

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**

**( UZMANLIK TEZİ )**

**LEVETİRASETAM VE VALPROİK ASİTİN NÖRAL TÜP  
DEFEKTİ OLUŞTURMA ETKİLERİNİN CİVCİV  
EMBRİYOLARINDA KARŞILAŞTIRMALI DENEYSEL  
ARAŞTIRILMASI**

**DR.ZİYA ASAN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. PAMİR ERDİNÇLER**

**İ.Ü. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL-2010**



**BEYAN**

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

Dr.Ziya Asan

## İTHAF

Kardeşim Nuray ASAN'a ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde her türlü desteğini esirgemeyen, tez yürütücüm ve fikir sahibi Prof.Dr.Pamir ERDİNÇLER başta olmak üzere; Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Nejat ÇIPLAK'a, deneysel çalışmamızı gerçekleştirmemizde büyük bir özveri ile çalışan Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Faruk ALKAN ve Yüks.Lis.Öğr.Mediha ÖZER'e, yönlendirme ve yazım aşamasında yardımcı olan Op.Dr.Taner TANRIVERDİ'ye, asistanlık sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof.Dr.Halil AK ve bütün Nöroşirürji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarımıza, nöroloji rotasyonum sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof.Dr Sabahattin SAİP ve Prof.Dr.Erbil GÖZÜKIRMIZI'ya, 6 yıllık asistanlık eğitimimde iyi-kötü günlerimizi paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER.....	6
TABLolar LİSTESİ.....	7
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	8
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	71
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	88

## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo - 1 : Eski ve yeni nesil antiepileptik ilaçların oluşturduğu doğumsal anomaliler gösterilmiştir.

Tablo - 2 : Öndenev sonuçları

Tablo - 3 : Doz bağımlı olarak gruplar arasında NTD tespit oranları yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır.

Tablo - 4 : Denev sonucunda gruplar; ilaç dozu, elde edilen embriyo sayısı ve nöral tüp görülme sıklığı verileri dikkate alınarak gösterilmiştir.

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

LVT : Levetirasetam

VA : Valproik Asit

NTD : Nöral Tüp Defekti

NLVT : Normal doz Levetirasetam verilmiş olan grup

YLVT : Yüksek doz Levetirasetam verilmiş olan grup

NVA : Normal doz Valproik asit verilmiş olan grup

YVA : Yüksek doz Valproik asit verilmiş olan grup

NLVTVA : Normal doz Levetirasetam ve Valproik asitin birlikte verildiği grup

YLVTVA : Yüksek doz Levetirasetam ve Valproik asitin birlikte verildiği grup

SPF : Spesifik patojen içermeyen

FAA : Folik asit antagonisti

SSS : Santral sinir sistemi



## ÖZET

Asan, Z. (2010). Levetirasetam ve Valproik Asitin Nöral Tüp Defekti Oluşturma Etkilerinin Cıvciv Embriyolarında Karşılaştırmalı Deneysel Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler : nöral tüp defekti, levetirasetam, valproik asit, teratojenite, cıvciv embriyosu

---

Nöral tüp defekti, en sık görülen doğumsal anomaliler arasındadır. Bilinen etiyolojik nedenlerden biri de gebelikte antiepileptik kullanımınıdır. Valproik asit (VA), NTD'ye en sık neden olan eski jenerasyon antiepileptiktir. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçların ve bu gruptaki Levetirasetam'ın (LVT), NTD'ye ne oranda yol açtığına dair yeterli veri literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, LVT'nin NTD oluşturma etkisi, VA ile karşılaştırılarak deneysel olarak gösterilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda, LVT ve VA'nın kombine kullanımı ile ortaya çıkabilecek NTD oranları kıyaslanmıştır.

Bu amaçla, 360 adet SPF yumurta çalışmaya dahil edilmiştir. Yumurtalar, soğuk zincir altında tutularak embriyo gelişiminin ilerlememesi sağlanmaya çalışılmıştır. Deneysel çalışma, İ.Ü. CTF Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

LVT ve VA, 2 farklı dozda, tek başına ve kombine olarak yumurtalara enjekte edildikten sonra 72 saat enkübasyona bırakılan yumurtalardan elde edilen embriyolar, morfolojik ve mikroskopik kesitleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ilaç verilen gruplar, kontrol ve sham grupları ile karşılaştırılmıştır.

LVT verilen yumurtalardan elde edilen embriyolardan, normal dozda verilen grupta %10,9; yüksek doz verilen grupta %15,6 NTD'ye rastlanmıştır. VA içeren yumurtalarda normal doz verilen grupta %25, yüksek doz verilen grupta %30 oranında; NTD tespit edilmiştir. Her iki ilacın da verildiği yumurtalarda, normal doz verilen grupta %25,6, yüksek doz verilen grupta %35,9 oranında NTD'ye rastlanılmıştır.

Elde edilen sonuçlardan; LVT'nin de cıvciv embriyolarında NTD'ye yol açtığı, VA verilen grupta daha yüksek oranda NTD görüldüğü; her iki ilacın verildiği gruplarda tekli ilaç verilen gruplara göre daha yüksek oranda NTD tespit edildiği ve her iki ilacın birbirinin teratojenik etkisini kombine kullanımda arttırdığı gösterilmiştir.

## ABSTRACT

Asan Z. An experimental study of Levetiracetam and Valproic Acid's effects on causing Neural Tube Defect on chick embryos. Istanbul University, Institute of Neurological Sciences, Department of Neurosurgery. Istanbul. 2010

Key Words: neural tube defect, levetiracetam, valproic acid, teratogenicity, chick embryo

Neural tube defects (NTDs) are one of the most common congenital anomalies. One of their many well known etiologies is the use of antiepileptic drugs. Valproic acid (VA) is an old generation antiepileptic drug, which is the most common cause of NTDs related to antiepileptic drugs. On the other hand, there is not clear data about the incidence of NTDs with the use of new generation antiepileptic drugs, and Levetiracetam an antiepileptic drugs in this group.

The purpose of this study is to explain the mechanism of generate NTDs while use of LVT with comparison to VA. In the mean time, combined use of LVT and VA is also worked up to find if there is an increase in number of NTDs.

In this study, 360 specific pathogen free eggs were used. Eggs were put under cold chain to repress of development to embryo. This study was performed in İ.Ü. CTF Histology Department Laboratories.

LVT and VA were injected into the eggs, in 2 different dosages, single handed and combined with each other. After this, the eggs were incubated for 72 hours; and embryos were examined with morphologic and microscopic sections. The data compared with control, sham, drug given groups and also with each other.

NTDs were founded 10,9% in group of embryos which were injected normal dosage of LVT; and 15,6% in high dosage group. And NTDs were founded 25% in group of embryos which were injected normal dosage of VA; and 30% in high dosage group. With combined injection of drugs in normal dosage, NTS were found in 25,6%, and 35,6% with use of high dosage.

As conclusion, LVT appears to be a cause for NTDs. On the other hand, VA is still much more related to NTDs. And combined use of both drugs seems related with high incidence of NTDs by an increase in their teratogenic effects.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi doğumsal anomalileri, en sık görülen anomaliler arasındadır (1,2). Bu grup içinde de en sık görülenleri, nöral tüp gelişim anomalileridir. Nöral tüp gelişim anomalilerinin etiolojisinde rol alan faktörlerin bir kısmı bilinmektedir. Bilinen bu faktörlere maruz kalmayan embriyolarda da aynı anomalilerin görülmüş olması, etiolojide rol alan faktörlerin daha fazla olduğunu düşündürmektedir (1-3).

Nöral tüp defektleri (NTD), spinal kord ve vertebral yapıların tek başlarına veya birlikte etkilendiği geniş bir klinik tabloyu içermektedir. Bu defektler, embriyogenez sürecinde nöropor ve komşu mezodermal ve ektodermal yapıların uygun olmayan şekilde gelişmeleri ile açıklanmaktadır. NTD, etiolojik olarak incelendiğinde, genetik ve çevresel faktörlerin görülme sıklığında önemli rol aldığı görülmektedir. Kromozomal, teratojenik ve Mendeliyan geçişli malformasyon sendromlarının etiolojide önemli rol aldığı bilinmektedir. Ailede NTD ve anensefali hikayesinin olması, bilinen en büyük risk faktörlerinden biridir (4,5).

NTD gelişimi etiolojisinde folik asit eksikliği, en iyi bilinen çevresel faktörlerden biri olup (3), NTD'ye sıklıkla yol açan çevresel faktörlerin folik asit metabolizmasını etkilemiş olabileceğini de düşünmek yanlış olmayacaktır. Doğumsal anomalilerin gelişiminde, gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının da rol aldığı bilinmektedir (6).

Yapılmış olan birçok deneysel ve klinik çalışmalarda da antiepileptiklerin teratojenik etkileri gösterilmiştir. Günümüzde sık kullanılan antiepileptiklerin birçoğu teratojen olarak kabul edilmekte, bu sebeple de gebelik sürecinde bu ilaçların ya doz azaltılarak kullanılması veya antiepileptik ilacın değiştirilmesi önerilmektedir (7,8).

Epileptik annelerde gebelik döneminde epileptik nöbet sıklığında %25-33 oranında artış görülmektedir. Bu artış hamileliğin, hastalığı daha dirençli hale getirdiğini düşündürmektedir. Öyle ki; tedavide monoterapi yerine politerapinin tercih edilmesi bile kimi zaman nöbet sıklığını azaltmamaktadır (9).

Gabapentin, felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate ve zonisamide, yeni nesil antiepileptik ilaçlar olup, bu ilaçların gebelikte kullanımı ve fetal teratojenik etkileri hakkında yeterli çalışmalar yapılmamıştır(10)

Bu deneysel çalışma ile; antiepileptik ilaç kullanım gerekliliği olan gebelerde Levetirasetam'ın; Valproik asit ile teratojenik etkileri civciv embriyolarında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Nöral Tüp Defekti gelişiminin; çalışmada kullanılacak olan Levetirasetam ve Valproik asit'in dozu ile ilişkili olup olmadığı (doz karşılaştırması) araştırıldı. Levetirasetam ve Valproik asit kombinasyonunun, monoterapi ile karşılaştırıldığında NTD görülme sıklığı üzerine etkileri değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İnsan Embriyolojisi

#### Tarihçe :

İnsanlık, tarih boyunca kendi oluşumunu ve gelişimini incelemiş ve yapılan çalışmalar ile bu süreci açıklamaya çalışmıştır.

Yapılmış olan çalışmalar ile insanın embriyonik dönemde geçirdiği süreçler tanımlanmış, her bir süreç ayrı ayrı açıklanarak organizmayı meydana getirecek olan organ ve sistemlerin oluşum ve gelişimi açıklanarak embriyoloji biliminin temelleri atılmaya başlanmıştır.

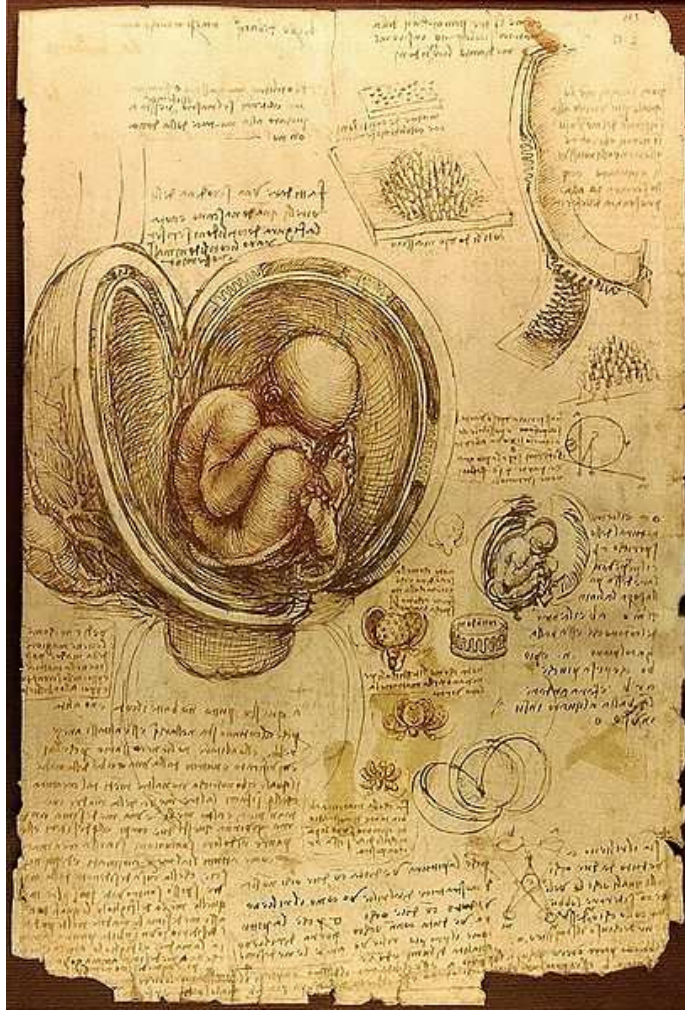
Embriyolojiye ait ilk yazılı bilgilere M.Ö 1416 yılında yazıldığı tahmin edilen Garbha Upanishad adlı Hindu yazıtlarında rastlanılmıştır. Bu yazıtta “Kan ve semen karışımından embriyo yaşama girer. Gebelik durumu için uygun bir zamanda cinsel birleşme sonrası, Hindu dilinde “kala” olarak adlandırılan bir günlük embriyo meydana gelir. Yedi gün bekledikten sonra bir keseye dönüşür. Bir gece sonra küresel bir kitleye dönüşür. Bir ay sonra sıkı bir kitle oluşturur. İki ay sonra kafa meydana gelir. Üç ay sonra kol ve bacak bölgeleri belirginleşir” şeklinde ilk trimester tariflenmiştir (1).

Embriyoloji bilimine ilk ve en önemli katkıları Yunanlı bilim adamları yapmışlardır. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat (M.Ö 460-377) civciv embriyoları ile yaptığı çalışmalar sonrasında aynı süreçlerin insan embriyosunda da meydana geldiğini açıklamıştır. Diğer bir Yunanlı bilim adamı Aristo (M.Ö 384-322) da embriyoloji üzerine bir tez yazmıştır ve embriyonik gelişim sürecini tariflemiştir. Embriyonun şekilsiz bir kitleden oluşma fikrini öne sürerek embriyoloji biliminin kurucusu olarak tanınmıştır.

Galen (M.Ö 201-130) de “Fetüsün Oluşumu” adlı kitabında fetal membranları tanımlamıştır (1,11-14).

Ortaçağda Constantinus Africanus (1020-1087) “De Humana Natura” adlı kitabında, aylık olarak gebeliğin gelişimini tanımlamış Rönesans’ın büyük bilim adamı

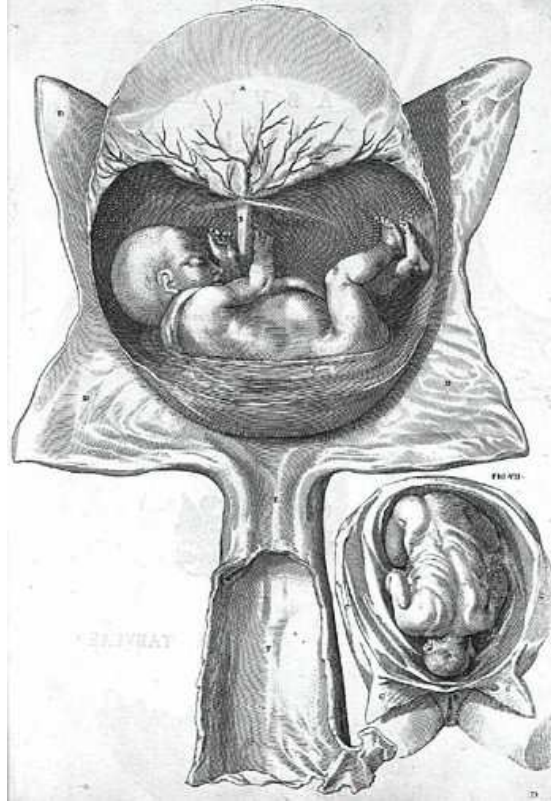
Leonardo da Vinci de prenatal büyüme hakkında ölçümler yaparak embriyolojiye kantitatif bir yaklaşım getirmiştir (Resim 1), (14,15).



Resim 1 : Leonardo da Vinci'nin prenatal büyümeyi ölçümlerle gösterdiği çizim. 1485/90.  
([http://www.theartgallery.com.au/ArtEducation/greatartists/DaVinci/14\\_Studies\\_of\\_Embryos/index.html](http://www.theartgallery.com.au/ArtEducation/greatartists/DaVinci/14_Studies_of_Embryos/index.html))

Harvey'in "De Generation Animalium" adlı kitabının 1651 yılında yayınlanmasından sonra embriyoloji biliminde devrim olduğuna inanılır. Bu dönemde, erkek tohumu veya spermin, döl yatağına ve uterusu girdikten sonra yumurta benzeri bir değişime uğradığı ve embriyo gelişiminin başladığı fikri ortaya atılmıştır.

Fabricius, değişik hayvan türlerinde embriyoları ilk inceleyen İtalyan anatomist ve embriyolog olup embriyoloji bilimine katkıda bulunmuştur. De Formatio Foetu isimli tezinde embriyonik gelişimin değişik evrelerindeki embriyo ve fetüse ait çizimler yapmıştır (Resim 2).



*Resim 2 : Fabricius'un De Formatio Foetu isimli tezinde gösterdiği embriyo ve fetüse ait çizim  
(<http://www.summagallicana.it/lessico/g/Girolamo%20Fabrizi%20di%20Acquapendente.htm>)*

Hamm ve Leewenhoek 1677'de mikroskop kullanarak ilk defa insan spermi ve spermatozoayı incelemişlerdir.

Caspar Friedrich Wolff, 1759 yılına kadar öne sürülmüş olan ön oluşum teorilerinin hepsini reddetmiş ve embriyonun ufak hücrelerden meydana geldiğini savunmuştur. Zigot olarak adlandırılan bu yapının hücre katmanları oluşturduğunu ve buradan da embriyonun geliştiğini söylemiştir. Bu fikir, epigenez teorisinin temelini oluşturmuş ve gelişimin, özelleşmiş hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasından meydana geldiğini vurgulamıştır.

Heinrich Christian Pader 1817 yılında, üç germ tabakasını keşfetmiş ve "blastoderm" adını vermiştir. Spallanzani tarafından 1775'te ön oluşum teorisi sona erdirilmiş ve yeni bir bireyin gelişiminin başlatılabilmesi için hem over, hem de spermin gerektiği gösterilmiştir.

Saint Hilaire ve oğlu 1818 yılında, anormal gelişimin ilk anlamlı araştırmalarını yapmış ve hayvan deneyleri ile gelişim anormalliklerini göstererek teratoloji biliminin temellerini atmışlardır.

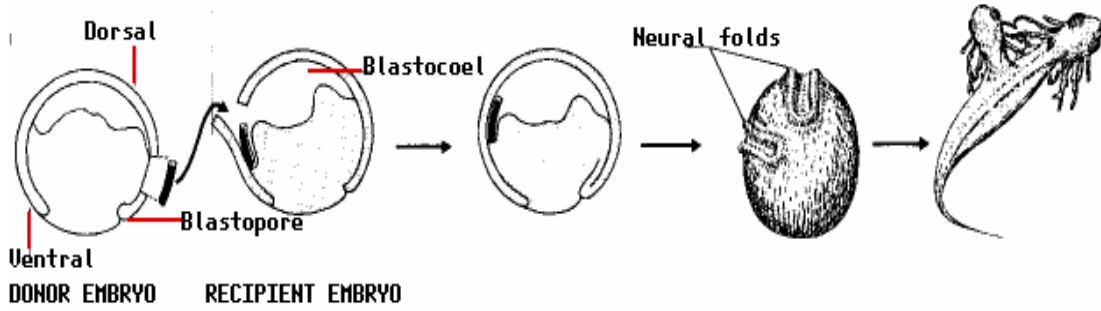
Wilhelm His (1831-1904), doku tespiti, kesimi ve boyanması ile embriyonun yeniden yapılanması hakkında güvenilir teknikler geliştirmiştir (1). Franklin P. Mall, His'in çalışmalarından etkilenerek bilimsel çalışmalar için insan embriyoları toplamış ve tüm dünyada bilinen Carnegie Koleksiyonunu oluşturmuştur (Resim 3).



*Resim 3 : Carnegie koleksiyonunda gösterilmiş olan 8 haftalık sağlıklı insan embriyosu örneği - 1915.*  
([http://nmhm.washingtondc.museum/collections/hdac/carnegie\\_history.htm](http://nmhm.washingtondc.museum/collections/hdac/carnegie_history.htm))

Wilhelm Roux, amfibilerin gelişim fizyolojisi üzerine analitik deneyleri başlatmış, ardından Hans Spemann bir dokunun gelişiminin ilgili başka bir dokunun gelişimi ile ilgisini ortaya koyarak primer indüksiyonu tanımlamıştır ve bu buluşu ile 1935 yılında Nobel Tıp Ödülünü almıştır (Resim 4), (1,16). Tjo ve Levum 1956 yılında insanda 46 kromozom olduğunu bildirmişler ve kromozomları oluşturan DNA'ların ortaya konmasının ardından Watson ve Krick tarafından da helix modeli tanımlanmıştır.





Resim 4 : Hans Spemann'ın tanımladığı primer indüksiyonun şematize edilmiş hali (<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/S/Spemann.html>). Hans Spemann, semender embriyosuyla yaptığı deneylerle üst mezodermin ektodermi etkileyerek onun sinir doku şeklinde farklılaşmasına neden olduğunu açıklamıştır.

Genetik bilimindeki bu gelişmeler, Edward B. Lewis, Cristiane N. Volhard ve Eric F. Weischaus'tan oluşan ekibin embriyonik gelişimi kontrol eden genleri tanımlamaları, milenyumun başlangıcında da tüm DNA şifrelerinin incelenerek insan DNA haritasının ortaya konması ile devam etmiştir (1).

