

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE LEVETİRASETAM VE
VALPROİK ASİT TEDAVİSİNİN KARACİĞER
FONKSİYONLARI, PLAZMA SERBEST KARNİTİN VE LİPİD
PEROKSİDASYONU İLE OKSİDATİF DNA HASARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Pınar HAZNEDAR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE LEVETİRASETAM VE
VALPROİK ASİT TEDAVİSİNİN KARACİĞER
FONKSİYONLARI, PLAZMA SERBEST KARNİTİN VE LİPİD
PEROKSİDASYONU İLE OKSİDATİF DNA HASARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Pınar HAZNEDAR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. F. Tuba EMİNOĞLU

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu'nun 23.12.2016 tarih
ve 17H0230002 protokol numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
2017**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Pınar Haznedar	Sınav tarihi: 25/07/ 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu	

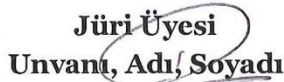
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Çocukluk çağı epilepsilerinde Levetiracetam ve valproat Asetat Tedavilerinin koruyucu fonksiyonları, plasmada serbest konjenik ve lipid polikliniklerine okridatlı AAT uyarı zina ettiler	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	



Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu
Pediatrik Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. İlyas Okur
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hem öğrencilik hem de uzmanlık eğitimim boyunca bana katkıda bulunan, hastalara yaklaşımında gerek teorik gerekse pratik yaklaşım ve uygulamalarımın gelişmesini sağlayan, çalışma ahlakı ve disiplini adına çok şey öğreten en başta sevgili anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Semra Atalay ve tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim ve tez süresi boyunca bana büyük bir sabır ve anlayışla destek veren ve inanan, değerli hocam Doç. Dr. F. Tuba Eminoğlu'na,

Hem zor hem çok güzel yıllarımı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım; başta dönem arkadaşım Neslihan ve bu yıllarımızı birlikte omuz omuza geçirip çok güzel bir dostluk kurduğum tatlı arkadaş grubuma ve adını tek tek sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana birer abi ve abla olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili uzmanlarımıza,

Her zaman bana yardımcı ve destek olan, çok sevgili çalışma arkadaşlarım; anabilim dalı hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimizin hepsine,

Tezimin çeşitli aşamalarında bana çok yardımcı olan Uz. Dr. Pelin Albayrak, Uz. Dr. Gökçen Öz Tunçer, Uz. Dr. Özben Akıncı, Dr. Neslihan Doğulu, Dr. Ezgi Köstekçi, Dr. Çisem Yıldırım, Dr. Özlem Doğan, Dr. Recep Balık ve Mehmet Ali Ünlü'ye,

Bütün nazımı çeken, her zaman yanımda olan can dostlarım İpek Oralalp, Duygu Gerçeker, Ebru Sayılır ve Arzu Susantez'e,

9 yıllık birlikteliğimizde, beni her zaman anlayan ve kollayan yol arkadaşım, sevgili nişanlım Mert Karakaya'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde emekleri çok büyük olan, her zaman bana destek olan, başta meslek ahlakı olmak üzere her konuda ve hep örnek aldığım en değerli varlıklarım sevgili annem Gülten Haznedar, babam Prof. Dr. Rauf Haznedar ve tabii ki abim Galip Haznedar'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Pınar Haznedar
Ankara, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epilepsi	4
2.1.1. Epilepsi Tarihçesi ve Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Epilepsi Etiyolojisi	6
2.4. Epilepsi Patofizyolojisi	7
2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması	8
2.5.1. Epilepsi Sendromları	11
2.6. Epilepsi Nedenleri	11
2.6.1. Genetik ve Moleküler Nedenler	11
2.6.2. Kromozom Anomalileri	11
2.6.3. Kortikal Gelişim Anomalileri ve Nörokutanöz Sendromlar	12
2.6.4. Serebral Palsi	12
2.6.5. Postenfektif ve Posttravmatik Epilepsi	12
2.6.7. İmmün Sebepler	12
2.6.8. Metabolik Sebepler	13
2.7. Epilepsi Tedavisi	13
2.7.1. Sodyum Kanal Blokörleri	14
2.7.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri	15
2.7.3. GABA Etkisini Güçlendiren Ajanlar	15
2.7.4. Glutamat Blokörleri	17
2.7.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	17

2.7.6. Seks Hormonları.....	17
2.7.7. Diğer Mekanizmalarla Etki Gösteren Ajanlar.....	17
2.8. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	18
2.8.1. Serbest Radikaller.....	19
2.8.2. Serbest Radikal Kaynakları	21
2.8.3. Serbest Radikallerin Hedef Molekülleri.....	22
2.8.4. Lipid Peroksidasyonu	23
2.8.5. DNA Hasarlanması.....	24
2.9. Antioksidan Sistem	25
2.9.1. Endojen Antioksidanlar	26
2.9.1.1. Antioksidan Enzimler.....	26
2.9.1.2. Antioksidan Diğer Maddeler	28
2.9.1.3. Karnitin.....	28
2.10. Epilepsi ve Oksidatif Stres.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Kan Örnekleri	33
3.1.1. MDA Çalışma Yöntemi.....	33
3.1.2. 8-OHdG Çalışma Yöntemi	34
3.1.3. Serbest Karnitin Çalışma Yöntemi	34
3.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri Çalışma Yöntemi	35
3.2. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR.....	52
ÖZET.....	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58
EK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	74

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CBZ	: Karbamazepin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gamma aminobütirik asit
GGT	: Gamma glutamil transferaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutasyon redüktaz
H⁺	: Hidrojen
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
ILAE	: International League Against Epilepsy
LC	: L-Karnitin
LEV	: Levetirasetam
LOO•	: Lipid peroksit
LOOH•	: Lipid hidroperoksit
MDA	: Malondialdehit
NMDA	: N-metil-d-aspartat
NO	: nitrik oksit
O₂	: Oksijen
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SNR	: Serbest azot radikalleri
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VPA	: Valproik asit
8-OHdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1: Ülkelere göre epilepsinin % prevalansı.....	6
Şekil 2.2: Epilepsi sınıflaması – 1	9
Şekil 2.3: Epilepsi sınıflaması – 2	9
Şekil 4.1: Grup 2’de ilaç kullanım süresi ile karnitinin ilişkisi	40
Şekil 4.2: Grup 1’de MDA ve amonyak değerleri arasındaki korelasyon.....	42
Şekil 4.3: Grup 1’de MDA ve 8-OHdG arasındaki korelasyon.....	42



TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1: Epilepsinin tanımı	5
Tablo 2.2: Serbest Oksijen Türleri.....	21
Tablo 3.1: Korelasyon katsayıları.....	36
Tablo 4.1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	37
Tablo 4.2: Hastaların yaşa göre dağılımı.....	38
Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol gruplarında karaciğer fonksiyonları değerleri.....	38
Tablo 4.4: Çalışma gruplarında ilaç kullanım süreleri	39
Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol gruplarında serbest karnitin değerleri	39
Tablo 4.6: Çalışma ve kontrol gruplarında 8-OHdG ve MDA düzeyleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, 2014 yılında yapılan son düzenlemeye göre (1) ≥ 24 saat arayla en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak, (2) bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine ($\geq \%60$) benzer olması, (3) bir epilepsi sendromu tanısı olmak şeklinde tanımlanmıştır (1). Dünyada 15 yaş altında 10,5 milyon çocuk epilepsi tanısı ile izlenmektedir ve bu bütün epilepsi hastalarının %25'ini oluşturmaktadır (2).

Valproik asit (VPA) 1960'lı yıllardan bu yana en yaygın klinik kullanımı olan anti-epileptik ilaçlardan biridir (3). Sistemik emilim sonrasında, farklı biyolojik yollar ile etkileşerek 10'un üzerinde metabolite ayrılabilir. Bu nedenle, her ne kadar iyi tolere edilse de hayatı tehdit edebilecek yan etkilere neden olabilir. En belirgin olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperamonyemik ensefalopati ve pankreatit yaptığı rapor edilmiştir. Özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda hepatotoksisite riskinin, 2 yaşın altında ise fatal hepatotoksisitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Levetirasetam (LEV), yeni nesil anti-epileptik ilaçlar arasında olup güvenilirliği ve etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. ABD'de; FDA tarafından 2006 yılında 16 yaş altı çocuklarda kullanılabilirliği onaylanmıştır. Oral kullanım sonrasında hızlı bir şekilde ve tama yakın olarak emilmesi, proteinlere az oranda bağlanması, ilaç etkileşimine az uğraması, lineer farmakokinetiği ve böbreklerden itrah edilmesiyle kullanıma oldukça uygun bir profil göstermektedir. Somnolans ve davranış değişiklikleri ile beraber tüm yan etkileri diğer antiepileptiklere oranla daha azdır (5).

Oksidatif stres, oksidan enzimlerin artışına veya antioksidan enzimlerin azalmasına bağlı olarak serbest radikallerin artışı ile gözlenir. Artan serbest radikaller, DNA, protein ve lipidler gibi hayati moleküllerin bozulmasına neden olarak hücre hasarı meydana getirir. Lipid peroksidasyonu; en önemli serbest radikal oluşturan reaksiyonlardan bir tanesidir ve antioksidan mekanizma yeterli çalışmazsa ciddi hücre hasarı meydana gelir. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonu belirteçlerinden bir tanesidir. DNA da, aynı şekilde, oksidan moleküllerin ana hedeflerinden bir

tanesisidir; nükleozidlerin okside olmasına bağı DNA üzerinde mutant bölgeler oluşur. Bunlardan bir tanesi de guanozinin hidroksile olmasına bağı ortaya çıkan 8-hidroksi-2-deoksiguanozindir ve serum ve idrarda miktarı tayin edilebilmektedir (6, 7).

Anitepileptik ilaçların antioksidan sistem üzerine olan etkileri bilinmektedir. Önceki çalışmalarda, uzun dönem antiepileptik kullanımının, epilepsi odağında serbest radikal oluşumunu artırdığı ve nöronlarda oksidatif hasara yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle VPA kullanımı; karnitin seviyelerinde düşüşe neden olur, oksijen bağımlı doku hasarını tetikleyebilir ve vücuttaki serbest radikallerin artışına neden olabilir (8).

Amonyak, amino asitlerin ve diğere nitrojen içeren moleküllerin parçalanması sonucu oluşur. Uzun dönem VPA kullanımına bağı gelişen yan etkilerden bir tanesi de hiperamonyemidir. Bu durumun VPA kullanımı sonucu gelişen hepatotoksisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir veya yine VPA kullanımına bağı gelişen karnitin düşüklüğü ile ilişkilendirilmektedir (9).

Karnitin eksikliği epileptik hastalarda sıklıkla gözlenmektedir ve plazmadaki serbest konsantrasyonunun <20 µmol olması olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada total veya plazma serbest karnitin düzeyinin tekli veya kombine VPA tedavisi alan hastalarda azaldığı bildirilmiştir. Karnitin tedavisinin hepatik fonksiyonlar üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir fare deneyinde, 6 ay VPA kullanımına bağı gelişen hepatotoksisitenin (ALT ve AST yüksekliği), L-karnitin verilmesi sonrasında geriye döndüğü gösterilmiştir (10).

Abdel-Wahab ve ark. yaptığı bir başka fare deneyinde, epileptik farelerde LEV kullanımı sonrasında hipokampal 8-OHdG ve MDA düzeyinde düşüş olduğu gösterilmiştir. LEV ile birlikte kullanılan ve antioksidan bir madde olan omega-3 poliansatüre yağ asitleri ile birlikte bu düzeylerde daha da fazla düşüklük gözlenmiştir (11). Shulpis ve arkadaşlarının 2006 senesinde çocuk hastalarda yaptığı bir çalışmada VPA kullanımının oksidatif stresi artırdığı ve bu durumun serum 8-OHdG düzeyleri ile gösterilebileceği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hepatotoksisitenin de VPA kullanımında arttığı gösterilmiştir, ancak bu artışın sebebi açıklanamamıştır (12).

Bütün yapılan çalışmalara rağmen, anti-epileptik ilaçların oksidan ve anti-oksidan sistem üzerindeki etkileri net olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda VPA'nın

hepatotoksik etkisinin bir antioksidan madde olan karnitin düşüş ile ilişkisi irdelenecektir. Bununla birlikte; VPA ve LEV kullanımının uzun dönemde oksidan sistem üzerine etkisi karşılaştırılacaktır. Erişkin hastalarda LEV kullanımının nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir; ancak   ocuk hastalarda böyle bir çalışma bulunmadığı gibi; bu iki ajanın oksidan sistem ve anitoksidan bir molekül olan karnitin düzeylerine etkisini karşılaştıran bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi Tarihçesi ve Tanımı

Epilepsi kelimesi, Yunanca ‘tutmak, yakalamak’ anlamına gelen ‘epilembanein’ kökenlidir. Öte yandan ‘nöbet’ kelimesi ile aynı anlamda kullanılan ‘seizure’, İngilizce yine ‘tutmak, ele geçirmek, yakalama’ anlamlarına gelen, ‘to seize’ fiilinden türetilerek kullanılmaya başlanmıştır (13).

Epileptik nöbetler insanlığın ilk çağlarından beri tanımlanmıştır. Milattan önce 2000 – 1500 yılları arasında Mezopotamya’daki Akkadian yazıtlarında, Hammurabi kanunlarında ve Edwin Smith Papirüs’lerinde bahsi geçmekte ve ruhani sebeplere bağlanmaktaydı. İlk defa Hipokrat tarafından M.Ö 5. yüzyılda hastalığın ruhani sebeplerle oluşmadığı ve beyinden köken alan ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu fikri öne sürüldü. Hastalığa ‘büyük hastalık’ (‘mal caduqe’) ismini vermiş, bugün ‘grand mal’ olarak nitelendirilen jeneralize tonik klonik nöbetlerin isimlendirilmesine de ilham olmuştur (14, 15).

Epilepsinin ilk tanımı 1874 yılında İngiliz bir nörolog olan John Hughlings Jackson tarafından yapılmıştır. Jackson, bu hastalığı özellikle ‘beynin gri cevherinin akut ve lokal deşarjları’ olarak tanımlamıştır. 20. Yüzyılda tanımlama netleştirilmiş ve hastalık sınıflandırılmaya başlanmıştır. Özellikle 1929 yılında Alman bir psikiyatrist olan Hans Berger ilk elektroensefalografiyi (EEG) bulması ile birlikte epileptolojide önemli bir atılım yapılmıştır (16, 17).

Konvülziyon, beyindeki sinir hücrelerindeki kontrol edilemeyen ve anormal elektriksel aktivite sonucunda meydana gelmektedir. Bir nöronun anormal deşarjı tek başına klinik nöbet oluşturmak için yeterli değildir; bu deşarj ancak geniş bir nöronal ağ boyunca oluyor ise nöbet meydana gelir. İstem dışı motor, duyu, psikolojik veya otonomik bulgularlar birlikte sıklıkla bilinç kaybı da eşlik etmektedir (18). Epilepsi 2005 yılı International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasında 24 saat veya daha uzun bir zaman diliminde provoke olmayan nöbet geçirme olarak tanımlanmaktaydı. 2014’te tekrar değerlendirilerek tanımı tablo 2.1 de olduğu gibi düzenlenmiştir (19):

Tablo 2.1: Epilepsinin tanımı

ILAE 2014 Epilepsi Tanımı
1. ≥ 24 saat arayla en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak
2. Bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine ($\geq \%60$) benzer olması
3. Bir epilepsi sendromu tanısı olmak
<i>Epilepsi, "yaş-bağımlı" epilepsi sendromu tanısı olan, bu sendrom için tanımlı üst yaş sınırını geçmiş, 10 yıldır nöbetsiz ve 5 yıldır ilaç kullanmayan hastalarda tedavi olmuş kabul edilmektedir.</i>

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, hastalığın ortaya çıkmasında cinsiyet, yaş, etnik köken arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir; ancak gelişmiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkeler arasında insidans ve prevelans değerlerinde farklılık olduğu görülmüştür. Endüstrileşmiş ülkelerde sıklık 100.000'de 20-70 arasında değişmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 64-122 civarındadır (2). Bu bilgiyle orantılı olarak, Avrupa ve Kuzey Amerika'da epilepsi insidansı diğer kıtalara göre daha düşük olarak izlenmektedir.

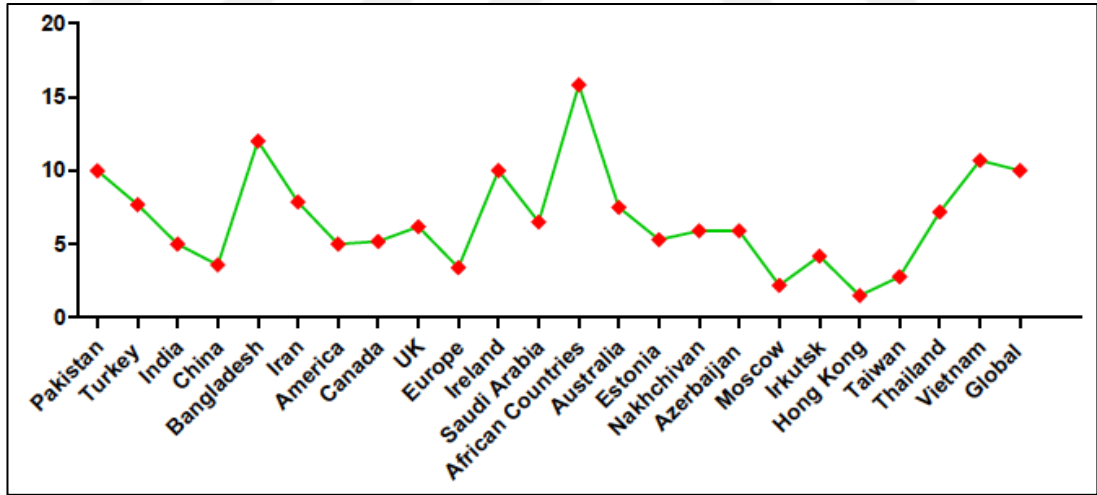
Dünyada 15 yaş altında 10,5 milyon çocuk epilepsi tanısı ile izlenmektedir ve bu bütün epilepsi hastalarının %25'ini oluşturmaktadır (20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) protokolü ile gerçekleştirilen prevelans çalışmalarının sonuçlarına göre, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın 18,5/1.000; gelişmiş ülkelerde ise 6/1.000 olduğu hesaplanmıştır (2). Tüm çocukluk çağı değerlendirildiği zaman, ortalama prevelans 10/1.000 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, çocuk ve adolesanlarda 14 yaşına kadar %1 oranla en az bir kere afebril nöbet geçirildiği ortaya konmuştur (21). Diğer çalışmalar değerlendirildiği zaman herhangi bir popülasyondaki insanların %1,5-5'inin yaşamlarının herhangi bir noktasında nöbet geçirebileceğini öngörülmüştür. Ülkemizde 2002 yılında Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir prevelans çalışmalarında 7-17 yaş grubunda epilepsi sıklığı binde 5,6

bulunmuşken (22), Serdaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı ve 0-16 yaş grubunun değerlendirildiği çalışmada sıklık binde 8 olarak bulunmuştur (23).

