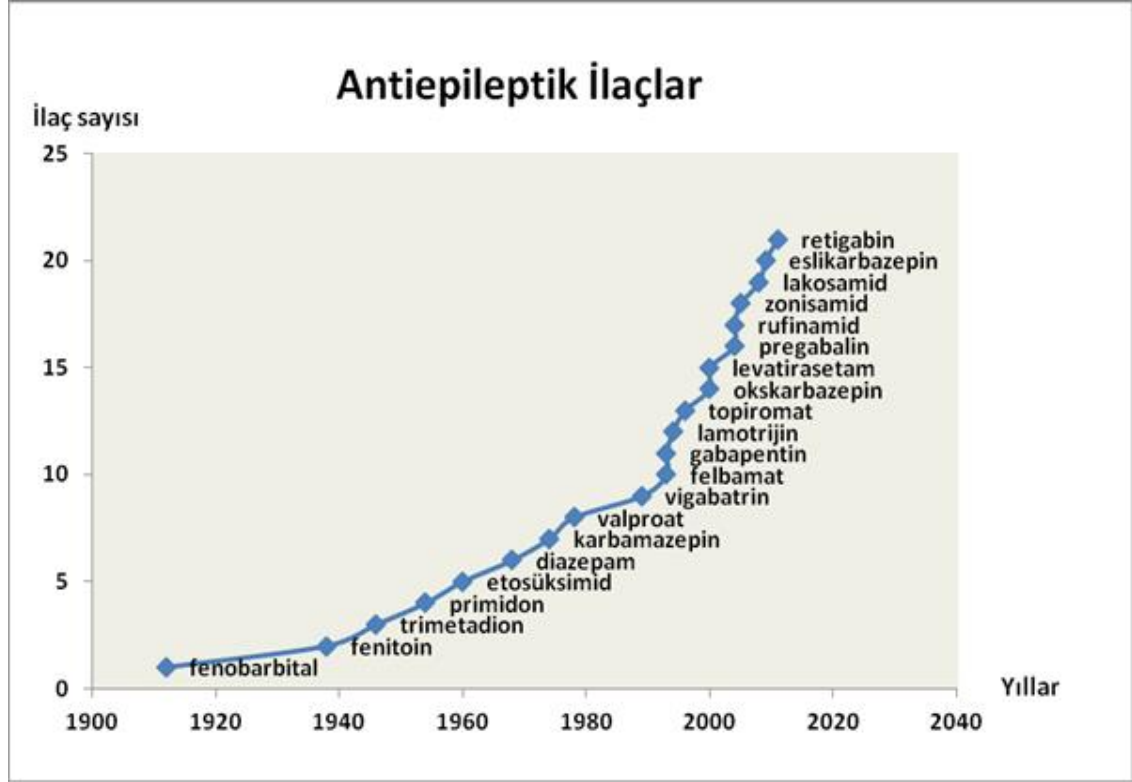
**v-** N metil D aspartat reseptörleri (NMDA); Gelişmekte olan beyinde nöronal migrasyon ve sinaps oluşumunda NMDA reseptörlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Hitoshi Komuro 1993). Bu nedenle bu reseptörlerin blokajının nöronal gelişimi bozduğu düşünülmektedir.

**vi-** 5 Hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin) reseptörleri; Serotonin anneden fetüse geçen bir monoamin nörotransmitterdir. Gelişim esnasında pek çok süreçte rol almaktadır. Bu nedenle 5-HT reseptörlerinin agonist ya da antagonistleri doğumsal defektlere yol açabilmektedir (Wilffert ve ark. 2011).

**vii-** Gamaaminobutirik asit (GABA) reseptörleri; GABA beyindeki major inhibitör nörotransmitterdir ve embriyonik gelişim esnasında morfojenetik bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle etkilerini GABA üzerinden gösteren ilaçların gebelikte kullanımının embriyonun nöral gelişimini etkileyebileceği varsayılmaktadır ancak bu konuda henüz kesin sonuçlar elde edilmiş değildir.

**viii-** Karbonik anhidraz; Karbondioksiti bikarbonata çeviren enzimdir ve bu reaksiyon vücutta pH dengesinin sağlanması gibi pek çok biyolojik süreçte önemlidir. Epilepsi tedavisinde de kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerinin doğumsal hasarlara özellikle de ekstremitelerde deforme olmalarına yol açtığı geçmişte bildirilmiştir (Layton ve Hallesy 1965). Embriyoda intraselüler pH'ın azalmasının bu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Van Gelder ve ark. 2010).

## 2.4. Antiepileptik ilaçlar



Şekil 1: Piyasaya sürülüş yıllarına göre antiepileptik ilaçların dağılımı

### 2.4.1. Antiepileptiklerin Tarihçesi

Epilepsi antik çağlardan beri bilinen bir hastalık olmasına rağmen 19. Yüzyıla kadar tedavisi geleneksel yöntemlerle yapılmaya çalışılmış ve ilk etkili medikal tedavisi 1857 yılında sir Charles Locock tarafından bulunan potasyum bromür olmuştur (Bazil ve Pedley 1998). 1912 de ise Alfred Hauptmann tesadüfi olarak fenobarbitalin epilepsili hastalarda nöbet sıklığını azalttığını keşfetmiş olup bu ilaç daha az toksik olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle hızla potasyum bromürün yerini almıştır (Das ve ark. 2012). İlerleyen dönemlerde fenobarbitalden daha az sedasyon yaratan bir ilaca yönelik araştırmalar sonucu 1938 yılında fenitoin piyasaya sürülmüştür (Brodie 2010). Absans nöbetlerine yönelik ilk spesifik tedavi olan trimetadion ise 1946 yılında bulunmuştur (Bazil ve Pedley 1998). Ondan daha az toksik olan bir ilaç keşfedebilmek için yapılan çalışmalar sonucu ise 1958 yılında petit mal tedavisi için etosüksimid keşfedilmiştir (Brodie 2010). 1960 lı yıllarda karbamazepin, valproik asit ve benzodiazepinlerin bulunmasıyla epilepsi tedavisinde kullanılan seçenekler giderek artmaya başlamıştır (Brodie 2010). Bu tarihlerden sonra ise yeni ilaç geliştirme çalışmaları giderek hız

kazanmış ve ilerleyen yıllarda sırasıyla vigabatrin, zonisamid, okskarbazepin, lamotrijin, felbamat, gabapentin, topiromat, tiagabin, levatirasetam, pregabalin, lakosamid, rufinamid, eslikarbazepin piyasaya sürülmüştür (Brodie 2010). Son 15 yılda antiepileptiklerin sayısı iki kattan daha fazla artmıştır ve günümüzde piyasada 20 den fazla ilaç bulunmaktadır (Sirven ve ark. 2012).

Pek çok klinik çalışma göstermiştir ki epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hepsi sadece nöronal uyarımları önleyerek nöbet oluşumunu durdurmakta yani semptomatik etki göstermektedir, epileptogenezi etkileyerek kür sağlama ya da profilaksi gibi bir etkileri yoktur (Reddy 2013). Bu nedenle epilepsi gelişimini önleyebilecek ‘antiepileptojenik’ ajanlar ya da hastalığın doğal gidişatını değiştirip nöbetlerin şiddetini ve görülme sıklığını etkileyebilecek ‘hastalık modifiye edici’ edici ajanlara ihtiyaç vardır. Bunu başarabilmek için farmakolojik ajanın hedefleyebileceği, epileptogenezin progresyonunda önemli rol oynayan bir reseptör ya da sinyal yolağı bulmak zorunludur. Nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda azalma sağlamak epilepside kür sağlayabilmek amacıyla en çok hedef alınan yaklaşımlardır. Ancak epileptogeneze yönelik hayvan modelleri ve insanlardaki klinik çalışmalarda pek çok farmakolojik ajan denenmesine rağmen henüz doyurucu bir sonuç elde edilememiştir. (Reddy 2013). Devam eden araştırmalarda yeni ilaç geliştirme stratejileri selektif kanal blokerleri geliştirilmesi, NMDA reseptörleri üzerinden eksitatör nörotransmisyonun down regülasyonu, GABA sistemine yönelik manipülasyonlar gibi yaklaşımlar içermektedir (Brodie 2010; Rugg-Gunn ve Sander 2012).



Tablo I: Piyasada bulunan antiepileptik ilaçlar

<b>1.Jenerasyon ilaçlar</b>	<b>2.Jenerasyon ilaçlar</b>
Karbamazepin	Klobazam
Klonazepam	Ezogabin
Klorozepat	Felbamat
Diazepam	Fosfenitoin
Divalproeks sodyum	Lakosamid
Etosüksimid	Lamotrijin
Etotoin	Levatirasetam
Lorazepam	Okskarbazepin
Mefobarbital	Parampanel
Metosüksimid	Pregabalin
Nitrazepam	Gabapentin
Fenobarbital	Rufinamid
Fenitoin	Tiagabin
Primidon	Topiromat
Valproik asit	Vigabatrin
	Zonisamid

#### **2.4.2. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları**

Antiepileptikler etkilerini belirli mekanizmalarla oluştururlar;

1- Membran stabilizasyonu: Sodyum ve kalsiyum influksunu azaltarak nöron membranını stabilize ederler

Sodyum kanal blokajı: Voltaja bağlı sodyum kanalları aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında sodyum akışını sağlayarak nöronların uyarılabilirliğini düzenler ve nörotransmitter salıverilmesini kontrol eder (Kaindl ve ark. 2006). Bazı antiepileptikler bu kanalları bloke ederek tekrarlayan nöronal uyarımları engellemek yoluyla etki oluştururlar. Son dönemlerde potasyum kanalları aktive eden ilaçlar da gündemdedir

Kalsiyum kanal blokajı: Voltaj kapılı kalsiyum kanalları yüksek voltajla uyarılan ve düşük voltajla uyarılan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yüksek voltajla uyarılanlar L-, R-, P/Q- ve N-tipleri olup sadece güçlü membran depolarizasyonunu takiben açılarak kalsiyum girişini düzenler ve presinaptik sinir uçlarından nörotransmitter salıverilmesini sağlar. Başta gabapentin olmak üzere pek çok antiepileptik bu kanalları bloke ederek etki gösterir. Düşük voltajla uyarılanlar ise T tipi kalsiyum kanallarıdır ve nöronlardaki intrinsik dalgalanmaları düzenleyerek nöronal ateşlemeleri kontrol eder (Kaindl ve ark. 2006). Etosüksimid, valproik asit, zonisamid gibi bazı antiepileptikler özellikle talamusta voltaj bağımlı T tipi kalsiyum kanallarını bloke edip depolarizasyonu önleyerek etki gösterirler (Bazil ve Pedley 1998). Antiepileptikler özellikle voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının  $\alpha_2\gamma$  subuniti üzerinden etki göstermektedir (Sirven ve ark. 2012).

2- Potasyum eflüksununun artırılması: Hiperpolarizasyon sağlayarak eksitabiliteyi azaltır.

3- Sinaptik inhibisyonu arttırmak ya da eksitasyonu azaltmak: Sinir sisteminde uyarılabilirliği düzenleyen iki ana nörotransmitter sistemi vardır; inhibitör GABAerjik sistem ve eksitator glutamaterjik sistem. Bazı antiepileptikler nörotransmitter salıverilmesini düzenleyen iyon kanallarının haricinde bu sistemlerin reseptörlerini hedef alarak da etki oluşturmaktadır. Postsinaptik GABA-A reseptörlerini uyararak inhibisyonu arttırmak ya da glutamatın NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit), kainate ve grup I metabotropik reseptörlerini bloke ederek eksitasyonu azaltmak pek çok antiepileptiklerin etki mekanizmasını oluşturmaktadır (Kaindl ve ark. 2006). Ayrıca antiepileptikler bu reseptörler üzerinden sinaptik olarak salınan GABA ya cevabı arttırarak etki gösterebildikleri gibi, GABA'nın sentezi, metabolizması ve nöronal reuptake ini etkileyerek de etki oluşturabilirler (Brodie 2010).

4- Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu

5- Diğer nöromodülatör sistemlerle etkileşme: Dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve enkafelinerjik sistemler beynin uyarılabilirliği üzerinde etkilidir. Halen spesifik olarak bu sistemleri etkileyen antiepileptik ilaç yoktur ancak

bazı antiepileptiklerin etki mekanizmasında bu etkiler de gözlenmektedir (Kayaalp 2012).

Pek çok antiepileptik geniş spektrumludur ve bu mekanizmalardan bir kaçını bir arada göstererek pek çok nöbet tipinde etkili olabilmektedir.

### **2.4.3. Antiepileptiklerin Sınıflandırması**

#### **2.4.3.1. Fenitoin ve benzerleri;**

FENİTOİN: Yapısal olarak barbitürlara benzeyen bir hidantoin derivativesidir (Hill ve ark. 2010). Sodyum kanalları üzerinden, nöronların bazal uyarımlarını etkilemeksizin, tekrarlayan yüksek frekanslı nöronal ateşlemeleri inhibe etmektedir. Bu nedenle sedasyon yaratmayan ilk etkili antiepileptiktir (Bazil ve Pedley 1998). Jeneralize tonik klonik ve parsiyel nöbetlerde endikedir. Günlük doz oral olarak uygulanan 300-600 mg'dır. Optimal plazma konsantrasyonu 10-20 mikrogram/ml'dir. Yan etkileri arasında deri döküntüleri, lenfadenopati, hepatit, eozinofili, diş eti hipertrofisi, akne ve hirsutizm, osteomalazi, folat yetmezliği, lenfoma, lupus benzeri tablo ve fetal hidantoin sendromu sayılabilir. Doz aşımı durumunda ataksi, dizartri, nistagmus, konfüzyon, istemsiz hareketler ve nöbet sıklığının artması gibi belirtiler görülebilir. Mikrozoal enzim induksiyonu yapar (Yaltkaya 2000). Gebelikte serum düzeyi giderek azalır ve doğum sonrası birkaç haftada gebelik öncesi seviyesine döner (Brodtkorb ve Reimers 2008). Fenitoin plasentadan hızla geçmektedir. 60 dakika içerisinde fenitoinin anne kanındaki konsantrasyonu ile fetal konsantrasyonu eşitlenmektedir. Fenitoin metabolitleri olan p-hidroksi-fenitoin ve p-hidroksi-fenitoin-glukronid ise esas ilaca oranla plasentadan daha az geçmektedir. Fenitoin ayrıca plasentada birikme eğilimindedir (Myllynen ve ark. 2005). Gebelikte kullanım kategorisi D'dir (Andrade ve ark. 2006). Tavşanlar, sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan araştırmalarda fenitoin yapısal teratojenik etkiler göstermiş, maymunlarda ise yapısal bozukluk yaratmamakla birlikte davranış bozukluklarına yol açtığı tespit edilmiştir (Bailey ve Knight 2005). Fenitoin ayrıca teratojenik bir sendromla ilişkili olduğu tanımlanmış olan ilk antiepileptik ilaçtır (Diav-Citrin 2011). Fetal hidantoin sendromu ilk olarak 1975'te tanımlanmıştır (Shorvon 2002). Anne karnında fenitoina maruz kalan çocukların yaklaşık %10'unda bu sendromun görüldüğü bildirilmektedir (Bailey ve Knight 2005). En karakteristik bulguları hipoplazi ve distal falanksalarda düzensiz ossifikasyondur, ayrıca epikantal çizgiler, hipertelorizm, geniş ve

düz nazal köprü, kalkık burun ucu, belirgin dudaklar ya da yarık dudak gibi özellikleri içerebilen fasiyal dismorfizm, intrauterin büyüme geriliği ve mental retardasyon, kardiyak deformiteler görülebilir (Hill ve ark. 2010). Etkilenmiş çocukların bir kısmında öğrenme bozuklukları ve düşük IQ skorları gibi kognitif bozukluklar da bildirilmiştir (Nulman ve ark. 1999; Kaindl ve ark. 2006). Prenatal olarak fenitoine maruz kalmış 83 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada bu çocukların 7 yaşındaki mental performanslarının maruz kalmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada kontrol grubunda mental geriliğe sahip çocuk yokken fenitoin maruziyeti yaşamış 148 çocukta % 1.4 mental yetersizlik saptanmıştır. Yine anne karnında fenitoine maruz kalmış çocukların IQ skorlarının değerlendirmesinde kontrol grubuna göre 10 puan düşük olduğu tespit edilmiştir (Diav-Citrin 2011).

Fenitoinin anatomik defekt oluşturan dozlardan daha düşük dozlarda ve insanlardaki terapötik aralıkla örtüşen anne kan düzeylerinde nörogelişimi geciktirdiği ve sıçanlarda uzaysal öğrenme ve motor koordinasyon bozukluğu gibi davranışsal anormalliklere yol açtığı bilinmektedir. Morris'in su labirenti testinde fenitoinin sıçanlarda öğrenme ve bellek bozukluğuna yol açtığı gözlenmiştir (Schilling ve ark. 1999). Prenatal olarak fenitoine maruz kalmış 83 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada bu çocukların 7 yaşındaki mental performanslarının maruz kalmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada kontrol grubunda mental geriliğe sahip çocuk yokken fenitoin maruziyeti yaşamış 148 çocukta %1.4 mental yetersizlik saptanmıştır. Yine anne karnında fenitoine maruz kalmış çocukların IQ skorlarının değerlendirmesinde kontrol grubuna göre 10 puan düşük olduğu tespit edilmiştir (Diav-Citrin 2011).

**SODYUM FOSFENİTOİN:** Fenitoinin suda çözünen bir ön ilacıdır ve uygulandığında karaciğer ve kırmızı kan hücrelerinde fosfataz enzimleri aracılığıyla hızla fenitoine çevrilir (Bazil ve Pedley 1998). Parenteral olarak uygulanır (Kayaalp 2012).

#### **2.4.3.2. Fenobarbital ve türevleri;**

**FENOBARBİTAL:** Sedatif ve hipnotik özellikleri olan bir barbitürat bileşiğidir (Hill ve ark. 2010). Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA aracılığı ile oluşan sinaptik inhibisyonu arttırarak etki oluşturur (Bazil ve Pedley 1998). Tonik klonik ve parsiyel nöbetlerde kullanılır. Absansta kullanılmaz nöbetleri kötüleştirir. Günlük

dozu oral 150-250 mg dır. Optimum plazma konsantrasyonu 20-40 mikrogram/ml dir (Kayaalp 2012). %90 lık bir oranla yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve proteine bağlanma oranı %50 ile sınırlıdır (Nulman ve ark. 1999). Mikrozomal enzim indüksiyonu yapar. En sık yan etkisi sedasyon olmakla birlikte zamanla bu etkiye tolerans gelişir, diğer yan etkileri arasında cilt döküntüleri, hiperkrom makrositik anemi, raşitizm ve osteomalazi, özellikle uzun süre kullanım sonucunda K avitaminozuna bağlı kanamalar sayılabilir Ayrıca bebek ve küçük çocuklarda uzun süre kullanım sonucunda zeka ve kognitif fonksiyonların gelişimini bozduğu tespit edilmiştir (Kayaalp 2012). Doz aşımında ise ataksi ve nistagmus yapabilir. Valproat ile birlikte alınması stupor ve komaya yol açabilir (Yaltkaya 2000). Prenatal olarak fenobarbitale maruz kalmış yenidoğanlar 2-6. Haftalar arasında yoksunluk sendromu açısından izlenmelidir (Nulman ve ark. 1999). Gebelikte serum düzeyi azalır (Brodtkorb ve Reimers 2008). Fenobarbital plasentadan hızla geçmektedir ancak kümelenme eğilimi yoktur (Myllynen ve ark. 2005). Gebelikte kullanım açısından FDA tarafından D grubuna dahil edilmiştir (Andrade ve ark. 2006). Fenobarbitalin farelerde nöronal defisitlere yol açtığı, beyin ağırlığını azalttığı, gelişimsel refleksleri ve uzaysal öğrenmeyi bozduğu gösterilmiştir. Konjenital kalp defektleri ve yarı damak dudak yapabilmektedir (Crawford 2005). Embriyotoksik ve teratojenik etkileri diğer ilaçlardan az olmasına rağmen intrauterin olarak maruz kalınan fenobarbitalin kognitif bozukluklara ve zeka katsayısı (IQ) seviyesinde düşüklüklere neden olduğu da tespit edilmiştir (A. M. Kaindl 2006).