## 2.2.Teratoloji

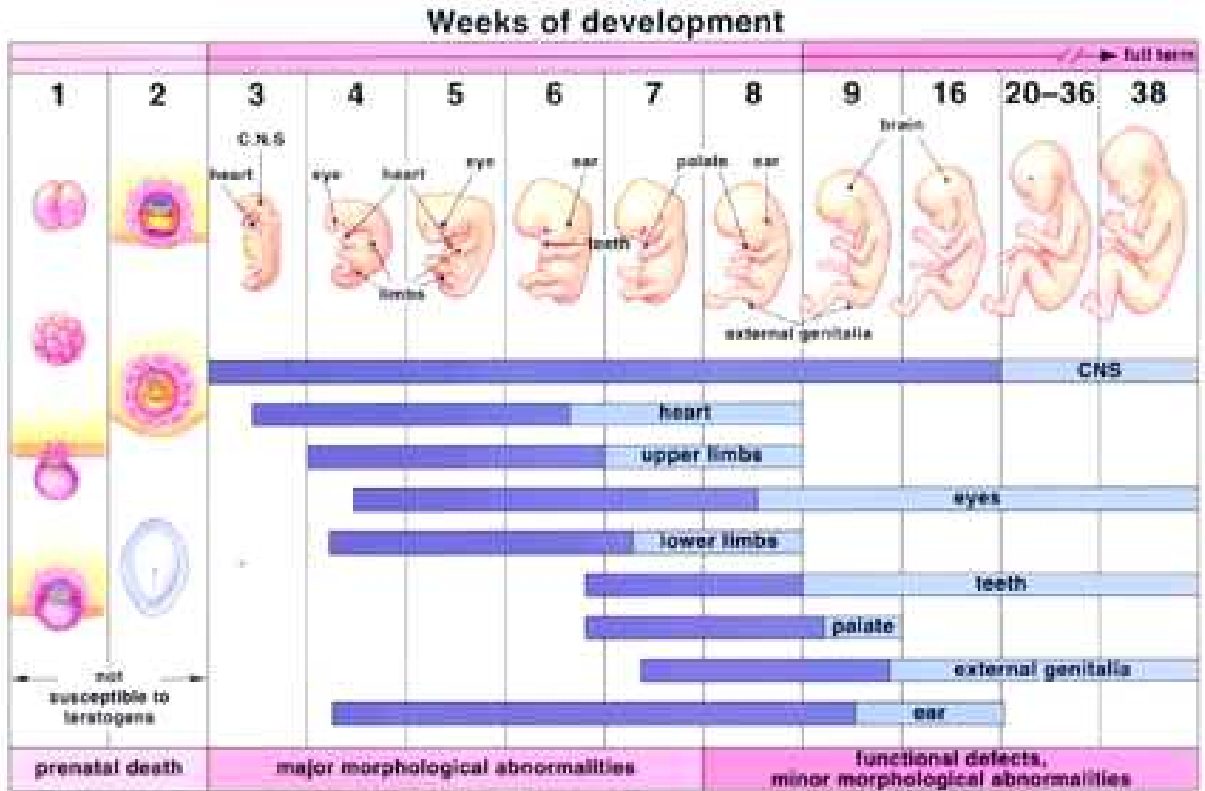
Teratojen olarak kabul edilen herhangi bir ajanın teratojenik etkisi farklı embriyonik dönemlerde farklılıklar gösterir. Bu nedenle embriyonik dönemdeki teratojenitede 3 evre dikkate alınır :

Evre-1 ; resistant evre olarak da adlandırılır. Embriyonik gelişimin ilk haftasıdır. Bu dönemde “ya hep ya hiç” kuralı geçerlidir. Teratojen madde ya fetal bir malformasyona veya doğrudan ölüme yol açar ya da herhangi bir teratojenik etki göstermez.

Evre-2; gebeliğin 3-8. haftalar arasına denk gelir. Bu dönem, embriyonun en duyarlı olduğu dönemdir. Çünkü organ ve sistemlerin morfogenezisi bu dönemde

meydana gelmeye başlar. Maruz kalınan bir teratojen, organ veya sistem/sistemler üzerinde ciddi malformasyonlara yol açabilir.

Evre-3; gebeliğin 9-38. haftalar arasına denk gelir. Bu dönem, fetal periyod olarak da adlandırılır. İntrauterin en uzun dönem olmasına rağmen fetal etkilenme en az bu dönemde meydana gelir. Çünkü organ ve sistemler bu sürecin başlangıcında forme olmuştur. Bu dönemde maruz kalınan teratojenlerin, organ ve sistemler üzerindeki etkileri minimaldir veya hiç yoktur (Resim 5), (17).



Resim 5 : İnsanda teratojenlere maruz kalma sonrası oluşabilecek defektler şematize edilmiştir.

(<http://www.carolguze.com/text/102-11-humanreproduction.shtml>)

### **2.2.1. Teratojenik Ajanlar :**

Teratoloji biliminde teratojen olarak kabul edilen ajanlar; aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır :

1- Enfeksiyöz ajanlar (viral ve non-viral ajanlar)

2 - İlaçlar (D ve X kategori ilaçlar)

3 - Kimyasal ajanlar

4 – Radyasyon

#### **2.2.1.a. Enfeksiyöz Ajanlar :**

##### **a) Viral Enfeksiyonlar :**

- **Rubella Virüsü** : fotal kardiyak defektler (patent duktus arteriozus, pulmoner arter stenozu, atrio-ventriküler septal defektler), katarakt

- **CMV** : sitomegalik inklüzyon hastalığı (mikrosefali, koryoretinit, serebral kalsifikasyonlar, mental retardasyon, peteşial lezyonlar

- **HSV-2** : büyüme geriliği, mikrosefali, koryoretinit, serebral kalsifikasyon

- **VZV** : cilt skarları, rudimenter parmak gelişimi, mikrosefali, yarı dudak

- **HIV** : konjenital malformasyona yol açmaz

##### **b) Non-Viral Enfeksiyöz Ajanlar :**

- **Toxoplazma Gondii** : perinatal ölüm, koryoretinit, mikrosefali, serebral kalsifikasyon

- **Trepnoma Pallidum** : perinatal ölüm, hepatosplenomegali, eklem deformiteleri, anemi, metafizial distrofi, diş bozuklukları (Hutchinson dişi)

### 2.2.1.b. İlaçlar

#### a - Kategori X İlaçlar (Gebelikte Kesin Kontrendike İlaçlar)

- **Talidomid** : ekstremitte deformiteleri (ameli, meromeli), kulak ve burun anomalileri, kardiyak anomaliler, akciğer anomalileri, pilor ve duodenal stenoz, gastrointestinal sistem atrezisi

- **Aminopterin ve Metotraxate** : kranial ossifikasyon, oküler hipertelorizm, düşük kulak, yarı damak, meningomyelose

- **Busulfan, Klorambusil ve Siklofosamid** : yarı damak ve yarı dudak, göz anomalileri, hidronefroz, renal agenezi, büyüme geriliği

- **Fenitoin** : fetal hidantoin sendromu (büyüme geriliği, mental retardasyon, mikrosefali, kraniofasial anomaliler, parmak anomalileri, kardiyak defektler, yarı damak)

- **Triazolam** : yarı damak, yarı dudak

- **Warfarin** : epifiz bozuklukları, mental retardasyon, mikrosefali, epilepsi, fetal hemoraji, optik atrofi

- **Isaretiamin** : sinir sistemi anomalileri, kulak anomalileri, göz anomalileri, fasial dismorfizm, yarı damak

- **Dietilstilbestrol** : infertilite, hipoplastik uterus (dişi fetüste)

- **Ethisterone** : hipospadias (erkek fetüste), maskülinize genital anomaliler (dişi fetüste), kardiyovasküler anomaliler

- **Nikotin** : büyüme geriliği, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı

- **Alkol** : ftal alkol sendromu (mikrosefali, ekstremite anomalileri, kraniofasial anomaliler, kardiyovasküler anomaliler, mental retardasyon)

**b - Kategori D İlaçlar (Fetüse riskleri tanımlanmış ilaçlar)**

- **Tetrasiklin** : diş bozuklukları, enamel hipoplazisi
- **Streptomisin, amikasin** : VIII. Kranial sinir etkilenmesi (vestibuler ve işitsel bozukluklar)
- **Valproik asit** : nöral tüp defekti, renal anomaliler, yarık dudak
- **Diazepam** : yarık damak, yarık dudak
- **Lityum** : kardiyak anomaliler (Ebstein anomalisi)
- **Klortiyazid** : trombositopeni, yenidoğan sarılığı

**2.2.1.c. Kimyasal Ajanlar :**

- **Civa** : epilepsi, psikomotor retardasyon, serebral palsi, görme ve işitme kaybı
- **Potasyum iodid** : guatr, mental retardasyon

**2.3.GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI- TERATOJENLER**

**2.3.1.Teratojen madde nedir?**

"Teratojen" kelime olarak "normalden farklı, anormal yapı oluşturan" anlamında kullanılır. Gebelikte teratojen madde "maruz kalınması durumunda bebekte yapısal bozukluk yaratan etken" anlamına gelir.

Teratojen etkenler gebelik esnasında anne adayının maruz kalması durumunda bebeği etkileyerek bebekte kalıcı bir Şekil ya da işlev bozukluğuna neden olduğu bilinen etkenler ya da maddelerdir.

Bu etkenler gebelikte kullanılan çeşitli ilaçlar, gebelikte maruz kalınan radyasyon (röntgen ışınları ve radyoaktif maddeler) ve çeşitli mikroorganizmalardır (virüs, parazit gibi). Liste bununla sınırlı değildir ve her geçen gün listeye yeni teratojen gruplar eklenmektedir (18).

### **2.3.2. Teratojen etkenler nelerdir?**

Teratojen madde bebek üzerindeki etkisini nasıl gösterir?

Teratojen maddelerin yaptığı etkinin tam olarak ne olduğu, yani hangi sistemi "bozduğu" çok önemlidir. Teratojen olarak bilinen maddelerin çoğu etkilerini organ gelişiminde kusurlara yol açarak gösterirler. Bazı ilaçlar kalp defektlerine yol açarlarken, bazıları nöral tüp defektleri, bazıları da kol ve bacaklarda gelişim kusurlarına yol açarlar. Bazı teratojenler ise organ gelişimi üzerinde herhangi olumsuz bir etki yaratmazken bebeğin doğumuna yakın bir dönemde alındıklarında bebeğin sistemlerinde işlevsel bozukluklar yaratırlar. Örneğin doğuma yakın dönemde alınan aspirin bebeğin hemostaz işlevini bozarak bebekte olağan olmayan kanamalara yol açabilir. Bazı ağrı kesici ilaçlar da ileri gebelik haftalarında alındıklarında bebeğin doğmadan önceki kan dolaşımında önemli rol oynayan ve doğumdan sonra kapanması gereken ductus arteriosus adlı kanalın erken kapanmasına ve dolaşımının bozulmasına yol açarlar.

Bu durumda ilaçların teratojen etkisi olduğunun bilinmesi yeterli değildir. İlacın nasıl bir teratojen etkide bulunduğu önemlidir. Eğer teratojen etki organ gelişimi üzerine olan bir etkiyse ilacın organ gelişiminin bitmesinden sonra (birinci trimester sonuna doğru) kullanılması durumunda doğan bebekte ilaca bağlı olarak bir kusur oluşması beklenmez. Ya da işlevsel bozukluk yaratan ağrı kesici ilaçların da gebeliğin erken dönemlerinde kullanılmasının doğan bebekte işlevsel kusura yol açması beklenmez. Bu yüzden bir ilaç için "gebelikte kullanımı sakıncalıdır" yerine gebeliğin erken dönemlerinde ya da doğuma yakın dönemde (ya da başka bir zamanda) kullanılması sakıncalıdır şeklinde bir önerme daha uygun olabilir, ancak bunun için ilacın etkilerinin çok iyi araştırılmış olması gerekir. İlaçlar listesine hergün yenileri katıldığı ve çoğu ilacın da hangi organ sistemine etki ettiği tam olarak bilinmediğinden gebelikte ilaç kullanımında her zaman dikkatli olunmalıdır (18).

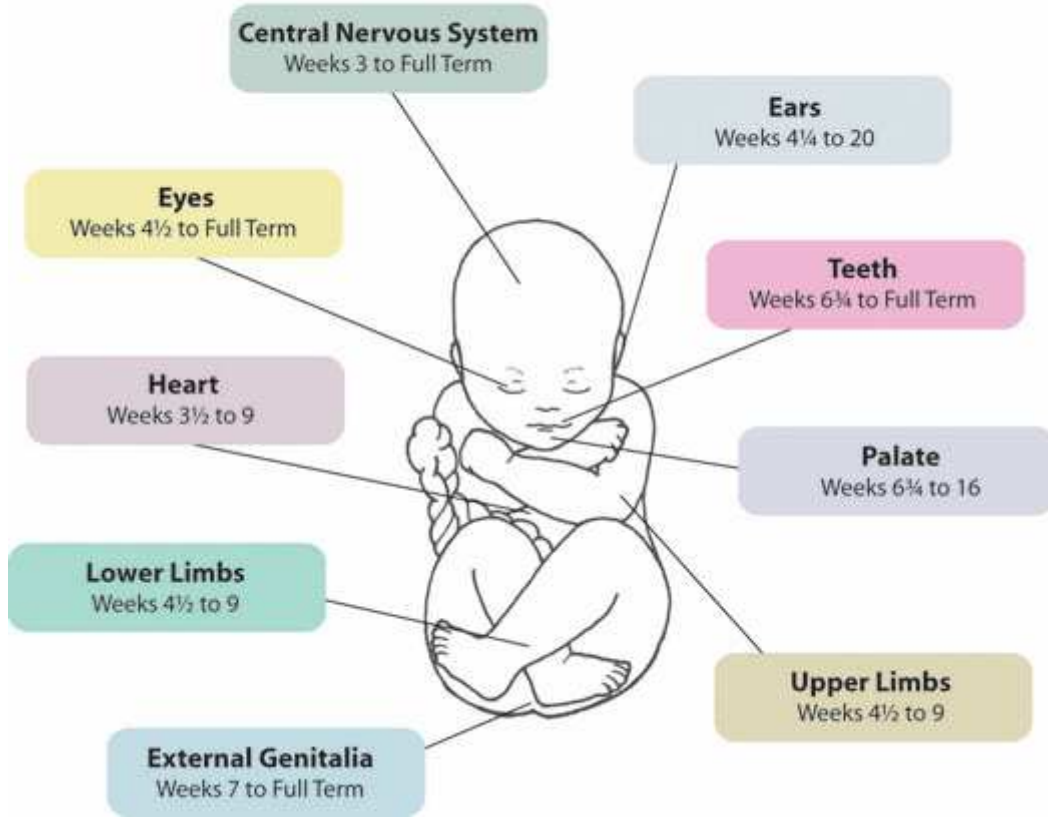
İstenmeyen etkilerini gebeliğin son dönemlerinde kullandıklarında gösteren ilaçlara diğer bir örnek anne adayında oluşan enfeksiyonlarda tetrasiklin grubu antibiyotik kullanımınıdır. Kimyasal özellikleri nedeniyle bu grup antibiyotikler bebeğin yeni gelişmekte olan diş taslaklarını etkileyerek bebeğin dişlerinin kalıcı olarak kahverengi-sarı bir renge boyanmasına neden olmaktadır.

Kullanılan ilacın teratojen özellikleri dışında diğer bir belirleyici etken de ilacın kullanılma dozu ve süresidir. Çoğu ilaç düşük dozda ve az sayıda kullanıldığında bebekte herhangi bir istenmeyen duruma yol açmazken, doz ve kullanım günü arttıkça aynı ilaçlar bebekte istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir.

Gebelikte kullanılan bazı ilaçların etkileri doğumda bebek yapısal ve işlevsel olarak tümüyle normal görünmesine karşın yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Buna en iyi örnek çok önceleri anne adaylarına düşük tehdi tedavisi için verilen DES (Diethylstilbestrol) adlı hormon türevi ilaçtır. Bu ilacı kullanan anne adaylarının doğan kız çocuklarında doğumda herşey normal bulunmuş, ancak bu kızlar büyüdükçe ve özellikle de doğurganlık çağına geldiklerinde felaket tablosu ortaya çıkmıştır: İntrauterin dönemde (doğmadan önce) bu ilaca maruz kalan kızlarda genital sistemde çeşitli şekil bozuklukları (rahim ve vajinada şekil bozuklukları) ve vajina ve serviks kanserinde artış gözlenmiştir (18).

Resim 6'da fetal gelişim periyotları, sistemlerin oluşum haftaları ile gösterilmiştir. Herbir sistem, fetal gelişim sürecinde meydana geldiği esnada teratojene maruz kaldığı dönemde en fazla etkilenmeye uğrar. Fetal gelişimde, sistemler henüz meydana gelmeden teratojene maruz kalınılmışsa ya abortus ile sonuçlanır ya da teratojen etki ortaya çıkmaz. Sistemlerin oluşmaya başladığı esnada ise herhangi bir teratojene maruz kalma çoğunlukla ilgili sistem üzerinde etkisini gösterir.

## Periods of Fetal Development



Resim 6 : Fötal gelişim periyotları. Teratojen maddeler, ilgili organ ve sistemlerin gelişim sürecinde etkiledikleri bölgeye göre doğumsal anomalilere neden olurlar (Moore, K.L., and Persaud, T.V.N. 1993. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: W.B. Saunders.)

### 2.3.3. İlaçların teratojen olup olmadıkları nasıl belirlenir?

Belli bir ilaç piyasaya sürülmeden önce çok çeşitli deneylere tabi tutulur. Bu deneyler arasında en önemlisi ilacın hayvanlar üzerinde ve gebelikteki etkilerini araştırmak için gebe hayvanlar üzerinde denenmesidir. Bu deneyler elbetteki insanlar üzerinde yapılamaz ve hayvan deneylerinin sonuçları insanlardaki etkiler konusunda ancak bir fikir verebilir. Ancak yakın bir gelecekte insan doku kültürleri kullanılarak daha gerçekçi sonuçların alınması mümkün olacaktır.

Diğer bir yol dünyanın dört bir yanından elde edilen bilimsel vaka takdimleridir. Bu vaka takdimlerinde ilacı kullanan ve kendi isteğiyle gebeliğini devam ettiren anne adaylarının bebeklerinin doğum sonrası incelenmesiyle çok değerli veriler elde edilir.



Bu veriler birleştirilerek belli bir ilacı gebeliğinin aynı döneminde kullanılan belli sayıda anne adayının bebeklerinde ortaya çıkan anomaliler ve türleri normalde hiçbir ilaç ya da teratojen maddeye maruz kalmayan anne adaylarında beklenen yaklaşık % 3' lük anomali riskiyle karşılaştırılır (18).

### **2.3.3.a.Hayvan deneyleri**

Bir ilacın gebelik esnasında kullanılması durumunda gebelik ve bebek gelişimi üzerinde olan etkilerini tahmin etmek için hayvan deneylerinden faydalanılmaktadır. Gebe hayvanlarda genellikle çok yüksek dozlarda kullanılan etken maddenin etkisi gebeliğin bitiminde doğan yavrunun değerlendirilmesiyle tahmin edilmeye çalışılır. Ancak özellikle fareler gibi fizyolojik olarak insan yapısından oldukça uzak olan hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar insanlara bire bir uyarlanamamaktadır. Bunun en güzel örneği hayvan deneylerinde hiçbir olumsuz etkisi bulunmayan talidomidir. Bu ilaç anne adaylarında uyku ilacı olarak yıllarca kullanılmış ve bebeklerde kol ve bacak kusurlarına yolaçtığı saptandıktan sonra bırakılmıştır. Ancak bunun tersi daha geçerlidir. Yani hayvan deneylerinde gelişim kusurlarına yol açan birçok ilaç insanlarda bu duruma yol açmamaktadır (18).

### **2.3.3.b.İnsanlardan elde edilen veriler**

Anne adayları arasında gebelik esnasında ilaç kullananların bir kısmı gebeliklerini her türlü riski göze alarak devam ettirmektedir. Bu anne adayları doğum yaptıklarında bebekleri ayrıntılı incelemelerden geçirilmekte ve yapısal (bir organın gelişmemesi) ya da işlevsel (bir organın çalışmaması) gibi bozukluklar açısından dikkatlice incelenmektedir. Ayrıca bebek doğumdan sonra normal olduğu saptansa bile uzun vadeli (mümkün olabilen en uzun süre) incelenmeye devam etmektedir.

Bu anne adaylarından elde edilen veriler toplanarak istatistiksel işlemlere tabi tutulur. Bu istatistikler sonucunda aynı ilacı aynı dozlarda ve gebeliğin aynı dönemlerinde kullanmış anne adaylarından elde edilen verilerle gebelik esnasında hiçbir ilaç kullanmamış anne adaylarının verileri karşılaştırılır. İncelemeye alınan bu çalışma grubu (ilaç kullananlar) ile kontrol grubu (ilaç kullanmayanlar) anne adaylarının bebeklerinde ortaya çıkan gelişim ya da işlevsel kusurlar gruplara ayrılır ve çalışma grubu ile kontrol grubunda görülen anomali oranı arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamli çiktiğında ilaç muhtemel teratojen olarak değerlendirilir. Örneğin çalışma grubundaki bebeklerde %5 oranında kalp defektleri saptandığını kabul edelim. Kontrol grubunda da bu %2 olsun. Bu verilerle birlikte incelemeye alınan insan sayısı istatistiksel anlamlılık formülüne tabi tutulduğunda eğer istatistiksel olarak anlamlılık varsa (hata payı genel olarak %5'ten düşük kabul edilerek) ilaç bu anomali için teratojen anlamına gelir.

Bu deneylerin geçerliliği dünyanın dört bir yanından bildirilen olgu sayısıyla direkt ilişkilidir. Olgu sayısı ne kadar artarsa riskin gerçeğe yakınlığı da o kadar artar. Ancak birçok ilaç için yalnızca doğuma ait veriler vardır. Halbuki DES olayında olduğu gibi bazı ilaçlar yıllar sonra etklilerini göstermektedir. Bu yüzden sadece doğumdaki "normalliliği" baz almak doğru değildir.

Bir ilaçla ilgili olarak çoğu zaman çok sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Bu da çalışmada olgu sayısının düşüklüğü ve kalitesiyle ilgilidir. O yüzden farklı zamanlarda bazı ilaçlarla ilgili farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Doğum kontrol hapları örneğinde olduğu gibi ilaçların gebeliğin erken döneminde kullanılmasında önceki çalışmalarda kol-bacak gelişim kusurlarının arttığı ifade edilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (18).

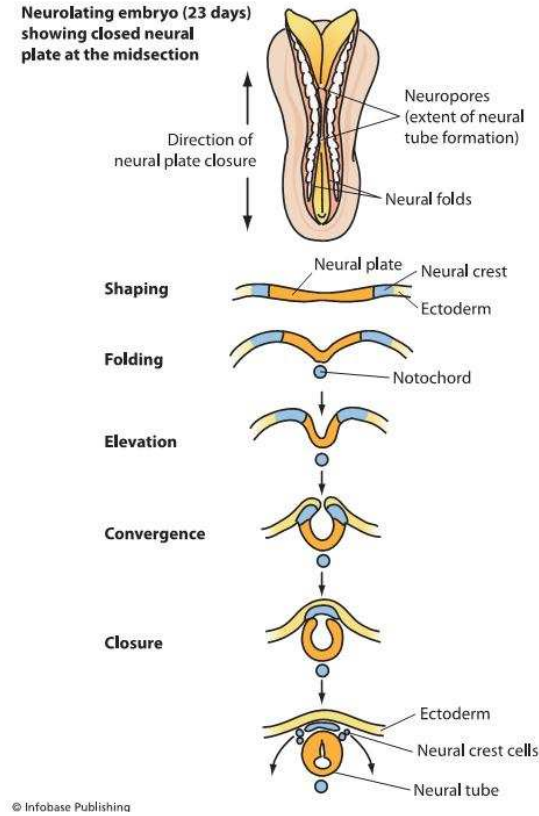
#### **2.4.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ**

Sinir sistemi embriyonik ektodermin kalınlaşması ile oluşan nöral plaktan (lamina neuralis) gelişir (1,19-22). Nöral plak, notokord ve paraksiyal mezodermin üzerinde bulunan ektodermin indüklemesi ile farklılanır (23). Nöral plaktan oluşan kıvrımlar, nöral tüpü (tubus neuralis) ve nöral kristayı (crista neuralis) oluşturur.