Çoğunlukla çocukluk çağı hastalığı olan epilepsinin görülme sıklığı ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu endüstrileşmiş ülkelerde ileri yaşta artış gösterir; yaşamın uç noktalarında en yüksek insidansa sahiptir. Bu ülkelerde bimodal dağılım görülmekte olup en yüksek insidans yaşamın ilk yıllarında özellikle erken postnatal dönemde izlenir ve 70'li yaşlarda tekrar pik yapar (24). Gelişmekte olan ülkelerde böyle bir dağılım gözlenmemekle beraber erken çocukluktan sonra sık gözlemlendiği ikinci dönem genç yetişkinlerdir.

İlk dekada jeneralize epilepsiler çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülürken, fokal epilepsiler özellikle 65 yaşından sonra ciddi bir artış gösterir.

Ali Niaz ve arkadaşlarının 2014 senesinde yayınladığı geniş çaplı epidemiyolojik retrospektif çalışmanın sonuçları aşağıdaki şekildeki gibi özetlenmiştir (25):



Şekil 2.1: Ünelere göre epilepsinin % prevalansı

2.3. Epilepsi Etiyolojisi

Etiyolojik olarak epilepsiler 2017 rehberi yayınlanmadan önce idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflanmaktaydı. Bu tanımlamaya göre idiyopatik epilepsilerde altta yatan bir beyin lezyonu olmaksızın kompleks genetik bozukluklar

veya tek gen bozuklukları, semptomatik epilepsilerde altta yatan bir beyin lezyonu varlığı, kriptojenik epilepsilerde ise semptomatik hastalarda mevcut tanı yöntemleri ile altta yatan bozukluğun gösterilemediği düşünülmekteydi (26). Son yayınlanan kılavuz ile birlikte etiyolojiler daha belirli alt gruplara ayrılarak incelenmektedir.

Epilepsi, gelişimi için altta yatan etiyolojiler, patofizyoloji ve klinik bulgular açısından bakıldığı zaman heterojen bir hastalıktır (27). Endüstrileşmiş ülkelerdeki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda spesifik etiyoloji %60 – 70 oranında saptanabilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %40 civarındadır. Avrupa gibi gelişmiş toplumlarda etiyolojide serebrovasküler olay, travma ve neoplazi gibi nedenler başı çekerken; gelişmekte olan ülkelerde doğum travmaları, çocukluk döneminde geçirilen kafa içi enfeksiyonlar ve kafa travmaları ön planda yer almaktadır (2).

2.4. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsi patofizyolojisinin heterojen olduğu bilinmekle birlikte, nöronal ağda meydana gelen anormal senkronize deşarjlara bağlı olarak nöbetlerin meydana geldiği düşünülmektedir. Temel olarak hücresel seviyede bir epileptik nöbet, beyindeki uyarıcı ve inhibe edici akımlar veya sinir iletimi arasındaki normal dengede bir aksama anlamına gelir. Uyarıyı artıran veya inhibisyonu bozan ilaç veya patojenik süreçler epileptojenik olma eğilimindeyken nöbet karşıtı ilaçlar inhibisyonu kolaylaştırma ve uyarılmayı hafifletme eğilimindedir (28, 29). Voltaj kapılı iyon kanalları membran potansiyelindeki değişikliklerle aktive edilir. Eksitasyon ile birlikte postsinaptik uçtaki nöronların zarında sodyum (Na) geçirgenliği artar ve hücre içi voltaj farkının artmasıyla birlikte impuls diğer nörona iletilir. Benzer şekilde kalsiyum (Ca) geçirgenliği artışıyla da eksitasyon oluşurken, klor (Cl) ve potasyum (K) iyonlarının geçirgenliğinin artmasıyla inhibisyon meydana gelmektedir. Ligand kapılı iyon kanalları ise bir eksitatör veya inhibitör nörotransmitterin postsinaptik zar üzerindeki reseptörüne bağlanması ile aktive olmaktadır. Glutamat, aspartat, asetil kolin eksitatör; glisin, gamma aminobütirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir. Bununla birlikte, glial hücrelerin de hücre dışındaki eksitatör

iyon ve nörotransmitter konsantrasyonları üzerinden epileptogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (30, 31).

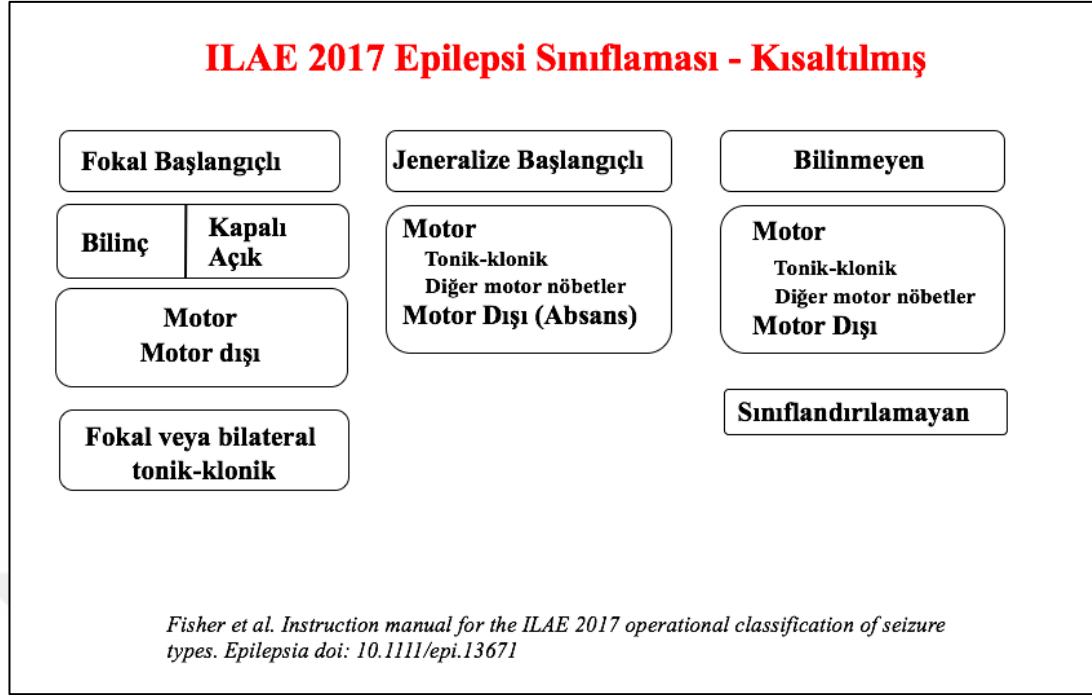
Nöbetler beynin yaralanmasından ve inhibisyon ile uyarma arasındaki dengeyi değiştiren diğer koşullardan da kaynaklanabilir. Benzer bir şekilde, nükseden nöbetler yalnızca ilave nöbetler için azaltılmış eşiğe yol açmakla kalmaz, aynı zamanda bilişin, davranışın ve ruh hali düzenlemesinin bozulması gibi psikososyal komorbiditelerle de ilişkilendirilir (32).

2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

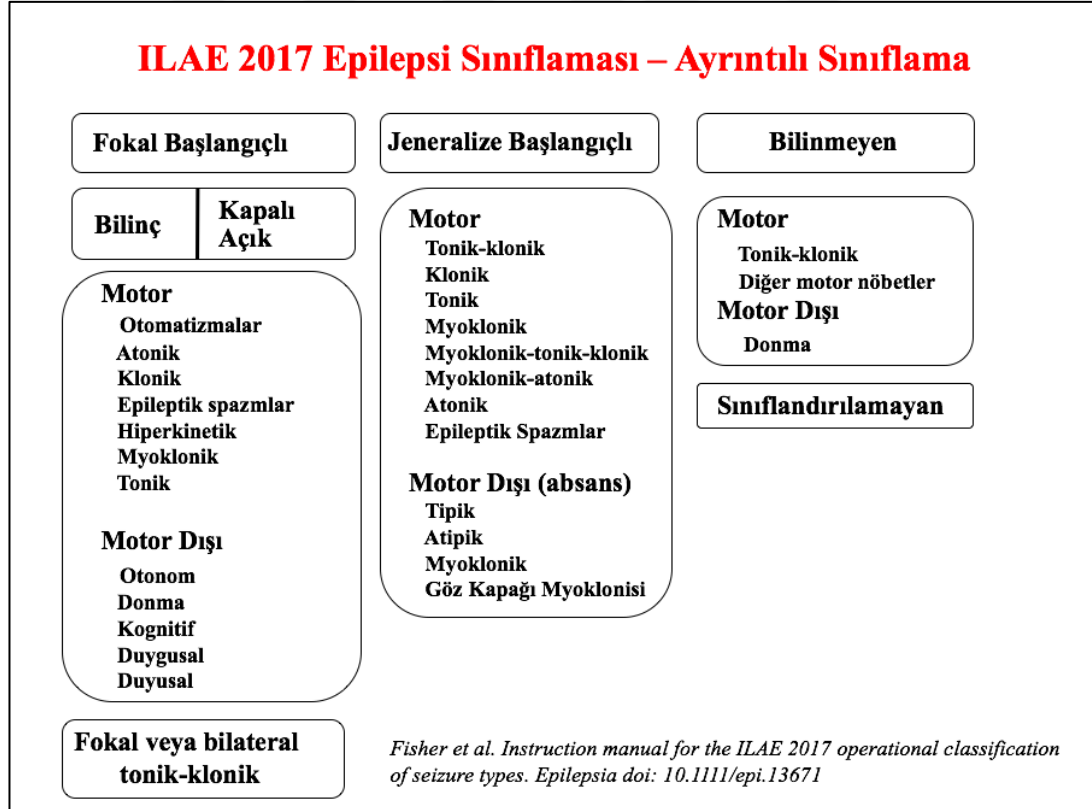
Epileptik nöbetler kaynaklandıkları bölgeler ve yayılım şekillerinde göre sınıflandırılırlar. Bunun için ILAE en son 2017 yılında tanıda kullanılmak üzere kılavuzu yeniden düzenlemiştir (Şekil 2.2,2.3) (33).

Değerlendirmede ilk basamak, nöbetin tipini belirlemektir. Fokal veya parsiyel nöbetler, beyinde belirli bir bölgeden çıkmaktadır ve klinik belirtilerini de yayıldığı bölgeler üzerinden vermektedir. Bu nöbetler başın veya boynun bir tarafa doğru çevrilmesi veya üst veya alt ekstremitelerde tek taraflı klonik hareketlerin olduğu motor bulgular verebileceği gibi belli bir bölgeye sınırlanmış duygusal bozukluklar şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Motor nöbetler ayrıca tonik veya myoklonik vasıfta da gözlenebilmektedir (18, 34). Primer jeneralize nöbetlerde beynin her iki yarısında eş zamanlı olarak anormal bir deşarj başlar. Bu anormal deşarjın yayılım alanı ise kliniğini belirlemektedir; absans nöbet gibi kısa süreli bilinç kaybından jeneralize motor aktivitenin gözleendiği grand-mal olarak bilinen nöbetlere kadar uzanabilir. Fokal deşarjlar beyinde aralardaki yolakları kullanarak jeneralize hale gelebilirler. Komşu alanlara ve tüm beyne yayılıyor ise bu duruma sekonder jeneralize nöbetler denilmektedir.

Nöbet tipi belirlendikten sonra epilepsi tipi belirlenir. Parsiyel, jeneralize veya parsiyel ve jeneralize nöbetlerin bir arada görüldüğü durumlar olarak sınıflanabilir (33).



Şekil 2.2: Epilepsi sınıflaması – 1



Şekil 2.3: Epilepsi sınıflaması – 2

- Fokal başlangıçlı nöbetler her nöbet tipi için aynı bölgeden köken alır ve hem klinik hem de EEG bulguları bu anatomik bölge ile uyumludur. Fokal nöbetlerde bilinç durumu da değerlendirilmektedir. Bilinç durumundan sonra nöbetin tipi değerlendirilir:

- Motor nöbetler, tek bir kolda atım veya yüzün bir yarısında kasılma gibi fokal belirtiler verir. Tonik, atonik, myoklonik, hiperkinetik, klonik olabileceği gibi otomatizmlarla veya spazmlarla seyredebilir. Nöbet sonrasında postiktal dönemde dakikalardan saatlere kadar değişebilen bir sürede paralizi (Todd Paralizi) eşlik edebilir.
- Motor olmayan nöbetler (önceden psikomotor nöbetler olarak da değerlendirilen) daha sık görülen türüdür. Fokal nörolojik bulgulara eşlik eden bilinç değişikliği mevcuttur. Sıklıkla bu hastalarda (ör: temporal lob epilepsisi) ağızda bir tad hissi, epigastrik yükselme hissi, mikropsi veya benzer bir aura sonrasında bilinç değişikliği meydana gelir. Hasta cevap vermez, genellikle boş bakar ve sonrasında letarjik olur, bu durum donma olarak da değerlendirilmektedir. Bazen epilepsinin başlangıç noktasının kontralateralindeki ekstremitelerde kasılma meydana gelebilir.
- Sekonder jeneralize nöbetler ise, fokal başlayan deşarjın karşı hemisfere yayılarak klinik olarak jeneralize tonik klonik nöbet şeklinde gözlenmesi ile sonuçlanır.

- Jeneralize epileptik nöbetler, bulunduğu bölgedeki nöron yumağının herhangi bir noktasından kaynaklanan ve hızlı bir iletim ile bilateral yayılan nöbetlerdir. Hem kortikal hem subkortikal yapıları içerebileceği gibi asimetrik de olabilir. Her zaman tüm korteksi kaplamak zorunda değildir. Önemli olan nokta, beynin her iki yarımının da olaya katılmasıdır. Bu nöbetlere sıklıkla bilinç kaybı da eşlik eder.

- Absans nöbetler, 30 saniyeden daha uzun süren ve kişinin yapmakta olduğu şeyi duraksatarak boş bakması şeklinde gözlenmektedir. Otonomik belirtiler de eşlik edebilmektedir.

Jeneralize motor nöbetler, jeneralize tonik, atonik, tonik-klonik, myoklonik, myoklonik-tonik-klonik veya myoklonik-atonik olarak sınıflandırılır. Bu grupta en sık görülenler jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Sıklıkla tonik kasılmaya bağlı kişinin düşmesi ve sonrasında giderek azalan amplitüdde klonik atımlarla karakterizedir (33, 35, 36).

2.5.1. Epilepsi Sendromları

Epilepsilerin altında yatan neden doğrultusunda kavramsallaşması çok önemlidir, bu durumda epilepsi sendromları olarak sınıflandırılabilirler. Bu sendromların belli bir başlangıç yaşı, belli bir nöbet tipi ve EEG bulguları bulunur. Bu gruplardaki hastalar genellikle benzer yaşta olup hastalıklarının da kendine özgü başka bulguları vardır ve hepsi birlikte değerlendirildiği zaman hekimleri belli bir tanıya yönlendirir. Bu sendromların tanınması hastanın altında yatan nedeninin tedavisi ve ön planda tercih edilecek ilaçların seçimi açısından önemlidir (18, 33, 35, 36).

2.6. Epilepsi Nedenleri

2.6.1. Genetik ve Moleküler Nedenler

İdiyopatik epilepsiler sıklıkla iki veya daha fazla geni içeren bir kalıtım modeli göstermektedir. Bu karmaşık yapısı nedeniyle vakalarda ailesel özellik nadiren gözlenir (37, 38). Tek gen kalıtımı olan epilepsi türlerinde patoloji genellikle asetil kolin veya GABA reseptörleri ya da sodyum, klor, potasyum kanallarını veya sodyum-potasyum ATPaz pompasını etkilemektedir (39).

2.6.2. Kromozom Anomalileri

Kromozom anomalileri, çocukluk çağı hastalıklarının pek çoğunda olduğu gibi epilepsilerin de önemli bir nedeni olabilir. Angelman, ring kromozom 20 ve 4p sendromu gibi hastalıklar bu grupta yer almaktadır. Eğer hastanın nöbetinin sebebi bulunamamış ise, ayırıcı tanıda kromozom analizi yapılması düşünülmelidir (40).

2.6.3. Kortikal Gelişim Anomalileri ve Nörokutanöz Sendromlar

Agiri-pakigiri, polimikrogiri, hemimegaloensefali, fokal kortikal displaziler, şizensefali gibi kortikal gelişimsel malformasyonlar çocukluk çağı dirençli epilepsilerinin en önemli nedenini oluşturur. Bu grup hastalıklarda altta yatan genetik nedenler saptanabiliyorsa aileye sonraki doğumlar açısından genetik danışmanlık verilebilmektedir (41).

Tüberoskleroz ve Sturge Weber sendromu epilepsilere neden olan nörokutan hastalıklardır. Tüberskleroza olan hastaların yaklaşık %60'ında epilepsi geliştiği bildirilmektedir. Tüberosklerozdaki infantil spazmlara yönelik olarak vigabatrin veya beyindeki tüberlere yönelik olarak cerrahi uygulanabilirken, Sturge Weber'de tedavide sıklıkla cerrahi tercih edilmektedir (42).

2.6.4. Serebral Palsi

Serebral palsy de çocukluk çağının erken başlangıçlı epilepsilerinin baş nedenlerinden birisi olup genellikle tedaviye dirençlidir. Vakaların az bir kısmında remisyon gözlenir (43).

2.6.5. Postenfektif ve Posttravmatik Epilepsi

Menenjit geçiren hastalarda ileri dönemde %5 oranında epilepsi geliştiği bildirilmiştir. Risk, özellikle bakteriyel menenjitlerde ve herpes ensefalitinde en fazladır (44).