**PRİMİDON:** Fenobarbitalin dezoksi türevidir ve vücutta büyük oranda fenobarbitale dönüşerek etki gösterir. Tonik klonik ve parsiyel nöbetlerde endikedir. Günlük dozu 750 mg-1500 mg' dır ve ikiye bölünerek verilir (Kayaalp 2012). Optimal plazma konsantrasyonu 15-35 mikrogram/ml dir. Yan etki olarak deri döküntüsü oluşturabilir, uzun süreli kullanıma bağlı olarak ise kognitif bozukluklar, megaloblastik anemi gelişebilir. Doz aşımında ise ataksi ve nistagmus yapabilir. Fenitoin ve karbamazepinle birlikte kullanıldığında fenobarbitale dönüşümü artarak toksikasyona yol açabilir (Yaltkaya 2000). Enzim indüksiyonu yapar. Gebelikte kullanım açısından FDA tarafından D grubuna dahil edilmiştir (McAuley ve Anderson 2002). İnsanlarda teratojen olduğu bilinmektedir, sıçanlarda fetal ölüm oranlarını arttırdığı ve davranış bozukluklarına yol açtığı tespit edilmiştir (Bailey ve ark. 2005).

MEFOBARBİTAL: N-metilfenobarbitaldir ve vücutta metilasyon ile fenobarbitale çevrilir (Kayaalp 2012).

BARBEKSALON: Fenobarbitalin levopropilheksedrin ile yaptığı tuz şeklidir (Kayaalp 2012).

#### **2.4.3.3. Karbamazepin;**

KARBAMAZEPİN: Bir iminostilben derivativesidir. Kompleks parsiyel nöbetlerde ilk tercihtir, ayrıca jeneralize tonik klonik ve basit parsiyel nöbetlerde de kullanılabilir. Günlük doz 600-1200 mg dir. Optimal plazma konsantrasyonu 6-8 mikrogram/ml dir. (Kayaalp 2012). Absorbsiyon hızı yavaştır ve plazmada %70-80 oranında albümine bağlı olarak bulunur (Nulman ve ark. 1999). Yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, antikolinergik etkiler, deri döküntüleri, kemik iliği depresyonu ve lökopeni, uzun süre kullanım sonucunda dilüsyonel hiponatremi sayılabilir (Kayaalp 2012). Doz aşımı durumunda dengesizlik, diplopi görülebilir. Fenitoin, valproat ve oral kontraseptiflerin kan düzeyini düşürebilir (Yaltkaya 2000). Hepatik metabolizma yoluyla elimine edilir ve mikrozomal enzim induksiyonu yapar (Nulman ve ark. 1999). Yarı ömrü kısa olduğu için günde 3 doz uygulanması gerekmektedir. Bu durum hastalarda uyunç sorunu yarattığından sürekli salıveren formları üretilmiştir (Bazil ve Pedley 1998). Karbamazepin plasentadan önemli ölçüde geçen bir ilaçtır (Myllynen ve ark. 2005). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). Orofasial kleft ve kardiyak malformasyonlar gibi konjenital defektlere neden olduğu yönünde yayınlar varsa da bunun tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur, ancak nöral tüp defektine neden olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (Hill ve ark. 2010). Karbamazepine bağlı spina bifida olgusu ilk kez 1990 da bildirilmiş olup ilerki dönemlerde insidansı % 0.5-1 olarak tespit edilmiştir (Shorvon 2002). Ayrıca mikrosefali, gelişme geriliği ve dismorfik bulgulara da yol açabilmektedir (Crawford 2005). Fetal karbamazepin sendromu ise kraniyofasiyal anomaliler, parmak anomalileri, gelişme geriliği ile karakterizedir (Diav-Citrin 2011). Karbamazepinin kognitif etkileri değerlendirildiğinde diğer pek çok antiepileptiğin tersine aktif sakınma deneylerinde öğrenme bozukluğuna karşı koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur, ayrıca teratojenik etkilerinin diğer antiepileptiklere göre daha az ve terapötik dozlardan çok daha yüksek dozlarda oluştuğu tespit edilmiştir (Ikonomidou ve Turski 2010).

**OKSKARBAZEPİN:** Karbamazepinin yapısal derivesi olan bir ön ilaçtır ve karaciğerde eslikarbazepine çevrilerek etki gösterir (Das ve ark. 2012). Etki mekanizması sodyum kanal blokajıdır (LaRoche ve Helmers 2004). Parsiyel ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde kullanılır. Günlük dozu 600-1200 mg/kg dır, iki ya da üçe bölünerek uygulanır (Kayaalp 2012). Yan etkileri arasında baş dönmesi, diplopi, somnolans, bulantı ve ataksi sayılabilir (LaRoche ve Helmers 2004). Okskarbazepin de plasentayı geçmekte hatta fetal dolaşımında maternal dolaşımdan daha yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (Myllynen ve ark. 2005). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). Okskarbazepin karbamazepinin yapısal derivesi olmasına rağmen biyotransformasyon paternleri tümüyle farklı olduğundan teratojenik etki potansiyelleri de farklıdır (Palmieri ve Canger 2002). Yapılan bir çalışmada monoterapi olarak kullanan gebelerde malformasyon saptanmamıştır (Yerby ve ark. 2004). Tolere edilebilen maksimum günlük doz olan 1100 mg/kg/gün dozunda oral uygulanması sonucu herhangi bir fetal anomali gelişimi gözlenmemiştir. Gebeliği süresince günde 3 kez 300 mg okskarbazepin kullanan bir gebenin sağlıklı bir yavru doğurduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada mono ya da politerapi şeklinde ilaç kullanan 12 gebede 3 spontan abortus olduğu 9 bebeğin ise sağlıklı doğduğu bildirilmiştir (Palmieri ve Canger 2002).

#### **2.4.3.4. Süksinimidler;**

**ETOSÜKSİMİD:** Çoğu antiepileptik nöronların uyarımında rol oynayan kalsiyum akışını ancak toksik dozlarda iken inhibe etmektedir. Buna karşın etosüksimid düşük eşikli voltaj bağımlı T tipi kalsiyum kanallarını seçici olarak terapötik dozlarda inhibe etmektedir (Bazil ve Pedley 1998). Absansta endikedir (Das ve ark. 2012). Günlük dozu 750-2000 mg dır, ikiye bölünerek uygulanır. Başlıca yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, uyuşukluk, letarji ve öfori gibi SSS belirtileri, ürtikerden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişebilen derecede cilt döküntüleri, kemik iliği depresyonu sayılabilir (Kayaalp 2012).

#### **2.4.3.5. Sodyum valproat;**

**VALPROAT:** Kimyasal olarak sodyum dipropilasetattır ve yapıca GABA ya benzer (Kayaalp 2012). Etkisini sodyum kanal blokajına ilaveten GABA mimetik etki ve NMDA reseptörleri ve T tipi kalsiyum kanallarını bloklayarak oluşturur (Howard ve

ark. 2011). İdiyopatik jeneralize nöbetlerde endikedir ancak parsiyel ve semptomatik jeneralize nöbetlerde de kullanılabilir. Günlük doz 600 mg olarak başlanır ve giderek arttırılarak 2.5 g ' a kadar çıkılabilir, doz 3 e bölünerek uygulanmaktadır (Kayaalp 2012). Hızlı emilir ve %88-92 oranında albümine bağlı olarak bulunur (Nulman ve ark. 1999). Yan etkileri arasında gastrointestinal sistem bozukluğu, trombositopeni, hepatotoksisite, pankreatit ve deri döküntüsü görülebilir. Doz aşımı durumunda tremor, irritabilite, konfüzyon yapabilir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin serum seviyesini arttırır (Yaltkaya 2000). Plasentadan hızla transfer olan ilaçlardandır. 1,5 saat içinde maternal ve fetal konsantrasyonları eşitlenmektedir (Myllynen ve ark. 2005). Gebelik kategorisi D'dir (Andrade ve ark. 2006). Teratojenik etkilerine bakıldığında antiepileptikler arasında en teratojen, özellikle de nöroteratojen olan valproat olarak bildirilmektedir (Diav-Citrin 2011). Anne karnında valproata maruz kalanlarda nöral tüp defekti özellikle spina bifida görülme oranı genel popülasyondan 10-20 kat daha yüksek bulunmuştur (Hill ve ark. 2010). Valproatın spina bifidaya neden olduğu ilk olarak 1981 de bildirilmiş olup bugün ise %1 ile %5 arasında oranlarda bu etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir (Shorvon 2002). Fetal valproat sendromu ise ilk kez 1987 de tanımlanmıştır (Shorvon 2002). Fasiyal dismorfik özellikler, spina bifida ve kardiyak malformasyonlarla karakterizedir (Nadebaum ve ark. 2012). Bunun yanında rodentler, tavşanlar ve primatlar üzerinde yapılan çalışmalar da valproatın nöral, renal, ürogenital, kardiyak ve iskelet sistemi deformitelerine yol açtığını göstermektedir (Finnell ve ark. 2002). Antiepileptik ilaçlara intrauterin maruziyetin kognitif etkilerine yönelik bir klinik araştırmada 57 çocuk değerlendirilmiş, 34'ü monoterapi olmak üzere valproata maruz kalan 46 çocuktan 44'ünde gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü tespit edilmiştir. Bunlardan 28 tanesi okul çağında öğrenme desteği gerektirmiş ya da özel eğitim verilen okullara yönlendirilmiştir. Yine bu çocuklardan bir kısmı konuşma terapisi ihtiyacı göstermiş ve motor gelişimleri geri kalmıştır. Yine benzer çalışmalarda antiepileptik maruziyetinin gelişme geriliği, IQ skorlarında düşüklük ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Moore ve ark. 2000). Ardinger ve ark. valproata maruz kalmış 18 infantın 15'inde gelişme geriliği görüldüğünü bildirmiş, Koch ve ark. ise nörolojik disfonksiyon derecesi ile doğumda serum valproat düzeylei arasında korelasyon tespit etmiştir (Ornoy 2006). Kimford Meador ve ark. yaptıkları çalışmada anne karnında valproata maruz kalmış çocukların 6 yaşındaki ortalama IQ değerlerinin



lamotrijin, karbamazepin ve fenitoine maruz kalanlara oranla anlamlı ölçüde düşük olduğunu ve valproat ve IQ değerleri arasında bir doz yanıt ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Lindhout 2013). Bu etkilerin mekanizmasına yönelik araştırmalar gebelikte folik asit kullanımının insanlarda nöral tüp defekti oluşma riskini azalttığı bilindiğinden valproatın antifolat etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. İlacın antifolat mekanizma üzerinden hasar yarattığına dair yayınlar mevcuttur (Palmieri ve Canger 2002). Ancak daha sonraki bazı araştırmalarda folat kullanımının valproat maruziyetinde IQ değerlerini iyileştirici bir etki göstermediği ve nöral tüp defekti oluşma oranlarını azaltmadığı tespit edilmiştir. Bu durum ilacın teratojenik etkisinde antifolat mekanizmanın rolü olmadığını düşündürmüştür (Ornoy 2006). Daha sonraki araştırmalarda teratojenik etkisinden histon deasetilazı inhibe etmesi sorumlu tutulmuştur. Bu inhibisyon intrauterin gelişim esnasında hücre proliferasyonunu bozmaktadır, bunun da valproik asitle görülen nöral tüp defektlerini açıklayabileceği ileri sürülmektedir (Ikonomidou ve Turski 2010). Ancak ilacın teratojenik mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

#### **2.4.3.6. Oksazolidindionlar;**

TRİMETADİON: Daha etkin ve daha az toksik ilaçların çıkmasıyla epilepsi tedavisindeki önemi azalmışsa da dirençli absans nöbetlerinde etosüksimid kullanılmayan durumlarda kullanılabilir (Kayaalp 2012). İnsanlarda gelişme geriliği, konuşma zorluğu, V şeklinde kaşlar, epikantus, düşük kulaklar ve helikte öne doğru eğiklik, damak anomalileri ve düzensiz dişler gibi fiziksel ve bilişsel bozukluklarla karakterize fetal trimetadion sendromuna yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca bazı hastalarda kardiyak anomaliler, hipospadias, inguinal herni, mikrosefali gibi anomaliler de görülebilmektedir (Lietman 1975). Ancak farelerde insan dozunun 8-22 katı, sıçan ve maymunlarda ise 10 katı dozlarda uygulandığında teratojenik etkiler göstermektedir (Bailey ve ark. 2005).

PARAMETADİON: Terapotik etkinliği zayıf olduğu için pek kullanılmamaktadır (Kayaalp 2012).

#### **2.4.3.7. Benzodiazepinler;**

KLONAZEPAM: Benzodiazepin türevi bir antiepileptiktir ve etosüksimide yanıt vermeyen absans olguları, myoklonik ve atonik nöbetlerde endikedir. Günlük dozu 1.5

mg olarak iki doz şeklinde başlanıp yavaş yavaş arttırılarak 20 mg a kadar çıkarılabilir (Kayaalp 2012). Yan etkileri arasında sedasyon, solunum depresyonu, hipotansiyon, tromboflebit vardır. Tolerans gelişebilir ve bağımlılık yapabilir (Yaltkaya 2000).

**DİAZEPAM:** Benzodiazepin türevi bir anksiyolitikdir. Diğer antiepileptiklere göre etkinliğinin daha düşük olması, belirgin sedasyon yapması ve tolerans gelişmesi nedeniyle sadece status epileptikusta ve febril nöbetlerde kullanılır. Solunum depresyonu ve hipotansiyon yapma riski vardır. Gebelikte kullanım açısından FDA tarafından D kategorisine dahil edilmiştir (Andrade ve ark. 2006).

**KLOBAZAM:** Esas olarak anksiyolitik bir ilaçtır. Benzodiazepin ailesindedir ve onlara benzer şekilde GABA-A reseptörlerine bağlanarak GABAerjik nörotransmisyonu arttırarak etki gösterir, yine benzer şekilde sedasyon ve tolerans gelişmesi yapabilir. Lennox Gastaut Sendromu' nda kullanılmaktadır (Sirven ve ark. 2012).

#### **2.4.3.8 Yeni antiepileptik ilaçlar;**

**GABAPENTİN:** Yapısal olarak GABA ya benzeyen suda çözünen bir bileşiktir (Hill ve ark. 2010). Presinaptik GABA-B reseptörlerini selektif olarak aktive eder, ayrıca voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\beta$  subunitini etkileyerek nörotransmitter salıverilmesine yol açan kalsiyum akışını önler (Das ve ark. 2012). Parsiyel nöbetlerde ve sekonder jeneralize nöbetlerde kullanılır, primer jeneralize nöbetlerde etkisizdir. Günlük doz 300 mg olarak başlanıp yavaş yavaş arttırılarak 2.4 g'a çıkarılabilir (Kayaalp 2012). En sık yan etkileri somnolans, baş dönmesi ve yorgunluktur ancak bu etkiler genellikle tedavinin ilk 2 haftasından sonra geriler (LaRoche ve Helmers 2004). Vertigo, ataksi, nistagmus yapabilir. Karaciğerde metabolizmaya uğramaz ve böbreklerden atılır (LaRoche ve Helmers 2004). Gabapentinin plasentadan geçtiğine dair bildirilen sonuçlar mevcuttur. Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). Ancak gebelikte kullanımıyla ilişkili veriler sınırlıdır. Gabapentin kullanan epilepsili annelerin yavrularında yapılan bir çalışmada 44 yavrunun 2' sinde anomali görüldüğü bildirilmiştir. Bunlardan birinde gabapentin + valroik asit kullanırken hipospadias geliştiği, diğerinin 16 haftaya kadar tek başına gabapentin sonra fenobartital kullanırken yavrunun tek böbrekli doğduğu belirlenmiştir (Montouris 2003). Hayvan çalışmaları gabapentinin yüksek dozlarda rodentlerde fetotoksik olduğunu göstermiştir (Palmieri ve

Canger 2002). Ancak bu ilacın gebelikte güvenilirliği ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VİGABATRİN: Yapıca GABA'ya benzeyen sentetik bir ilaçtır (gama-vinil-GABA) (Kayaalp 2012). Etki mekanizması GABA metabolizmasında rol alan enzim olan GABA transaminazı irreversible olarak bloke edip GABA miktarını arttırmaktır (Hill ve ark. 2010). Dirençli kompleks parsiyel epilepsilerde ve infantil spazmda (West sendromu) kullanılır (Yaltkaya 2000). Ciddi yan etki profili nedeniyle ancak diğer ilaçlara yanıt alınmadıysa tercih edilmektedir çünkü hastaların %30 kadarında tedavinin herhangi bir aşamasında kalıcı binazal görme alanı defekti yapabilmektedir (Sirven ve ark. 2012). Diğer yan etkileri uyuklama, konfüzyon, gastrointestinal sistem bozukluğu, kilo artışı, depresyon ve psikozdur. Günlük doz 50 mg/kg olarak başlanıp 100 mg/kg 'a kadar çıkılabilir, bu doz tek seferde ya da ikiye bölünerek verilir (Kayaalp 2012). Plasentadan geçmektedir (Palmieri ve Canger 2002). Hayvan deneylerinde nöronal apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir (Motamedi ve Meador 2006). Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelikte maruziyetin kleft anomalileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Palmieri ve Canger 2002).

LAMOTRİGİN: Voltaja bağlı sodyum kanalları yoluyla presinaptik nöronlarda Na influksunu engelleyerek eksitator nörotransmitterlerin presinaptik salıverilmesini inhibe etmek suretiyle etki gösteren bir feniltirazin bileşigidir (Hill ve ark. 2010). Çok geniş spektrumlu olup her tip epilepside kullanılabilir (Bazil ve Pedley 1998). Günlük dozu başlangıçta 14 gün 25 mg, sonraki 14 gün 50 mg verilip, 7-14 günlük aralarla 50 -100 mg arttırılarak 500 mg'a kadar arttırılabilir, ortalama idame dozu 100-200 mg'dır (Kayaalp 2012). Kognitif bozukluk, ataksi, diplopi, baş dönmesi yapabilir. Valproatla etkileşimi vardır (Yaltkaya 2000). Uzun dönem kullanımı hepatik inflamasyona yol açabilir (Das ve ark. 2012). Tedaviyi kesmeyi gerektiren en sık yan etki cilt döküntüsüdür ve bu tablo bazen Stevens Johnson sendromuna ilerleyebilir (LaRoche ve Helmers 2004). Karaciğerde glukuronik asit ile konjugasyon yoluyla metabolize edilir ve insanda aktif metaboliti yoktur (Palmieri ve Canger 2002). Mikrozoal enzimler üzerine etkisi yoktur (LaRoche ve Helmers 2004). Lamotrijin de plasentadan hızla geçen ilaçlar arasındadır ve uygulamadan 15 dakika sonra fetal dolaşımında tespit edilmeye başlanmakta, 60 dakika sonra ise fetal ve maternal konsantrasyonlar

eşitlenmektedir (Myllinen ve ark. 2005). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). Teratojenik etkisine yönelik yapılan çalışmalarda monoterapi olarak lamotrijin kullanan 168 gebeden 3 tanesinde özefageal malformasyon, damak yarığı ve club foot deformitesi görülmüştür (Yerby ve ark. 2004). Yine başka bir çalışmada gebeliği süresince lamotrijin kullanan 46 kadının 3 tanesi anomalili bebekler doğurmuş olmakla birlikte ikisi politerapi şeklinde antiepileptik ilaç kullandığı ve biri preeklampside muzdarip olup gebeliğinin bir süresinde antihipertansif ilaç kullanmak zorunda kaldığı için bu anormallikler lamotrijine atfedilmemiştir (Palmieri ve Canger 2002). Bir diğer çalışmada ise 42 gebe takip edilmiş bu bebeklerden bir tanesi fazla parmaklı olarak doğmuş, lamotrijine ek olarak valproik asit kullanan bir diğeri ise spina bifida nedeniyle abort edilmiştir (Palmieri ve Canger 2002). Damak yarığı insidansını arttırdığı öne sürülmüştür (Nadebaum ve ark. 2012). Kraniyofasiyal defekt riskini arttırdığına dair yayınlar vardır (Hill ve ark. 2010). Toplam günlük dozu 200 mg'ı geçtiğinde doz bağımlı olarak malformasyonlara neden olabildiği ileri sürülmüştür (Atkinson ve ark. 2007) ancak diğer ilaçlardan daha zararsız kabul edilmektedir, major defekt riski taşımadığına yönelik çalışmalar da vardır (Motamedi ve Meador 2006). Dihidrofolat redüktaz enziminin zayıf bir inhibitörüdür ancak yapılan çalışmalarda serum folik asit düzeyini etkilemediği gösterilmiştir, bu nedenle antifolat etkinliği olmadığı kabul edilmektedir (Palmieri ve Canger 2002).