Nöral tüp; SSS'ini oluşturan beyin ve medulla spinalise farklılanırken, nöral krista; periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemine ait kranial, spinal ve otonomik ganglionların oluşumuna katılır. Nöral tüpün oluşumu 4. hafta başlarında (22-23.günler) 4-6. çift somitlerin bulunduğu bölgede başlar ve bu oluşum nörolasyon olarak adlandırılır (1,19,22). Nörolasyon evresinde nöral plağın ve nöral tüpün kranial kısmının 2/3'ü ve 4. çift somitlerin kaudaline kadar olan kısmından gelecekte beyin, kaudalde yer alan 1/3'ünden ise gelecekteki medulla spinalis gelişir (Resim 7). Nöral

kıvrımlar, kranial ve kaudal kısımda küçük açık bir alan bırakacak şekilde birleşir. Bu açık bölümler, nöral tüpün lümeni (nöral kanal) ile amniyotik boşluğun bağlantısını sağlar.

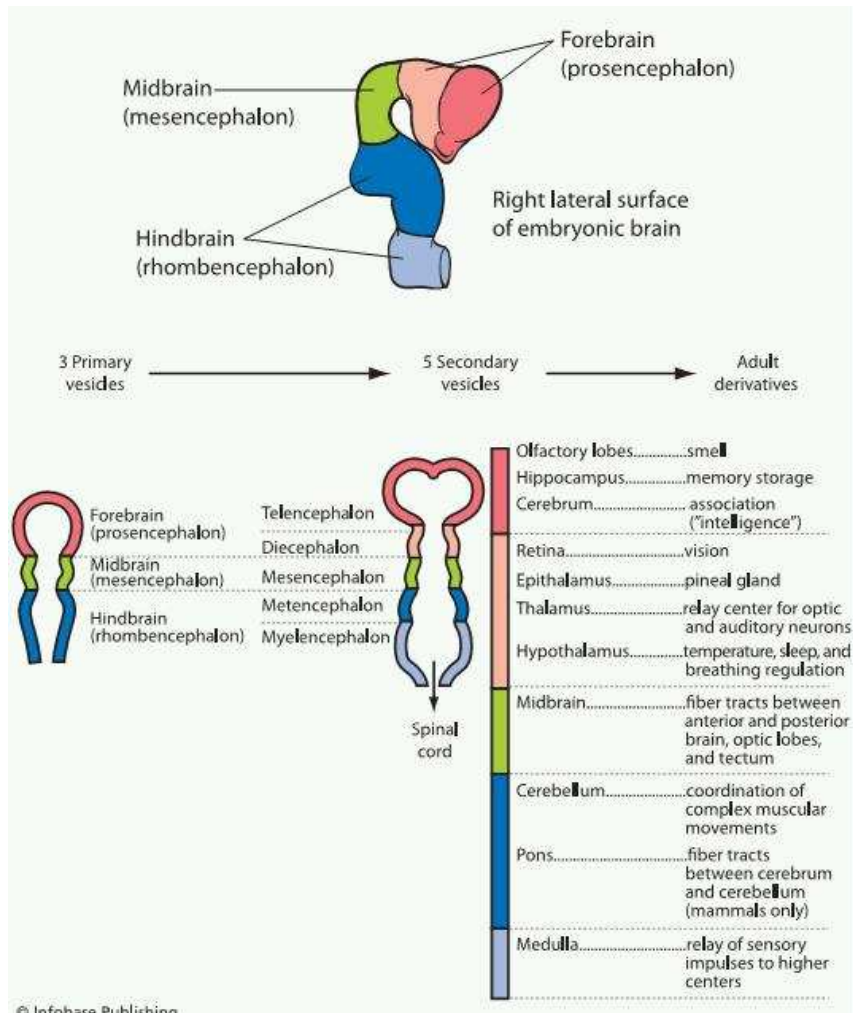
Kranial açıklık ya da anterior (rostral) nöropor, yaklaşık 22-25. günler arasında kapanırken kaudalde yer alan açıklık, posterior (kaudal) nöropor kranial açıklıktan 2 gün sonra kapanır. Bu kapanma olayları nöral tüpün damarlanması ve kan dolaşımının başlaması ile aynı dönemde oluşur. Nöral kanal gelecekte beyinde ventriküler sistemi, medulla spinaliste ise santral kanalı oluşturur (1,19-22, 24).



Resim 7 : Nörülasyon aşamasında, notokordun indüksiyonuyla nöral plate içe doğru gömüldükten sonra ektoderm hücrelerinin karşılıklı birleşmesiyle nöral oluk kapanır. (Human Development. Ted Zerucha. S: 56. Fig: 6.2)

### 2.4.1.Beynin Gelişimi

Somitlerin dördüncü çiftinin kranialindeki nöral tüp kısmı, beyni oluşturmak üzere gelişir. Kranial bölgede plika nöralislerin füzyonu ve rostral nöroporun kapanmasıyla beyin gelişeceği üç ilkel beyin vezikülü oluşur. Ön beyin vezikülünden (prosencephalon) telensefalon ve diensefalon meydana gelir. Telensefalon serebral hemisferlerin, diensefalon ise bazal gangliaların gelişiminde rol alır. Orta beyin vezikülü , mesensefalon gelişiminde rol alır.Son beyin vezikülü (rombensefalon), metensefalon ve myelensefalonu oluşturur. Metensefalondan pons ve serebellum; myelensefalondan ise bulbus gelişir. Tüp boşluğundan da ventriküller meydana gelir (Resim 8), (1).



Resim 8 : Beynin embriyonik gelişimi şematize edilmiştir. Beyin, 3 primer vezikülden meydana gelmeye başlar (forebrain, midbrain ve hindbrain). (Human Development. Ted Zerucha. S: 59. Fig: 6.3)

## 2.4.2. Medulla Spinalisin Gelişimi

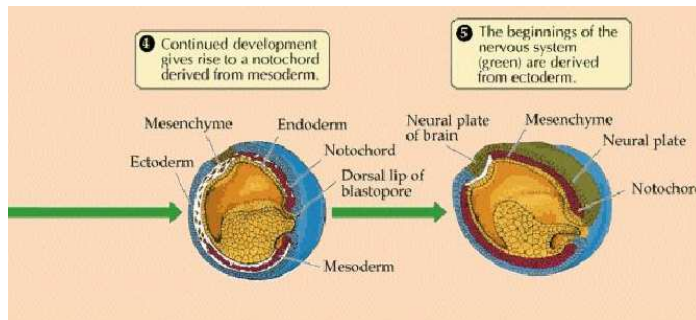
Omurga ve spinal kord anomalilerinin patogenezinin anlaşılabilmesi için, bu yapıların embriyonik gelişiminin iyi bilinmesi gerekir. Carnegie koleksiyonundan yola çıkarak O'Rahilly'nin hazırlamış olduğu embriyonik evreleme sistemi bu konuda yardımcı olmaktadır (13). O'Rahilly, nöral morfogenezi embriyogenetik periyot içinde 23 evrede değerlendirmiş ve bu aşamadan sonrasını fötal periyot olarak tanımlamıştır (13,25). Embriyonik periyot, konsepsiyon ile evre -1 olarak başlar ve 9. haftada evre-23 olarak sonlanır.

Spinal kordun embriyolojik gelişimi, birbirini takip eden 3 evrede incelenir (26-30). Bu evreler; gastrulasyon, nöralasyon ve kaudal regresyon olarak adlandırılmıştır.

### 1 ) Gastrulasyon

Gastrulasyon evresinde, gestasyonun 18.gününde trilaminar embriyo meydana gelir ve embriyoda endoderm, mezoderm ve ektoderm oluşmuştur. Bu yapılar daha sonra embriyodaki bütün doku ve organların gelişiminden sorumludur. Bu aşamadan sonra mezodermden salınan faktörlerle nöroektodermin ve de nöral tübün gelişimi başlar. Bu evrede, notokordun indüksiyonu rol oynar.

Gastrulasyon, epiblastın yüzeyinde primitif çizginin oluşmasıyla başlar. Epiblast hücreleri primitif çizgiye göç ederek invajinasyona neden olur. Bu invajine olan hücreler, endodermin oluşmasından sorumludur. Epiblast ile endoderm arasında kalan hücreler mezodermi, epiblast içinde kalan hücreler de ektodermi oluştururlar (Resim 9), (1,13,15).



Resim 9 : Gastrulasyon evresinde, endoderm, mezoderm ve ektodermal yapıların birbirleriyle ilişkileri şematize edilmiştir. (Life : The Science of Biology. Purves et al. 1998.)

Başlangıçta yuvarlak olan embriyonik disk daha sonra uzar; sefalik bölge genişlerken kaudal ucu daralır. Sefalik bölgede spesifik germ yapraklarının diferensiyasyonu 3. haftada başlar. Kaudal uçta ise bu aşama 4.haftada meydana gelir. Bu nedenle embriyo, sefalo-kaudal yönde gelişimini gerçekleştirir.

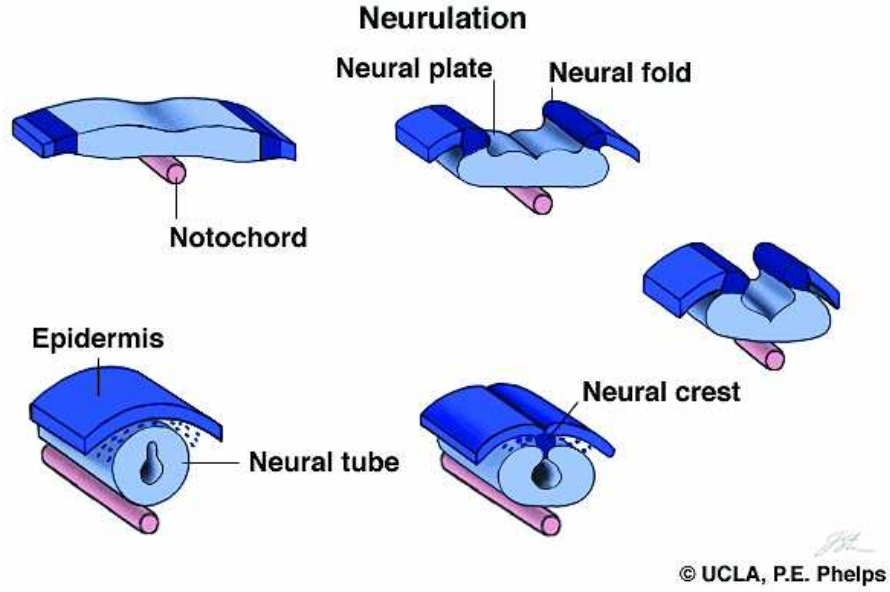
Gastrulasyon evresi, embriyonun teratojenik etkilere çok duyarlı olduğu bir dönemdir. Herhangi bir teratojene maruz kalma, major anomalilere veya abortusa neden olabilir. Bu evrede teratojenler sefalik bölgeyi etkiler ise; ön-orta hattaki hücrelerin ölümüne neden olarak orta hattaki kraniofasiyal yapıların anomalileri veya yokluğuna; kaudal bölgeyi etkilerse de; alt ekstremité anomalilerine, renal ageneziye, vertebral anomalilere, genital organ anomalilerine neden olabilir (1,13).

## **2 ) Nörulasyon**

Nöral plağın lateral kenarları yükselerek nöral katlantıları oluşturur. Bu katlantıların arasında kalan boşluk da, nöral oluk olarak adlandırılır. Nöral katlantılar daha sonra karşılıklı olarak birleşerek nöral tüpü oluşturur (Resim 10).

Gastrulasyon sonrasında notokordun üstündeki ektoderm, notokordun indüksiyon etkisiyle nöral tüp formunu alır ve bu yapıdan beyin ve spinal kord meydana gelmeye başlar. Bu evre, nörulasyon olarak adlandırılır. 3 ve 4. haftalar, primer nörulasyon aşamasıdır ve alt meduller seviyede füzyon başlar; rostral ve kaudal olarak ilerler (Resim 10), (1,15).

Anterior nöropor, 24.günde, posterior nöropor ise 26-28.günlerde kapanır. Bu kapanma gerçekleşene kadar, anterior ve posterior nöroporlar, amniyon boşluğu ile temas halindedir. Nöroporlar kapandıktan sonra, nörulasyon evresi sona erer (Resim 11), (1,15).

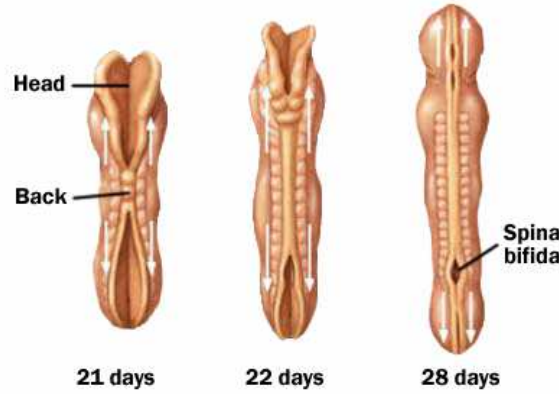


Resim 10 : Nörülasyon aşamasında, notokordun indüklemesi sonrasında gerçekleşen aşamalar ve nöral tüpün meydana gelmesi şematize edilmiştir.

( [http://biology.kenyon.edu/courses/biol114/Chap14/Chapter\\_14.html](http://biology.kenyon.edu/courses/biol114/Chap14/Chapter_14.html)).

Nöral tüp kapandıktan sonra nöroepitelial hücreler, nöroblast formuna dönüşürler. nöroblastlar da nöroepitelial tabakanın çevresinde manto tabakasını oluştururlar. Manto tabakası da daha sonra medulla spinalisin gri cevherini meydana getirir. Manto tabakasındaki nöroblastlardan çıkan sinir lifleri, daha sonra miyelinizasyona uğrayarak spinal kordun beyaz cevherini meydana getirirler.

Beyin ve spinal kord, primer nörulasyon evresinde şekillenmeye başlar ve nöral platenin orta hat füzyonu bu evrede olur. Bu evre konsepsiyonun 25-26. günlerine denk gelir. Ependim hücreleri ile örtülü olan santral kanal meydana gelir. Kaudalde yer alan bir grup undiferensiyel mezenkimal hücreler, nöral tüpün kaudal ucunda vakuollerini meydana getirir. Bu vakuoller, daha sonra kanalizasyon süreci adı verilen dönemde, rostral kordda santral kanalın oluşmasından sorumludur. Sekonder nörulasyon ve retrogressif diferensiyasyon, konsepsiyonun 5-6. haftalarında başlar ve konus ile filum terminalenin formasyon sürecidir. Nöral tüpün alt lomber, sakral ve koksigeal kanalizasyonu ve retrogressif diferensiyasyon, bu evrede olur (1,13,15,17).



*Resim 11 : Konsepsiyonun 21. gününden sonra nöral tüpün kapanmaya başlaması şematize edilmiştir. Nöral oluk, kapanma sürecini bitirdikten sonra (28.gün), kapanmayan nöral oluk (spina bifida) gösterilmiştir. (<http://www.mayoclinic.com/health/medical/IM01543>)*

### 3) Kaudal Regresyon

6-7. haftalarda nörolasyon süreci tamamlandıktan sonra filum terminale ve kauda equina, nöral tüpün kaudal kısmından regresyona uğramaya başlar. Koksigeal bölgede yer alan konus medullaris, omurganın büyümesi daha hızlı olduğundan dolayı omurganın distal ucuna oranla daha üst seviyede kalır. Bu evre, kordun kaudalden kraniale doğru regresyona yönlendirmesinden ziyade, omurganın daha hızlı uzaması nedeniyledir (1,13).

#### 2.4.3.Patogenez

Gastrulasyon, nörolasyon ve kaudal regresyon evrelerinin herhangi bir aşamasında gelişimi etkileyebilecek herhangi bir etkene maruz kalma veya kesintiye uğrama, spinal malformasyonların oluşmasından sorumludur (27-31).

Gebeliğin 3 ve 4. haftalarında embriyonun nöral katlantılarının karşılıklı olarak birleşmemesi sonrasında, nöral tüp defektleri meydana gelmeye başlar. Medulla spinaliste en sık görülen konjenital anomaliler, gelişimin 4. haftası süresince nöral tüpün hatalı kapanmasından kaynaklanır (1).



Spina bifida, vertebraların posterior elemanlarının defektif füzyonu ve bunun sonucunda da spinöz proçes ve lamina seviyesinde yarık oluşumu olarak tanımlanır. Bu nedenle spina bifidanın sadece spinal disrafizm olarak tanımlanması yeterli bir tanımlama değildir (29,32).

Spinal disrafizmin açık ve kapalı formlarının tanımlanması amacıyla açık formu spina bifida aperta / cystica; kapalı formunu spina bifida occulta olarak tanımlamak daha doğrudur (Resim 12), (32).

Kapalı spinal disrafizm : koruyucu cilt tabakası vardır. Meningosel, myelosel, lipomyelomeningosel gibi alt gruplarda da tanımlanabilir. Defektin içerdiği komponentlere göre tanımlamalar farklılık gösterebilir.

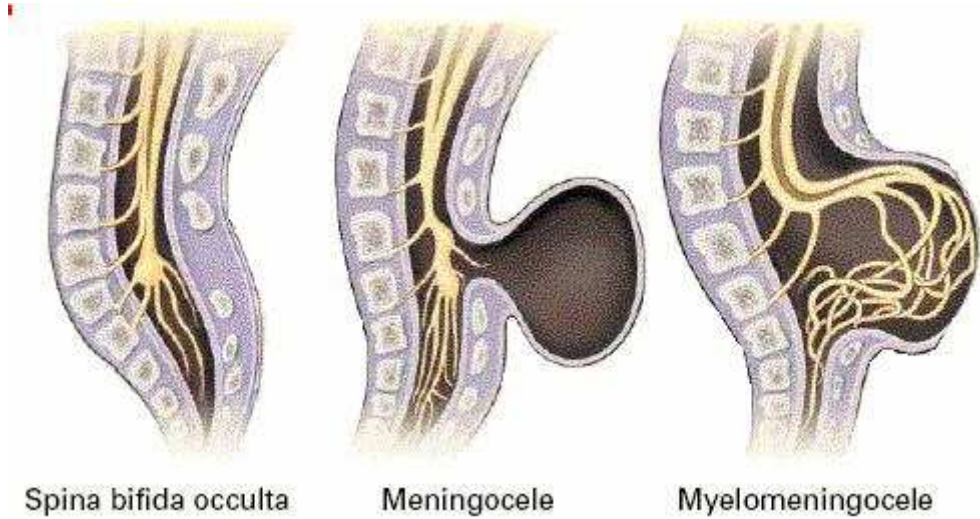
Açık spinal disrafizm : koruyucu cilt tabakası içermez. Myelomeningosel, myelosel (myeloşizis) gibi alt gruplarda da tanımlanabilir. Defektin içerdiği komponentlere göre tanımlamalar farklılık gösterebilir.

Spina bifida, omurganın her seviyesinde görülebilmekle birlikte en sık lumbosakral bölgede karşımıza çıkar. En sık da sakral bölge etkilenir (33). Bununla birlikte % 1 oranında multisegmenter tutulum ile de karşılaşılır (34).

Spina bifida occulta, embriyonik gelişimin 20.gününde nöral tüpün tam kapanamaması sonucunda meydana gelir (35). Kapalı spinal disrafizmde nöral doku, cilt ile kapalıdır ve dış ortamdan görülmez. Bununla birlikte bu seviyede kutanöz stigmatalar –saç yumağı, subkutanöz çekilmeler- gibi bir takım değişiklikler % 50 oranında karşımıza çıkmaktadır (32, 36-37). Farklı popülasyonlarda farklı oranda karşımıza çıkmaktadır. Bu oran; % 2-24 arasında değişkenlik gösterir (38). 7-8 yaş grubunda %51,6 oranında S1 vertebraında, erişkinlerde ise %26,4 oranında S1 vertebraında görülmektedir. L5 vertebraında kapalı spina bifida görülme oranı 7-8 yaş grubunda %16,1 oranında görülürken bu oran erişkinlerde %2,2'dir (38) ve %90-100 eşlik eden tethered kord (%90-100) ile birliktelik gösterir (39,40). Tüm spina bifida occulta olgularının da %23,7'sine dermal sinüs eşlik etmektedir.

Yapılmış olan bir çalışmada 1172 otopsinin radyolojik incelemesinde kapalı spina bifidanın toplumda % 5 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (41).

Farklı popülasyonlarda kapalı spina bifida 1000 canlı doğumda 1-2,5 oranında görülmektedir (42). Kafkaslarda, siyah ırkta, Liverpool ve Dublin'de bu oran % 4'lere varırken Japonya'da bu oran % 0,2'dir. Bu oran farklılıklarının spina bifida etiyojisinde ırk ve çevresel faktörlerin de rol aldığını göstermektedir (43-45).



*Resim 12 : Spina bifida tipleri şematize edilmiştir. Spina bifida occulta'da nöral yapılar ciltten dışarı çıkmamıştır. Meningoselde, defekt içinde meninksler yer alır. Meningomyeloselde ise oluşan kese içinde meningeal yapılar ile birlikte nöral elamanlar da mevcuttur.*

(<http://www.problemsduringpregnancy.com/?p=144>)

Spina bifida sistikanın (cystica) modern kriterlerle ilk tanımlaması 1886 yılında Von Recklinghausen tarafından yapılmıştır. 32 vakalık serisinde spina bifida cystica ve varyantlarını tanımlamıştır. Daha sonraki yayınlarda da bu varyantlar daha detaylı olarak gösterilmiştir (46).

Açık spinal disrafizmde, koruyucu cilt tabakası yoktur. Bu grupta incelenen myelosel ve meningomyeloselde nörolasyon aşamasında nöral tüpün dorsalden kapanmasında problem vardır (27,29,47-49). Myelomeningoselde dorsalde nöral doku – plakod kemik defektten herniye olmuştur ve bu yapılar bir kese içerisindedir. Bu hastaların % 75-100'ünde eşlik eden Chiari-II malformasyonuna rastlanılır

(29,32,47,50-53). Açık spinal disrafizm ; kapalı spinal disrafizme oranla toplumda 9 kat daha fazla görülmektedir (29).

Meningoselde, meninkslerin dorsalden BOS içeriği ile birlikte herniye olması söz konusudur ve bu herniye kese, cilt ile kapalıdır, nöral yapıları içermez. Spinal kord ve konus, normal seviyesindedir (29,32,47).