Kafa travması sonrasında %3-10 oranında erken dönemde (ilk 24 saat) epilepsi gelişebilmektedir. Geç dönemde (ilk bir yıl) bu oranın %42'ye kadar çıktığı gözlenmiştir. Bu hastalarda erken dönemde profilaktik olarak başlanan anti – epileptik ilaçların uzun dönemde nöbet gelişimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur (45).

2.6.7. İmmün Sebepler

İmmün epilepsiler, kişinin sahip olduğu immün bir bozukluğun ana semptomu olarak bulgu vermektedir. Karakteristik bulgularla seyreden bazı immün epilepsiler

hem çocuklarda hem de erişkinlerde yakın zamanda tanımlanmaya başlanmıştır (46). Bu etiyojiji; ayrıca otoimmün-aracılı santral sinir sistemi inflamasyonu olarak da tanımlanabilmektedir. Otoimmün ensefalitlerin farklılıdılığı artmıştır ve artan bir hızda hastalar tanı almaktadır. N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti bu hastalıklara örnektir (47).

2.6.8. Metabolik Sebepler

Geniş bir grup metabolik bozukluk da epilepsi ile ilişkilendirilmiştir. Bu alandaki bilgi ve birikim giderek artmaktadır. Bu grup hastalıklarda da nöbetler, metabolik hastalığın ana semptomlarından birini oluşturmaktadır. Porfiriler, amino asit metabolizması bozuklukları, üremiler veya pridoksin bağımlı epilepsiler bu gruptaki hastalıkların bir kısmını oluşturmaktadır. Metabolik hastalıklar da aslında çoğunlukla genetik hastalıklardır; ancak serebral folat yetmezliğinde olduğu gibi edinilmiş bozukluklar da olabilir. Bu hastalıkların erken tanısı ve tedavisi özellikle zihinsel gelişimi etkilemesi bakımından çok önemlidir (33).

2.7. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisi uzun sürmektedir. İlaç tedavisi, cerrahi uygulamalar veya ketojenik diyet tedavi seçeneklerini oluşturur. Tedavinin amacı, nöronal artmış uyarımın kontrol altına alınmasıdır. Bu yapılırken seçilecek ajanın vücuda en az zarar veren ve nöbet gelişimini en iyi engelleyen ajan olması önemlidir.

Nöbetlerin tekrarlaması kişileri hem kendi yaşamlarında hem de toplumsal boyutta etkileyebilmektedir, öte yandan ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan bir çalışmaya göre epilepsili hastalarda özellikle ani ölüm insidansı normal popülasyona göre daha yüksek izlenmiştir (48).

İlaç seçiminde hastanın kişisel özellikleri, nöbet tipi, altta yatan nörolojik anormallikler, EEG bulguları ve epilepsi sendromu olup olmadığına bakılmalı ve bu bilgiler ışığında karar verilmelidir. İdeal bir anti-epileptik ilacın birçok nöbet türüne etkiyebilmesi, emilim ve dağılımı hızlı, ilaç etkileşimi az, tolerans gelişimi düşük ve

yarılanma ömrü uzun olmalıdır. Kriptojenik epilepsilerde tedavi, neden bilinmediği için nedeni ortadan kaldırmaktan ziyade nöbetleri önlemeye yöneliktir.

Antiepileptik ilaçlar hücresel düzeydeki etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir (49):

1. Sodyum kanal inhibitörleri
2. Kalsiyum kanal inhibitörleri
3. GABA etkisini güçlendirenler
4. Glutamat blokörleri
5. Karbonik anhidraz inhibitörleri
6. Hormonlar
7. Mekanizması net anlaşılamamış ilaçlar

2.7.1. Sodyum Kanal Blokörleri

Sodyum kanalları dinlenme fazı, aktif faz ve inaktif faz olarak 3 aşamada etki göstermektedir. Bu kanalları hedef alan ajanlar, kanalların aktif faza dönmesini engelleyerek etki gösterir. Karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin, lamotrijin, zonisamid, fosfenitoin bu gruptaki ilaçlardır.

- **Fenitoin:** Tonik klonik ve parsiyel nöbetlerde kullanılabilen bir ajandır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının tekrarlayan uyarımlarını bloke ederek etki gösterir. Başlıca yan etkileri hipersensitivite, kıllanma ve diş eti hipertrofisidir. Terapötik dozla ilişkili olarak nistagmus, somnolans, yorgunluk, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, dizatri veya ataksi gözlemlenebilir.

- **Karbamazepin:** Parsiyel, primer veya sekonder jeneralize tonik-klonik ve tonik nöbetlerde ilk tercihtir. Nöronal membran stabilizasyonu yaparak nöronun tekrarlayan uyarımlarını engellediği düşünülmektedir. Uyku hali, ataksi, nistagmus gibi yan etkileri bulunur ve terapötik dozlarda bile kongnitif bozukluklara neden olabilmektedir (49, 50).

2.7.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanalları özellikle talamus bölgesindeki ritmik beyin aktivitesi için ‘pacemaker’ gibi görev yapar. L, N ve T tipi olan kalsiyum kanallarının özellikle T tipi absans nöbetlerde saniyede 3 diken siklusunda rol almaktadır ve inhibisyonları absans nöbetlerde önemlidir.

- **Etosüksimid:** Absans ve myoklonik absans epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Karın ağrısı ve bulantı gibi yan etkilere neden olabilir (49).

2.7.3. GABA Etkisini Güçlendiren Ajanlar

GABA, 2 tip reseptöre sahiptir. GABA_A reseptörü klor kanalı üzerinden etkilidir, klorun hücre içine girişini engelleyerek hücrenin aksiyon potansiyeline ulaşmasında güçlük oluşturur. GABA_B ise potasyum kanalı ile bağlantılıdır. GABA_A ayrıca reseptörüne bağlandığı zaman presinaptik GABA alımının önüne geçerek bu alanda metabolize edilmesini de engeller ve GABA miktarında artış meydana gelir. Bu gruptaki ilaçlar GABA’nın geri alımını veya parçalanmasını bloke eder veya üretimini kolaylaştırır.

- **Benzodiazepinler:** GABA etkisini artırarak etki etmektedirler. Kan beyin bariyerini çok hızlı geçen bu ilaçların intravenöz uygulamadan kısa süre sonra kan ve beyin konsantrasyonları aynı olur. Uyku hali, bilişsel bozukluk, hiperaktivite, davranış problemleri ve salivasyon gözlenebilir.

- **Fenobarbital:** Tonik-klonik ve basit parsiyel nöbetleri olan yenidoğan ve bebeklerde tedavide kullanılmaktadır. GABA_A reseptörleri üzerinden klor kanallarının açık kalma süresini uzatırken aynı zamanda sodyum, potasyum iletimi ve kalsiyumun hücre içine girişini de azaltmaktadır. Hiperaktivite, bilişsel bozukluklar ve davranış problemleri gözlenebilir (49-51).

- **Gabapentin:** Parsiyel nöbetlerde ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler için kullanılabilir. Yapısal olarak GABA’ya benzeyen bu ajanın ilaç-ilac etkileşimi düşüktür. Kilo artışı, çift görme gibi yan etkileri olmakla birlikte doz bağımlı olarak vertigo, bulantı, ataksi, myoklonusa da sebep olabilir (49).

- **Valproat**, sodyum dipropilasetat yapısındadır. Moleküler yapısı basit de olsa aslında karmaşık bir farmakolojisi vardır. Etki mekanizmaları değerlendirildiğinde, şu ana kadar açıklanan mekanizmaları; (1) GABA sentezini artırarak GABA iletkenliğini güçlendirir, (2) GABA döngüsünü yavaşlatır, (3) GABA yıkımını inhibe eder, (4) glial alımını inhibe ederek postsinaptik etkinliğini artırır. Bu etkileriyle birlikte eksitatör bir aminoasit olan Aspartat miktarını azaltırken inhibitör bir nörotransmitter olan Glisin miktarını da artırır (3).

Öncelikli olarak jeneralize epilepsilerde tercih edilmektedir. Bununla birlikte myoklonik, absans, myoklonik absans ve tonik-klonik nöbetler gibi karışık tip epilepsilerde de faydalı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda; West Sendromu, Lennox-Gestaut sendromu gibi epilepsi sendromlarında da kullanılmaktadır ve faydalıdır. Biyoyararlanımı %80'den fazladır, plazma proteinlerine de yüksek oranda bağlanmaktadır (3, 49).

Oral yolla hızlıca emilir, yarılanma ömrü ise 6-10 saat arasında değişir. Bu süre ilaç yüksek dozlarda kullanıldığı zaman 30 saate kadar çıkabilmektedir (3). Rektal yoldan da uygulanabilir ancak etkinliği oral yoldaki kadar yüksek değildir.

Yan etkileri genellikle doz bağımlıdır. En sık gözlenen yan etkisi hepatotoksistedir. Doz bağımlı hepatotoksiste genellikle zararsızdır ve sadece transaminaz yüksekliği ile karakterizedir. Bununla birlikte trombositopeni, pankreatit, hiperinsülinizm, obezite ve hiperamonyemiye de neden olabilir. Hiperamonyemiye ikincil olarak bulantı ve bilişsel bozukluk da gözlenebilir. Doz bağımlı bu yan etkiler sıklıkla günlük dozun azaltılmasıyla birlikte gerilemektedir (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla ayrıca valproat alan çocukların kan karnitin düzeylerinde de düşüklük olduğu gösterilmiştir (52).

Kendine özgü yan etkisi doz bağımlı olmayan fatal karaciğer nekrozudur, nadiren Reye sendromu gibi klinik de verebilir. Sebebi öncelikli olarak anormal miktarda toksik metabolit üretimine bağlıdır ve bu hastalarda genelde altta yatan herediter metabolik bir bozukluk bulunmaktadır. Risk, 2 yaş altında olan ve çoklu ajanlarla tedavi edilen hastalarda daha fazladır. Bu nedenle ilaca başlanmadan önce hastaların karaciğer fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir.

2.7.4. Glutamat Blokörleri

Uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat, sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine; potasyum iyonlarının ise hücre dışına hareketini sağlar. Böylelikle uyarılmayı sağlar.

- **Felbamat:** Dirençli parsiyel, jeneralize epilepsiler ve Lennox-Gastaut sendromunda kullanılabildiği gibi atipik nöbetlerde de endikasyonu bulunmaktadır. Ölümcül karaciğer hastalığına ve aplastik anemiye neden olabilir, bu nedenle kullanan hastanın yakın izlenmesi önemlidir (53).

2.7.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile hücre içi hidrojen iyon konsantrasyonu artarken asit baz dengesinin sağlanması amacıyla potasyum iyonları hücre dışına çıkar. Bu değişim hücrede hiperpolarizasyona neden olur ve nöbet eşiğinde yükselme meydana gelir. Asetozolamid ve zonisamid bu grupta yer alan ajanlardır (49).

2.7.6. Seks Hormonları

Progesteron ve östrojen hormonları da konvülziyonlar üzerinde etkili hormonlardır. Progesteron GABA_A reseptörleri üzerinden klor etkinliğini ve glutamatın uyarıcı cevabını azaltarak antikonvülzan gibi davranırken östrojen ise klorun iletkenliğini düşürüp özellikle hipokampüste de NMDA reseptör agonisti olarak hareket eder ve prokonvülzan gibi davranır (49).

2.7.7. Diğer Mekanizmalarla Etki Gösteren Ajanlar

Levetirasetam, ikinci jenerasyon etkinliği ve güvenlik profili ile onay almış ve 1999'dan beri kullanımda olan bir ajandır (54). Bir pirasetam türevidir ve etki mekanizması diğer anti-epileptik ilaçlardan farklılık göstermektedir. Sinaptik vezikül 2A proteini levetirasetamın beyindeki bağlanma bölgesidir. SV2A sinaptik yolak için esansiyel değildir, ancak SV2A'nın olmadığı farelerin nöbet geçirdiği gözlenmiştir.

Dolayısıyla bu bağlanma, levetirasetamın ana anti-epileptik mekanizmasını oluşturmaktadır. Bununla birlikte kalsiyum homeostazında da rol oynamaktadır. Endoplazmik retikulumda ryanodin ve IP3 reseptör bağımlı kalsiyum salınımını inhibe ederken hipokampal nöronlarda da L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içerisinde kalsiyum girişini engellemektedir (55-57).

Birçok nöbet tipinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Etki spektrumunun genişliği, güvenilirliği, ilaç-ilaç etkileşiminin ve gıdalarla etkileşiminin az olmasıyla birlikte oral alım sonrası tamamen emilmesi ve biyo-yararlanımının %100'e yakın olması nedeniyle kısa zamanda ilk basamak tedavi olarak kendine yer bulmuştur (58). Yarılanma ömrü kısadır; ancak etkinliği uzun sürelidir.

Çoğu anti-epileptik ilacın aksine karaciğerde değil böbrekte metabolize olur, idrarla atılır. Özellikle 4 yaş altı çocuklarda davranış değişiklikleri ve psikotik reaksiyonların oluşmasına neden olabilir. Sinirlilik halini engellemek için yüksek doz pridoksin ile birlikte kullanılabilir (55, 57).

2.8. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Serbest oksijen (SOR) ve azot (SNR) radikalleri arasındaki dengesizlik ve bunların koruyucu mekanizmalarla ortadan kaldırılması oksidatif strese neden olmaktadır (59). Bu yanıt yaşlanma, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik koşullarda proteinler, DNA/RNA ve lipidler gibi birçok bileşene zarar verir (60). Aşırı SOR ve/veya SNR'den kaynaklanan hücresel işlev bozuklukları, enerji metabolizması kaybı, hücre sinyali ve hücre döngüsü, gen mutasyonları ve hücre taşıma mekanizmalarında bozulmalara neden olabilir. Birlikte ele alındığında, oksidatif stres immün aktivasyonu ve iltihabı artırırken, biyolojik aktiviteleri de azaltır. Öncelikli olarak mitokondri ve sonrasında peroksizomlar, SNR ve SOR üretiminde ve metabolizmasında önemli rol oynamaktadır.

Antioksidanlar, fizyolojik şartlarda oluşan serbest oksijen radikalleri veya serbest nitrojen radikallerinden birinin ya da her ikisinin de olumsuz etkilerini azaltabilen maddelerdir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge hayatın devamı için esastır.

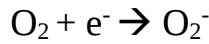
2.8.1. Serbest Radikaller

Oksijen; hidrojen, karbon, kükürt ve nitrojen ile birlikte organik moleküllerin temel yapısında bulunur ve yaşam için mutlak gereklidir. Aerobik solunumdaki enerji metabolizmasında da görev alması nedeniyle oksijenli solunum yapan canlılarda daha da fazla öneme sahiptir. Oksijen molekülü anaerobik canlılarda toksik etkiye sahiptir; çünkü bu canlılar oluşan SOR ve SNR'lerine karşı savunma mekanizmasına sahip değildir. Ancak yapılan çalışmalar oksijen konsantrasyonunun normal atmosfer havasının üzerine çıktığı durumlarda, oksijenin aerobik canlılara da toksik etkili olduğunu göstermiştir (61, 62).

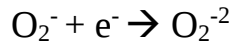
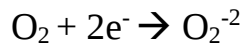
Moleküler oksijen paralel spin durumunda iki adet ortaklaşmamış elektron içermektedir. Bir ya da daha çok eşleşmemiş elektron taşıyıcısı olan moleküller 'serbest radikal' olarak adlandırılır. Serbest radikaller pozitif, negatif yüklü veya nötral (yüksüz) olabilir (63).

Moleküler oksijen, radikal tanımına göre 'biradikal'dir ve bu durumun bir sonucu olarak da yüksek seviyede reaktif oksijen türleri oluşturmaya meyillidir (Tablo 2.2). Bu oluşumlara reaktif türevler denmesinin nedeni, çift oluşturmak üzere yüksek enerjisi ile arayış içinde olan bu serbest radikallerin, protein, lipit ve nükleik asit gibi biyomoleküllerin yapısına girerek bozabilmeleridir (64).

Doğal oksijen molekülü O₂ formunda bulunmaktadır ve kararsız bir yapıdadır. Bu moleküler yapıya bir elektron transfer olduğu zaman *süperoksit radikali* meydana gelir ve bu radikal eşleşmemiş elektronu nedeniyle daha dengesiz bir yapıya bürünerek tepkimelerde oksitleyici veya indirgeyici olarak görev alabilir (65).

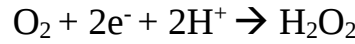
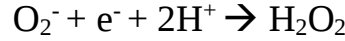


Bazen oksijen molekülü bir elektron değil iki elektron alabilir. Bu durumda *peroksit radikali* oluşur. Peroksit radikali daha az sıklıkta, süperoksit radikalının bir elektron alması sonucu da oluşabilmektedir.

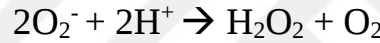


Peroksit radikali tek başına çok zararlı değildir; ancak geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması ve de hidrojen peroksida dönüşebilmesi nedeniyle önem arz eder.

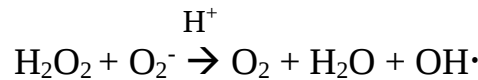
Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinin çevresinden bir elektron ve sonrasında iki proton alması veya peroksitin iki proton alması sonucunda meydana gelmektedir.



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit oluşumu öncelikli olarak süperoksitlerin dismutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Bu tepkime süperoksit dismutaz enzimi tarafından veya peroksidomlardaki özel oksidazların neden olduğu dismutasyon ile katalizlenir (65).



Aslında nötral bir molekül olan hidrojen peroksit, radikal olmadığı halde bu grup altında incelenir; çünkü çok reaktif bir moleküldür ve serbest radikal oluşumuna neden olan reaksiyonlara katılım gösterir. Bu reaksiyonlar içerisinde en çok bilinen ve karşımıza çıkan reaksiyonlardan birisi *Fenton reaksiyonu*'dur; hidrojen peroksit demir (Fe), bakır (Cu) gibi metal iyonları ile karşılaştığı zaman tepkimeye girerek oldukça toksik olan hidroksil radikaline ($\text{OH}^\bullet$) dönüşmektedir. Başka bir örnek ise *Haber-Weiss* reaksiyonunda olduğu gibi hidrojen peroksit, süperoksit ile tepkimeye girerek yine $\text{OH}^\bullet$ oluşumuna neden olur. Başka bir deyişle hidrojen peroksit, hidroksil iyonunun öncülü gibi hareket eder (66).