FELBAMAT: Yapıca propandiol dikarbamat türevidir (Kayaalp 2012). Voltaja bağlı Na kanal blokajı yoluyla etki gösterir, ayrıca NMDA reseptörleri üzerinden eksitatör glutamerjik transmisyonu bloke eder ve GABA aracılı inhibisyonu artırır (Das ve ark. 2012). Erişkinlerde refraktör parsiyel nöbetlerde, çocuklarda ise lennox gastaut sendromunda kullanılmaktadır (LaRoche ve Helmers 2004). Ancak piyasaya sürüldükten sonra ciddi oranda bildirilen aplastik anemi ve hepatik yetmezlik yan etkisinden ötürü yalnızca başka ilaçlarla nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda yarar/zarar oranı gözetilerek kullanılması önerilmektedir (Howard ve ark. 2011). Diğer yan etkileri GİS bozuklukları, anoreksi ve insomniadır (LaRoche ve Helmers 2004). günlük dozu 15-45 mg/kg gün maksimum 3600 mg olacak şekilde 2-3 'e bölünerek uygulanır (Kayaalp 2012). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002).

#### **2.4.3.9 Diğer antiepileptik ilaçlar;**

**TOPİRAMAT:** Konsantrasyona bağlı olarak sodyum kanal blokajıyla nöronların aralıksız tekrarlayan uyarımlarını inhibe eder. Ayrıca GABA ya bağlı klorid akışını artırır ve glutamatın AMPA (kainat) reseptörleri üzerinde de antagonist olarak rol oynar (Bazil ve Pedley 1998). Karbonik anhidrazı inhibe eder ve bu etkisi böbrek taşı oluşumuna yol açabilir (Brodie ve Kwan 2012). Basit parsiyel ve tonik klonik nöbetlerde kullanılır. Günlük doz başlangıçta 25 mg başlanıp, 25-50 mg'lık artışlarla 1-2 haftada 400 mg olana kadar arttırılabilir (Kayaalp 2012). Uyuklama, vertigo, düşünce bozuklukları, diplopi, ataksi, konuşma bozuklukları, davranış sorunları, psikomotor yavaşlama ve parestezi yapabilir (Yaltkaya 2000). Nadir olarak akut kapalı açılı glokom ve miyopiye neden olduğu bildirilmiştir, ayrıca anoreksi ve kilo kaybı yapabilir (Brodie ve Kwan 2012) Plasentayı geçer (Nadebaum ve ark. 2012). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002) .Yarık damak insidansını arttırdığı öne sürülmüştür (Nadebaum ve ark. 2012). Hayvan deneylerinde ekstremitte agenezisi riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Motamedi ve Meador 2006). Hayvanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında sıçanlarda elektrodaktili, tavşanlarda ise kaburga ve vertebralarda malformasyona neden olduğu tespit edilmiştir (Palmieri ve Canger 2002). İnsanlara yönelik teratojenite bilgisi sınırlı olmakla birlikte bir vaka raporunda gebeliği boyunca monoterapi şeklinde günde 2 kez 700 mg topiromat kullanan gir gebenin yavrusunda gelişme geriliği, jeneralize hirsutizm, üçüncü fontanel, kısa burun, parmak ve tırnak anomalileri tespit edilmiş olup bu bulguların bir kısmı diğer antiepileptiklerin kullanımında görülen doğumsal defektlerle benzeşmektedir (Palmieri ve Canger 2002). Topiromat'ın bilişsel etkilerine bakıldığında yine neonatal sıçanlara verildiğinde water maze testinde kontrollerden daha iyi performans sergilemiş ve ilacın nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmüştür (Ikonomidou ve Turski 2010).

**TİAGABİN:** Beyinde GABA taşıyıcılarına, özellikle de GABA transporter 1'e geri dönüşümsüz olarak bağlanıp nöronlara GABA reuptake ini önleyerek GABAerjik aktiviteyi artırmak yoluyla etki gösterir (Bazil ve Pedley 1998). Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde kullanılır. Günlük dozu 30-40 mg dır (Kayaalp 2012). Vertigo, somlonans, asteni, sinirlilik, tremor, letarji, afazi yapabilir. Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). İnsanlara yönelik veriler kısıtlıdır. Leppik ve ark. yaptığı

çalışmada gebelikte tiagabin kullanan 22 kadından 9 tanesi terme ulaşmış, bunlardan sadece bir tanesinde kalça çıkığı şeklinde anomali görülmüştür (Leppik ve ark. 1999).

**LEVATİRASETAM:** Yapısal olarak suda çözünebilir bir pirolidon derivativesidir (Das ve ark. 2012) Sinaptik vezikül ekzositozu ve nörotransmitter salıverilmesinden sorumlu olduğu düşünülen sinaptik vezikül protein 2A ya (SV2A) bağlanıp nörotransmitter salınımını önleyerek etki gösterir ve bu etki mekanizmasıyla diğer tüm antiepileptiklerden farklıdır (Brodie 2010). Dozu günlük 1 gr ile başlanıp 2-4 haftada bir 1 g arttırılarak 3 g'a kadar çıkarılabilir (Kayaalp 2012). Ajitasyon, saldırganlık, depresyon ve anksiyete gibi davranış bozukluklarına yol açabilir (Brodie ve Kwan 2012). Yapısal analogları olan seletrasetam ve brivarasetamın faz 3 çalışmaları devam etmektedir (Das ve ark. 2012). Gebelik kategorisi C'dir (McAuley ve Anderson 2002). Teratojenik etkileri net olarak bilinmemektedir (Hill ve ark. 2010). Sıçanlarda intrauterin olarak levatirasetama maruz kalmanın motor ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisiyle ilgili yapılmış bir çalışmada ilacın yavru sıçanlarda sadece yüksek dozlarda koordinasyon yeteneğinin kazanılmasında geçici bir gecikmeye neden olduğu, öğrenme ve motor aktivite üzerinde ise olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Özyürek ve ark. 2010).

**RUFİNAMİD:** Bir triazol derivativesidir ve yapısal olarak diğer antiepileptiklere benzememektedir (Das ve ark. 2012). Lennox Gastaut Sendromunda (LGS) görülen atonik nöbetlerde ve parsiyel nöbetlerde kullanılmaktadır (Sirven ve ark. 2012; Brodie 2010). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sodyum kanalları üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, gastrointestinal sistem bozukluğudur (Sirven ve ark. 2012). Ayrıca QT intervalinde kısalma yapabilir.

**LAKOSAMİD:** Parsiyel nöbetlerde kullanılmaktadır. Oral ve intravenöz formları vardır. Hızlı inaktivasyonu etkileyen diğer birçok antiepileptiğin tersine sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırarak etki göstermektedir (Brodie 2010). Ayrıca nöronal sinyal iletim yollarının bir parçası olduğu düşünülen collapsin response mediator protein 2 proteini (CRMP-2) üzerinden de etkilidir (Das ve ark. 2012). En sık görülen yan etkileri baş dönmesi ve ataksidir, ayrıca PR intervalinde uzama yaptığı da bildirilmiştir (Sirven ve ark. 2012).

EZOGABİN: Parsiyel epilepsi tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması KCNQ olarak bilinen iyon kanalları yoluyla potasyum akışını arttırarak beynin uyarılabilirliğini azaltmaktır, ayrıca GABA<sub>A</sub> reseptörlerini de etkilediği düşünülmektedir. En önemli yan etkileri üriner retansiyon, nöropsikiyatrik semptomlar (konfüzyon ve halüsinasyonlar gibi), somnolans, baş dönmesi ve QT intervalinde uzamadır (Sirven ve ark. 2012). Karbamazepin ve fenitoinle birlikte kullanıldığında serum konsantrasyonu azalmaktadır.

Retigabin (potasyum kanallarını açar), perampanel (AMPA aracılı nörotransmisyonu düzenler), brivarasetam (SV2A proteinleri ve sodyum kanalları üzerinden etki gösterir) , DP-valproik asit (valproik asitin ön ilacı), eslikarbazepin asetat, ganaksolon, losigamon, remasemid hidroklorür, retigabin, safinamid, soretolid, stiripentol, talampanel (AMPA reseptör antagonisti), valrosemid (faz 2 bitmiş faz 3 planlanıyor), pregabalin halen araştırma aşamasında olan ve ileriki dönemlerde kullanıma girmesi beklenen yeni antiepileptiklerdir (Das ve ark. 2012; Brodie 2010).

#### **2.4.3.10. Zonisamid**

Zonisamid geniş spektrumlu yeni jenerasyon bir antiepileptik ajandır. İlk olarak Japonya'da Dainippon Research Company tarafından 1974 te sentezlenmiş ve daha sonra maksimal elektroşokla uyarılan hayvan epilepsi modelinde antiepileptik özellikleri olduğu gösterilmiştir (Holder ve Wilfong 2011). Bunun üzerine antiepileptik olarak önce Japonya'da daha sonra Kore'de ve giderek tüm dünya çapında onaylanmıştır. Japonya'da 1989 yılından beri kullanımda olan bu etken madde, FDA tarafından 2000 yılında onaylanmış, avrupada ise 2005 yılında onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır (LaRoche ve Helmers 2004). Ülkemizde ise 26.11.2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Japonya'da hem parsiyel hem jeneralize nöbetlerin monoterapi olarak ya da ek tedavisinde kullanımı her yaş grubu için onaylanmışsa da Amerika'da parsiyel nöbetlerin ek tedavisinde 16 yaş üzeri için, Avrupa'da ise parsiyel nöbetlerde 18 yaş üstü yetişkinler için kullanım onayı almıştır. Antiparkinsoniyen etkileri olduğu da tespit edilmiş olmakla birlikte bu etkiyi hangi mekanizmayla oluşturduğu henüz net olarak tespit edilememiştir (Murata 2010).

Kimyasal yapısı  $C_8H_8N_2O_3S$  ' dir. Yapısal olarak sülfonamid yan zincirine sahip bir benzisoksazol bileşiğidir (1,2-Benzisoksazol-3-metansülfonamid) ve yapısı itibariyle

diğer tüm antiepileptiklerden farklıdır (Zaccara ve ark. 2011). Birçok farklı mekanizmayla etki gösterdiği düşünülmektedir. Ancak baskın etki mekanizması sodyum kanal blokajı ile tekrarlayan aksiyon potansiyelleri oluşumunu önlemek ve voltaja bağlı T tipi kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum akışını önleyerek nöbete sebep olan deşarjların hücreden hücreye yayılımına engel olmaktır (Brodie ve Kwan 2012). Ayrıca dopaminerjik, serotonerjik, glutamerjik ve GABAerjik nörotransmitter sistemlerinin modülasyonu yoluyla nöronal inhibisyonu artırır (Das ve ark. 2012). Kompleks parsiyel nöbetlerde kullanılır (Bazil ve Pedley 1998). Diğer antiepileptiklere dirençli hastalarda etkilidir ve sıklıkla monoterapi şeklinde kullanılır (Das ve ark. 2012).

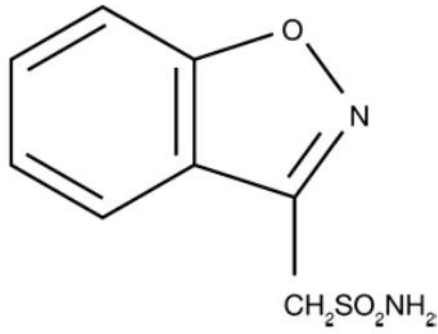
Molekül ağırlığı: 212,23, pKa değeri ise 9.66'dır (25<sup>0</sup> c) (Kawada ve ark. 2002). Gastrointestinal sistemden hızla ve hemen hemen tamamen emilir ve 2-5 saat içinde C<sub>max</sub> 'a ulaşır ve %95 biyoyararlanıma sahiptir (Zaccara ve ark. 2011). Yaklaşık olarak %40'ı proteine bağlı olarak bulunur (Holder ve Wilfong 2011). 63-69 saat arasında uzun bir yarı ömre sahiptir, bu sayede günde tek ya da iki doz kullanılması yeterlidir (LaRoche ve Helmers 2004). Diğer sülfonamid derivesi ajanlar gibi zonisamid'in de kırmızı kan hücrelerine bağlanma afinitesi yüksektir ve bu hücrelerde birikebilir (Zaccara ve ark. 2011). Karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından asetilasyon yoluyla metabolize edilir ve glukuronid konjugasyonu ile böbreklerden atılır. Sitokrom P450 enzimleri üzerinde indüksiyon ya da inhibisyon gibi bir etkisi yoktur bu sayede diğer antiepileptikler ya da oral kontraseptifler gibi bu sistemle metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girmez (Zaccara ve ark. 2011). Plasentayı %92 oranında geçtiği (Oles ve Bell 2008), anne sütüne ise %41-57 oranlarında geçtiği bildirilmiştir (Zaccara ve ark. 2011; Kawada ve ark. 2002). Maksimal elektroşok modelinde 10 – 70 µg/ml dozda nörotoksisite bulgusu göstermeksizin nöbetleri engellediği belirlenmiştir (Holder ve Wilfong 2011). İnsanlarda önerilen günlük dozu 300-600 mg dır (Brodie ve Kwan 2012). Köpekler üzerinde yapılan toksisite çalışmalarında 30 mg/kg/ gün dozda karaciğer üzerinde herhangi bir toksik etkiye ya da biyokimyasal değerlerde bozulmaya rastlanmazken 75 mg/kg/gün doza çıkıldığında karaciğer hasarına yönelik bulgulara rastlanmıştır (Jain 2000).

En sık bildirilen yan etkileri somnolans, ataksi, konuşma bozuklukları ve kognitif fonksiyonlarda yavaşlama, ajitasyon, iritabilite, kilo kaybı, hiperamonyemi, baş ağrısı,



baş dönmesi, bulantı kusma ve anoreksidir (Holder ve Wilfong 2011). Çocuklarda oligohidrozis ve hipertermiye yol açabilir. Huzursuz bacak sendromuna neden olduğu ve ani kesilmesinden sonra nöroleptik malign sendrom benzeri bir tabloya yol açtığı vakalar da bildirilmiştir (Zaccara ve ark. 2011). Ayrıca karbonik anhidraz enzimini inhibe etme etkisi nedeniyle böbrek taşı oluşumuna yol açabilir, depresyona ve psikoza yol açtığı da bildirilmiştir (Brodie ve Kwan 2012). Hastaların yaklaşık % 2 kadarında tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek cilt döküntüleri oluşmaktadır (Jain 2000). Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

Antiepileptik etkisine ek olarak çeşitli hayvan deneylerinde hipoksik iskemik beyin hasarına karşı nöroprotektif etkisi olduğu ve bu etkisini ekstraselüler glutamat birikimini önleyerek gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Jain 2000).



Şekil 2: Zonisamidin kimyasal yapısı (Brodie ve Kwan 2012)

Tablo II: Antiepileptiklerin etki mekanizmaları

İlaç	Mekanizma
Karbamazepin	Sodyum kanal blokajı, NMDA?, monoamin, asetil kolin reseptörleri
Etosüksimid	T tipi kalsiyum kanal blokajı
Felbamat	Muhtemel NMDA reseptör ve sodyum kanal blokajı, GABA agonisti
Gabapentin	GABA agonisti, glutamat reseptör blokajı, N tipi kalsiyum kanal modülasyonu
Pregabalin	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanmak
Lamotrijin	Voltaja bağımlı sodyum iletim bloğu, presinaptik eksitator aminoasit (glutamat ve aspartat gibi) salınımı modülasyonu
Levetirasetam	Sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanarak etkili
Okskarbazepin	Sodyum kanal blokajı, potasyum iletim artışı, yüksek voltajlı kalsiyum kanal aktivite modülasyonu
Fenobarbital	GABA-A reseptör aktivite artışı, Glutamat azaltma, Na, K ve Ca ileti azalması
Fenitoin	Sodyum kanal blokajı, sodyum, potasyum ve klor ileti inhibisyonu
Primidon	GABA-A reseptör aktivite artışı, Glutamat azaltma, sodyum, potasyum ve kalsiyum ileti azalması
Tiagabin	GABA geri alım inhibisyonu
Topiramamat	Sodyum kanal blokajı, GABA ile ilişkili klor alım artışı, GABA A reseptör modülasyonu, AMPA reseptör etkili, karbonik anhidraz inhibisyonu
Valproat	Bilinmiyor (GABA glutamaterjik etki, T tipi kalsiyum ve K iletimine etki, voltaj bağımlı Na kanalı inhibisyonu) Sodyum ve kalsiyum kanal blokajı
Zonisamid	Sodyum, potasyum, kalsiyum bloğu, Glutamat inhibisyonu
Vigabatrin	GABA transaminaz inhibisyonu
Lakosamid	Sodyum kanalı yavaş inaktivasyonu, kollapsin cevap mediatör protein- 2 fonksiyon modülasyonu

(Yavuz 2010)

## 2.5. Gebelik ve antiepileptik tedavi

Epilepsili hastaların yaklaşık %25 ini reproduktif çağıdaki kadınlar oluşturmaktadır ve çoğunluğunda bir ya da daha fazla antiepileptik ilaç kullanarak nöbetler kontrol altında tutulabilmektedir. Ayrıca antiepileptiklerin epilepsi haricinde bipolar bozukluk, nöropatik ağrı, genel anksiyete bozukluğu ve migren gibi pek çok başka kullanım alanları da vardır. Bu nedenle üreme çağındaki kadınlarda antiepileptik kullanımı yaygın olarak görülebilmektedir (Reimers ve Brodtkorb 2012). Dolayısıyla intrauterin dönemde antiepileptik ilaçlara maruziyet en sık görülen potansiyel teratojenik maruziyettir ve gebeliklerin yaklaşık 1/250 sinde rastlanmaktadır (Holmes 2002). Bu nedenle her yıl önemli sayıda infant anne karnında antiepileptik ilaçlara maruz kalmış olarak dünyaya gelmektedir (Nadebaum ve ark. 2012). Bu bebeklerin çoğu normal ve sağlıklı olsalar da bazı antiepileptiklerin fetal malformasyon oranlarını arttırdığı bilinmektedir (Nadebaum ve ark. 2012; Motamedi ve Meador 2006).

Yapılan farklı çalışmalarda gebeliğinde antiepileptik ilaç kullanan kadınların yavrularında major konjenital malformasyon görülme prevalansı %4-10 arasında bulunmuş olup bu oranlar genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2-4 kat daha yüksektir (Reimers ve Brodtkorb 2012) .

Gebelikte epilepsi tedavisiyle ilgili bildiren risklerin çoğu daha çok eski kuşak antiepileptiklere özellikle de valproat ve karbamazepin kullanımına ilişkindir, yeni jenerasyon ilaçlarla bu konuda yapılmış çalışmalar henüz yeterli değildir (Borthen ve Gilhus 2012) .Ancak hem eski hem yeni jenerasyon antiepileptiklerin plasentayı geçip fetal dokularda dağılabildiği bilinmektedir (Battino ve Tomson 2007).

Major konjenital malformasyon tanımı tıbbi, cerrahi ya da kozmetik öneme sahip yapısal anormallikleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Harden 2007). Antiepileptik ilaçlara bağlı en yaygın major fetal malformasyonlar meningomyelosele, spina bifida ve anensefali gibi nöral tüp defektleri, özellikle yarı damak ve dudak şeklinde orofasiyal defektler, gastrointestinal tract atrezileri, diyafragma hernisi, VSD, ASD, fallot tetralojisi, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz gibi konjenital kalp anomalileri, kraniyosinosis, mikrosefali ve hipospadiastır (Borthen ve Gilhus 2012; Motamedi ve Meador 2006).

İnsanlarda antiepileptik ilaçlara bağılı doğum defektleri ilk olarak 1960'lı yıllarda bildirilmiş, 1975'te ise fetal hidantoin sendromu ilk kez tanımlanmıştır (Meador ve ark. 2008; Shorvon 2002) İlerleyen dönemlerde yapılan araştırmalarda antiepileptik ilaçlara intrauterin maruziyet sonucu görülen beş klinik sendrom tariflenmiştir: fetal trimetadion sendromu, fetal hidantoin sendromu, primidon embriyopatisi, fetal valproat sendromu ve fetal karbamazepin sendromu, ayrıca benzodiazepin ve lamotrijin kullanan annelerin yavrularında dismorfik fasiyal özellikler saptanmıştır (Yerby ve ark. 2004).