Myelosistoselede, spinal kordun lumbosakral bölge veya servikal bölgede, cilt ile kapalı olan kistik dilatasyonu söz konusudur (29,47). Kord, gerilmeye (tetheringe) uğramıştır (47).

Kapalı spinal bifida, kızlarda erkeklere oranla düşük bir oranda daha fazla oranda görülmektedir (38). Meningomyelosele ise kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (29,47,54).

Myelosele, daha nadirdir ve tüm açık spinal disrafizmlerin % 1,2'sini içerir (29). Segmenter tutulum olarak lumbosakral bölgede daha sık görülür. Tutulum sıklığı sırasıyla lumbosakral bölge, torakolomber bölge ve servikal bölgededir (29,47).

### **2.4.3.a.Etiyoloji**

Çoğu doğumsal kord anomalisi, birçok genin birbiri ile ilişkili kompleks iletişimi ve az bilinen çevresel etkenlere maruz kalma sonucu ortaya çıkar.

#### **Genetik Faktörler :**

Santral kord anomalileri, birçok sendrom ve kromozomal bozukluklar ile birlikte görülür. Aile hikayesi, bilinen en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir (4,5,28,51). Gebeliğin erken döneminde annenin ateşli hastalık geçirmesi de bilinen risk faktörlerinden bir tanesidir (55).

#### **Çevresel Faktörler**

Folik asit içeren multivitamin preparatlarının gebelikte kullanımı, NTD insidansında azalmaya yol açar (56). Perikonsepsiyonel folik asit kullanımında spina bifida görülme sıklığında % 70'e varan azalma olduğu gösterilmiştir (28,51,57).

Özellikle erken 1980'li yıllardan sonra endüstrileşmiş ülkelerde gebelerde folik asit desteği ile spinal disrafizm görülme sıklığında belirgin azalma görülmüştür (51,58).

### **Maternal Diabet**

Pregestasyonel diabetli annelerin çocuklarında spinal malformasyonları da içeren S.S.S anomalileri görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2 kat daha fazladır (51,59). Obezite de bilinen diğer risk faktörlerinden biridir (60).

### **Medikasyon**

Gebelikte bazı ilaçların kullanımı, NTD ortaya çıkma insidansında artışa neden olur. Bilinenler arasında ; sodyum valproat ve folik asit antagonistleri (FAA) (trimethoprim, triamteren, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon) sayılabilir. (51). Gebelikte valproik asit kullanımında NTD riski %1-2, karbamazepinde % 0,5 olarak tespit edilmiştir (61).

Yeni nesil antiepileptiklerin NTD oluşturma riski tam olarak açıklanamamıştır (gabapentin, felbamat, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, tiagabin, topiramet ve zonisamid).

Prospektif ve retrospektif klinik çalışmalarda, perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD oluşma riskini belirgin şekilde düşürdüğü görülmüştür (57,62).

Konsepsiyon sürecinde folik asit antagonisti (FAA) kullanımının NTD oluşturma riski ortaya konmuştur. Bu grup ilaçlar içinde: aminopterin, karbamazepin, metotraksat, fenobarbital, fenitoin, primidon, sulfasalazin, triamterene, trimethoprim ve valproik asit vardır. Erken gebelik döneminde aminopterin (63), metotraksat (64), valproik asit (65,66), ve karbamazepinin (65,67) NTD oluşturma riski dökümante edilmiş olmakla birlikte trimethoprim gibi spesifik FAA'lar içinde değerlendirilmemiş olan ilaçların NTD riski ile ilişkisi tam olarak ortaya konamamıştır.

Bu ilaçların kullanılması NTD ile birlikte; yarı damak, yarı dudak, üriner trakt defekti, kardiyak anomaliler ve diğer SSS anomalilerine de (mikrosefali, hidrosefali gibi) yol açabilmektedir. Bu nedenle folik asit eksikliğinin, bu anomalilerin gelişiminde de genetik etkilerinin olduğu düşünülmektedir (68).

İnsan çalışmalarında aminopterin (69), metotraksat (70) ve valproik asitin (65,66,71) NTD oluşturduğu kesin olarak gösterilmiştir. Küçük serilerde karbamazepinin de NTD ile ilişkili olduğu görülmüştür (65,67,71) fakat oluşturma risk oranı kesin olarak ortaya konamamıştır.

FAA'ları çoğunun NTD ile ilişkisi ortaya konmuş olmasına rağmen fenitoin ve fenobarbital bunlar arasında istisna olarak kabul edilmektedir. Bu 2 ilacın yapılmış olan çalışmalarda farklı konjenital defektlere yol açtığı bilinmesine rağmen (66,71-73), NTD ile direkt ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum, FAA'ların folat metabolizmasını farklı aşamalarda, farklı enzimatik reaksiyonlarda etkilediğini düşündürmektedir (74).

## **2.5.EPILEPSİ, ANTİEPİLEPTİKLER VE GEBELİK**

Epilepsi, yaygın rastlanan nörolojik semptomlardan biri olup toplumda % 0,5'e varan oranda görülebilmektedir. Tüm epilepsi vakalarının yaklaşık yarısının üreme çağındaki insanlarda görülüyor olması, anne ve çocuk sağlığı açısından önemini daha da arttırmaktadır (75).

Gebelikte epileptik annelerde nöbet sıklığı, % 20 oranında artmaktadır (78). Nöbet sıklığının artması multifaktöriyel olmakla birlikte kullanılan antiepileptiklerin klirensinin arttığını ve serum konsantrasyonunun düştüğünü düşündürmektedir (79,80).

Epileptik nöbetlerin görülme yaşı, türü ve cinsiyete göre sınıflandırılması gibi birçok kriterle birlikte, nöbetlerin engellenmesi için uygulanabilecek tek bir tedavi türünün olmaması ve uygulanabilecek tedavi şekillerinin birbirlerine bir takım avantaj ve dezavantajlarının olması, tedavi protokolü seçiminde de zorluklara yol açmaktadır.

Epileptik nöbetlerin engellenmesinde günümüzde, cerrahi tedaviyi de içeren birçok yöntem bulunmasına karşın ilk tercih, uygun antiepileptik ilaçların seçimi ile nöbetlerin engellenmesidir. Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının da teratojen etkilerinin olması tedavi sürecini zorlaştırmaktadır.

Epilepsili annelerin konjenital maformasyonlu doğum yapma riski normal popülasyona göre 2 kat daha fazladır. Bununla birlikte eşlik eden hastalık, diabetes

mellitus, teratojenlere maruz kalma, obezite ve beslenme bozuklukları, folat eksikliği gibi durumlarda bu risk daha da artmaktadır (81).

Günümüzde kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlar, eski ve yeni nesil olmak üzere 2 ana grupta değerlendirilmektedir. Eski nesil antiepileptikler her ne kadar günümüz standart antiepileptik tedavilerinin temelini oluşturuyor olsa da zamanla yeni nesil antiepileptik ilaçların kullanımına yönelim gelişmektedir. Eski nesil antiepileptiklerin bilinen toksik ve teratojen etkilerinin yaygınlığı bu yönelimi açıklıyor olsa da yeni nesil antiepileptiklerin bu istenmeyen etkilerinin ne derecede olduğu ya kısmen bilinmekte ya da bilinmemektedir (82).

Tek bir antiepileptik ilaç ile engellenemeyen epileptik nöbetlerin olması durumunda da kombine kullanımın tercih edilmesi, büyük olasılıkla toksik ve teratojen etkilerin artmasına neden olabilecektir. Bu nedenle, epileptik nöbetin türü ile birlikte tedaviyi almakta olan kişinin yaş, eşlik eden hastalık halinin bulunması, gebelik vs. gibi faktörlerin de mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

Antiepileptik ilaçlar, fetal malformasyonlara neden olan en önemli etkenlerdir. Bu malformasyonlar arasında NTD, kalp anomalileri, orofasiyal yarıklar, parmak bozuklukları, büyüme geriliği ve mikrosefali yer alır (83-89).

Fenitoin, karbamazepin, valproik asit ve fenobarbitalin teratojenik etkileri daha önce yapılan çalışmalarda iyice ortaya konmuştur (89). Birçok çalışmada lamotrijin (90,91) ve karbamazepinin teratojenik etkileri (92) ortaya konmuş olmasına rağmen bazı çalışmalarda bu sonuçların doğrulanmadığı da gösterilmiştir (93). Bazı çalışmalarda da bu defektlerin riskinin doz bağımlı olabileceğini destekleyen veriler vardır (94). Valproik asit ile yapılmış olan deneysel çalışmalar sonucunda NTD gelişiminin genetik faktörlere bağımlı olduğu ortaya konmuştur (95,96). Terapotik dozda kullanılan VA'nın; "histon deasetilaz" enzimini inhibe ettiği ve gen ekspresyonunu engellediği gösterilmiştir (97-99). Bunun sonucunda da hücre proliferasyonunu engellediği (C6 gliom hücrelerinde) (100) ve bu etkisinin de VA'nın teratojenitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Eski nesil antiepileptik ilaçların konjenital malformasyonlara neden olduğu bilinmekle birlikte daha yeni antiepileptik ilaçların (gabapentin, felbamat, lamotrijin,

levetirasetam, okskarbazepin, tiagabin, topiramamat ve zonisamid) bu defektler ile ilişkisi hakkındaki veriler sınırlıdır (81).

Antiepileptik ilaçların konjenital malformasyonlara neden olduğu veya bu malformasyonları ortaya çıkarabilme riskini içermesine rağmen; epileptik nöbetlerin de anne ve çocuk sağlığını etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle anne ve fetus sağlığını etkilemeyecek, minimum doz ve maksimum etki gösteren antiepileptik ilaçların tercih edilmesi en ideal olanıdır.

Antiepileptik ilaçlar nedeniyle ortaya çıkan konjenital malformasyon ilk kez 1963 yılında fenitoinde gösterilmiştir (101). Gebelikte antiepileptik kullanımının major konjenital malformasyon oluşturma riskinin farklı serilerde % 3,5-9 arasında oluşturduğu gösterilmiştir (102-104).

Levetirasetam, parsiyel ve generalize epileptik nöbetlerin önlenmesi amacıyla monoterapi olarak sıklıkla kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Preliminer çalışmalar, levetirasetamın güvenilir olduğunu göstermektedir (105).

VA'nın major konjenital malformasyonlara yol açma riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (106). Son 15 yılda VA'nın NTD dışında kalp, akciğer anomalilerini de içeren birçok doğumsal anomaliye neden olduğu vaka serilerinde gösterilmiştir (106).

Birçok çalışmada da VA'nın konjenital malformasyon oluşturma riskinin doz bağımlı olduğu ortaya konmuştur (88,107-110). Erken gebelik döneminde VA kullanımının major konjenital malformasyon oluşturma riskini genel popülasyona oranla 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (106).

Retrospektif çalışmalarda antiepileptik kullanımında major konjenital malformasyon oluşma riskini normal popülasyona göre 2 kat arttığı gösterilmiştir (111).

### 2.5.1. Günümüzde Sık Kullanılan Antiepileptikler ve Bilinen Teratojen

#### Etkileri

(Tablo 1’de, günümüzde kullanılan antiepileptiklerin gebelikte yolaçtığı teratojen etkiler özetlenmiştir.)

**Barbituratlar (Fenobarbiton , Primidon) :** absans nöbetler haricinde tüm epileptik nöbetlerde kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında iskelet, kardiyak, renal ve ürogenital defektlere yol açtığı gösterilmiştir (112,113). İnsan çalışmalarında kardiyak, iskelet anomalileri ile birlikte yarı damak, yarı dudak gibi defektlere yol açtığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (114).

**Fenitoin :** Absans nöbetler haricinde tüm epileptik nöbetler ve status epileptikus tedavisinde de kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında kardiyak, iskelet anomalileri, yarı dudak, yarı damak, büyüme geriliğine yol açtığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında gösterilmiş olan en yaygın anomaliler; kardiyak (115), ürogenital (116) anomaliler, yarı dudak, yarı damaktır.

**Karbamazepin :** Parsiyel ve sekonder generalize nöbetler, primer generalize tonik klonik nöbetler ile birlikte nöropatik ağrı ve bipolar affektif bozukluk tedavisinde de kullanılmaktadır. İnsan çalışmalarında kardiyak anomaliler, inguinal herni, NTD, hipospadyas gibi defektlere yol açtığı gösterilmiştir (117).

**Valproat (Sodyum valproat) :** Primer generalize epileptik nöbetler başta olmak üzere tüm epileptik nöbet türlerinde kullanılabilir. İnsan çalışmalarında NTD (spina bifida aperta), kardiyovasküler, ürogenital ve iskelet sistemi anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir. Gebelikte annesi VA alan çocuklarda ilerleyen yaşlarda bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (82,118).

Özellikle doz bağımlı olarak görülen anomalilerin oranında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (119-121). Politerapi olarak kullanıldığında konjenital malformasyonlara daha sık oranda yol açtığı rapor edilmiştir (122).

**Vigabatrin :** Parsiyel epileptik nöbetlerde kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda yarı damak ve iskelet anomalilerinin oranını arttırdığı



gösterilmiştir (123). İnsan çalışmalarında ise, % 10,9'a varan oranda abortusa, % 14,6 oranında konjenital malformasyona yol açtığı ve bunun da % 64,3'ünün major konjenital malformasyonlar olduğu gösterilmiştir (124).

**Lamotrijin** : Parsiyel, primer ve sekonder generalize epileptik nöbetlerin tedavilerinde kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve gecikmiş ossifikasyona yol açtığı gösterilmiştir (125). İnsan çalışmalarında % 2,9'a varan oranda major konjenital malformasyona yol açtığı, politerapi olarak kullanıldığında ise %12,5'e varan oranlarda major konjenital malformasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (122).

**Gabapentin** : Parsiyel nöbetler ve diğer antiepileptik tedavilere yanıt vermeyen epileptik nöbetlerde tercih edilmektedir. Hayvan çalışmalarında belirgin oranda teratojeniteye rastlanılmamıştır (126). Yeterli insan çalışması yapılmamış olmakla birlikte bilinenler arasında da belirgin konjenital malformasyon gösterilememiştir (127,128).

**Tiagabin** : Parsiyel nöbetler ve diğer antiepileptik tedavilere yanıt vermeyen epileptik nöbetlerde tercih edilmektedir. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda kullanıldığında kraniofasial, appendikuler ve visseral malformasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (129). Yeterli insan çalışması yapılmamıştır. Bir çalışmada 22 gebeden 9 tanesi terme ulaşmış olup bunların da 1 tanesinde kalça çıkığı olduğu gösterilmiştir (130).

**Topiramet** : Primer generalize ve parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde tercih edilmektedir. Hayvan çalışmalarında düşük dozlarda kraniofasial defektlere, yüksek dozlarda ekstremiteler defektleri, parmak bozuklukları, mikromeli ve ameli; düşük doğum ağırlığı, kosta ve vertebral malformasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (131). İnsanlarda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bir erkekte hipospadiyasa ve 36 haftalık preterm olguya rastlanmıştır (132).

**Okskarbazepin** : Parsiyel ve sekonder generalize tonik klonik nöbetlerde kombine tedavide tercih edilmektedir. Okskarbazepin, karbamazepine yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Hayvan çalışmalarında iskelet, kardiyovasküler ve kraniofasial anomalilere yol açtığı gösterilmiştir (133). Yeterli insan çalışması

yapılmamış olmakla birlikte okskarbazepini monoterapi olarak kullanan bir olguda kardiyak malformasyona rastlanmıştır (134).

**Levetirasetam** : Parsiyel ve sekonder generalize nöbetlerin tedavisinde tercih edilmektedir. Sıçan ve tavşan ile yapılmış olan hayvan çalışmalarında iskelet anomalileri, fetal büyüme geriliği, ölü doğuma yol açabileceği gösterilmiştir (135). Sıçanlarda, çok yüksek dozlarda kullanıldığında (normal dozun 12 katı) iskelet anomalilerinde artış olduğu gösterilmiştir (82).

Yeterli insan çalışması yapılmamış olmakla birlikte, UK Epilepsy ve Pregnancy Register kayıtlarına göre, 89 gebeyi içeren bir seride, Levetirasetam'ı monoterapi olarak kullanan 25 gebenin çocuklarında, major ve minor konjenital malformasyona yol açmadığı kaydedilmiştir. 1 gebede gebeliğin 5. haftasında spontan abortusa rastlanmıştır. Politerapi alan 64 kişilik grupta ise 1 infantta pilor stenozu ve 6 infantta da minor malformasyonlara rastlanmıştır (105).

**Pregabalin** : Parsiyel ve sekonder generalize nöbetlerin tedavisinde kombine tedavide tercih edilmektedir. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda ossifikasyonu geciktirdiği gösterilmiştir (136). İnsan çalışmalarına ait herhangi bir veri bulunmamaktadır.

<b>İlaç Grubu</b>	<b>Doğumsal Anomali</b>	<b>Not</b>
Fenitoin	Kardiyak, ürogenital, fasial anomaliler, NTD(?), fetal hidantoin sendromu	Retrospektif, deneysel
Valproik Asit	NTD, kardiyovasküler, ürogenital ve iskelet sistemi anomalileri	Retrospektif, deneysel
Karbamazepin	Kardiyak anomaliler, inguinal herni, NTD, hipospadias, hip dislocation	
Barbituratlar (Phenobarbitone, Primidone)	Kardiyak ve iskelet sistemi anomalileri, yarı damak, yarı dudak	Retrospektif, deneysel
Pregabalin	? Yeterli çalışma yapılmamıştır	Hayvan çalışmalarında, ossifikasyonda gecikme
Levetiracetam	? Yeterli çalışma yapılmamıştır. Abortus, minor konjenital malformasyonlar?	Yeterli çalışma yapılmamıştır. Sıçan ve tavşan ile yapılmış olan hayvan çalışmalarında iskelet anomalileri, fetal büyüme geriliği, ölü doğum
Gabapentin	? Yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda belirgin teratojenite gösterilememiştir.	İnsan ve hayvanlar üzerinde yeterli çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda belirgin teratojenite gösterilememiştir.
Felbamate		İnsan çalışmalarında sınırlı veri. Hayvan çalışmalarında; gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve gecikmiş ossifikasyon
Lamotrigine	Major konjenital malformasyonlar	
Oxcarbazepin	? Yeterli insan çalışması yapılmamıştır. Kardiyak malformasyon?	Hayvan çalışmalarında iskelet, kardiyovasküler ve kraniyofasial anomaliler
Tiagabine	? Yeterli insan çalışması yapılmamıştır. Abortus, Erken doğum, düşük doğum ağırlığı	Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda kullanıldığında kraniyofasial, appendikuler ve visceral malformasyonlar
Topiramate	? Yeterli insan çalışması yapılmamıştır. Abortus, Erken doğum, hipospadias	Hayvan çalışmalarında kraniyofasial defektler, limb defektleri, ectrodactyly, micromelia ve amelia'; düşük doğum ağırlığı, rib ve vertebral malformasyonlar
Zonisamide		
Vigabatrin	Abortus, major konjenital malformasyonlar	İnsan çalışmalarında sınırlı veri. Hayvan çalışmalarında; yarı damak, exomphalos ve iskelet anomalileri

**Tablo 1 :** Eski ve yeni nesil antiepileptik ilaçların oluşturduğu doğumsal anomaliler gösterilmiştir.

### 2.6.1.VALPROİK ASİT

Valproik asit, bilinen en eski antiepileptiklerden biridir. Etkisini, GABA üzerinden gösterir. GABA transaminasyonunu bloke ederek GABA agonisti gibi davranır. Ayrıca, voltaj bağımlı sodyum kanalları ve T-type kalsiyum kanallarını da bloke eder. Bu etkileriyle, geniş spektrumlu antiepileptikler gibi davranır. Antiepileptik olarak absans, tonik-klonik, kompleks parsiyel, juvenil myoklonik epilepsiler ve Lennox-Gestatut sendromunda tedavi amaçlı kullanılır. Bazı ülkelerde post-travmatik epilepsi tedavisinde de tercih edilmektedir (137).

Yaygın kullanılan antiepileptiklerden biri olan valproik asit (VA), (2-n-propylpentanoic acid), en iyi bilinen teratojenlerden biridir. Hayvan ve insan çalışmalarındaki klinik incelemelerde gebelikte kullanımının NTD oluşturduğu en iyi bilinen ilaçlardan biridir (138-143). Bu ilaç primer olarak antiepileptik olarak kullanılmasına rağmen bipolar bozukluk, manik depresyon ve migren başağrılarında da tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (144-147).

Dispepsi, kilo alma, akne, saç kaybı, baş ağrısı, sedasyon gibi yan etkiler yapabilmektedir. Hiperamonemiye yol açabilir. Kan diskrazilerine, karaciğer enzimlerinde artışa, trombositopeniye ve koagülasyon zamanında uzamaya neden olabilir. Özellikle çocuklarda akut hematolojik etkileri ile myelodisplazi ve akut lösemi benzeri sendroma yol açabildiği gösterilmiştir (148).

In-utero çalışmalarda VA ile ilişkili doğumsal malformasyonların başında, spina bifida aperta gelmektedir (149). Bununla birlikte hangi mekanizma ile NTD'ye neden olduğu tam olarak açıklanamamıştır (150). Olası mekanizmalardan birinin VPA'nın kondrogenezis öncesinde mezenşim hücrelerinin kondrositlere diferensiyasyonunun bloke edildiği şeklindedir (151). Bu teratojenik etkisi, noral ark gelişiminde vertebranın lamina ve spinoz prosesinde kondrogenezisin etkilendiği şeklinde açıklanmaktadır. Uzun dönem invitro kültür incelemelerinde kondrosit proliferasyonu ve Tip-II kollajen sentezinin azaldığı, immunohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir (152,153). Ayrıca VA'nın omurga gelişimi esnasında Pax-1 gen ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir. Gebelikte kullanılan VA serum düzeyi, fetüste daha fazla konsantrasyonda tespit edilmiştir (146).

## 2.6.2.LEVETİRASETAM

Levetirasetam, bilinen yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır. Etiracetam'ın S-enantiomeridir. Etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, SV2A sinaptik vezikül proteinine bağlanarak sinapslarda nöral iletiyi bloke ettiği bilinmektedir (154).

Levetirasetam ile yapılmış olan klinik çalışmalarda major malformasyonlara rastlanmamış olup en dikkat çekici bulgunun doğum ağırlığında azalma olduğu tespit edilmiştir (155).

Yapılmış hayvan çalışmalarında; gebelikte Levetirasetam kullanımının büyüme geriliği, iskelet anomalileri ve fetal mortaliteye yol açtığını belirten çalışmalar varsa da bu sonuçların çok yüksek dozlarda ortaya çıkabileceğini destekleyen veriler de vardır (156,157). İnsan çalışmalarında ise bu verileri destekleyen yeterli literatür bulunmamaktadır (155).

