



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**EPİLEPTİK HASTALARDA VALPROİK ASİT VE**  
**KARBAMAZEPİN'İN HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL**  
**PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Dr. Ercan KAYIŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2014**



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**EPİLEPTİK HASTALARDA VALPROİK ASİT VE**  
**KARBAMAZEPİN'İN HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL**  
**PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Dr. Ercan KAYIŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Erhan Karaaslan**

**TOKAT**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasınca ilgilerini ve deneyimlerini paylaşarak her türlü desteği sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Tez Danışmanım Yrd. Doç. Dr. Erhan Karaaslan'a, ihtisasım süresince ve çalışmalarım esnasında motive edici önerilerde bulunan yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Resul Yılmaz'a, Beraber çalışma şansı bulduğum değerli bilgilerinden büyük ölçüde yararlandığım Neonatoloji Öğretim Üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Deniz Anuk İnce ve Yrd. Doç. Dr. Şahin Takçı' ya, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı nda yeni uzman hekim ünvanını alan değerli dostum Dr. Mehmet Can Nacar'a ve anabilim dalımızın diğer tüm çalışanlarına,

Son olarak bana her türlü desteği sağlayan aileme teşekkür ederim

Dr. Ercan KAYIŞ

## ÖZET

Beyindeki bir grup nöronun kontrolsüz, istemsiz, düzensiz, aşırı, anormal, hipersenkron şekilde elektrik boşalımı konvülsiyon veya nöbet olarak isimlendirilmektedir. Konvülsiyonlar bazen bir kez olup daha sonra hiç görülmezken, bazı durumlarda tekrarlayıcı olabilir. Konvülsiyonların devamlı ve tekrarlayıcı bir karakter kazanması “Epilepsi” olarak adlandırılır. Epilepsi tedavisinin temel hedefi tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır (42). Epilepsi uzun vadeli tedavi gerektiren bir sağlık sorunu olup bu bağlamda hastalara ilk uygulanan tedavi yöntemi medikal ilaç tedavisidir (Antiepileptik tedavi). İlaç tedavisinin amacı vücuda zarar vermeden nöbet gelişiminin engellenmesidir. Günümüzde 20'nin üzerinde antiepileptik ilaç kullanılmaktadır. Birinci nesil ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) gibi ilaçlar yer almakta iken yeni ilaçlar arasında ise lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levitirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda toplumda antiepileptik tedavide başlangıçta en çok tercih edilen birinci kuşak antiepileptikler olan VPA ve CBZ nin hemotolojik parametreler ile biyokimyasal parametreler üzerine yan etkilerinin olup olmadığı, istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere neden olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır. Araştırmamıza 59 kız, 48 erkek epilepsi tanısı almış olan hasta dahil edildi. Hastaların 85 si VPA, 22 si CBZ kullanmakta idi. VPA kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hematokrit (hct), platelet (plt), aspartat transaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. VPA kullanan kız hastalarda tedavi öncesi ve sonrası AST değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Erkek hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası GGT değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Çocuk hastalara antiepileptik tedavi başlandıktan sonra gelişebilecek yan etkilere karşı uyanık olunmalı, hatta düzenli aralıklarla böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram takipleri yapılmalıdır, bu takipler gelişebilecek yan etkileri önceden tespit edebilmek adına büyük önem arz edebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik ilaç ,epilepsi , çocuk

## ABSTRACT

Uncontrolled, irregular, involuntary, excessive, abnormal electrical discharge in some groups of neurons in the brain, are called convulsion or seizures. Convulsions sometimes can be once and then never seen, in some cases can be recurrent. Continuous and repetitive character of convulsions is called "Epilepsy". The main objective of the treatment of epilepsy is inhibiting the development of seizures without giving harm to the child's potential growth and development. Epilepsy is a medical condition that requires long-term treatment of patients and in this context medical treatment is applied primarily ( Antiepileptic therapy ). The goal of drug therapy is to prevent development of seizures without damaging to the body. Today, more than twenty antiepileptic drugs are used. The first generation type of drugs are phenytoin ( DPH),phenobarbital (PHB), carbamazepine (CBZ), valproic acid (VPA), and new generation drugs are lamotrigine, vigabatrin, topiramate, gabapentin, oxcarbazepine, tiagabine, levetiracetam,

In our study, it has been purposed to determine adverse effects of VPA and CBZ, initially most preferred first generation antiepileptic drugs, on hemogram parameters and biochemical parameters, whether they result statistically significant changes before and after treatment. 59 girls and 48 boys who diagnosed with epilepsy were included into the study. 85 patients were using VPA and 22 children were using CBZ. Statistically significant difference were determined in Hematocrit (hct), platelet (plt), aspartate transaminase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT) values in patients using VPA before and after treatment. AST values were statistically different in girls using VPA in the second year of the antiepileptic treatment and GGT values were statistically significantly difference in boys before and after treatment.

Clinicians should be alert for side effects after initiation of antiepileptic therapy; even kidney, liver function tests and complete blood count should be performed at regular intervals. This follow-up may be particularly important for early detection of possible side effects.

**Key Words:** Antiepileptic drugs , epilepsy , children.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi-vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix-xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Fizyopatoloji .....	6
2.5. Tanı.....	8
2.5.1. Ayırıcı tanı .....	10
2.6. Tedavi.....	10
2.6.1. Antiepileptik tedavi.....	10
2.6.1.1. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları .....	11
2.6.2. Valproik asit .....	13
2.6.2.1. Etki mekanizmaları.....	13
2.6.2.2. Yan etkiler .....	14
2.6.3. Karbamazepin .....	16
2.6.3.1. Etki mekanizması .....	17
2.6.3.2. Yan etkileri .....	17

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>60</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>69</b>

## KISALTMALAR

EEG: Elektroensefalogram

EMG: Elektromiyelografi

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

Plt: Platelet

MCV: Mean Corpuscular Volume

WBC: Lökosit,

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

GGT: Gama glutamil transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

LDH: Laktat dehidrogenaz

CBZ: Karbamazepin

VPA: Valproik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ILAE: Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği

GABA: Gama amino bütirik asittir

PRL: Prolaktin

ACTH: Adrenokortikoid hormon

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

NMDA: N-metil- D-aspartat

AEİ: Antiepileptik ilaç



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Antiepileptik ilaçların sınıflaması.....	12
<b>Tablo 2.</b> Değerlendirmede esas alınan biyokimyasal parametreler.....	26
<b>Tablo 3.</b> Hastaların cinsiyetine göre dağılımı.....	28
<b>Tablo 4.</b> Hastaların yaşlarına ilişkin değerler.....	28
<b>Tablo 5.</b> Kullanılan ilaca göre hastaların dağılımı.....	29
<b>Tablo 6.</b> Cinsiyete göre kullanılan ilaç türünün dağılımı.....	29
<b>Tablo 7.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre Hb değerlerinin dağılımları.....	30
<b>Tablo 8.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.....	30
<b>Tablo 9.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.....	31
<b>Tablo 10.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre Hct değerlerinin dağılımları.....	31
<b>Tablo 11.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.....	32
<b>Tablo 12.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.....	32
<b>Tablo 13.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre MCV değerlerinin dağılımları.....	33
<b>Tablo 14.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.....	33
<b>Tablo 15.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.....	34
<b>Tablo 16.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre PLT değerlerinin dağılımları.....	34
<b>Tablo 17.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.....	35
<b>Tablo 18.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.....	35
<b>Tablo 19.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre WBC değerlerinin dağılımları.....	36
<b>Tablo 20.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.....	36
<b>Tablo 21.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.....	37
<b>Tablo 22.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre ALT değerlerinin dağılımları.....	37
<b>Tablo 23.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.....	38

<b>Tablo 24.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.....	38
<b>Tablo 25.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre AST değerlerinin dağılımları.....	39
<b>Tablo 26.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.....	39
<b>Tablo 27.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.....	40
<b>Tablo 28.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre GGT değerlerinin dağılımları.....	40
<b>Tablo 29.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.....	41
<b>Tablo 30.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.....	41
<b>Tablo 31.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre LDH değerlerinin dağılımları.....	42
<b>Tablo 32.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.....	42
<b>Tablo 33.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.....	43
<b>Tablo 34.</b> VPA kullanan hastaların yıllara göre ALP değerlerinin dağılımları.....	43
<b>Tablo 35.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.....	44
<b>Tablo 36.</b> VPA kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.....	44
<b>Tablo 37.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre Hb değerlerinin dağılımları.....	45
<b>Tablo 38.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.....	45
<b>Tablo 39.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.....	46
<b>Tablo 40.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre Hct değerlerinin dağılımları.....	46
<b>Tablo 41.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.....	47
<b>Tablo 42.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.....	47
<b>Tablo 43.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre MCV değerlerinin dağılımları.....	48
<b>Tablo 44.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.....	48
<b>Tablo 45.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.....	49
<b>Tablo 46.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre PLT değerlerinin dağılımları.....	49

<b>Tablo 47.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.....	50
<b>Tablo 48.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.....	50
<b>Tablo 49.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre WBC değerlerinin dağılımları.....	51
<b>Tablo 50.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.....	51
<b>Tablo 51.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.....	52
<b>Tablo 52.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre ALT değerlerinin dağılımları.....	52
<b>Tablo 53.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.....	53
<b>Tablo 54.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.....	53
<b>Tablo 55.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre AST değerlerinin dağılımları.....	54
<b>Tablo 56.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.....	54
<b>Tablo 57.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.....	55
<b>Tablo 58.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre GGT değerlerinin dağılımları.....	55
<b>Tablo 59.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.....	56
<b>Tablo 60.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.....	56
<b>Tablo 61.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre LDH değerlerinin dağılımları.....	57
<b>Tablo 62.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.....	57
<b>Tablo 63.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.....	58
<b>Tablo 64.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara göre ALP değerlerinin dağılımları.....	58
<b>Tablo 65.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.....	59
<b>Tablo 66.</b> CBZ kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.....	59

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beyindeki bir grup nöronun kontrolsüz, istemsiz, düzensiz, aşırı, anormal, hipersenkron şekilde elektrik boşalımı konvülsiyon veya nöbet olarak isimlendirilmektedir. Konvülsiyonlar bazen bir kez olup daha sonra hiç görülmezken, bazı durumlarda tekrarlayıcı olabilir. Konvülsiyonların devamlı ve tekrarlayıcı bir karakter kazanması “Epilepsi” olarak adlandırılır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsar (1).

Epilepsi tüm dünya genelinde oldukça yaygın olan bir sağlık sorunu olup gelişmekte olan ülkelerde yaşa göre insidans yıllık 20-50/100.000 kişidir. Yaşam boyu kümülatif epilepsi sıklığı ise %3-4 dolayındadır. Prevalans ise yaklaşık olarak 4\*-10/1.000 olarak bildirilmiştir. Epilepsi yaşamın uç noktaları olarak nitelendirilen çocukluk çağı ve ileri yaşlarda daha fazla görülmekte olup bu sıklık doğumdan itibaren ilk birinci yılda pik yapmakta, daha sonraki yıllarda ise kademeli olarak azalma eğilimi göstermektedir (2). Epilepsi insidansı çocuklarda 3-6/1.000 gibi son derece yüksek bir orana sahiptir (3,4). Çocuklardaki bu yüksek oranın gelişimsel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Epileptik nöbetler pediatrik nörolojide en fazla karşılaşılan sorunu teşkil etmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde epilepsi geçirenler tipik olarak tıbbi ve eğitimsel komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmakta ve nöbetten dolayı hayatın hemen her alanında ciddi sıkıntılar yaşamaktadırlar (5).

Nöbet, akut hastalıklarda yahut epilepside ortaya çıkabilen bir semptomdur. Nonprovoke nöbetler epilepsi gibi kalıcı beyin hastalıklarında ortaya çıkar. Epilepsi nonprovoke nöbetlerin kendiliğinden yinelemesiyle karakterize bir sağlık sorunudur. Provoke nöbetler sebebin düzeltilmesi ile tedavi edilir. Antiepileptik ilaçlar (AEİ) provoke nöbetlerin tedavisinde gerekli değildir. Nonprovoke nöbetlerde ise nöbetin tekrarı bakımından yüksek riskli grup yahut ikinci bir nöbet olduğunda psikososyal etkileri yıpratıcı olabildiği için gerekli olabilir (6).

EEG, epileptik nöbetlerin karakterizasyonu için gereklidir. Epileptik deşarjın en önemli karakteri yüksek amplitüdü ve ritimli olmasıdır. Her epileptik deşarj bir epileptik nöbete karşılık gelmez. Böyle durumlar subklinik nöbet olarak tariflenebilir. Epileptik nöbetlerin senkop ve histerik ataklar gibi paroksizmal bozukluklardan ayırt edilmesinde de bu deşarjların varlığı ya da yokluğundan istifade edilir (7).

Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (CBZ) en iyi bilinen ve en sık kullanılan ilk kuşak antiepileptiklerdendir. Bizim çalışmamızın temelini oluşturan bu iki antiepileptikten CBZ'nin; halsizlik, uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi, nistagmus, periferik nöropati, tremor, depresyon, akut psikoz, bulantı kusma, hepatotoksisite, alerjik yan etkiler, kemik iliği süpresyonu, teratojenite gibi yan etkileri bilinmektedir. VPA'nın ise tremor, sedasyon, hiperamonyemi, hepatotoksisite, saç dökülmesi, kilo alımı, hirsutizm, bulantı, kusma, alerjik reaksiyonlar, lökopeni, trombositopeni, pankreatit, polikistik over, menstruel düzensizlikler gibi yan etkileri bilinmektedir.

Epilepsi tanısı alıp tedavi olarak VPA ve CBZ başlanmış olan çocuklarda bu ilaçların kan laboratuvar değerleri üzerine yan etkileriyle ilgili çalışmalar ve yayınlar bulunsa da bu konuda tam bir netlik bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız VPA ve CBZ'nin tedavi olarak başlanması sonrasında hastalarda aralıklı bakılan hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine yan etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi

Epilepsi kelime anlamı olarak "tutmak", "ansızın yakalanmak" anlamlarına gelmekte olan ve geçmişi antik dönemlere kadar uzanan bir hastalıktır (8). Epilepsi çocukluk döneminde en fazla karşılaşılan proksimal nörolojik bozukluklar arasında yer almakta olup beyinde sinir hücrelerinin normal olmayan elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu yahut otomatizmalar şeklinde kendini gösteren, uzun vadeli ilaç kullanımını gerektiren ve aynı zamanda yineleyen nöbetlerle karakterize kronik bir tablodur (9-11).

Epileptik sendromlar kendine has nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulguları ile karakterize belirti ve semptomlar kümesidir. Hastalıktan farklı olarak ortak bir etiyoloji ve prognozu bulunmaz (12). Sistemik metabolik bozukluğun yol açtığı akut semptomatik nöbetler, febril nöbetler ve yenidoğan nöbetleri epilepsi tanımını dışında tutulmaktadır.

Epilepsi, akut bir serebral olayla veya ateş ile alakalı olmayan bir durumdur. Epilepsi nöbeti beyinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici olarak elektriksel deşarjlara neden olmasıdır ki epilepsi hastalığı belirtilen bu tanıma uyan nöbetlerin tıbbi bir neden yahut ateşe bağlı olmaksızın yinelenmesidir. Bununla birlikte hiponatremi, hipoglisemi veya hipoksemi gibi tıbbi bozukluklara ilaveten çocuklarda ateş nöbete sebep olabilir ki bu gibi provake edici nedenlerden dolayı nöbet geçirenler epilepsi hastası olarak değerlendirilmezler (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) epilepsiyi; "beyinde aşırı uyarılabilir duruma gelmiş bir nöron grubunun, tekrarlayıcı bir yapıda, normal olmayan deşarjlarına bağlı olarak ani, geçici motor, duysal, otonomik yahut zihinsel bir olay ile neticelenen, beynin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu" şeklinde tanımlamaktadır (14).

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE)'nin tanımına göre epilepsi; "aralarında minimum 24 saat olmak üzere, en az iki provokasyonsuz nöbetin olması durumu"dur (15).

Beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik deşarjı neticesinde istem dışı motor, duyu, otonomik yahut psikolojik fenomen ya da bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan ve çoğunlukla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablo konvülziyon olarak adlandırılmaktadır. Bu bağlamda epilepsi tetikleyen herhangi bir olay olmadan ortaya çıkan yineleyen konvülziyonlar olarak tanımlanmaktadır (9,16,17). Epilepsi bir tanı olmayıp oldukça kapsamlı ve detaylı araştırmayı ve dolayısıyla da tedavi planını gerektiren merkezi sinir sistemi bozukluğunun bir semptomudur. Bununla birlikte her konvülziyon epilepsi olarak değerlendirilemeyeceği gibi epileptik atakların bir bölümü de konvülziyon ile seyretmeyebilir.

Çocuklarda epilepsi, çeşitli nedenlerle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmaması halinde kalıcı epilepsi tiplerine dönüşmesi ve gelişmekte olan beyin üzerinde zararlı etkilere yol açarak zeka geriği ve psişik bozukluklara yol açması sebebiyle son derece önemli bir sağlık problemidir (9).

Epilepsiler nöbet tipi ve EEG bulgularına göre jeneralize ve fokal (parsiyel) olarak sınıflandırılabilse de bu şekilde bir ayırım her zaman mümkün olmamaktadır. Klinikte nöbetin sınıflaması doğrudan gözleme, bir görgü tanığını dinlemeye yahut video kaydının izlenmesine bağlıdır. Epilepsi nöbetlerinin ve sendromunun sınıflaması doğru tedavi planı, etiyolojik ve prognostik faktörlerin tayini açısından son derece önem arz etmektedir (13).

Epileptik nöbetler etiyolojilerine göre idiyomatik, kriptojenik ve semptomatik olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

**İdiyomatik epilepsi sendromu:** Altta yatan yapısal beyin lezyonu olmayan ya da başka nörolojik belirti ve bulgunun izlemediği sendromlardır (18).

**Kriptojenik epilepsi sendromu:** Semptomatik olduğu düşünölen fakat etiyolojinin tam manasıyla aydınlatılmadığı sendromlardır (18).

**Semptomatik epilepsi sendromu:** Epileptik nöbetlerin bir yahut daha fazla tanımlanabilir yapısal beyin lezyonu nedeniyle oluştuğu sendromdur (18).

## 2.2. Epidemiyoloji

Nörologlar tarafından dünyada baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen epilepsi, 16 yaş altı çocukların %0.5-1'ini etkileyen kronik bir hastalık olup toplumlar ve coğrafi bölgeler arasında yaygınlığı farklılaşmaktadır (9,11,19).

Bütün olguların %60'ı çocukluk döneminde ortaya çıkmakta olup yaşam boyunca epilepsi insidansı %3'tür ve olguların hemen hemen yarısından fazlasında epilepsi başlama yaşı çocukluk dönemine tekabül etmektedir (9).

Epilepsi prevalans değerleri öncelikli olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık arz etmekte ve genellikle gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksek olmaktadır (19). Dünya genelinde her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon hastanın %40'ı 15 yaşın altında olup bunların da %80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100.000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100.000 hasta arasındadır (13).

Ülkemizde Serdaroğlu ve ark. (21) tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışma sonucunda 0-17 yaş grubunda prevalans %0.5-0.7 olarak bildirilmiştir. Karaağaç ve ark. (22) tarafından yapılan çalışma neticesinde ise prevalans %1.02 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Serdaroğlu ve ark. (23) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışma sonucunda da 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı %0.8 olarak saptanmıştır.

Genel itibariyle epilepsilerin %34'ü erken okul döneminde, %30'u 0-5 yaşlarında, %23'ü 20 yaşından sonra %13'ü de ergenlik döneminde ve başlamaktadır (25).

Yetişkin olmayan beyin nöbete daha hassas olup yaş ilerlemesine bağlı olarak beynin olgunlaşmasını tamamlaması sebebiyle nöbete olan duyarlılık da dolayısıyla azalmaktadır (24).



## 2.4. Fیزیopatoloji

Epileptik nöbet fizyolojik olarak merkezi sinir sistemi fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek yahut düşük frekanslı elektrik deşarjı ile neticelenen değişikliği olup bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde ya da subkortikal yapılardaki uyarılmış nöron grubunun bir araya gelmesi neticesinde oluşur. Nöronlar yüksek düzeyde polarize olan esas fonksiyonel hücreleridir (26). Nöronların polarizasyonu ise hücre içi ve hücre dışı iyon dengesini sağlamaktadır. Nöronlar arası iletişim nörotransmitter maddeler aracılığıyla sağlanmaktadır. Nöron uyarıldığında nörotransmitter salgılamakta olup bunlar sinaptik aralığa dağılarak nöronların uyarılabilirliğini sağlar. Nörotransmitterler uyardıkları nöronda uyarımı; nöron içine iyon girişini yahut akışını sağlama, iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirme ya da nöron metabolizmasını etkileme gibi farklı şekillerde gerçekleştirmektedirler (27).

Etkilerine göre eksitatör ve inhibitör nörotransmitter maddeler bulunmakta olup beynin en önemli eksitatör nörotransmitteri glutamattır. Aynı zamanda aspartat, katekolaminler, asetilkolin de diğer önemli eksitatör nörotransmitter maddeler arasında yer almaktadır (27). Bunlardan glutamat presinaptik uçta glutaminden sentezlenmekte olup iyotropik ve metotropik olmak üzere iki tür reseptörü bulunmaktadır. Glutamat reseptörüne bağlanır. Sodyum ve kalsiyum kanallarını açarak hücrenin içine depolarize olmasını sağlar. Normal olarak glutamatın öğrenme, bellek gibi son derece önemli fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu da bilinmektedir (28). Diğer bir önemli eksitatör nörotransmitter olan asetilkolinin epileptik nöbetler esnasında yoğun bir şekilde salgılandığı gözlenmiştir (29).

Merkezi sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitteri gama amino bütirik asittir (GABA). Glutamattan sentezlenen GABA'nın kofaktör olarak B6 vitaminine ihtiyacı söz konusudur. Deneysel olarak oluşturulan nöbetlerde GABA'nın %50'den fazla azaldığı görülmüş, GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odağı oluşturduğu düşünülmüştür. GABA hücre içerisine klor geçişinde görevli olan GABA-A ve G proteini vasıtasıyla etki eden GABA-B olmak üzere iki

tür reseptöre sahiptir. GABA'nın epileptik nöbetlerden aşağıdaki gibi iki şekilde sorumlu olabileceği düşünülmüştür (30):

1. Sinapslardaki GABA konsantrasyonundaki düşüş nöronal inhibisyonda azalmaya yol açacaktır ki bu durum da GABA'nın inhibisyon etkisini zayıflatarak nöbete sebebiyet verir.
2. Sinapslarda GABA konsantrasyonu normaldir. Fakat mevcut olan GABA kullanılmamaktadır.

Epilepsi hastalarının beyinlerinde genel olarak hipokampus piramidal hücrelerin CA1 nöronları ve belki CA2 ve CA5 nöronları pacemaker merkezler olabileceği kabul edilmektedir (31). Aynı zamanda nöbetlerin şiddetlendiği zamanlarda prolaktin (PRL) ve adrenokortikoid hormon (ACTH) salgılanmasında önemli artış gözlenmiştir (32). Çok sayıda faktör bu nöronları uyarabilir. Epileptik uyarılar hücrenin biyo-elektrik deşarjların anomalisi olduğundan dolayı kimyasal ve hormonal iletiler epileptijonik aktivitede bulunurlar (31,32).

Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda inhibitör aminoasitlerden taurin konsantrasyonunda düşüş, glisin konsantrasyonunda ise artış gözlenmiştir (33).

Epileptik nöbetlerde biyojenik aminlerin de önemli olduğu görülmüştür. Siklik adozin monofosfat'taki (cAMP) artışın nöbetleri önlediği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, adozin ve biyojenik aminlerin de merkezi sinir sisteminde cAMP düzeyini artırmak suretiyle inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (29). Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda magnezyum (Mg) eksikliğinin de etkili olduğu bilinmektedir. Magnezyum inhibitör aminoasitlerin reseptörlerini aktive eder, eksitatör aminoasitlerin etkilerini de bloke eder. Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda hipoglisemi nöbet eşiğini düşürmektedir (34). Epilepsi nöbetlerine etki eden unsurlar dikkate alındığında nöbet oluşumunda tek bir faktörün değil, çok sayıda faktörün etkili olduğu görülmektedir.

Yukarıdaki bilgiler dahilinde epileptik nöbet oluşumu için aşağıdaki gibi 3 teori ileri sürülmüştür (35):

1. **Gibbs'in diffüz kortikal hipotezi:** Serebral disritmiye bağlı ve jeneralize kortikal bozukluğın sonucunda ortaya çıktığı düşünölmektedir.
2. **Penfield'in sentransefalik epilepsi konsepti:** Nöbetin mezensefalonda ve diensefalona yerleşmiş, kortekse bilateral projeksiyon gösteren sentransefalik sistemin nöronlarından kaynaklandığı düşünölmektedir.
3. **Gloor'un kortikoretiköler teorisi:** Orta beyin ve talamik retiköler sistemden çıkan uyarıların diffüz hipereksitabl kortekste jeneralize diken dalga deşarjlarına neden olabileceği ve bu ilişkinin absans atağına yol açabileceği ifade edilmektedir.

Normal bir beynin yineleyen nöbetlere yol açan kalıcı değişikliğe nasıl uğradığı anlaşılamamıştır. Bu hususla ilgili olarak anlaşılabilen tek mekanizma, status epileptikus sonrası oluşan hipokampal hasara bağlı olarak gelişen nöronal ölüm, gliosis ve anormal aksonal bağlantıların gelişimidir (35,36).

Çocukluk döneminde bilhassa 1 yaş altında epilepsi daha fazla görölmekte olup bu durum immatür beyin yapısından dolayıdır. Sinir sisteminin gelişimindeki önemli rolleri nedeniyle eksitötör sinapsların ve reseptörlerin inhibitörlere göre daha erken gelişimi, sodyum ve kalsiyum kanallarının daha erken gelişimini tamamlaması, glial hücrelerin maturasyonunu daha ileri yaşlarda tamamlaması bu yatkınlıktan sorumlu mekanizmalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır (36,37).

## 2.5. Tanı

Çocuklarda epilepsi tanısındaki en önemli belirteç öyküdür. Öykü aileden ve çocuktan, bilhassa da nöbeti gören kişiden alınır. Nöbet esnasında çocuğun hissettikleri nöbet türünün belirlenmesinde son derece önemlidir. Öykü tekrar tekrar anlatırılmalı, en ufak ayrıntıların bile dikkate alınarak gözden kaçırılmaması gerekir (38,39). Şayet çocuk çok sık nöbet geçiriyorsa ve nöbetle ilgili anlatılanlar nöbetin türü hakkında yeteri kadar aydınlatıcı değilse ev tipi video kayıtlarından faydalanılmalıdır. Ağrı, duygusal değişiklikler gibi nöbeti tetikleyen unsurlar

ayrıntılı bir şekilde not edilmelidir ki bu gibi durumlar ayırıcı tanıda son derece yararlıdır (40).

Epilepsi tanısında bir sonraki aşama detaylı fizik ve nörolojik inceleme olup bilhassa antropometrik ölçümler değerlendirilmeli, deride hipo-hipergimente lekeler, hemanjiomlar, yoğun kıllı bölgeler, göz bulguları, kulak deformasyonları, organomegali, genital anomaliler ve ekstremitte anomalileri not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, serebral bulgular, refleksler, yürüme ve konuşma anomalileri incelenmelidir (40).

Epilepsi tanısındaki üçüncü aşama elektroensefalografi (EEG) bulgularıdır. EEG epilepsi tanısını desteklemekle birlikte tanı koyabilmek için tek başına yeterli değildir. Örneğin fokal bir delta yavaşlaması yapısal bir lezyona işaret edebilir. Genel olarak standart EEG çekimleri yeterlidir. Çocuklarda eğer mümkünse hem uyku hem de uyanıklık EEG çekimleri yapılmasında yarar vardır. Hastaların yaşlarına uygun olarak fotik uyarı, hiperventilasyon gibi aktivasyon yöntemleri uygulanır (41). Hiperventilasyon ve fotik uyarılar çoğunlukla jeneralize nöbetlerde ayırıcı olup bilhassa yenidoğanlarda ve bazı seçilmiş vakalarda elektromiyografi (EMG), EKG, respirogram ve elektrookülogram önemli veriler sağlayabilir. Kompleks parsiyel nöbet gibi bazı olgularda ise nazofaringeal, etmoidal gibi daha ileri EEG çekimleri gerekli olabilir (41). Tüm bu yöntemlere karşın epilepsi hastalarının %10 kadarında EEG tanıda yetersiz kalmaktadır. Bu durumda uzun süreli video EEG çekimlerine ihtiyaç duyulabilir. Epilepsi nöbetlerinin non-epileptik paroksizmal olaylardan ayırt edilmesinde video EEG kayıtları altın standart olarak kabul edilmektedir. İktal EEG nöbet tiplerine göre özgül bulgular vermektedir. Fakat frontal nöbetlerde olduğu gibi bazı nöbetlerde saçlı deri EEG kayıtları yetersiz kalabilmektedir ki bu gibi durumlarda subdural, epidural gibi girişimsel EEG kayıtları yapılabilir (41).

Diğer testlerin epileptik nöbetlerin tanısında yardımı oldukça düşüktür. Serum prolaktin seviyesi jeneralize ve bazı parsiyel nöbetlerde nöbetin ilk saatinde artış gösterir. Yalancı nöbetlerde prolaktin düzeyi normal olmasına karşın hipoksi durumlarında ise prolaktin düzeyi yükseldiğinden dolayı tanı değeri düşüktür (41).

### **2.5.1. Ayırıcı tanı**

Epilepsi terimi nöbetlerin tekrarlanması halinde kullanılır. Epilepsi tanısı konulurken oldukça titiz davranılması gerekir. Epilepsi bireyler üzerinde psikolojik, sosyal ve ekonomik zararlara yol açmakta olup bu gibi durumlar da göz ardı edilmemelidir. Yanlış tanı her toplumda oldukça fazla karşılaşılan bir durumdur. Fakat epileptik bir çocukta non-epileptik paroksizmal olayların da eşlik edebileceği akıldan çıkarılmaması gereken önemli bir ayrıntıdır. Epilepsi merkezlerine epilepsi tanısı ile başvuran hastaların %20-25 kadarı non-epileptik paroksizmal olay tanısı almaktadır (41). Yanlış olarak epilepsi tanısı alan durumların başında senkoplar gelmekte olup bunu psikiyatrik bozukluklar, migren ve gece korkusu takip etmektedir (41). Bunların yanı sıra katılma nöbeti, uyku apnesi gibi bazı anoksik durumlar ile paroksizmal hareket bozuklukları da epilepsi tanısı alabilir (41).

### **2.6. Tedavi**

Epilepsi tedavisinin temel hedefi tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır (42). Epilepsi uzun vadeli tedavi gerektiren bir sağlık sorunu olup bu bağlamda hastalara ilk uygulanan tedavi yöntemi medikal ilaç tedavisidir (Antiepileptik tedavi). İlaç tedavisinin amacı vücuda zarar vermeden nöbet gelişiminin engellenmesidir. İlaç tedavisine dirençli olan olgularda ketojenik diyet, cerrahi tedavi ve vagus sinir uyarımı yöntemleri kullanılmaktadır (43).

#### **2.6.1. Antiepileptik tedavi**

Epilepsi tedavisinde son 10-15 yıllık süreçte yeni antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanıma girmesi yahut daha önce kullanılmakta olan ilaçların formülasyonlarında yapılan değişikliklerle birlikte ciddi bir ilerleme gerçekleşmiştir. Antiepileptik İlaçlar

hipereksitabiliteyi azaltmalarının yanı sıra inhibisyonu artırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını engellerler (44). Antiepileptik tedavide amaç monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir nöbet kontrolünün sağlanabilmesidir. Monoterapiyle yaklaşık %60-40 oranında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bunun yanı sıra epilepsi hastalarının 1/3'ünde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ki böyle durumlarda politerapiye ihtiyaç duyulabilir (44,45).

Başarılı bir tedavi için epilepsinin ve dolayısıyla da epileptik nöbetin doğru bir şekilde tanımlanması ve buna bağlı olarak da verilecek olan AEİ'lerin bu yönde seçilmesi son derece önemli ve dikkat edilmesi gereken bir husustur (46).