Ancak antiepileptiklere intrauterin maruziyetin yarattığı tek risk yapısal anomali görülmesiyle sınırlı değildir. Ayrıca bu maruziyetlerin kognitif fonksiyonlarda bozukluk gibi uzun dönem etkilere de sahip olduğu bildirilmiştir (Kalviainen ve Tomson 2006).

Kognitif fonksiyonlar dikkat, zeka, görsel hafıza, ince motor beceriler gibi özellikleri kapsamaktadır. Kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar dikkat azalması, IQ düşüklüğü, dil ve kavrama becerilerinde azalma, problem çözme yetisinde azalma, sözel ve görsel hafızada bozukluk, motor fonksiyonların hızında yavaşlama ve motor koordinasyonda bozukluk gibi sonuçlar doğurmaktadır. Bu etkilerin tespiti ve önlenmesi önemlidir çünkü kişinin kognitif fonksiyonlarının %10 ila %20 sini kaybetmesi yaşam kalitesi üzerinde ciddi şekilde olumsuz etkiler oluşturacaktır (Hermann ve ark. 2010).

İntrauterin hayatta antiepileptik ilaçlara maruz kalmanın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisine yönelik yapılan araştırmalarda çoğunun apoptotik nörodejenerasyona yol açarak ilerki yaşamda kognitif disfonkiyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Hayvan deneyleri yapısal anomali oluşturan dozlardan daha düşük dozlarda kullanılsa bile antiepileptik ilaçlara fetal maruziyetin beyin nörokimyasını değiştirip beyin ağırlığını azaltarak davranışsal ve bilişsel bozukluklara neden olabileceğini göstermiştir, ayrıca bazı antiepileptiklerin alkole benzer şekilde immatür beyinde yaygın nöronal apoptoz oluşturduğu tespit edilmiştir (Meador ve ark. 2011). Özellikle fenitoin, fenobarbital ve valproata maruziyetin hemisfer ağırlığını düşürdüğünü saptayan çalışmalar mevcuttur (Motamedi ve Meador 2006). Fenobarbitale perinatal maruziyet beyin ağırlığını azaltıp serebellumda purkinje ve granüler hücre sayısını, hipokampüste ise piramidal ve granüler hücre sayısını azaltmakta ve kolinerjik nörotransmisyonu bozmaktadır. Ayrıca sıçanlarda uzaysal öğrenme bellek testlerinde bozukluğa neden

olmaktadır. Fenitoinle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Kaindl ve ark. 2006). Antiepileptiklerin nöronal migrasyon, diferansiyasyon ve plastisiteyi etkiledikleri ve rodent beyinde nöronal hücre ölümüne yol açtıkları bilinmektedir (Kaindl ve ark. 2006).

Bunun yanında levatirasetam gibi bazı antiepileptiklerin bu yönde herhangi bir etkisi bulunamazken, topiromatla ilgili yapılan araştırmalar ise diğer ilaçların tam tersine olarak sıçan yavrularının kognitif fonksiyonlarına olumlu etkileri olduğu bulunmuş ve bu etki nöroprotektif özelliklerine bağlanmıştır (Ikonomidou ve Turski 2010).

İnsanlarda yapılan araştırmalarda da bazı antiepileptik ilaçların fetüsün beyin gelişimini bozduğunu ve ileri dönemlerde zeka seviyesinde düşüklük ve geç konuşma gibi kognitif fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu göstermiştir (Borthen ve Gilhus 2012). Özellikle fenitoin ve fenobarbitalin ilerki yaşlarda IQ seviyesinde düşüklük yarattığı tespit edilmiştir (Holmes 2002). Mevcut bilgiler prenatal dönemde valproat ya da politerapiye maruz kalmanın doğumsal defekt açısından en yüksek riski taşıdığı ve kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Nadebaum ve ark. 2012; Vajda ve ark. 2010). Karbamazepin ise bu açıdan major antiepileptikler içinde en masumu olarak görünmektedir (Kaindl ve ark. 2006) .

Anne karnındayken değişik antiepileptik ilaçlara (fenitoin, karbamazepin, valproat, primidon ve politerapi) maruz kalmış erişkinlerde yapılan beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde bazal gangliyalarda (putamen ve globus pallidum) ve hipotalamusta bilateral olarak gri madde volümünde azalma olduğu saptanmıştır. Bu alanlar hafıza, koordinasyon, dikkat gibi çeşitli bilişsel ve davranışsal özellikleri kontrol ettiği için bu özelliklerin ilaç maruziyetinden etkilendiği kabul edilmektedir (Nadebaum ve ark. 2012). Uzun dönemli yapılan çalışmalar 5 yaşın üstündeki çocuklarda intrauterin olarak karbamazepin ve fenitoin maruz kalmanın kontrol grubuna göre dil skorlarında düşüş yarattığı, aynı çocukların 3 yaş altındaki skorlarının ise normal olduğu belirlenmiş ve spesifik kognitif bozuklukların bazen çocuk büyüdükçe açığa çıkabileceği öne sürülmüştür (Kaindl ve ark. 2006).

Antiepileptiklerin prenatal maruziyet sonucu yarattığı etkiler sadece infant ya da çocukluk döneminde sınırlı kalmayıp erişkinlikte de ortaya çıkabilir. Son dönemlerde

yapılan araştırmalar bu maruziyetin erişkinlik döneminde erkeklerde kriptomorbidizm kadınlarda ise menstrüel düzensizliklere yol açabildiğini göstermiştir (Holmes 2002).

Uzmanlar arasında hangi antiepileptiğin gebelikte en güvenli olduğuna dair fikir birliği oluşmuş değildir (Nulman ve ark. 1999). Ama teratojenik etkinin boyutunu belirleyen faktörler netleştirilmiştir. Bu faktörler ilacın gebeliğin hangi döneminde kullanıldığı, ilacın günlük dozunun yksekligi, annedeki ilaç kan plazma konsantrasyonunun yksekligi, düşük folat seviyeleri ve politerapidir (Motamedi ve Meador 2006). Tek bir ilaç kullanımında %3 olan fetal malformasyon riskinin iki veya daha fazla ilaç kullanımında %17 ye kadar çıktığı bildirilmektedir (Crawford 2005). Teratojenik etkilerin doz bağımlı olduğu da bilinen bir gerçektir, bu nedenle gebelikte epilepsi tedavisinin mümkün olan en düşük dozda monoterapiyle yürütülmesi ancak bu şekilde nöbet kontrolü sağlanamadığında politerapiye geçilmesi önerilmektedir (Kalviainen ve Tomson 2006), ilacın veya metabolitlerinin pik plazma düzeyini düşük tutabilmek için tek doz yerine bölünmüş dozlar halinde kullanmaları önerilmektedir (Shorvon 2002; Nulman ve ark. 1999). Ayrıca mümkünse valproik asitten kaçınılmalı ve düzenli olarak kan ilaç düzeyi takibi yapılmalıdır (Battino ve Tomson 2007). Planlı gebeliklerde gebelikten önce folik asit kullanımına başlanması epilepsili gebelerde önerilen bir diğer parametredir (Holmes 2002). Çünkü folat kullanımı normal gebeliklerde de nöral tüp defekti riskini azalttığı bilinmektedir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi bazı antiepileptikler ise özellikle folat düzeyini azaltmakta ve nöral tüp defekti riskini arttırmaktadır (Shorvon 2002). Hasta 2-3 yıl boyunca hiç nöbet geirmemişse ve juvenil myoklonik epilepsisi yoksa potansiyel teratojenik etkiden korunabilmek adına gebelik süresince tedavinin kesilmesi de göz önünde bulundurulabilir (Crawford 2005). Bazı hekimler teratojenik etki riskinin gebeliğin ilk trimestrinde nöbetlerin fetal hasar oluşturma riskinin ise daha ileri dönemlerde daha yüksek olduğundan yola çıkarak antiepileptik tedavinin 2. ve 3. trimesterlerde verilmesini önermektedirler (Shorvon 2002).

Antiepileptikler ayrıca yenidoğanda sedasyon, emme zayıflığı, kesilme sendromu gibi yan etkilere de neden olabilmektedir (Hirano ve ark. 2004).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Deney hayvanları**

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan 26.03.2012 tarihli ve 2012/16 sayılı izinle gerçekleştirildi.

Kullanılan hayvanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edildi.

Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 20 adet dişi sprague dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar ısı ve nem kontrollü ( $22^{\circ}\text{C}$  ve  $60 \pm 5\%$ ), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırıldı ve çeşme suyu ve standart yem ile serbest olarak beslendi.

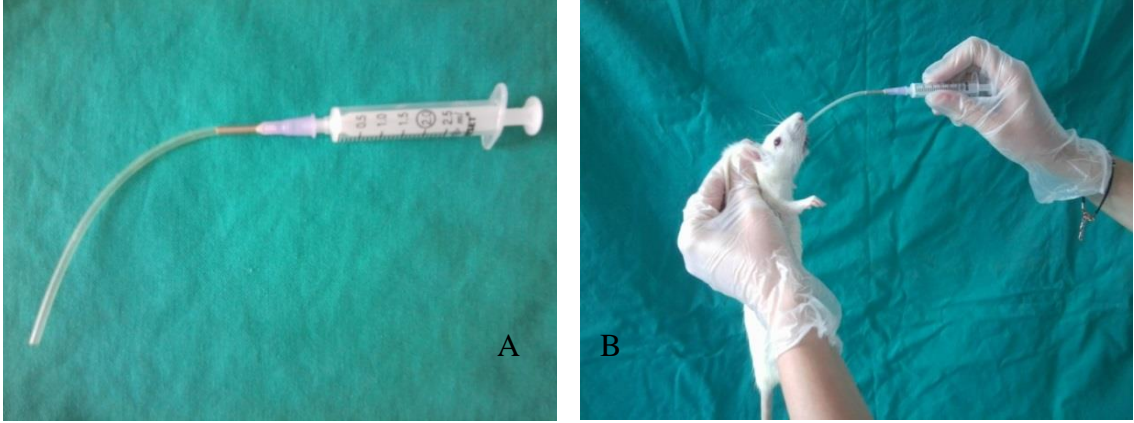
#### **3.2. Deneysel gruplar;**

- 1) Zonisamid 20 mg/kg intragastrik (n=5)
- 2) Zonisamid 40 mg/kg intragastrik (n=5)
- 3) Zonisamid 80 mg/kg intragastrik (n=5)
- 4) Kontrol grubu 1ml/kg serum fizyolojik intragastrik (n=5)

#### **3.3. Deneysel uygulamalar**

Çalışmanın başlangıcında her bir dişi sıçan bir erkek sıçanla aynı kafese konularak çiftleşmeleri ve gebe kalmaları sağlandı. Çiftleştirilen sıçanlar rastgele olarak her biri 5 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı. Bu gruplardan birisi kontrol grubu diğer 3 grup ilacın 3 farklı dozda uygulanacağı tedavi grubunu oluşturdu. Deneyler süresince tüm hayvanlar tekli kafeslerde barındırıldı. İlaç grubundaki sıçanlara gebeliğin 1 ile 18. günleri arası 20, 40 ve 80 mg/kg şeklinde 3 dozda zonisamid (Zentiva) her gün aynı saatte olmak üzere oral gavage ile intragastrik olarak uygulandı.

Zonisamid kapsül içersindeki etken madde serum fizyolojikte çözülerek hafif eter anestezisi altındaki hayvana polietilenden yapılmış orogastrik tüp vasıtasıyla uygulandı.



Şekil 3: İlaç Uygulaması A- Polietilen tüp B- Orogastrik gavage

Kontrol grubuna aynı şekilde ilaca eşit volümde serum fizyolojik uygulandı.

18. gebelik gününde günlük ilaç uygulaması sonlandırıldı ve doğuma kadar hayvanlar takip edildi. Doğumun gerçekleştiği gün postnatal 1. gün olarak tanımlandı. Doğumda gebelik süresinin uzunluğu, ölü ve canlı doğan yavru sayıları değerlendirildikten sonra yavrular numaralandırılıp tartıldı ve varsa gross malformasyonları belirlendi. Laktasyon süresi boyunca yavrular anne ile aynı kafeste barındırıldı ve refleks gelişimi ve nöromuskuler olgunlaşma açısından değerlendirildi. Ayrıca yavrular kulak kepçesinin belirmesi, kesici dişlerin çıkması, göz ve kulakların açılması gibi gelişimsel parametreler açısından da takip edildi ve fiziksel gelişimlerini takip için postnatal 2, 4, 7, 14 ve 28. günlerde ağırlık ölçümleri yapıldı.

**3.3.1. Righting refleksi testi:** Postnatal 2 ve 6. günler arasında uygulandı. Bu test motor fonksiyon ve koordinasyonu değerlendirmeye yöneliktir. Her bir hayvan düz bir zemine sırt üstü olacak şekilde bırakıldı ve dört bacağına üzerine dönme süresi kaydedildi. Hayvan 60 saniye içinde dönmezse deney sonlandırıldı ve o deneme için süre 60 sn olarak kaydedildi. Bir anneden doğan yavruların ortalaması o grubun değeri kabul edildi.





Şekil 4: Righting refleksi testi

**3.3.2. Negatif geotaksi testi:** Postnatal 3, 5, 7 ve 9. günlerde yapıldı. Bu test vestibuler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek için yapılan bir otomatik yönlenme hareketidir. Bu deneyde öncelikle her bir hayvan eğimli tel zemine bırakılıp bir deneme yapılarak ortama alışması sağlandı. Daha sonra hayvan 25 derecelik açıyla yerleştirilmiş olan tel zemine baş aşağı olacak şekilde yerleştirilip baş yukarı dönme süresi belirlendi. 180 sn içinde dönmeyen yavrular için deney sonlandırıldı ve o denemenin süresi 180 sn olarak kaydedildi. Bir anneden doğan yavruların ortalaması alınarak o grubun değeri olarak belirlendi.



Şekil 5: Negatif geotaksi testi

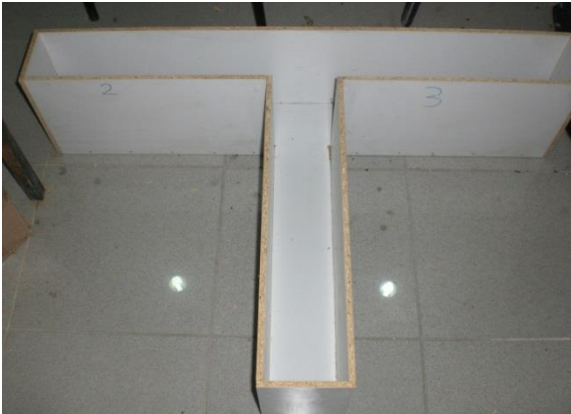
**3.3.4. Grip strength response:** Postnatal 3 ve 7. günler arası bakıldı. Bu test kas gücünü değerlendirmek için uygulandı. Hayvan yüzeyden yaklaşık 30 cm yükseklikte yatay bir çubuğa ön pençeleriyle tutturulup altına bol talaş serilerek tutunmayı başaranların yüzdesi belirlendi.



Şekil 6: Grip strength response testi

Postnatal 23. günde yavrular cinsiyetlerine göre ayrıldı ve her gruptan 2 erkek yavru seçilerek işaretlendi (östrus döngüsünün hayvanların performanslarını etkilememesi için süttten kesildikten sonraki tüm testler bu erkek yavrularda yapıldı)

**3.3.5. T-maze testi:** Postnatal 28. günde uygulandı. Bu test ile uzaysal hafıza değerlendirildi. Labirent 20 cm uzunluğunda iki kısa kol ve 40 cm uzunluğunda bir uzun koldan oluşmaktadır. Kollar 10 cm genişliğinde ve 25 cm yüksekliğindedir. Hayvan T şeklindeki labirentin kısa kollarından biri kapalı konumdayken labirente bırakılıp 10 dakika boyunca serbestçe dolaşmasına izin verildi. Daha sonra kendi kafesine konularak dinlendirildi. Bu denemeden 1 saat sonra kapalı olan kısa kol açılarak hayvan tekrar labirente bırakıldı ve 2 dakika boyunca hareketleri izlendi. Her bir kola giriş sayıları ve o kolda geçirdiği süre kaydedildi. Yeni açılan kola giriş sayısı ve bu kolda harcanan sürenin eski kola giriş sayısı ve süresine oranları belirlendi.



Şekil 7: T maze

**3.3.6. Holeboard testi:** Postnatal 29. günde yapıldı. Bu test araştırma davranışını değerlendirmeye yönelik olarak uygulanan bir testtir. Düzenek 40x40 cm boyutlarında ve 2 cm kalınlığında, üzerinde 3 cm çaplı 16 adet delik bulunan bir tahtadan oluşmaktadır. Hayvanlar sırayla delikli bir tahtanın ortasına bırakılarak 5 dakika boyunca izlendi ve deliklere başını sokma sayısı ve süresi belirlendi. Hayvanın her iki gözü de delikte kaybolduğunda başını sokmuş kabul edildi.



Şekil 8: Holeboard testi

**3.3.7. Y-maze testi:** Postnatal 30. günde uygulandı. Bu test uzaysal hafızayı değerlendirmeye yöneliktir. Düzenek 40 cm uzunluğunda, 13 cm yüksekliğinde ve 10 cm genişliğindeki 3 kolun birleşiminden oluşan ahşaptan yapılmış Y şeklinde bir labirentten oluşmaktadır. Kollar sırasıyla numaralandırıldı ve her hayvan labirentin bir numaralı kolunun sonuna bırakılarak 8 dakika boyunca serbest olarak gezinmesine izin verildi. Bu sürede hareketleri izlendi ve sırasıyla girip çıktığı kolların numaraları not edildi. Birbirini takip eden sırayla her üç kola girme sayıları belirlendi.



Şekil 9: Y maze

**3.3.8. Lokomotor aktivite:** Postnatal 31. günde bakıldı. Burada amaç hayvanın kas iskelet sistemini değerlendirmek ve hareket bozukluğu olup olmadığını belirlemektir. Lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya) altı ızgaralı 39x 28x 26 cm boyutlarında kapalı kutu şeklindedir ve zeminindeki hareket sensörleriyle hayvanın yatayda yaptığı her bir gezinme hareketini kaydetmektedir. Hayvan lokomotor aktivite cihazına koyularak 5 dakika boyunca yaptığı hareketlerin sayısı belirlendi.



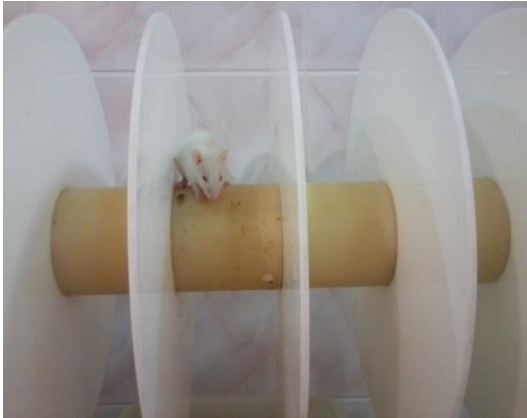
Şekil 10: Lokomotor aktivite cihazı

**3.3.9. Pasif sakınma testi:** Postnatal 32. ve 33. günlerde uygulandı. Bu test öğrenme ve hafızayı değerlendirmeye yöneliktir. Pasif sakınma cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya) giyotin bir kapıyla ayrılmış olan 25x15x15 cm boyutlarında iki bölmeden oluşmaktadır. Bölmelerden biri aydınlık diğeri karanlıktır. Öğrenme günü (32. Gün) hayvan aydınlık tarafa konuldu ve ortama alışması için verilen 30 saniyelik bekleme süresinden sonra aradaki giyotin kapı otomatik olarak açılarak hayvanın karanlık bölmeye geçişine izin verdi. Hayvan karanlık tarafa geçtikten sonra kapı kapandı ve hayvan hafif bir elektrik şokuna (0.5 mA, 3 s) maruz kaldı. Hayvanın aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçiş süresi T1 değeri olarak kaydedildi. Daha sonra hayvanlar kafeslerine yerleştirilerek kaldırıldı. Bu uygulamadan 24 saat sonra aynı işlem tekrarlanarak hayvanların karanlık bölmeye geçiş süresi T2 olarak kaydedildi. Maksimum bekleme süresi 300 sn olarak belirlendi ve bu süre boyunca geçmeyen hayvanlar için deney sonlandırılarak T2 değeri 300 sn olarak kabul edildi.