Teratojen oldukları iyi bilinen antiepileptiklerden fenitoin ve karbamazepinin, oksidatif metabolizması sonrası ortaya çıkan metabolitlerinin teratojeniteden sorumlu oldukları bilinmektedir (134,158). Levetirasetam ise uğradığı kısıtlı oksidatif metabolizma nedeniyle oluşabilecek metabolitlerine aynı yolla meydana gelebilecek teratojeniteye sahip olmadığı düşünülmektedir (159,160).

Epoksit Hidrolaz enziminin inhibisyonu, bilinen antiepileptik ilaçların teratojenitesinden sorumlu mekanizmalardan biridir (161,162). Levetirasetam ise bu enzimi inhibe etmemekte ve bu yolla teratojen etkide bulunmadığı düşünülmektedir (160).

Levetirasetam'ın gebelik sürecinde kullanımının teratojen etkileri insan çalışmalarında yeterince gösterilememiştir ve kategori-c ilaç grubunda değerlendirilmektedir. Bununla birlikte FDA (Food and Drug Administration – Gıda Ve İlaç Kontrol Dairesi) tarafından diğer antiepileptiklere göre daha güvenilir olduğu ve gebelikte kullanımının minör iskelet anomalilerine neden olabileceği bildirilmiştir (157).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Civciv embriyosunda Levetirasetam ve Valproik Asit'in NTD oluşturma etkisinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla 360 adet spesifik patojen içermeyen (SPF), sıfırıncı günde fertil, White-Leghorn tipi yumurta Bornova Veterinerlik Enstitüsünden, soğuk zincir altında temin edildi (Resim 13).

Farklı dönemlerde temin edilen yumurtalar, 100'er yumurta içeren 3 ana grup, 50 yumurta içeren 1 kontrol grubu ve 10 yumurta içeren 1 sham grubuna ayrıldı. 100'er yumurta içeren 3 ana grup da, normal ve yüksek doz ilaç verilen 2'şer alt grupta değerlendirildi. Herbir yumurta numaralandırılarak elde edilen sonuçlar kaydedildi. (Resim-14).



**Resim 13**

*Resim 13 : Soğuk zincir bozulmadan temin edilen yumurtalar. Embriyo gelişiminin durdurulması amacıyla, enkübasyona bırakılana kadar yumurtalar soğuk zincirden çıkarılmadı.*



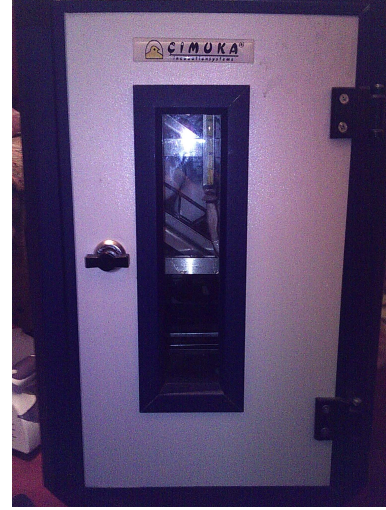
**Resim 14**

*Resim 14 : Temin edilen yumurtalar numaralandırılarak enjeksiyona hazır hale getirildi. Enjeksiyon yapılacak olan bölge, kontaminasyonu engellemek amacıyla betadin ve alkol ile temizlendi. Enjeksiyon sonrası açık olan delik parafin ile kapatıldı.*

Yumurtalara enjekte edilmek üzere levitirasetam (Keppra) ve valproik asitin (Depakine) parenteral formları temin edildi (Resim 15). Her bir ilaç serum fizyolojik ile dilue edilerek, normal ve yüksek dozların 0,1 ml olacak şekilde eşit hacimde olması sağlandı. Normal doz olarak 250 mcg, yüksek doz olarak da 500 mcg ilaç konsantrasyonu kullanıldı.



**Resim 15**



**Resim 16**

Enjeksiyon için Levitirasetam (Keppra) ve Valproik Asitin (Depakine) parenteral formları kullanıldı (Resim 15). Enkübasyon için Çimuka Kuluçka Makinesi kullanıldı. 37,8C, %65-70 bağıl nemlilikte çalışacak şekilde ayarlandı (Resim 16).



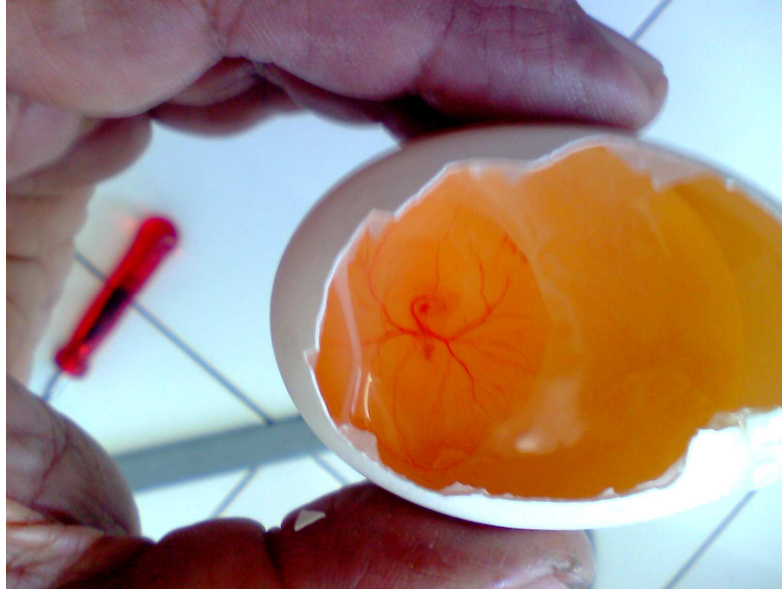
**Resim 17**

**Resim 17 :** Enjeksiyon yapılmış yumurtalar 50'şerli gruplar halinde kuluçka makinesine konuldu. 6 saat aralıklarla yumurtalar çevrilerek embriyonun yumurta içindeki dokulara ve kabuk içine yapışmaması sağlandı.

Bütün yumurtalar, soğuk zincir altındayken temin edildiği esnada İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda numaralandırılarak gruplara ayrıldı. Enjeksiyon yapılmadan hemen önce enjeksiyon yapılacak bölge alkol ve betadin ile temizlendi. Hazırlanmış olan ilaçların, serum fizyolojik ile uygun konsantrasyonlarda hazırlanıp santrifüjde homojenizasyonu sağlandı ve X gauge iğne yardımıyla yumurtada embriyo diski altına 0,1 ml ilaç materyali enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan bölgede kontaminasyonunun engellenmesi amacıyla bu alan parafin ile kapatıldı. Kuluçkaya bırakılmak üzere hazırlanmış olan her bir yumurta tekrar soğuk zincir altında bekletilerek, ortam ısısının etkisiyle embriyoların gelişiminin durdurulması ve her bir embriyonun eşit saat altında kuluçkaya bırakılması sağlandı. Bütün yumurtalar hazırlandıktan sonra Çimuka kuluçka makinesinde, 37,8 °C; % 60-70 bağıl nemlilikte kuluçkaya bırakıldı (Resim-16 ve Resim-17). Kuluçka makinesindeki her bir yumurta 6 saat aralıklarla çevrilerek embriyo materyalinin yumurta içinde farklı dokulara yapışmaması sağlandı. Yumurtaların, 72 saat enkübasyona bırakılarak Hamburger-Hamilton evrelemesine göre stage 18-20'ye ulaşmaları sağlandı. Yetmiş iki saat sonunda bütün yumurtalar kuluçka makinesinden çıkarılarak, embriyoların yine ortam ısısından etkilenip gelişimlerini devam ettirmemesi için soğuk zincire dahil edildi.

Yumurtalar, kuluçka makinesinden çıkarıldığı esnada laboratuvar ortamında kırılarak açıldı ve embriyo materyalleri ortaya kondu (Resim-18). Embriyolar, petri içinde etraf dokulardan ayrılarak loop altında 4x büyütme altında incelendi ve embriyoya yapışmış olan diğer dokuların, mikropensetler ile temizlenmesi sağlandı (Resim-10). Loop altında 4x büyütme ile makro incelemesi yapılmış olan her bir embriyo, daha sonra mikroskobik incelemelerin yapılabilmesi amacıyla %10 formol içeren saklama kaplarına konularak muhafaza edildi.





**Resim 18**

**Resim 18** : 72 saat enkübasyona bırakılan yumurta açıldıktan sonra embriyonun görüntüsü. Embriyo etrafında vaskülarizasyonun ve primitif kalbin varlığı ile embriyo gelişimi arasında belirgin ilişki tespit edildi.

Mikroskopik inceleme öncesinde embriyolar, 125X büyütme yeteneğine sahip Wincam cihazı ve SnagIt ve WinDVR yazılımları desteğinde bütünsel olarak değerlendirildi. Bu yazılımlar ile bütün embriyoların dorsal ve lateralden büyütülmüş görüntüleri tif ve jpg formatında kaydedildi.

Henüz kesit alınmamış bütünsel embriyolar, daha iyi görüntü alınabilmesi amacıyla farklı ışık efektleri altında mikroskop altında da değerlendirildi.

Bütünsel incelenmiş embriyolar, parafin bloklara gömüldükten sonra NTD görülen bölgelerden 5 mikronluk kesitler alındı. Hemotoksilen-Eosin ile boyanan kesitler, mikroskop altında farklı büyütme altlarında değerlendirildi.

### 3.1.Embriyoların Mikroskopik İnceleme İçin Hazırlanması

Formol içeren saklama kaplarında 48 saat fikse olması beklenen embriyolara, akar su altında formol giderildikten sonra aşağıdaki prosedürler uygulandı :

- 24 saat 70 derece alkol içinde bekletildi
- 4 saat 80 derece alkol içinde bekletildi
- 4 saat 90 derece alkol içinde bekletildi
- 12 saat 96 derece alkol içinde bekletildi
- 1 saat 100 derece alkol içinde bekletildi
- 10 dakika toluol içinde bekletildi
- 5 dakika (2.kez) toluol içinde bekletildi
- 5 dakika (3.kez) toluol içinde bekletildi

Embriyoların tamamen dehidrate olması sağlandıktan sonra parçalar sırasıyla 45 dakika 60 C'lik etüvde yumuşak parafinde; 1 saat 60 C'lik etüvde sert parafinde bekletildi. Bu işlemler sonrasında demir bloklara gömme işlemi gerçekleştirildi. Çıkarılan bloklar, Leica SM2000 marka mikrotom ile 5'er mikronluk kesitler alınarak seri olarak kesildi.

Lama alınan kesit örneklerinin toluolde parafini giderildikten sonra tekrar alkol serisinden geçirildi (100 derece, 96, 90, 70 derece) ve distile suya tutuldu. Örnekler daha sonra Hematoksilen-Eozin boyama işlemine alındı.

Boyama işlemi sonrasında kesitler, Olympus BX61 marka mikroskop altında incelenerek fotoğrafları çekildi.

### 3.2.Öndeneş

Çalışmanın öndeneş sürecinde, yumurtalara verilecek ilaç doz oranının belirlenmesi için 220 adet yumurta kullanıldı. Bu yumurtalar, 40'arlı 5 gruba(2'şer alt gruplar) ayrılarak farklı ilaç dozları denendi. 1.gruba 100mcg, 2.gruba 250mcg, 3.gruba

500 mcg, 4.gruba 1000 mcg, 5.gruba 1500 mcg Levetirasetam ve Valproik asit verildi. 6.grup'taki 20 yumurtaya herhangi bir ilaç uygulanmadı.

100 mcg ilaç uygulanmış olan her iki grupta da birbirine yakın sayıda embriyonun elde edildiği görüldü. Özellikle 500 mcg'den fazla Valproik asit verilmiş olan gruplarda yumurtaların loop altındaki incelemelerinde embriyo oluşumunda rol alacağı düşünülen yapıların vaskülarize olmaya başladığı fakat embriyo yapısının meydana gelmediği veya yüksek oranlarda major iskelet sistemi anomalilerinin ortaya çıktığı tespit edildi. Bu sonuçlardan yola çıkılarak uygun sayıda embriyonun elde edilebilmesi amacıyla deney sürecinde yumurtalara 250 ve 500 mcg ilaç enjeksiyonu yapılmasına karar verildi.

Öndenev sonuçları, Tablo 2'de yüzdeleri ile gösterilmiştir.

<b>Grup No</b>	<b>İlaç Adı</b>	<b>Doz</b>	<b>Yumurta Sayısı</b>	<b>Embriyo Sayısı</b>	<b>Oran</b>
<b>I-a</b>	LVT	100mcg	20	18	90%
<b>I-b</b>	VA	100mcg	20	19	95%
<b>II-a</b>	LVT	250 mcg	20	15	75%
<b>II-b</b>	VA	250 mcg	20	16	80%
<b>III-a</b>	LVT	500 mcg	20	15	75%
<b>III-b</b>	VA	500 mcg	20	15	75%
<b>IV-a</b>	LVT	1000 mcg	20	14	70%
<b>IV-b</b>	VA	1000 mcg	20	11	55%
<b>V-a</b>	LVT	1500 mcg	20	11	55%
<b>V-b</b>	VA	1500 mcg	20	6	30%
<b>VI</b>	İlaç verilmedi	0	20	19	95%

**Tablo - 2** : Öndenev sonuçları

### **3.3.Deney:**

100 yumurta içeren 1. ana grup yumurtalar; normal doz (250 mcg) levetirasetam içeren Ia grubuna ve yüksek doz (500 mcg) levetirasetam içeren Ib grubuna ayrıldı.

100 yumurta içeren 2. ana grup yumurtalar; normal doz (250 mcg) valproik asit içeren IIa grubuna ve yüksek doz (500 mcg) valproik asit içeren IIb grubuna ayrıldı.

100 yumurta içeren 3. ana grup yumurtalar, normal doz (250 mcg) levetirasetam ve valproik asitin her ikisini birden içeren IIIa grubuna ve yüksek doz (500 mcg) levetirasetam ve valproik asitin ikisini birden içeren IIIb grubuna ayrıldı.

50 adet yumurta, ilaç verilen diğer yumurtalara eşit hacimde serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda IV.grupta değerlendirildi.

10 adet yumurtaya hiçbir ilaç verilmedi. Diğer yumurtalara uygulanan deneysel prosedürlerin hepsi uygulandı. Bu yumurtalar Sham grubunda değerlendirildi.

### **3.4.İstatistiksel Analiz**

Deney sonucunda elde edilen embriyo sayısı, embriyolarda nöral tüp varlığı Excel yazılımında kaydedildi. Deney sonuçlarından elde edilen veriler, SPSS 14 yazılımına aktarılıp, ki-kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir.  $P<0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gruplardan Elde Edilen Bulgular

Grup-Ia içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 250 mcg Levetirasetam uygulandı. Toplam 46 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 4 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 46 embriyonun 5 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Grup-Ib içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 500 mcg Levetirasetam uygulandı. Toplam 45 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 5 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 45 embriyonun 7 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Grup-IIa içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 250 mcg Valproik Asit uygulandı. Toplam 40 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 10 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 40 embriyonun 10 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Grup-IIb içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 500 mcg Valproik Asit uygulandı. Toplam 40 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 10 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 40 embriyonun 12 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Grup-IIIa içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 250 mcg Levetirasetam ve Valproik Asit. uygulandı. Toplam 43 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 7 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 43 embriyonun 11 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Grup-IIIb içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 500 mcg Levetirasetam ve Valproik Asit. uygulandı. Toplam 39 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 11 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 39 embriyonun 14 tanesinde NTD'ye rastlanıldı.

Kontrol Grubu (Grup IV) içinde değerlendirilmiş olan 50 adet yumurtaya 0,1cc serum fizyolojik uygulandı. Toplam 47 adet embriyo elde edildi. Yumurtaların 3 tanesinde embriyoya rastlanılmadı. Elde edilen 47 embriyoda NTD'ye rastlanılmadı.

Sham grubu içinde değerlendirilmiş olan 10 adet yumurtaya herhangi bir ilaç uygulanmadı. Bu yumurtalara deney aşamasında, enjeksiyonla birlikte yapılan tüm

prosedürler uygulandı. Toplam 10 adet embriyo elde edildi. Elde edilen embriyolarda NTD'ye rastlanılmadı.

Tüm gruplardan elde edilen sonuçlar Tablo 3'te yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır.

Gruplar	Doz	İlaç Adı	NTD Görülme Oranı (%)
Grup Ia	250 mcg	Levetirasetam	10,9
Grup Ib	500 mcg	Levetirasetam	15,6
Grup IIa	250 mcg	Valproik Asit	25
Grup IIb	500 mcg	Valproik Asit	30
Grup IIIa	250 mcg + 250mcg	LVT + VPA	25,6
Grup IIIb	500 mcg + 500 mcg	LVT + VPA	35,9
Kontrol Grubu		SF	0

**Tablo - 3:** Doz bağımlı olarak gruplar arasında NTD tespit oranları yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır.

#### 4.2. Grup Karşılaştırmaları

Grup I içinde; Levetirasetamın civciv embriyosunda nöral tüp defekti oluşturma etkisi değerlendirilmiştir. Normal doz ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup Ia ve yüksek doz olarak ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup Ib sonuçları birbiri ile karşılaştırıldığında; yüksek doz ilaç verilen grupta (Grup Ib) nöral tüp defekti görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,007$ ).

Grup II içinde; Valproik asitin civciv embriyosunda nöral tüp defekti oluşturma etkisi değerlendirilmiştir. Normal doz ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup IIa ve yüksek doz olarak ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup IIb sonuçları birbiri ile karşılaştırıldığında; yüksek doz ilaç verilen grupta (Grup IIb) nöral tüp defekti görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,00001$ ).

Normal doz Levetirasetam verilen grup (Grup Ia) ve normal doz Valproik asit verilen gruplar (Grup IIa) birbiri ile karşılaştırıldığında , Valproik asit verilmiş olan grupta, nöral tüp defekti görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir ( $p=0,006$ ).

Yüksek doz Levetirasetam verilen grup (Grup Ib) ve yüksek doz Valproik asit verilen gruplar (Grup IIb) birbiri ile karşılaştırıldığında , Valproik asit verilmiş olan grupta, nöral tüp defekti görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir ( $p=0,00001$ ).

Grup III içinde; Levetirasetam ve Valproik asit'in birlikte verilmesi durumunda civciv embriyosunda nöral tüp defekti oluşturma etkisi değerlendirilmiştir. Normal doz ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup IIIa ve yüksek doz olarak ilaç verilmiş olarak belirlenen Grup IIIb sonuçları birbiri ile karşılaştırıldığında; yüksek doz ilaç verilen grupta (Grup IIIb) nöral tüp defekti görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,00001$ ).

Normal dozda Levetirasetam içeren grup (Grup Ia) ve normal doz Levetirasetam ve Valproik asitin her ikisinin birlikte verildiği grup (Grup IIIa) birbiri ile karşılaştırıldığında, her iki ilacın verildiği grupta nöral tüp defekti görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,007$ ).

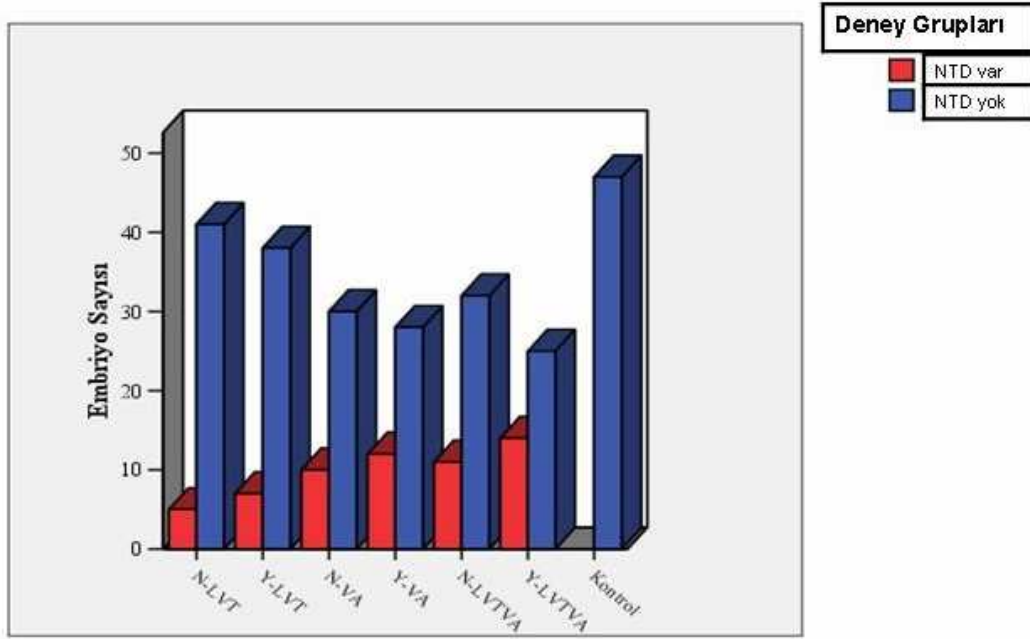
Yüksek dozda Levetirasetam içeren grup (Grup Ib) ve yüksek doz Levetirasetam ve Valproik asitin her ikisinin birlikte verildiği grup (Grup IIIb) birbiri ile karşılaştırıldığında, her iki ilacın verildiği grupta nöral tüp defekti görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek görüldüğü belirlenmiştir (p=0,00001).

Levetirasetam ve Valproik asitin verildiği gruplarda nöral tüp defekti görülme sıklığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sonuçlar anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gruplar	İlaç Adı	Doz	Kuluçka Süresi	Yumurta Sayısı	Embriyo Sayısı	Embriyo Yok	NTD Sayısı	NTD yok	Gelişme Geriliği
<b>Grup Ia</b>	Levetirasetam	250 mcg / 0,1cc	72 sa	50	46	4	5	41	3
<b>Grup Ib</b>	Levetirasetam	500 mcg / 0,1cc	72 sa	50	45	5	7	38	3
<b>Grup IIa</b>	Valproik Asit	250 mcg / 0,1cc	72 sa	50	40	10	10	30	8
<b>Grup IIb</b>	Valproik Asit	500 mcg / 0,1cc	72 sa	50	40	10	12	28	9
<b>Grup IIIa</b>	LVT + VPA	250 + 250 mcg / 0,1cc	72 sa	50	43	7	11	32	5
<b>Grup IIIb</b>	LVT + VPA	500 + 500 mcg / 0,1cc	72 sa	50	39	11	14	25	11
<b>Kontrol Grubu</b>	SF	0,1cc	72 sa	50	47	3	0	47	0
<b>SHAM Grubu</b>	-	-	72 sa	10	10	0	0	10	0
<b>Toplam</b>				360	310	50			

**Tablo - 4 :** Deney sonucunda gruplar; ilaç dozu, elde edilen embriyo sayısı ve nöral tüp görülme sıklığı verileri dikkate alınarak gösterilmiştir.