Günümüzde 20'nin üzerinde antiepileptik ilaç kullanılmaktadır. Birinci nesil ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) gibi ilaçlar yer almakta iken yeni ilaçlar arasında ise lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levatirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır. Epilepsi tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu yahut nöbet sayısının azaltılmasına uygun AEİ seçiminin yanı sıra ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, nöbet kontrolünün olabildiğince sağlanması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini hastaya sunmaktır (45).

#### **2.6.1.1. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları**

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir (45,47-49):

1. Beyinde başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona neden olarak antiepileptik etki yaratmak. Klor iyonlarının hücre içine geçişi istirahat membran potansiyelini daha da negatif hale getirmek suretiyle depolarizasyonu güçleştirir.
2. T-tipi voltaja bağımlı (geçici) kalsiyum kanallarında akımı azaltarak talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik osilasyonlarının düzenlenmesinde rol oynar.

3. Sodyum kanallarında sodyum geçişine mani olan inaktif formu aktive etmek suretiye aksiyon potansiyelin oluşumu engeller.
4. Epileptik nöbet esnasında aktif olan eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımı inhibisyonu, NMDA (N-metil- D-aspartat) reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajının sağlanması.
5. GABA transaminaz inhibisyonu.

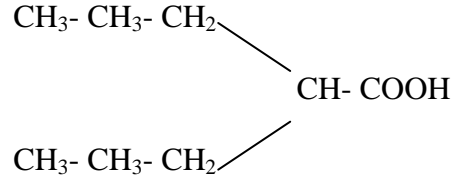
Antiepileptik ilaçlar, etkinliği dikkate alınarak major ve minör şeklinde gruplara ayrılmış olup son yıllarda bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmamalarına karşın epileptik nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar ilave edilmiştir (Tablo 2.1) (46).

**Tablo 1.** Antiepileptik ilaçların sınıflaması (46)

Major	Minor	Yeni	AEİ etkisi olan diğer ilaçlar
Valproik asit Karbamazepine Fenobarbital Primidon Fenitoin	Diazepam Klonozepam Lorazepam Klobazam Etosüksimid Sultiam	Okskarbazepin Gabapentin Lamotrijin Vigabatrin Topiramet Felbamat Zonisamid Levatirasetam	ACTH Asetozolamid Flunarizin Gammaglobin Amantadin Bromürler B6 vitamini

## 2.6.2. Valproik asit

Kimyasal yapısı, dipropil asetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidinden oluşmakta olup (Şekil 2.1) yapı açısından GABA'ya benzer (50).



**Şekil 2.1.** Valproik asidin kimyasal yapısı.

Myoklonik epilepsilerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer, jeneralize epilepsilerin yanı sıra parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm ve febril konvülzyonlar gibi çok sayıda nöbet türünde ve dirençli epilepsi sendromlarında da etkili olduğu görülmüştür. Parsiyel nöbetlere etkisinin CBZ'ne yakın olmasından dolayı jeneralize yahut parsiyel başlangıçlı olduğuna karar verilemeyen tonik klonik nöbetlerde ilk seçilecek ilaç olarak önerilmektedir. Epilepsinin haricinde affektif bozukluklar, migren ve sydenham koresi gibi çok sayıda hastalık için de kullanılmaktadır (50,51)

### 2.6.2.1. Etki mekanizmaları

Valproik asitin etki mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. GABA transaminazı (GABA-T) inhibe etmek suretiyle GABA yıkımını engeller. Yüksek dozlarında GABA'nın presinaptik geri alınımını azaltarak sinaptik aralıkta GABA seviyesini artırırken diğer taraftan GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırarak etkinliğini artırdığı bilinmektedir (50).



2. Glutamik asit, aspartik asit ve gama hidroksi bütirik asit gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır (51).
3. Antikonvülzan etkisini voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe etmek suretiyle gösterir. Kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını açarak nöron membranında hiperpolarizasyon yapar. Etosüksimidin etkisine benzer olarak voltaja bağımlı T-tipi kalsiyum kanal blokajı da yapar (50).

Plazma proteinlerine %90-95 gibi oldukça yüksek oranlarda bağlanır. İdame doza verilmesi halinde yarılanma ömrü 7-10 saat iken aşırı dozda verilmesi halinde ise bu süre 30 saate kadar çıkabilmektedir (52).

Valproik asit karaciğerde metabolize edilmekte olup çok sayıda metaboliti oluşmaktadır. Bu metabolitlerin büyük kısmı valproik asidin glukronid ve 3-oxo-valproik asit formuna dönüştürülmesiyle oluşur. Bu metabolitlerden bazıları güçlü antiepileptik etkiye sahip iken bazıları ise valproik asidin hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur. Valproik asidin yaklaşık %30-40'lık kısmı ise metabolize olmadan atılır (50). Metabolize uğrayan valproik asit glukronid ile konjuge edilerek idrarla vücut dışına atılır. Bilhassa çocuklarda en önemli metabolitlerden birisi karnitin ile esterleşmesi neticesinde oluşan valproat karnitindir. Bunun sonucunda sekonder karnitin eksikliği ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bir başka yol ise mitokondrial beta oksidasyonun inhibisyonuna neden olarak yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun diğer bir yoldan (omegaoksidasyon) gerçekleştiği ve bu esnada serbest karnitinin tüketildiği ileri sürülmektedir. Bu sebepten ötürü 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılırken oldukça dikkat edilmesi gerekir (50).

Ağız yolundan başlangıçta günlük 10-15mg/kg dozunda başlanır, günlük dozlar ikiye bölünerek verilir ve giderek 20-30mg/kg düzeyine çıkarılır (50).

#### **2.6.2.2. Yan etkiler**

Valproik asidin yan etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- **Gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olup karaciğerde doza bağımlı olarak geçici enzim

yüksekliği ve buna bağlı olarak da hepatotoksisiteye yol açar. Ender olarak doza bağımlı olmaksızın, idiosenkreatik olarak fatal hepatite neden olduğu bildirilmiştir. Genel olarak iki yaş altında çoklu ilaç tedavisi alan çocuklarda 1/500 sıklığında görülür. Karaciğerde koenzim Q'yu bağlamak suretiyle yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu önler. Aynı zamanda karaciğerde üre sentezini inhibe ederek amonyak seviyesinde geçici yükselmeler ve asemptomatik olmakla beraber ciddi ensefalopati tablosuna yol açmaktadır. Daimi olmayan amilaz artışlarının yanı sıra fatal hemorajik pankreatit olguları bildirilmiştir (53).

- **Nörolojik yan etkiler:** Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi az olmakla birlikte çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda sedasyon, uyuşukluk ve ataksi görülebilir. Benign esansiyel tipte tremor, artan dozlarda nistagmus ve dizatriye yol açabilir (50). Toksik dozlarında koma ve hatta ender olarak ölümle neticelenen vakalar bildirilmiştir (53)
- **Endokrin yan etkiler:** Hiperglisemiyle beraber hiperinsülinizme neden olması, insülin ve proinsülin salgılanmasını artırması, karbonhidratlara karşı iştahın artması, enerji harcanmasının kısıtlanması, karnitin eksikliğine bağlı olarak leptin düzeyinin ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun azalması gibi mekanizmalar ile hafiften ağır derecelere varan oranlarda kilo alımına yol açar. Bilhassa 20 yaş altında tedaviye başlanan kadın hastalarda daha sık olmakla birlikte polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel bozukluklar görülebilmektedir (54).
- **Dermatolojik yan etkiler:** Hirsutizm, saç dökülmesi, saç renginin değişmesi ve saçın uzamasında değişim gibi farklı etkiler görülebilir. Ender olarak da deri döküntülerine neden olabilir (50,52).
- **Teratojenik etki:** Dismorfi, nörol tüp defektleri ve multipl malformasyonlara yol açabilmektedir. Gebeliğin ilk dönemlerinde

kullanımının %1-2 oranında nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55)

- **Hematolojik yan etkiler:** Genel olarak dozla ilişkili olmak üzere trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve buna bağlı olarak kanama zamanında uzama gözlenebilir. Fibrinojen seviyesini düşürür, kemik iliği supresyonu ve lökopeniye neden olabilir (50).

### 2.6.3. Karbamazepin

Karbamazepin, iminostilben türebi olup yapı olarak imipramine benzer. İlk olarak 1962’de trigeminal nevralki tedavisinde kullanılmış olup daha sonra epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkili olmasına karşın febril konvülzyon ve absans epilepsisinde ise etkisizdir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı çocuklarda atipik absans ve astatik nöbet türlerinde kötüleşme gözlenmiştir. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde tercih edilen bir ilaçtır (51,56).

Karbamazepin, gastrointestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde sitokrom P-450 enzim sisteminde metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11-epoksid türevine oksitlenir ve %75-80 oranında proteine bağlanır. Stabil olan epoksid türevleri asıl etkinliğini göstererek dihidroksi türevine dönüştürülür ve idrar yoluyla vücut dışına atılır. Nörotoksik yan etkilerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüş olsa da bu metabolin bazı açılardan karpamazepine göre daha az toksik olduğu tespit edilmiştir (51,57).

### 2.6.3.1. Etki mekanizması

Karbamazepinin etki mekanizması aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (57).
2. Son dönemlerde karbamazepinin glutamata bağlı oluşan eksitasyonu inhibe etmek suretiyle antiepileptik etki gösterebileceği belirtilmiştir. Mekanizması tam manasıyla açık olmamakla beraber karbamazepinin serotonin ve adenosin sistemler üzerine antiepileptik etki sağladığı gösterilmiştir (58)

Karbamazepin oral alım sonrası yavaş emilmekte ve kanda pik konsantrasyona yaklaşık 4-8 saatte ulaşmakta olup %70-80 oranında plazma proteinine bağlanmaktadır. Başlangıçta eliminasyonu yavaş olup yarılanma ömrü 30-35 saat arasında değişmektedir. Kendi metabolizmasını hızlandırması karbamazepinin en önemli özelliğidir ki bu sebepten ötürü tedavinin ilk birkaç haftasında dozun giderek artırılması gerekir (58). Karbamazepinin günlük dozu çocuklarda 10-30mg/kg'dır. En iyi etkisini 6-8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde gerçekleştirir (51).

### 2.6.3.2. Yan etkileri

Plazma konsantrasyonun belirtilen aralığın üzerine çıkması durumunda olguların yaklaşık %50'sinde toksik etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (51). Karbamazepinin yan etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- **Gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri:** Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, iştahsızlık, diyare ve bazen de kabızlığa yol açabilir. Hastaların %5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Ender olarak ciddi hepatotoksik yan etkilere de yol açabilmektedir. Yüksek dozlarda alınması halinde antikolinergik etkisi ile gastrointestinal motilitede bozulmaya yol

açarak emilimin geçikmesine neden olur ve dolayısıyla da ilacın etki süresini uzatır. Karbamazepin kullananlarda yarılanma ömrü 5-36 saat arasında değişmekte iken ilk kez alanlarda ise bu sürenin 24 saat olduğu bildirilmiştir. Karbamazepinin suda erime potansiyeli düşük olduğu için sindirilmeyen tabletler gastrointestinal sistemde tıkanmaya neden olarak emilim azalmaktadır ki bu durum da dolayısıyla kanda toksik düzeye ulaşmasına yol açabilmektedir (57).

- **Nörolojik bozukluklar:** Doza bağlı olarak uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görmede bulanıklık ve nistagmus görülebilir. Yaşlılarda uzun süreli kullanımdan sonra mental ve motor yavaşlama ortaya çıkabilir. Dozdan bağımsız olarak genellikle çocuklarda psikiyatrik bozukluklar, distoni, tik ve epileptik nöbetlerde kötüleşme ortaya çıkabilir (48).
- **Antikolinergik etkiler:** Karbamazepin, imipramine yapı olarak oldukça fazla benzediği için ağız kuruluğu, yakını görmede bozulma, idrar retansiyonu, midriyazis gibi antikolinergik etkilere sebebiyet verir; antikolinergik etkiler oluşturur (51). Yüksek dozajlarda alınması halinde antikolinergik etkisinden dolayı barsak motilitesini bozarak emilimi geciktirmekte ve dolayısıyla da ilacın etki süresini artırmaktadır (51,56).
- **Allerjik cilt bozuklukları:** İlaç alanların yaklaşık %5'inde görülür. Eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik püstüloz, sistemik lupus eritematozus benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonlarına yol olabilir (51,56).
- **Hematolojik bozukluklar:** Jeneralize lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir (51,56).
- Uzun süreli olarak kullanılması, uygunsuz vazopressin salgılanması ile su retansiyonu dilüsyonel hiponatremiye yol açabilir (59).

- Ender olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps, dal blokları gibi oldukça ciddi kalp-damar bozukluklarına yol açabilir (59).
- Kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliğine yol açabilir. Lamotrijin ve valproik asitle kıyaslandığında daha az oranda teratojenite riski bildirilmiştir.

#### **2.6.3.2.1. Karbamazepin ve Valproik Asitin Hepatotoksik Etkileri:**

Antiepileptik kullanan birçok hastada, asemptomatik olarak karaciğer enzim artışından, karaciğer transplantasyonunu gerektiren akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen aralıkta karaciğer hasarı görülebilmektedir (60,61). Bu hepatotoksisite özellikle aromatik antiepileptik ilaçların yan etkisi olmakla beraber antikonvülzan hipersensitivite sendromunda bir parçası olabilir. Hangi ilacın kullanıldığına göre etkinin patogenezi değişmektedir. Örneğin; aromatik antiepileptik ilaç kullanan bireylerde immün sistem aracılığıyla olabileceği gibi, valproik asit kullanımında ise aşırı duyarılığa bağlı gerçekleşebilmektedir (62).

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) gibi karaciğer enzimleri hepatosellüler hasarın bir göstergesi iken, alkalen fosfataz (ALP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) safra kesesinde bir tıkanıklığa bağlı oluşan kolestazın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu enzimler karaciğer patolojilerine bağlı olarak yükselebildiği gibi karaciğer dışı nedenlerden dolayıda artabilmektedir (63).

Özellikle karbamazepin, valproik asit ve fenitoin kullanımında olduğu gibi antiepileptik ilaç kullanımı ciddi reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde karaciğer enzim değerlerinde hafif artış olabilmektedir. Bu artış genellikle geçicidir ya da doz bağımlı ve hepatosellüler hasarla ilişkili değildir. Hepatotoksisite genellikle ilaç alerjisine bağlı diğer klinik belirtilerle ilişkilidir (ateş, döküntü ve eozinofili). Bu reaksiyonlar karbamazepin ve fenitoin için tipiktir. Diğer idiyosinkratik hepatotoksik reaksiyonlar ilaç

metabolizması sonucunda ortaya çıkan hepatotoksik metabolitlere bağlıdır. Bu reaksiyon da valproik asit için tipiktir (64).

Karbamazepin kullanımında meydana gelen artış özellikle GGT, ALT ve AST enzim değerlerinde izlenmektedir. Hastaların % 5-10'undan daha azında karbamazepine bağlı olarak asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği görülmektedir. Yaklaşık % 60'ında GGT ve % 10-15'inde ALP seviyelerinde ilacın kesilmesine neden olmayacak şekilde artış görülmektedir (61). Ancak, alışılmadık derecede yüksek GGT ve ALP değerleri nadir görülen bir durum olan küçük safra kanallarının kaybı ile ortaya çıkan sarılık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterize duktopeni şüphesini akla getirmelidir (65). Karbamazepin tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak %20'sinde genel yan etkilerin geliştiği ve yaklaşık % 15'inde ise tedavi başlanmasından kısa bir süre sonra AST değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir (61). Çoğu hastada karbamazepin kullanımına bağlı olarak meydana gelen bu enzim artışı klinik olarak önemli değildir ve ilaç tedavisine ara verildiğinde hızlı bir şekilde normal değerlerine dönmektedir.

Karbamazepine bağlı oluşan klinik olarak önemli olan karaciğer yetmezliği iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan birincisi, kolestaza bağlı oluşan hipersensitivitenin tetiklediği granüloamatöz hepatit oluşumudur. Diğer mekanizma ise, kolestazdan bağımsız olarak gerçekleşen toksik tip hepatittir (66).