Şekil 11: Pasif sakinme cihazı

**3.3.10. Rotarod testi:** Postnatal 37. günde bakıldı. Hayvanlar öncelikle rotarod cihazı üzerinde tünemeye ve hareket etmeye alıştırıldı. 1 saat sonra dakikada 6 devir hızla dönen ve 10.5 cm çapındaki cihaza hayvan konularak 180 saniye boyunca takip edildi, her düştüğünde tekrar cihaza yerleştirildi. Bu süre boyunca toplam düşme sayısı ve silindirde toplam kalış süreleri kaydedildi.



Şekil 12: Rotarod testi

### 3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism (v6) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede iki yönlü veya tek yönlü varyans analizini takiben tukey kremer post hoc test uygulandı. Tablo ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler, ortalama  $\pm$  standart hata (SEM) olarak ifade edildi.  $p < 0.05$ 'in altında olan değişmeler anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

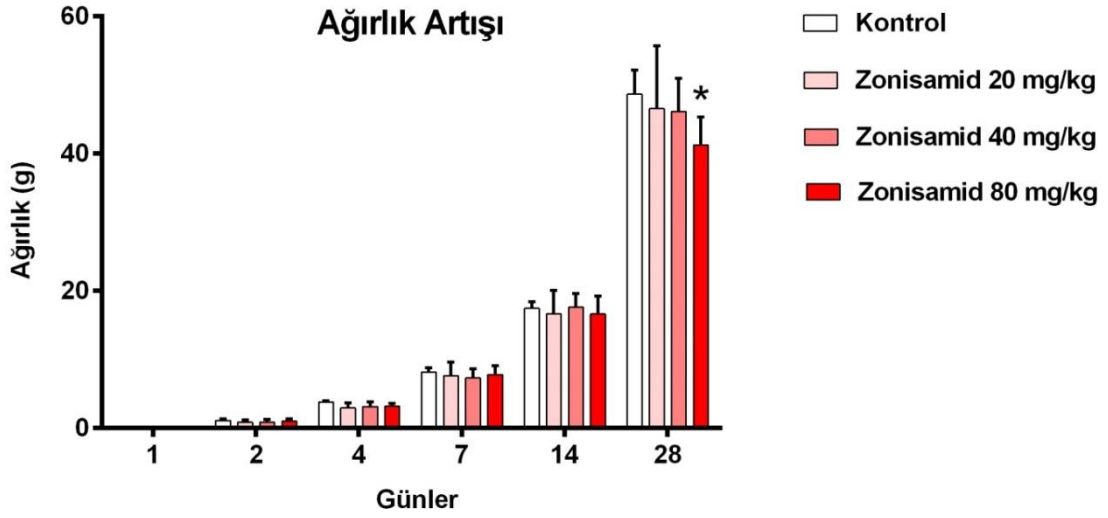
Çalışmada kullanılan gebe sıçanlardan 20 mg/kg grubundaki bir sıçan ilaç uygulanması sürecinde, 40 mg/kg grubundaki bir sıçan ise doğum yaptıktan bir hafta sonra kanamasının devam etmesi üzerine öldü. Sıçanların gebelik süreleri sırasıyla 20 mg/kg grubunda  $24\pm 0.54$ , 40 mg/kg grubunda  $24.5\pm 0.34$ , 80 mg/kg grubunda  $24\pm 0.54$  ve kontrol grubunda  $23.8\pm 0.16$  olarak tespit edildi. İlaç uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gebelik sürelerini etkilemediği görüldü. Canlı doğan yavru sayıları zonisamid 20,40 ve 80 mg/kg grubunda sırasıyla  $10.2\pm 1.46$ ,  $9.5\pm 0.71$  ve  $9\pm 0.83$  olarak belirlendi, kontrol grubuyla ( $7.83\pm 1.53$ ) karşılaştırıldığında yavru sayısı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Kontrol grubunda 1 (%2.12), zonisamid 20 mg/kg grubunda 2 (%3.92), zonisamid 40 mg/kg grubunda ise 1 (%1.75) ölü doğan yavru olduğu halde zonisamid 80 mg/kg grubunda ölü doğan olmadı. Fiziksel gelişim parametreleri açısından değerlendirildiğinde zonisamid maruziyetinin kulak kepçesinin belirmesi, kesici dişlerin çıkması, gözlerin açılması, tüylenmenin başlaması gibi fiziksel özelliklerin zamanlaması üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo III)

Tablo III: Zonisamidin prenatal maruziyet durumunda yavruların fiziksel gelişimlerine etkileri

	Zonisamid dozları mg/kg/gün			
	0	20	40	80
Kulak kepçesinin ayrılması	$3.16\pm 0.16$	$2.8\pm 0.2$	$3\pm 0.25$	$3.2\pm 0.2$
Kesici dişlerin çıkması	$10.5\pm 0.22$	$10.6\pm 0.24$	$10.33\pm 0.21$	$10.6\pm 0.24$
Tüylenmenin başlaması	$8.16\pm 0.40$	$7.8\pm 0.37$	$7.66\pm 0.33$	$8.2\pm 0.37$
Gözlerin açılması	$15.16\pm 0.16$	$15.2\pm 0.2$	$15.33\pm 0.21$	$14.8\pm 0.37$

Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir

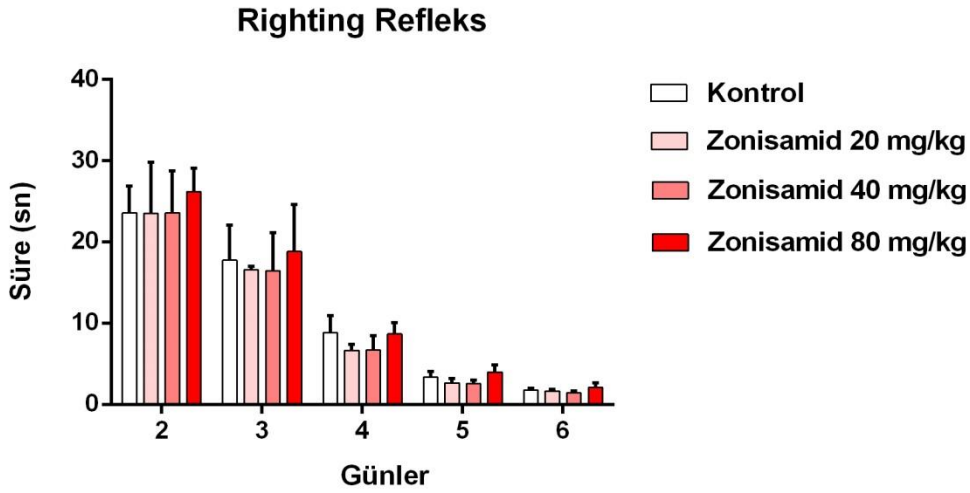
Ağırlık artışının takibinde 2, 4, 7 ve 14.günlerde tekrarlanan ölçümlerde de gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilemezken 28. günde zonisamid 80 mg/kg/gün grubunun ağırlık artış ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu (şekil 13)



Şekil 13: Prenatal zonisamid maruziyetinin ağırlık artış oranı üzerine etkileri

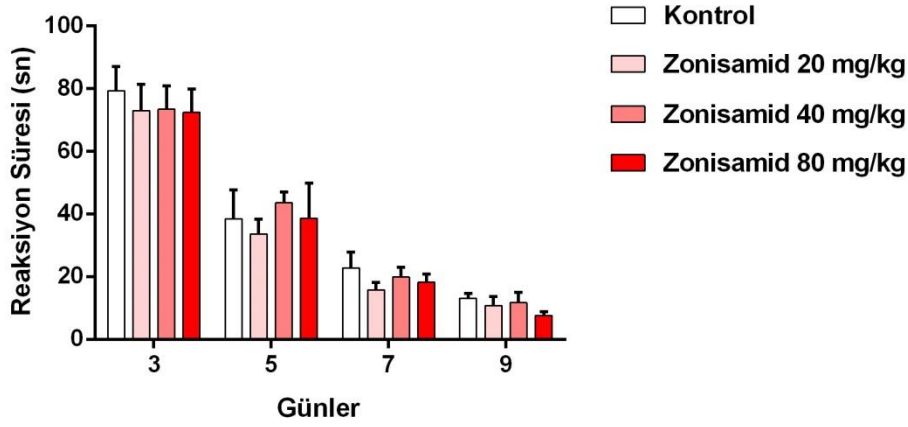
\* Kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı ( $p < 0.05$ )

Righting refleksi ve negatif geotaksi değerlendirilmesinde tüm gruplarda yüzüstü ve baş yukarı dönüş süreleri takip eden günlerde azalma gösterdi. Ancak süre 20,40 ve 80 mg/kg/gün zonisamid uygulanan gruplarda hiçbir günde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermedi (şekil 14 ve 15)



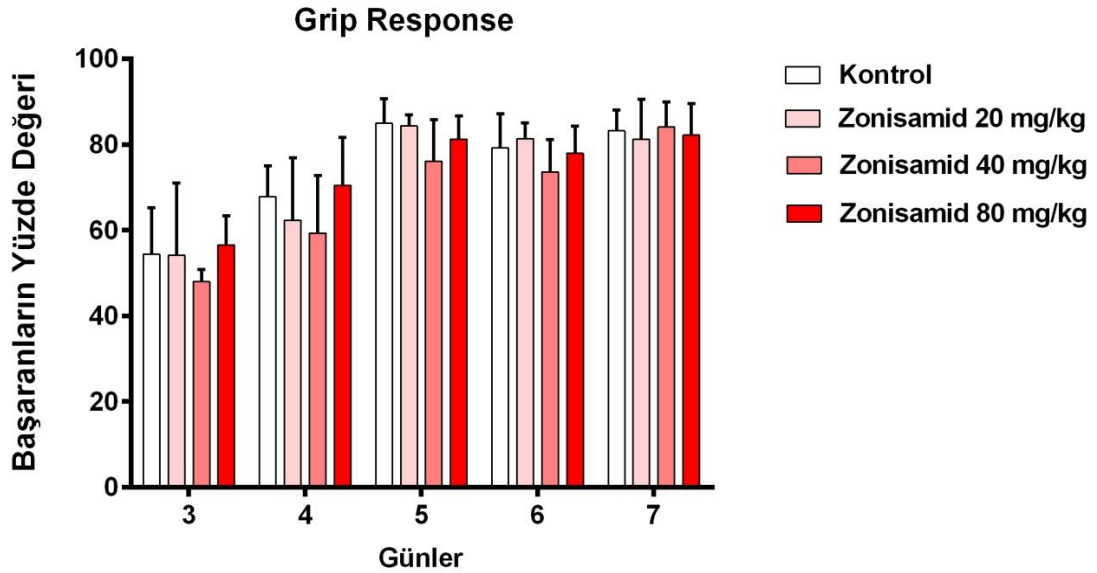
Şekil 14: Prenatal zonisamid maruziyetinin righting refleksi üzerine etkileri

### Negatif Geotaksi



Şekil 15: Prenatal zonisamid maruziyetinin negatif geotaksi üzerine etkileri

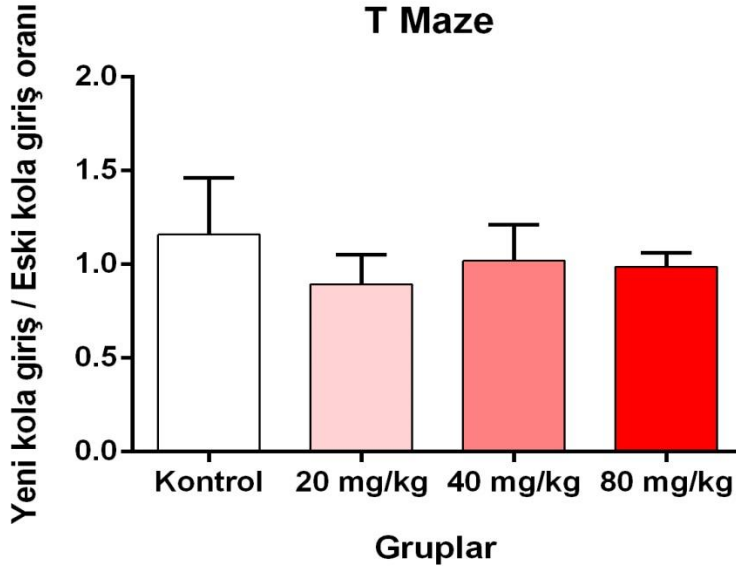
Grip response değerlendirmesine bakıldığında tutunmayı başaran yavruların sayısı her grupta takip eden günlerde artış gösterdi. Ancak hiçbir günde zonisamid 20,40 ya da 80 mg/kg/gün grubunda tutunmayı başaran yavruların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermedi (şekil 16)



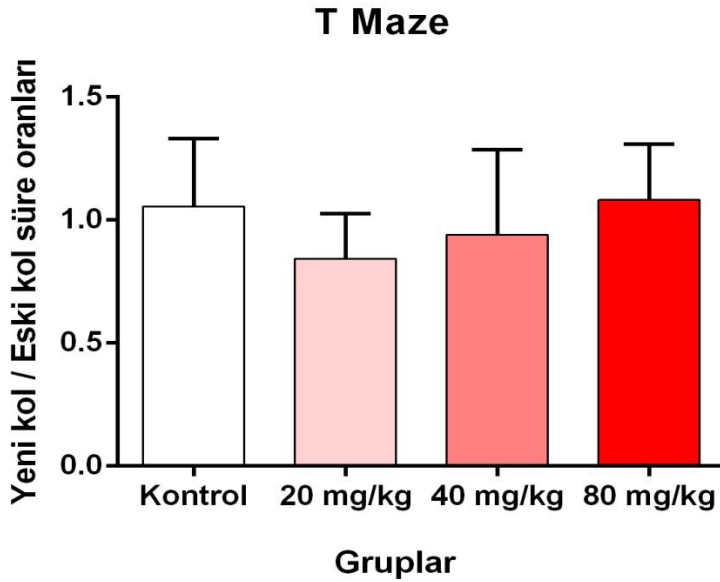
Şekil 16 Prenatal zonisamid maruziyetinin grip response üzerine etkileri



Öğrenme ve bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesine bakıldığında T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısı ve bu kolda geçirilen süre ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (şekil 17 ve 18)

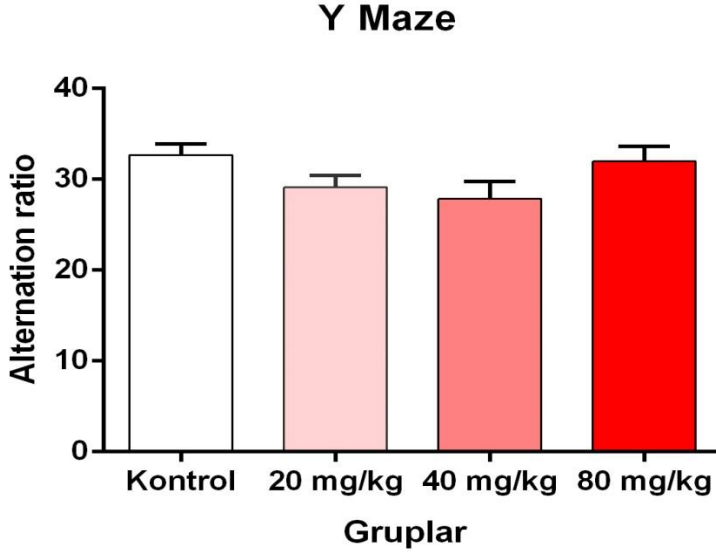


Şekil 17: Prenatal zonisamid maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısının eskiden açık olan kola giriş sayısına oranı üzerine etkileri

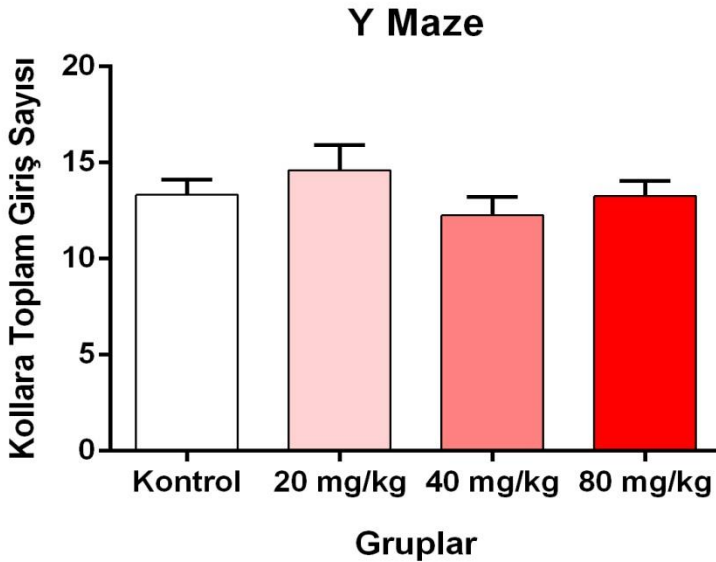


Şekil 18: Prenatal zonisamid maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kolda geçirilen sürenin eskiden açık olan kolda geçirilen süreye oranı üzerine etkileri

Y maze testinde de benzer şekilde hayvanların birbirini takip eder sırayla her üç kola girme oranları ve kollara toplam giriş sayıları değerlendirildiğinde kontrol grubu ile Zonisamid 20,40 ve 80 mg/kg grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (şekil 19 ve 20)

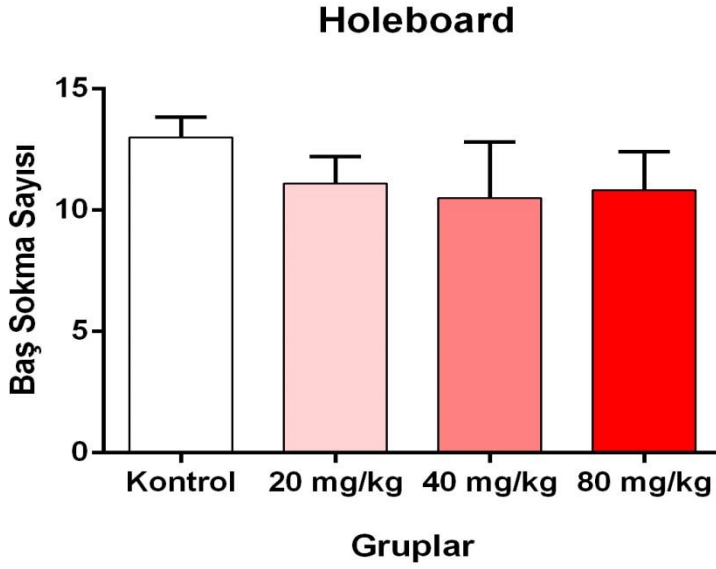


Şekil 19: Prenatal zonisamid maruziyetinin Y maze testinde birbirini takip eder sırayla her üç kola girme oranları üzerine etkisi

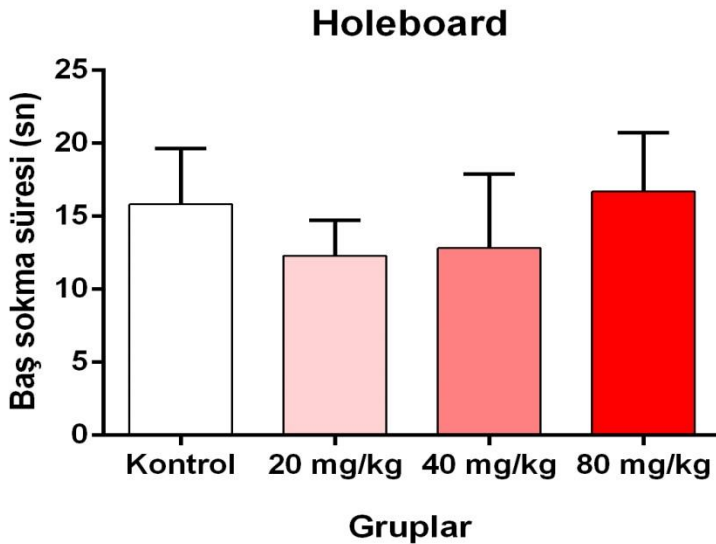


Şekil 20: Prenatal zonisamid maruziyetinin Y maze testinde kollara toplam giriş sayısı üzerine etkisi

Hayvanların araştırma davranışını değerlendiren holeboard testinde deliklere baş sokma sayısı ve başın delikte kaldığı toplam süre değerlendirmelerinin sonuçları tüm gruplarda benzerdi, ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 21 ve 22)