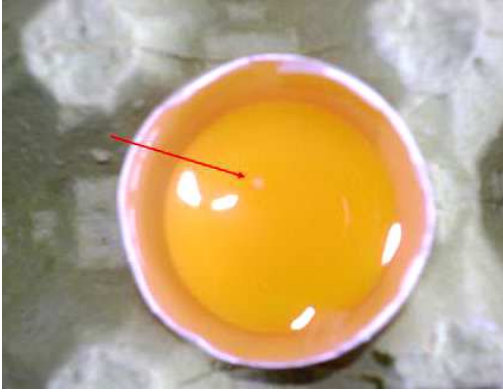


Grafik : Elde edilen veriler, grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Resim 19:**

**Resim 19 :** (500 mcg VA verilip) 72 saat enkübasyona bırakılmış yumurtada embriyo diskinin varlığı görülüyor. Bu örnekte, vaskülarizasyon ve embriyo materyali mevcut olmayıp gelişiminin kesintiye uğradığı görülmüştür. (Kırmızı ok). Preparat No : 168



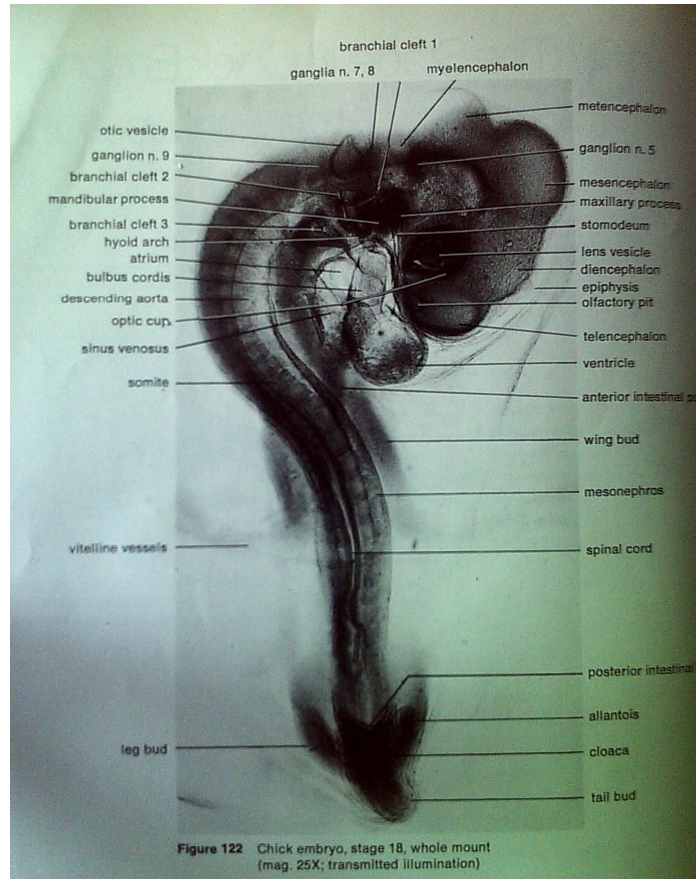
**Resim 20 :**

**Resim 20 :** Yüksek doz VA ve LVT verilmiş yumurtada sadece embriyo diski mevcut olup embriyonun hiç gelişmediği görülmektedir. (Yumurtaların fertilizasyon oranı %95). (Preparat No : 281, VA ve LVT : 500 mcg)



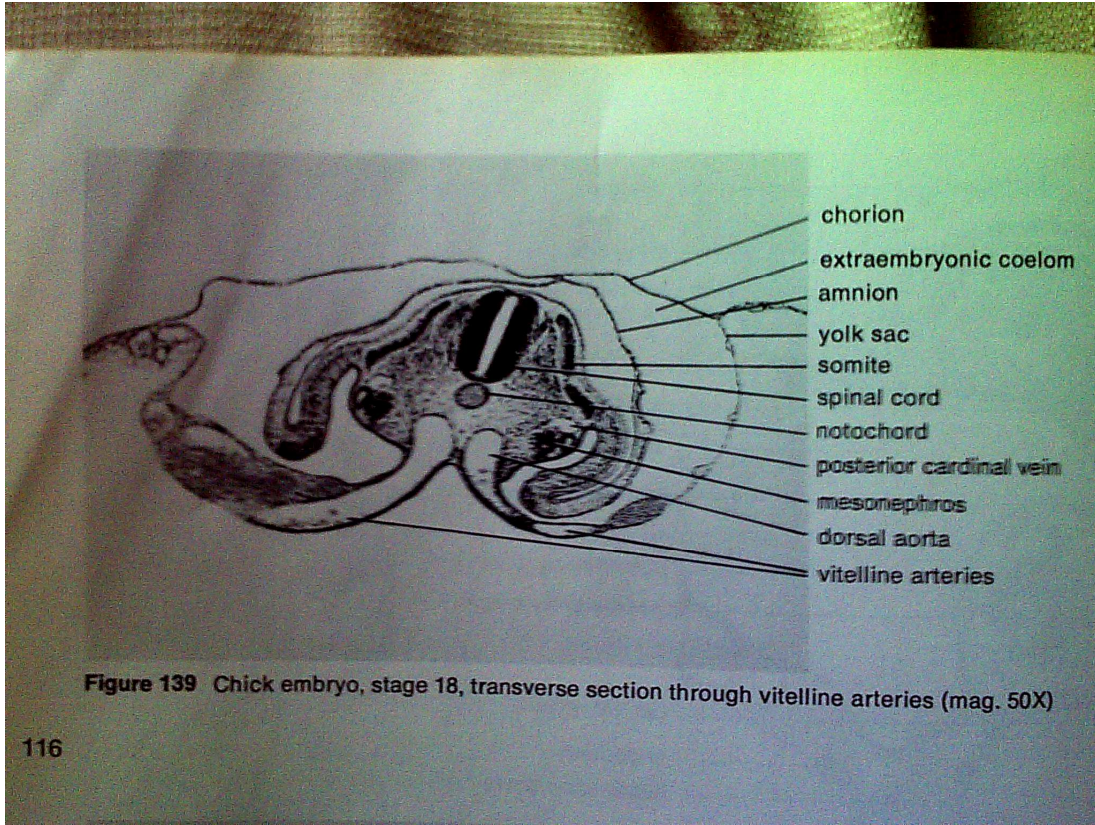
**Resim 21 :**

**Resim 21 :** Yüksek doz VA verilmiş yumurtada vaskülarizasyonun varlığı fakat embriyonun gelişmediği görülmektedir. (Preparat No : 153, VA : 500 mcg)

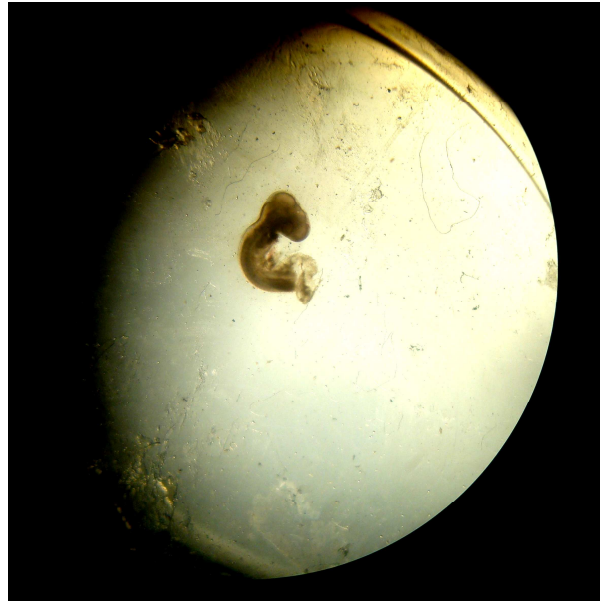


**Resim 22**

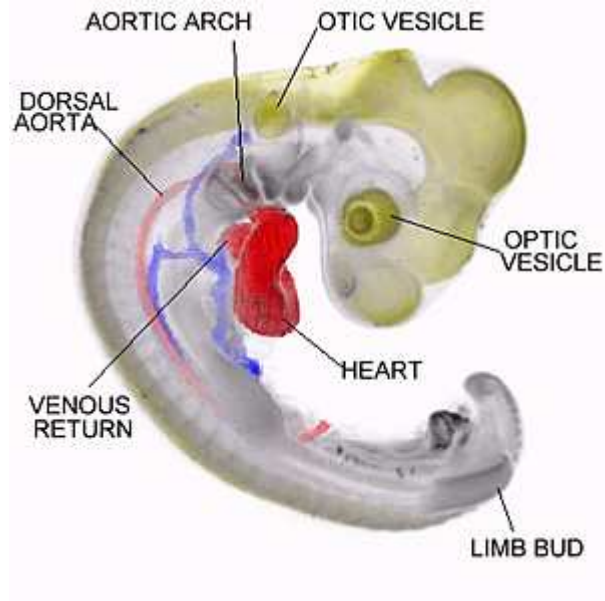
**Resim 22 :** Hamburger-Hamilton evrelemesine göre, evre-18'e ulaşmış 72 saatlik bir embriyodaki yapılar gösterilmiştir (*Atlas of Descriptive Embryology. Second ed. Willis W. Mathews. Macmillan Publishing Co. London. S:100, fig : 122*).



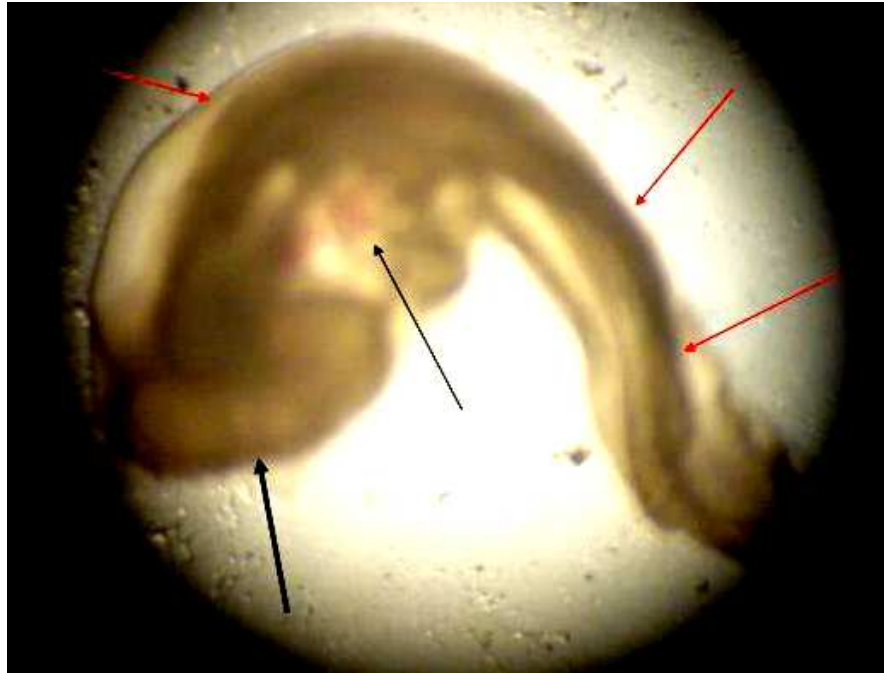
**Resim 23** : Hamburger-Hamilton evrelemesine göre, evre-18'e ulaşmış 72 saatlik bir embriyodaki yapılar aksiyel kesitte gösterilmiştir (*Atlas of Descriptive Embryology. Second ed. Willis W. Mathews. Macmillan Publishing Co. London. S:100, fig : 122*)



**Resim 24** : Embriyonun loop altındaki ilk görüntüsü. Embriyo, yumurtadan çıkarıldıktan sonra petriye konulup mikropensetler ile diğer dokulardan temizlenerek daha sonra mikroskopik inceleme için %10 formaldehit içeren saklama kaplarında muhafaza edildi. (Preparat No : 213, VA ve LVT : 250 mcg)



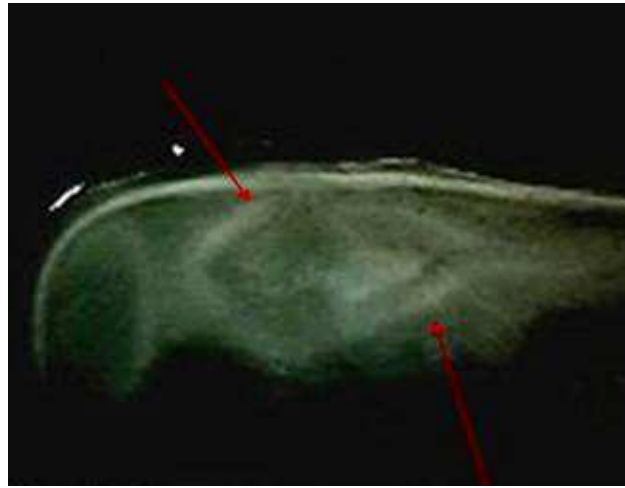
**Resim 25** : 72 saatlik embriyonun makroskopik incelemesinde ilk göze çarpan yapılar resmedilmiştir. (<https://www.evec.vet.ed.ac.uk/vc/node.asp?ID=embryo01>)



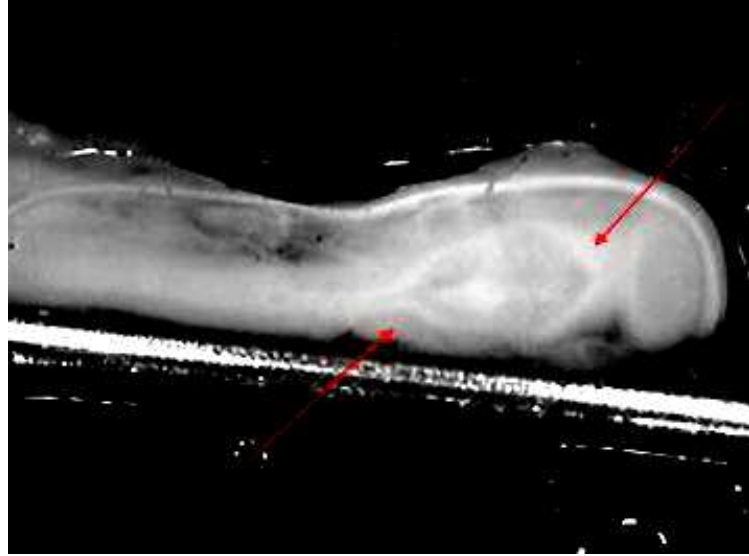
**Resim 26** : Embriyodaki major anatomik yapıların loop altında değerlendirilmesi görüntülenmiştir. Kalp keseciği (siyah ok) , omurga bütünlüğü (kırmızı oklar), göz küresi (kalın siyah ok) , somitler (kırmızı oklar) görülmektedir. (Preparat No : 87, LVT : 500 mcg).



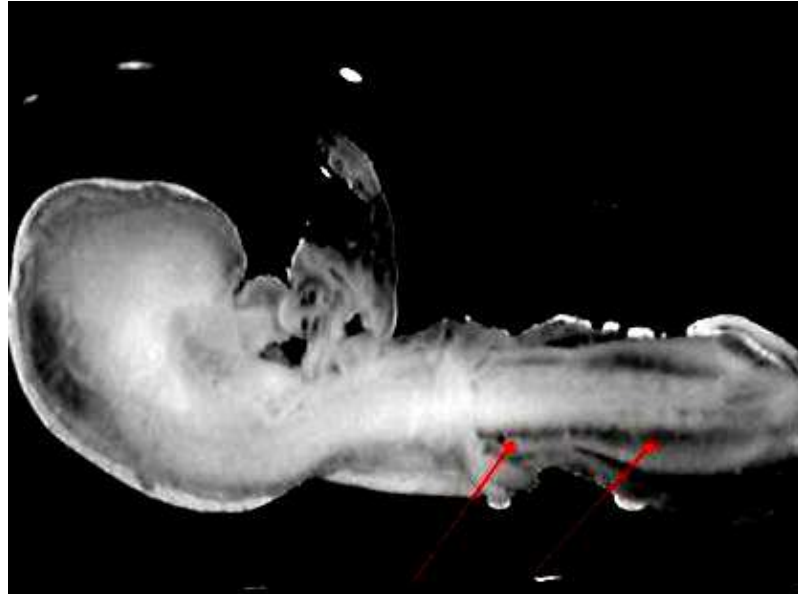
**Resim 27** : Mikroskopik kesitler alınmadan önce embriyolar bütün olarak Wincam 4.1 cihazı ile WinDVR 3.0 ve Snagit 9.1 yazılımları kullanılarak bilgisayar ortamında incelendi. Bütün embriyoların bütünsel ekran görüntüleri, mikroskopik inceleme sonuçları ile karşılaştırıldı.



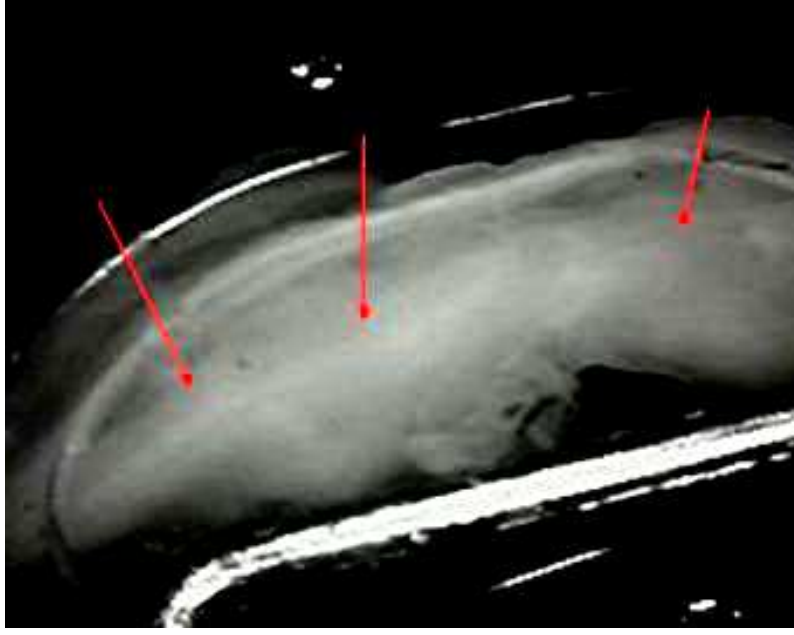
**Resim 28** : Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan dorsalden bakış görüntüsü. Embriyonun kuyruk kısmında nöral oluğun kapanmadığı kırmızı ok ile belirtilmiştir. (Preparat No : 73; LVT : 500 mcg)



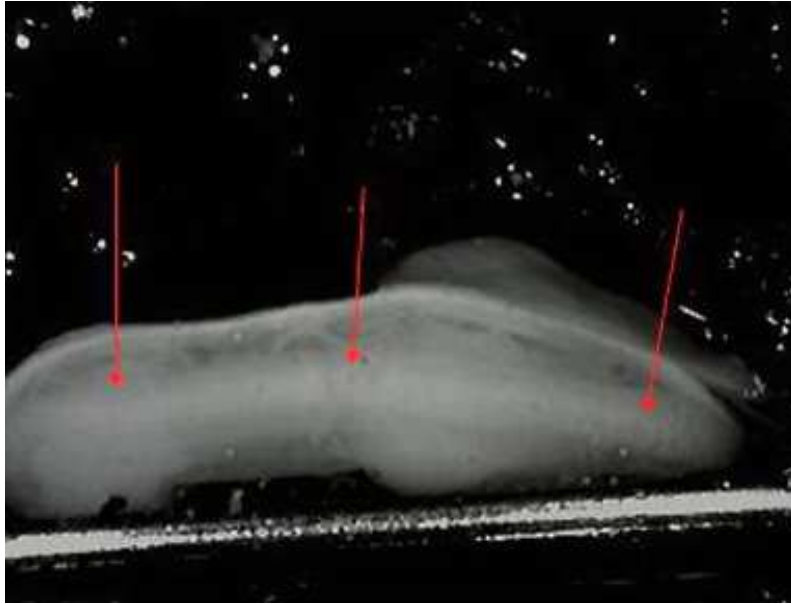
**Resim 29** : Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan dorsalden bakış görüntüsü. Embriyonun kuyruk kısmında nöral oluğun kapanmadığı kırmızı ok ile belirtilmiştir. Preparat No : 276 ; VA ve LVT : 500 mcg).



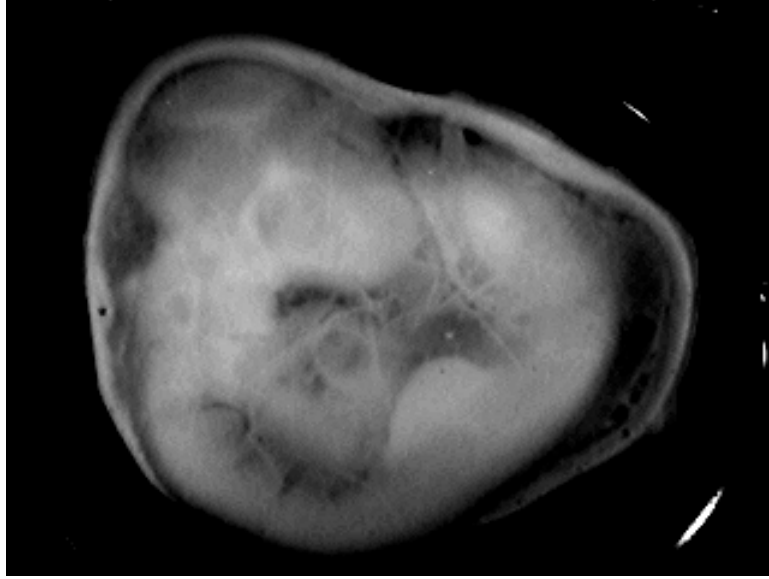
**Resim 30** : Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan lateralden bakış görüntüsü. Somitlerin net olarak görülebildiği ortaya konmuştur. Nöral tüp defektinin net olarak görülebilmesi için dorsalden bakış gerekmektedir. (Preparat No : 156; VA : 500 mcg).



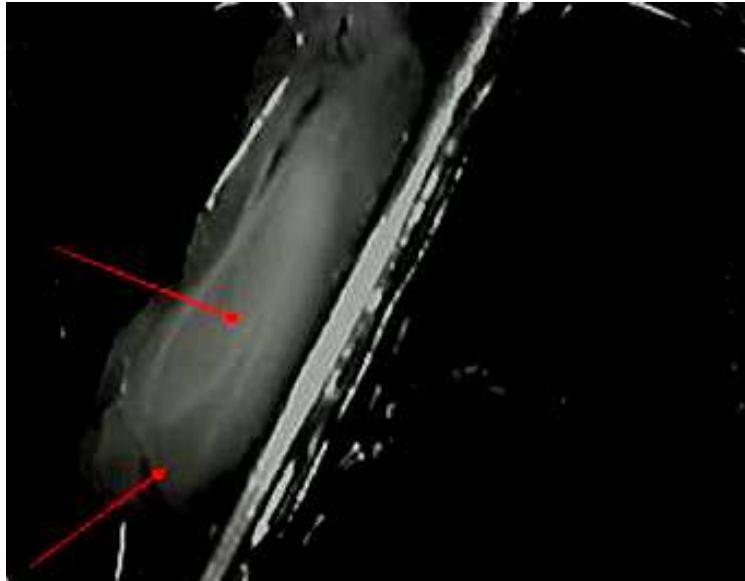
**Resim 31** : Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan dorsalden bakış görüntüsü. Nöral oluğun tamamen kapalı olduğu görülmektedir. (Preparat No : 217; VA ve LVT : 250 mcg).