Hepatotoksisitenin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmese de, ana ilaçtan ziyade hepatik biyotransformasyon ile oluşturulan metabolitlerin hepatotoksisite ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (67). Karbamazepin'in esas atılım yolu karaciğerde biyotransformasyonudur (61). Farmakolojik olarak aktif en önemli metabolitleri 10 ve 11-Karbamazepin Epoksit'tir (67). Tüm aromatik antiepileptik ilaçlar sitokrom P-450 enzim sistemiyle, aren oksit metabolitine epoksit hidrolaz enzimiyle detoksifiye edilmektedir (68). Fenitoin'e bağlı hepatotoksisiteye benzer şekilde aren oksit karbamazepin bağlı hepatotoksisitede büyük önem taşıdığı kabul edilmekte ve duyarlı bireylerin bu reaktif metaboliti detoksifiye edemedikleri tahmin edilmektedir (67)

Valproik asitin ise hematolojik olmayan en sık yan etkileri arasında fatal karaciğer yetmezliği, hemorajik pankreatit, gastirit ve gebeliğin ilk trimestrında kullanılması durumunda nöral tüp defektleri yer almaktadır (69). Valproik asitin en korkulan yan etkisi fatal hepatotoksisitedir. Üre siklüs defekti ve organik asidürili hastalar gibi metabolik bozukluklarla doğan kişiler karaciğer toksisitesi açısından daha riskli gruplardır. Valproik asite bağlı karaciğer hastalıkları için risk faktörleri; genç yaş, mental retardasyon, metabolik bozukluk öyküsü, çoklu ilaç kullanımı, infeksiyon ve altta yatan karaciğer hastalıkları olarak tanımlanmıştır. Serumda karaciğer enzim düzeyinde yükselmeler sıktır, ancak geçicidir (70). Literatüre bakıldığında valproik asitin en sık yan etkisi karaciğer aminotransferazlarında olan geçici yükselmedir (63).

Valproik asitin ana atılımı glukuronidasyon ve mitokondriyal beta oksidasyon yolu ile karaciğer üzerinden gerçekleşmektedir (61). Valproik asit kullanan hastalarda meydana gelen karaciğer toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mekanizmayı açıklayan birçok teori bulunmaktadır (71). Bunlardan ilki, karnitin üzerinden olan mekanizmadır. Karnitin yağ asitlerinin beta oksidasyonunda önemli bir ko-faktör olarak görev yapmaktadır (72). Valproik asitin karnitine bağlanarak vücuttaki karnitin depolarını bitirmesi olası birinci mekanizma olarak değerlendirilmektedir. İkinci mekanizma; valproik asitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu direk olarak konenzim A (CoA) üzerinden inhibe etmesidir. Üçüncü mekanizma ise; valproik asitin metabolizması sonucunda ortaya çıkan toksik etkili metabolitleri üzerinden karaciğer toksisitesine yol açmasıdır (73). Sonuç olarak valproik asit kaynaklı hepatotoksisite de ortak yol hücre içi CoA seviyesindeki düşüş olarak değerlendirilebilir (61). Valproik asit karaciğerde CoA ile bağlanarak yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu inhibe etmekte ve bunun sonucunda ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe etmekte ve dolaylı olarak oluşan hiperamonemi sonucunda ensefalopati yapabilmektedir (63).



#### **2.6.3.2.2. Karbamazepin ve Valproik Asidin hematolojik yan etkileri:**

Karbamazepin kaynaklı trombositopeninin patofizyolojik mekanizması tam olarak gösterilememiştir ve ileri çalışmalar gerektirmektedir. İmmün bir mekanizma olarak, kemik iliği supresyonu olmadan periferik kanda yer alan trombositlerin antikör aracılığıyla yıkımı ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda kanda karbamazepin nedeniyle trombosit reaktif antikörleri gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer bir çalışmada karbamazepin varlığında ya da yokluğunda GP IIb/IIIa ya da Ib'ye karşı plazma antikörleri gösterilememiş olup immün aracılı mekanizma için herhangi bir kanıt bulunamamıştır (74)

Valproik asitin hematolojik yan etkileri diğer yan etkilere göre daha sık görülmektedir. Bu yan etkiler arasında da en sık olanı trombositopenidir. Valproik asit kullanımına bağlı oluşan trombositopeni araya giren viral enfeksiyonlarla daha belirgin hale gelebilmektedir. Valproik asitin aynı zamanda trombosit adhezivitesi üzerinde asetilsalisilik asit gibi etkisi vardır. Çoğu araştırma trombosit miktarının 100.000/ml olduğu durumlarda endişelenecek bir durum olmadığını göstermektedir. Kemik iliği baskılanması, nörtopeni ve kırmızı hücre hipoplazisi de nadir olarak görülebilmektedir (75). Tip-1 von Willebrand hastalığı, faktör XIII'te düşüş, trombosit fonksiyon bozukluğu, kanama, hemolitik anemi, lökopeni, lökositoz, eozinofili, trombositoz ve uzamış protrombin ve tromboplastin zamanı diğer yan etkileri arasındadır (76).

Valproik asit trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Sonuç olarak kanama zamanını uzatabilir. İdiosinkratik yan etki olarak trombositopeni gelişebilmektedir. Az sayıda hastada da lökopeni ve pansitopeni gibi durumlar oluşabilmektedir (77).

#### **2.6.3.2.3. Karbamazepin ve valproik asitin lipit metabolizmasına etkileri:**

Antiepileptiklerin lipit ve lipoprotein metabolizmasında değişiklik yaptıkları ve enzim indüksiyonu yapan karbamazepin gibi antiepileptiklerle bu riskin arttığı bilinmektedir. Kronik olarak karbamazepin kullanan hastalarda karbamazepin karaciğer sitokrom P-450 enzimlerinin kullanımında kolesterolle yarışmakta ve safra

asidinde kolesterolün transformasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Bu yolla total serum kolesterol seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir (78).

Valproik asitin bazı çalışmalarda lipid profiline çok az etki ettiği (79) bazı çalışmalarda ise hiç etkisinin olmadığı (80) bildirilmiştir. Bu durumun valproik asitin enzim indüksiyonu yapmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür (79).

#### **2.6.3.2.4. Karbamazepin ve valproik asitin tiroid hormonlarına etkisi:**

Karbamazepinin serum tiroid hormon düzeylerini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Karbamazepin karaciğerde mikrozomal enzim sistemini indüklemektedir. Sonuç olarak bu mikrozomal enzimler tiroid hormonlarını yıkmakta ve T4'ün, T3'e dönüşmesi daha fazla olmaktadır. Bazı çalışmalarda da karbamazepinin karaciğerin plazma klirensini hızlandırdığı ve tiroid bezinde iyot alımı ve hormon sentezini doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir (81).

Aynı şekilde valproik asit tiroid hormonları üzerindeki etkisini karaciğer mikrozomal enzimleri üzerinden yapmaktadır. Karaciğerdeki mikrozomal enzimleri inhibe ederek tiroid hormonlarını arttırmakta ve plazma proteinlerine kuvvetli olarak bağlanmaktadır. Sonuç olarak T4'ün plazma proteinlerinden ayrılmasına neden olabilmektedir (82).

#### **2.6.3.2.5. Karbamazepin ve valproik asitin B12 vitamini ve folik asit üzerine etkisi:**

Homosistein yüksekliği ve damar hastalıkları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Antiepileptik ilaçlar homosistein metabolizmasında rol alan B12 vitamini ve folik asidin serum seviyelerini etkilemektedir. Sonuç olarak homosistein seviyeleri yükselmekte dolayısıyla da damar endotelinde hasar oluşmaktadır (83).

Yapılan bir çalışmada karbamazepin kullanan hastalarda vitamin B12'nin düşük olduğu (83), diğer bir çalışmada ise karbamazepin kullanan bireylerde vitamin B12 düzeylerinin değişmediğini gösterilmiştir (84).

Valproik asid kullanan hastalarda vitamin B12, folik asit ve homosistein serum seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada serum homosistein seviyelerinin yüksek, folik asid düzeyinin düsük olduğu tespit edilirken, serum B12 seviyelerinin ise normal olduğu belirtilmiştir (85).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 30.01.2007 tarihi ile 30.12.2013 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran ICD10 kodlamasına göre G40.8(epilepsiler,diğer), G40.9(epilepsi,tanımlanmamış), R56.8 (konvulziyonlar diğer ve tanımlanmamış) tanıları almış olan hastalar tarandı. Buna göre toplam 1127 başvuruya ulaşıldı. Bu başvurular tekil hasta olarak 342 idi. Hastanemiz çocuk polikliniğinde ilk kez tanı almış ve antiepileptik tedavi alan 134 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 4 ünde fenobarbital, 3 hastada levotrisetam, 2 hastada lamotrijin kullanıldığı tespit edildi. İstatistik çalışma mümkün olmadığı için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. VPA kullanan 16 hasta, CBZ kullanan 9 hasta sadece 1 kez başvuru yaptığı ve ilaç sonrası başvuruları olmadığından eksik tetkik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 0-18 yaşları arasında olmak, tekli antiepileptik alıyor olmak, daha önce herhangi bir antiepileptikler başta olmak üzere herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak, eşlik eden başka hastalığın (ailevi hiperlipidemiler, konjenital, metabolik hastalıklar gibi) olmaması, hemogram ve biokimyasal tetkik değerlerine ulaşılabilir olmak olarak belirlendi. Çalışmanın dışlanma kriterleri olarak; 18 yaşından büyük olmak, kombine antiepileptik kullanıyor olmak, komorbit hastalığın olması, ek başka ilaç kullanıyor olmak, hemogram ve biokimyasal tetkik değerlerine ulaşamıyor olmak olarak belirlendi.

Çalışmamıza 59'ü kız 48'i erkek toplam 107 hasta dahil edildi. Çalışmamıza kan alınarak hemotolojik ve biokimyasal değerleri açısından hastane bilgi sisteminde tetkikleri mevcut olan VPA ve CBZ kullanan hastalar alındı. Bu hastaların epilepsi tanısı alması sonrası tedaviye başlamadan önceki hemotolojik ve biyokimyasal değerleri ile AEİ tedavi başlanması sonrası 1. yıl ve 2. yıl hemotolojik ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı. Hemogloblin (Hb), Hematokrit (Hct), Platelet (plt), MCV, WBC, Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST), Gama glutamil transferaz (GGT), Alkalen fosfataz (ALP), Laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleri değerlendirildi.

Bu parametrelerin hastanemizde çalışılma teknikleri:

AST ve ALT: Absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. GGT: Enzimatik kolorimetrik test, Absorbanstaki artmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. LDH: UV testi, Absorbanstaki artmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. ALP: Kolorimetrik test, Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilmiş. HMG: Fotometrik olarak okunup hesaplanmaktadır.

**Tablo 2:** Değerlendirmede esas alınan biyokimyasal parametreler (84).

Ölçüm	Yaş	Değer
Hb (gr/dl)	1-3 gün	14,5-22,5
	2 ay	9,0-14,0
	6-12 yaş	11,5-15,5
	12-18 yaş E	13,0-16,0
	K	12,0-16,0
	18-49 yaş E	13,5-17,5
K	12,0-16,0	
Hct (%)	1.gün	48-69
	2.gün	48-75
	3.gün	44-72
	2.ay	28-42
	6-12 yaş	35-45
	12-18 yaş E	37-49
	K	36-46
	18-49 yaş E	41-53
	K	36-46
MCV	1-3 gün	95-121
	0,5-2yaş	70-86
	6-12 yaş	77-85
	12-18 yaş E	78-95
	K	78-102
	18-49 yaş E	80-100
K	80-100	
PLT (K/uL)	Yenidoğan	84.000-475.000
	Erişkin	150.000-400.000
WBC	Doğum	9,0-34,0
	24 saat	9,4-34,0
	1 ay	5,0-19,5
	1-3yaş	6,0-17,5
	4-7 yaş	5,5-15,5
	8-13 yaş	4,5-13,5
	Erişkin	4,5-11,0
Ölçüm	Yaş	Değer
ALT (U/L)	0-5 gün	6-50
	1-19 yaş	5-45
AST(U/L)	0-5 gün	35-140
	1-9 yaş	15-55
	10-19 yaş	5-45
LDH(U/L)	0-1 yaş	170-580
	1-9 yaş	150-500
	10-19 yaş	120-330
GGT(U/L)	Kord	37-193
	0-1 ay	13-147
	1-2 ay	12-123
	2-4 ay	8-90
	4 ay- 10 yaş	5-32
	10-15 yaş	5-24

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzdeler ile, niteliksel veriler ise ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrow-Smirnow testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, yıllara göre ölçümler için Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 59'unu (%55,1) kızlar, 48'ini ise (%44,9) erkekler oluşturmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

		N	Yüzde (%)
CİNSİYET	KIZ	59	55,1
	ERKEK	48	44,9
	Total	107	100,0

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 3-18 yaş arasında olup ortalama yaş  $10,847 \pm 3,572$  yıl şeklindedir. Bununla birlikte kızların yaş ortalaması  $10,645 \pm 3,572$  yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise  $11,153 \pm 2,898$  yıl olarak tespit edildi. VPA kullanan kız hastaların yaş ortalaması  $10,043 \pm 3,439$  yıl, erkek hastaların yaş ortalaması  $11,015 \pm 2,743$  yıl olarak tespit edildi. CBZ kullanan kız hastaların yaş ortalaması  $10,142 \pm 2,719$ , erkek hastaların yaş ortalaması  $11,136 \pm 3,142$  yıl olarak tespit edildi. İlaçların cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde VPA ve CBZ de cinsiyetler arası yaş ortalamasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların yaşlarına ilişkin değerler

	CİNS	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	P
YAŞ (yıl)	KIZ	59	10,645	3,572	0,07
	ERKEK	48	11,153	2,898	
VPA (yıl)	KIZ	50	10,043	3,439	0,56
	ERKEK	35	11,015	2,743	
CBZ (yıl)	KIZ	13	10,142	2,719	0,42
	ERKEK	9	11,136	3,142	

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 85'i (%80,0) VPA, 22'si (%20,0) ise CBZ kullanmaktaydı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kullanılan ilaca göre hastaların dağılımı

		N	Yüzde (%)
İLAÇ	VPA	85	79,4
	CBZ	22	20,6
	Total	107	100,0

VPA kullanan hastalardan 35'ini (%41,1) erkekler, 50'sini ise kızlar oluşturmakta iken CBZ kullanan hastalardan ise 13'ünü (%59) erkekler, 9'unu de (%41) kızlar oluşturmaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Cinsiyete göre kullanılan ilaç türünün dağılımı

			CİNSİYET		Toplam
			ERKEK	KIZ	
İLAÇ	VPA	N	35	50	85
		%	41,1	58,9	100
	CBZ	N	13	9	22
		%	59	41	100



Hastaların tedaviye başlamadan önceki Hb değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $12,38 \pm 1,123$  gr/dl, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların Hb değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $12,70 \pm 0,821$  gr/dl, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların Hb değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $12,61 \pm 0,917$  gr/dl olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,06$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** VPA kullanan hastaların yıllara göre Hb değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Hb (gr/dl)	85	12,38	1,12	3,035	0,06
Hb 1. yıl (gr/dl)	85	12,70	0,82		
Hb 2. yıl (gr/dl)	85	12,61	0,91		

Valproik asit kullanan kız hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,19 \pm 1,06$  gr/dl, 1.Yıl Hb değeri  $12,45 \pm 0,96$  gr/dl, erkek hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,62 \pm 1,04$  gr/dl , 1.Yıl Hb değeri  $12,73 \pm 1,06$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,72 \pm 1,06$  gr/dl olarak ölçülmüş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,56$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi Hb(gr/dl)	Kız	50	12,19	1,06	0,56
	Erkek	35	12,62	1,04	
Hb 1. yıl (gr/dl)	Kız	50	12,45	0,96	
	Erkek	35	12,73	1,06	
Hb 2. yıl (gr/dl)	Kız	50	12,37	1,11	
	Erkek	35	12,71	1,06	

Valproik asit kullanan kız hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,19 \pm 1,06$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,45 \pm 0,96$  gr/dl 2.yıl Hb değeri  $12,37 \pm 1,11$  gr/dl olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,06$ ). Erkek hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,62 \pm 1,04$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,73 \pm 1,06$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,71 \pm 1,06$  gr/dl olarak ölçülmüş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,21$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Ön.(gr/dl)		1. Yıl (gr/dl)		2.yıl (gr/dl)		p
	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	
Kız	12,19	1,06	12,45	0,96	12,37	1,11	0,06
Erkek	12,62	1,04	12,73	1,06	12,71	1,06	0,21