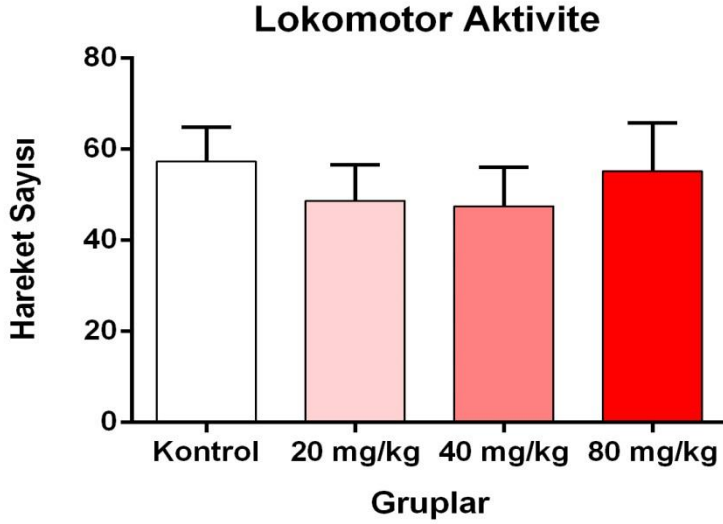


Şekil 21: Prenatal zonisamid maruziyetinin holeboard testinde hayvanların deliklere baş sokma sayısı üzerine etkileri



Şekil 22: Prenatal zonisamid maruziyetinin holeboard testinde hayvanların başları delikte geçirdikleri süre üzerine etkileri

Hayvanları lokomotor aktivite değerlendirmesinde 5 dakika içindeki toplam adım sayıları kontrol grubu ve zonisamid 20, 40 ve 80 mg/kg grupları arasında istatistiksel açıdan fark göstermedi (Şekil 23)



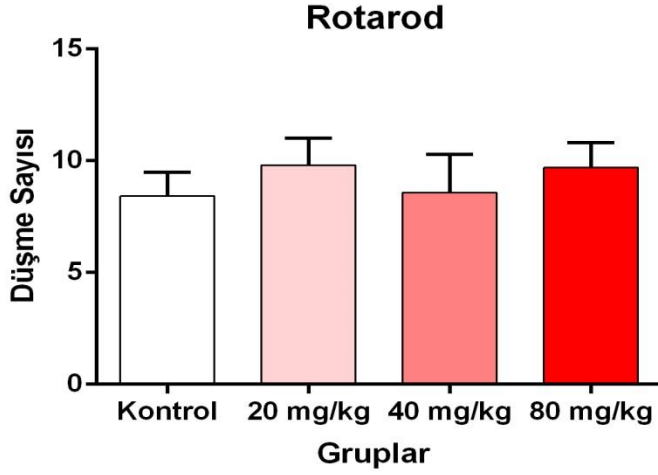
Şekil 23: Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların 5 dakikadaki hareket sayıları üzerine etkileri

Pasif sakınma testinde öğrenme uygulamasından sonra, ikinci gün hayvanların karanlık bölmeğe geçiş süreleri karşılaştırıldığında ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 24)

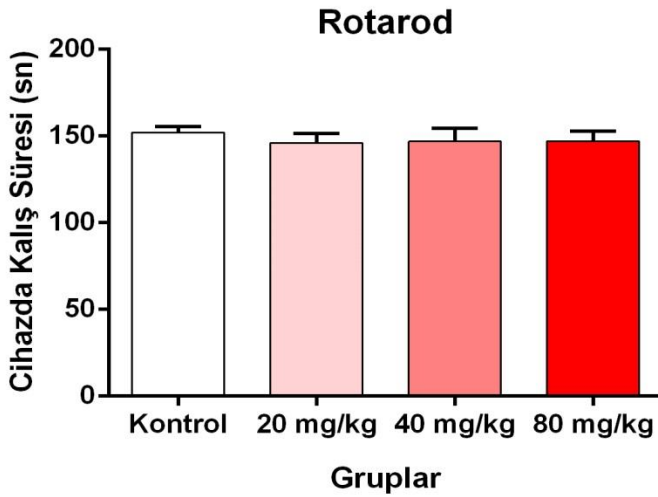


Şekil 24: Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların hareket karanlık bölmeğe geçiş süreleri üzerine olan etkisi

Rotarod testinde hayvanların cihazdan düşme sayıları ve cihaz üzerinde geçirdikleri toplam süre karşılaştırıldığında zonisamid 20,40 ve 80 mg/kg grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmedi (Şekil 25 ve 26)



Şekil 25: Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların rotarod testinde cihazdan düşme sayıları üzerine olan etkisi



Şekil 26 Prenatal zonisamid maruziyetinin hayvanların rotarod testinde cihazda toplam kalış süresi üzerine olan etkisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni jenerasyon bir antiepileptik ajan olan zonisamid'e anne karnında maruz kalan sıçan yavrularının fiziksel, motor ve kognitif gelişimleri araştırılmıştır.

Gebe kadınlar, var olan kronik hastalıkları nedeniyle sıklıkla gebelik sürecinde ilaç kullanmak zorunda kalabilmektedirler. Bu hastalıkların başında epilepsi gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre epilepsi dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanda görülmektedir ve bunların dörtte biri doğurganlık çağındaki kadınlardır (Pennell ve ark. 2012). Gebelikte nöbet geçiren kadınların çocuklarında düşük, mikrosefali, mental retardasyon ve nonfebril konvülsiyonların görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (Maheshwari ve ark. 2013). Gebenin geçireceği kontrolsüz nöbetlerin hem kendine hem fetüse olası zararları göz önüne alındığında epilepsili kadınlar, gebelikleri boyunca çoğu kez antiepileptik tedaviye devam etmek zorunda kalmaktadırlar. Aslında sadece gebeler değil doğurganlık çağındaki olup antiepileptik ilaç kullanan tüm kadınlar risk altındadır. Çünkü gebeliklerin yaklaşık üçte birinin plansız gerçekleştiği bilinmektedir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan kadınların bir kısmının kullanım esnasında farkında olmadan gebe kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle mikrozomal enzim indüksiyonu yapan antiepileptiklerin, oral kontraseptiflerin serum düzeylerini etkileyerek istenmeyen gebeliklere zemin hazırladığı bilinmektedir. Antiepileptik kullanırken gelişen plansız bir gebelikte fetüsün maruz olduğu riskler, ilacı kesip kesmeme gerekliliği, gebeliğin devamı gibi sorulara yanıt verebilmek için ilaçların gebelikteki risk yarar oranlarını tespit edebilmek önemlidir. İstemli veya istemsiz gerçekleşmiş olsun gebelikte antiepileptik ilaç kullanım prevalansı % 0.2-0.5 arasında bildirilmektedir (Veiby ve ark. 2013).

Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımının, artmış doğumsal defektler, çocukluk çağında kognitif ve gelişimsel bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Atkinson ve ark. 2007). Bazı yayınlar epileptik kadınların çocuklarında görülen teratojenik etkilerden epilepsinin kendisinin sorumlu olabileceğini öne sürmektedir. Ancak epilepsi hikayesi olan fakat gebelikte antiepileptik ilaç kullanmayan kadınların çocuklarında major malformasyon oranları genel popülasyon ile benzer bulunmuştur (Atkinson ve ark. 2007). Tersine epileptik olmayan ancak gebeliğinde nöropatik ağrı, migren, bipolar bozukluk gibi farklı nedenlerle antiepileptik ilaç kullanan kadınların çocukluklarında ise

erişkin dönemde sözel zeka katsayılarının (intelligence quotient-IQ) beklenenden düşük olduğu belirlenmiştir (Meador 2002). Bu nedenle epileptik kadınların çocuklarında görülen hasarların annenin hastalığıyla değil maruz kalınan ilaç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla antiepileptiklerin teratojenik etkileri önemli bir araştırma alanıdır.

Bu alanda yapılan araştırmalar daha çok eski jenerasyon antiepileptiklerle gerçekleştirilmiştir. Yeni ilaçların etkilerine yönelik bilgi açığı ise devam etmektedir. Zonisamid de yeterince araştırılmamış olan yeni jenerasyon bir antiepileptik ilaçtır. Çalışmamızda bu ilacın gebelikte kullanımı sonucu obstetrik parametreler ve yavruların fiziksel gelişim süreçlerinin ne yönde etkilendiğinin yanısıra bu yavrularda refleks gelişimleri, motor ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yaptığımız çalışmada ilacın obstetrik parametreler üzerindeki etkilerine bakıldığında zonisamid uygulanan sıçanların gebelik süreleri ile canlı ve ölü doğan yavru sayıları açısından kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Zonisamid'in obstetrik etkileriyle ilişkili yayınlanmış bilgiler çok sınırlı olup Japonya'da antiepileptik kullanan gebe kadınlarda yapılan bir araştırmada, 30 tanesi gebeliği boyunca 200 mg/kg zonisamidi de içeren antiepileptik tedaviye devam eden 36 gebede erken doğum ve düşük oranları kontrol grubu ile istatistiksel açıdan fark göstermemiş, gebelik süresi ve erkek ve kız yavru sayıları kontrol grubu ile eşit bulunmuştur (Endo ve ark. 2004). Diğer antiepileptiklerin bu alandaki etkileri de benzerdir. Yaygın kullanılan antiepileptiklerin bir kısmı ile ilgili hayvan deneylerine dayanan veriler bu ilaçların genel olarak gebelik süresini ve canlı doğan yavru sayılarını etkilemediğini işaret etmektedir. Antiepileptiklerden sadece primidon'un sıçanlarda fetal ölüm oranlarını arttırdığına yönelik veriler mevcuttur (Bailey ve Knight 2005) Bunun yanında fenobarbital, fenitoin, diazepam ve levatirasetam gibi eski ve yeni jenerasyon bazı antiepileptikler ile ilişkili hayvan deneyleri bizim deneyimize benzer sonuçlar vermiştir. Gebeliğin 12-20, 14-20 ve 18-20. günleri arası subkutan olarak 40 mg/kg/gün fenobarbital uygulanan sıçanların gebelik süreleri kontrol grubuyla benzer bulunmuş, yavrularda gros malformasyona rastlanmamıştır. Yavru sayısı ve yavruların doğumdaki ağırlıkları da kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Gupta ve Yaffe 1981). Başka bir çalışmada gebeliğin 7 ve 18. günleri arası oral gavaj yoluyla

200 mg/kg/gün dozunda fenitoin uygulanan sıçanların gebelik süreleri de kontrol grubuyla uyumlu bulunmuş, yavruların doğumdaki ağırlıkları, canlı doğan yavru sayıları ve dişi erkek yavru sayısı açısından da fark tespit edilmemiştir (Schilling ve ark. 1999). Diazepam ile sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada gebeliğin 14 ve 20. günleri arası 2 mg/kg/gün dozunda subkutan diazepam uygulanan sıçanların gebelik süreleri ve canlı doğan yavru sayılarında kontrol grubundan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Silva ve Palermo-neto 1999). Levatirasetam ile ilişkili bir çalışmada da yine gebeliğin 1 ve 18. günleri arası oral gavage ile 25, 50 ve 100 mg/kg/gün olarak üç farklı dozda uygulanan ilacın gebelik süresini ve canlı doğan yavru sayılarını etkilemediği belirlenmiştir (Özyürek ve ark. 2010).

Çalışmamızda ayrıca yavru sıçanların gelişim özellikleri ilaç ve kontrol gruplarında benzer sonuçlar vermiş, kesici dişlerin belirme zamanı, kulak kepçesi ayrılması, gözlerin açılması ya da tüylenmenin başlangıcı oral olarak 20, 40 ve 80 mg/kg/gün zonisamid uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Zonisamidin bu alandaki etkileriyle ilişkili olarak elde yeterli veri olmamakla birlikte diğer antiepileptiklerin etkilerine bakıldığında bizim elde ettiklerimize benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada gebeliğin 14 ve 20. günleri arası 2 mg/kg/gün dozunda subkutan diazepam uygulanan sıçanların yavrularında kulak ve göz açılması, kesici dişlerin çıkması ve tüylenme başlangıcının zamanlamasında kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık bulunmamıştır (Silva ve Palermo-neto 1999). Gebe sıçanlara gebeliğin 1-18. günleri arasında oral levatirasetam uygulandığında yine benzer şekilde kesici dişlerin belirmesi, kulak kepçesi ayrılması, gözlerin açılması ya da tüylenmenin başlangıcı gibi fiziksel gelişim özelliklerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir (Özyürek ve ark. 2010).

Yaptığımız çalışmada ek olarak zonisamide maruz kalan sıçan yavrularının doğumda ve takip eden 2, 4, 7, 14. günlerde ağırlıkları kontrol grubuna eşit bulunmuş olup sadece 28. günde 80 mg/kg/gün grubunda ağırlık artış oranlarında anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Ağırlık artışı düşük olan bu yavrular motor ve fiziksel gelişim yönünden ise herhangi bir gerilik göstermemiştir. Bu yavrularda motor gelişim ve koordinasyon yönünden kontrol grubundan herhangi bir farklılık tespit edilmemiş olması da



antiepileptik maruziyetinde düşük doğum ağırlığı ve malformasyonlar gibi fiziksel bozukluklar da görülse de, motor ve sosyal gelişim geriliğinin bu parametrelerle ilişkili olmadığı gösteren önceki yayınlarla uyumludur (Veiby ve ark. 2013). Zonisamid'in intrauterin maruziyet durumunda yavrularda ağırlık artışını ne yönde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Diğer antiepileptik ilaçların bazıları ile yapılan çalışmalarda ise gebeliğin 12-20, 14-20 ve 18-20. günleri arası subkutan olarak 40 mg/kg/gün fenobarbital uygulanan sıçanların yavrularının ağırlıkları süttten kesildikleri 21. güne kadar kontrol grubuyla farklılık göstermezken, 20-50. günler arası vücut ağırlığının kontrollerden anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (Gupta ve Yaffe 1981). Bu dönem postnatal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Dolayısıyla beslenme gibi çevresel faktörlerin önemi bu dönemde artmaktadır. Bu nedenle vücut ağırlığındaki bu düşüklükten anne karnında maruz kalınan ilacın etkisinden çok postnatal beslenme bozuklukları ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Bu doğrultuda çalışmamızda 80 mg/kg grubunun 28. günde ağırlık artış oranlarındaki düşüklükten de postnatal beslenme özelliklerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Benzer bir başka çalışmada sıçanlara gebeliklerinin 9-18. günleri arası gavage ile 0, 100 ve 200 mg/kg gün dozlarında sodyum difenilhihantoin uygulanmış ve 100 ve 200 mg ilaç uygulanan hayvanların yavrularında düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir. Ancak bizim elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde diğer gelişimsel parametreler açısından bir fark bulunamamıştır (Pizzi ve Jersey 1992). Gebeliğin 14 ve 20. günleri arası 2 mg/kg/gün dozunda subkutan diazepam uygulanan sıçanların yavrularının ise postnatal 10, 21, 30 ve 60. günlerde ölçülen ağırlıkları kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (Silva ve Palermo-neto 1999).

Antiepileptiklerin prenatal dönemde maruz kalındığında fiziksel gelişmeyi ne yönde etkilediğine yönelik insanlardan elde edilmiş verilere bakıldığında ise maruziyet yaşayan çocukların boy uzunluğu, baş çevresi ve gelişim skorları yönünden kontrollere oranla anlamlı ölçüde gerilik gösterdikleri tespit edilmiş olup bu geriliğin ilaç dozu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hirano ve ark. 2004). Bir çalışmada antiepileptiğe maruz kalan çocuklar fiziksel gelişimlerini takip etmek için 1, 2, 6 ve 12 aylıkken baş çevresi, uzunluk, ağırlık ve anterior fontanelin kapanması açısından değerlendirilmiştir. İlaç ve kontrol grubunun ilk aylarında ağırlıkları, boyları ve baş çevreleri eşitken ilerleyen aylarda ilaca maruz kalan çocuklarda tüm bu fiziksel parametrelerin geri

kaldığı, ön fontanel açıklığının ise ilaç gurubunda kontrollere göre anlamlı ölçüde geniş olduğu bildirilmiştir. (Arulmozhi ve ark. 2006). Burada gelişme geriliğinden hayvan deneylerinden elde edilen verilere benzer şekilde infant döneminde beslenme ya da bakım gibi çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Ön fontanel açıklığından ise bazı antiepileptiklerin kemik mineralizasyonunu bozmasının sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Zonisamid'in insanlarda boy uzunluğu ya da fontanel açıklığı gibi fiziksel etkileri tam olarak bilinmiyor da olsa büyüme evresinde uygulandığı sıçanlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma bildirilmektedir (Takahashi ve ark. 2003). Bizim çalışmamızda ilacın fiziksel gelişim üzerine herhangi bir olumsuz etkisi tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda zonisamidin uygulanan dozlarının yavruların refleks gelişim, kas gücü, koordinasyon ve motor fonksiyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik yaratmadığı tespit edilmiştir. Motor fonksiyon ve koordinasyonu değerlendirmeye yönelik righting refleks testi, vestibuler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek için yapılan negatif geotaksi testi, kas gücünü değerlendiren grip response testi, yine hayvanların motor fonksiyon ve koordinasyonları değerlendiren rotarod testi ve lokomotor aktivite değerlendirmelerinde zonisamid 20, 40, 80 mg/kg grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Zonisamidin bu alanlardaki etkilerine yönelik hayvan ya da insan çalışması saptamak mümkün olmamıştır. Diğer antiepileptikler ile bu alanda yapılan çalışmalardan bir tanesinde gebeliğin 14 ve 20. günleri arası 2 mg/kg/gün dozunda diazepam uygulanan sıçanların yavrularında postnatal 60. günde bakılan open field testinde lokomotor aktivitelerinde artış saptanmamıştır. (Silva ve Palermo-neto 1999). Bir başka çalışmada gebe sıçanlara içme suyuna eklenerek düşük (200 mg/kg/gün), orta (500 mg/kg/gün) ve yüksek dozlarda (825 mg/kg/gün) valproat uygulanmıştır. İlaç uygulanan sıçanların yavrularının postnatal 15. günde değerlendirilen negatif geotaksi testinde 90 derece dönme sürelerinin orta doz uygulananlarda kısaldığı, yüksek doz uygulananlarda ise kontrol grubuyla benzer olduğu gözlenmiştir (Frisch ve ark. 2009). Elde edilen sonuçlar valproatın nispeten düşük dozlarının trofik etkileri sonucu hayvanlarda davranışsal parametrelerde iyileşmeye yol açtığını düşündürmüştür. Bu deneyde negatif geotaksi değerlendirmesi hayvanların gözleri açıldıktan sonra yapılmıştır, ancak literatürde

önerilen negatif geotaksi ve grip strenght response gibi testlerin duyuşal uyarımlardan etkilemeden sadece gelişim özelliğini yansıtabilmesi için gözler açılmadan yapılmasıdır (Castro ve ark. 2007). Çalışmamızda bu nedenle refleks testleri tüm hayvan gruplarında gözlerin açılmış olduğu ortalama 15. günden önce gerçekleştirilmiştir.

Bahsi geçen çalışmaların bir kısmında ilaç uygulamasının içme suyunu eklenerek yapıldığı gözlenmektedir. Bu uygulanma yolundaki amaç hayvanların özellikle aktif olduğu gece döneminde yüksek kan düzeylerine erişebilmek olarak bildirilmiştir. Ancak böyle bir uygulama yolu ilacın günlük alınan miktarını belirleyebilmek için hayvanların günlük su tüketimlerini takip etmeyi ve ilacın kandaki seviyesini belirlemeyi zorunlu kılmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda ilaç uygulamalarının gebeliğin birkaç günlük dönemine sınırlandırılması ve tek doz uygulanması da eksik yönler gibi görünmektedir. Ancak dozların bu ilaçlarla ilişkili daha önceki prenatal çalışmalar ile uyumlu olduğu bildirilmektedir. Biz çalışmamızda 20, 40 ve 80 mg/kg/gün olarak üç farklı doz uygulamış bulunmaktayız. Teratojenite çalışmalarında önerilen yöntem de ilacın üç farklı dozda uygulanmasıdır. Bu dozların annede minimal toksik bulgulara yol açan en yüksek doz, anne ya da fetüste herhangi bir toksik bulgu yaratmayan en düşük doz ve ikisi arasında belirlenen bir üçüncü doz olacak şekilde seçilmesi gerektiği bildirilmektedir (Bailey ve Knight 2005). Zonisamid'in sıçanlar üzerindeki toksik dozları net olarak bilinmese de köpekler üzerinde yapılan toksisite çalışmalarında 30 mg/kg/ gün karaciğer üzerinde herhangi bir toksik etkiye ya da biyokimyasal değerlerde bozulmaya rastlanmazken, 75 mg/kg/gün doza çıkıldığında karaciğer hasarına yönelik bulgulara rastlanmıştır (Jain 2000). Çalışmamızda kullandığımız dozlar daha önce sıçanlarda farklı epilepsi modellerinde antikonvulsif etkinliği olduğu gösterilmiş dozların toksikolojik potansiyelleri de dikkate alınarak seçilmiştir (Hamada ve ark. 2001, Toyota ve ark. 2001).