Hidrojen peroksit ayrıca proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek ferril (Fe^{IV}) ve perferril (Fe^{V}) demir oluşmasına sebep olabilir. Bu oluşan demir molekülleri yüksek oksidasyon düzeyine sahiptir, yani çok güçlü

oksitleme özellikleri bulunur. Güçlü oksitleyici özelliği ile birlikte reaktif olan bu formlar hücre zarına saldırarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir (67).

Hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), biyolojik sistemlerde karşımıza çıkan en reaktif ve toksik türdür. Hidroksil radikalının dış orbitasında paylaşılmamış elektron bulunur ve buraya elektron alma ilgisi ve bu ilginin yüksekliği sebebiyle elektron transfer tepkimeleri, hidrojen çıkarma tepkimeleri veya katılma tepkimeleri gerçekleştirebilir. Elektronca zengin moleküller başta olmak üzere her türlü molekül hedefindedir ve lipidler, proteinler veya nükleik asitlerle birleşerek pek çok ara ürün oluşturabilir.

Organizmada meydana gelen bu radikaller normal metabolizmanın ürünü olup herhangi bir bozukluğa bağlı oluşmaz. Organizmadaki antioksidan mekanizmaların çalışmadığı durumlarda serbest oksijen radikallerine bağlı hasar meydana gelir (68).

Tablo 2.2: Serbest Oksijen Türleri

Radikaller	Nonradikaller
Süperoksit $\text{O}_2^\cdot$	Hidrojen peroksit H_2O_2
Hidroksil $\text{OH}^\cdot$	Hipokloröz asit HOCl
Peroksil $\text{ROO}^\cdot$	Hipobromöz asit HOBr
Alkoksil $\text{RO}^\cdot$	Singlet oksijen $^1\text{O}_2$
Hidroperoksil $\text{HO}_2^\cdot$	Ozon O_3
Lipid Peroksil $\text{LOO}^\cdot$	

2.8.2. Serbest Radikal Kaynakları

Organizmada oluşan radikaller, ekzojen veya endojen olarak üretilebilir.

- **Endojen kaynaklar:**

- En büyük kaynak mitokondrideki elektron transport zincirinden radikallerin sızıntısıdır.
- İnflamasyon durumunda aktive olmuş nötrofil ve makrofajlar tarafından salınabilir.
- Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz gibi enzimlerin katalitik döngüsü sırasında radikaller oluşabilir.

- Endoplazmik retikulum veya hücre membranında, membrana bağlı sitokromların oksidasyon tepkimelerinde meydana gelir.
- Peroksizomlardaki pek çok enzim, hidroksil iyonu öncüsü olan hidrojen peroksit üretmektedir.
- Araşidonik asit metabolizmasında, düz kas hücrelerince veya trombositlerce de serbest radikal üretilebilir.
- Zihinsel veya bedensel strese bağlı olarak vücutta toksik yan ürün olarak serbest radikaller üretilebilir.

• **Ekzojen kaynaklar:**

- UV ışınları, X ışınları, gamma ışınları,
- Elektromanyetik radyasyon,
- Sigara ve alkol tüketimi, egzoz dumanı,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, ozon, toulen gibi hava kirleten maddeler,
- Temizlik ürünleri, parfümler, böcek ilaçları,
- Tutkal, boya, tiner,
- Kloroform ve trihalometan gibi su kirleticiler (69)

2.8.3. Serbest Radikallerin Hedef Molekülleri

Serbest radikallerin asıl hedefi genellikle hücrenin ana bileşeni olan proteinler, lipitler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve hücre dışı matrikstir. Bu etkileşimler sonucunda hücre hasarı hatta ölümüne neden olabilirler.

Karbonhidrat metabolizmasında genellikle ATP sentezini bozma yönünde etkilidir. İnhibisyon, gliseraldehit-3-fosfodehidrogenaz (GADPH) seviyesinde gerçekleşir.

Proteinler yapılarında kararlı metaller içermektedir veya glikoprotein yapıda bulunabilirler. Buna bağlı olarak serbest radikallerin hedefi haline gelmektedir. Triptofan, fenilalanin, tirozin gibi aromatik aminoasitler doymamış yapıda

bulundukları için ve sistein ve sistin ise yapılarında sülfür olduğu için oksijen radikallerinde duyarlıdır. Bu etkileşim sonrasında peptid bağlarında hidroliz, proteinlerde dekarboksilasyon, çapraz bağ veya disülfid bağı oluşumuna neden olabilir (70).

Oksidan maddeler, hücre membranları için çok önemli olan lipidlerin peroksidasyonuna neden olmaktadır. Membranlardaki yağ asitlerinin doymamış bağları ve yine membran yapısındaki kolesterol serbest radikallerle etkileşir. Peroksidasyon sonucunda fosfolipid, glikolipid, gliserid ve steroidlerin yapısındaki poliansatüre yağ asitleri bir dizi tepkime sonrasında alkol, aldehit, hidroksi asit, etan gibi moleküllere yıkılır. Bu tepkimeler bir kere başladıktan sonra otokatalitik olarak devam eder yani peroksidasyona uğrayan lipid, komşu yağ asidine saldırarak devamlılığı sağlar ve organellere kadar devam eder. Sonuç olarak hücre membranının permeabilitesinde değişiklik meydana gelir, akıcılığı bozulur ve üzerindeki reseptörler inaktive olur (65, 70, 71).

DNA, hücre zarında bulunması ve çift sarmal yapısı itibariyle korunaklı bir bölgede bulunmaktadır. Öte yandan gelişmiş DNA tamir mekanizmaları ve histon proteinlerinin koruyucu etkisi de serbest radikallerin olası hasar ihtimalini düşürmektedir. Başta hidroksil radikali olmak üzere serbest radikaller, DNA'nın hasarlanmaya en açık bölgeleri olan pürin ve pirimidin bazlarını ve deoksiriboz moleküllerini hedef alır. Bunun sonucu olarak DNA kırıkları, baz değişiklikleri meydana gelebilir. Serbest radikaller ayrıca DNA polimeraz enzim aktivitesini de inhibe edebilir (65, 72).

2.8.4. Lipid Peroksidasyonu

Hücre membranında bulunan poliansatüre yağ asitleri serbest radikal hasarına açıktır. Organizmaların membranları sıklıkla poliansatüre yağ asitleri içermektedir ve bu moleküller yapısında bir veya daha fazla çoklu karbon bağı içerir, bu nedenle, hasarın en çok görüldüğü yer bu bölgedir.

Peroksidasyon, bir metilen grubundan hidrojen atomunu yerinden çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. Lipid peroksidasyonu zincirleme olarak devam eder ve bu reaksiyonların bütününe 'serbest radikal otooksidasyonu'

denilmektedir. Bu süreçte tetiği çeken ana molekülün OH⁻ radikali olduğu düşünülmektedir. Hidrojen atomunun ayrılması özellikle çift bağ yakınında bulunuyorsa daha kolaydır. Bu olay sonucunda yağ asidi zinciri bir lipid radikali özelliği kazanır.

Meydana gelen lipid radikali (L•) dayanıksız bir bileşiktir ve oluştuktan sonra değişikliğe uğrar. Öncelikle moleküler oksijenle etkileşerek lipid peroksit radikalini (LOO•) meydana getirir. Bu molekül bir yandan diğer yağ asitlerini etkileyerek otokatalitik sürecin devamını sağlarken bir yandan da hidrojen atomu alarak lipid hidroperoksite (LOOH) dönüşür ve bu maddeler (Lipit peroksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksit) sonuçta sekonder veya son ürünler olan Malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal ve hegzanal isimli aldehitlere yıkılır. Peroksitelerin yıkım ürünlerinden en toksik olanı aldehitlerdir; öncelikli olarak hücre membranına akışkanlığını, geçirgenliğini ve kanal yapılarını bozarak etki eder ve sonrasında oluşum alanlarından etrafa doğru yayılarak hücrenin diğer bölümlerini de hasarlandırır (6, 73).

MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak etki gösterir ve membran bileşenlerinde çapraz bağlanma veya polimerizasyona neden olur. Membranlardan kolayca diffüze olan bu son ürün DNA ile nitrojen yapıdaki bazıları üzerinden etkileşerek mutajen, karsinojen ve genotoksik etkilere neden olabilir. MDA, doku, kan veya vücut sıvılarında tiyobarbütirik asit testi ile ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır (6).

2.8.5. DNA Hasarlanması

Reaktif oksijen türleri DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürünü oluşmasına neden olabilir. Bu hasara uğrayan bazlar arasında guaninin modifiye hali olarak karşımıza çıkan 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG) oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirtecidir (7).

Yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikalleri lipit ve proteinlerde olduğu gibi DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girer. Sonuçta oluşan Timin peroksil radikalleri indirgenir ve

hidroksihidroperoksit, timin glikol, 5-hidroksimetilurasil, 5-formilurasil ve 5-hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünlerine dönüşürler. Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan bazdır. Bu özelliği sebebiyle oksidan etkilere açık ve yatkındır (74). Hidroksil radikalleri (OH•), guanin molekülünde 8. pozisyonda etkileşerek oksidasyona yol açar. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününden birisidir ve modifiye bir bazdır. DNA-protein çapraz bağlarının oluşması, zincir kırılması ve mutajenik etkiye yol açarak karsinogenezis patogeneğinde önemli rol oynarlar. 8-OHdG formunda oksidatif değişikliğe uğramış DNA, DNA hasarının miktarının belirlenmesinde kullanılır. Bu ürünler hücrelerden ve dokulardan elde edilen DNA materyallerinde, serumda ve idrarda ölçülebilen oksidatif stres belirtecidir (75).

Serbest radikal saldırıları polisintetaz enziminin (ADP-riboz) aktivasyonuna da sebep olarak programlanmış hücre ölümü ve DNA'nın parçalanmasına yol açar (76).

2.9. Antioksidan Sistem

Oksidatif stres sonucunda oluşan maddelerin olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla organizmada yapılan/bulunan veya dışarıdan alınan maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasında kurulan denge ile hücre bütünlüğü sağlanmaktadır. İnsanlar, hücrelerini, organ ve sistemlerini reaktif oksijen türlerinden korumak için bu karmaşık antioksidan sistemi geliştirmiştir. Endojen ve ekzojen kaynaklı bu sistem sinerjistik olarak serbest radikalleri nötralize eder. Bu maddeler;

- Besin kökenli antioksidanlar: Askorbik asit, tokoferol ve tokotrienol, karotenoidler
- Antioksidan enzimler: Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz... vb

- Metal bağlayan proteinler: Ferritin, laktoferrin, albümin, seruloplazmin gibi serbest demir ve bakır iyonlarını oksidatif tepkimelere girmeden ayıran enzimlerdir.

Antioksidan sistem etkilerini şu mekanizmalar ile gösterir:

- Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir forma çevirerek,
- Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine H⁺ iyonu transferi ile etkilerini azaltarak veya kısmi olarak baskılayarak,
- Tamir etkisi: Oksitlenmiş proteinler, lipidler veya diğer bileşenler proteolitik enzimler, lipazlar, transferazlar veya peroksidazlar tarafından yıkılarak,
- Zincir kırıcı etki: Serbest radikalleri bağlayarak ilerlemekte olan oksidan reaksiyon zincirini kırarak etki gösterir (77).

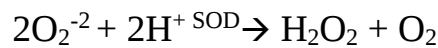
2.9.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim olanlar ve olmayanlar olarak iki sınıfta incelenir.

2.9.1.1. Antioksidan Enzimler

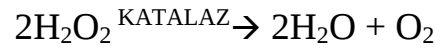
Antioksidan enzimler, serbest radikal reaksiyonlarının başlaması için gerekli radikal miktarını azaltarak etki ederler. Bu nedenle antioksidan enzimlere ‘primer antioksidanlar’ denilmektedir.

- **Süperoksit dismutaz (SOD):** Hem sitozol hem de mitokondrilerde bulunur. Süperoksit radikalleri ile etkileşerek hücreyi bu radikalın zararlı etkilerinden korur. Yüksek oksijen basıncı veya kullanımının olduğu dokularda etkisi daha fazladır. Sitozolda bulunan formunda çinko veya bakır bulunurken mitokondriyal formunda yüzeyde mangan bulunur. SOD’ın katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



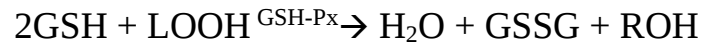
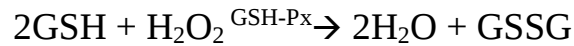
Bu tepkime ile oluşan H_2O_2 de toksik bir maddedir. Tepkimenin devamında bu ürün de katalaz veya glutatyon peroksidaz yardımıyla parçalanarak su ve oksijen oluşur. Bu sayede hidrojen peroksitten hidroksil oluşumu engellenmiş olur (78).

- **Katalaz:** Hem sitozol hem de peroksizomlarda bulunmaktadır. İki H_2O_2 molekülünden birini elektron alıcısı diğerini ise elektron vericisi olarak kullanarak moleküler oksijen ve su oluşmasını sağlar. Bu tepkime, H_2O_2 'nin yüksek olduğu ortamlarda gerçekleşebilmektedir.

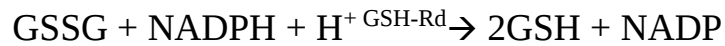


Katalaz; metilperoksit ve etil hidroperoksit gibi daha çok küçük moleküllerin indirgenmesini sağlar, lipid hidroperoksitler gibi büyük moleküllere etki etmez (79).

- **Glutatyon Peroksidaz:** Sitozolde bulunan tetramerik bir enzimdir ve aktivite gösterebilmesi için yapısında dört adet selenyum atomu bulundurmaktadır. Glisin, sistein ve glutamattan oluşan ve bir tiyol olan glutatyon, organizmada birçok hücrede yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Hidrojen peroksit ve hidroksiperoksitlerin indirgenmesini sağlamaktadır. Glutatyon ayrıca hücre içindeki tekli oksijen (1O_2), süperoksit anyonu veya hidroksil radikalleri gibi birçok oksidan ürünle de katalizör olmadan reaksiyona girebilmektedir.



Glutatyon peroksidaz, peroksitleri iki glutatyon molekülünü disülfite oksitleyerek indirgemektedir.



Glutatyon redüktaz ise nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanarak glutatyon disülfiti glutatyona çevirir.

Aktive olmuş fagositik hücrelerde de önemli bir rolü bulunur. Oksidatif patlama sırasında serbest radikallerin ortaya çıkmasına bağlı fagositik hücre hasarının oluşmasını engellemektedir (80).

2.9.1.2. Antioksidan Diğer Maddeler

Hücrelerde enzimler dışında antioksidan moleküller de bulunmaktadır. Alfa tokoferol, askorbik asit, beta karoten gibi besin kökenli antioksidanlarla birlikte karnitin, transferrin, ferritin, seruloplazmin, koenzim Q-10, selenyum da bu grupta sayılabilir.

2.9.1.3. Karnitin

L-Karnitin (LC) memeli metabolizması için – özellikle yağ asitlerinin mitokondrideki oksidasyonu için oldukça önemli ve suda çözünen bir moleküldür. Vücuttaki karnitinin %25'i endojen olarak metiyonin ve proteine bağlı lizinden, böbrek ve karaciğerde sentezlenir; ancak büyük bir çoğunluğu diyetle, özellikle kırmızı et ve süttten karşılanmaktadır (81).

LC, mitokondriyal ve peroksizomal metabolizmada önemli hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde görev almaktadır. Mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonunda dolayısıyla ATP üretiminde bir aracı olarak görev yapar. Ayrıca; CoA'nın geri dönüşümünü, kısa zincirli açıl gruplarını mitokondriden sitozole taşıyıp mitokondri içerisindeki serbest CoA'nın artmasını sağlayarak yapar (82).

Enerji metabolizmasındaki görevlerinin yanı sıra, sitoprotektif etkileri de mevcuttur. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada; nöroprotektif, nöromodulator ve nörotrofik etkileri gösterilmiştir. Her ne kadar beyinde β -oksidasyon düşük düzeyde olsa da metabolik açıdan riskli durumlarda kandaki serbest asetil-CoA ve ketozis beyin fonksiyonlarının devamı için önemli konuma geçer (83).

Erişkin hastalarda; mitokondriyal disfonksiyon, artmış metabolik stres ve ROT üretimine bağlı olarak Alzheimer ve Parkinson Hastalığı'nda meydana gelen nörodejenerasyona karşı LC'nin hücreyi koruduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (84) Öte yandan epilepsi tanısı ile takipli çocuk ve erişkinlerde,

valproik asit içeren çoklu terapi veya sadece VPA kullanımında kan karnitin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağı epilepsilerinde; VPA ilişkili karnitin eksikliği nedeni ile gelişen VPA toksisitesi (özellikle hepatotoksisite) önemli bir klinik kaygı oluşturmıştır. 1984 yılında ilk defa ortaya atılan bu teori halen güncelliğini korumaktadır (8). Hepatotoksisite riski özellikle 2 yaş altında, karmaşık nörolojik bir hastalığı olan ve çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda fazladır (85). Aminotransferazların ılımlı yükselişi sık bir bulgu olup, çoğunlukla VPA'nın dozunun azaltılması veya kesilmesi sonrasında düzelmektedir. Ciddi hepatotoksisite durumlarında bile ilacın uygun şekilde kesilmesi karaciğer fonksiyonları üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Yapılan bir fare deneyinde; toksik dozda VPA verilen ve hepatotoksisite gelişen farelerde, karnitin desteğinin karaciğerde yağlı infiltrasyonu ve nekrozu engellediği gösterilmiştir (86). Bu konuda yapılmış kısıtlı insan çalışması da mevcuttur. VPA tedavisi sırasında ciddi hepatotoksisite gelişen vakalarda, tedavi edilebilen hastaların çoğunun karnitin aldığı görülmüştür (87, 88).

LC'nin terapötik ve profilaktik kullanımı ile ilgili sınırların net olarak belirlenebilmesi için daha fazla klinik, kontrollü randomize ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak, karnitin desteğinin şu anki bulgularla zararlı olmadığı hatta faydalı olabileceği düşünülebilir.

2.10. Epilepsi ve Oksidatif Stres

Aşırı miktarda serbest radikal salınımına bağlı oluşan oksidatif stresin, epilepsinin başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin azaltılmasını hedefleyen antioksidan tedavilerin epilepsi tedavisine eklenmesi gündeme gelmiştir.