Hastaların tedaviye başlamadan önceki Hct değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $37,66 \pm 2,996$  (%) Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların Hct değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $38,33 \pm 2,317$  (%) Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların Hct değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $38,55 \pm 2,312$  (%) olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=3,350$ ,  $p=0,04$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** VPA kullanan hastaların yıllara göre Hct değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Htc (%)	85	37,66	2,99	3,350	0,04
Hct 1. yıl (%)	85	38,33	2,31		
Hct 2. yıl (%)	85	38,55	2,31		

Kız hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $36,95 \pm 3,03$  (%), 1.yıl  $37,50 \pm 2,93$  (%) 2. Yıl  $37,55 \pm 3,08$  (%). Erkek hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $38,32 \pm 3,07$  (%) 1.yıl  $38,71 \pm 3,12$  (%), 2. Yıl  $38,98 \pm 2,90$  (%) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,67$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi Hct(%)	Kız	50	36,95	3,03	0,67
	Erkek	35	38,32	3,07	
Hct 1. yıl (%)	Kız	50	37,50	2,93	
	Erkek	35	38,71	3,12	
Hct 2. yıl (%)	Kız	50	37,50	2,93	
	Erkek	35	38,98	2,90	

Kız hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $36,95 \pm 3,03$  (%), 1.yıl  $37,50 \pm 2,93$  (%), 2. Yıl  $37,55 \pm 3,08$  (%) ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,07$ ). Erkek hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $38,32 \pm 3,07$  (%), 1.yıl  $38,71 \pm 3,12$  (%), 2. Yıl  $38,98 \pm 2,90$  (%) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,86$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama(%)	SS ( $\pm$ )	Ortalama(%)	SS ( $\pm$ )	Ortalama(%)	SS ( $\pm$ )	
Kız	36,95	3,03	37,50	2,93	37,50	2,93	0,07
Erkek	38,32	3,07	38,71	3,12	38,98	2,90	0,86

Hastaların tedaviye başlamadan önceki MCV değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $82,38 \pm 5,110$  pg/cell. Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların MCV değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $82,92 \pm 5,314$  pg/cell, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların MCV değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $82,26 \pm 4,617$  pg/cell olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,30$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre MCV değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi MCV(pg/cell)	85	82,38	5,11	1,210	0,30
MCV 1. yıl (pg/cell)	85	82,92	5,31		
MCV 2. yıl (pg/cell)	85	82,26	4,61		

Kız hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,44 \pm 6,67$  pg/cell, 1. Yıl  $83,33 \pm 7,54$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,76 \pm 6,48$  pg/cell. Erkek hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,98 \pm 5,31$  pg/cell, 1. Yıl  $82,98 \pm 4,79$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,90 \pm 5,16$  pg/cell olarak ölçülmüş olup bu farklılık anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,84$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi MCV(pg/cell)	Kız	50	82,44	6,67	0,84
	Erkek	35	82,98	5,31	
MCV 1. yıl (pg/cell)	Kız	50	83,33	7,54	
	Erkek	35	82,98	4,79	
MCV 2. yıl (pg/cell)	Kız	50	82,76	6,48	
	Erkek	35	82,90	5,16	

Kız hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,44 \pm 6,67$  pg/cell, 1. Yıl  $83,33 \pm 7,54$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,76 \pm 6,48$  pg/cell ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,76$ ). Erkek hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,98 \pm 5,31$  pg/cell, 1. Yıl  $82,98 \pm 4,79$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,90 \pm 5,16$  pg/cell olarak ölçülmüş olup bu farklılık anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,71$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	
Kız	82,44	6,67	83,33	7,54	82,76	6,48	0,76
Erkek	82,98	5,31	82,98	4,79	82,90	5,16	0,71

Hastaların tedaviye başlamadan önceki Plt değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $275,47 \pm 82,113 \times 10$  Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların Plt değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $254,66 \pm 62,669$ , Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların Plt değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $249,32 \pm 48,778$  olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=6,453$ ,  $p=0,005$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre PLT değerlerinin dağılımları

	İL AÇ	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Plt(K/uL)	VPA	85	275,47	82,11	6,453	0,005
Plt 1. yıl (K/uL)	VPA	85	254,66	62,66		
Plt 2. yıl (K/uL)	VPA	85	249,32	48,77		

Kız hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 285,56±91,55 K/uL 1. Yıl 259,79±66,78 K/uL ve 2. Yıl 258,73±69,02 K/uL erkek hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 268,19±67,90 K/uL 1. Yıl 261,31±72,90 K/uL ve 2. Yıl 249,47±65,15 K/uL olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0,56) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (±)	p
Tedavi öncesi PLT(K/uL)	Kız	50	285,56	91,55	0,56
	Erkek	35	268,19	67,90	
PLT 1. yıl (K/uL)	Kız	50	259,79	66,78	
	Erkek	35	261,31	72,90	
PLT 2. yıl (K/uL)	Kız	50	258,73	69,02	
	Erkek	35	249,47	65,15	

Kız hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 285,56±91,55 K/uL 1. Yıl 259,79±66,78 K/uL ve 2. Yıl 258,73±69,02 K/uL ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,06). Erkek hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 268,19±67,90 K/uL 1. Yıl 261,31±72,90 K/uL ve 2. Yıl 249,47±65,15 K/uL olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0,16) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc.(K/uL)		1. Yıl (K/uL)		2.yıl (K/uL)		P
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
Kız	285,56	91,55	259,79	66,78	258,73	69,02	0,06
Erkek	268,19	67,90	261,31	72,90	249,47	65,15	0,16

Hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $7,88 \pm 3,117$ , Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların WBC değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $7,86 \pm 1,648$ , Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların WBC değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $7,88 \pm 2,035$  olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,47$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre WBC değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi WBC	85	7,88	3,11	0,697	0,47
WBC 1. yıl	85	7,86	1,64		
WBC 2. yıl	85	7,88	2,03		

Kız hastalarda WBC tedavi öncesi  $7,71 \pm 2,55$ , 1. Yıl  $7,65 \pm 2,00$  ve 2. Yıl  $7,84 \pm 1,97$ , ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,40$ ). Erkek hastalarda WBC tedavi öncesi  $7,49 \pm 2,10$ , 1. Yıl  $7,66 \pm 2,01$  ve 2. Yıl  $7,60 \pm 2,11$  ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,84$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi WBC	Kız	50	7,71	2,55	0,84
	Erkek	35	7,49	2,10	
WBC 1. yıl	Kız	50	7,65	2,00	
	Erkek	35	7,66	2,01	
WBC 2. yıl	Kız	50	7,84	1,97	
	Erkek	35	7,60	2,11	

Kız hastalarda WBC tedavi öncesi  $7,71 \pm 2,55$ , 1. Yıl  $7,65 \pm 2,00$  ve 2. Yıl  $7,84 \pm 1,97$ , ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,15$ ). Erkek hastalarda WBC tedavi öncesi  $7,49 \pm 2,10$ , 1. Yıl  $7,66 \pm 2,01$  ve 2. Yıl  $7,60 \pm 2,11$  ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,17$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		P
	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	
Kız	7,71	2,55	7,65	2,00	7,84	1,97	0,15
Erkek	7,49	2,10	7,66	2,01	7,60	2,11	0,17

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALT değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $14,74 \pm 7,17$  U/L Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların ALT değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $13,28 \pm 5,18$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların ALT değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $13,52 \pm 4,32$  U/L olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,29$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre ALT değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi ALT (U/L)	85	14,74	7,17	1,241	0,29
ALT 1. yıl (U/L)	85	13,28	5,18		
ALT 2. yıl (U/L)	85	13,52	4,32		



Kız hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $14,92 \pm 9,85$  U/L, 1. Yıl  $12,96 \pm 5,70$  U/L ve 2. Yıl  $12,72 \pm 3,50$  U/L. Erkek hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $15,28 \pm 5,58$  U/L, 1. Yıl  $14,44 \pm 5,06$  U/L, 2. Yıl  $14,80 \pm 6,59$  U/L olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,73$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi ALT(U/L)	Kız	50	14,92	9,85	0,73
	Erkek	35	15,28	5,58	
ALT 1. yıl (U/L)	Kız	50	12,96	5,70	
	Erkek	35	14,44	5,06	
ALT 2. yıl (U/L)	Kız	50	12,72	3,50	
	Erkek	35	14,80	6,59	

Kız hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $14,92 \pm 9,85$  U/L, 1. Yıl  $12,96 \pm 5,70$  U/L ve 2. Yıl  $12,72 \pm 3,50$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,85$ ). Erkek hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $15,28 \pm 5,58$  U/L, 1. Yıl  $14,44 \pm 5,06$  U/L ve 2. Yıl  $14,80 \pm 6,59$  U/L olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,77$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	
Kız	14,92	9,85	12,96	5,70	12,72	3,50	0,85
Erkek	15,28	5,58	14,44	5,06	14,80	6,59	0,77

Hastaların tedaviye başlamadan önceki AST değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $27,15 \pm 8,87$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların AST değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $24,64 \pm 3,916$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların AST değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $25,87 \pm 5,617$  U/L olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,197$ ,  $p=0,02$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre AST değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi AST (U/L)	85	27,15	8,87	4,197	0,02
AST 1. yıl (U/L)	85	24,64	3,91		
AST 2. yıl (U/L)	85	25,87	5,61		

Kız hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $26,84 \pm 11,02$  U/L, 1. Yıl  $23,62 \pm 5,90$  U/L ve 2. Yıl  $24,98 \pm 6,17$  U/L. Erkek hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $27,80 \pm 9,37$  U/L, 1. Yıl  $25,66 \pm 6,67$  U/L ve 2. Yıl  $26,13 \pm 7,60$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,55$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi AST (U/L)	Kız	50	26,84	11,02	0,55
	Erkek	35	27,80	9,37	
AST 1. yıl (U/L)	Kız	50	23,62	5,90	
	Erkek	35	25,66	6,67	
AST 2. yıl (U/L)	Kız	50	24,98	6,17	
	Erkek	35	26,13	7,60	

Kız hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $26,84 \pm 11,02$  U/L, 1. Yıl  $23,62 \pm 5,90$  U/L ve 2. Yıl  $24,98 \pm 6,17$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak da farklıdır ( $p=0,01$ ). Erkek hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $27,80 \pm 9,37$  U/L, 1. Yıl  $25,66 \pm 6,67$  U/L ve 2. Yıl  $26,13 \pm 7,60$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,70$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS (±)	Ortalama (U/L)	SS (±)	Ortalama (U/L)	SS (±)	
Kız	26,84	11,02	23,62	5,90	24,98	6,17	0,01
Erkek	27,80	9,37	25,66	6,67	26,13	7,60	0,70

Hastaların tedaviye başlamadan önceki GGT değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $18,22 \pm 17,78$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların GGT değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $18,96 \pm 11,22$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların GGT değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $20,40 \pm 11,21$  U/L olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,359$ ,  $p=0,02$ ) (Tablo 28).

**Tablo 28.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre GGT değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS (±)	F	p
Tedavi öncesi GGT (U/L)	85	18,22	17,78	4,359	0,02
GGT 1. yıl (U/L)	85	18,96	11,22		
GGT 2. yıl (U/L)	85	20,40	11,21		

Kız hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $20,89 \pm 23,42$  U/L, 1. Yıl  $22,27 \pm 26,58$  U/L ve 2. Yıl  $21,3 \pm 24,74$  U/L, erkek hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $18,80 \pm 14,83$  U/L, 1. Yıl  $18,26 \pm 12,82$  U/L ve 2. Yıl  $20,51 \pm 13,66$  U/L ölçülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,03$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi GGT (U/L)	Kız	50	20,89	23,42	0,03
	Erkek	35	18,80	14,83	
GGT 1. yıl (U/L)	Kız	50	22,27	26,58	
	Erkek	35	18,26	12,82	
GGT 2. yıl (U/L)	Kız	50	21,30	24,74	
	Erkek	35	20,51	13,66	

Kız hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $20,89 \pm 23,42$  U/L 1. Yıl  $22,27 \pm 26,58$  U/L ve 2. Yıl  $21,3 \pm 24,74$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,11$ ). Erkek hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $18,80 \pm 14,83$  U/L, 1. Yıl  $18,26 \pm 12,82$  U/L ve 2. Yıl  $20,51 \pm 13,66$  U/L ölçülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ) (Tablo 30).

**Tablo 30.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc. (U/L)		1. Yıl (U/L)		2.yıl (U/L)		p
	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	
Kız	20,89	23,42	22,27	26,58	21,30	24,74	0,11
Erkek	18,80	14,83	18,26	12,82	20,51	13,66	0,01

Hastaların tedaviye başlamadan önceki LDH değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $260,81 \pm 57,67$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların LDH değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $255,12 \pm 64,81$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların LDH değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $261,64 \pm 59,01$  U/L olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,53$ ) (Tablo 31).

**Tablo 31.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara göre LDH değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi LDH (U/L)	85	260,81	57,67	0,566	0,53
LDH 1. yıl (U/L)	85	255,12	64,81		
LDH 2. yıl (U/L)	85	261,64	59,01		

Kız hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $242,42 \pm 52,83$  U/L, 1. Yıl  $244,83 \pm 56,89$  U/L ve 2. Yıl  $248,11 \pm 49,89$  U/L, erkek hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $294,54 \pm 98,85$  U/L, 1. Yıl  $257,28 \pm 56,36$  U/L ve 2. Yıl  $267,23 \pm 65,89$  U/L olarak ölçülmüştür ( $p=0,43$ ) (Tablo 32).

**Tablo 32.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi LDH (U/L)	Kız	50	242,42	52,83	0,43
	Erkek	35	294,54	98,85	
LDH 1. yıl (U/L)	Kız	50	244,83	56,89	
	Erkek	35	257,28	56,36	
LDH 2. yıl (U/L)	Kız	50	248,11	49,89	
	Erkek	35	267,23	65,89	

Kız hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $242,42 \pm 52,83$  U/L, 1. Yıl  $244,83 \pm 56,89$  U/L ve 2. Yıl  $248,11 \pm 49,89$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,14$ ). erkek hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $294,54 \pm 98,85$  U/L, 1. Yıl  $257,28 \pm 56,36$  U/L ve 2. Yıl  $267,23 \pm 65,89$  U/L olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,48$ ) (Tablo 33).

**Tablo 33.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc.(U/L)		1. Yıl (U/L)		2.yıl (U/L)		p
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
Kız	21,30	24,74	244,83	56,89	248,11	49,89	0,14
Erkek	20,51	13,66	257,28	56,36	267,23	65,89	0,48

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALP değerleri VPA kullananların grubunda ortalama  $220,80 \pm 79,75$  U/L , Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların ALP değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $205,8873 \pm 55,79$  U/L, Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların ALP değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama  $195,44 \pm 41,13$  U/L olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,17$ ) (Tablo 34).

**Tablo 34.** VPA kullanan hastaların yıllara göre ALP değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS (±)	F	p
Tedavi öncesi ALP (U/L)	85	220,80	79,75	1,873	0,17
ALP 1. yıl (U/L)	85	205,88	55,79		
ALP 2. yıl (U/L)	85	195,44	41,13		

Kız hastalarda ALP değeri tedavi öncesi 241,13±195,36 U/L, 1. Yıl 221,0±73,15 U/L ve 2.Yıl 212,97±59,41 U/L. Erkek hastalarda ALP değeri tedavi öncesi 281,08±138,98 U/L, 1. Yıl 228,08±65,36 U/L ve 2. Yıl 236,41±59,60 U/L ölçülmüş olup anlamlı değildir (p=0,12) (Tablo 35).

**Tablo 35.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (±)	p
Tedavi öncesi ALP (U/L)	Kız	50	241,13	195,36	0,12
	Erkek	35	281,08	138,98	
ALP 1. yıl ((U/L))	Kız	50	221,0	73,15	
	Erkek	35	228,08	65,36	
ALP 2. yıl (U/L)	Kız	50	212,97	59,41	
	Erkek	35	236,41	59,60	

Kız hastalarda ALP değeri tedavi öncesi 241,13±195,36 U/L, 1. Yıl 221,0±73,15 U/L ve 2. Yıl 212,97±59,41 U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,31). Erkek hastalarda ALP değeri tedavi öncesi 281,08±138,98 U/L, 1. Yıl 228,08±65,36 U/L ve 2. Yıl 236,41±59,60 U/L ölçülmüş olup anlamlı değildir (p=0,11) (Tablo 36).