Ayrıca hayvanlara ilacın uygulanma yolu, süresi ve kullanılan çözücü de ilacın absorpsiyon ve metabolizmasını etkilediğinden sonuçları etkilemektedir. Normal kullanımla uyumlu olduğu için hayvanlardaki teratojenite deneylerinde oral uygulamanın tercih edilmesi önerilmektedir (Bailey ve Knight 2005). Biz de çalışmamızda ilacı günlük olarak oral yoldan uygulamış bulunmaktayız. İlacın gebeliğin hangi döneminde kullanıldığı da teratojenik etkilerinin boyutunu belirleyen bir

faktördür. Gebeliğin ilk sekiz haftasında maruz kalınan teratojenler organlarda yapısal anomalilere yol açarken bu dönemden sonraki etkiler major bir anomali yaratmasa da büyüme gelişme, motor gelişim ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde etki göstermektedir. Beynin intrauterin ve erken postnatal gelişimi üzerine yapılan araştırmalar sonucu insanlarda gebeliğin ikinci yarısı ve yaşamın ilk yılı beynin hızlı büyüme evresi olarak adlandırılmıştır (Ornoy 2006). Bu dönemde hücre sayısı ve büyüklükleri artmakta, miyelinizasyon ve sinaps oluşumu gerçekleşmektedir. Bu hızlı gelişim evresi ayrıca beynin dış etkenlere en duyarlı olduğu dönemdir. Bu nedenle ilk trimesterde oluşan maruziyetler sonucu gelişen major anatomik anomalilerin aksine gelişimsel anomaliler gebeliğin herhangi bir döneminde maruziyet sonucu oluşabilmektedir. Çalışmamızda bunu dikkate alarak ilaç uygulanması ilk trimesterle sınırlandırılmamış ve gebeliğin teyit edildiği ilk günden başlanıp hızlı gelişim evresinin devam ettiği tüm süreç boyunca sürdürülmüştür.

Ayrıca anne karnında ilaca maruz kalmanın etkilerine yönelik bazı çalışmalarda deneylere dahil edilecek yavru sayısının her dişiden 8 yavru ile sınırlandırılması önerilse de bu uygulama yavruların seçiminde biasa yol açma olasılığı olduğundan ve yavru sayısının standartizasyonunun yavru ağırlıkları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildiğinden çoğu araştırmacı tarafından önerilmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda her anneden doğan tüm yavruları dahil ederek bias olasılığından kaçındık.

Antiepileptiklere prenatal maruziyetin yavrunun motor fonksiyonlarının gelişimi üzerine etkileri de değerlendirilmesi gereken bir başka boyuttur. Anne karnında antiepileptiğe maruz kalan sıçan yavrularında genel olarak motor fonksiyonlarda bozukluk gözlenmezken insanlardan elde edilen bazı veriler bunun tersini öne sürmektedir. Örneğin gebeliğinde valproat ve karbamazepine maruz kalan insanların çocukları incelendiğinde motor gelişimlerinin geri kaldığı tespit edilmiştir (Cohen ve ark. 2011). Yine insanlardan elde edilen verilerde de antenatal fenitoin maruziyeti yaşayan çocukların motor gelişimlerinin geri kaldığı da bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2008). Fenobarbital, fenitoin, primidon ve karbamazepin gibi bazı antiepileptiklerin baş çevresi küçüklüğüne yol açtıkları ve bunun da psikomotor gelişim bozukluğuyla sonuçlandığını bildiren yayımlar mevcuttur (Meador ve ark. 2007). Sonuçlar arasındaki

farklar muhtemelen çalışmaların farklı türlerde gerçekleştirilmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Teratojenite ile ilgili veriler değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli bir nokta vardır ki bu da türler arası farklılıkların sonuçları etkilemesinin kaçınılmaz olmasıdır. Deney hayvanlarından elde edilen verilerin ilaçların teratojenik potansiyellerini belirlemede rolleri büyüktür. Ancak türler arasında farmakokinetik özellikler ve gelişimsel sonuçların karşılaştırılabilmesi için mevcut verilerin yetersiz olması gibi sebeplerle hayvanlardan elde edilen verilerin direk olarak insanlara atfedilemeyeceğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Sonuçta hiçbir türde absorpsiyon, biyotransformasyon, eliminasyon gibi farmakokinetik parametreler insanla birebir uyuşmamaktadır. Aynı şekilde plasenta yapısı ve plasentadan geçiş özellikleri ve gebelik süreleri de türler arası farklılık gösterebilir. Yine hiçbir türün preterm gelişimleri ve metabolik paternleri insanla aynı değildir. Genetik farklılıktan kaynaklanan duyarlılık farkı da söz konusudur. Bu farklılıklara rağmen rodentler insandaki teratojenik potansiyelleri değerlendirmede en yaygın kullanılan türdür. Çünkü hayvan çalışmaları sonucu etkileyebilen çok çeşitli faktörleri kontrol etmeye olanak sağlayıp, altta yatan mekanizmaların araştırılmasına imkan vermektedir. Bu sayede insan çalışmalarını yönlendirecek bilgileri sağlamaktadır (Meador ve ark. 2007). Ayrıca FDA yayınladığı bir raporda insanda teratojen olan maddelerin test edilen beş hayvan türünün en az birinde pozitif sonuç verme oranının %97 olduğunu bildirmektedir. Kısacası her ne kadar genetik ve fizyolojik farklardan dolayı sıçanlarda teratojenik olduğu gösterilen bazı maddeler insanda böyle bir etki göstermezken, sıçanlarda etkisiz bulunan bazıları ise insanlarda anomali yaratabilse de hayvan deneyleri insanlara yönelik verileri elde etmede ilk basamak olup önemini korumaktadır (Berkan 1991).

İlaçların teratojenik etkileri türler arasının yanında bazen aynı tür içinde de farklılık gösterebilmektedir. Gebelikte antiepileptik kullanan kadınların %4'ünün malformasyonlu bebekler doğurduğu görülmektedir (Atkinson ve ark. 2007). Bu aynı zamanda bu gebelerin %96'sının sağlıklı bebekler doğurduğu anlamına gelmektedir. Neden ilaç kullanan bazı gebelerin fetüsleri etkilenirken diğerlerinin etkilenmediği tam olarak bilinmemektedir. Ancak bundan plasentanın koruyucu fonksiyonları ve fetüslerin duyarlılık farkının sorumlu olduğu düşünülmektedir (Atkinson ve ark. 2007). Fenitoine

maruz kalan çift yumurta ikizlerinde farklı sonuçlar elde edilmiş olması bu düşünceyi desteklemektedir (Meador 2002). Sonuç olarak aynı ilaca aynı dozda maruziyet her fetüste aynı sonuçları doğurmamaktadır.

Antiepileptik ilaçların motor gelişimleri bozma mekanizması tam olarak tespit edilememişse de bu çalışmaların bazılarında hayvanların beyininin belli bölgelerinde volüm azalması olduğu belirlenmiştir. Bu azalmanın davranışsal parametrelere yansıdığı düşünülmektedir. Zonisamidin beyinde yapısal bir değişiklik yaratıp yaratmadığı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızla ilgili planladığımız bir sonraki aşama anne karnında ilaca maruz kalan sıçanların beyinlerini volüm ve nöron sayısı açısından incelemektir.

Fiziksel gelişim ve motor fonksiyonlar üzerindeki etkiler her ne kadar önemliyse de antiepileptik ilaçların gebelikteki etkilerine yönelik yapılan çalışmaların çok büyük kısmı major konjenital anomali yaratıcı etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Epilepsili kadınların çocuklarında major malformasyon görülme oranlarının artmış olduğu ileri sürülmektedir. Genel popülasyonda konjenital malformasyon görülme oranı %2-3 iken epilepsili kadınların çocuklarında bu oran %4-6 olarak saptanmaktadır (Meador 2002). Anomali görülme oranlarındaki bu artıştan antiepileptik ilaç kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Bu ilaçların bir kısmının belirli konjenital hasarlar ve teratojenik sendromlar ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Palmieri ve Canger 2002).

Bizim yaptığımız çalışmada gebelikte 20, 40 ve 80 mg/kg/gün zonisamide maruz kalan sıçan yavrularında herhangi bir major konjenital anomali gözlenmemiştir.

Zonisamid'in yapısal teratojenik etkileriyle ilgili bildirilmiş çok az sayıda çalışma vardır. Her ne kadar ilacın ürün bilgisinde fareler, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda organogenez döneminde yüksek dozlarda kullanımının yapısal hasara yol açabileceğinin gösterildiği söylene de literatürde bu konuda yayınlanmış bir hayvan çalışmasına ulaşmak mümkün değildir (Jain 2000; Palmieri ve Canger 2002).

Zonisamid'in insanlarda kullanımıyla ilgili yayınlanan verilerde ise Kondo ve ark.larının Japonya'da 1996 yılında yaptığı bir araştırmada 5 yıllık bir süreçte gebeliğinde tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte zonisamid kullanan 26 kadında zonisamidi de içeren polifarmasi tedavisinde maruz kalan 2 yavruda malformasyon

gelişimi tespit edilmiş tek başına zonisamide maruz kalan 4 yavruda ise anomali gözlenmemiştir (%7.7). Malformasyon gösteren iki vakadan biri zonisamide ek olarak fenitoin kullanmakta olup yavruda anensefali gelişmiş, diğeri ise fenitoin ve valproik asit kullanmakta olup ventriküler septal defekt gelişmiştir. Her ikisi de çoklu ilaç tedavisi grubunda olduğundan zonisamidin rolüne ilişkin net bir çıkarım yapmak mümkün olmamıştır. Ancak monoterapi grubundaki fetüslerde anomali gelişmemiş olması diğer yavrularda görülen defektlerden kullanılmış olan diğer ilaçların sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Kondo ve ark. 1996).

Shunsuke Ohtahara ve ark. larının yaptığı başka bir çalışmada ise mono ya da politerapi şeklinde zonisamid kullanan 6 gebe kadın değerlendirilmiş olup monoterapi olarak kullanan 2 kadın ve politerapi olarak kullanan 3 kadın normal çocuklar doğurmuş, ancak fenitoinle birlikte politerapi alan bir gebenin yavrusunda anensefali tespit edilmiştir (Ohtahara ve Yamatogi 2007). Yine anomali gelişen yavrunun politerapi grubunda olması monoterapi grubunda ise herhangi bir bozukluk görülmemesi benzer çıkarımlara neden olmuştur.

Nobuko ve ark. larının yaptığı bir başka çalışmada gebeliğinde zonisamid kullanan bir annenin yavrusunda Moebius Sendromu tespit edilmiş olup bu sendrom teratojenite dışında genetik, iskemik, infektif pek çok faktöre de bağlı olabildiği ve zonisamidin teratojenik etkisiyle ilgili elde yeterli veri olmadığı için net bir neden saptamak mümkün olmamış ancak zonisamidin böyle bir etkisi olabileceği de dışlanamamıştır. (Kanemoto 2007).

Japonya'da yapılmış bir başka araştırmada günlük olarak 1400 mg valproat, 1.5 mg karbamazepin ve 200 mg zonisamid'den oluşan politerapi tedavisindeki bir kadının çocuğunda yarık damak ve dudak gelişimi olduğu bildirilmiştir. Burda da çoklu ilaç tedavisi söz konusu olduğu için zonisamid'in tek başına rolü değerlendirilememiştir (Endo ve ark. 2004).

Zonisamid ile insanlarda bildirilen verilerin pek çoğunda politerapi şeklinde ilaç maruziyeti söz konusudur. Bu nedenle ilacın net etkisine yönelik kesin bir sonuç bildirmek mümkün olamamaktadır. İnsanlardaki bazı çalışmaların intrauterin antiepileptik maruziyetinin motor ve mental geriliğe yol açma olasılığına yönelik

çelişkili sonuçlar vermesinden de metodolojik farklılıklar ve ilaçların kombine kullanımının etkili olabileceği düşünülmektedir (Bromley ve ark. 2011). Çalışmada var olan denek sayısının az olması da sonuçları etkilemektedir.

Özetle zonisamidin teratojenik etkileriyle ilgili ilk bildirimler tek başına kullanıldığında diğer antiepileptiklere göre daha teratojenik olmadığını göstermektedir ancak kısıtlı sayıda çalışma mevcut olduğundan daha ileri araştırmalar gerekmektedir (Sobieszek ve ark. 2003).

Antiepileptik ilaçlara prenatal maruziyetin konjenital anomalilere yol açma mekanizmalarıyla ilgili bilgiler sınırlıdır ve henüz net sebepler tespit edilememiştir. İlaçların teratojenik etkilerinde folat antagonizması, oksidatif stres, nöral krest hücresi bozuklukları, endokrin bozukluklar, uteroplasental kan akımının etkilenmesi, histon deasetilaz enzimi gibi spesifik reseptör ya da enzimlerin etkilenmesi, doku osmolaritesinin değişmesi ve fetal beslenmenin bozulması gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (Van Gelder ve ark. 2010). Antiepileptiklerin teratojenik etkilerine yönelik araştırmalar da bu alanlarda yapılmaktadır.

Yapısal teratojenik etkilerinden özellikle folat antagonizması, histon deasetilaz inhibisyonu gibi bazı moleküler etkileri sorumlu tutulmaktadır. Örneğin valproatın histon deasetilaz inhibisyonu, karbamazepinin histon deasetilaz inhibisyonu yanında antifolat etkinliğe sahip olması nöral tüp defektleri gibi teratojenik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Giavini ve Menegola 2012; Palmieri ve Canger 2002). Ancak aynı moleküler etkilere sahip olan başka antiepileptiklerde benzer malformasyonların görülmemesi konuyu çelişkili hale getirmektedir. Örneğin levitirasetam da histon deasetilazı inhibe etmekte ancak sıçanlarda yapısal hasara yol açmamaktadır, topiromat da aynı şekilde histon deasetilaz inhibisyonu yapsa da oluşturduğu hasar paterni diğer ilaçlarla uyuşmamaktadır (Giavini ve Menegola 2012; Özyurek ve ark. 2010).

Zonisamidin folik asit metabolizması ya da bazı spesifik enzim sistemleri üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak ilacın monoterapi şeklinde kullanımının herhangi bir hasarla ilişkisinin kurulamamış olması bu sistemler üzerine etkisinin diğer antiepileptik ilaçlardan farklı olabileceğini düşündürmektedir. Zonisamid antiepileptik etki mekanizmaları yönünden diğer bazı antiepileptiklerle benzerlik gösteriyor olsa da



kimyasal yapısı açısından diğer antiepileptiklerden tamamen farklıdır (Baulac 2006). Bu açıdan teratojenik mekanizmalar üzerine etkisinin farklı olması beklenebilmektedir.

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, epilepsili kadınların çocuklarında, yapısal anomali oranları yanında bilişsel ve davranışsal gelişim yönünden gerilik oranının da yüksek olduğu bildirilmektedir. Yavrularda görülen bilişsel bozuklukların nedeni antiepileptik ilaç kullanımı, gebelikte geçirilen nöbetler, nöbet tipi, kalıtım, maternal yaş ve parite, sosyoekonomik durum ve çocuğun bulunduğu çevresel ortam, folat ve diğer besin öğelerinin eksikliği gibi pek çok faktöre bağlanmaktadır (Thomas ve ark. 2008). Ancak hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilerin sonucunda tüm bu etkenler içinde en çok suçlanan parametre yine antiepileptik ilaç kullanımıdır (Meador 2002).

Ne yazık ki antiepileptik kullanan annelerin yavrularının uzun dönem fiziksel, davranışsal ve nörobilişsel gelişimleri major konjenital anomali yapıcı etkileri kadar yoğun araştırılmamıştır ve bu konudaki bilgiler sınırlıdır (Thomas ve ark. 2008). Bununla birlikte elde edilen verilere göre hayvan deneylerinde çeşitli antiepileptiklerin yapısal anomalilere yol açmayan düşük dozlarda ve insanlardaki terapötik kan düzeylerine yakın serum düzeylerinde bile davranışsal etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Cohen ve ark. 2011). Mevcut çalışmalarda antiepileptik ilaçlara intrauterin maruziyetin psikomotor fonksiyonlar, konuşma, IQ skorlarında bozukluklar ve davranışsal anomalilerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Veiby ve ark. 2013). Hatta bu maruziyet sonucu kognitif bozukluklar oluşmasının, major konjenital defekt oluşmasına göre daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (Bromley ve ark. 2011). Buradan yola çıkarak antiepileptiklerin teratojenik etkilerinin yapısal bozukluklar kadar bilişsel ve davranışsal bozukluklardan oluştuğu öne sürülebilir. Biz de çalışmamızın bir kısmında zonisamidin kognitif teratojenik etkilerine yoğunlaşmış bulunmaktayız.

Zonisamide intrauterin maruziyetin fetüsün ileriki yaşamındaki uzun dönem motor, davranışsal ve bilişsel etkileri ile ilgili bildirilmiş bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ilaca gebelik süresince maruz kalan sıçan yavrularının bilişsel gelişim süreçleri ve öğrenme bellek fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk tespit edilmemiştir. Uzaysal hafızayı değerlendiren T maze, Y maze testleri ve öğrenme bellek

fonksiyonlarını değerlendiren pasif sakinme deneylerinden elde edilen sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Diğer antiepileptiklerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendiren hayvan ve insan deneylerinde bazı antiepileptiklerin kognitif gelişimi bozarken karbamazepin ve topiromat gibi bazılarının ise nöroprotektif etkileri ile bilişsel bozukluklara karşı koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir (Thomas ve ark. 2008; Ikonomidou ve Turski 2010). Nöroprotektif etkilerden serbest oksijen radikallerini temizleyici etkileri sorumlu tutulmaktadır. Zonisamid'in de antioksidan ve nöroprotektif etkileri olduğunu bildiren yayınlar vardır (Minato ve ark. 1997). İlacın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin saptanmamasında bu özelliğinin rol oynadığı düşünülebilmektedir.

Bilindiği gibi antiepileptik ilaçlar etkilerini iyon kanalları, nörotransmitter ve ikinci haberci sistemlerini etkileyerek oluşturmaktadır. Aynı sistem ve moleküller beynin öğrenme, hafıza, emosyonel davranış gibi normal fizyolojik fonksiyonlarından da sorumlu olduğu için bu sistemlerin etkilenmesi bir takım kognitif bozukluklara sebep olabilmektedir (Kaindl ve ark. 2006). Santral sinir sisteminin gelişimi esnasında GABA ve glutamat nörotransmitter sistemlerinin hücre farklılaşması ve göçünde önemli rolleri vardır. Özellikle GABA<sub>A</sub> reseptör aktivitesini arttırarak etki gösteren antiepileptiklerin kognitif fonksiyonlar üzerinde daha çok olumsuz etki gösterdiği tespit edilmiştir (Henschel ve ark. 2008). NMDA reseptörlerinin blokajı ve GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin uyarılmasının sinaptogenezis esnasında apoptotik nörojenenerasyona yol açtığı, ancak voltaj kapılı iyon kanallarının blokajının apoptotik bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Olney ve ark. 2002).

Zonisamidin de GABA<sub>A</sub>erjik ve glutamaterjik yolaklar üzerinden de etkisi olduğu düşünülse de ana etki mekanizması sodyum ve T tipi kalsiyum kanal blokajıdır. Bir çalışmada NMDA reseptör agonisti uygulanmasıyla oluşan nöbetler sonucu hipokampüste gelişen nöronal hücre ölümünün zonisamid'i de içeren çeşitli voltaj kapılı sodyum kanal blokerleri uygulanmasıyla önlenebileceği gösterilmiştir. En etkili bulunan ilaçlar ise zonisamid ve valproik asit olup bu ilaçların sodyuma ek olarak T tipi kalsiyum kanallarını da bloke etmesi sorumlu görülmüştür (Das ve ark. 2010). Altta yatan mekanizmanın ise nöral hücre ölümüne yol açan serbest oksijen radikallerinin üretimini önlemeleridir. Başka çalışmalarda da zonisamid'in antioksidan etki gösterdiği

bildirilmiştir (Condello ve ark. 2013). İlacın parkinson hastalarında da motor fonksiyonları düzeltici bir etkisi tespit edilmiş olup bu etkiden dopamin sentezini arttırıcı etkisinin yanında T tipi kalsiyum kanal blokajı ve nöroprotektif ekileri sorumlu tutulmuştur (Murata 2010). Bu verilerden yola çıkarak ilacın nöroprotektif bir etkisi olduğu, dolayısıyla beyin gelişimini bozmadığından motor ya da kognitif bozukluklara yol açmadığı düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ

1- Çalışmamızın sonucunda gebelikte oral yolla uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg/gün dozlarında zonisamidin sıçan yavrularının uzun dönem motor ve kognitif gelişimleri üzerine herhangi bir negatif etkisine rastlanmamıştır.

2- Zonisamid etki mekanizmaları yönünden diğer bazı antiepileptiklerle benzerlik gösteriyor olsa da kimyasal yapısı açısından diğer antiepileptiklerden tamamen farklıdır (Baulac 2006). Ayrıca ilacın diğer pek çok antiepileptiğin aksine nöroprotektif etkileri olduğu öne sürülmektedir (Murata 2010). Etkice benzeştiği diğer ilaçların yarattığı bir takım yapısal ve bilişsel teratojenik bulguların zonisamid ile gözlenmemiş olmasından bu özellikleri sorumlu tutulabilir.

3- Zonisamid bu özelliğiyle epilepsili gebe kadınların tedavisinde uygun bir seçenek olarak kabul edilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

Andrade S.E, Raebel M.A, Morse A.N, Davis R.L, Chan K.A, Finkelstein J.A, Fortman K.K, McPhillips H, Roblin D, Smith D.H, Yood DSc M.U, Platt R, Gurwitz J.H, 2006. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 15: 546-554.

Arulmozhi T, Dhanaraj M, Rangaraj R, Vengatesan A, 2006. Physical growth and psychomotor development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Neurology India*. Vol 54, Issue 1, 42-46.

Atkinson D.E, Brice-Bennett S, D'Souza S.W, 2007. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome?. *Pediatr Res*. 62, 120-127.

Avagliano L, Garo C, Marconi A.M, 2012. Placental Amino Acids Transport in Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Pregnancy*. 2012:972562.

Bailey J, Knight A, Balcombe J, 2005. The future of teratology research is in vitro. *Biogenic Amines*, Vol. 19, No. 2, pp. 97-145.

Banerjee P.N, Filippi D, Hauser W.A, 2009. The descriptive epidemiology of epilepsy- A review. *Epilepsy Research*. 85, 31-45.

Battino D, Tomson T, 2007. Management of Epilepsy during Pregnancy. *Drugs*. 67 (18): 2727-2746.

Baulac M, 2006. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Research*. 68S, S3-S9.

Bazil C.W, Pedley T.A, 1998. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu. Rev. Med*. 49: 135-62.

Berkan D, 1991. İlaçların Transplental Geçişinde Biyolojik Mekanizmalar, Etkili Faktörler ve Teratojenik Olgular. *TKlin Tıp Bilimleri*, 11.

Borthen I, Gilhus N.H, 2012. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 24: 78-83.

Brodie M.J, 2006. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Research*. 68S, S11-S16.

- Brodie M.J, French J.A, 2000. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*. 356: 323-29.
- Brodie M.J, Kwan P, 2012. Newer drugs for focal epilepsy in adults. *BMJ*, 344:e345.
- Brodie M.J, 2010. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*. 19, 650-655.
- Brodtkorb E, Reimers A, 2008. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure*. 17, 160-165.
- Bromley R.L, Leeman B.A, Baker G.A, Meador K.J, 2011. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 22. 9-16.
- Cassina M, Salviati L, Di Gianantonio E, Clementi M, 2012. Genetic susceptibility to teratogens: State of the art. *Reproductive Toxicology*. 34, 186-191.
- Castro V.L.S.S, Destefani C.R, Diniz C, Poli P, 2007. Evaluation of neurodevelopmental effects on rats exposed prenatally to sulfentrazone. *NeuroToxicology*. 28, 1249-1259.
- Cohen M.J, Meador K.J, Browning N, Baker G.A, Clayton-Smith J, Kalayjian L.A, Kanner A, Liporace J.D, Pennell P.B, Privitera M, Loring D.W, 2011. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 3 Years. *Epilepsy Behav*. October; 22(2): 240-246.
- Collins T.F.X, 2006. History and Evolution of Reproductive and Developmental Toxicology Guidelines. *Current Pharmaceutical Design*. 12, 1449-1465.
- Condello S, Curro M, Ferlazzo N, Costa G, Visalli G, Caccamo D, Pisani L.R, Costa C, Calabresi P, Ientile R, Pisani F, 2013. Protective Effects of Zonisamide Against Rotenone-Induced Neurotoxicity. *Neurochem Res*. 38: 2631-2639.
- Crawford P, 2005. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia*. 46 (Suppl. 9):117-124.
- Das A, McDowell M, O'Dell C.M, Busch M.E, Smith J.A, Ray S.K, Banik N.L, 2010. Post-Treatment with Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Channel Blocker Attenuates Kainic Acid-

Induced Apoptosis in Rat Primary Hippocampal Neurons. *Neurochem Res.* 35: 2175-2183.

Das N, Dhanawat M, Shrivastava S.K, 2012. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discoveries & Therapeutics.* 6(4):178-193.

Deniz G, Saygi Ş, 2000. Selektif cox-2 inhibitörlerinin klinik önemi ve gastrointestinal toksisitesi olmayan yeni antienflamatuar ajanlar. *T Klin Tıp Bilimleri.* 20: 102-106.

Diav-Citrin O, 2011. Prenatal exposures associated with neurodevelopmental delay and disabilities. *Developmental disabilities research reviews.* 17: 71-84.

Dolk H, McElhatton P, 2002. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *Med Genet.* 39: 243–244.

Dubovický M, 2010. Neurobehavioral manifestations of developmental impairment of the brain. *Interdisc Toxicol.* Vol. 3(2): 59–67.

Endo S, Hagimoto H, Yamazava H, Kajihara S, Kubota S, Kamajo A, Nakajima K, Furusho R, Miyauchi H, Endo M, 2004. Statistics on deliveries of mothers with epilepsy At Yokohama City University Hospital. *Epilepsia,* 45 (suppl.8): 42-47.

Engel J. Jr, 2013. *Seizures and Epilepsy.* 2nd edition. Oxford University Press, New York.

Finnell R.H, Gelineau-vanWaes J, Eudy J.D, Rosenquist T.H, 2002. Molecular Basis of Environmentally Induced Birth defects. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 42: 181–208.

Finnell R.H, 1999. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol.* Volume 103, Number 2, Part 2, 337-342.

Friedman J.M, 2012. ABCDXXX: The Obscenity of Postmarketing Surveillance for Teratogenic Effects. *Birth Defects Research. Part A,* 94: 670-676.

Frisch C, Hüsch K, Angenstein F, Kudin A, Kunz W, Elger C.E, Helmstaedter C, 2009. Dose-dependent memory effects and cerebral volume changes after in utero exposure to valproate in the rat. *Epilepsia.* 50(6): 1432-1441.

- Giavini E, Menegola E, 2012. Biomarkers of teratogenesis: Suggestions from animal studies. *Reproductive Toxicology*. 34, 180-185.
- Gregg N.M, 1991. Congenital cataract following german measles in the mother.1941. *Epidemiol Infect*. Aug;107(1): iii-xiv; discussion xiii-xiv.
- Gupta C, Yaffe S.J, 1981. Reproductive Dysfunction in Female Offspring after Prenatal Exposure to Phenobarbital: Critical Period of Action. *Pediatr. Res*. 15: 1488-1491.
- Hale F, 1933. Pigs born without eye balls. *The Journal of Heredity*. 105-106.
- Hamada K, Song H, Ishida S, Yagi K, Seino M, 2001. Contrasting effects of zonisamide and asetozolamide on amygdaloid kindling in rats. *Epilepsia*. 42(11): 1379-1386.
- Hansen J.M, Harris C, 2013. Redox control of teratogenesis. *Reproductive Toxicology* 35, 165-179.
- Harden C.L, 2007. Pregnancy and Epilepsy. *Semin Neurol*, 27: 453-459.
- Henschel O, Gipson K.E, Bordey A, 2008. GABA<sub>A</sub> Receptors, Anesthetics and Anticonvulsants in Brain Development. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 7(2): 211-224.
- Hermann B, Meador K.J, Gaillard W.D, Cramer J.A, 2010. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior*. 17, 1-5.
- Hill D.S, Wlodarczyk B.J, Palacios A.M, Finnell R.H, 2010. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. June, 10(6): 943-959.
- Hirano T, Fujioka K, Okado M, Iwasa H, Kaneko S, 2004. Physical and psychomotor development in the offspring born to mother with epilepsy. *Epilepsia*. 45 (suppl.8), 53-57.
- Holder Jr J.L, Wilfong A.A, 2011. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother*. 12(16): 2573-2581.
- Holmes L.B, 2002. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet*. 39: 245-247.



- Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Remi J, Wilcock A, 2011. Anti-epileptic Drugs. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 42 No. 5, 788-804.
- Ikonomidou C, Turski L, 2010. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research*. 88, 11-22.
- Iqbal M, Audette M.C, Petropoulos S, Gibb W, Matthews S.G, 2012. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*. 33, 137-142.
- İskit A.B, 2007. İlaç. *Sted. cilt 16, sayı 1*, 15-17.
- Jain K.K, 2000. An assessment of zonisamide as antiepileptic drug. *Exp. Opin. Pharmacother*. 1(6): 1245-1260.
- Kaindl A.M, Asimiadou S, Manthey D, Hagen M, Turski L, Ikonomidou C, 2006. Antiepileptic drugs and the developing brain. *Cell. Mol. Life Sci*. 63, 399-413.
- Kalviainen R, Tomson T, 2006. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 67(Suppl 4): S59–S63.
- Kanemoto N, Kanemoto K, Kamoda T, Hasegawa M, Arinami T, 2007. A case of Moebius syndrome presenting with congenital bilateral vocal cord paralysis. *Eur J Pediatr*. 166: 831-833.
- Karis J.P, 2008. Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 29: 1222–24.
- Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M, 2002. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain & Development*. 24, 95-97.
- Kayaalp S.O. 2012, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Onüçüncü baskı, Pelikan Yayıncılık.
- Komuro H, Rakic P, 1993. Modulation of Neuronal Migration by NMDA Receptors. *Science*. Vol. 260, No. 5104, 95-97.
- Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I, 1996. Preliminary Report on Teratogenic Effects of Zonisamide in the Offspring of Treated Women with Epilepsy. *Epilepsia*. 37(12): 1242-1244.

- Lancaster P.A.L, 2011. Causes of birth defects: Lessons from history. *Congenital Anomalies*. 51, 2-5.
- LaRoche S.M, Helmers S.M, 2004. The New Antiepileptic Drugs. *Jama*. 291: 605-614.
- Layton W.M, Hallesy D.W, 1965. Deformity of Forelimb in Rats: Association with High Doses of Acetazolamide. *Science, New Series*. Vol. 149, No. 3681, pp. 306-30.
- Leppik I.E, Gram L, Deaton R, Sommerville K.W, 1999. Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Research*. 33, 235-246.
- Lietman P.S, Zackai E.H, Mellmana W.J, Neiderera B, Hanson J.W, 1975. The fetal trimethadione syndrome. *The Journal of Pediatrics*. Volume 87, Issue 2, Pages 280–284
- Lima D.C, Vale T.G, Arganãraz G.A, Varella P.P.V, Frussa-Filho R, Cavalheiro E.A, Naffah-Mazzacoratti M.G, Amado D, 2010. Behavioral evaluation of adult rats exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 18, 45-49.
- Lindhout D, 2013. Antiepileptic drugs during pregnancy and cognitive outcomes. *Lancet*. vol 12, 219-220.
- Long R.F, Marks J, 1969. The Transfer of Drugs Across the Placenta. *Proc. roy. Soc. Med*. Volume 62, 318-321.
- Maheshwari A, Hernandez-Diaz S, Athale S, 2013. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 80; 689-690.
- McAuley J.W, Anderson G.D, 2002. Treatment of Epilepsy in Women of Reproductive Age. *Clin Pharmacokinet*. 41 (8): 559-579.
- Meador K, Reynolds M.W, Crean S, Fahrbach K, Probst C, 2008. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Research*. 81, 1-13.
- Meador K.J, Baker G, Cohen M.J, Gaily E, Westerveld M, 2007. Cognitive/behavioral teratogenetic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. November; 11(3): 292-302.

- Meador K.J, Baker G.A, Browning N, Cohen M.J, Clayton-Smith J, Kalayjian L.A, Kanner A, Liporace J.D, Pennell P.B, Privitera M, Loring D.W, 2011. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 134; 396-404.
- Meador K.J, 2002. Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 4: 373-378.
- Menegola E, Di Renzo F, Broccia M.L, Giavini E, 2006. Inhibition of Histone Deacetylase as a New Mechanism of Teratogenesis. *Birth Defects Research (Part C)*, 78: 345-353.
- Minato H, Kikuta J, Fujitani B, Masuda Y, 1997. Protective Effect of Zonisamide, an Antiepileptic Drug, Against Transient Focal Cerebral Ischemia with Middle Cerebral Artery Occlusion-Reperfusion in Rats. *Epilepsia*. 38(9): 975-980.
- Montouris G, 2003. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy & Behavior*. 4, 310-317.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JC, 2000. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. Jul; 37(7): 489-97.
- Motamedi G.K, Meador K.J, 2006. Antiepileptic Drugs and Neurodevelopment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 6: 341–346.
- Murata M, 2010. Discovery of an antiparkinsonian drug: zonisamide. *Rinsho Shinkeigaku*. Nov;50(11): 780-2.
- Myllynen P, Pienimäki P, Vahakangas K, 2005. Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 207, S489-S494.
- Myren M, Mose T, Mathiesen L, Knudsen L.E, 2007. The human placenta - An alternative for studying foetal exposure. *Toxicology in Vitro*. 21, 1332-1340.

- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Wood A, 2012. Neurobehavioral Consequences of Prenatal Antiepileptic Drug Exposure. *Developmental Neuropsychology*. 37:1; 1-29.
- Ngugi A.K, Kariuki S.M, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander J.W, Newton C.R, 2011. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 77: 1005–1012.
- Novaes G.F, Amado D, Scorza F.A, Cysneiros R.M, 2012. Social behavior impairment in offspring exposed to maternal seizures in utero. *J Neural Transm*. Jun; 119(6): 639-44
- Nulman I, Laslo D, Koren G, 1999. Treatment of Epilepsy in Pregnancy. *Drugs*. 57 (4): 535-544.
- Oğul E. 2002, Klinik Nöroloji. Birinci baskı, Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri, Bursa.
- Ohtahara S, Yamatogi Y, 2007. Erratum to “Safety of zonisamide therapy: Prospective follow-up survey ”. *Seizure*. 16, 87-93.
- Oles K.S, Bell W.L, 2008. Zonisamide Concentrations During Pregnancy. *Ann Pharmacother*. 42: 1139-41.
- Olney J.W, Wozniak D.F, Jevtovic- Todorovic V, Farber N.B, Bittigau P, Ikonomidou C, 2002. Drug-induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Brain Pathol*; 12: 488-498.
- Ornoy A, 2006. Neuroteratogens in man: An overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 22, 214-226.
- Özyürek H, Bozkurt A, Bilge S, Çiftçioğlu E, İlkaya F, Baş D.B, 2010. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain & Development* 32, 396-403.
- Palmieri C, Canger R, 2002. Teratogenic Potential of the Newer Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*, 16 (11): 755-764.

- Pennell P.B, Klein A.M, Browning N, Baker G.A, Clayton-Smith J, Kalayjian L.A, Liporace J.D, Privitera M, Crawford T, Loring D.W, Meador K.J, 2012. Differential Effects of Antiepileptic Drugs on Neonatal Outcomes. *Epilepsy Behav.* August; 24(4): 449-456.
- Pitkänen A, Lukasiuk K, 2009. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 14, 16-25.
- Pizzi W.J, Jersey R.M, 1992. Effects of prenatal diphenylhydantoin treatment on reproductive outcome, development, and behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology.* Volume 14, Issue 2, Pages 111–117.
- Reddy D.S, 2013. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* Volume 7, article 115.
- Reimers A, Brodtkorb E, 2012. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev. Neurother.* 12(6), 707-717.
- Rugg-Gunn F.J, Sander J.W, 2012. Management of chronic epilepsy. *BMJ.* 345:e4576.
- Schilling M.A, Inman S.L, Morford L.L, Moram M.S, Vorhees C.V, 1999. Prenatal Phenytoin Exposure and Spatial Navigation in Offspring: Effects on Reference and Working Memory and on Discrimination Learning. *Neurotoxicology and Teratology.* Vol. 21, No. 5, pp. 567-578.
- Shorvon S, 2002. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet,* 39: 248–250.
- Silva F.R, Palermo-Neto J, 1999. Developmental, neuro and immunotoxic effects of perinatal diazepam treatment in rats. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 21(2), 247-265.
- Sirven J.I, Noe K, Hoerth M, Drazkowski J, 2012. Antiepileptic Drugs 2012: Recent Advances and Trends. *Mayo Clin Proc.* 87(9), 879-889.
- Sobieszek G, Borowicz K.K, Kimber- Trojnar Z, Malek R, Piskorska B, Czuczwar S.J, 2003. Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol. J. Pharmacol.* 55, 683-689.

Söldner E, Rohr I, Kremser C, Hutzler P, Debbage P.L, 2009. Imaging of placental transport mechanisms: A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 144S, S114-S120.

Syme M.R, Paxton J.W, Keelan J.A, 2004. Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta. *Clin Pharmacokinet*. 43 (8): 487-514.

Szupera Z, 2011. New antiepileptic drugs, and therapeutic considerations. *Ideggyogy Sz*. 30; 64(9-10): 329-32.

Takahashi A, Onodera K, Kamei J, Sakurada S, Shinoda H, Miyazaki S, Saito T, Mayanagi H, 2003. Effects of Chronic Administration of Zonisamide, an Antiepileptic Drug, on Bone Mineral Density and Their Prevention With Alfacalcidol in Growing Rats. *J Pharmacol Sci*. 91, 313-318.

Thomas S.H.L, Yates L.M, 2012. Prescribing without evidence-pregnancy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 74:4, 691-697.

Thomas S.V, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair M.K.C, George B, Sarma P.S, 2008. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & Behavior*. 13, 229-236.

Toyota T, Kitamura Y, Araki H, Sadakane N, Futagami K, Furuno K, Gomita Y, 2001. Influence of oral adsorbent AST-120 on anticonvulsive effect of zonisamide in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 70, 375-379.

Vajda J.E.V, Hitchcock A.A, Graham J, O'Brien T.J, Lander C.M, Eadie M.J, 2010. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*. 51(5): 805-810.

Van der Aa E.M, Peereboom-Stegeman J.H.J.C, Noordhoek J, Gribnau F.W.J, Russel F.G.M, 1998. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*. 20(4): 139-148.

Van Gelder M.M.H.J, Van Rooij I.A.L.M, Miller R.K, Zielhuis G.A, De Jong-van den Berg L.T.W, Roeleveld N, 2010. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Human Reproduction Update. Vol.16, No.4 pp. 378-394.

Vanlı Yavuz E.N, Baykan B, 2010. Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Klinik gelişim.

Veiby G, Daltveit A.K, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen A.S, Vollset S.E, Engelsen B.A, Gilhus N.E, 2013. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*. 54(8): 1462-1472.

Vural N, 2005. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

Wilffert B, Altena J, Tijink L, MHJ van Gelder M, de Jong-van den Berg L.T.V, 2011. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics*. 12(4), 547-558.

Wyllie E. 2011, Treatment of Epilepsy, Principles and Practice. 5th edition, Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia.

Yaltkaya K. 2000, Nöroloji Ders Kitabı. Dördüncü baskı, Palme yayıncılık, Ankara.

Yerby M.S, Kaplan P, Tran T, 2004. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 71, Supplement 2.

Young A.M, Allen C.E, Audus K.L, 2003. Efflux transporters of the human placenta. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 55, 125-132.

Zaccara G, Tramacere L, Cincotta M, 2011. Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Drug. Saf.* 10(4): 623-631.