**Resim 32** : Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan dorsalden bakış görüntüsü. Nöral oluğun tamamen kapalı olduğu görülmektedir. (Preparat No : 17; LVT : 250 mcg).



**Resim 33 :** Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan lateralden bakış görüntüsü. Bu embriyoda somitler net olarak görülmemektedir. Hamburger-Hamilton evrelemesine göre embriyonun 72 saatlik gelişim sürecine ulaşamadığı ortaya konmuştur. (Preparat No : 276; VA ve LVT : 500 mcg).



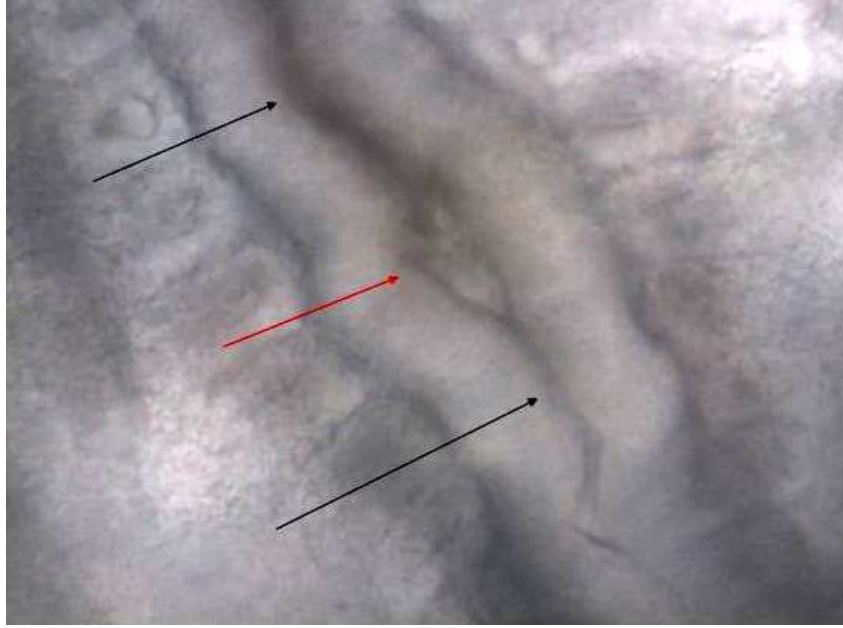
**Resim 34 :** Henüz mikroskopik inceleme için boyanmamış embriyonun WinDVR yazılımı ile alınmış olan dorsalden bakış görüntüsü. Nöral oluğun tam olarak kapanmadığı görülmektedir. (Preparat No : 86; LVT : 500 mcg).



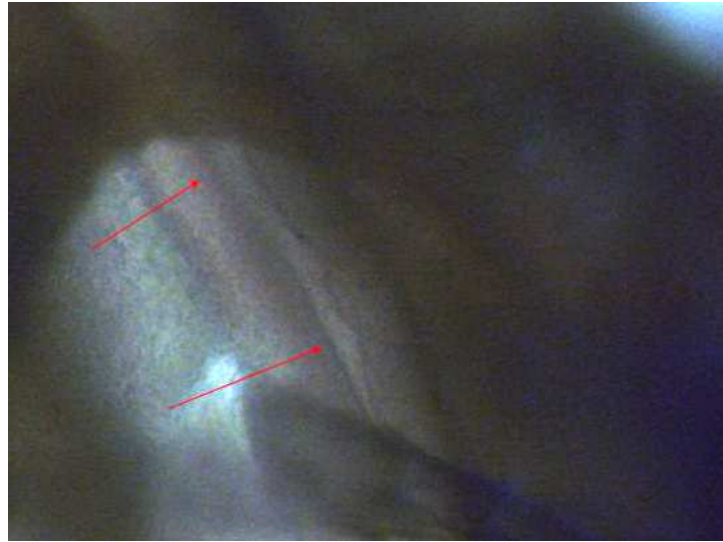


**Resim 35a, 35b, 35c**

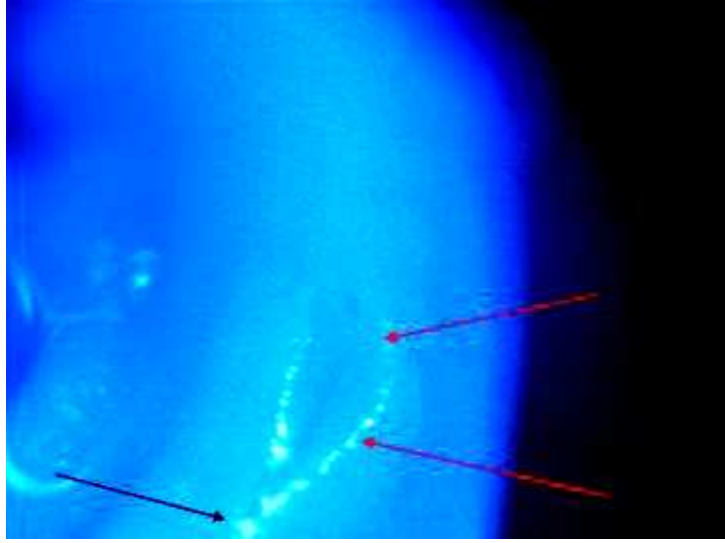
3 resimde sırasıyla aynı embriyonun baş, sırt ve kuyruk kısımları mikroskop altında floresans efekti ile gösterilmiştir. Embriyonun sırt kısmındaki kıvrımlar nedeniyle tek bir kesitte tüm omurga yapısı mikroskop altında aynı netlikte gösterilememektedir. Fotoğraflar, mikroskobun mikrovida ayarı değiştirilerek farklı odaklar altında çekilmiştir. Resim 35a ve Resim 35b’de nöral oluğun boyun ve sırt kısmında kapalı olduğu; Resim 35c’de embriyonun kuyruk kısmında nöral oluğun tam olarak kapanmadığı gösterilmiştir.



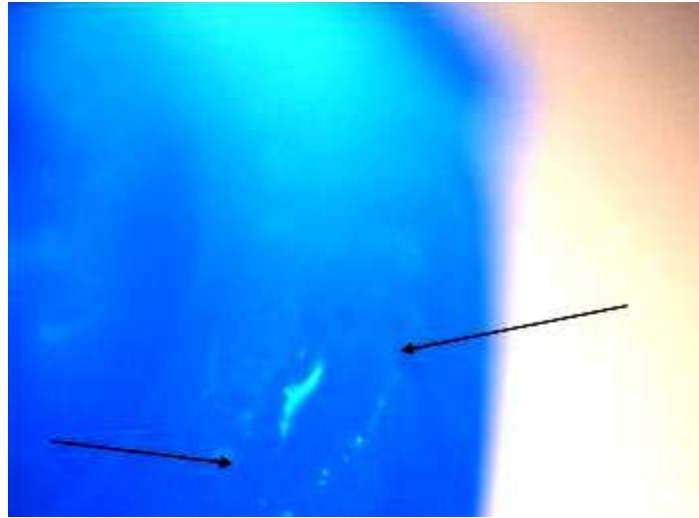
**Resim 36** : Koronal kesitte embriyonun kuyruk kısmında nöral oluğun kapanmadığı gösterilmiştir. Aynı görüntüde embriyoda somitler net olarak görülebilmektedir. (40x büyütme)



**Resim 37** : Koronal kesitte embriyonun kuyruk kısmında nöral oluğun kapandığı gösterilmiştir. (40x büyütme)



**Resim 38** : Yüksek doz LVT + VA verilmiş olan embriyo grubunda nöral oluğun tam olarak kapanmadığı (kırmızı oklar) gösterilmiştir. Nöral oluk, kuyruk kısmına doğru kapalı olarak devamlılık göstermiştir (siyah ok). (40x) (Mavi ışık kullanılarak görüntülenmiştir)

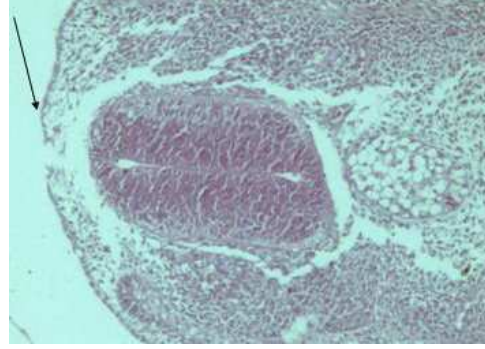


**Resim 39**

**Resim 39** : Yüksek doz LVT + VA verilmiş olan embriyo grubunda nöral oluğun tam olarak kapanmadığı gösterilmiştir. Somitler net olarak görülebilmektedir. (40x)



**Resim 40 :**



**Resim 41 :**

250 mcg Levetirasetam verilmiş olan grup (Grup Ia) içinden seçilmiş bir embriyonun hemotoksilen ile boyanmış görüntüsü. Nöral oluğun kapalı olduğu gösterilmiştir

(Resim 40 : 4x büyütme, Resim 41 : 10x büyütme) (Preparat no : 9)



**Resim 42 :**

Kapalı nöral oluğun 40x büyütme ile olan görüntüsü. Nöral oluk kapanması esnasında proliferen olan hücrelerin diziliminde düzensizlik olmadığı görülmektedir. (Preparat no : 27)



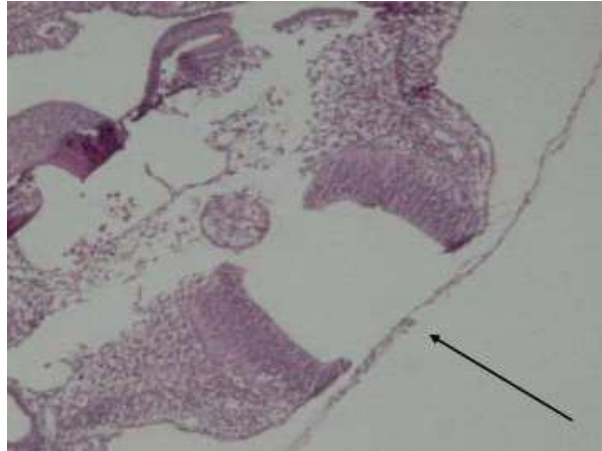
**Resim 43 :**



**Resim 44 :**

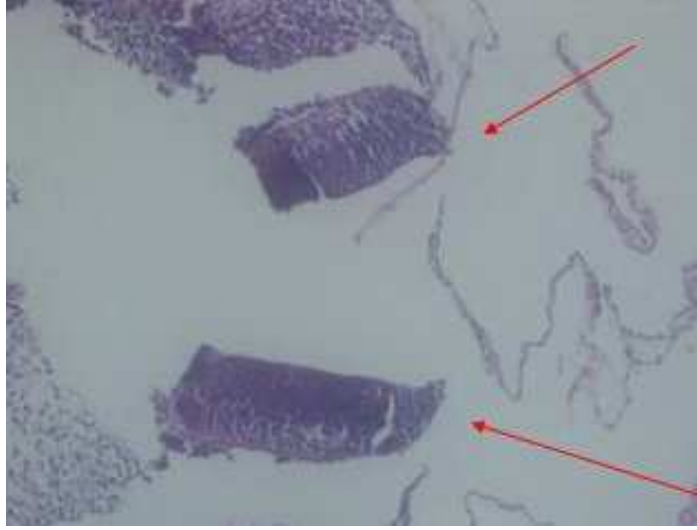
500 mcg Levetirasetam verilmiş olan grup (Grup Ib) içinden seçilmiş embriyonun hemotoksilen ile boyanmış görüntüsü. Nöral oluğun açık olduğu gösterilmiştir.

(Resim 43 : 4x büyütme, Resim 44 : 10x büyütme) (Preparat no : 72)

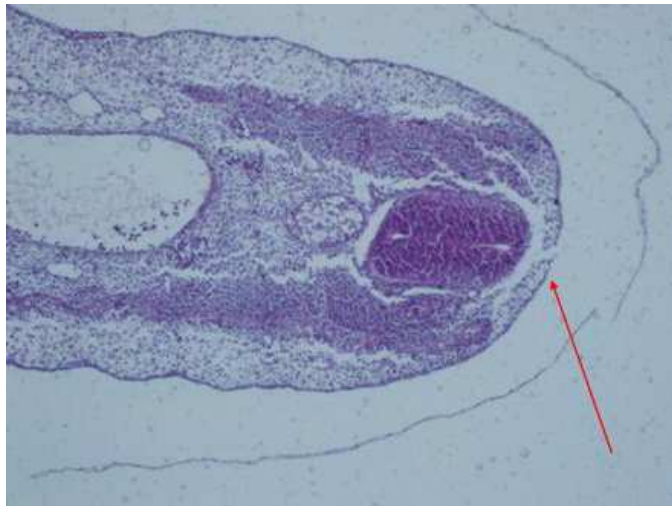


**Resim 45 :**

500 mcg Valproik asit verilmiş olan grup (Grup IIb) içinden seçilmiş bir embriyonun hemotoksilen ile boyanmış görüntüsü. Nöral oluğun açık olduğu gösterilmiştir. Bu embriyoda mikroskopik inceleme için kesitler alınmadan önce major iskelet sistemi anomalileri de tespit edilmiştir.



**Resim 46** : 500 mcg VA ve LVT verilmiş olan grup (Grup IIIb) içerisinde seçilmiş olan bir embriyoda nöral oluğun açık olduğu gösterilmiştir. Nöral oluk çevresindeki hücrelerde proliferasyonun, her alanda aynı olmadığı görülmektedir. Bu embriyoda mikroskopik inceleme için kesitler alınmadan önce major iskelet sistemi anomalileri de tespit edilmiştir. (20x büyütme). Preparat no : 268.



**Resim 47** : 250 mcg VA ve LVT verilmiş olan grup (Grup IIIa) içerisinde seçilmiş olan bir embriyoda nöral oluğun kapalı olduğu gösterilmiştir. Nöral oluk çevresindeki hücrelerde proliferasyonun, her alanda aynı olduğu görülmektedir. (20x büyütme). Preparat no : 217

## 5. TARTIŞMA

Günümüz epilepsi tedavisinde ilk tercih edilen eski nesil ilaçlar, bilinen toksik ve teratojen etkilerine karşın hala antiepileptik tedavinin primer basamağını oluşturmaktadır. Eski nesil antiepileptikler olarak adlandırılan bu grup ilaçlardan yeni nesil antiepileptik ilaçlara eğilimin gün geçtikçe arttığı görülmektedir.

Yapılmış birçok retrospektif ve prospektif klinik çalışmalarda eski nesil antiepileptiklerin toksik ve teratojen etkilerini hangi mekanizma ile ve hangi oranda ortaya çıkardığı gösterilmeye çalışılmıştır. Yeni nesil antiepileptiklerin de benzer etkilere ne derecede ve ne oranda sahip olduğunu göstermiş çok fazla veri literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, yeni nesil antiepileptiklerden Levetirastem ile gebelikte en çok teratojen etki gösterdiği bilinen Valproik Asit'in teratojen etkileri doz bağımlı olarak karşılaştırılmaya çalışıldı. Ayrı bir grupta da, Valproik asit ve Levetirasetam'ın kombine kullanımı ile ortaya çıkabilecek teratojenitenin etkisi ortaya konmaya çalışıldı.

Valproik asit, gebelikte kullanıldığında ortaya çıkardığı teratojen etkileri en iyi bilinen ilaçlardan bir tanesidir. Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada da NTD'nin de içinde bulunduğu konjenital anomaliler gösterilmiştir.

G.L.Barnes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (163), VA'nın civciv embriyolarında somitler üzerindeki teratojen etkisinin, Pax-1 gen ekspresyonu ile ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Farklı dozlarda VA uygulanarak yapılmış olan bu çalışmada, farklı gruplardaki yumurtalara 250, 500 ve 750mcg VA uygulamış; 250mcg VA verilmiş olan embriyolarda yüksek miktarda sağ kalım(%77) fakat düşük oranda(<%10) somit anomalisi; 750mcg VA uygulanmış olan embriyolarda ise %14 sağkalım elde etmişlerdir. 500mcg VA uygulanmış grupta ise %56 oranında sağ kalım elde etmişlerdir. Bu grup 48, 54 ve 72 saat enkübasyona bırakılan yumurtalar olarak 3 gruba ayrılmış; 48 saatlik grupta %61 (n=62); 54 saatlik grupta %74 (n=54); 72 saatlik grupta ise %13 (n=17) oranında major ve minör somit anomalileri tespit etmişlerdir. 72 saat enkübasyona bırakılan yumurtalardan elde edilen embriyolardaki anomaliler (NTD oranı da belirtilmemiştir) tanımlanmamıştır.

Literatürde, VA uygulaması sonrasında NTD varlığını gösteren birçok deneysel çalışma gösterilmiş olmasına karşın, civciv embriyolarında doz bağımlı olarak nöral tüp defekti görülme oranını gösteren deneysel çalışmaya rastlanılmamıştır. LVT uygulaması sonrasında civciv embriyolarında NTD görülmesi ile ilgili literatür bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, 250 mcg ve 500 mcg VA uygulanmış olan grupların her ikisinde de %80 oranında sağ kalım elde edildi. (40 embriyo/50 yumurta). 250mcg VA uygulanmış olan grupta %25; 500mcg VA uygulanmış olan grupta %30 oranında NTD tespit edildi. Çalışmalar arasındaki sağ kalım oran farklılıklarının, kullanılan yumurta sayısı ve yumurtaların fertilizasyon oran farkına bağlı olduğu düşünülmüştür. G.L.Barnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaç dilüsyonu için ringer laktat kullanılmış olmasına karşın çalışmamızda serum fizyolojik tercih edilmiştir.

Ödeney olarak yapmış olduğumuz çalışmada, doz bağımlı olarak elde edilen embriyo sayısında, gruplar arası farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. 100 mcg VA uygulanan grupta %90 (n=20); 250mcg VA uygulanmış olan grupta %75 (n=20); 500mcg VA uygulanmış olan grupta %75(n=20); 1000mcg VA uygulanmış olan grupta %55(n=20); 1500 mcg VA uygulanmış olan grupta %30(n=20); sadece serum fizyolojik uygulanan kontrol grubundan ise %95 (n=20) sağkalım elde edilmiştir (Tablo x). Çalışmamızda kullanılmış olan yumurtalarda fertilizasyon oranının yaklaşık %95 olduğu, yumurtaların temin edildiği Bornova Veterinerlik Enstitüsünden öğrenilmiştir. Tüm gruplardaki yumurtalara aynı deneysel prosedürler uygulanmış olup, gruplar arasından edilen embriyo sayısındaki farkın, doz bağımlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

### **5.1.Yorum**

VA'nın teratojen etkisinin doz bağımlı olarak değişkenlik gösterdiğini destekleyen birçok çalışma mevcuttur. (65,102,108,110)

Levetirasetam'ın bilinen biyokimyasal etki mekanizması her ne kadar valproik asit ile benzerlik göstermiyor olsa da, gebelik sürecinde fetüsteki teratojen etkisinin



ortaya çıkmasında aynı veya benzer ortak yollarda –farklı oranlarda olsa da- kesiştiği düşünülmektedir.

Eski nesil antiepileptiklerden karbamazepin ve daha düşük oranda olsa da fenitoinin de nöral tüp defektine neden olduğu ortaya konmuştur. Yapılmış çalışmalarda, bu ilaçların aynı dozda kullanımının farklı oranlarda nöral tüp defektine yol açmış olması, etkilenen biyokimyasal yolların farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle embriyojenik dönemde ortaya çıkan herhangi bir doğumsal anomalinin mekanizmasının ortaya konmasında, tek bir biyokimyasal mekanizmanın değil de, fetüs gelişim sürecini başlatan ilk morfolojik süreçlerin etkilendiğini düşünmek yanlış olmayacaktır. Öncelikle ilk trimesterde antiepileptik (veya herhangi bir teratojenin) kullanımı ile ortaya çıkan teratojenik etkinin, embriyonik germ yapraklarından endoderm, mezoderm ve ektodermin diferansiyasyonunu etkilediğini düşünmek gerekir.

Levetirasetam, her ne kadar nöral tüp defektine neden olabilme açısından valproik asite göre daha düşük teratojenik etki gösterse de, bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu teratojenik etkisi yüksek derecede anlamlı olarak gösterilmiştir.

Eski nesil antiepileptiklerin primer tedavide kullanılması, süregen alışkanlıkların bir sonucu olmakla birlikte, yeni jenerasyon ilaçlar ile yapılacak olan retrospektif ve prospektif çalışmalar arttıkça elde edilen sonuçlar ile bu ilaçların kullanıma girişinde artış olması beklenmektedir. Nitekim; her bir ilacın farklı teratojen ve toksik etkilerde bulunabileceği göz önüne alınarak uygun hastaya uygun ilacın seçilebilmesi için, bu grup ilaçlar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

Nöral tüp defekti görülme sıklığına neden olan çevresel faktörlerden en iyi bilineni, folik asit eksikliğidir. Bu nedenle nöral tüp defektine neden olan teratojenik ajanların, folik asit metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. Fakat bilinen teratojen ajanların farklı oranlarda bu teratojenik etkiyi göstermiş olması, bu ajanların folik asit metabolizmasını ya farklı derecelerde etkilediğini ya da başka biyokimyasal yolların da etkilendiğini düşündürmelidir.

Nöral tüp defektleri, doğumsal anomaliler içinde en sık görülenlerden biri olduğundan dolayı, embriyonik dönemde bu fizyolojik dengenin en kolay bozulabilecek yollardan biri olduğu da düşünülmelidir.

NTD etiolojisinde çevresel faktörler, diğer etiyolojik nedenler ile karşılaştırıldığında oldukça düşük orandadır. Aile hikayesi, bilinen en büyük risk faktörü olmakla birlikte, ileride yapılacak deneysel, immun-histokimyasal ve genetik çalışmalar ile teratojen olarak kabul edilecek ajanların sayısında artış olması kaçınılmazdır.

## **5.2.Sonuç**

Deneysel çalışmamızda, Levetirasetam'ın nöral tüp defektine yol açma oranını valproik asitle karşılaştırmalı olarak ortaya koymaya çalıştık. Her iki ilaç da, gruplar arasında birbirine eşit dozda uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki ilacın da, civciv embriyolarında NTD'ye yol açtığı istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar anlamlı olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki ilacın kombine kullanımında elde edilen NTD sıklığının, monoterapi olarak kullanımında elde edilen NTD oranından daha fazla olduğu, istatistiksel olarak da anlamlı olarak kabul edilmiştir. LVT ve VA'nın kombine kullanımında NTD etiolojisinde birbirlerinin teratojen etkilerini arttırdığı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1 - Moore K.L, Persaud T.V.N : The Developing Human : Clinically Oriented Embryology, 6Th ed. W.B. Saunders, 1998
- 2 - Lee H, Bush KT, Nagele RG. Time-lapse photographic study of neural tube closure defects caused by xylocaine in the chick. *Teratology*. 1988 Mar;37(3):263-9.
- 3 - Rosenquist TH, Ratahak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Dec 24;93(26):15227-32.
- 4 - Papp C, Adám Z, Tóth-Pál E, Török O, Váradi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med*. 1997 Jan-Feb;6(1):53-7. PubMed PMID: 9029387.
- 5 - Elwood JM, Little J, Elwood JH (1992) *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford University Press
- 6 - E.B. Samren, C.M. van Duijn, S. Koch et al., Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 38 (1997), pp. 981–990.
- 7 - Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:4-13.
- 8 - L. Holmes, E.A. Harvey, K.S. Brown et al., Anticonvulsant teratogenesis I. A study design for newborn infants. *Teratology* 49 (1994), pp. 202–207
- 9 - Cahill, WT, Kovilam OP, Pastor D, et al. Neurologic and fetal outcomes of pregnancies of mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 7): 289.
- 10 - Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997; 38(9): 1039–1041
- 11 - Dunstan G.R ; *The Human embryo. Aristotle and The Arabic and The European Traditions*, Exeter, University of Exeter Press, 1990
- 12 - Horder T J, Witkowski J.A, Wylie C.C ve ark : *A History of Embryology*. Cambridge, Cambridge University Press, 1986
- 13 - O'Rahilly R, Muller F : *Developmental Stages in Human Embryos*, Washington DC, Carnegie Institution of Washington, 1987
- 14 - Persaud T.V.N : *Early History of Human Anatomy*. Springfield, Charles C. Thomas, 1984

- 15 - Drews U.; Color Atlas of Embryology : 1st ed. Theime, New York, 1995
- 16 - Allen GE.: Inducers and 'organizers': Hans Spemann and experimental embryology. *Hist Philos Life Sci.* 1993;15(2):229-36.
- 17 - Dudek R.W. High Yield Embryology. 2nd Ed. *Teratology.* Pp 140-144, Lippincott Williams & Wilkins
- 18 - <http://gebelik.org/dosyalar/ilaclar/teratojen.html> (erişim : 04.01.2010)
- 19 - Demir R: Gelişmenin 8-28. Günleri, "İnsanın Gelişmesi ve İmplantasyon Biyolojisi". Ankara, Palme Yayıncılık. 1995: 121-47
- 20 - McLachlan J: The Nervous System, Medical Embryology, altıncı baskı, Singapore: Addison-Wesley Pub. Com., 1994: 94-104
- 21 - Sadler TW : Central Nervous System, Langman's Medical Embryology, beşinci baskı, Baltimore: William&Wilkins, 1985:334-369
- 22 - Tekelioğlu M: Embriyon Dönemi / Üçüncü Hafta, İnsanın Üremesi, Gelişmesi, Ankara: Dumat ofset, 1995 : 67-87
- 23 - Carlson BM: Development of The Nervous system, Patten's Foundations of Embryology, altıncı baskı, New York: McGraw-Hill Inc., 1996: 427-467
- 24 - McLachlan J : The Brain, Medical Embryology, altıncı baskı, Singapore: Addison Wesley Pub. Com., 1994: 164-178
- 25 - Dias MS, Pang D (1995) Human neural embryogenesis. In: Pang D (ed) Disorders of the pediatric spine. Raven Press, New York, pp 1-26
- 26 - Iskandar BJ, Oakes WJ (1999) Occult spinal dysraphism. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds) Principles and practice of pediatric neurosurgery. Thieme, New York, pp321-351
- 27 - Michelson DJ, Ashwal S. Tethered cord syndrome in childhood: diagnostic features and relationship to congenital anomalies. *Neurol Res.* 2004 Oct;26(7):745-53.
- 28 - Pang D (1995) Disorders of the pediatric spine. Raven Press, New York
- 29 - Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology.* 2000 Jul;42(7):471-91.
- 30 - Yamada S (1996) Tethered cord syndrome. The American Association of Neurological surgeons, Park Ridge, Illinois
- 31 - Tortori-Donati P, Rossi A, Biancheri R, Cama A. Magnetic resonance imaging of spinal dysraphism. *Top Magn Reson Imaging.* 2001 Dec;12(6):375-409.

- 32 - Rossi A, Biancheri R, Cama A, Piatelli G, Ravegnani M, Tortori-Donati P. Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol.* 2004 May;50(2):177-200.
- 33 - Barson AJ. Spina bifida: the significance of the level and extent of the defect to the morphogenesis. *Dev Med Child Neurol.* 1970 Apr;12(2):129-44.
- 34 - Fisher RG, Uihlein A, Keith HM. Spina bifida and cranium bifidum: study of 530 cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1952 Jan 16;27(2):33-8.
- 35 - Banta JV, Lin R, Peterson M et al (1990) The team approach in the care of the child with myelomeningocele. *JPO* 2:263-73
- 36 - Lapsiwala SB, Iskandar BJ. The tethered cord syndrome in adults with spina bifida occulta. *Neurol Res.* 2004 Oct;26(7):735-40.
- 37 - Warder DE. Tethered cord syndrome and occult spinal dysraphism. *Neurosurg Focus.* 2001 Jan 15;10(1):e1.
- 38 – Sutow WW, Pryde AW. Incidence of spina bifida occulta in relation to age. *AMA J Dis Child.* 1956 Mar;91(3):211-7.
- 39 - Schmidt DM, Robinson B, Jones DA. The tethered spinal cord. Etiology and clinical manifestations. *Orthop Rev.* 1990 Oct;19(10):870-6.
- 40 - Youmans JR (1982) *Neurological surgery*, 2nd edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 1237-1346
- 41 - James CC, Lassman LP (1972) *Spinal dysraphism. Spina Bifida Occulta.* Butterworth, London
- 42 - Alter M. Anencephalus, hydrocephalus, and spina bifida. Epidemiology, with special reference to a survey in Charleston, S.C. *Arch Neurol.* 1962 Nov;7:411-22.
- 43 - Boris M, Blumberg R, Feldman DB, Sellers TF Jr. Increased incidence of meningomyeloceles. *JAMA.* 1963 Jun 6;184:768.
- 44 – Lucey JF, Mann RW, Simmons GM, Friedman E. An Increased incidence of spina bifida in Vermont in 1962. *Pediatrics.* 1964 Jun;33:981-4.
- 45 - Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. Eurocat Working Group. *J Epidemiol Community Health.* 1991 Mar;45(1):52-8.
- 46 - Keiller VH (1922) A contribution to the anatomy of spina bifida. *Barin* 45:31-103
- 47 - Chopra S, Gulati MS, Paul SB, Hatimota P, Jain R, Sawhney S. MR spectrum in spinal dysraphism. *Eur Radiol.* 2001;11(3):497-505.

- 48 - Naidich TP, Zimmerman RA, McLone DG, et al. (1996) Congenital anomalies of the spine and spinal cord. In: Atlas SW (ed) Magnetic resonance imaging of the brain and spine, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 1265-337
- 49 - Park TS (1999) Myelomeningocele. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds) Principles and practice of pediatric neurosurgery. Thieme, New York, pp 291-320
- 50 - Kumar R, Singh SN. Spinal dysraphism: trends in northern India. *Pediatr Neurosurg*. 2003 Mar;38(3):133-45.
- 51 - Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004 Nov 20-26;364(9448):1885-95.
- 52 - Cama A, Tortori-Donati P, Piatelli GL, Fondelli MP, Andreussi L. Chiari complex in children--neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases). *Eur J Pediatr Surg*. 1995 Dec;5 Suppl 1:35-8.
- 53 - Tortori-Donati P, Cama A, Fondelli MP et al (1996) Le malformazioni di Chiari. In: Tortori-Donati P, Taccone A, Longo M (eds) Malformazioni craniofaliche. *Nauroradiologia*. Minerva Medica, Turin, pp 209-236
- 54 - Doran PA, Guthkelch AN. Studies in spina bifida cystica. I. General survey and reassessment of the problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1961 Nov;24:331-45.
- 55 - Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology*. 1998 Dec;58(6):251-7. PubMed PMID: 9894674.
- 56 - Könü-Leblebicioğlu D., Yonekawa Y. Malformations of the Spinal Cord In: Spina Bifida: Management and Outcome. Ozek Memet M., Springer-Verlag, Italia 2008
- 57 - Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7
- 58 - Piatt JH Jr. Syringomyelia complicating myelomeningocele: review of the evidence. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2 Suppl Pediatrics):101-9.
- 59 - Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol*. 1996 Jan 1;143(1):12-24. PubMed PMID: 8533743.
- 60 - Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996 Apr 10;275(14):1093-6. PubMed PMID: 8601928.
- 61 - Melvin EC, George TM, Worley G et al (2000) Genetic studies in neural tube defects. NTD Collaborative Group. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Jan;32(1):1-9. Review. PubMed PMID: 10765131.

- 62 - Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, et al. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part II. Improvement with folic acid. *Ann Pharmacother* 1998;32:947–61.
- 63 - Thiersch JB, Seattle W. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:1298–304.
- 64 - Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968;72:790–5.
- 65 - Samren EB, Van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981–90.
- 66 - Dravet C, Julian C, Legras C, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42(suppl 5):75–82.
- 67 - Rosa F. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:674–7
- 68 - Werler MM, Hayes C, Louik C, et al. Multivitamin supplementation and birth defect risks. *Am J Epidemiol* 1999;150:675–82
- 69 - Carter CO. Spina bifida and anencephaly: a problem in genetic-environmental interaction. *J Biosoc Sci* 1969;1:71–83
- 70 - Sulik KK, Cook CS, Webster WS. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development* 1988;103(suppl):213–32.
- 71 - Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol* 1992;8:122–7
- 72 - Lindhout D, Meinardi H, Meijer J, et al. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992;42(suppl 5):94–110.
- 73 - Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, et al. Orofacial clefts and maternal anticonvulsant use. *Reprod Toxicol* 1995;9:97–8
- 74 - Picciano MF, Stokstad ER, Gregory JF III. Folic acid metabolism in health and disease. New York, NY: Wiley-Liss, 1990.
- 75 - Thomas SV. Management of Epilepsy and Pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52:57-64
- 76 - Sridharan R, Murthy BN. Prevalence and pattern of epilepsy in India. *Epilepsia* 1999;40:631-6.

- 77 - World Population Prospects: The 2004 Revision and World Urbanization Prospects: The 2003 Revision, <http://esa.un.org/unpp>, accessed on 27 September 2005; 4:30:25 AM.
- 78 - The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66:354–360.
- 79 - Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec 11 [Epub ahead of print]
- 80 - Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, Newman M, Stowe ZN. Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*. 2007 Nov 28. Epub ahead of print.
- 81 - Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:33-40. Review. Erratum in: *Epilepsia*. 2003 Nov;44(11):1465. PubMed PMID: 12790884.
- 82 - Hunt SJ, Morrow JI. Safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 Sep;4(5):869-77
- 83 - Buehler, B.A., Delimont, D., van Waes, M., Finnell, R.H., 1990. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 322, 1567—1572.
- 84 - Holmes, L.B., Harvey, E.A., Coull, B.A., Huntington, K.B., Khoshbin, S., Hayes, A.M., Ryan, L.M., 2001. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N. Engl. J. Med.* 344, 1132—1138.
- 85 - Jones, K.L., Lacro, R.V., Johnson, K.A., Adams, J., 1989. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 320, 1661—1666.
- 86 - Meador, K.J., Baker, G.A., Finnelli, R.H., 2006. In utero antiepileptic drug exposure. Fetal death and malformations. *Neurology* 67, 407—412.
- 87 - Speidel, B.D., Meador, S.R., 1972. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 308, 839—843.
- 88 - Strickler, S.M., Dansky, L.V., Miller, M.A., Seni, M.H., Andermann, E., Spielberg, S.P., 1985. Genetic predisposition to phenytoin induced birth defects. *Lancet* 2, 746—749.
- 89 - Zahn, C.A., 1998. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 39 (Suppl. 8), S26—31.



- 90 - Holmes, L.B., Wyszynski, D.F., Baldwin, E.J., et al., 2006. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Def. Res. (Part A): Clin. Mol. Teratol.* 76, 318.
- 91 - Shor, S., Koren, G., Nulman, I., 2007. Teratogenicity of lamotrigine. *Can. Fam. Phys.* 53, 1007—1009.
- 92 - Hernandez-Diaz, S., Smith, C.R., Wyszynski, D.P., Holmes, L.B., 2007. Malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Def. Res. (Part A): Clin. Mol. Teratol.* 79, 357.
- 93 - Dolk, H., Jentink, J., Loane, M., Morris, J., De Jong-van den Berg, L.T.W., on behalf of the EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group, 2008. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 71, 714—722.
- 94 - Morrow, J.I., Russell, A., Guthrie, E., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., et al, 2006. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 193—198.
- 95 - Paulson, R.B., Sucheston, M.E., Hayes, T.G., Paulson, G.W., 1985. Teratogenic effects of valproate in the CD-1 mouse fetus. *Arch. Neurol.* 42, 980—983.
- 96 - Faiella, A., Wernig, M., Consalez, G.G., Hostick, U., Hoffman, C., Hustert, E., 2000. A mouse model for valproate teratogenicity: parental effects, homeotic transformation, and altered HOX expression. *Hum. Mol. Genet.* 9, 227—236.
- 97 - Finnell, R.H., Gelineau-van Waes, J., Eudy, J.D., Rosenquist, T.H., 2002. Molecular basis of environmentally induced birth defects. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 42, 181—208.
- 98 - Phiel, C.J., Zhang, F., Huang, E.Y., Guenther, M.G., Lazar, M.A., Klein, P.S., 2001. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer and teratogen. *J. Biol. Chem.* 276, 26724—26731.
- 99 - Gottlicher, M., Minucci, S., Zhu, P., Kramer, O.H., Schimpf, A., Giavara, S., 2001. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 29, 6969—6978.
- 100 - Martin, M.L., Regan, C.M., 1991. The anticonvulsant valproate teratogen restricts the glial cell cycle at a defined point in the mid G1 phase. *Brain Res.* 554, 223—228.
- 101 - Mullers-Kuppens, V.M., 1963. Embryopathy during pregnancy caused by taking anticonvulsants. *Acta Paedopsychiatr.* 30, 401—405.
- 102 - Canger, R., Battino, D., Canevini, M.P., Fumarola, C., Guidolin, L., Vignoli, A., Mamoli, D., Palmieri, C., Molteni, F., Granata, T., Hassibi, P., Zamperini, P., Pardi, G.,

Avanzini, G., 1999. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 40, 1231—1236.

103 - Holmes, L.B., Wyszynski, D.F., Lieberman, E., 2004. The antiepileptic drug pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch. Neurol.* 61, 673—678.

104 - Morrow, J.I., Russell, A., Guthrie, E., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., et al, 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 193—198.

105 - Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006;67:1876–1879.

106 - Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician*. 2006 April 10; 52(4): 441–447.

107 - Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*. 2002;11:512–518.

108 - Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005;64:1874–1878.

109 - Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:137–143.

110 - Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):119–125.

111 - Speidel, B.D., Meadow, S.R., 1972. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 2, 839—843.

112 - Finnell RH, Shields HE, Taylor SM et al.: Strain differences in phenobarbital-induced teratogenesis in mice. *Teratology* 35:177-185

113 - Mcelhatton PR, Sullivan FM, Toseland PA: Teratogenic activity and metabolism of primidone in the mouse. *Epilepsia* (1977) 18:1 -11.

114 - Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E: The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch. Neurol.* (2004) 61:673-678.

115 - Hirschberger M, Kleinberg F. Maternal phenytoin ingestion and congenital abnormalities: report of a case. *Am. J. Dis. Child.* (1975) 129:984.

- 116 - Arpino C, Brescianini S, Robert E et al.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* (2000) 41:1436-1443.
- 117 – Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A: Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* [2001] 57:321-324.
- 118 - Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hlesmaa A V et al.: Normal Intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* (2004) 13:28-32.
- 119 - Cornel MC: Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* (1992) 42(4Suppl.5):111-118.
- 120 - Koch S, Losche G, Jager-Roman : Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* (1992) 42(4 Suppl. 5):83-88.
- 121 - Vajdaj, O'Brien J, Hitchcock Arta : Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of antiepileptic drugs in pregnancy. *J. Clin. Neurosci.* (2004) 11:854-8.
- 122 – Cunnington M, Tennis P: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* (2005) 64:955-960.
- 123 - Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Padmanabhan R: Teratogenic effects of vigabatrin in TO mouse fetuses. *Teratology* (1997) 55:165-176.
- 124 - <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=4992> SPC from EMC (2004). (erişim : 11.02.2010)
- 125 - [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jan\\_PI/Lamictal\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jan_PI/Lamictal_PI.pdf) FDA product characteristics (2004).
- 126 - Petrere JA, Anderson JA: Developmental toxicity studies in mice, rats, and rabbits with the anticonvulsant gabapentin. *Fundam. Appl. Toxicol.* (1994) 23:585-589.
- 127 - Monroutis G: Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* (2003) 4:310-317.
- 128 - Wilton LV, Shakir S: A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* (2002) 43:983-992.
- 129 - [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Gabitril\\_PI\\_feb2005.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Gabitril_PI_feb2005.pdf) FDA product characteristics (2005). (erisim : 11.02.2010)
- 130 - Leppik IE, Gram L, Deaton R et al.: Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res.* (1999) 33:235-246.
- 131 - [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/aug\\_PI/Topamax\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/aug_PI/Topamax_PI.pdf) FDA product characteristics (2004). (erisim : 11.02.2010)

- 132 - Ohman I, Vitols S, Luef G et al: Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* (20Q2) 43:1157-1160.
- 133 - [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21014se5-003\\_trileptal\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21014se5-003_trileptal_lbl.pdf) FDA product characteristics (2003). (erisim : 11.02.2010)
- 134 - Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, et al. Teratogenicity of carbamazepine-10,11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1237-42
- 135 - Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M et al.: Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer (R)-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia* (2003) 44:1280-1288
- 136 - <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/084504en6.pdf>. EMEA press release (2004). (erisim : 11.02.2010)
- 137 - Posner E, Lorenzo N (October 11, 2006). "Posttraumatic epilepsy". *Emedicine.com*. Retrieved on 2008-07-30.
- 138 - Coakley ME, Brown NA. Valproic acid teratogenicity in whole embryo culture is not prevented by zinc supplementation. *Biochem Pharmacol*. 1986 Mar 15;35(6):1052-5.
- 139 - Hall JL, Harris MJ, Juriloff DM. Effect of multifactorial genetic liability to exencephaly on the teratogenic effect of valproic acid in mice. *Teratology*. 1997 May;55(5):306-13
- 140 - Regan CM. Therapeutic levels of sodium valproate inhibit mitotic indices in cells of neural origin. *Brain Res*. 1985 Nov 18;347(2):394-8.
- 141 - Turner S, Sucheston ME, De Philip RM, Paulson RB. Teratogenic effects on the neuroepithelium of the CD-1 mouse embryo exposed in utero to sodium valproate. *Teratology*. 1990 Apr;41(4):421-42.
- 142 - Vorhees CV. Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology*. 1987 Apr;35(2):195-202.
- 143 - Wlodarczyk BC, Craig JC, Bennett GD, Calvin JA, Finnell RH. Valproic acid-induced changes in gene expression during neurulation in a mouse model. *Teratology*. 1996 Dec;54(6):284-97.
- 144 - Bowden CL, McElroy SL. History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 3:3-5.
- 145 - Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*. 1994 Sep;151(9):1312-5.

- 146 - Nau H, Scott WJ. Teratogenicity of valproic acid and related substances in the mouse: drug accumulation and pHi in the embryo during organogenesis and structure-activity considerations. *Arch Toxicol Suppl.* 1987;11:128-39.
- 147 - FDA Issues Approvable Letter For Stavzor Delayed Release Valproic Acid Capsules. 2007 MediLexicon International Ltd. 2007-10-25.
- 148 - Williams DC Jr, Massey GV, Russell EC, Riley RS, Ben-Ezra J. (2007). "Translocation positive acute myeloid leukemia associated with valproic acid therapy". *Pediatric Blood and Cancer* Mar 29; 64:1. doi:10.1002/pbc.21149. PMID 17262798.
- 149 - Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology.* 1987 Jun;35(3):465-73.
- 150 - Johnston D. Valproic acid: update on its mechanisms of action. *Epilepsia.* 1984;25 Suppl 1:S1-4
- 151 - Wezeman F. Morphologic foundations of precartilag development in mesenchyme. *Micros Res Tech* 1998;43:91-101
- 152 - Aulthouse AL, Hitt DC. The teratogenic effects of valproic acid in human chondrogenesis in vitro. *Teratology.* 1994 Mar;49(3):208-17.
- 153 - Wiger R, Støttum A, Brunborg G. Estimating chemical developmental hazard in a chicken embryo limb bud micromass system. *Pharmacol Toxicol.* 1988 Jan;62(1):32-7.
- 154 - Rogawski, MA (June 2006). "Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline". *Epilepsy Research* 69 (3): 273–94. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.02.004. PMID 16621450.
- 155 - Nina Isoherranen, Ofer Spiegelstein, Meir Bialer, Jing Zhang, Michelle Merriweather, Boris Yagen, Michael Roeder, Aleata A. Triplett, Volker Schurig, Richard H. Finnell. Developmental Outcome of Levetiracetam, Its Major Metabolite in Humans, 2-Pyrrolidinone N-Butyric Acid, and Its Enantiomer (R)-?-ethyl-oxo-pyrrolidine Acetamide in a Mouse Model of Teratogenicity. *Epilepsia* Volume 44 Issue 10, Pages 1280 – 1288
- 156 - Physician's desk reference (PDR). 55th ed. Montvale , NJ : Medical Economics, 2001: 3206–9.
- 157 - French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001;42(suppl 4):40–3
- 158 - Parman T, Chen G, Wells PG. Free radical intermediates of phenytoin and related teratogens. *J Biol Chem* 1999;273: 25079–88.
- 159 - Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85: 77–85.

160 - Nicolas J-M, Collart P, Gerin B, et al. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Disp* 1999;27: 250–4

161 - Raymond GV, Buehler BA, Finnell RH, et al. Anticonvulsant teratogenesis: possible metabolic basis. *Teratology* 1995;51: 55–6

162 - Buehler BA, Delimont D, van Waes M, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990;322: 1567–72.

163 – George L, Barnes JR, Brian D, Rocky S.Wan. Valproic Acid-Induced Somite Teratogenesis in the Chick Embryo: Relationship With Pax-I Gene Expression . *Teratology* M93-102 (1996).



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Ziya	<b>Soyadı</b>	Asan
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	01.01.1979
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kim No</b>	15944860108
<b>Email</b>	<a href="mailto:ziyaasan@gmail.com">ziyaasan@gmail.com</a>	<b>Tel</b>	533-6502641

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004
<b>Lise</b>	Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi	1997

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
3.parti yazılımlar (yazılım ve donanım teknolojileri, multimedia)	Çok iyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Filateli