**Tablo 36.** Valproik asit kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc. (U/L)		1. Yıl (U/L)		2.yıl (U/L)		P
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
Kız	241,13	195,36	221,0	73,15	212,97	59,41	0,31
Erkek	281,08	138,98	228,08	65,36	236,41	59,60	0,11

Hastaların tedaviye başlamadan önceki Hb değerleri CBZ kullanan grupta  $12,51 \pm 1,243$  gr/dl, Tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $12,63 \pm 0,736$  gr/dl ve Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $12,27 \pm 0,795$  gr/dl şeklinde olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,32$ ) (Tablo 37).

**Tablo 37.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre Hb değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Hb (gr/dl)	22	12,51	1,24	1,172	0,32
Hb 1. yıl (gr/dl)	22	12,63	0,73		
Hb 2. yıl (gr/dl)	22	12,27	0,79		

Karbamazepin kullanan kız hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $11,7 \pm 1,29$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,41 \pm 1,19$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,38 \pm 1,07$  gr/dl olarak ölçülmüş, erkek hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,72 \pm 0,96$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,75 \pm 1,06$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,64 \pm 1,15$  gr/dl olarak ölçülmüş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,24$ ) (Tablo 38).

**Tablo 38.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi Hb (gr/dl)	Kız	9	11,70	1,29	0,24
	Erkek	13	12,72	0,96	
Hb 1. yıl (gr/dl)	Kız	9	12,41	1,19	
	Erkek	13	12,75	1,06	
Hb 2. yıl (gr/dl)	Kız	9	12,38	1,07	
	Erkek	13	12,64	1,15	



Karbamazepin kullanan kız hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $11,7 \pm 1,29$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,41 \pm 1,19$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,38 \pm 1,07$  gr/dl olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,13$ ). Erkek hastalarda tedavi öncesi Hb değeri  $12,72 \pm 0,96$  gr/dl, 1. Yıl Hb değeri  $12,75 \pm 1,06$  gr/dl, 2.yıl Hb değeri  $12,64 \pm 1,15$  gr/dl olarak ölçülmüş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,51$ ) (Tablo 39).

**Tablo 39.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hb değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc. (U/L)		1. Yıl (U/L)		2.yıl (U/L)		p
	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	
Kız	11,70	1,29	12,41	1,19	12,38	1,07	0,13
Erkek	12,72	0,96	12,75	1,06	12,64	1,15	0,51

Hastaların tedaviye başlamadan önceki Hct değerleri CBZ kullanan grupta  $38,49 \pm 2,83$  %, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $37,66 \pm 2,81$  % ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $37,49 \pm 2,49$  % şeklinde olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,14$ ) (Tablo 40).

**Tablo 40.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre Hct değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Hct (%)	22	38,49	2,83	2,060	0,14
Hct 1. yıl (%)	22	37,66	2,81		
Hct 2. yıl (%)	22	37,49	2,49		

Kız hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $35,85 \pm 3,24$  %, 1.yıl  $37,53 \pm 2,56$  %, 2. Yıl  $37,90 \pm 3,00$  %. Erkek hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $38,83 \pm 2,91$  %, 1.yıl  $38,49 \pm 3,08$  %, 2. Yıl  $39,18 \pm 3,19$  % olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,07$ ) (Tablo 41).

**Tablo 41.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi Hct (%)	Kız	9	35,85	3,24	0,07
	Erkek	13	38,83	2,91	
Hct 1. yıl (%)	Kız	9	37,53	2,56	
	Erkek	13	38,49	3,08	
Hct 2. yıl (%)	Kız	9	37,90	3,00	
	Erkek	13	39,18	3,19	

Kız hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $35,85 \pm 3,24$  %, 1.yıl  $37,53 \pm 2,56$  %, 2. Yıl  $37,90 \pm 3,00$  % ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,42$ ). Erkek hastalarda Hct değeri tedavi öncesi  $38,83 \pm 2,91$  %, 1.yıl  $38,49 \pm 3,08$  %, 2. Yıl  $39,18 \pm 3,19$  % olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,27$ ) (Tablo 42).

**Tablo 42.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre Hct değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (%)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (%)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (%)	SS ( $\pm$ )	
Kız	35,85	3,24	37,53	2,56	37,90	3,00	0,42
Erkek	38,83	2,91	38,49	3,08	39,18	3,19	0,27

Hastaların tedaviye başlamadan önceki MCV değerleri CBZ kullanan grupta  $83,98 \pm 4,776$  pg/cell, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $84,69 \pm 4,223$  pg/cell ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $85,59 \pm 6,310$  pg/cell şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,78$ ) (Tablo 43).

**Tablo 43.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre MCV değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi MCV (pg/cell)	22	83,98	4,77	0,23	0,78
MCV 1. yıl (pg/cell)	22	84,69	4,22		
MCV 2. yıl (pg/cell)	22	85,59	6,31		

Kız hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,68 \pm 10,99$  pg/cell, 1. Yıl  $82,28 \pm 11,39$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,93 \pm 10,39$  pg/cell. Erkek hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $83,85 \pm 5,01$  pg/cell, 1. Yıl  $84,61 \pm 4,87$  pg/cell ve 2. Yıl  $84,45 \pm 5,40$  pg/cell olarak ölçülmüş olup bu farklılık anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,43$ ) (Tablo 44)

**Tablo 44.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi MCV (pg/cell)	Kız	9	82,68	10,99	0,43
	Erkek	13	83,85	5,01	
MCV 1. yıl (pg/cell)	Kız	9	82,28	11,39	
	Erkek	13	84,61	4,87	
MCV 2. yıl (pg/cell)	Kız	9	82,93	10,39	
	Erkek	13	84,45	5,40	

Kız hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $82,68 \pm 10,99$  pg/cell, 1. Yıl  $82,28 \pm 11,39$  pg/cell ve 2. Yıl  $82,93 \pm 10,39$  pg/cell ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,40$ ). Erkek hastalarda MCV değeri tedavi öncesi  $83,85 \pm 5,01$  pg/cell, 1. Yıl  $84,61 \pm 4,87$  pg/cell ve 2. Yıl  $84,45 \pm 5,40$  pg/cell olarak ölçülmüş olup bu farklılık anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,97$ ) (Tablo 45).

**Tablo 45.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre MCV değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (pg/cell)	SS ( $\pm$ )	
Kız	82,68	10,99	82,28	11,39	82,93	10,39	0,40
Erkek	83,85	5,01	84,61	4,87	84,45	5,40	0,97

Hastaların tedaviye başlamadan önceki Plt değerleri CBZ kullanan grupta  $286,55 \pm 79,225$  K/uL tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $281,50 \pm 82,570$  K/uL ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $268,65 \pm 68,781$  K/uL şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,11$ ) (Tablo 46).

**Tablo 46.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre PLT değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi Plt (K/uL)	22	286,55	79,22	2,278	0,11
Plt 1. yıl (K/uL)	22	281,50	82,57		
Plt 2. yıl (K/uL)	22	268,65	68,78		

Kız hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 300,66±88,81 K/uL, 1.Yıl 306,50±103,99 K/uL ve 2. Yıl 248,00±133,60 K/uL erkek hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 296,50±85,75 K/uL, 1. Yıl 290,83±82,70 K/uL ve 2. Yıl 257,14±94,0 K/uL olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,66) (Tablo 47).

**Tablo 47.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (±)	p
Tedavi öncesi PLT (K/uL)	Kız	9	300,66	88,81	0,66
	Erkek	13	296,50	85,75	
PLT 1. yıl (K/uL)	Kız	9	306,50	103,99	
	Erkek	13	290,83	82,70	
PLT 2. yıl (K/uL)	Kız	9	248,00	133,60	
	Erkek	13	257,14	94,0	

Kız hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 300,66±88,81 K/uL 1. Yıl 306,50±103,99 K/uL ve 2. Yıl 248,00±133,60 K/uL ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,20). Erkek hastalarda PLT değeri tedavi öncesi 296,50±85,75 K/uL, 1. Yıl 290,83±82,70 K/uL ve 2. Yıl 257,14±94,0 K/uL olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,06) (Tablo 48).

**Tablo 48.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre PLT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Önc.(K/uL)		1. Yıl (K/uL)		2.yıl (K/uL)		p
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
Kız	300,66	88,81	306,50	103,99	248,00	133,60	0,20
Erkek	296,50	85,75	290,83	82,70	257,14	94,0	0,06

Hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC CBZ kullanan grupta  $6,99 \pm 1,13$ , tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $7,48 \pm 2,11$  ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların  $7,65 \pm 1,97$  şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,56$ ) (Tablo 49).

**Tablo 49.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre WBC değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi WBC	22	6,99	1,13	0,489	0,56
WBC 1. yıl	22	7,48	2,11		
WBC 2. yıl	22	7,65	1,97		

Kız hastalarda WBC tedavi öncesi  $8,78 \pm 3,81$ , 1. Yıl  $7,43 \pm 1,98$  ve 2. Yıl  $7,33 \pm 2,18$ . Erkeklerde WBC değeri sırası ile  $6,57 \pm 1,23$ ,  $7,26 \pm 1,65$  ve  $6,68 \pm 1,56$  olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,74$ ) (Tablo 50).

**Tablo 50.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi WBC	Kız	9	8,78	3,81	0,74
	Erkek	13	6,57	1,23	
WBC 1. yıl	Kız	9	7,43	1,98	
	Erkek	13	7,26	1,65	
WBC 2. yıl	Kız	9	7,33	2,18	
	Erkek	13	6,68	1,56	

Kız hastalarda WBC tedavi öncesi  $8,78 \pm 3,81$ , 1. Yıl  $7,43 \pm 1,98$  ve 2. Yıl  $7,33 \pm 2,18$ , 6 ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,95$ ). Erkeklerde WBC değeri sırası ile  $6,57 \pm 1,23$ ,  $7,26 \pm 1,65$  ve  $6,68 \pm 1,56$  olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,26$ ) (Tablo 51).

**Tablo 51.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre WBC değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		P
	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	Ortalama	SS ( $\pm$ )	
Kız	8,78	3,81	7,43	1,98	7,33	2,18	0,95
Erkek	6,57	1,23	7,26	1,65	6,68	1,56	0,26

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALT değerleri CBZ kullanan grupta  $17,25 \pm 13,110$  U/L, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $14,73 \pm 5,642$  U/L ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $14,17 \pm 2,592$  U/L şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,18$ ) (Tablo 52).

**Tablo 52.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre ALT değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi ALT (U/L)	22	17,25	13,11	1,768	0,18
ALT 1. yıl (U/L)	22	14,73	5,64		
ALT 2. yıl (U/L)	22	14,17	2,59		

Kız hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $13,57 \pm 5,56$  U/L, 1. Yıl  $14,42 \pm 3,86$  U/L ve 2. Yıl  $13,57 \pm 4,03$  U/L. Erkek hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $15,50 \pm 7,10$  U/L, 1. Yıl  $15,25 \pm 6,04$  U/L ve 2. Yıl  $13,33 \pm 5,29$  U/L olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,87$ ) (Tablo 53).

**Tablo 53.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi ALT (U/L)	Kız	9	13,57	5,56	0,87
	Erkek	13	15,50	7,10	
ALT 1. yıl (U/L)	Kız	9	14,42	3,86	
	Erkek	13	15,25	6,04	
ALT 2. yıl (U/L)	Kız	9	13,57	4,03	
	Erkek	13	13,33	5,29	

Kız hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $13,57 \pm 5,56$  U/L, 1. Yıl  $14,42 \pm 3,86$  U/L ve 2. Yıl  $13,57 \pm 4,03$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,71$ ). Erkek hastalarda ALT değeri tedavi öncesi  $15,50 \pm 7,10$  U/L, 1. Yıl  $15,25 \pm 6,04$  U/L ve 2. Yıl  $13,33 \pm 5,29$  U/L olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,46$ ) (Tablo 54).

**Tablo 54.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	
Kız	13,57	5,56	14,42	3,86	13,57	4,03	0,71
Erkek	15,50	7,10	15,25	6,04	13,33	5,29	0,46



Hastaların tedaviye başlamadan önceki AST değerleri CBZ kullanan grupta  $27,22 \pm 13,492$  U/L, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $24,12 \pm 3,884$  U/L ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların  $24,52 \pm 3,412$  U/L şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,27$ ) (Tablo 55).

**Tablo 55.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre AST değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi AST (U/L)	22	27,22	13,49	1,355	0,27
AST 1. yıl (U/L)	22	24,12	3,88		
AST 2. yıl (U/L)	22	24,52	3,41		

Kız hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $24,00 \pm 4,47$  U/L, 1. Yıl  $24,14 \pm 6,51$  U/L ve 2. Yıl  $23,57 \pm 4,72$  U/L, erkek hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $26,16 \pm 5,52$  U/L, 1. Yıl  $25,66 \pm 7,34$  U/L ve 2. Yıl  $24,08 \pm 5,71$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,08$ ) (Tablo 56).

**Tablo 56.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi AST (U/L)	Kız	9	24,00	4,47	0,08
	Erkek	13	26,16	5,52	
AST 1. yıl (U/L)	Kız	9	24,14	6,51	
	Erkek	13	25,66	7,34	
AST 2. yıl (U/L)	Kız	9	23,57	4,72	
	Erkek	13	24,08	5,71	

Kız hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $24,00 \pm 4,47$  U/L, 1. Yıl  $24,14 \pm 6,51$  U/L ve 2. Yıl  $23,57 \pm 4,72$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,96$ ). Erkek hastalarda AST değeri tedavi öncesi  $26,16 \pm 5,52$  U/L, 1. Yıl  $25,66 \pm 7,34$  U/L ve 2. Yıl  $24,08 \pm 5,71$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,26$ ) (Tablo 57).

**Tablo 57.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre AST değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	
Kız	24,00	4,47	24,14	6,51	23,57	4,72	0,96
Erkek	26,16	5,52	25,66	7,34	24,08	5,71	0,26

Hastaların tedaviye başlamadan önceki GGT değerleri CBZ kullanan grupta  $27,400 \pm 21,18$  U/L , tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda hastaların  $27,15 \pm 14,73$  U/L ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci  $23,40 \pm 12,97$  U/L şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,65$ ) (Tablo 58).

**Tablo 58.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre GGT değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi GGT (U/L)	22	27,40	21,18	0,266	0,65
GGT 1. yıl (U/L)	22	27,15	14,73		
GGT 2. yıl (U/L)	22	23,40	12,97		

Kız hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $30,16 \pm 23,00$  U/L, 1. Yıl  $34,16 \pm 21,56$  U/L ve 2. Yıl  $24,66 \pm 10,8$  U/L. Erkek hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $27,41 \pm 22,08$  U/L, 1. Yıl  $27,41 \pm 17,33$  U/L ve 2. Yıl  $28,50 \pm 18,52$  U/L ölçülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,32$ ) (Tablo 59).

**Tablo 59.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi GGT (U/L)	Kız	9	30,16	23,0	0,32
	Erkek	13	27,41	22,08	
GGT 1. yıl (U/L)	Kız	9	34,16	21,56	
	Erkek	13	27,41	17,33	
GGT 2. yıl (U/L)	Kız	9	24,66	10,8	
	Erkek	13	28,50	18,52	

Kız hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $30,16 \pm 23,00$  U/L, 1. Yıl  $34,16 \pm 21,56$  U/L ve 2. Yıl  $24,66 \pm 10,8$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,84$ ). Erkek hastalarda GGT değeri tedavi öncesi  $27,41 \pm 22,08$  U/L, 1. Yıl  $27,41 \pm 17,33$  U/L ve 2. Yıl  $28,50 \pm 18,52$  U/L ölçülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,58$ ) (Tablo 60).

**Tablo 60.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre GGT değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	
Kız	30,16	23,0	34,16	21,56	24,66	10,8	0,84
Erkek	27,41	22,08	27,41	17,33	28,50	18,52	0,58

Hastaların tedaviye başlamadan önceki LDH değerleri CBZ kullanan grupta  $299,550 \pm 111,952$  U/L, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $244,700 \pm 44,923$  U/L ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda  $244,25 \pm 55,841$  U/L şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,10$ )

(Tablo 61).

**Tablo 61.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre LDH değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	F	p
Tedavi öncesi LDH (U/L)	22	299,55	111,952	2,923	0,10
LDH 1. yıl (U/L)	22	244,70	44,92		
LDH 2. yıl (U/L)	22	244,25	55,84		

Kız hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $255,00 \pm 80,00$  U/L, 1. Yıl  $269,00 \pm 84,03$  U/L ve 2. Yıl  $270,0 \pm 75,38$  U/L. Erkek hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $325,72 \pm 141,51$  U/L, 1. Yıl  $239,45 \pm 55,05$  U/L ve 2. Yıl  $245,0 \pm 67,37$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,41$ ) (Tablo 62).

**Tablo 62.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi LDH (U/L)	Kız	9	255,0	80,0	0,41
	Erkek	13	325,72	141,51	
LDH 1. yıl (U/L)	Kız	9	269,0	84,03	
	Erkek	13	239,45	55,05	
LDH 2. yıl (U/L)	Kız	9	170,0	75,38	
	Erkek	13	245,0	67,37	

Kız hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $255,00 \pm 80,00$  U/L, 1. Yıl  $269,00 \pm 84,03$  U/L ve 2. Yıl  $270,0 \pm 75,38$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,06$ ). Erkek hastalarda LDH değeri tedavi öncesi  $325,72 \pm 141,51$  U/L, 1. Yıl  $239,45 \pm 55,05$  U/L ve 2. Yıl  $245,0 \pm 67,37$  U/L olarak ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,91$ ) (Tablo 63).

**Tablo 63.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre LDH değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS (±)	Ortalama (U/L)	SS (±)	Ortalama (U/L)	SS (±)	
Kız	255,0	80,0	269,0	84,03	170,0	75,38	0,06
Erkek	325,72	141,51	239,45	55,05	245,0	67,37	0,91

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALP değerleri CBZ kullanan grupta  $301,280 \pm 154,82$  U/L, tedaviye başladıktan sonraki ilk yılda  $245,65 \pm 75,17$  U/L ve tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların  $232,85 \pm 56,82$  U/L şeklinde olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,08$ )(Tablo 64).

**Tablo 64.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara göre ALP değerlerinin dağılımları.

	N	Ortalama	SS (±)	F	p
Tedavi öncesi ALP (U/L)	22	301,28	154,82	3,302	0,08
ALP 1. yıl (U/L)	22	245,65	75,17		
ALP 2. yıl (U/L)	22	232,85	56,82		

Kız hastalarda ALP değeri tedavi öncesi  $239,50 \pm 92,19$  U/L, 1. Yıl  $239,40 \pm 79,14$  U/L ve 2. Yıl  $222,0 \pm 61,66$  U/L. Erkek hastalarda ALP değeri tedavi öncesi  $353,0 \pm 173,81$  U/L, 1. Yıl  $254,58 \pm 75,80$  U/L ve 2. Yıl  $263,08 \pm 72,48$  U/L ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,56$ ) (Tablo 65).

**Tablo 65.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS ( $\pm$ )	p
Tedavi öncesi ALP (U/L)	Kız	9	239,50	92,19	0,56
	Erkek	13	353,0	173,81	
ALP 1. yıl (U/L)	Kız	9	239,40	79,14	
	Erkek	13	254,58	75,80	
ALP 2. yıl (U/L)	Kız	9	222,01	61,66	
	Erkek	13	263,08	72,40	

Kız hastalarda ALP değeri tedavi öncesi  $239,50 \pm 92,19$  U/L, 1. Yıl  $239,40 \pm 79,14$  U/L ve 2. Yıl  $222,0 \pm 61,66$  U/L ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,22$ ). Erkek hastalarda ALP değeri tedavi öncesi  $353,0 \pm 173,81$  U/L, 1. Yıl  $254,58 \pm 75,80$  U/L ve 2. Yıl  $263,08 \pm 72,48$  U/L ölçülmüş olup anlamlı değildir ( $p=0,33$ ) (Tablo 66).

**Tablo 66.** Karbamazepin kullanan hastaların yıllara ve cinsiyete göre ALP değerlerinin dağılımları.

	Tedavi Öncesi		1. Yıl		2.yıl		p
	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	Ortalama (U/L)	SS ( $\pm$ )	
Kız	239,50	92,19	239,40	79,14	222,01	61,66	0,44
Erkek	353,0	173,81	254,58	75,80	263,08	72,40	0,33

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Epilepsi insanoğlu tarafından bilinen en eski nörolojik hastalıklar arasında yer almaktadır (86-87). Farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmakta olup tekrarlayıcı sıklıkla spontan olarak gözlenen iki yahut daha fazla nöbet ile karakterize, kronik seyirli bir semptomlar dizisidir (86).

Epilepsi tüm dünyada yaş, ırk, sınıf ayırt etmeksizin her insanda görülebilen bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkilediği düşünölmektedir. Gelişmiş ölkelerdeki insidansı 20-70/100.000 birey arasındadır (86-88).

DSÖ'nün yapmış olduğu prevalans çalışmalarında gelişmiş ölkeler için epilepsi prevalansı ortalama 6/1.000, gelişmekte olan ölkeler için ise 18,5/1.000 olduğu bildirilmiştir (89).

Epilepsinin insidans ve prevalansındaki değişmeler sosyo-ekonomik düzey, çevresel faktörlerden kaynaklı olumsuzluklar nedeniyle olabilmektedir (89).

Epilepsi, hastaların fiziksel değişikliklere, günlük ilaç kullanımında tedavi şekline uyma, tekrarlayan doktor muayeneler ve akut tıbbi acil durumlara hazırlıklı olmasını gerektiren ve bu bağlamda da yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur (89). Yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin sağlıklı populasyona oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (90). Bu bilgiler dikkate alındığında hastaların düzenli tedavi almaları önem arz etmektedir.

Epilepsi tedavisindeki ilk aşama tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının tespitidir. İlaça yanıtın olumsuz olması sebebiyle epilepsi cerrahi uygulaması planlanan olguların yaklaşık %15'inin video izleme sonrası yalancı nöbet tanısı aldığı da akıldan çıkarılmaması gereken önemli bir durumdur. Tanıdan tam manasıyla emin olunmasının ardından diğer aşama ilaç tedavisine gerek olup olmadığına karar verilmesidir. Tek nöbet sonrası yineleme riski 6 ay içinde %50 dolayındadır. 2 yıllık süre zarfında tekrarlanmaz ise nöbetin tekrarlanma riski de dolayısıyla düşmektedir. Bu sebepten ötürü bazı durumlarda uzun sürecek, yan etkileri olabilecek ve belki de gereksiz olan bir tedaviye başlanmadan önce hastalığın doğal seyrinin takip edilmesi oldukça faydalıdır. Hastalıktan emin olunmasından

sonra uygun ilacın seçilmesi önemlidir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar antiepileptik ilaçlar (AEİ) olarak adlandırılmakta olup VPA ve CBZ ise bunlar içinde en yaygın kullanılanlar arasında yer almaktadır.

Epilepsi tedavisinin uzun yıllar boyunca ve hastaların büyük çoğunluğunda ömür boyu devam edecek olması, ortaya çıkması muhtemel diğer hastalıklar, yaşlanma ve gebelik gibi durumlar açısından da AEİ'lerin seçimini ve bir bütün olarak tedavinin hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmesini zorunlu hale getirmektedir (91).

Epilepsi söz konusu olunca çocuklarda iyi seyirli epilepsi grubu hariç hepsine ilaç başlanmaktadır. Yine epilepsi hastalarının yaklaşık %40'ı ilaç bağımlı ve dirençli epilepsi grubu olup bunlar yaşam boyu bir yahut birkaç ilacı kullanmak zorundadırlar (92). VPA ve CBZ epilepsi tedavisinde monoterapi veya politerapi dahilinde en sık kullanılan antiepileptikler arasında yer almaktadır (93,94).

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 59'unu (%55,1) kızlar, 48'ini ise (%44,9) erkekler oluşturmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre genel kanı cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olmadığı yönündedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 3-18 yaş arasında olup ortalama  $10,847 \pm 3,572$  yıl şeklindedir. Bununla birlikte kızların yaş ortalaması  $10,645 \pm 3,798$  yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise  $11,153 \pm 2,898$  yıl olarak tespit edildi. VPA kullanan hastaların yaş ortalaması  $10,521 \pm 3,632$  yıl CBZ kullananlarınki ise  $12,210 \pm 2,981$  yıl şeklindeydi (Tablo 4)

VPA kullanan hastalardan 35'ini (%41,1) erkekler, 50'sini ise kızlar oluşturmakta iken CBZ kullanan hastalardan ise 13'ünü (%59) erkekler, 9'unu de (%41) kızlar oluşturmaktaydı.

VPA kullanan hastaların tedaviye başlamadan önceki Hb değerleri ortalama  $12,38 \pm 1,12$  gr/dl iken yıllar içinde artma eğilimi göstermekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,06$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise yıllar içerisindeki değişim cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir ( $p=0,56$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki Htc değerleri ortalama  $37,66 \pm 2,996$  % yıllar içinde artış eğilimi göstermiş bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $F=3,350$ ,  $p=0,04$ ). Cinsiyetler arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,67$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki



MCV değerleri ortalama  $82,38 \pm 5,110$  pg/cell yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,30$ ). Benzer şekilde cinsiyetler arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,84$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki Plt değerleri yıllar içine azalma eğilimi göstermektedir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=6,453$ ,  $p=0,005$ ). Cinsiyetler arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,56$ ).

Trombositopeni VPA'nın en sık görülen yan etkisidir, insidansı %5-60 arasında değişmektedir (95,96). Çocuklar daha çok etkilenir ve bu büyük olasılıkla VPA'nın çocukluk yaş grubunda daha sık kullanılmasına bağlıdır (97). Bizim çalışmamıza paralel olarak VPA'nın platelet düzeyini düşürdüğüne yönelik birçok çalışma yüksek VPA serum düzeylerine bağlı olarak trombositopeninin geliştiğini göstermiştir (95-100). Bildirilmiş bir vaka dışında VPA eksikliğinin yol açtığı trombositopeniye bağlı ciddi kanama semptomları görülmemiştir (97).

Trombositopeni yapan mekanizma tam olarak bilinmese de iki olasılık öne sürülmektedir; Bunlardan ilki VPA'nın direk kemik iliği üzerine toksik etkisi, diğeri ise trombositlere karşı otoantikör gelişimidir (95-100).

Kishi ve arkadaşları toksik etkinin 120 mg/l kan konsantrasyonu üzerinde geliştiğini gözlemlemişlerdir (98). Sandler ve ark. VPA da bulunan dallı zincirli karboksilik asidin trombosit membranındaki yağ asidi komponentiyle benzer olması sebebiyle otoantikörlerin (IgM) oluşumuna neden olabileceğini bildirmişlerdir (99).

Tetzlaff trombosit sayısı normal olduğu halde operasyon sırasında ciddi kanaması olan bir vaka yayınlamıştır. Tek doz VPA kullanımının bile trombosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceğini bildirilmiştir (100,101). Zeller ve arkadaşları flow-sitometrik yöntemle trombositlerdeki fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir (99). Kis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çok düşük düzeylerdeki VPA kan düzeylerinde bile trombositlerdeki araşidonik asit kaskadınının aktivitesinin dolayısıyla siklooksijenaz yolunun inhibisyonu ile güçlü bir trombosit agregatörü olan tromboksan A2'nin sentezinin bozulduğunu saptamışlar ve bunun trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açarak kanama diatezlerin neden olduğu sonucuna varmışlardır (101).

Hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC değerleri yıllar içinde ve cinsiyetlere göre farklılık göstermiş fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı

değildir ( $p=0,47$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALT, LDH ve ALP değerleri cinsiyete göre ve tedavi yıllarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir. ( $p>0,05$ ). Hastaların GGT değerleri yıllar içinde başlangıca göre artma göstermiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,359$ ,  $p=0,02$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0,03$ ).

Valproik asit kullanan hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılıp tedavi yılları içindeki değişim değerlendirildiğinde kız ve erkek hastalarda Hb, Hct, MCV, WBC değerleri arasında yıllar içerisinde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca ALT, LDH ve ALP değerlerinde de yıllar içerisinde anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak AST değeri kızlarda yıllar içerisinde başlangıca göre düşüş göstermiş ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,01$ ).

Bölükbaşı ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarında AST ve ALT değerleri normal değer aralığında yer almakla beraber epileptik kontrol grubunda AST değerlerinin daha düşük seviyelerde olduğu ve bu bulgunun klinik olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) tespit edilmiştir (102). Bizimde çalışmamızda Bölükbaşı ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olacak şekilde başlangıç değerine göre 1.ve 2 . yıl sonrası AST değerinde düşme tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. ( $p<0,05$ ).

Valproik asit kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında olmakla beraber daha düşük ( $p<0,05$ ) olduğu, epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. AST ve ALT değerlerinin düşük olması valproik asidin enzim inhibisyonu yapıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Valproik asidin karaciğer aminotransferazlarında %10-15 oranında geçici bir yükselmeye yol açtığı gösterilirken literatürde bu değişikliklerin valproik asitin en yaygın etkileri olduğu bildirilmektedir (100-104). Antiepileptik ilaç tedavisinin karaciğer hasarına yol açabileceği eski ilaçlardan valproik asit ve yenilerden felbamatin fulminan karaciğer yetmezliği yapabileceği bildirilmiştir (104). Sönmez ve ark. (2006) ise valproik asit kullananlarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (105). Oysa bizim çalışmamızda VPA kullanımına bağlı olarak tedavi öncesi değere göre tedavi sonrası AST değerinde düşme olduğu tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

( $p < 0.05$ ). Ayrıca VPA kullanan kız hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirildiğinde AST değerinde düşme tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0.05$ )

Valproik asit kullanan hastaların GGT değerleri yıllar içinde başlangıca göre artma göstermiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,359$ ,  $p=0,02$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0,03$ ). GGT değeri erkek hastalarda başlangıç ölçümüne göre artış göstermiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ).

Karbamazepin kullanan hastaların tedaviye başlamadan önceki Hb, Hct, MCV, PLT, WBC değerleri yıllar içerisinde farklılık göstermekle birlikte cinsiyete ve tedavi yıllarına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Ayrıca hastaların ALT, AST, GGT, LDH, ALP değerleri arasında da başlangıca göre farklılıklar olmak ile birlikte cinsiyete ve yıllara göre anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Bir çalışmada karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında bulunmuş ve kontrol grupları ile anlamlı fark saptanmamıştır. Karaciğer enzimleri ALT ve AST hepatosellüler hasarın göstergeleri olarak bilinir. Karaciğer hastalıklarında bu enzimlerin yükselmesine rağmen, bu yükseklik karaciğer patolojisi olmadan enzim indüksiyonuna sekonder de olabilir. Karbamazepin güçlü bir enzim indükleyicidir. Enzim indükleyicilerle birkaç hafta ya da bir aylık tedavi ALT, AST, ALP ve GGT’de hafif bir yükselmeye yol açar (iki katından daha az) (104). Karbamazepin kullanan hastalarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını (105,106), CBZ tedavisi alan hastaların %25-61’inde karaciğer enzimlerinde asemptomatik ve geçici bir yükselme görülebileceğini (104) ve CBZ nin karaciğer üzerinde toksisiteye yol açabileceğini belirten çalışmalar da (105) mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise CBZ tedavisi ALT ve AST üzerinde tedavi öncesi döneme göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

GGT mikrozomal bir enzimdir ve ALP ile birlikte karaciğer atılım fonksiyonunda rol oynamaktadır. Karbamazepin, sitokrom p 450 gibi mikrozomal bir enzim olan GGT sentezinde indüklemekte ve böylece olguların %25-90 ında GGT,

%28 inde ALP yükselmesi olduğu bildirilmiştir. Valproik asitin mikrozomal enzim indüksiyonu yapmaması nedeniyle, VPA alan bir hastada karaciğer enzimleri yüksek olarak bulunduğu hepatotoksisite akla gelebilmektedir. Ekskresyon enzimlerinin (GGT,ALP) mikrozomal enzim indüksiyonunu artırması sonucu bilirubinlerinde atılımını arttırabileceği düşünülebilir (111). Bizim çalışmamızda ise CBZ , GGT üzerinde tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası anlamlı bir artışa neden olmamıştır.

Oysa VPA kullanan hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası GGT 1. ve 2. yıl sonrası artış olmuş bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.( $p<0.05$ )

Cinsiyete göre VPA kullanan erkek ve kızlar karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre tedavi sonrası artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ )  
Erkek çocuklarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası GGT deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ )

Antiepileptik kullanımına bağlı artan osteoblastik aktiviteyi gösteren serum ALP yükseklğini bildiren çok sayıda yayın vardır (106,107). Voudris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total ALP ve kemik, karaciğer, bağırsak ALP izoenzim düzeylerine bakılmış, karbamazepin ve fenobarbital alanlarda her ikisi de yüksek bulunmuş; valproik asit alanlarda kemik ALP izoenzimi yüksek bulunurken total ALP değerleri normal bulunmuştur(108). Erbayat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da karbamazepin kullanan çocuklarda ALP seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (109). Karbamazepin kullanımının karaciğer enzim uyarılmasına bağlı olarak ALP düzeyini yükselttiği düşünülmektedir. Giray ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubu ile kontrol grubu ALP ortalama değerlerine bakılmış, hastaların ALP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farkla yüksek olarak saptanmıştır. Kullanılan ilaçlara göre değerlendirdiklerinde ise CBZ kullanan hastalar ile VPA kullanan hastaların ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadığını rapor etmişlerdir (110). Bizim çalışmamızda ise gerek VPA kullanımına bağlı gerekse CBZ kullanımına bağlı tedavi öncesi değerlere göre her iki cinstede anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ ).

Antiepileptik tedavinin başarılı bir şekilde yönetilmesinde, tedaviye ne zaman ve hangi ilaçla başlanacağı, hastanın hangi periyotlarda takip edileceği, tedaviyi sonlandırma zamanı, tedavinin başarısız olması halinde takip edilecek yol, ilave ilaç başlama veya ilaç değişiklikleri, tedavinin sonlandırılma zamanları ve ilaçların olası yan etkileri ile ilgili bilgilerin aile ile paylaşılması konusunda klinisyenin dikkatli olması gerekmektedir. Çocuk hastalara antiepileptik tedavi başladıktan sonra gelişebilecek yan etkilere karşı uyanık olunmalı, hatta düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram takipleri yapılmalıdır, bu takipler gelişebilecek yan etkileri önceden tespit edebilmek adına büyük önem arz edebilir.

## SONUÇ

Epilepsi tanısı alıp antiepileptik tedavide VPA ve CBZ alan çocuk hastaların tedavi öncesi ve tedaviye başladıktan 1. yıl ve 2. yıl sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendiren çalışmamızdan şu sonuçlara ulaştık.

Çalışmamız neticesindeki değerleri istatistiki olarak 3 şekilde değerlendirdik.

1) Valproik asit ve karbamazepin alan hastaları ayrı ayrı, cinsiyet ayrımı olmaksızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerindeki değişimler.

2) Valproik asit ve karbamazepin alan hastaları ayrı ayrı, cinsiyete göre anlamlı değişim gözlenip gözlenmediği,

3) Valproik asit ve karbamazepin alan hastaları ayrı ayrı , her iki cinsin kendi içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerindeki değişimler.

Buna göre; VPA kullanan hastalarda Hb değerlerinde yukardaki 3 değerlendirme neticesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Valproik asit kullanan hastalarda Hct değeri tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası artmış bu sonuç istatistiki olarak anlamlı çıkmış, ancak cinsiyete göre ve her iki cinsin kendi içerisinde yıllara göre değişimi anlamlı çıkmamıştır.

Valproik asit kullanan hastalarda Plt değerleri tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası düşmüş ve bu düşüş istatistiki olarak anlamlıdır ancak cinsiyete göre ve her iki cinsin kendi içerisinde yıllara göre değişimi anlamlı çıkmamıştır.

Valproik asit kullanan hastalarda WBC değerleri 3 değerlendirme neticesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Valproik asit kullanan hastalarda AST tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası azalmış bu azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak cinsiyete göre değişim anlamlı çıkmamıştır. Her iki cinsin kendi içerisinde değişimleri incelendiğinde kız hastalarda değerlerde azalma gözlenmiş ve istatistiki olarak anlamlı çıkarken, erkeklerde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Valproik asit kullanan hastalarda GGT tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası artmış ve bu değişim istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır. Cinsiyete göre de değişim anlamlı olup kızlarda değişim gözlenmezken, erkek hastalarda anlamlı artış olmuştur.

Valproik asit kullanan hastalarda; LDH ve ALP değerlerinde 3 değerlendirme neticesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Karbamazepin kullanan hastalarda; Hb, Hct, MCV, PLT, WBC, ALT, AST, GGT, LDH ve ALP değerlerinde; cinsiyet ayrımı olmaksızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası, cinsiyete göre ve her iki cinsin kendi içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes. Handbook of Epilepsy. Epilepsy: Definitions and Background. Third edition. USA 2004; 6-7.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592–6
3. Trostle JA, Hauser WA, Sharbrough FW. Psychologic and social adjustment to epilepsy in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1989; 56: 185–94.
4. Sander JWAS, Shorvan SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 829–39.
5. O'Donohoe NV. *Epilepsies of Childhood*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994: 1-5
6. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Disease-a-Month* 2003; 49: 426-478.
7. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy: One case with symptoms of organic brain disease. Selected writings of Hughlings Jackson. *Brain Dev.* 1979; 1: 19-31.
8. Baykan B., Gürses C., Gökyiğit A. Epilepsi. *Nöroloji AE* (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 279-308.
9. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia, WB Saunders 2004;1993–2009.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30: 389–99.
11. Guberman A, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy* (2nd ed). Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann 1999:1–50.
12. Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management* (1st ed). Oxfordshire, Bladon Medical Publishing 2005;1–23.



13. Varan, C. Epilepsi Tanısıyla Takip Edilen ve En Az Bir EEG İncelemede Oksipital Lobda Epileptik Aktivite Saptanan Çocuklarda Çölyak Hastalığı Sıklığı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep 2013.
14. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987; 28: 36-45.
15. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 592-6.
16. Haslam RHA. The nervous system. In: textbook of Pediatrics (16th ed). Eds:Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2004; 1793–1866.
17. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
18. Engel JJR. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
19. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996;37: 19–23.
20. International League Against Epilepsy. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 1997;38 (10): 1143-51.
21. Serdaroğlu A., Gücüyener K. Türkiye’de epilepsi prevalansı, o-codex çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği 1997.
22. Karaağaç N., Yeni S.N., Şenocak M. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy* 1990;40:637-642.
23. Serdaroğlu A., Ozkan S., Gücüyener K., Tezcan S., Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children between ages of 0 and 16 years. *J. Child Neurol* 2004;19(4):71-274.

24. Holmes G.L., Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:320-325.
25. Leviton A., Covan L.D. Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1982;40-83.
26. Thomas D. The pathophysiology of seizures generation. Ed:Shorvon S, Drefiuss F, Fish D, Thomas D, *The treatment of Epilepsy* pp. Blackwell Science Publishing, Newyork, USA 1996;3-19.
27. Deutch AY, Roth RH, Neurotransmitters. Ed: Zigmoud MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. *Fundamentals of neuroscience*. Pp. Academic Press, Newyork,USA 1999;193-234.
28. Stafstrom CE. Back to basics: The pathophysiology of epileptic seizures: A primer for pediatricians. *Pediatr Review* 1998;19:342-351.
29. Alberch J, ArenasE, Arroyos A.R, Marsal, J. Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. *Neurochem Int* 1990;1:107-112.
30. Walton N.Y, Gunawan S, Treiman D.M. Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology* 1990;108:61-70.
31. Ohman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* 1976;2:936-937.
32. Valdizan J.R, Vergara, J.M, Rodriquez, J.P, Guallar, A., Garcia, C. Nocturnal prolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scan* 1992;86:139-141.
33. Guilarte T.R. Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research* 1989;14:889-897.
34. Engle J.J, Kuhl D.E, Phelps M.E, Chandall P.H. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *An Neurol* 1982;12:529-537.

35. Gloor P, Fariello R.G. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1988;11:63-68.
36. Masia SL, Devinsky O, Epilepsy and Behavior: A brief History. *Epilepsy Behav* 2000;1:27-36.
37. Raol YH, Lynch DR, Brooks-Kayal AR. Role of excitatory amino acids in developmental epilepsies. *Ment Retard Dev Disabil Res Review* 2001;7:254-260.
38. Arizmanoğlu A. General aspect in Aikardi's epilepsy in children 3th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2004;312-396.
39. Chesney R.W., Shore R.M. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J. Dis. Child* 1982;136:578-580.
40. Çetin, B. Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2013.
41. Serdaroğlu A. Çocukluk çağı epilepsilerinde tanı. *Çocuk Nörolojisi* 2006;317-320.
42. Türkdoğan D. Epilepsi tedavisi. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Dede G, Serdaroğlu A. *Çocuk Nöroloji*. Ankara, Alp Ofset Matbaacılık 2006: 373-86.
43. Guerrini R, Arzimanouglu A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 9-22.
44. Löscher Wolfgang. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:1-13.
45. Josemir W.Sander. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004;45:28-34.
46. Turanlı G. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi* 2003;2:148-154.
47. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17.
48. Beghi Ettore. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology* 2004;3:618-21.

49. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005;1:3–14.
50. FD. Bourgeois Blaise. Valproate. In: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, ed. Wyllie E, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins 2001. p.843-53.
51. Holland KD: Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics* 2001; 19:2.
52. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 401–409.
53. Castro-Gago M, Camina F, Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr* 1992; 120: 426.
54. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* 2003; 63: 1185–227.
55. Balfour AJ. Valproic Acid A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Indications Other than Epilepsy. *CNS Drugs* 1994;2:144-73.
56. Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38–52.
57. Philip N Patsalos and Emilio Perucca. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 347–356.
58. Kwan P. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology&Therapeutics* 2001;90:21–34.
59. Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 2001;47(1):155e74
60. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008;118(5):281e90.
61. Pirmohamed M, Arroyo S. Idiosyncratic adverse reactions. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins 2008. pp. 1201-8.

62. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15(3):156e64.
63. Hussein RSR, Soliman RH, Ali AMA, Tawfeik MH, Abdelrahim MEA. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. *Beni-Suef University Journal Of Basic And Applied Sciences* 2013; 14-19
64. Ramos AMO, Gayotto LCC, Clemente CM, Mello ES, Luz KG, Freitas ML. Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine. *Eur J Gast Hepatol* 2002;14:1019–22
65. Sillanpaa M. Carbamazepine. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. Second edition, pp Oxford Blackwell Publishing 2004 ;345-58
66. Leeder JS, Pirmohamed M. Anticonvulsant agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver diseases*. New York: Marcel Decker, Inc 2003;425–46.
67. Türsen B, Gözükar MY, Türsen Ü, Bozdağın-Arpacı R. Antikonvülzan hipersensitivite sendromlu bir olgu sunumu. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg* 2013;6(2):26-28.
68. Dreiffus FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;(suppl A):34-41.
69. Burgeois BFD. Valproate. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, eds. *The treatment of epilepsy*. Third edition, Oxford: Blackwell Publishing 2009; pp 685-97.
70. Russel S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:206–10.
71. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7–14.
72. Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005;9:431–40.

73. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Relation of blood platelet count during carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose, and serum concentrations of carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, and 10-hydroxycarbamazepine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic* 2007, 151(1):91–94.
74. W W. James, W L James, Brumback RA, editors. *Advanced Therapy in Epilepsy*. 1st ed. People's. Medical Publishing House; Shelton, USA 2009; p.346.
75. Chen HF, Xu LP, Luo ZY, Yu ZQ, Li ZY, Cui QY et al. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther* 2013,13;7:767-70.
76. Katzung BG *Basic & Clinical Pharmacology*. Antiseizure Drugs. Eighth edition, Mc Graw Hill USA 2001, 395-419
77. Bölükbaşı N, Akar F, Bir S. Antiepileptik ilaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48: 11-6.
78. Voudris, K.A., Attilakos, A., Katsarou, E. et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res.* 2006; 70: 211–217
79. Sönmez FM, Demir E, Orem A et al. Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipids, Lipoprotein (a), and Liver Enzymes. *J Child Neurol* 2006;21:70-4
80. Uluer N, Uras AR, Coşkun A, Aral H, Güvenen G. Valproik asit ve karbamazepin monoterapisi alan epileptik hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin araştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2003; 2: (81-86)
81. Benedetti MS, Whomsley R, Baltes E, Tonner F, Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 863-872.
82. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol et al. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, Vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev* 2003; 25:113-5.

83. Apeland T1, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2000 Apr;101(4):217-23.
84. Robert M. Kliegman MD, Bonita M.D. Stanton MD, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman MD. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* Çeviri Editörü: Teoman Akçay Nobel Tıp Kitapevleri 17. Baskı 2008 ;2398-2410.
85. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ (ed): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Lippincott Raven, Philadelphia 1993, pp. 3-9
86. Soyuer F., Erdoğan F. Fiziksel Aktivite ve Epilepsi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2011;20(1) 77-81.
87. Bora E. Erişkin Nöropsikiyatrisi ve Epilepsi: Jüvenil Myoklonik Epilepsi ve Frontal Lob Epilepsiyle ilişkili Davranışsal Semptomlar Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45: 46-50.
88. Bek S., Kaşıkçı T., Koç G., Genç G., Gökçil Z., Odabaşı Z. Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı. Ankara. Türkiye. Türk Nöroloji Dergisi;* 2009;15:71-77.
89. Görgülü Ü., Fesci H. Epilepsi ile Yaşam: Epilepsinin Psikososyal Etkileri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011;26(1): 27-32.
90. Toklu Z., Kutlu G., Demirbaş H., Koyuncu G., İnan E.L. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniğine Başvuran Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Bulguları. *Türk Epilepsi ile Savaş Derneği* 2012;18(1):13-18.
91. Eşkazan E: Antiepileptik İlaçlar. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C (edt). *Epilepsi.* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2008; pp:595-607.
92. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
93. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009.*

94. Krause M, Pudens C, Kirchmaier C, Grossmann R and Gerlach R. Influence of antiepileptic drugs on the coagulation. *J Thromb Haemost* 2007;5 supplement 2:p-t-239.
95. E. Cannizzaro, M.Albisetti, G.Wohlrab, M.Shmugge. Severe bleeding complications : *Neuropediatrics* 2007;38:42-45.
96. May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993;34:1098–101. *Epilepsia* Vol. 47, No. 7, 2006.
97. Cheng RD, Kohrman MH, Kerr SL, et al. Thrombocytopenia associated with valproic acid that requires platelet transfusion. *Ann Neurol* 1989;26:457–8.
98. Kishi T, Fujita N, Kawaguchi H, et al. Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. *Arch Dis Child* 1994;71:153–5.
99. Sandler RM, Emberson C, Roberts GE, et al. IgM platelet autoantibody due to sodium valproate. *Br Med J* 1978;2:1683–4.
100. Tetzlaff JE. Intraoperative defect in haemostasis in a child receiving valproic acid. *Can J Anaesth* 1991;38:222–4.
101. Kis B, Szupera Z, Mezei Z, Gecse A and Telegdy G. Valproat treatment and platelet function: the role of arachionate metabolites 1999 Mar;40(3):307-10.
102. Bölükbaşı ve ark. Antiepileptik İlaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi, *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48: 11-6.
103. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease *Seizure* 2006; 15:156-64.
104. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentration in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* 2006; 70:211-7.
105. Sönmez FM, Demir E, Orem A et al. Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipids, Lipoprotein (a), and Liver Enzymes. *J Child Neurol* 2006; 21:70-4.
106. Bjoro K, Gjerstad L, Bentdal O et al. Topiramate and fulminant liverfailure, *Lancet* 1998; 352:1119.



107. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37- 43.
108. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11: 377- 80.
109. Erbayat Altay E, Sedaroglu A, Tumer L, Gucuyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 933- 9.
110. Giray ve arkadaşları. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi, *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 221- 6.
111. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:3-6.