Nöbetlere bağlı gelişen beyin hasarı dinamik bir süreçtir ve nöronal ölüme gidişe sebep olan pek çok faktörü içermektedir. Genetik faktörler, ekzo-toksisite nedenli mitokondriyal disfonksiyon ve artmış sitokin düzeyleri bunlardan bazılarıdır. Tekrarlayan nöbetlerin hücre ölümüne ve hücre ölümünün de tekrarlayan nöbetlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hücre düzeyinde meydana gelen nöbet benzeri aktivite sonucunda voltaj kapılı N-metil-D-aspartat bağımlı iyon kanallarından içeriye kalsiyum akışı meydana gelir. Artmış hücre içi iyon miktarları bazı biyokimyasal

yolakları etkileyerek hücre ölümüne sebep olabilir. Bu durum, özellikle status epileptikusta glutamat reseptörlerinin fazla uyarılması sonucunda meydana gelen hipokampal sklerozda belirgindir. Ayrıca artmış hücre içi kalsiyum miktarı bir yandan serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır.

Beyin oksidatif strese özellikle duyarlıdır, çünkü diğer organlara kıyasla daha fazla oksijen tüketmektedir. Bu özelliğinin yanında; beyin dokusu lipid peroksidasyonuna yatkın poliansatüre yağ asitlerinden ve hidroksil radikali oluşmasında rolü bulunan demirden zengin, özellikle katalaz aktivitesi gibi onarıcı mekanizmalar açısından ise fakir bir dokudur. Öte yandan süperoksit radikalının esas olarak üretildiği organel olan mitokondri, vücuttaki pek çok dokuya göre beyinde daha fazla bulunmaktadır. Araşidonik asit yolağının aktivasyonu, redoks – aktif metallerin varlığı ve yaşlanma da oksidatif stresin artışına katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres epilepsi ile birlikte Alzheimer Hastalığı, Amiyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı, Huntigton Hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de rol almaktadır (89). Çocukluk çağında ise komplike febril nöbetler ve status epileptikus sonrasında gelişebilen muhtemel nöronal ölüm ve/veya dejenerasyona bağlı temporal lob nöbetleri gelişebilmektedir (90).

Nöronal ölümün etiyolojisinde epileptik nöbetlerin de bulunduğu hayvan deneyi çalışmaları sonucunda farkedilmiştir. Çeşitli şekillerde deneysel olarak oluşturulan nöbetler hayvanlarda serbest oksijen radikallerini artırmakta ve antioksidan moleküller ile hasarı azaltmaktadır. Bu radikallerden birisi süperoksit radikalidir. Yapılan bir fare deneyinde aşırı yüksek miktarda süperoksit dismutaz üreten farelerde kainik asit ile oluşturulan nöbetler sonrasında diğer farelere göre nöronal ölümün daha az olduğu görülmüştür. Yine bir başka fare çalışmasında kainik asit ile oluşturulan nöbetlerde farelerin mitokondriyal akonitaz enziminde azalma olduğu ve bu oranın hipokampal skleroz ile uyumlu bölgelerde en fazla olduğu gösterilmiştir (91, 92).

Epilepsinin lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Yapılan bir hayvan deneyinde, beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiş ve bu durum da tekrarlayan nöbetlere bağlanmıştır. Beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun arttığı yine ferrik klorid ve

kainik asit ile nöbet oluşturulan farelerde gözlenmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, epileptik hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını veya değişmediğini gösteren sonuçlar mevcuttur (93).

Hücrede meydana gelen DNA hasarı; son zamanlarda sıklıkla guaninin okside metaboliti olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin miktarının kan, doku veya idrarda ölçümü ile değerlendirilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde, antioksidan girişimlerle 8-OHdG düzeylerinde azalma görüldüğü saptanmıştır. Bunlardan bazıları; koenzim Q10, vitamin-E, vitamin-C, selenyum, beta karoten ve bazı diyetel flavonoidlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde; yine kainik asit ile nöbet oluşturulan farelerin hücre ölümünün en fazla olduğu beyin bölgesinde 8-OHdG yüksek miktarda bulunmuştur (94). Epileptik hastalarda yapılan çalışmalarda, hayvan deneylerine benzer şekilde 8-OHdG yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak anti-epileptik ilaç kullanan hastalarda da bu düzey ölçülmüş ve yine yüksek bulunmuştur. Bu oksidatif hasarın çekirdekte bulunan DNA'da mı yoksa mitokondriyal DNA'dan mı kaynaklandığı net olarak bilinmemektedir; ancak beyin dokusunda oksijen kullanımının fazlalığı ve dolayısıyla mitokondrilerin sayısının artmış olmasından ötürü, hasarın daha çok mitokondriyal DNA'da olduğu düşünülmektedir (95, 96).

Yapılan çalışmaların bulguları şu an için değişkenlik göstermektedir, ancak antioksidan sistemin görev yapamaması, araşidonik asit yolağının aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, redoks – aktif metaller ve yaşlanma epilepsinin patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Antioksidan moleküllerle tedavi edici girişimler veya antiepileptik tedavinin yanında kullanılabilecek antioksidanlar, epilepsiye bağlı oluşan nörodejenerasyon ve hasarı engellemede faydalı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 24.10.2016 tarihli oturumunda 16-853-16 karar numarası ile alınmıştır. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı'nın 23.12.2016 tarihindeki 8 no.'lu toplantısında, projemize destek kararı verilmiştir (Protokol no. 17H0230002).

Çalışmaya Ekim 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde epilepsi tanısıyla takipli 2 yaşından büyük ve en az altı aydır Valproik asit kullanan 25 ve Levetirasetam kullanan 26 hasta dahil edildi. Afebril jeneralize tonik-klonik nöbet geçirme sonrasında yapılan tetkiklerinde organik bir patoloji saptanmayarak, eski tanımlamaya göre 'idiyopatik' epilepsi tanısı konulan hastalar çalışma grubuna alındı. Epilepsisi; travma, nörometabolik hastalık, perinatal asfiksi, genetik sendromlar veya tekrarlayan febril konvülziyon gibi durumlara bağlı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna ise; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine rutin kontrol amacı ile başvuran ve altta yatan kronik bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan demografik özellikleri benzer 26 sağlıklı gönüllü katılımcı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrollerin hepsinin ayrıntılı muayeneleri polikliniklerde yapıldı:

- Hastaların fiziksel gelişim değerlendirmelerinde Olcay Neyzi'ye ait persentil eğrileri kullanıldı (97). Gelişimleri 3 persentil altı veya 97 persentil üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- Mental ve motor gelişimleri poliklinik muayenelerinde değerlendirilerek patolojik bulgu saptanmayan hastalar çalışmaya alındı.
- Terapötik doz aralığında ilaç kullanan hastalar (VPA: 20-40mg/kg/g ve LEV 20-60 mg/kg/g) çalışmaya alındı.

- İlgili kan tetkiklerinin alınacağı sırada akut enfeksiyon, ateş, baş ağrısı, karın ağrısı gibi çalışılan parametreleri etkileyecek hastalık veya hasta grupları için ek ilaç, kontrol grupları için herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların epilepsi tiplendirmesi öykü ve elektroensefalografi bulgularına dayanarak International League Against Epilepsy (ILAE) 2014 tanımlaması ve 2017 sınıflamasına uygun şekilde yapıldı. Olguların uyku ve uyanıklık EEG'leri Ankara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü'nde bulunan 20 kanallı Nikon Kohden cihazı ile çekildi. Epilepsi tanımlı hastaların hepsine olası santral sinir sistemi patolojisini dışlamak amacıyla 1.5 Tesla Philips Ingenia ile manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

DNA kırıklarının (8-OHdG) ve lipid peroksidasyonunun (MDA) belirlenebilmesi için hasta ve kontrol gruplarından rutin kan analizleri sırasında 2 ml kırmızı kapaklı katkısız biyokimya tüplerine kan alındı. Serbest karnitin tayini için hastalardan ve sağlıklı kontrollerden kuru kan örnekleri Guthrie kağıdına alındı. Kuru kan örnekleri oda sıcaklığında karanlık ortamda kurutulduktan sonra, hava almayan saklama poşetleri içerisinde buzdolabı kapağında +4°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

3.1. Kan Örnekleri

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllü katılımcılardan alınan kanlar, takip eden bir saat içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Metabolizma Bölümü'nde 'Nüve 1200' marka santrifüj cihazı ile 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Kan örnekleri katkısız eppendorf tüplerine alınarak laboratuvarımızda bulunan -80°C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman örnekler oda ısısına getirilerek biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.1.1. MDA Çalışma Yöntemi

Serumlarda MDA ölçümü; MDA kiti (Cayman Chemical Company, MI, USA) kullanılarak yapıldı. (Katalog No: 10009055). Yöntem tiyobütirik asidin (TBA)

100°C’de asidik koşullarda MDA-TBA denilen pembe renkli bir kompleks oluşturması esasına dayalı kolorimetrik bir yöntemdir. Oluşan kompleksler 530- 540 nm dalgaboyunda kolorimetrik olarak ölçüldü (Spektrofotometre, μ Quant, Biotek Instruments Inc., USA). 0, 0.625, 1.250, 2.5, 5, 10, 25 ve 50 mikromolar MDA kontrol çözeltilerine göre standart grafiği çizildi ve örnek konsantrasyonlar hesaplandı. Sonuçlar mikromol/litre ($\mu\text{m/l}$) cinsinden verildi.

3.1.2. 8-OHdG Çalışma Yöntemi

Serumlarda 8-OHdG düzeyleri; 8-OHdG kiti (Cayman Chemical Company, MI, USA) kullanılarak saptandı (Katalog No: 589320). Yöntem, plate kuyucuğunu kaplayan sınırlı miktardaki 8-OHdG monoklonal antikor için, numuneden gelen 8-OHdG ile kitten gelen 8-OHdG-asetilkolinestaraz konjugatı (8- OHdG Tracer) arasındaki yarışmaya dayalıdır. Spektrofotometrik olarak ölçülen renk yoğunluğu tracer ile doğru orantılı, numunedeki serbest 8-OHdG miktarıyla ters orantılı olarak saptanır. Kompleksler 420 nm dalgaboyunda kolorimetrik olarak ölçüldü (Spektrofotometre, μ Quant, Biotek Instruments Inc., USA). Numune ve standartlar için B/B0 (numune veya standart bağlanması/maksimum bağlanma) hesaplandı. Standartlar için hesaplanan B/B0 değeri ve standart konsantrasyon değeri kullanarak standart eğri oluşturuldu. Bu eğriden elde edilen denklem vasıtasıyla numune konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) cinsinden verildi.

3.1.3. Serbest Karnitin Çalışma Yöntemi

Kuru kan örneklerinde serbest karnitin değeri değerlendirilmesi için ‘karnitin – açilkarnitin’ analizi, Ankara’da ‘Delta Analiz ve Laboratuvar Sistemleri Tic. Ltd. şti’ tarafından yapılmıştır. Kütle spektrometreleri, yüklü partiküllerin manyetik ya da elektriksel bir alandan geçerken diğer yüklü partiküllerden m/z oranlarına göre ayrılmaları prensibine dayanır. Hastalardan alınan kuru kan örnekleri oda sıcaklığında karanlık ortamda kurutulduktan sonra, hava almayan saklama poşetleri içerisinde buzdolabı kapağında +4°C’de çalışma gününe kadar saklanarak çalışma günü soğuk

transfer ile Delta Laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler Sciex 3200 cihazında immuchrom kitleri ile çalışıldı. Sonuçlar mikromol/litre ($\mu\text{mol/l}$) cinsinden verildi.

3.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri Çalışma Yöntemi

Katkısız biyokimya tüplerine alınan kan örneklerinin serumlarında ALT, AST ve GGT düzeyleri ve EDTA'lı tüpe alınmış kan örneklerinin soğuk zincirle laboratuvara ulaşması ile amonyak düzeyi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Merkez Laboratuvarı'nda Siemens Advia 1800 biyokimya otoanalizatöründe orijinal kitleri ile çalışıldı. ALT, AST ve GGT sonuçları ünite/litre (U/l), amonyak sonuçları ise mikromol/litre ($\mu\text{mol/l}$) cinsinden verilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *Median* (Q_1 - Q_3) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Ficher's exact testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi ile normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi yapıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenlerde varyansların homojenitesi Levene testi ile incelendi. Varyanslar homojen ise tek yönlü varyans analizi ile varyanslar homojen değilse Welch testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak normal dağılan değişkenlerde varyanslar homojen ise Tukey HSD, varyanslar homojen değil ise Games-Howell, normal dağılmayan değişkenlerde Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. İki sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1: Korelasyon katsayıları

Korelasyon Katsayısı (r)	İlişkinin derecesi
0.90 to 1.00	Çok kuvvetli
0.70 to 0.89	Kuvvetli
0.50 to 0.69	Orta
0.30 to 0.49	Düşük
0.00 to 0.29	Zayıf



4. BULGULAR

Hastalar 3 grupta incelendi. Grup 1; LEV kullanan hastalar, grup 2; VPA kullanan hastalar ve grup 3; kontrol grubu olacak şekilde belirlendi. Çalışmaya toplam 77 olgu alındı. Valproik asit kullanan 25, levetirasetam kullanan yaş ve cinsiyetleri benzer 26 hasta ile yine yaş ve cinsiyeti benzer 26 gönüllü kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları:

- Grup 1: 113.04 ay $\pm$ 49.175
- Grup 2: 117.84 ay $\pm$ 53.337
- Grup 3: 122.12 ay $\pm$ 57.916 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı Tablo 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1, tablo 4.2).

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet		Toplam	p değeri
		KIZ	ERKEK		0,148
Grup 1	Hasta Sayısı	11	15	26	
	Yüzde	42.3%	57.7%	100.0%	
Grup 2	Hasta Sayısı	14	11	25	
	Yüzde	56.0%	44.0%	100.0%	
Grup 3	Hasta Sayısı	18	8	26	
	Yüzde	69.2%	30.8%	100.0%	

Tablo 4.2: Hastaların yaşa göre dağılımı

		Hasta Sayısı	Ortalama (n)	Standart Sapma	Değişken	p değeri
Hasta Yaşları (ay)	Grup 1	26	113.04	49.175	Grup 2	.946
					Grup 3	.819
	Grup 2	25	117.84	53.337	Grup 1	.946
					Grup 3	.957
	Grup 3	26	122.12	57.916	Grup 1	.819
					Grup2	.957

Bu analizler ANOVA testi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda ise Tukey testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol gruplarında karaciğer fonksiyonları değerleri

		Hasta Sayısı	Ortalama (n)	Standart Sapma	Değişken	p değeri
ALT (U/l)	Grup 1	26	21.385	10.1551	Grup 2	.339
					Grup 3	.681
	Grup 2	25	17.840	10.0278	Grup 1	.339
					Grup 3	.828
	Grup 3	26	19.308	6.1108	Grup 1	.681
					Grup 2	.828
AST (U/l)	Grup 1	26	30.615	8.1979	Grup 2	.646
					Grup 3	.903
	Grup 2	25	28.520	8.1707	Grup 1	.646
					Grup 3	.887
	Grup 3	26	29.615	8.7273	Grup 1	.903
					Grup 2	.887
GGT (U/l)	Grup 1	26	10.808	4.9962	Grup 2	.283
					Grup 3	1.000
	Grup 2	25	15.560	16.4496	Grup 1	.283
					Grup 3	.295
	Grup 3	26	10.885	8.9144	Grup 1	1.000
					Grup 2	.295
Amonyak (μmol/l)	Grup 1	26	31.615	9.5250	Grup 2	.196
					Grup 3	.035
	Grup 2	25	26.240	11.5804	Grup 1	.196
					Grup 3	.768
	Grup 3	26	24.192	10.4346	Grup 1	.035
					Grup 2	.768

Grupların karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiği zaman, normal dağılıma uygun olduğu görülmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerinde tüm gruplarda anlamlı yükseklik saptanmamış olup, grupların değerlerinin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığı zaman sadece grup 1’de amonyak ortalaması kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,035$) (Tablo 4.3).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yine grup 1’de ortalama amonyak değeri, grup 2’den yüksek olarak bulundu ($p = 0,169$) (Tablo 4.3). ALT, AST ve GGT değerlerinde gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu analizler ANOVA testi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda ise Tukey testi kullanılmıştır.

Tablo 4.4: Çalışma gruplarında ilaç kullanım süreleri

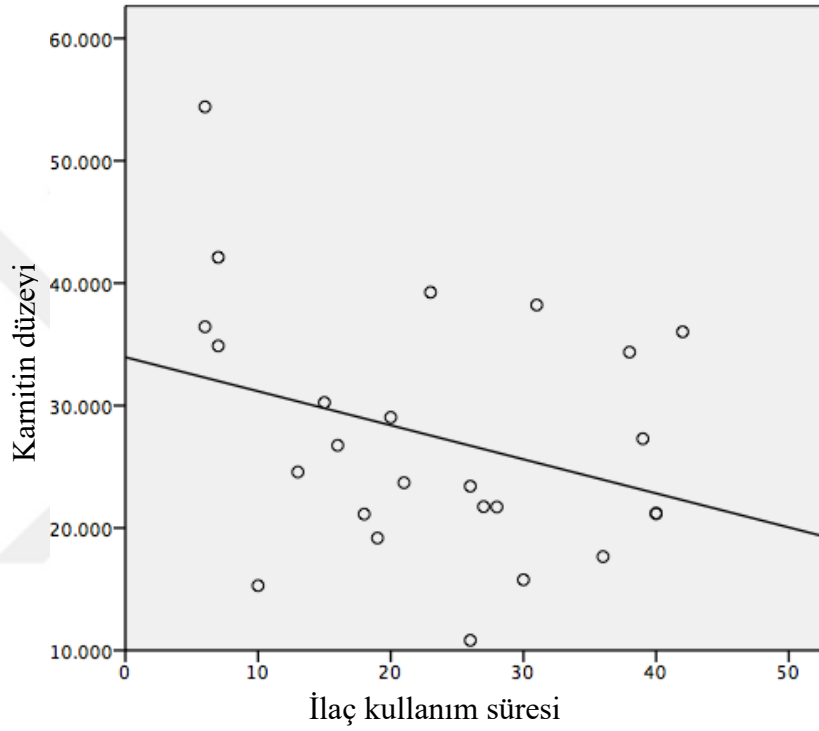
	Gruplar		
	Grup 1	Grup 2	p değeri
İlaç kullanım süresi (ay)	18 (13,5-24,5)	23 (14-33,5)	0,327

İlaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında, 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,327$) (Tablo 4.4). Bu karşılaştırma için bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol gruplarında serbest karnitin değerleri

		Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Değişken	p değeri
Serbest Karnitin ($\mu\text{mol/l}$)	Grup 1	26	32.92	8.01	Grup 2	.074
					Grup 3	.236
	Grup 2	25	27.45	10.03	Grup 1	.074
					Grup 3	.001
	Grup 3	26	36.91	8.18	Grup 1	.236
					Grup 2	.001

Antioksidan bir molekül olan serbest karnitin düzeyi değerlendirildiği zaman grup 3'te en yüksek, grup 2'de ise en düşük olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$) (Tablo 4.5). Grup 1'in karnitin düzeyi grup 2'den yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu analizler ANOVA testi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda ise Tukey testi kullanılmıştır.



Şekil 4.1: Grup 2'de ilaç kullanım süresi ile karnitin ilişkisi

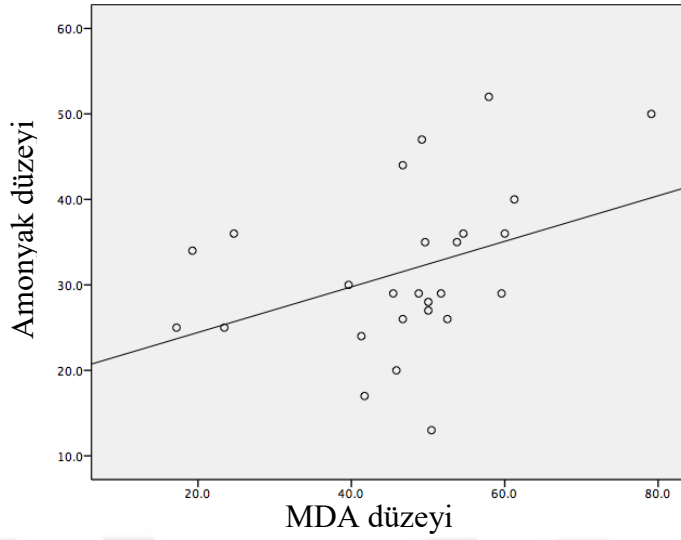
Grup 1 ve grup 2, ilaç kullanım süreleri ve karnitin ilişkisi açısından değerlendirildiği zaman, grup 2'de valproik asit kullanım süresi uzadıkça karnitin değerinin düştüğü gözlemlendi (Şekil 4.1). İlaç kullanım süresi 10 ayın altında olan hastalar grubun kalanı ile karşılaştırıldığı zaman, karnitin değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,001$). Grup 1 değerlendirildiğinde, karnitin düzeyi ve levetirasetam kullanım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,365$). Bu analiz, Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

Tablo 4.6: Çalışma ve kontrol gruplarında 8-OHdG ve MDA düzeyleri

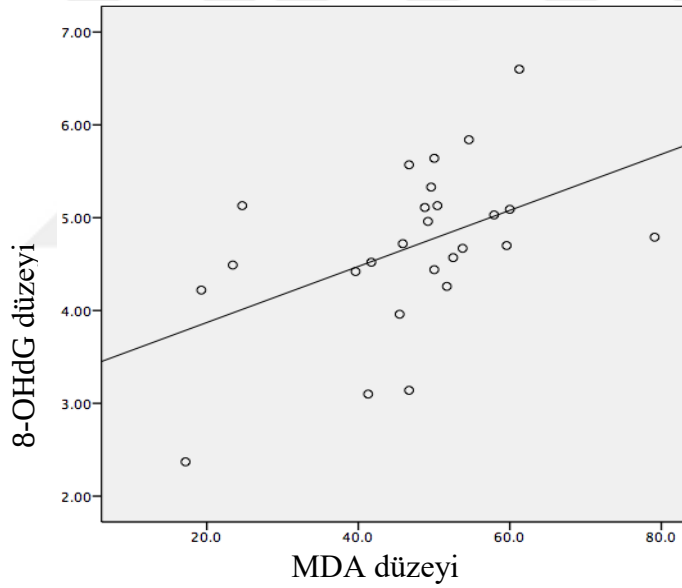
		Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Değişken	P değeri
8-OHdG (ng/ml)	Grup 1	26	4.68	.88	Grup 2	.985
					Grup 3	.018
	Grup 2	25	4.65	.83	Grup 1	.985
					Grup 3	.030
	Grup 3	26	4.11	.47	Grup 1	.018
					Grup 2	.030
MDA (µm/l)	Grup 1	26	46.95	13.73	Grup 2	.002
					Grup 3	.000
	Grup 2	25	34.01	15.13	Grup 1	.002
					Grup 3	.316
	Grup 3	26	28.63	10.16	Grup 1	.000
					Grup 2	.316

Oksidatif stres parametrelerinden DNA kırıklarını gösteren bir metabolit olan 8-OHdG değerinde grup 3 ile grup 2 arasında ve grup 3 ile grup 1 arasında anlamlı fark saptandı. 8-OHdG grup 3'te hem grup 2'den hem de grup 1'den düşük izlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,030$; $p = 0,018$). (Tablo 4.6)

Lipid peroksidasyonunu gösteren bir diğer metabolit olan MDA en düşük grup 3'te, sonra sırasıyla grup 2'de ve en yüksek grup 1'de izlendi. Grup 1'deki yükseklik, grup 3 ve 2 ile kıyaslandığı zaman bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, $p=0,002$). Grup 3, grup 2'den düşük olmakla beraber aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,316$) (Tablo 4.6). Bu analizler ANOVA testi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Tukey testi kullanılmıştır.



Şekil 4.2: Grup 1’de MDA ve amonyak değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 4.3: Grup 1’de MDA ve 8-OHdG arasındaki korelasyon

Korelasyon analizlerinde, karaciğer fonksiyon testleri ve amonyak düzeyi ile serbest karnitin düzeyi arasında hem grup 1 hem de grup 2’de herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Oksidatif stres biyobelirteçleri incelendiğinde ise, grup 1’de amonyak ile MDA arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,470$, $p=0,015$, düşük korelasyon) (Şekil 4.2). Yine grup 1’de MDA ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,510$ $p=0,008$, orta korelasyon) (Şekil 4.3). Bu analizler, Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

5. TARTIŞMA

Epilepsi bir hastalık olarak insanlığın ilk çağlarından beri tanımlanmıştır. Hastalığın beyin kökenli olduğu ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu fikri milattan önce farkedilmiştir (13). Günümüzde geliştirilen tedavi yöntemleri ve son iki dekada kullanıma giren yeni ajanlarla birlikte epilepsi daha iyi kontrol edilebilen bir hastalık haline gelmiştir.

Pediatric popülasyonda provoke olmamış nöbet geçiren hastaya ilaç başlamadan önce yarar zarar oranı iyi değerlendirilmelidir; çünkü ilaç başlandığında ancak nöbetsiz iki yıl sonrasında hastalar ilaç kesimi açısından değerlendirilir. Tedavide ‘tek ilaç’ kullanmak fikri esastır; tek ilaç daha iyi tolere edilir, daha az yan etki yapar, geleceğe yönelik potansiyel teratojenitesi daha düşüktür ve daha ucuzdur. Bununla birlikte farmakokinetiği daha basittir ve ilaç – ilaç etkileşimi riski de daha azdır. Bütün antiepileptik ilaçların hastalar üzerinde sık görülen mide bulantısı, kusma, döküntü gibi sistemik veya baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi gibi nörolojik yan etkileri olmakla birlikte, karaciğer yetmezliği, agranülositoz, anjioödem gibi ilaca bağlı yan etkiler de görülebilmektedir. Bazı yan etkilerin hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak anlaşılamamıştır (98, 99). Günümüzde hayvan deneyleri, biyokimyasal ve moleküler incelemeler ile bu soruların üzerine eğilerek cevap aranmaya çalışılmaktadır.

Valproik asit 100 yıl öncesinde keşfedilmiş olmasına rağmen ilaç olarak kullanılmaya başlanması 1963 yılında olmuştur (100). Geniş spektrumlu bir ilaç olması nedeniyle pek çok epilepsi tipinde ve sendromunda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Valproik aside bağlı hepatotoksisite ve fatalite 1977’den beri çeşitli yayınlarda belirtilmektedir (4, 101, 102). Serumda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması, VPA tedavisine bağlı gelişen toksisitenin en sık gözlenen formudur. Hiperamonyemi, hepatik ensefalopati ve nadiren Reye benzeri sendrom yine VPA’ya bağlı görülen hepatik yetmezliğin diğer bulgularıdır (103). Verma ve Haidukewych son 10 yıldaki epilepsi hastalarının dosyalarının retrospektif olarak taramış ve VPA kullanımı sonucunda hastaların AST değerlerinde anlamlı yükseklik bulunduğunu raporlamışlardır (104). Spiller ve ark. ise VPA’nın doz bağımlı olarak serumda

karaciğer enzimlerini yükselttiğini saptanmıştır (105). Felker ve ark. yaptıkları retrospektif çalışma ile VPA'ya bağlı olarak hastalarda geçici ALT – AST yükseklikleri olduğunu göstermişlerdir (106). VPA kullanımı ve karaciğer enzimleri arasındaki pozitif korelasyonların yanı sıra Huang ve ark. yaptıkları çalışma ile hepatotoksisitenin doz veya ilaç kullanım süresi ile ilişkili olmayabileceğini bildirmişlerdir (107). Hoshino ve ark. serum ALT – AST düzeyleri ile VPA dozu arasında ilişki olmadığını saptamıştır (108). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise İncecik ve ark. VPA kullanan 22 çocuk hastada tedavinin 6. ayında serum transaminazlarında herhangi bir yükseklik olmadığını göstermiştir (109). Çalışmamızda bazı literatür bulguları ile uyumlu şekilde VPA kullanan olguların transaminaz değerlerinde anlamlı bir yükseklik izlenmedi, ayrıca transaminaz düzeyleri kontrol grubuna göre de yüksek değildi. Bu bulgumuzu hastalarımızın hepsinin terapötik dozlarda VPA kullanması ile açıklayabiliriz.

Çocukluk çağında son yıllarda daha yaygın kullanılmaya başlayan levetirasetam az miktarlarda metabolize edilmekte ve %66'sı ise metabolize olmadan böbrekten atılmaktadır. Tek başına kullanımında altta yatan başka bir hastalığı olmayan kişilerde bildirilmiş hepatotoksisite olguları sınırlıdır. Broli ve ark. erişkin bir olguda LEV tedavisi sonrasında aşikâr GGT yüksekliği saptayarak bunu yayınlamıştır (110). Tan ve ark. ise LEV kullanımına bağlı olarak gelişen ve nakil gerektiren bir akut karaciğer yetmezliği olgusunu sunmuştur (111). Çalışmamızda LEV kullanan grupta da transaminaz yüksekliği izlenmemiştir; ancak bir başka karaciğer fonksiyon testi olarak değerlendirilen amonyak düzeyi, kontrol ve VPA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VPA kullanımının amonyak değerlerini yükselttiği, asemptomatik hiperamonyemiden ensefalopati ve komaya kadar geniş bir spektrumda bulgu verdiği pek çok yayınlara desteklenmektedir (112-114). LEV kullanan olgularda amonyak değerlerinin incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır. İncecik ve ark. VPA ve LEV kullanan hastaları karaciğer fonksiyonları açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi süresince amonyak düzeyini VPA grubunda yüksek saptamışlardır (109). VPA ile birlikte birçok antiepileptik ilacın amonyak düzeyi üzerine etkisinin değerlendirildiği Yamamoto ve ark. çalışmalarında VPA grubunda amonyak değerleri diğer gruplara göre oldukça yüksek saptamış ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (115). Öte yandan Guo ve ark. kraniyotomi

yaptıkları hastalarda perioperatif dönemde antiepileptik ilaç vererek amonyak düzeylerini incelemiştir. VPA, LEV ve karbamazepin verilen hastalarda en yüksek amonyak düzeyi VPA, sonrasında ise LEV’de saptanmıştır (116). Roh ve ark. bir vaka raporunda ise kontrol edilemeyen nöbetleri olan ve uzun süredir VPA kullanan bir hastaya ikinci ilaç olarak LEV başladıkları zaman hiperamonyemiye bağlı ensefalopati geliştiğini ve bulguların LEV’in kesilmesi ile gerilediğini raporlamışlardır (117). Az metabolize olması, ilaç etkileşiminin düşük olması ve böbrekten atılması nedeniyle LEV kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonları sıklıkla monitorize edilmemektedir; ancak bu bulgular ışığında bu ajanı kullanan hasta grubunda olası hepatotoksisitenin değerlendirilmesi açısından ileri çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

VPA kullanan hastalarda tedaviye bağlı olarak, antioksidan bir molekül olan karnitin düzeyinin düştüğünü gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. VanWouve’nin çalışmasında 9 ay boyunca VPA alan hastalarda karnitin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (118). Meleghe ve ark. VPA alan hastalarla kontrol grubunu kıyasladığında; kontrol grubunda karnitin düzeylerini daha yüksek ölçmüştür (119). Zelnik ve ark. ise VPA ile fenobarbital ve karbamazepin alan hastaları karşılaştırmış ve en düşük karnitin düzeyini VPA grubunda saptamıştır (120). Karnitin düşüklüğü ile amonyak yüksekliği arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Ohtani ve ark. yaptıkları çalışmada serum karnitin düzeyi ile VPA dozu arasında ilişki ve serum karnitin düzeyi ile amonyak arasında negatif korelasyon bulmuştur (9). Verotti ve ark., VPA alan hastalarda serum karnitin düzeyinin düştüğünü ve amonyak düzeyinin yükseldiğini saptamış ancak bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptayamamıştır (121). VPA’nın karaciğer toksisitesi yapmasındaki mekanizmalar tam olarak netleşmemiştir. Bu durumu karnitin düşüklüğüne bağlayan çalışmalar vardır. Bohan ve arkadaşları ciddi hepatotoksisite gelişen 92 hastadan 42 tanesine IV karnitin, diğer hastalara ise klasik tedaviyi uygulamış ve mortalite arasında %48 ile %10 gibi bir fark bulmuştur (122). Ancak bütün çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmamıştır. Fung ve ark. çalışmasında VPA alan 43 hastada serumdaki serbest karnitin düzeyi ölçülmüş ve 2 hasta dışında tüm hastaların karnitin düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur (123). Buna ek olarak yine hiperamonyemik ensefalopati gelişen başka bir olguda IV karnitin tedavisi ile amonyak düzeylerinde düşüş saptanmakla birlikte hastanın komatöz durumu haftalarca devam etmiştir (124). Çalışmamızda

VPA alan hastaların tümünde serum serbest karnitin düzeyleri normal aralıkta saptandı. Ancak ortalama değerlere bakıldığında en düşük değerlerin VPA kullanan hastalarda olduğu görüldü. Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İlaç kullanım süresinin karnitin düzeyi ile ilişkisine bakıldığı zaman yine literatür bilgilerine benzer şekilde ilaç kullanım süresi uzadıkça karnitin düzeyinin düştüğü görüldü ve bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Riva ve ark. çalışmalarında, epilepsi ile takipli ve VPA alan hastalarda, tedavinin 15. ve 45. günlerinde serbest karnitin değerinin giderek düştüğünü göstermiştir (125). Çalışmamızda, LEV kullanan hastaların serbest karnitin değerleri de kontrol grubundan az miktarda düşük hesaplandı ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki hasta grubunda da, karaciğer fonksiyonları ve amonyak düzeyi ile karnitin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. VPA kullanan hastalarda düşük karnitin düzeyi uzun zamandır hepatotoksisite ile ilişkilendirilmektedir ancak bu konuda yapılan çalışmalar henüz net bir sonuç ortaya koymamıştır. Bizim çalışmamız da bu aşamada bu varsayımı desteklememektedir. Kısa süredir kullanımda olan LEV ve karnitin ilişkisi ile ilgili literatürde yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kontrol grubundan düşük karnitin düzeyi ve yüksek amonyak değerleri göz önüne alınırsa, LEV'in potansiyel hepatotoksik etkileri açısından ileri incelemeler ile uzun vadede değerlendirilmesi uygun olabilir.

Oksidatif stres fizyolojik yaşlanma ve hastalıkların ana mekanizmasını oluşturmaktadır; epilepsinin de içinde olduğu birçok nörolojik hastalık ve diğer akut ve kronik hastalıkların patogenezinde rol alır. Bu durum reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıkmaktadır ve oksijen türevlerindeki artış protein, lipid ve DNA gibi pek çok yapı taşına zarar verme eğilimindedir. Beyin özellikle nöronların myelin kılıflarındaki yüksek lipid oranı ve yüksek metabolizmasına bağlı olarak fazla oksijen tüketimi sebebiyle oksidatif hasara daha açık bir dokudur.

Epilepsi tek başına oksidatif hasarı artırmaktadır. Çeşitli hayvan modelleri üzerinde nöbetlerin belirli beyin bölgelerinde oksidatif hasarı artırdığı gösterilmiştir. Örnek olarak farelerde elektroşok ile uyarılmış nöbetlere bağlı tüm beyinde, sıçanlarda pentylenetetrazol ile uyarılmış nöbetler sonrasında tüm kortekste, farelerde ise

hipokampüste ve pilokarpinle uyarılmış nöbetlerde sıçan hipokampusünde lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir (126-129). Nöbetlerin kainik asit ile uyarıldığı bir başka fare deneyinde yine hipokampüste lipid peroksidasyonunu gösteren bir molekül olan prostaglandin – F2 α düzeyinin arttığı gösterilmiştir (130). Tüm bu deneysel çalışmalar nöbetlerin oksidatif stresi arttırdığını göstermektedir. İnsanlarda yaşayan beyin dokusundan örnek almanın zorluğu nedeniyle oksidatif stres parametreleri kanda ölçülmektedir ve mevcut az sayıdaki çalışma tedavi almayan hastalar ile tedavi alan hastaların kıyaslaması şeklinde yapılmıştır. Menon ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi almayan ve alan epilepsi hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda MDA, NO ve protein karboksilasyonunu değerlendirmiş; ve tedavi alan ve almayan hasta grubunu karşılaştırdıklarında bu parametrelerin hiçbirisinde anlamlı fark bulunmamıştır (131). Antioksidan kapasitenin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidazın kontrollerden yüksek olduğu ve antioksidan A, C ve E vitaminlerinin tedavi ile normal seviyeye yaklaştığı saptanmıştır (132). Öte yandan Türkiye’de Yüksel ve ark. yaptığı on üç aylık prospektif bir çalışmada VPA ve CBZ başlanan 27 yeni tanı epilepsi hastasının tedavi öncesi ve sonrası lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri 25 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır ve VPA grubunda tedavi sonrasında önceki değerlere ve kontrol grubu değerlerine göre lipid peroksidasyonunun arttığı görülmüştür (133). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası değerler değerlendirilememiştir. Uzun süreli ilaç kullanımının oksidan sistem üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla 6 aydan uzun tedavi alan hastalar kullandıkları ilaca göre 2 gruba ayrılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Lipid peroksidasyonunu gösteren bir metabolit olan MDA en düşük kontrol grubunda en yüksek ise LEV kullanan hastalarda bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. VPA kullanan hastaların MDA ortalaması kontrol grubundan az miktarda yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Türkiye’den yapılan ve VPA’nın lipid peroksidasyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği iki farklı çalışmada çocuk hastalarda VPA kullanımı sonrasında MDA değerlerinde anlamlı bir yükseklik olmadığı saptanmıştır (134, 135). Başka bir çalışmada ise Verotti ve ark. bir yıldır VPA kullanan ve tedavi altında iken obezite gelişen hastalarda MDA’nın yükseldiğini, vücut kitle indeksi normal aralıkta seyreden hastalarda ise herhangi bir artış gözlenmediğini

bildirmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda tüm hastalar normal persentil aralığında idi. Son yıllarda pediatrik hastalarda kullanımı yaygınlaşan LEV'in oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan çalışmalar sıklıkla yan etki ve tolerans üzerinedir, oksidan sistem üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmalar ise şu aşamada çoğunlukla hayvan deneyleri ile sınırlıdır. Marini ve ark. yaptıkları fare deneyinde kainik asit ile nöbeti uyarılan farelerde intraperitonel uygulanan LEV'in beyin dokusunda MDA'yı anlamlı olarak düşürdüğünü göstermiştir (137). Roy ve ark. ise aminofilin ile uyarılan farelerde benzer sonuç elde etmiştir (138). Son zamanlarda yayınlanan ve inme sonrasında profilaktik LEV kullanımının nöroprotektif olduğunu destekleyen iki erişkin çalışması vardır (139, 140). Yine travmaya bağlı epilepsi gelişen hastalarda, LEV kullanımının nöbet sıklığı ve süresini bu durumda en sık kullanılan ajan olan gabapentine yakın oranda azalttığını ve bu sayede koruyucu etkisi olduğunu gösteren yayın mevcuttur (141). Pearl ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, kafa travması geçiren 6 – 17 yaş arasındaki 40 çocuğa profilaktik olarak LEV başlanmış ve bu çocukların sadece 1 tanesinde epilepsi gelişmiştir (142). Çalışma gruplarının özellikleri ve yöntemler farklı olmakla birlikte, literatürde LEV alan hastalarda oksidatif stres ve etkilerini değerlendiren az sayıda çalışmalar göz önüne alındığında, çalışmamızda elde edilen bulgular önceki çalışmaların aksine LEV kullanan çocuk olgularda MDA düzeyinin kontrol ve VPA kullananlara göre yüksek olduğunu gösterdi. Epilepsi dışında ek risk faktörü olmayan ve en az 6 aydır LEV kullanan hasta grubumuzda MDA düzeyinde anlamlı yükseklik saptanması ile fare deneylerinde doku düzeyinde elde edilen sonuçların farklı oluşu LEV metabolizmasının anlaşılması için ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca LEV kullanımına benzer şekilde, VPA kullanımının da oksidatif stresi artırdığını gösteren klinik çalışmaların yanı sıra, iskemiye maruz bırakılmış fare beyinlerinde de VPA verilmesi sonrası oksidatif hasarın azaldığı ve kognitif fonksiyonların arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (143). Öte yandan LEV'in oksidatif stres üzerine etkisi üzerine yapılmış az sayıda klinik çalışma erişkin grupta ve belli hastalık gruplarındadır. Çalışmamız ise çocukluk çağında LEV kullanan hastalarda oksidatif stresi değerlendiren ilk klinik çalışma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca, çalışmamızda LEV grubunda amonyak değerlerinin de diğer gruplara oranla anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda amonyak ve MDA

arasında pozitif korelasyon da saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilmiş hasta sayısının az olması ise çalışmamızın kısıtlayıcı yönüdür. Bu bulgular birleştirildiği zaman, LEV kullanan çocuk hastalarda amonyak düzeylerinin daha yakın takibi ve bu konuda daha fazla çocuk hastanın dahil edildiği ek çalışmaların yapılması önerilebilir.

Son zamanlarda 8-OHdG oksidatif DNA hasarını gösteren duyarlı bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalar hipoksik iskemik ensefalopati, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, status epileptikus ve başka organik ve beyni etkileyen durumlarda idrarda 8-OHdG düzeyinin arttığını göstermiştir (144, 145). Schulpis ve ark. VPA kullanan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada VPA'nın karaciğer fonksiyonlarını etkilediğini ve 8-OHdG düzeyini artırdığını; bu artışın özellikle terapötik dozun üzerinde ilaç kullanan hastalarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (12). Yine fare deneylerinde de kainik asitle uyarılmış nöbet geçiren farelerin beyinlerinin belirli bölgelerinde 8-OHdG düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir (146). Çalışmamızda hem VPA hem LEV alan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek 8-OHdG düzeyleri saptanmıştır. Ancak VPA ve LEV kullanan olgular arasında 8-OHdG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. VPA kullanan olgularımızda karaciğer toksisitesi izlenmemekle birlikte, önceden yapılan çalışma ile benzer şekilde, 8-OHdG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazı *in vitro* hayvan deneylerinde karaciğer dokusuna VPA uygulanmasıyla oksidatif stres parametrelerinin arttığı ve toksik etkinin buna bağlı olduğu düşünülmüş de olsa (147), bu hipotezin net değerlendirilebilmesi açısından hasta gruplarında ileri çalışmalar yapılması daha anlamlı olacaktır. Çalışmamızda LEV kullanan hastalarda da VPA grubunda olduğu gibi 8-OHdG düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yakın zamanda Türkiye'de yapılmış bir araştırmada, farelere yüksek dozlarda LEV verilmiş ve üreme sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla taze sperm örneklerinde 8-OHdG düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda LEV dozu arttıkça 8-OHdG'nin de arttığı bulunmuştur (148). Farklı bir örnekte ve farklı bir metodla testlerin çalışılmış olmasına rağmen, bu bulgular LEV'in oksidatif hasarı arttırdığı yönünde, bizim sonuçlarımızı destekleyici niteliktedir. Çalışmamızda ayrıca, LEV kullanan hastalarda 8-OHdG ile MDA arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon LEV'in oksidan etkilerinin gösterildiği çalışmalar içinde epilepsi tanılı çocuklarda bir ilktir. Öte

yandan, LEV kullanan hastalarda saptanmış olan 8-OHdG yüksekliği ilaç etkisini yansıtabileceği gibi epilepsinin kendisinden de kaynaklanmış olabilir. Diğer oksidan parametreleri değerlendiren bazı çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması nedeniyle, 8-OHdG'nin değerlendirilmesinde daha fazla sayıda denekle ilaç kullanımı öncesi – sonrası çalışmalarının yapılması ile daha açıklayıcı bilgiler elde edilebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda primer jeneralize epilepsi tanısı alan ve ilaç başlanan, terapötik dozlarda en az 6 ay VPA ve LEV kullanan ve aktif olarak nöbet geçirmeyen hastalarda karaciğer fonksiyonları, karnitin, MDA ve 8-OHdG değerleri incelenmiştir. Bu çalışma çocukluk çağı epilepsilerinde her iki ilacın oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda, çocukluk çağında epilepsi yönetimi için en sık kullanılan ilaçlarından birisi olan VPA'da terapötik dozlarda semptomatik veya asemptomatik bir karaciğer toksisitesi izlenmemiştir. Ancak antioksidan bir madde olan karnitinin serum düzeyinin düştüğü ve oksidatif DNA hasarı için oldukça duyarlı bir belirteç olan 8-OHdG düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Ancak karnitin düşüklüğü ile oksidatif stres belirteçleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar VPA kullanan çocuklarda oksidatif stresin karnitinden bağımsız olarak arttığını düşündürmektedir. VPA alan hastalarda amonyak değerinde literatürdeki çoğu çalışmaya göre aşikâr yükseklik saptanmamasının sebebi hastaların ilaç dozlarının terapötik aralık dışında olmamasına bağlı olabilir. MDA düzeyindeki hafif yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ve kontrol grubuna yakın değerdedir. Bu sonuç VPA'nın patolojik boyutta lipid peroksidasyonuna neden olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürde, LEV alan hastalarda oksidan ve antioksidan sistem değerlendirmesi yapan çalışmalar az sayıdadır. Böbrekten metabolize olması nedeniyle de karaciğer toksisitesi ile ilgili yayınlar çoğunlukla vaka raporları ile sınırlıdır. Çalışmamızda LEV kullanan hastalarda kontrol grubuna göre amonyak, MDA ve 8-OHdG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve hem amonyak ile MDA arasında hem de 8-OHdG ile MDA arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Ancak, valproik asit alan grupla karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyi her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksektir; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Erişkinlerde daha uzun süredir kullanılmakta olan LEV'le ilgili oksidatif stresi artırdığına dair bir bulgu olmaması, hem çocuk ve

erişkinlerin metabolizmasının farklı olması, hem de LEV kullanan hastalarda daha önceden oksidatif stresi değerlendirmede oldukça duyarlı bir belirteç olan 8OH-dG ile bir çalışma yapılmaması ile açıklanabilir. Aynı zamanda çalışmamızda LEV kullanan olgularda lipid peroksidasyonunu gösteren bir belirteç olan MDA'nın da yüksek bulunması oksidatif hasarın varlığını desteklemektedir. Yine bu yüksekliklerin epilepsinin kendisine mi yoksa ilaç kullanımına bağlı olup olmadığı anlaşılamamıştır, bu nedenle hastaların ilaç kullanımı öncesi ve ilaç kullanımı sonrası dönemi kapsayacak şekilde benzer çalışmaların yapılması konu hakkındaki mevcut bilgileri genişletilebilir. Öte yandan çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı azdır. Bu nedenle ileriki dönemlerde daha fazla hasta ile ilaç kullanımı öncesindeki dönemi de kapsayan, primer jeneralize epilepsi tanısı alarak takip edilmeye başlanan ve özellikle LEV kullanan hastalarda yapılacak çalışmalar oksidatif hasarın patofizyolojinin daha iyi açıklanmasına olanak sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Ekim 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde epilepsi tanısıyla takipli 2 yaşından büyük ve en az altı aydır valproik asit kullanan 25 ve levetirasetam kullanan 26 hasta dahil edildi.

Kontrol grubuna ise; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine rutin kontrol amacı ile başvuran ve altta yatan kronik bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan demografik özellikleri benzer 26 sağlıklı gönüllü katılımcı alındı.

1. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılım gösterdi.
2. VPA, LEV kullanan hastalar ve kontrol grubunda, karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, GGT ve amonyak) anlamlı yükseklik saptanmadı.
3. LEV kullanan hastalarda, ortalama amonyak değeri, VPA kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Serbest karnitin değeri, VPA kullanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu.
5. VPA kullanan hastalarda, ilaç kullanım süresi uzadıkça karnitin düzeyinin de düştüğü görüldü.
6. Bir oksidatif hasar belirteci olan ve lipid peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyi, LEV kullanan hastalarda VPA ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
7. Bir oksidatif hasar belirteci olan ve DNA kırıklarını gösteren, oldukça hassas bir belirteç olan 8-OHdG hem VPA kullanan hastalarda hem de LEV kullanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
8. 8-OHdG, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LEV kullanan hastalarda VPA kullanan hastalara göre daha yüksek bulundu.

9. LEV kullanan hastalarda, amonyak düzeyi ve MDA arasında düşük; MDA ile 8-OHdG arasında ise orta derecede pozitif korelasyon saptandı.



ÖZET

Amaç: Antiepileptik ilaçların antioksidan sistem ve oksidatif hasar ile ilişkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada epilepsi ile takipli, valproik asit ve levetirasetam kullanan çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin serbest karnitin ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi; eski ve yeni olan iki etkili ajanın bu sistemler üzerindeki etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji'sinde epilepsi tanısı ile takipli ve en az 6 ay valproik asit veya levetirasetam kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonları, antioksidan bir madde olan karnitin düzeyi ve oksidatif hasar belirteçleri ve bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla çalışmaya terapötik dozlarda valproik asit kullanan 25 (grup 1), levetirasetam kullanan 26 hasta (grup 2) ile birlikte yine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerine başvuran 26 sağlıklı ve gönüllü kontrol hastası (grup 3) dahil edilmiştir. Olguların ALT, AST, GGT, amonyak, serbest karnitin düzeyi ve lipid peroksidasyonunu gösteren malondialdehit (MDA) ile DNA kırıklarını gösteren 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri ölçülmüştür. İlaç kullanan hasta gruplarının değerleri ile sağlıklı kontroller kıyaslanmıştır. Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Karaciğer fonksiyon testleri 3 grupta da normal aralıkta bulunmuştur; ancak amonyak değerleri ortalamaları 3 grup arasında karşılaştırıldığı zaman ortalamanın grup 2'de anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Oksidatif stres belirteçlerinden MDA sadece grup 2'de anlamlı yüksek, 8-OHdG ise hem grup 1, hem de grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 2'de MDA ile amonyak arasında ve MDA ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serbest karnitin düzeyi grup 1'de anlamlı olarak düşük bulunurken, bu düşüklüğün ilaç kullanım süresi ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Karnitin düşüklüğü ile oksidatif stres belirteçleri veya karaciğer fonksiyonları arasında ise ilişkili saptanmamıştır.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak, çocukluk çağında primer jeneralize epilepsi tanısı ile izlenen ve valproik asit kullanan hastalarda, serum serbest karnitin düzeyi düşerken, 8-OHdG düzeyleri de anlamlı olarak artmaktadır; ancak aralarında bir

korelasyon saptanmamıştır. Terapötik doz aralığında VPA kullanan hastalarda hepatotoksisite izlenmemiştir. Levetirasetam tedavisi alan hastalarda oksidatif stres parametreleri anlamlı olarak yükselmektedir ve MDA ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Çalışmamız, çocukluk çağında yaygın kullanılan bu iki antiepileptiğin oksidan sistem üzerine etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Çocukluk çağı epilepsilerinde levetirasetamın oksidatif hasarı artırdığına yönelik saptadığımız bulgu ilk defa gözlenmiş olup, mekanizmasının anlaşılması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, valproik asit, levetirasetam, oksidatif stres, malondialdehit, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, karnitin

SUMMARY

Objective: The relationship between anti-epileptic drugs, antioxidant system and oxidative damage has not been clearly understood so far. In our study, we aimed to evaluate epileptic children treated with valproic acid or levetiracetam with oxidative stress parameters, an antioxidant molecule, carnitine and liver function tests and their relations with each other as well as determining their effects on these systems.

Materials and Methods: Patients who are being followed up with the diagnosis of epilepsy at Ankara University, Faculty of Medicine, Pediatric Neurology department are included in our study. Liver function tests, antioxidant agent carnitine and oxidative damage markers and their relations with each other were determined in patients who are on valproic acid or levetiracetam treatment at least for 6 months. 25 patients on therapeutic doses of valproic acid (group 1), 26 patients on therapeutic doses of levetiracetam (group 2) and 26 healthy volunteers as controls (group 3) were selected. ALT, AST, GGT, ammonia, carnitine, lipid peroxidation biomarker malondialdehyde (MDA) and a marker for DNA damage, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) levels are measured. Results of patients are compared to healthy controls. The data are evaluated with IBM SPSS Statistics 22.0 statistics program.

Results: Liver function tests (ALT, AST, GGT and ammonia) were in normal range among all groups; however mean ammonia level was highest and statistically significant in patients in group 2. Oxidative stress biomarker MDA levels were elevated in patients in group 2 whereas 8-OHdG levels were found elevated in both group 1 and group 2. Positive correlation between MDA-ammonia and MDA-8OHdG was also detected in group 2. Carnitine levels were significantly low in group 1, however these low levels were not found to be correlated with MDA, 8-OHdG or liver function tests.

Discussion: In conclusion, serum free carnitine levels are decreased while 8-OHdG levels are significantly increased in patients treated with valproic acid followed by primary generalized epilepsy in childhood; but no correlation was found between these groups. In patients treated with levetiracetam, oxidative stress parameters were

significantly elevated and positive correlation between MDA and 8-OHdG was observed. Our study is a first in comparing these two commonly used drugs in treating childhood epilepsies. Increased oxidative damage due to levetiracetam use in childhood epilepsy is determined for the first time and further studies are needed to understand its mechanism.

Key words: Epilepsy, valproic acid, levetiracetam, oxidative stress, malondialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, carnitine



KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Yeni S, Bora İ, Yeni S, Gürses C. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. *Epilepsi: Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul*; 2008. p. 65-73.
3. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):210-8.
4. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37(3):379-85.
5. Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2015;29(5):371-82.
6. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives*. 1998;106(Suppl 5):1229.
7. De Martinis BS, Bianchi Mdlp. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacological research*. 2002;46(2):129-31.
8. Coulter D. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *The Lancet*. 1984;323(8378):689.
9. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr*. 1982;101(5):782-5.

10. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, Sakane Y, Woo M, Takeuchi T, et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia*. 1987;28(4):373-7.
11. Abdel-Wahab BA, Shaikh IA, Khateeb MM, Habeeb SM. Omega 3 polyunsaturated fatty acids enhance the protective effect of levetiracetam against seizures, cognitive impairment and hippocampal oxidative DNA damage in young kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;135:105-13.
12. Schulpis KH, Lazaropoulou C, Regoutas S, Karikas GA, Margeli A, Tsakiris S, et al. Valproic acid monotherapy induces DNA oxidative damage. *Toxicology*. 2006;217(2-3):228-32.
13. Aktin E. Epilepsinin Tarihçesi. *Nöropsikiatri Arşivi*. 1969;6(2):57-65.
14. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-8.
15. Saraceno B, Avanzini G, Lee P. Atlas; Epilepsy care in the world. Geneva: WHO. 2005.
16. Eadie MJ. The evolution of J. Hughlings Jackson's thought on epilepsy. 1989.
17. Haas LF. Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(1):9-.
18. Mikati M. Febrile seizures in childhood. Kliegman, Stanton, St Geme, Schor, Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition Elsevier. 2011:2017-27.
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
20. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsy in children* London: Arnold. 2004:123-30.

21. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1):19-23.
22. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*. 2002;11(6):392-6.
23. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-4.
24. De la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia*. 1996;37(2):141-7.
25. Ali N, Nabi M. The prevalence, incidence and etiology of epilepsy. *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;2(2):29-39.
26. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
27. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
28. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual review of physiology*. 2001;63(1):815-46.
29. Stafstrom CE. Recognizing Seizures and Epilepsy: Insights from Pathophysiology. 2014.
30. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handbook of clinical neurology*. 2012;113:1811-7.

31. Tian G-F, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nature medicine*. 2005;11(9):973.
32. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia*. 2007;48(9):1639-51.
33. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
34. Yiş U. Yeni idiyopatik epilepsi tanısı alan ve idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit tedavisi kullanan hastalarda eritrositlerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinin belirlenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
35. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*. 2010;9(5):459-61.
36. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62.
37. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42(s5):16-23.
38. Bianchi A, Avanzini G, Dalla Bernardina B, Canger R, Tassinari C, Vigevano F, et al. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia*. 1993;34:819-26.
39. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramírez A, Poser B, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature genetics*. 2003;33(4):527.
40. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia*. 2002;43(2):127-40.

41. Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies pathologic correlations. *Neurology*. 1993;43(4):681-.
42. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*. 1997;26(2):389-95.
43. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 1996;97(2):192-7.
44. Pinto AR, de Bittencourt PRM. Infection and postinfective causes of epilepsy. *Epilepsy in children*: Arnold, London; 2004. p. 76-80.
45. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Jr., Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*. 1980;30(7 Pt 1):683-9.
46. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blumcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):211-34.
47. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380-90.
48. Stefan H, Feuerstein T. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;113(1):165-83.
49. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002;17 Suppl 2:S2S-S8.
50. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:125-32.
51. Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008;68(14):1925-39.

52. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* 2006;28(6):358-65.
53. Syndrome TFSGiL-G. Efficacy of Felbamate in Childhood Epileptic Encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). *New England Journal of Medicine.* 1993;328(1):29-33.
54. Sidhu R, Velayudam K, Barnes G. Pediatric seizures. *Pediatr Rev.* 2013;34(8):333-41; 42.
55. Jones JE, Austin JK, Caplan R, Dunn D, Plioplys S, Salpekar JA. Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy. *Pediatr Rev.* 2008;29(2):e9-14.
56. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(11):2133-8.
57. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, Mohn A, Grosso S, Balestri P, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of gastaut. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):342-6.
58. Szabo L, Siegler Z, Zubek L, Liptai Z, Korhegyi I, Bansagi B, et al. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 2012;53(3):565-70.
59. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7432797.
60. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82.

61. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(2):C227-41.
62. Darley-USmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmaceutical research*. 1996;13(5):649-62.
63. Kehler J, Smith C. Free radical in biology: Sources, reactivities and roles in the etiology of human disease. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease* Academic Press, San Diego. 1994:25-62.
64. Kilinc K, Kilinc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri] de, Hacettepe. *Medical Journal*. 2002;33:110-8.
65. Southorn Pa, Powis G, editors. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proceedings*; 1988: Elsevier.
66. Kehrer JP. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*. 2000;149(1):43-50.
67. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother*. 2001;55(6):333-9.
68. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol*. 1996;46(1):15-32.
69. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*. 2012;1(2):63.
70. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(5 Suppl):715S-24S; discussion 24S-25S.
71. Sayan H, Çetin E, Yarim İ, Gönül B. Yüksek İrtifada Antrenman Yapan Kayakçılarda C Vitamini Eritrosit Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi Ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2000;20(1):5-10.

72. Knuutila S. Role of free radicals in genetic damage (mutation). *Med Biol.* 1984;62(2):110-4.
73. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
74. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact.* 2005;152(2-3):107-17.
75. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal.* 2003;17(10):1195-214.
76. Devasagayam T, Tilak J, Bloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi.* 2004;52(10):794-804.
77. Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutrition research.* 1995;15(5):755-66.
78. Lindenau J, Noack H, Possel H, Asayama K, Wolf G. Cellular distribution of superoxide dismutases in the rat CNS. *Glia.* 2000;29(1):25-34.
79. Chaudière J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food and Chemical Toxicology.* 1999;37(9):949-62.
80. Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J. Glutathione metabolism in brain. *European Journal of Biochemistry.* 2000;267(16):4912-6.
81. Walter JH. L-Carnitine. *Arch Dis Child.* 1996;74(6):475-8.
82. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.

83. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett.* 2001;125(1-3):67-73.
84. Abdul HM, Butterfield DA. Involvement of PI3K/PKG/ERK1/2 signaling pathways in cortical neurons to trigger protection by cotreatment of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid against HNE-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(3):371-84.
85. Antoniuk SA, Bruck I, Honnicke LR, Martins LT, Carreiro JE, Cat R. [Acute hepatic failure associated with valproic acid in children. Report of 3 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54(4):652-4.
86. Shakoorkhan K, Khan K. Valproic acid induced hepatotoxicity and protective role of carnitine. *Pakistan J Pathol.* 1997;8:133-4.
87. Konig SA, Siemes H, Blaker F, Boenigk E, Gross-Selbeck G, Hanefeld F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia.* 1994;35(5):1005-15.
88. DeVivo DC. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology.* 2002;58(3):507-8.
89. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 1998;1366(1):211-23.
90. Sagar H, Oxbury J. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Annals of neurology.* 1987;22(3):334-40.
91. Melov S, Coskun P, Patel M, Tuinstra R, Cottrell B, Jun AS, et al. Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999;96(3):846-51.
92. Liang L, Ho Y, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience.* 2000;101(3):563-70.

93. Arhan E, Serdaroglu A, Ozturk B, Ozturk HS, Ozcelik A, Kurt N, et al. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on nitric oxide, lipid peroxidation and xanthine oxidase system in children with idiopathic epilepsy. *Seizure*. 2011;20(2):138-42.
94. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*. 2011;59(2):122-37.
95. Shigenaga MK, Park J-W, Cundy KC, Gimeno CJ, Ames BN. [54] In Vivo Oxidative DNA damage: Measurement of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Methods in enzymology*. 1990;186:521-30.
96. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of the Base Modification 8-Hydroxyl-2'-Deoxyguanosine and DNA Fragmentation Following Seizures Induced by Systemic Kainic Acid in the Rat. *Journal of neurochemistry*. 2000;74(1):302-9.
97. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev*. 2008;34(4):454-63.
98. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60(2):166-75.
99. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
100. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *The Lancet Neurology*. 2016;15(2):210-8.

101. Scheffner D, Konig S, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann WJ, Unkelbach S. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia*. 1988;29(5):530-42.
102. Anderson M, Choonara I. A systematic review of safety monitoring and drug toxicity in published randomised controlled trials of antiepileptic drugs in children over a 10-year period. *Arch Dis Child*. 2010;95(9):731-8.
103. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1323-38.
104. Verma NP, Haidukewych D. Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol*. 1994;51(4):381-4.
105. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(7):755-60.
106. Felker BL, Sloan KL, Dominitz JA, Barnes RF. The safety of valproic acid use for patients with hepatitis C infection. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):174-8.
107. Huang YL, Hong HS, Wang ZW, Kuo TT. Fatal sodium valproate-induced hypersensitivity syndrome with lichenoid dermatitis and fulminant hepatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):316-9.
108. Hoshino M, Heise CO, Puglia P, Almeida AB, Cukiert A. Hepatic enzymes' level during chronic use of anticonvulsant drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(4):719-23.
109. İncecik F, Hergüner MÖ, Altunbaşak Ş. Levetirasetam ve Valproik asid: Çocuklarda Karaciğer Fonksiyonları ve Amonyak Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*. 2014;39(1).

110. Broli M, Provini F, Naldi I, Bisulli F, Sama C, Baruzzi A, et al. Unexpected gamma glutamyltransferase rise increase during levetiracetam monotherapy. *Epileptic Disord.* 2010;12(1):81-2.
111. Tan TC, de Boer BW, Mitchell A, Delriviere L, Adams LA, Jeffrey GP, et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure. *Neurology.* 2008;71(9):685-6.
112. Tesen H, Katsuki A, Hori H, Atake K, Yoshimura R, Nakamura J. Plasma ammonia levels in patients treated with valproic acid. *Neuropsychiatry.* 2017;7(1).
113. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(11):e66.
114. Laub MC. [Hyperammonemia in valproate therapy in children and adolescents]. *Nervenarzt.* 1986;57(5):314-8.
115. Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2012;101(3):202-9.
116. Guo X, Gao L, Lin W, Wu Y, Wang Q, Xing B, et al. Hyperammonemia induced by prophylactic administration of antiepileptic drugs during the perioperative period of craniotomy. *Clin Chim Acta.* 2016;462:33-9.
117. Roh SY, Jang HS, Jeong EH, Kim BS, Sunwoo MK. Valproic Acid-induced Hyperammonemic Encephalopathy Promoted by Levetiracetam. *J Epilepsy Res.* 2014;4(2):82-4.
118. Van Wouwe J. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition.* 1994;65(3):211-4.

119. Melegh B, Kerner J, Kispal G, Acsadi G, Dani M. Effect of chronic valproic acid treatment on plasma and urine carnitine levels in children: decreased urinary excretion. *Acta Paediatr Hung.* 1987;28(2):137-42.
120. Zelnik N, Fridkis I, Gruener N. Reduced carnitine and antiepileptic drugs: cause relationship or co-existence? *Acta Paediatr.* 1995;84(1):93-5.
121. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17(4):367-73.
122. Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology.* 2001;56(10):1405-9.
123. Fung EL, Tang NL, Ho CS, Lam CW, Fok TF. Carnitine level in Chinese epileptic patients taking sodium valproate. *Pediatr Neurol.* 2003;28(1):24-7.
124. Hantson P, Grandin C, Duprez T, Nassogne MC, Guerit JM. Comparison of clinical, magnetic resonance and evoked potentials data in a case of valproic-acid-related hyperammonemic coma. *Eur Radiol.* 2005;15(1):59-64.
125. Riva R, Albani F, Gobbi G, Santucci M, Baruzzi A. Carnitine disposition before and during valproate therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(1):184-7.
126. Qi ST, Huang LJ, Wang KW, Kong WD, Fang LX, Peng L, et al. Association of epileptiform activity with neuronal death in the CA3 subfield of the hippocampus following focally evoked limbic seizures. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2001;21(11):831-3.
127. Dal-Pizzol F, Klamt F, Vianna MM, Schroder N, Quevedo J, Benfato MS, et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neurosci Lett.* 2000;291(3):179-82.
128. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation

- in the rat brain during penthylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):487-92.
129. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on thiol redox state in the mouse cerebral cortex. *Epilepsy Res*. 2004;62(1):65-74.
130. Patel M, Liang LP, Roberts LJ, 2nd. Enhanced hippocampal F2-isoprostane formation following kainate-induced seizures. *J Neurochem*. 2001;79(5):1065-9.
131. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21(10):780-4.
132. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta*. 2001;303(1-2):19-24.
133. Yuksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000;11(1):73-81.
134. Peker E, Oktar S, Ari M, Kozan R, Dogan M, Cagan E, et al. Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Res*. 2009;1297:194-7.
135. Cengiz M, Yuksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacol Res*. 2000;41(4):423-5.
136. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res*. 2008;78(2-3):171-7.

137. Marini H, Costa C, Passaniti M, Esposito M, Campo GM, Ientile R, et al. Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life Sci.* 2004;74(10):1253-64.
138. Roy UK, Datta S, Pal M, Harlalka S, Kumar A. Role of Ketamine, Levetiracetam and L-Carnitine in Aminophylline Induced Seizure in Wister Rat Model. 2015.
139. Belcastro V, Costa C, Galletti F, Autuori A, Pierguidi L, Pisani F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res.* 2008;82(2-3):223-6.
140. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav.* 2008;13(3):542-4.
141. Lu XM, Cao Y, Mountney A, Liao Z, Shear DA, Tortella FC. Combination therapy of levetiracetam and gabapentin against nonconvulsive seizures induced by penetrating traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(1 Suppl 1):S25-S34.
142. Pearl PL, McCarter R, McGavin CL, Yu Y, Sandoval F, Trzcinski S, et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(9):e135-7.
143. Suda S, Katsura K, Kanamaru T, Saito M, Katayama Y. Valproic acid attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat brain through inhibition of oxidative stress and inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2013;707(1-3):26-31.
144. Fukuda M, Yamauchi H, Yamamoto H, Aminaka M, Murakami H, Kamiyama N, et al. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. *Brain Dev.* 2008;30(2):131-6.
145. Tsukahara H, Haruta T, Ono N, Kobata R, Fukumoto Y, Hiraoka M, et al. Oxidative stress in childhood meningitis: measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentration in cerebrospinal fluid. *Redox Rep.* 2000;5(5):295-8.

146. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of the base modification 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine and DNA fragmentation following seizures induced by systemic kainic acid in the rat. *J Neurochem*. 2000;74(1):302-9.
147. Natarajan SK, Thomas S, Ramamoorthy P, Basivireddy J, Pulimood AB, Ramachandran A, et al. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(6):947-57.
148. Baysal M, Ilgin S, Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Atli O. Reproductive toxicity after levetiracetam administration in male rats: Evidence for role of hormonal status and oxidative stress. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175990.

EK

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı: Çocukluk çağı epilepsilerinde levetirasetam ve valproik asit tedavisinin karaciğer fonksiyonları, plazma serbest karnitin ve lipid peroksidasyonu ile oksidatif DNA hasarı üzerine etkileri

Sorumlu araştırmacı: Doç. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu

Araştırmanın yürütüleceği yer: Ankara Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Sayın Veliler,

Epilepsi, çocukluk çağı nörolojik hastalıkları arasında en sık görülen hastalıktır ve bir aydan büyük çocuklarda 24 saatin üzerindeki bir sürede iki veya daha fazla nöbet geçirme olarak tanımlanır. Epilepsi, 16 yaşa kadar olan çocukların yaklaşık %0.5 ile %1'ini etkilemektedir. Çocuklardaki en sık nöbet sebebi febril nöbetlerdir. İlk epileptik nöbetin başlama yaşı ortalama 5 – 6 yaştır. Hastalara, geçirmiş oldukları nöbetin tipine göre uygun ajan seçilerek, tedavi başlanmaktadır.

Serbest radikaller metabolik yan ürünlerdir, kararsız yapıdadırlar ve kararlı hale geçebilmek için hücrelere saldırarak hasar oluşturlar. Antioksidan maddeler ise serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücreleri bu hasarlardan korurlar

Epileptik hastalarda antioksidan maddelerde azalma ve serbest radikallerde artış olduğu gösterilmiştir. Katılacağınız araştırmadaki amacımız, epilepsi hastalarında, vücuttaki antioksidan maddelerin düzeylerindeki değişimin incelenmesidir.

Araştırmada yapılacak işlemler:

Bu araştırma, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yapılacaktır. Araştırmaya epilepsi ile takipli toplam 51, sağlıklı kontrol olarak da toplam 26 hasta alınacaktır.

Çocuğunuzun muayenesinden sonra, hekiminiz tarafından istenen kanlar alınırken, beraberinde Guthrie kağıdına ve 2 tane kırmızı kapaklı tüpe iki mililitre ekstra olarak kan alınacaktır. Bu kanların üzerine hastanın isimleri yazılacak ve numaralandırılarak saklanacak ve sonrasında Çocuk Metabolizma laboratuvarında analiz edilecektir.

Araştırma ile ilgili risk:

Araştırma ile ilgili olarak çocuğunuzun sağlığı açısından hiçbir risk yoktur. Epilepsi nedeniyle takip edilen tüm hastalar 3-6 ay aralıklarla Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde muayene edilerek ilaç yan etkileri ve kan düzeyi açısından kan alınarak tetkik edilmektedir. Çalışmamız için alınacak kanlar da bu esnada alınacak olup, çocuğunuza ekstrasdan bir işlem uygulanmayacaktır.

Sağlıklı gönüllülerden ise kan alımı, sadece rutin kontrol amaçlı hekimleri tarafından istenmiş kanlar var ise alınacaktır.

Gizlilik

Bu araştırmaya katılmanız gönüllülüğünüze bağlıdır. Kimliğiniz gizli tutulacaktır. Araştırma ile ilgili sizden aldığımız tüm bilgiler ve sonuçlar gizlidir ve başka kişilere açıklanmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Bu araştırmaya katıldıktan sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret belirtmeksizin çekilme hakkına sahipsiniz. Bu durum çocuğunuzun izleminde herhangi bir aksama oluşturmayacaktır. Araştırma süresince uygulanacak testler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Sizin sosyal güvencenizi sağlayan kurum mali yük altına girmeyecektir. Araştırmanın bütçesi Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanacaktır.

Her türlü bilgi için yardımcı araştırmacı (Dr. Pınar HAZNEDAR 0506 6626385) ile irtibata geçebilirsiniz.

YAZILI ONAM FORMU

Ben.....

‘.....’ başlıklı araştırma bana sözlü olarak da açıklandı. Çocuğumun katılacağı klinik araştırmanın amaç ve işlemleri bana açıklandı. Bu araştırmada kullanılmak üzere, çocuğumdan Guthrie kağıdına ve tüplere 4 ml ekstra kan alınacağı tarafıma açıklandı.

Bu araştırma ile ilgili yararlar bana bildirildi.

Araştırma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım.

Bu araştırmaya katılımın gönüllü olduğunu ve bu araştırmadan istediğim zaman çekilebileceğimi ve bunu yaptığımda çocuğumun doktorundan ileride göreceği bakım ve ilginin etkilenmeyeceğini anladım.

Ben, burada özgür ve yazılı olarak bu klinik araştırmada yer almayı onaylıyorum. Araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Araştırma için çocuğumdan alınan kanın bilimsel çalışma için kullanılmasını:

☐Onaylıyorum

☐Onaylamıyorum

Çocuk adı soyadı: -----

Veli adı soyadı: -----

ADRES -----

TELEFON NUMARASI: -----

TARİH:

İMZA:

Onay almayı gerçekleştiren kişi:

İSİM -----

TARİH:

İMZA:

Tanıklık eden kurum yetkilisi: