



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
KISA SÜRELİ LEVETİRASETAM KULLANILMASI
SIRASINDA TİROİD FONKSİYON VE VOLÜMÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Damla SEL ÇOBAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2025



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
KISA SÜRELİ LEVETİRASETAM KULLANILMASI
SIRASINDA TİROİD FONKSİYON VE VOLÜMÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Damla SEL ÇOBAN

Tez DanıŐmanı

Prof. Dr. Aycan NALP

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epilepsi Tanımı.....	2
2.2. Epilepsi Tarihçesi.....	3
2.3. Epilepsi Epidemiyolojisi.....	4
2.4. Epilepsi Patofizyolojisi.....	4
2.5. Epilepsi Etiyolojisi.....	5
2.6. Epilepsi Sınıflaması.....	5
2.6.1 Nöbet Tipleri.....	6
2.6.2 Epilepsi Tipleri.....	7
2.6.3 Epilepsi Sendromları.....	8
2.7. Epilepsi Tedavisi.....	9
2.7.1 Antinöbet İlaçlar.....	9
2.7.2 Antinöbet İlaçların Yan Etkileri.....	11
2.7.3 Levetirasetam.....	12
2.8. Hipotiroidi.....	13
2.8.1 Subklinik Hipotiroidi.....	14
2.8.2 Hipotiroidi Tanısı.....	14
2.9 Tiroid Ultrasonografisi.....	15
2.10 Antiepileptikler ve Hipotiroidi İlişkisi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR.....	37
EKLER	42

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde, bana daimi olan desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Aycan Ünalp'a

Uzun süren bu tez sürecinde benimle birlikte çalışan Behçet Uz Çocuk Nöroloji Klinięi hocaları, uzmanları, yan dal asistanları, hemşireleri ve personellerine,

Tezin biteceğine inanmamı sağlayan canım Dr. Nur ÇALIŐKAN'a,

Çalışmamızda desteğini esirgemeyen radyologlarımızdan Dr. Tülay ÖZTÜRK ve Dr. Betül Belkıs TOKLU'ya,

Bu yolu beraber yürüdüğümüz eşkıdemlerime,

Her an yanımda olan ve beni her koşulda destekleyen eşim Mehmet Meriç ÇOBAN'a, minik kızım Doęa ÇOBAN'a ve aileme

En içten teşekkürlerimi ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Dr. Damla SEL ÇOBAN

KISALTMALAR

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliđi

ANİ: Antinöbet İlaç

EEG: Elektroensefalografi

MR: Manyetik Rezonans

USG: Ultrasonografi

GABA: Gama Aminobütirik Asit

BDNF: Beyin-Türevi Nörotrofik Faktör

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

ADK: Adenozin Kinaz

AMP: Adenozin Monofosfat

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CYP: Hepatik Sitokrom P450

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

fT4: Serbest Levotiroksin

fT3: Serbest Triiyodotironin

Anti-TPO: Antitiroid Peroksidaz Antikoru

Anti-Tg: Antitiroglobulin Antikoru

SDS: Standart Sapma Skoru

VPA: Valproat

OXC: Okskarbazepin

LEV: Levetirasetam

CBZ: Karbamazepin

PB: Fenobarbital

PHT: Fenitoin

RFC: Folat taşıyıcısı

LAT1: Tiroid hormonu alım taşıyıcıları olan I tipi amino asit taşıyıcısı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Antinöbet ilaçların genel özellikleri

Tablo 2: Antinöbet ilaçların yan etkileri

Tablo 3: Hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Hastaların nöbet tiplerinin dağılımı (ILAE sınıflamasına göre)

Tablo 5: Hastaların EEG bulguları

Tablo 6: Hastaların MR bulguları

Tablo 7: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında T4 Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 8: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında T3 Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 9: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında TSH Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 10: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında TPO Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 11: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Anti T Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 12: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Tiroid USG Volume CC Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Tablo 13: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Tiroid USG SDS Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ILAE Nöbet Sınıflaması

Şekil 2: Epilepsi Sendromları



ÖZET

Amaç: Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir ve antinöbet ilaç tedavisi, hastaların büyük çoğunluğunda nöbet kontrolü sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda, yeni nesil antinöbet ilaçlardan biri olan levetirasetam, epilepsi tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Antinöbet ilaçların tiroid fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkileri, klinik pratikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışma, epilepsi tanısı ile levetirasetam monoterapisi başlanan çocuk hastalarda ilaç kullanımı sırasında tiroid fonksiyonları ve tiroid volümündeki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Literatüre bakıldığında antinöbet ilaçların tiroid fonksiyon testlerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar olmakla beraber levetirasetam tiroid fonksiyon testlerine etkisinin değerlendiren çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın özelliği tiroid fonksiyon testleri yanında tiroid volüm ölçümünün yapıldığı ilk çalışma olmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif bir olgu-kontrol çalışması olarak planlanan araştırmaya 1 Ocak 2024 – 1 Haziran 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı ile levetirasetam monoterapisi başlanan 3 ay – 18 yaş aralığında, daha önce tiroid hastalığı bulunmayan 40 epileptik çocuk dahil edilmiştir. Levetirasetam tedavisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında serbest levotiroksin (fT4), serbest triiyodotironin (fT3), tiroid situmilan hormon (TSH), antitiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO), antitiroglobulin antikoru (Anti-Tg) düzeyleri ve tiroid volüm ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler, yaşa uygun standart sapma skorları (SDS) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tedavi başlangıcında fT4 ortalaması $1,40 \pm 0,59$ ng/dL, 6. ayda ise $1,38 \pm 0,46$ ng/dL olarak ölçülmüştür. fT3 düzeyi tedavi başlangıcında ortalama $3,11 \pm 0,77$ ng/dL, 6. ayda ise ortalama $3,06 \pm 0,73$ ng/dL olarak saptanmıştır. TSH değerleri ise tedavi başlangıcında $1,94 \pm 1,15$ ng/dL, 6. ayda ise $2,30 \pm 1,14$ ng/dL olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçümler, hastaların yaş gruplarına uygun referans aralıkları içerisinde yer almıştır. Tedavi başlangıcındaki değerler ile 6. ay kontrol değerleri arasında fT3 ($p=0,678$), fT4

($p=0,604$) ve TSH ($p=0,210$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İlaç başlangıcında Anti-TPO ortalama $9,70\pm 1,99$ ve 6. ayda ortalama $9,72\pm 2,03$ olarak ölçülmüştür. Anti-Tg ortalama $14,7\pm 2,38$ ve tedavi 6. ayında ortalama $14,6\pm 2,5$ saptanmıştır. Antikor seviyeleri hem tedavi başlangıcında hem de 6. ayda negatif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, tedavi başlangıcındaki ve 6. ay kontrolündeki Anti-TPO ($p=0,923$) ve Anti-Tg ($p=0,843$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların tiroid volüm ortalaması tedavi başlangıcında $2,8\pm 2,35$ ml; 6. ayında $2,65\pm 2,17$ ml olarak ölçülmüştür. Tiroid volüm SDS'si tedavi başlangıcında ortalama $0,56\pm 0,98$, tedavi 6. ayında ortalama $0,44\pm 1,01$ olarak hesaplanmıştır. Tiroid volümlerinin tedavi başlangıcı ve 6. ay arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır ($p=0,159$). Bununla birlikte, tiroid volümüne ait standart sapma skorlarının tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. ($p=0,018$).

Sonuç: Bu çalışmada, levetirasetam tedavisinin tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikörleri ve tiroid hacmi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bulgular, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Tiroid volümünde belirgin bir değişiklik saptanmamış olmakla birlikte, volümün standart sapma skorlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu durumun, tiroid hacminin iki boyutlu ultrasonografi tekniğiyle ölçülmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen bulgular, kısa süreli levetirasetam monoterapisinin tiroid fonksiyon testleri ve volümünü etkilemediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, levetirasetam, tiroid fonksiyonu, tiroid volüm ölçümü, tiroid ultrasonografisi

ABSTRACT

Objective: Epilepsy is one of the most common neurological disorders in childhood, and antiepileptic drug therapy is used to control seizures in the majority of patients. In recent years, levetiracetam, a new generation antiepileptic drug, has become widely preferred due to its efficacy and safety in epilepsy treatment. The potential effects of antiepileptic drugs on thyroid function have gained increasing attention in clinical practice. This study aims to evaluate changes in thyroid function and thyroid volume during levetiracetam monotherapy in children diagnosed with epilepsy. Although studies have been conducted on the effects of antiepileptic drugs on thyroid function tests, this is the first study to evaluate both thyroid function tests and thyroid volume measurements in children using levetiracetam.

Materials and Methods: This is a single-center, prospective case-control study conducted between January 1, 2024, and June 1, 2024, including 40 epileptic children aged 3 months to 18 years, who were diagnosed with epilepsy and started on levetiracetam monotherapy at the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Health Sciences University Dr. Behçet Uz Children's Hospital. Thyroid function tests (free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO), anti-thyroglobulin antibody (Anti-Tg)) and thyroid volume measurements were taken before treatment and at the 6th month of therapy. Measurements were assessed using age-appropriate standard deviation scores (SDS).

Results: The mean fT4 level before treatment was 1.40 ± 0.59 ng/dL and 1.38 ± 0.46 ng/dL at the 6th month. The mean fT3 level was 3.11 ± 0.77 ng/dL at the start and 3.06 ± 0.73 ng/dL at the 6th month. The mean TSH level was 1.94 ± 1.15 ng/dL before treatment and 2.30 ± 1.14 ng/dL at the 6th month. No statistically significant difference was found between the baseline and 6th-month values for fT3 ($p=0.678$), fT4 ($p=0.604$), and TSH ($p=0.210$). The mean Anti-TPO was 9.70 ± 1.99 at baseline and 9.72 ± 2.03 at the 6th month, while the mean Anti-Tg was 14.7 ± 2.38 at baseline and 14.6 ± 2.5 at the 6th month. Both antibody levels were negative at both time points. Additionally, no statistically significant difference was found in Anti-

TPO ($p=0.923$) and Anti-Tg ($p=0.843$) levels between the baseline and 6th-month measurements. The mean thyroid volume was 2.8 ± 2.35 ml at baseline and 2.65 ± 2.17 ml at the 6th month. The average thyroid volume SDS was 0.56 ± 0.98 at baseline and 0.44 ± 1.01 at the 6th month. No significant change in thyroid volume was observed between baseline and 6th month ($p=0.159$). However, a significant decrease in thyroid volume SDS was observed at the 6th month ($p=0.018$).

Conclusion: This study evaluated the effects of levetiracetam therapy on thyroid hormone levels, thyroid autoantibodies, and thyroid volume. The results showed no statistically significant change in thyroid function tests or autoantibody levels. Although no significant change in thyroid volume was observed, a notable decrease in the thyroid volume SDS was found. This change might be attributed to the two-dimensional ultrasonographic measurement technique. The findings suggest that short-term levetiracetam monotherapy does not significantly affect thyroid function tests or thyroid volume.

Keywords: Epilepsy, levetiracetam, thyroid function, thyroid volume measurement, thyroid ultrasonography.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir ve antinöbet ilaç (ANI) tedavisi, hastaların büyük çoğunluğunda nöbet kontrolü sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda, yeni nesil ANI'lerden biri olan levetirasetam, epilepsi tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak, ANI'lerin uzun süreli kullanımının hormonal sistemler üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle, tiroid fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkileri, klinik pratikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Levetirasetamın(LEV) tiroid hormon düzeyleri üzerindeki etkisi hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Geleneksel ANI'lerin (valproat, karbamazepin, fenobarbital vb.) tiroid fonksiyonları üzerinde belirgin değişikliklere yol açtığı bilinmekle birlikte, LEV'in bu konuda nasıl bir etkisi olduğu net olarak ortaya konulmamıştır. Bu bağlamda, LEV kullanan epileptik çocuklarda tiroid fonksiyonları ve tiroid volümünün değerlendirilmesi, subklinik hipotiroidi gibi olası yan etkilerin erken tanınması açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, epilepsi tanısı ile LEV monoterapisi başlanan çocuk hastalarda, ilaç kullanımı sırasında tiroid fonksiyonları ve tiroid volümündeki değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır. Aynı zamanda, elde edilen veriler doğrultusunda LEV'in tiroid üzerine olası etkileri belirlenerek, klinik uygulamalara katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi, santral sinir sistemi içerisindeki nöronların anormal, aşırı veya eş zamanlı deşarjları ile karakterize edilen bir nörolojik bozukluktur. Bu deşarjlar, aralıklı bir şekilde meydana gelir ve genellikle kendiliğinden sonlanır. Epileptik atakların süresi birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar değişebilir; ancak genellikle bu ataklar dışında beyin fonksiyonları normaldir. Uzun süreli epileptik ataklar nadir olup, genellikle tıbbi müdahale gerektirir (1).

Tek bir epileptik nöbet geçirmiş veya tetiklenmiş nöbetler yaşamış bir kişi, her zaman epilepsi hastası olarak değerlendirilmez. Bir günde birden fazla epileptik nöbet meydana gelebilir; bu durum bile genellikle tek bir nöbet olarak kabul edilir ve beş dakikadan uzun süren veya aralarda bilinç açılmadan tekrarlayan epileptik nöbetler "status epileptikus" olarak adlandırılır. Epilepsi tanısı koymak için, genellikle 24 saat aralıklı iki provake edilmemiş (tetikleyici bir faktör olmaksızın meydana gelen) nöbetin varlığı gerekmektedir (2).

Epilepsi tanımını daha da netleştirmek ve genişletmek amacıyla, International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından belirlenen klinik tanımlamalar şunlardır:

- 24 saat aralıklı iki provake edilmemiş nöbetin varlığı.
- Bir provake edilmemiş nöbet ve sonrasındaki 10 yıl içinde iki provake edilmemiş nöbetin bulunması, bu durumun genel tekrarlama riskine benzer (en az %60) başka nöbet geçirme olasılığını ifade eder.
- Epilepsi sendromunun varlığı.

Bu tanımlar, epilepsi ve nöbetler arasındaki ayrımı daha açık ve net bir şekilde belirlemeyi amaçlamaktadır (2).

Yaş bağı epilepsi sendromu tanısı konmuş bireylerde, son 10 yıl boyunca nöbetsizlik gözlemlenmiş ve son 5 yıl boyunca herhangi bir ANİ kullanılmadan izlenmişse, epilepsi bu bireylerde tedavi edilmiş olarak kabul edilebilir. Bu durum, epilepsinin klinik seyirinde bir iyileşme ve nöbetlerin kontrol altına alınmış olduğunu gösterir (3).

2.2. Epilepsi Tarihçesi

Epilepsinin kökenleri, insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. İlk tarihi bilgi, M.Ö. 2080 yılında Hamurabi Kanunları'nda yer almaktadır; bu kanunlarda ateş ve nöbetler arasında bir ilişki kurulmuştur. Daha sonra, M.Ö. 500 civarında Alkmelon ve Kroton epilepsi ile beynin ilişkisini belirtmişlerdir.

Epilepsinin ilk bilimsel tanımını yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yapmıştır. Hipokrat, "Kutsal Hastalık" adlı eserinde epilepsinin beyinden kaynaklandığını ifade etmiştir (4). Modern epilepsi tanımının temelleri ise 19. yüzyılda, özellikle 1874'te Hughlings Jackson tarafından atılmıştır. Jackson, epilepsiyi beynin gri cevherinde meydana gelen anormal deşarjlar olarak tanımlamıştır. Ardından, Gowers epilepsiyi ilk kez sistematik bir şekilde sınıflandırmıştır (5).

1875'te, Caton tavşan ve maymunların kafatasına elektrotlar yerleştirerek elektrofizyolojik çalışmalar yapmıştır (6). Alman psikiyatristi Hans Berger, insanlarda elektroensefalografi (EEG) uygulamasını ilk kez gerçekleştirmiştir (7). Daha sonra, Adrian ve Matthews EEG üzerinde çalışmalar yapmış, Gibbs ise spesifik EEG bulgularını tanımlamıştır. Bu bulgular, epilepsinin tanı ve tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (8).

İlk sistematik tedavi girişimi, Sir Charles Locock tarafından 1857 yılında potasyum bromür kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1912 yılına kadar, bromidler epilepsi tedavisinde kullanılan tek ANİ olarak kalmıştır. Daha sonra, 1912'de fenobarbitalin sentezi ile epilepsi tedavisinde önemli bir dönüm noktası yaşanmış ve etkin tedaviye geçilmiştir. 1938'de, Merritt ve Putnam tarafından difenilhidantoin kullanılmaya başlanmıştır. 1944 yılında ise trimethadione sentezi, petit mal epilepsinin tedavisinde önemli bir gelişme olarak kabul edilmiştir. Günümüzde, antinöbet tedaviler sayesinde nöbetler yüksek oranda kontrol altına alınabilmektedir (9).

2.3. Epilepsi Epidemiyolojisi

Çocuklarda santral sinir sisteminin immatürasyonu nedeniyle nöbetlerin temel mekanizması ve yayılımı yetişkinlerden farklıdır. Bu farklılık, klinik bulguların, etiyojinin, EEG sonuçlarının ve ilaç tedavisinin yanıtlarının değişmesine neden olur. Çocuklarda nöbete yatkınlık eğilimi gözlemlenir ve bu insidans yaklaşık olarak 0,5 ila 8/10,000 arasında değişmektedir. Çocukların %3-5'i yaşamlarının ilk beş yılı içinde en az bir ateşli nöbet geçirebilir ve bu çocukların %30'u ek ateşli nöbetler yaşama riski taşır. Epilepsi, ateşli nöbet geçiren çocuklarda genel nüfusa kıyasla daha sık görülür. Ateşli nöbet geçiren çocukların %3-6'sında, sonrasında ateşsiz nöbetler veya epilepsi gelişme riski artmaktadır (7).

2.4. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin hücresel düzeydeki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, epileptik nöbetlerin temelinde farklı mekanizmalar yatmakla birlikte, her biri nöronal hiperaktivasyon ve hipersenkronizasyon ile ilişkilidir. Beyinde "epileptojenik odak" olarak adlandırılan nöronal gruplar, tam olarak anlaşılabilen mekanizmalar aracılığıyla aşırı uyarılabilir hale gelmekte ve bu durum sonucunda anormal ateşlenme eğilimi göstermektedirler. Bu nöronlar, çevrelerindeki normal nöronları da etkileyerek onların da anormal şekilde uyarılmasına yol açmakta ve böylece epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

Epilepsinin patofizyolojisinde glutaminerjik uyarımın inhibe edilememesi önemli bir mekanizmadır. Bu inhibisyon normalde, negatif geri bildirim yoluyla, glutamatı sinaptik aralıktan temizleyen ve inhibitör nöronlara GABA (Gama aminobütirik asit) sentezini sağlayan astrositler tarafından gerçekleştirilir. Bu süreç, glutaminerjik eksitatif uyarıların kontrol altında tutulmasını sağlar. Ancak, reaktif astrositlerde bu yollar bozulmuş olup, glutaminerjik uyarıların negatif geri bildirim sağlanamaz; aksine, bu uyarılar güçlendirilerek sinirsel iletim gerçekleşir. Sonuç olarak, kontrol edilemeyen eksitator sinyaller, beynin mental ve motor işlevlerini etkileyerek nöbetlerin oluşmasına yol açar (11).

Astrositlerin hasarı, Nükleer Faktör kappa B aktivasyonunu tetikler ve nitrik oksit sentezini artırır. Nitrik oksit ayrıca astrositlerin hayatta kalmasını destekleyen BDNF (Beyin-Türevi Nörotrofik Faktör) ve GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein) ekspresyonlarını artırır. Bu durum, adenozin kinaz (ADK), adenozin monofosfat (AMP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi enzimlerin ekspresyonunu tetikleyerek glutaminerjik deşarjın daha da şiddetlenmesine neden olur (11).

Buna ek olarak, adenozinin antiepileptik etkisinden bahsetmek gerekmektedir. Adenozin, presinaptik aralıkta katyon kanallarını inhibe ederek eksitator aksiyon potansiyelinin iletimini bloke eder. Ancak, ADK adenozini yıkar ve presinaptik konsantrasyonunu azaltarak nöbet oluşumunu kolaylaştırır. Hücre stresi sonucunda oluşan ısı şok proteinleri de astrosit hasarında önemli bir rol oynasa da, bu proteinlerin epileptik nöbetlerle ilişkili mekanizmaları doğrudan uyarıp uyarmadığı henüz net değildir. Ancak, glial hasarın nadir sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir (11).

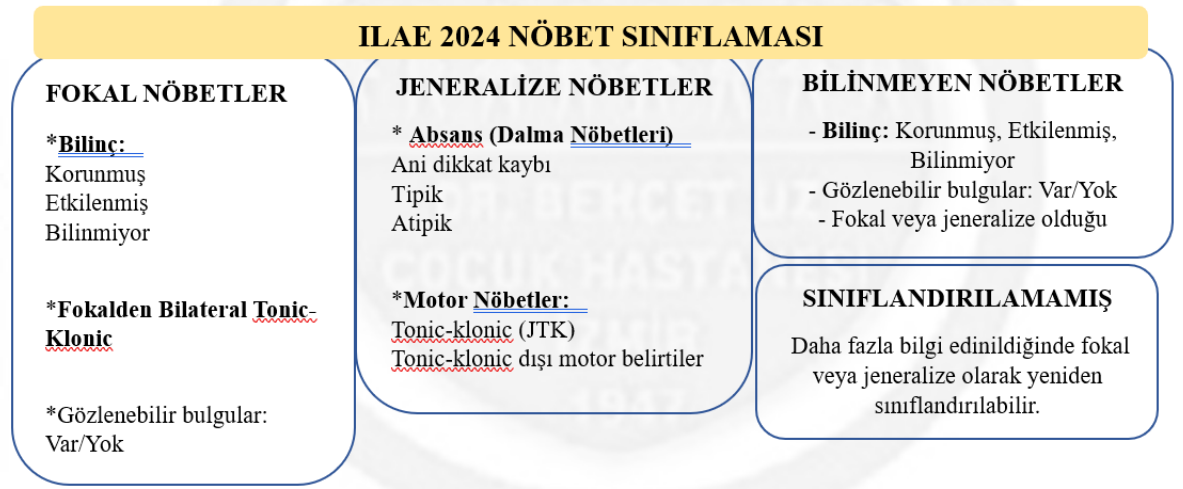
2.5. Epilepsi Etiyolojisi

Epidemiyolojik veriler, epilepsinin çocukluk çağında yetişkinlere kıyasla daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Yeni başlangıçlı nöbetlerin özellikle yaşamın ilk birkaç yılında daha yaygın olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca, status epileptikus insidansı çocuklarda yetişkinlere oranla daha yüksektir. Bu durum gelişmekte olan beynin, yetişkin beynine göre nöbet oluşumuna daha yatkın olduğunu göstermektedir. Bu yatkınlık, bir dizi faktörden kaynaklanmaktadır. Hücresel ve moleküler düzeydeki gelişimsel süreçler, olgunlaşmamış beynin nöbet duyarlılığını artırmaktadır. Bu duruma katkıda bulunan faktörler arasında gen mutasyonları, anormal kortikal gelişim, doğum sırasında yaşanan hipoksi, enfeksiyonlar, beyin kanamaları, erken yaşta görülen nöbet öyküsü ve epileptogenez süreçleri yer almaktadır (12).

2.6. Epilepsi Sınıflaması

Epilepsinin sınıflaması, nöbet geçiren hastaların değerlendirilmesi ve klinik seyrinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu sınıflama, hastanın nöbet

tipini belirlemeye, gelecekteki olası nöbet tiplerini tahmin etmeye, nöbetleri tetikleyen potansiyel etmenleri saptamaya ve prognozu anlamaya yardımcı olurken, antinöbet tedavi planlamasında da kritik rol oynar. ILAE tarafından geliştirilen yeni epilepsi sınıflandırması, farklı klinik ortamlarda kullanılmak üzere tasarlanmış, çok düzeyli bir yaklaşımdır. Bu sınıflama, dünya genelindeki farklı popülasyonlara yönelik klinik, prognoz ve tedavi yaklaşımlarını içerir. ILAE tarafından en son 2024'te güncellenen nöbet sınıflandırması, Şekil-1'de gösterilmektedir. (13).



Şekil-1

2.6.1 Nöbet Tipleri

Epilepsi sınıflandırmasında ilk adım, nöbet tipinin doğru bir şekilde belirlenmesidir. Nöbetler, dört ana grupta incelenir: fokal, jeneralize, bilinmeyen ve sınıflandırılmamış nöbetler (14). Özellikle EEG ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemlerine erişimin sınırlı olduğu bölgelerde, nöbet tipinin belirlenmesi klinik değerlendirme açısından önemli bir yol gösterici olabilir. Bu yaklaşım hem tanı hem de tedavi sürecinde kritik bir rol oynamaktadır (13).

2.6.2 Epilepsi Tipleri

Epilepsi sınıflamasında ikinci basamak, epilepsi tiplerinin belirlenmesidir. Bu aşamada, "Jeneralize Epilepsi" ve "Fokal Epilepsi" tiplerinin yanı sıra, yeni bir kategori olan "Kombine Jeneralize ve Fokal Epilepsi" ile "Bilinmeyen" kategorisi de tanımlanmıştır. Epilepsi sınıflaması yapılırken, hastada yalnızca tek bir nöbet tipi bulunabileceği gibi, birden fazla nöbet tipi de bir arada gözlemlenebilir ve bu durum sınıflamada dikkate alınır. Bu ayırım, epilepsinin tedavi ve yönetimi açısından önemli ipuçları sağlamaktadır (13).

Fokal Epilepsi: Fokal nöbetler, beyin yarım kürelerinden birinde sınırlı bir bölgede başlar ve bu bölgede lokalize kalabilir veya daha geniş alanlara yayılabilir. Bazı durumlarda birden fazla ağ ve birden fazla nöbet tipi olsa bile her bir nöbet tipinin kendi içinde tutarlı bir başlangıç yeri vardır (15). Fokal nöbetlerde bilinç her zaman etkilenmeyebilir. 2017 yılında ILAE sınıflamasında farkındalık korunup korunmamasına yönelik sınıflama mevcut iken 2024 güncellemesi sonrasında bilincin etkilenmesine göre sınıflama yapılmıştır. Nöbet anının hasta tarafından hatırlandığı, o an yanıt verebildiği nöbetler bilincin korunduğu nöbetlerdir. Fokal nöbetler bilincin korunduğu, etkilendiği ve bilinmeyen 3 grupta incelenmektedir (15).

Motor nöbetlerde baş, göz veya gövdenin dönmesi gibi çok yönlü hareketler, konuşmanın durması veya ses çıkarma gibi belirtiler gözlemlenebilir (1).

Duyusal nöbetlerde ise parestezi, bir ekstremitede uyuşma, baş dönmesi, tat ve koku alma bozuklukları, işitsel belirtiler veya yanıp sönen ışıklar gibi görsel fenomenler görülebilir (1).

Otonomik nöbetlerde ise epigastrik bir yükselme hissi, terleme, piloereksiyon ve pupiller değişiklikler gibi semptomlar eşlik edebilir (1).

Motor, duyuşsal ve otonom olaylar gözlemci tarafından kolayca görülebilen bulgular olarak değerlendirilmektedir (15).

Jeneralize Epilepsi: Jeneralize nöbetler, her iki beyin yarım küresinden eş zamanlı olarak başlayan ve hızla yaygınlaşan nöbetlerdir. Bu nöbetlerde genellikle ilk bulgu bilincin etkilenmesidir. Nöronal deşarjın yayılım şekli, nöbetin tipini belirler.

Klinik olarak farklı jeneralize nöbet tipleri absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik formlarında görülür (1).

Bilinmeyen Epilepsi: Bazı nöbetlerde başlangıç noktası, jeneralize mi yoksa fokal mi olduğu açıkça belirlenemez. Bu durumun en tipik örneği, boyun, gövde ve ekstremitelerde spazmlar ile ortaya çıkan epileptik spazmlardır. Özellikle infantil spazmlar, bu kategoriye girer ve çocuklarda kas spazmlarıyla kendini gösterir (1).

Sınıflandırılmamış Epilepsi: Nöbetin epileptik bir nöbet olduğuna dair klinisyenin kesin kanaati bulunduğu, ancak mevcut verilerin nöbetin tipini belirlemek için yeterli olmadığı durumlarda, nöbet "Sınıflandırılmamış" olarak tanımlanır. Daha sonra, ek bilgiler elde edildikçe, bu nöbetler fokal ya da jeneralize olarak yeniden kategorize edilebilir (14).

2.6.3. Epilepsi Sendromları

Epilepsi hastalarının klinik özellikleri, semptomları ve EEG bulgularına dayanarak 30'dan fazla epileptik sendrom tanımlanmıştır. Bu sendrom sınıflaması, hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlar ve özellikle ailesel epilepsilerde tanı ve tedavi sürecinde önemli bir yol gösterici rol oynar (1).

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞLANGIÇLI EPİLEPSİ SENDROMLARI

Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsiler

- * Centrotemporal dikenlerle kendini sınırlayan epilepsi
- * Otonom nöbetlerle kendini sınırlayan epilepsi
- * Çocukluk çağı oksipital görsel epilepsisi
- * Fotosensitif oksipital epilepsi

Jeneralize Epilepsiler

- * Çocukluk çağı absans epilepsisi
- * Miyoklonik absans epilepsisi
- * Göz kapağı miyoklonisi ile epilepsi

Gelişimsel ve/veya Epileptik Ensefalopatiler

- * Miyoklonik-atonik nöbetlerle epilepsi
- * Lennox-Gastaut sendromu
- * Uykuda spike-dalga aktivasyonu ile gelişimsel ve/veya epileptik ensefalopati
- * Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi sendromu
- Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu

Şekil-2

2. 7. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinin birincil amacı, nöbetlerin kontrol altına alınması ve hastanın yaşam kalitesinin en yüksek seviyeye çıkarılmasıdır. Geri döndürülebilir etkenler haricinde, kontrol edilemeyen nöbetlerin tedavisinde temel yaklaşım ANİ kullanılmasıdır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi ANİ ile nöbetsiz hale gelebilmektedir. ANİ'ler genellikle en az iki yıl, bazı durumlarda ise yaşam boyu kullanılmaktadır. Bu nedenle, tedaviye başlama kararı, ilacın olası yarar ve risklerinin yanı sıra hasta ve ailesinin tercihleri dikkate alınarak titizlikle değerlendirilmelidir (16).

Tedavi, tetikleyici faktörlerin mevcut olmadığı, en az 24 saat aralıklarla farklı iki nöbet geçiren, ilk nöbetten sonra yapılan nörolojik muayene, nöroradyolojik görüntüleme ve EEG incelemelerinde nöbete yol açabilecek anormallikler tespit edilen hastalarda başlanabilir. İlk tercih edilen ANİ optimal dozda başlanmalı ve nöbetler kontrol altına alınamazsa, doz arttırılmalıdır. Tek ilaçla kontrol altına alınamayan nöbetlerde ise uygun ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır (17).

Epileptik nöbetleri ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda, ilaç dışı tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir. Bu seçenekler arasında ketojenik tedavisi, vagus sinir uyarımı, epilepsi cerrahisi gibi yöntemler bulunmaktadır (5).

2.7.1 Antinöbet İlaçlar

Antinöbet ilaçlar esas olarak inhibitör ve eksitator sistem üzerinden etki ederler. Etki mekanizmalarına göre beş ana grupta incelememiz mümkündür:

1. GABA-A reseptörleri üzerinden etki göstererek klor kanallarının açılmasını sağlarlar. Bu durumda klor iyonları hücre içine geçtikçe membran istirahat potansiyeli negatifleşir ve artmış hiperpolarizasyon ortaya çıkar (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet).
2. T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak talamusla serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik salınımlarının düzenler (Etosüksimid).
3. Epileptik nöbet sırasında aktif olan eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımının inhibe eder (Topiramet, lamotrijin).

4. Sodyum kanallarından sodyum geçişinin engeller (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, valproat, okskarbazepin).

5. GABA transaminaz baskılar (Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA eşdeğeridir ve aynı zamanda yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz olarak baskılamaktadır) (18).

Antinöbet ilaçların genel özellikleri Tablo 1’de belirtilmektedir (19)

İlaç	Temel Özellikleri
<u>Fenobarbital</u>	Yenidoğan ve süt çocuğu <u>konvülsiyonlarının</u> tedavisinde kullanılır. Karaciğerde metabolize olur. GABA(A) reseptörüne bağlanır ve GABA aracılı klorür kanalı açıklıklarının süresini uzatarak <u>GABA'nın</u> etkisini artırır.
<u>Valproat</u>	Geniş spektrumlu; genelleşmiş ve parsiyel nöbetlerde etkilidir. Voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder.
<u>Karbamazepin</u>	Parsiyel ve genelleşmiş tonik-klonik <u>konvülsiyonlarda</u> etkilidir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanarak etki gösterir.
<u>Klobazam</u>	<u>Lennox-Gastaut</u> sendromunda iki yaş ve üstü hastalarda kullanılmaktadır. GABA-A reseptörü üzerinden inhibitör etkiye sahiptir.
<u>Okskarbazepin</u>	<u>Karbamazepin homologudur</u> , Parsiyel epilepsilerde kullanılır.
<u>Vigabatrin</u>	Merkezi sinir sistemindeki GABA konsantrasyonunu artıran geri dönüşümsüz bir GABA-T inhibitörüdür. İnfantil spazmların tedavisinde kullanılır.
<u>Lamotrijin</u>	Dirençli parsiyel ve genelleşmiş epilepsilerde kullanılır. <u>Lennox-Gastaut</u> sendromunda ve çocukluk çağı dirençli epilepsilerde ek tedavi olarak <u>kullanılır</u> . Voltaj bağlı sodyum kanallarını inaktive eder. Glutamat ve aspartat salınımını azaltır
Fenitoin	Parsiyel ve genelleşmiş tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder.
<u>Levetirasetam</u>	Etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Fokal ve jeneralize tonik-klonik hastalıklar için birinci basamak monoterapi olarak kullanılmaktadır.
<u>Topiramet</u>	Parsiyel ve genelleşmiş epilepsilerde etkilidir. Voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder, GABA(A) reseptörleri üzerindeki benzodiazepin olmayan bir bölgede <u>GABA'nın</u> aktivitesini artırır ve bir AMPA/ <u>kainat</u> -glutamat reseptörünü <u>antagonize</u> eder.

Tablo 1

2.7.2 Antinöbet İlaçların Yan Etkileri

Antinöbet ilaçlar, baş dönmesi, uyuşukluk ve zihinsel yavaşlama gibi yaygın yan etkilere neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra, bu ilaçların kullanımı metabolik asidoz, böbrek taşı, dar açılı glokom, kilo alımı, deri döküntüsü, hepatotoksisite, kolit, harekette bozukluklar ve davranışsal değişiklikler gibi ek yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle, hastalarda ANİ seçiminde yan etkilerin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır (20).

Antinöbet ilaçların yan etkileri Tablo 2'de sunulmaktadır (20)

İlaç	Sistemik Yan Etki	Nörolojik Yan Etki
<u>Karbamazepin</u>	Bulantı, kusma, ishal, hiponatremi, döküntü, kaşıntı	Uyku hali, letarji, baş ağrısı, çift görme
<u>Klobazam</u>	Salgı artışı, bulantı, kusma, kabızlık	Saldırganlık, sinirlilik, uykusuzluk, <u>somnolans</u>
<u>Etosüksimid</u>	Bulantı, kusma	Uyku bozukluğu, hiperaktivite
<u>Gabapentin</u>	Bulantı, kusma	<u>Somnolans</u> , baş dönmesi, ataksi
<u>Lamotrijin</u>	Döküntü, bulantı	Tremor, baş dönmesi
<u>Levetirasetam</u>	Yorgunluk	Anksiyete, depresyon, sinirlilik, <u>somnolans</u>
<u>Fenobarbital</u>	Bulantı, döküntü	Sedasyon, ataksi, tolerans
Fenitoin	Diş eti hipertrofisi, döküntü	Konfüzyon, çift görme, ataksi
<u>Topiramaf</u>	Kilo kaybı, <u>parestezi</u> , yorgunluk	Konsantrasyon güçlüğü, depresyon, dil sorunları
Valproik asit	Kilo alımı, saç <u>dökülmesi</u> , kusma, <u>çc</u> toksisitesi	Tremor, baş dönmesi
<u>Vigabatrin</u>	Görme kaybı, yorgunluk	Uyku hali, baş dönmesi

Tablo-2

Bu ilaçların, hormonların metabolizması ve fonksiyonları üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır; zira ANİ, hipotalamo-hipofizer aks üzerinde etkili olup epileptik nöbetleri engelleyebilir veya nöbetlerin sıklığını azaltabilir. Tiroid hormonlarıyla tiroksin bağlayıcı globuline yarışmalı bağlanır ve tiroid hormonlarının metabolizmasından sorumlu Üridin 5'-difosfo glukuronosiltransferazı artırır. Bu nedenle dolaylı yoldan hormonların serum düzeylerinde değişikliklere sebep olabilmektedir (21).

2.7.3 Levetirasetam

Tüm nöbet tiplerine etkili ve iyi tolere edilebilen bir ANİ olan LEV erişkin hastalarda 1999 yılından beri kullanılmaktadır. Tüm nöbet tiplerinde gerek başlangıç gerekse kombine tedavi rejimlerinde tercih edilmektedir. LEV'in çocuklarda kullanımı 2004 yılında 4 yaşından büyük çocuklar için, 2012 yılında ise 1 aydan itibaren çocuklarda onay almıştır (22).

Kimyasal adı (S)- α -etil-2-okso-1-pirolidin-asetamid olup, bir pirolidin türevidir ve diğer ANİ'lerden farklı etki göstermektedir. Bazı ANİ'ler gibi Na⁺ veya Ca⁺⁺ iyonları üzerinden etkisini göstermez. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, özellikle santral sinir sistemi içerisinde nörotransmitter salınımında rol oynayan Sinaptik Vezikül Glikoprotein 2A ile bağlandığı ve bu proteinin presinaptik düzeyde Ca²⁺ bağımlı ekzositoz işlevini modüle ettiği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra N-tipi yüksek voltajlı aktive Ca⁺⁺ kanallarını kısmi olarak bloke ederken, GABA ve glisin kanallarının negatif düzenleyici etkilerinin inhibisyonunu da tersine çevirmektedir (23).

LEV'in gastrointestinal sistemde tamamına yakını emilir ve biyoyararlanımı %100'e yakındır. LEV günde iki kez alınır, 1 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ve 2 günde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır. Farmakokinetik doğrusaldır, dozla orantılıdır ve zamandan bağımsızdır. Dağılım, hücre içi ve hücre dışı su hacmine yakındır. Proteinlere neredeyse bağlanmamış halde kalır. LEV minimal olarak metabolize olur ve 24 saat sonra %27'si inaktif metabolitler olarak atılır. LEV metabolizması hepatik sitokrom P450 (CYP) sistemini içermez ve hepatik enzimleri inhibe etmez veya indüklemeyebilir. Önemli atılım yeri böbreklerdir ve %66'sı değişmeden atılır.

Çocuklarda LEV'in vücut klerensi yetişkinlere kıyasla %30-40 daha yüksektir ve bu nedenle çocukların iki doza bölünmüş olarak normal ağırlık düzeyinde (20-60 mg/kg/gün) günlük idame dozunu almaları önerilir (24).

LEV'in diğer ANİ'ler veya varfarin ve digoksin gibi ANİ olmayan ilaçlarla klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur. Bu nedenle, benzersiz kimyasal yapısı, spesifik etki şekli ve farmakokinetik profili nedeniyle LEV, hem yetişkinler hem de çocuklar için en yaygın kullanılan ikinci nesil ANİ'lerden biri haline gelmiştir (25).

2.8.Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid bezinin yeterli miktarda tiroid hormonu salgılayamamasıyla karakterize edilen bir endokrin bozukluktur. Bu durum doğumda mevcutsa konjenital, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkarsa edinilmiş hipotiroidi olarak adlandırılır (26). Çocuklarda en sık görülen tiroid disfonksiyonlarından biri olan hipotiroidi, tedavi edilmediği takdirde ciddi sağlık sorunlarına ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açabilir (27).

Primer hipotiroidi, tiroid bezinin yapısal veya işlevsel bozukluklarından kaynaklanır ve hipotiroidinin en yaygın formudur. Buna karşılık, hipotiroidi, tiroid stimulan hormon (TSH) üretimindeki yetersizlikten kaynaklanıyorsa sekonder hipotiroidi olarak adlandırılır. Eğer hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliği nedeniyle gelişmişse bu durum tersiyer hipotiroidi olarak tanımlanır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi, santral sinir sistemine bağlı patofizyolojiden kaynaklandığı için birlikte santral hipotiroidi olarak da adlandırılmaktadır (28).

Hipotiroidi, çocukluk çağında yaklaşık %0,15 oranında görülür ve kız çocuklarında, erkek çocuklarına kıyasla 2,8 kat daha sık rastlanır (29).

2.8.1 Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, serum TSH düzeyinin referans aralığının üstünde, serbest tiroksin (fT4) düzeyinin ise normal sınırlar içinde olduğu bir biyokimyasal durum olarak tanımlanır. TSH için üst sınır genellikle 4,0-5 mU/L olarak kabul edilmekle birlikte, çocukluk döneminde yaşa ve laboratuvar yöntemlerine bağlı olarak bu değerler değişiklik gösterebilir (30). Bu sebeple, subklinik hipotiroidi tanısının doğrulanabilmesi için TSH seviyelerinin dört ila altı haftalık aralarla en az iki ayrı ölçümle değerlendirilmesi tavsiye edilir. TSH düzeyleri 4,5-10 mU/L aralığında olan bireyler, hafif subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır (31).

Subklinik hipotiroidili bir çocuğa yaklaşımda ilk adım, yüksek serum TSH düzeyinin dört ila altı hafta sonra yeniden ölçülmesiyle başlar. Bu süreç, geçici bir durum olup olmadığını anlamak için gereklidir. Ayrıca, tiroid USG, tiroid bezinde olası morfolojik veya yapısal bozuklukların tespitinde önemli bir rol oynar. Subklinik hipotiroidinin kalıcı formlarının değerlendirilmesi için tiroid USG tanı ve tedavi sürecinde önemli bir araç olarak kullanılır (32).

2.8.2 Hipotiroidi Tanısı

Aşikâr hipotiroidi, biyokimyasal olarak serum TSH düzeyinin referans aralığının üzerinde ve serum fT4 düzeyinin referans aralığının altında olması ile tanımlanır (33). Buna karşın, santral hipotiroidi, serum fT4 seviyesinin düşük olmasına rağmen, TSH düzeyinde beklenen artışın görülmediği bir durum olarak tanımlanmaktadır (29).

TSH düzeyleri yaşa göre değişiklik göstermekte olup, Avrupa Endokrinoloji Derneği çocuklar ve adolesanlar için TSH referans aralığının üst sınırını 4,5 mIU/L olarak belirlemiştir (34).

Hipotiroidizm tanısında antitiroid antikorların değerlendirilmesi de bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda, antitiroid peroksidaz (TPO) ve antitiroglobulin (Tg) antikorlarının varlığına yönelik yapılan serolojik testler, özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının (örneğin Hashimoto tiroiditi) teşhisinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca, anti-TSH reseptör antikorları da tanısal süreçte değerlendirilmektedir.

Bu antikorlar arasında tiroid uyarıcı immünoglobulin (TSI) ve tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulinler (TBII) yer almakta olup, özellikle Graves hastalığı gibi tiroid stimülasyonuna bağlı patofizyolojik durumların tanısında belirleyici rol oynarlar. Antitiroid antikorlarının saptanması, klinik bulgular ve biyokimyasal testlerle birlikte hipotiroidizmin altta yatan otoimmün etyolojisini desteklemekte ve tanıyı güçlendirmektedir (35).

Hipotiroidinin erken evrelerinde tiroid bezinin USG ile incelemesinde, tiroid boyutu genellikle normal veya hafif büyümüş olup, bez parankimi normalden daha hipoekoik olarak izlenmektedir. Gri skala ultrason bulguları arasında, subkapsüler bölgelerde gözlenen koni şeklindeki hipoekoik alanlar erken dönemdeki en belirgin bulgulardan biridir. Ayrıca, parankimde ekojen septalarla birbirinden ayrılan nodüler yapılar (lenfositler infiltrasyonuna bağlı gelişen psödonodüller) ve tiroid bezinin düzensiz konturları tipik olarak gözlemlenmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde ise tiroid bezi atrofik, belirgin hipoekoik ve konturları düzensiz bir hale gelir (36).

2.9 Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde non-invaziv, hızlı ve erişilebilir bir görüntüleme yöntemidir. Tanısal sınırlamaları bulunsa da, özellikle tiroid bezi, ilişkili patolojiler ve çevre anatomik yapılar hakkında değerli bilgiler sunmaktadır (37).

Ultrasonografi ile tiroid bezinin hacmi ölçülebilir, nodüler ve diffüz tiroid hastalıkları, saptanabilir ve ayrıntılı olarak tanımlanabilir. Renkli Doppler USG sayesinde tiroid bezinin vaskülarizasyon durumu değerlendirilebilir. Ayrıca, anatomik varyasyonların belirlenmesi, örneğin piramidal lobun varlığı veya tiroglossal kanal kalıntıları gibi yapısal anormalliklerin tespiti, USG ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle, tiroid hastalıklarının tanı ve yönetiminde ultrasonografi önemli bir rol oynamaktadır (38).

Hipotiroidisi olan hastalarda tiroid bezi diffüz olarak büyüyebilir ve düşük ekojeniteye sahip olma eğilimindedir (39). Diffüz düşük ekojenite, Graves hastalığı ve farklı tiroidit formlarında da gözlenebilir. Otoimmün tiroid hastalıklarında hipoekojenitenin bir belirteç olarak kullanılması durumunda, pozitif prediktif değeri %88, negatif prediktif değeri ise %95 olarak belirlenmiştir (39).

Tiroidit ilerledikçe, tiroid bezinde büyüme ve hipoekojenitenin artışı gözlenir. Haşimoto tiroiditi olan hastalarda, tüm tiroid bezinde, istmus ve piramidal lob da dahil olmak üzere, büyüme meydana gelir (40). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde fibröz bantlar gelişirken, parankimal kanlanmada artış gözlenir. Bununla birlikte, yamasal hipoekoik mikronodüler değişiklikler tabloya eşlik edebilir. Mikronodüller milimetrik boyutta olup, parankimden net olarak ayırt edilemeyen hipoekoik alanlar şeklinde görülür ve genellikle yalancı nodüller olarak tanımlanır. Mikronodüler değişikliklerin varlığı, Haşimoto tiroiditi için yüksek spesifisiteye sahiptir (41).

Subakut tiroidit tanısı esas olarak klinik değerlendirme ile konulsa da, USG tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Subakut granülomatöz tiroiditin akut tirotoksik fazında, büyümüş tiroid bezinde azalmış kanlanma, düzensiz sınırlı hipoekoik ve heterojen alanlar tespit edilebilir (38). Bu hipoekoik alanlar, tiroid bezinin uzun aksı boyunca uzanabilir ve tek veya iki lobu birden etkileyebilir. Söz konusu hipoekoik alanlar yamasal özellikte olup, sınırları belirgin değildir ve Doppler ultrasonografide vaskülarizasyonun azaldığı gözlenir. Ancak, çevredeki normal tiroid parankiminin kanlanması korunmuş olabilir (38). Tiroidit tablosu geriledikçe, gri mod görüntüleme normal paternin yeniden oluştuğu izlenir (42).

Tiroid USG, tiroid hastalıklarının tanısı, takibi ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynar. Özellikle çocuklar ve ergenlerde tiroid hacmi ölçümü, bölgesel iyot eksikliği durumlarını saptamada ve toplum sağlığı müdahalelerinin etkinliğini değerlendirmede kritik bir göstergedir (43).

2.10 Antinöbet İlaçlar ve Hipotiroidi İlişkisi

Antinöbet ilaç kullanımı, tiroid disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (44). Tiroid hormonlarının farklı fizyolojik süreçlerde merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir ve hipotiroidi, çok sayıda sistemi etkileyen bir metabolik sendroma yol açabilir. Bu bağlamda, uzun süreli ANİ tedavisi altındaki epileptik çocuklarda tiroid hormon düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesi ve ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (37).

Klasik ANİ'lerin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri önceki çalışmalarda ele alınmış olup, tiroid hormon düzeylerinin doğrudan etkisi olduğuna işaret edilmiştir (45). Bunun yanı sıra mevcut kanıtlar, LEV'in daha eski nesil antiepileptik ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, LEV'in tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair sınırlı veri mevcuttur (42).

Cansu ve Ark. (46) yaptığı araştırmada, valproat (VPA) veya okskarbazepin (OXC) tedavisi başlanan 55 çocuk incelenmiştir. VPA grubunda altıncı ayda serum TSH düzeylerinde başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı bir artış saptanmıştır. OXC grubunda ise serum TSH düzeylerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. İki ilacın da idrar iyot atılımı üzerinde bir etkisinin olmadığı ve Anti-TPO seviyelerinin normal aralıkta kaldığı belirlenmiştir.

Yılmaz ve Ark. (47) yaptığı araştırmada, 12 aylık bir tedavi süresi boyunca fenobarbital (PB) , VPA, OXC, LEV ve karbamazepin (CBZ) kullanan 223 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bulgular şu şekilde özetlenmiştir: VPA kullanan hastalarda: 1., 6. ve 12. aylarda fT4 düzeyleri düşerken TSH seviyelerinde artış gözlenmiştir. CBZ tedavisi alanlarda fT4 seviyelerinde 1., 6. ve 12. aylarda azalma, TSH seviyelerinde ise 1. ve 6. aylarda artış saptanmıştır. Fenobarbital tedavisi alan grupta 1. ve 6. aylarda fT4 seviyelerinde azalma, 6. ve 12. aylarda TSH seviyelerinde artış tespit edilmiştir. OXC tedavisi alanlarda 1. ayda fT4 seviyelerinde azalma kaydedilmiştir. LEV tedavisi alan hasta grubunda tedavi süresi boyunca fT4 ve TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Elshorbagy ve Ark. (48) geleneksel ve yeni nesil antiepileptik ilaçlar alan 80 çocuğun karşılaştırıldığı çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır: Geleneksel antiepileptik ilaçlar kullanan hastalarda fT4 seviyelerinde artış, TSH düzeylerinde ise belirgin bir azalma gözlenmiştir. Yeni nesil antiepileptik ilaçlar kullanan hastalarda: fT3, fT4 ve TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Literatürde, LEV kullanan epileptik çocuklarda, tiroid ultrasonografisi kullanılarak subklinik hipotiroidinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta olsa dahi, tiroid volüm değerlendirmesi yoluyla subklinik hipotiroidi gelişiminin erken dönemde saptanması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan alınmıştır. Kurul tarafından, 23/05/2023 tarihinde 846 no'lu protokol numarası ile görüşülen çalışmamızda, etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Çalışma tasarımı: Araştırma tek merkezli, prospektif, olgu kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniklerine getirilen epilepsi tanısıyla antinöbet tedavi başlanan 3 ay- 18 yaş arasındaki hastalar incelenmiştir.

Çalışma düzeni: Bu çalışma, 1 Ocak 2024 – 1 Haziran 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı ile LEV monoterapisi başlanan 3 ay – 18 yaş aralığındaki hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilen olguların, antinöbet ilacın başlandığı dönemde serbest triiyodotironin (fT3), serbest T4 (fT4), tiroid stimulan hormon (TSH), Anti-Tiroglobulin (Anti-TG) ve Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) düzeyleri ölçülmüş, aynı radyoloji hekimi tarafından tiroid volüm ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen tiroid volüm değerleri, yaşa uygun eğriler kullanılarak standart sapma skoru (SDS) değerlendirilmiş ve volümün SDS'i kaydedilmiştir. İlaça başladıktan 6 ay sonra aynı tetkikler yeniden yapılmış, tiroid volüm ölçümleri tekrar değerlendirilmiş ve yeni SDS değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca, olguların demografik bilgileri, nöbetlerinin ILAE sınıflaması, EEG ve MR bulguları "Olgu Rapor Formu"na (Ek-1) sorumlu araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

Olgular: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı ile LEV monoterapisi başlanan 3 ay – 18 yaş aralığındaki bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Daha önceki çalışmalar değerlendirildiğinde, çalışmamızda area under curve (AUC) değeri $< 0,05$ 'e ulaşması hesaplanarak yapılan analizde güven aralığı: 0,98 alınarak, çalışmanın örneklem büyüklüğü 40 hasta olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınmama kriterleri

- Altta yatan neden (semptomatik epilepsi) veya dirençli epilepsisinin olması
- Politerapi. (Birden fazla antinöbet ilaç kullanımı veya kronik hastalığı olup farklı grup ilaç kullanımı olan hastalar)
- Hasta/aile uyumunun az olması
- Tiroid fonksiyon bozukluğu semptom ve/veya bulgularının olması
- Santral hipotitoidi veya ötiroid hasta sendromu olması

Değişkenler ve veri kaynakları:

Araştırmanın bağımlı değişkeni: LEV başlanılan hastalarda subklinik hipotiroidi gelişimi bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Subklinik hipotiroidi araştırılması amacı ile serum fT3, serum fT4, serum TSH, Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri ve tiroid USG ile volüm değerlendirilmesi kullanılmıştır. Parametreler aynı hastalar için tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında tekrarlanmıştır.

Serbest fT3: Tetkik sonuçlarına hastane sisteminden erişilmiş olup yaşına uygun değer aralıklarına göre değerlendirilmiştir. 1.8–4.2 pg/ml ml arası normal olarak değerlendirilmiştir.

Serbest fT4: Tetkik sonuçlarına hastane sisteminden erişilmiş yaşına uygun değer aralıklarına göre değerlendirilmiştir. T4 0.8–2,3 ng/ml arası normal olarak değerlendirilmiştir.

Serbest TSH: Tetkik sonuçlarına hastane sisteminden erişilmiş yaşına uygun değer aralıklarına göre değerlendirilmiştir. Bazal TSH 5'ten az μ IU/m normal olarak kabul edilmiştir.

Anti-TG ve Anti-TPO: Tetkik sonuçlarına hastane sisteminden erişilmiş pozitif ya da negatifliğine göre değerlendirilmiştir.

Tiroid USG ile volüm değerlendirilmesi: Brunn Ellipsoid modeli (volume-ml =0,479 x three dimensions-cm) kullanılarak, sağ ve sol lobu hesaba katılırken istmusu hesaba almayarak değerlendirilmiştir. Elde edilen tiroid volüm değerleri, yaşa uygun SDS ile kaydedilmiştir.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri:

Yaş: Hastaların başvuru tarihleri ve doğum tarihleri arasındaki fark ay cinsinden hesaplanmıştır.

Cinsiyet: Erkek ve kız olarak alınmıştır.

Nöbet tipi: Hastaların nöbet tipleri, ILAE 2024 sınıflamasına göre dört ana başlık altında incelenmiştir: fokal nöbetler, jeneralize nöbetler, bilinmeyen nöbetler ve sınıflandırılmayan nöbetler. Fokal nöbetler, alt gruplar halinde bilinç etkilenmiş fokal nöbetler, bilinç korunmuş fokal nöbetler ve fokalden bilaterale yayılan tonik-klonik nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Jeneralize nöbetler ise absans nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve tonik-klonik dışı jeneralize nöbetler şeklinde alt başlıklara ayrılmıştır. Bu sınıflama yapılırken, hastane kayıtları, aileden alınan öyküler ve mümkün olduğunda nöbet anına ait video kayıtları detaylı şekilde incelenmiş ve veriler kayıt altına alınmıştır.

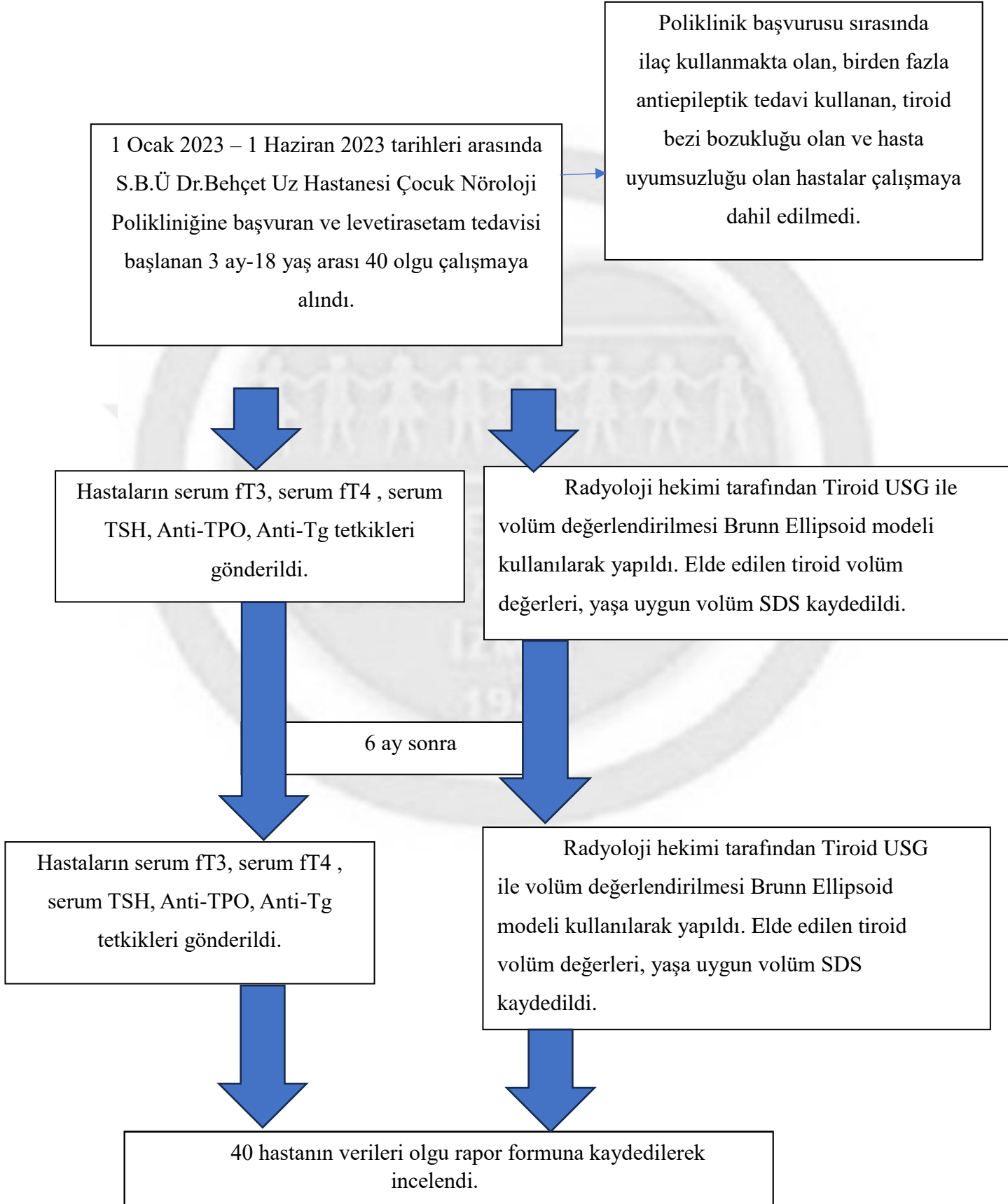
EEG bulguları: Hastaların EEG bulguları hastane veri tabanı üzerinden kaydedilmiştir. EEG bulguları normal ve patolojik olarak 2 grupta incelenmiş ve Patolojik bulguları ise fokal ve jeneralize olarak gruplara ayrılmıştır.

MR bulguları: Hastaların MR bulguları hastane veri tabanı üzerinden kaydedilmiştir. MR bulguları normal ve patolojik olarak 2 grupta incelenmiştir.

İstatiksel analiz: Bu çalışmada, LEV monoterapisi kullanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası subklinik hipotiroidi gelişme riskinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastaların tedavi başlangıcı ve 6. ay kontrolünde serum fT3, serum fT4, serum TSH, Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri, tiroid USG ile volüm ölçümü ve SDS değerleri kaydedilmiştir. Verilerin analizlerinde Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı-25.0 (SPSS 25.0.) kullanılmıştır. Örnekleme ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur

İlgili analizlere geçilmeden önce, veri setinin kontrolü sağlanarak eksik veri olasılıkları gözden geçirilmiştir. Bu kontrol sonrasında testler yapılmadan önce sürekli değişkenler için normallik varsayımları sınanmıştır. Sırasıyla, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk istatistik değerleri karşılaştırılarak, çarpıklık ve basıklık değerleri değerlendirilerek ve Q-Q grafikleri yorumlanarak incelenmiştir. Verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildiğinden bağımlı gruplar arasındaki fark parametrik testlerden bağımlı örneklem t testi kapsamında analize konu edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.





Şekil 3.1 Çalışma Akış Çizelgesi

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın demografik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 19'unun (%47,5) kız, 21'inin (%52,5) erkek olduğu görülmüştür. Çalışmaya 3 ay ile 18 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiş olup, yaş ortalaması $65,45 \pm 57,08$ ay olarak hesaplanmıştır. Bu durum, hasta grubunun ağırlıklı olarak erken çocukluk dönemini kapsadığını göstermektedir. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin detaylı bilgiler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	%	Ortalama yaş
Kız	19	%47,5	$66,9 \pm 58,2$ ay
Erkek	21	%52,5	$64,1 \pm 56,4$ ay
Toplam	40	%100	$65,45 \pm 57,08$ ay

Hastalar, nöbet karakteristikleri açısından 2024 ILAE sınıflamasına göre iki ana başlık ve altı alt başlık altında değerlendirilmiştir. İncelenen 40 hastadan 4'ü (%10) fokal nöbet geçirmiş olup, bu hastaların 3'ünde (%7,5) bilinç etkilenmiştir. Bilincin korunduğu fokal nöbet geçiren hasta bulunmamış, 1 hasta (%2,5) ise fokalden bilaterale evrilen tonik-klonik nöbet yaşamıştır. 37 (%80) hasta jeneralize nöbet geçirmiş olup bu nöbetlerin 23'ü (%57,5) jeneralize tonik klonik, 13'ü (%32,5) jeneralize tonik klonik dışı nöbetlerdir. Nöbetlerin detaylarına ilişkin bilgiler Tablo 4' de sunulmaktadır.

Tablo 4: Hastaların nöbet tiplerinin dağılımı (ILAE sınıflamasına göre)

Nöbet Tipi	Sayı (n)	%
Fokal nöbet bilinç etkilenmiş	3	%7,5
Fokal nöbet bilinç korunmuş	0	0
Fokalden bilaterale evrilen tonik klonik	1	%2,5
Jeneralize Tonik klonik nöbet	23	%57,5
Jeneralize Tonik klonik dışı nöbet	13	%32,5
Toplam	40	%100

Hastaların yapılan tetkiklerinde elde edilen EEG bulguları incelendiğinde, 8 hastanın (%20) EEG sonuçlarının normal olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 21 hastada (%52,5) fokal bozukluk, 11 hastada (%27,5) ise jeneralize bozukluk saptanmıştır. EEG bulgularına ilişkin detaylı bilgiler Tablo 5’de sunulmaktadır.

Tablo 5: Hastaların EEG bulguları

EEG	Sayı (n)	%
Normal	8	%20
Fokal Bozukluk	21	%22,5
Jeneralize Bozukluk	11	%57,5
Toplam	40	%100

MR bulgularında ise 23 (%57,5) hastanın MR normal iken 17 (%42,5) hastada patolojik bulgu saptandı. MR bulgularına ilişkin detaylı bilgiler Tablo 6’de sunulmaktadır.

Tablo 6: Hastaların MR bulguları

MR	Sayı (n)	%
Normal	23	%57,5
Patolojik	17	%42,5
Toplam	40	%100

LEV monoterapisine başlanmadan önce ve tedavinin 6. ayında ölçülen serum fT3 seviyeleri Tablo 7, serum fT4 seviyeleri Tablo 8 ve serum TSH seviyeleri Tablo 9’da sunulmaktadır. Hastaların tedavi başlangıcında fT4 ortalaması $1,40\pm 0,59$ ng/dL, 6. ayda ise $1,38\pm 0,46$ ng/dL olarak ölçülmüştür. fT3 düzeyi tedavi başlangıcında ortalama $3,11\pm 0,77$ ng/dL, 6. ayda ise ortalama $3,06\pm 0,73$ ng/dL olarak saptanmıştır. TSH değerleri ise tedavi başlangıcında $1,94\pm 1,15$ ng/dL, 6. ayda ise $2,30\pm 1,14$ ng/dL olarak kaydedilmiştir. Yapılan ölçümler, hastaların yaş gruplarına uygun referans aralıkları içerisinde yer almıştır. Tedavi başlangıcındaki değerler ile 6. ay kontrol değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. fT3 ($p=0,678$), fT4 ($p=0,604$) ve TSH ($p=0,210$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bu sonuç, LEV tedavisinin tiroid hormon düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

Tablo 7: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6.ayında T4 Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi T4	40	$1,40\pm 0,59$	0,419	0,678
Tedavi 6.ay T4	40	$1,38\pm 0,46$		

Tablo 8: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6.ayında T3 Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi T3	40	$3,11\pm 0,77$	0,524	0,604
Tedavi 6.ay T3	40	$3,07\pm 0,73$		

Tablo 9: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6.ayında TSH Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi TSH	40	$1,94\pm 1,15$	-2,403	0,210
Tedavi 6.ay TSH	40	$2,30\pm 1,14$		

Levetirasetam monoterapisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında ölçülen Anti-TPO değerleri Tablo 10 ve Anti-Tg değerleri Tablo 11’de sunulmaktadır. İlaç başlangıcında Anti-TPO ortalama $9,70\pm 1,99$ ve 6.ayda ortalama $9,72\pm 2,03$ olarak ölçülmüştür. Anti-Tg ortalama $14,7\pm 2,38$ ve tedavi 6. ayında ortalama $14,6\pm 2,5$ saptanmıştır. Antikor seviyeleri hem tedavi başlangıcında hem de 6. ayda negatif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, tedavi başlangıcındaki ve 6. ay kontrolündeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anti-TPO ($p=0,923$) ve Anti-T ($p=0,843$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

Bu sonuç, levetirasetamın tiroid otoantikor düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 10: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında TPO Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi Anti TPO	40	$9,70\pm 1,99$	-0,097	0,923
Tedavi 6.ay Anti TPO	40	$9,73\pm 2,04$		

Tablo 11: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Anti T Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi Anti T	40	$14,78\pm 2,39$	0,200	0,843
Tedavi 6.ay Anti T	40	$14,69\pm 2,54$		

Hastalar, LEV monoterapisine başlanmadan önce ve tedavinin 6. ayında, deneyimli bir radyolog tarafından tiroid USG ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerde, tiroid volümleri mililitre (mL) cinsinden hesaplanmış ve yaşa uygun referans eğrilerine göre analiz edilerek SDS’si kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 12 ve Tablo 13’de sunulmaktadır.

Hastaların tiroid volüm ortalaması tedavi başlangıcında $2,8\pm 2,35$ ml; 6. ayında $2,65\pm 2,17$ ml olarak ölçülmüştür. Tiroid volüm SDS’si tedavi

başlangıcında ortalama $0,56\pm0,98$, tedavi 6. ayında ortalama $0,44\pm1,01$ olarak hesaplanmıştır. Tiroid volümlerinin tedavi başlangıcı ve 6. ay arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır ($p=0,159$). Bununla birlikte, tiroid volümüne ait standart sapma skorlarının tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. ($p=0,018$).

Tablo 12: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Tiroid USG Volume(ml) Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi Tiroid USG Volume (ml)	40	2,81±2,36	1,434	0,159
Tedavi 6.ay Tiroid USG Volume (ml)	40	2,66±2,17		

Tablo 13: İlaç Öncesi ve Tedavinin 6. ayında Tiroid USG SDS Ölçüm Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

	N	Ort.±Std. Sapma	t	p
İlaç Öncesi Tiroid USG SDS	40	0,56±0,98	1,985	0,018*
Tedavi 6.ay Tiroid USG SDS	40	0,44±1,02		

* $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin anormal ve aşırı elektriksel aktivitesi sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir nörolojik hastalıktır (49). Son yıllarda, tanısal yöntemlerdeki ilerlemeler ve tedavi seçeneklerindeki artış, çocukluk çağı epilepsisinin daha erken ve doğru bir şekilde tanı almasını sağlamıştır (42). Epilepsi tedavisinde temel hedef, nöbetlerin etkin bir şekilde kontrol altına alınması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu süreçte, tedaviye bağlı advers etkilerin en aza indirilmesi büyük önem taşımaktadır (42).

Bu çalışma, LEV monoterapisi kullanan çocukların tiroid fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkilerini incelemeyi ve subklinik hipotiroidi gelişmesi halinde erken tanımayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızda 40 hasta değerlendirilmiş olup 19'unun (%47,5) kız, 21'inin (%52,5) erkek olduğu görülmüştür. Çalışmaya 3 ay ile 18 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiş olup, yaş ortalaması $65,45 \pm 57,08$ ay olarak hesaplanmıştır. Hastalar nöbet tipine göre sınıflandırıldığında hastaların 4'ü (%10) fokal nöbet geçirmiş olup, bu hastaların 3'ünde (%7,5) bilinç etkilenmiştir. Bilincin korunduğu fokal nöbet geçiren hasta bulunmamış, 1 hasta (%2,5) ise fokalden bilaterale evrilen tonik-klonik nöbet yaşamıştır. 37 (%80) hasta jeneralize nöbet geçirmiş olup bu nöbetlerin 23ü (%57,5) jeneralize tonik klonik, 11'i (%27,5) jeneralize tonik klonik dışı nöbetlerdir.

Serdaroğlu ve Ark. (50) yaptığı bir araştırmada 16 yaş altı çocuklarda aktif epilepsi yaygınlığı 1000 çocukta 8 olarak belirlenmiştir. Nöbet tipleri arasında jeneralize nöbetler %55,2 ile en sık görülen tür olurken, bunu %39 ile fokal nöbetler ve %5,8 ile tanımlanamayan nöbetler takip etmektedir.

Antinöbet ilaçların tiroid hormonlarıyla tiroksin bağlayıcı globuline yarışmalı bağlanması ve tiroid hormonlarının metabolizmasından sorumlu Üridin 5'-difosfo glukuronosiltransferaz (UGT)'I artırması sebebi ile tiroid fonksiyonlarını etkileyebildiği bilinmektedir (51).

Mikati ve Ark. (52) valproat tedavisi alan 143 hastada subklinik hipotiroidiyi saptamak için yaptığı retrospektif çalışmada subklinik hipotiroidi riski, VPA kullanım süresi arttıkça arttığı, plazma VPA seviyeleri ile TSH artışı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ve kızlarda erkeklere kıyasla daha fazla etkilenme olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$) Tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerin çoğu hafif düzeyde olup klinik hipotiroidiye dönüşmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen 40 hastanın 21'i (%52,5) kız, 19'u (%42,5) erkek olup çalışmamızda tiroid fonksiyon etkilenmesi olmaması sebebiyle, bu çalışmada LEV'in tiroid fonksiyonları ile cinsiyet ilişkisi değerlendirilememiştir.

Sahu ve Ark. (53) çalışmada VPA tedavisi başlanan 57 epileptik çocuk ve 52 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. VPA tedavisi gören çocuklarda subklinik hipotiroidi prevalansının %26, kontrol grubunda ise %7.7 olarak saptanmıştır ($p=0.012$). Ayrıca, subklinik hipotiroidi gelişen çocukların VPA tedavi süresinin anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur ($p=0.039$).

Attilakos ve Ark. (54)VPA tedavisi alan 30 çocukta yapılan prospektif çalışmada hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 6, 12 ve 24. aylarında serum fT4, serum fT3 ve serum TSH seviyeleri ölçülmüş olup tedavinin 6, 12 ve 24. aylarında T4 ve fT4 seviyelerinde anlamlı düşüşler, TSH seviyelerinde ise anlamlı artışlar gözlenmiş olup T3 seviyelerinde ise sadece tedavinin 24. ayında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Tedavinin 6. ayında çocukların %43.3'ünde, 12. ayında %46.6'sında ve 24. ayında %50'sinde TSH değerleri 5 mIU/mL'nin üzerinde bulunmuştur. İlaç kesildikten 3 ay sonra incelenen 8 çocuğun tamamında TSH seviyeleri normale dönmüştür.

Vainionpää ve Ark.(55) yaptıkları çalışmada CBZ, OXC veya VPA monoterapisi alan 54 kız çocukta tiroid fonksiyonlarını incelemeyi ve tedavi kesildikten sonra bu fonksiyonların nasıl etkilendiğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. VPA monoterapisi sırasında TSH seviyelerinde belirgin artış ve fT4 seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. CBZ ve OXC gruplarında da fT4 seviyelerinde azalmaya neden olmuş, ancak TSH seviyelerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır ($p<0,01$). İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra, tüm gruplarda tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü görülmüştür ($p<0,01$).

Yılmaz ve Ark. (47) gerçekleştirilen bir çalışmada PB, VPA, CBZ, OXC ve LEV monoterapisi ile tedavi gören toplam 223 çocuk değerlendirilmiştir. VPA tedavisi alan hastalarda 1., 6. ve 12. aylarda FT4 düzeylerinde düşüş, TSH düzeylerinde ise artış tespit edilmiştir ($p<0,01$). CBZ kullanan bireylerde 1., 6. ve 12. aylarda FT4 düzeylerinin azaldığı, TSH düzeylerinin ise 1. ve 6. aylarda yükseldiği görülmüştür ($p<0,01$). PB tedavisi uygulanan çocuklarda, 1. ve 6. aylarda FT4 seviyelerinde azalma, 6. ve 12. aylarda TSH seviyelerinde artış kaydedilmiştir ($p<0,01$). OXC kullanan hastalarda yalnızca 1. ayda FT4 düzeylerinde düşüş olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). LEV tedavisi alan hastalarda ise FT4 ve TSH düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p<0,01$). Çalışmanın 12. ayındaki değerlendirmelere göre subklinik hipotiroidi görülme oranı VPA grubunda %28, OXC grubunda %21,4, PB grubunda %18,2, CBZ grubunda %13,9 ve LEV grubunda %0 olarak tespit edilmiştir.

Aygün ve Ark. (56) 106 hasta ile yaptığı çalışmada LEV, OXC, CBZ, PB, VPA alan hastalarda ortalama TSH değerlerinde başlangıçta, üçüncü ve altıncı ayda anlamlı bir fark saptanmamıştır fakat dokuzuncu ayda VPA grubundaki hastalarda TSH değerlerinde anlamlı bir artış bulunmuştur ve normal sınırlar içerisinde kalarak progresif olarak yükselmiştir ($p=0,007$). Şiddetli EEG bulguları ile tiroid disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda, hastalar EEG bulgularına göre gruplandırılmış ve toplam 40 hastanın 21'inde (%52,5) fokal bozukluk, 11'inde ise (%27,5) jeneralize bozukluk tespit edilmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmemesi nedeniyle EEG bulguları ile tiroid fonksiyonları arasında bir ilişki değerlendirilememiştir.

Nişiyama ve Ark. (57) LEV veya CBZ alan 21 hasta ile yapmış olduğu prospektif çalışmada tedavi 1. ve 6. Ayda tiroid fonksiyon değerleri (FT3, FT4, TSH) ve lipid profili (kolesterol, trigliserid) incelenmiştir. LEV tedavisi alan hastalarda tiroid hormonlarında veya lipid profillerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0,03$). CBZ kullanan çocuklarda FT4 seviyelerinde azalma ve TSH seviyelerinde artış saptanmıştır. Ayrıca, lipid profili üzerinde de belirgin değişiklikler (örneğin, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış) gözlemlenmiştir.

Rubinchik-Stien ve Ark. (58) yaptıkları in vitro çalışmada, trofoblast BeWo hücrelerinde antiepileptik ilaçların plasenta taşıyıcıları ve tiroid hormonu alım taşıyıcıları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, indirgenmiş folat taşıyıcısı (RFC), folat reseptörü α (FR α), meme kanseri direnç proteini (BCRP), çoklu ilaç direnç proteini 2 ve tiroid hormonu alım taşıyıcıları olan I tipi amino asit taşıyıcısı (LAT1) ile organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP'ler) incelenmiştir. Levitirasetamın RFC, LAT1 ve OATP 1A2 ve 4A1 seviyelerini değiştirdiği belirlenmiştir ($p < 0,01$)(58) Ancak bu çalışma moleküler düzeyde gerçekleştirilmiş olup, diğer antiepileptik ilaçların reseptörler üzerindeki etkileri ve bu etkilerin klinik yansımaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Çalışma, antiepileptik ilaçların taşıyıcı sistemler üzerindeki etkilerini anlamak için önemli bir adım olsa da, bu bulguların klinik anlamının tam olarak belirlenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Elshorsbag ve Ark. (48) gerçekleştirdiği çalışmada, geleneksel ve yeni nesil ANİ'lerin epileptik çocukların tiroid fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 80 hastanın FT3, FT4 ve TSH seviyeleri sağlıklı bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, geleneksel ilaçlarla (VPA, CBZ,FB) tedavi edilen çocuklarda FT4 seviyelerinde ($0,76 \pm 0,13$), kontrol grubuna ($0,98 \pm 0,07$) kıyasla anlamlı bir azalma, TSH seviyelerinde ise ($3,61 \pm 1,36$), kontrol grubuna ($2,15 \pm 0,81$) göre belirgin bir artış gözlenmiştir ($P < 0,001$). Ancak, yeni nesil ANİ ile tedavi edilen çocuklarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FT3, FT4 ve TSH düzeylerinde kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır (sırasıyla $P = 0,35$, $P = 0,24$ ve $P = 0,61$). Ayrıca, geleneksel ilaç kullanan grup ile yeni nesil ANİ kullanan grup arasında FT4 ve TSH seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0,01$).

Çalışmamızda, LEV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası FT3, FT4 ve TSH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda, FT3 ($p=0,678$), FT4 ($p=0,604$) ve TSH ($p=0,210$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Elde edilen bulgular, LEV tedavisinin tiroid hormonları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu bulgular, literatürdeki

levetirasetam alan çocuklarla yapılan çalışmalardaki verilerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Cansu ve Ark. (46) OXC ve VPA kullanan 55 hasta tedavi başlangıç, 3. ve 6. aylarında fT4, fT3, T3, T4, ters T3, Anti-TPO ve idrar iyot düzeyleri ve tiroid volümleri ile değerlendirmiştir. OXC tedavisi sırasında tiroid fonksiyonlarında veya tiroid antikör seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Tiroid hacmi de kısa vadede değişiklik göstermemiştir. VPA tedavisi sırasında ise, TSH seviyelerinde hafif bir artış saptanmış ancak fT4 ve fT3 düzeyleri normal sınırlar içinde kalmıştır. Tiroid antikörleri ve tiroid hacmi açısından anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Hastaların ortalama tiroid volümleri okskarbazepin alan çocuklarda ortalama 3.76 ± 1.68 ml, VPA alan çocuklarda ortalama 5.4 ± 2.14 ml saptanmıştır.

Volümler tedavi başlangıç aşamasında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ortalama tiroid volümü tedavi başlangıcında $2,8 \pm 2,35$ ml iken tedavinin 6. ayında $2,65 \pm 2,17$ ml olarak ölçülmüştür. Ortalama yaş aralığının Cansu ve ark. çalışmasında OXC kullanan hastalarda ortalama 6.46 ± 2.2 yaş, VPA kullanan hastalarda ise 10.05 ± 4.59 yaş; çalışmamızda ise ortalama $5,45 \pm 4.75$ yaş saptanmıştır. Çalışmamızda incelenen hastaların yaş aralıklarının farklı olması nedeniyle ölçülen tiroid volümlerinde bireysel farklılıklar gözlenmiş olup, her iki grupta da tiroid volümleri yaş aralığına göre -2 ve +2 SDS arasında bulunmuştur. Hastaların ilaç tedavisi öncesi ve sonrası tiroid volümleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,159$).

Hirfanoğlu ve Ark. (59) OXC, VPA ve CBZ kullanan 53 hastada fT3, fT4, TSH, TRH ve tiroid volüm ölçümüne bakarak yapmış oldukları çalışmada OXC ve CBZ kullanan hastaların fT4 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, VPA grubundaki hastaların bazal TSH seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. TRH stimülasyon testine göre, OXC grubundaki çocukların %10'u, CBZ grubundakilerin %8.3'ü ve VPA grubundakilerin ise %19.3'ü hipotiroidik olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde daha önce OXC, VPA ve CBZ alan hastalarda tiroid volüm incelenmiş olup LEV incelenmemiştir. Çalışmamızda subklinik hipotiroidiyi

erken saptama amacıyla tiroid volüm ölçümü yapıp ölçümler yaşa uygun referans eğriler kullanılarak değerlendirilmiş ve SDS hesaplanmıştır. Tiroid volüm hesaplamalarında sağ ve sol lob ölçümleri dikkate alınmış; istmus ölçümü değerlendirme dışı bırakılmıştır. Hirfanoğlu ve Ark. yapmış olduğu çalışmada da yine hastaların tiroid volümleri yaşına göre aralıklarda değerlendirilmiş olup aynı method ile ölçüm yapılmıştır.

Çalışmamızda incelenen tüm hastaların tiroid parankimlerinin normal olduğu gözlemlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası tiroid volümleri arasında sayısal değişiklikler tespit edilmiş olmakla birlikte, bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,159$). Çalışmamız, metodolojik açıdan Hirfanoğlu ve arkadaşlarının OXC, VPA ve CBZ kullanan hastalarda gerçekleştirdiği çalışmayla benzerlik göstermektedir. Ancak, hastalarımızın yaşlarına uygun tiroid volüm SDS değerleri incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,018$). Bu farklılığın, tiroid volümünün ölçüm tekniği nedeniyle ölçüm yöntemine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, tiroid volümünde azalma genellikle tiroidit durumlarında veya hipotiroidinin ileri evrelerinde tiroid bezinin küçülmesi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, çalışmamızda yer alan hastaların tiroid fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

İstatistiksel anlamlılık göstermeyen diğer parametrelerde ise, ortalama değerler arasındaki farkın yeterince büyük olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Başka bir deyişle, ölçüm sonuçlarında düşüş veya artış gözlemlense bile, bu değişim istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır.

Gatta ve Ark. (60) yaptığı çalışmada Graves hastalığının Otoimmün Poliglandüler Sendrom içinde mi yoksa izole bir hastalık olarak mı farklı klinik fenotiplere sahip olduğunu değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmaya toplam 567 erişkin kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalar izole Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom gelişen graves hastaları, otoimmün poliglandüler sendrom tanısı alıp sonradan graves hastalığı gelişen hastalar olarak üç gruba ayrılmıştır. Üç grup da cinsiyet ($p=0,086$), FT4 ($p=0,899$), FT3 ($p=0,434$), TRAb ($p=0,882$) ve tiroid hacmi ($p=0,840$) açısından benzer olarak bulunmuştur. Tiroid volümü açısından izole

Graves hastalığı ve otoimmün poliglandüler sendrom gelişen graves hastaları grupları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda da benzer olarak levotirasetamin tiroid volümünü etkilemediği tespit edilmiştir.

Bunun yanı sıra, tiroid ultrasonografi, yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre tiroid hacmi için normatif değerlerin belirlenmesine olanak tanır. Bu normatif değerler, bireylerde tiroid bezinin boyutunun normal sınırlar içinde olup olmadığını değerlendirmek için referans olarak kullanılmaktadır. Bu sayede, tiroid hastalıklarının erken teşhisi ve tedavisinde önemli bir araç sunar (38). Ayrıca, iyot eksikliğinin kontrol altına alınmasında ve toplum sağlığı çalışmaları kapsamında yapılan değerlendirmelerde kritik bir rol oynar. Tiroid ultrasonografisinin yüksek duyarlılığı ve tekrarlanabilirliği, hastalıkların izlenmesini kolaylaştırarak klinik uygulamalarda uygulanabilir bir yöntem haline gelmesini sağlamaktadır (43).

Hegedüs ve Ark. (61) fenitoin (PTH) veya CBZ kullanan 51 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada PTH tedavisi alan hastalarda ortalama tiroid hacmi 26 ml (14-57 ml aralığında) olarak ölçülmüş, kontrol grubunda ise bu değer 17 ml (8-41 ml aralığında) bulunmuştur ($P < 0,01$). PTH grubunda 10 kişide, kontrol grubunda ise 4 kişide guatr tespit edilmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde T4 ve FT4I seviyelerinde belirgin bir azalma görülürken, T3, T3RU, FT3I ve T4 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. TSH seviyesinde ise artış gözlenmiştir. CBZ tedavisi gören hastalarda ortalama tiroid hacmi 25 ml (13-66 ml aralığında) iken, kontrol grubunda bu değer 16 ml (9-44 ml aralığında) olarak saptanmıştır ($P < 0,01$). Karbamazepin kullanan hastaların 13'ünde, kontrol grubunun ise 3'ünde guatr bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0,02$). Serum hormon düzeyleri açısından, T4, FT4I ve FT3I seviyelerinde düşüş izlenmiş, T4 düzeyinde ise artış kaydedilmiştir. Ancak, T3, T3RU ve TSH seviyeleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu sonuçlar hem PTH hem de CBZ tedavilerinin tiroid hacminde artışa ve bazı tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere neden olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, tiroid fonksiyon testlerinde herhangi bir bozulma saptanmazken, tiroid volümünde artış gözlenmemiş; aksine bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($p:0,018$).

Bu sonuçlar, literatür bilgileriyle tutarlılık göstermekte olup, LEV'in tiroid fonksiyonları üzerinde bir etkisinin olmadığını ve bu açıdan güvenilir bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda, LEV monoterapisinin tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikorları ve tiroid hacmi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.
- Sonuçlar, LEV'in FT3, FT4, TSH düzeyleri ve otoantikor seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir.
- Ayrıca, tiroid volümünde belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen, SDS'lerinde azalma gözlenmiştir. Bu farklılığın, tiroid hacminin ölçüm tekniği ile değerlendirilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Literatürde, tiroid hacmindeki azalmanın genellikle tiroidit vakalarında veya ileri evre hipotiroidi durumlarında tiroid bezinde meydana gelen küçülme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızda incelenen hastaların tiroid fonksiyonlarında herhangi bir bozulma saptanmamıştır.
- Bu bulgular, LEV'in tiroid fonksiyonları üzerinde ciddi bir olumsuz etkiye neden olmadığını ve güvenli bir antiepileptik ilaç seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır.
- LEV tedavisi uygulanan epilepsi hastalarında, özellikle tiroid hastalığı öyküsü bulunan bireylerde, tiroid fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. İlacın uzun süreli kullanımının tiroid fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi anlamak için farklı hasta gruplarını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür araştırmalar, LEV'in tiroid sistemi üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanıyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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):676-685. doi:10.1111/J.1528-1167.2010.02522.X
2. Uludüz D. ÇOCUK VE ERGENDE NÖROLOJİK HASTALIKLARA YAKLAŞIM REHBER KİTABI 2015 ÇOCUK VE ERGEN NÖROLOJİSİ ÇALIŞMA GRUBU ADINA Editörler Aşşın DERVENT Semih AYTA Özlem ÇOKAR.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/EPI.12550
4. Oldfield RC. SPEECH DISORDERS: Aphasia, Apraxia and Agnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25(3):286-286. doi:10.1136/JNNP.25.3.286
5. Bora İHakkı, Yeni SNaz, Gürses Candan. Epilepsi. Published online 2008:963. Accessed September 22, 2024. <https://www.nobeltip.com/urun/epilepsi-genisletilmis-ikinci-baski>
6. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-108. doi:10.1016/J.YEBEH.2009.10.023
7. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, et al. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;57(7):1161-1168. doi:10.1111/EPI.13419
8. A Tablet on Epilepsy [CDLI Wiki]. Accessed September 22, 2024. https://cdli.ox.ac.uk/wiki/doku.php?id=tablet_on_epilepsy
9. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:1-13. doi:10.1155/2014/582039
10. Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, et al. Prevalence and Incidence of Epilepsy in Ulanga, a Rural Tanzanian District: A Community-Based Study. *Epilepsia*. 1992;33(6):1051-1056. doi:10.1111/J.1528-1157.1992.TB01758.X
11. Zou J, Wang YX, Dou FF, et al. Glutamine synthetase down-regulation reduces astrocyte protection against glutamate excitotoxicity to neurons. *Neurochem Int*. 2010;56(4):577-584. doi:10.1016/J.NEUINT.2009.12.021
12. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock's Pediatric Epilepsy. *Pellock's Pediatric Epilepsy*. Published online August 2017. doi:10.1891/9781617052439

13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/EPI.13709
14. *Definitions of Generalized Epileptic Seizure Types Typical Absence Seizure (TA); 2.*
15. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disorders*. 2022;24(3):447-495. doi:10.1684/epd.2022.1430
16. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. 2018;208(5):226-233. doi:10.5694/MJA17.00951
17. AT B, S S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-972. doi:10.1212/WNL.41.7.965
18. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9(SUPPL. 9):125-132. doi:10.1111/J.1528-1167.2005.00324.X
19. Kitabın Adresi Nobelkitap.com. Accessed September 22, 2024. <https://www.nobelkitap.com/pediatrinin-esaslari-337040.html>
20. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics--a review. *Pain Pract*. 2004;4(3):194-203. doi:10.1111/J.1533-2500.2004.04304.X
21. (PDF) Antiepileptik İlaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi | Yusuf Tamam - Academia.edu. Accessed September 22, 2024. https://www.academia.edu/25729450/Antiepileptik_%C4%B0la%C3%A7ların_Tiroid_Hormon_D%C3%BCzeylerine_Etkisi
22. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2007;69(18):1751-1760. doi:10.1212/01.WNL.0000268699.34614.D3
23. Grünewald R. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9(SUPPL. 9):154-160. doi:10.1111/J.1528-1167.2005.00329.X
24. Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PMC. Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2015;29(5):371. doi:10.1007/S40263-015-0248-9
25. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(2):508-536. doi:10.1212/CON.0000000000000715
26. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008-1019. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2016.0486
27. Rallison ML, Dobyns Brown M, Keating FR, Rall Joseph E, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*. 1975;86(5):675-682. doi:10.1016/S0022-3476(75)80350-7

28. Grubu TÇ. ISBN: xxx TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020 TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020.
29. Klinikleri T. Ayşe Derya BULUŞ ve ark. ÇOCUK VE ADOLESANLARDA TİROİD HASTALIKLARI. *J Fam Med-Special Topics*. 2015;6(5).
30. Önsesveren I, Barjaktarovic M, Chaker L, et al. Childhood Thyroid Function Reference Ranges and Determinants: A Literature Overview and a Prospective Cohort Study. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2017;27(11):1360-1369. doi:10.1089/THY.2017.0262
31. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131. doi:10.1210/ER.2006-0043
32. Alpcan A, Törel Ergür A, Tursun S, et al. Çocukluk çağının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(1):34-38. doi:10.21601/ORTADOGUTIPDERGISI.293272
33. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of Autoimmune Thyroid Diseases: A comprehensive Review. *J Autoimmun*. 2015;64:82. doi:10.1016/J.JAUT.2015.07.009
34. Alpcan A, Törel Ergür A, Tursun S, et al. Çocukluk çağının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(1):34-38. doi:10.21601/ORTADOGUTIPDERGISI.293272
35. Lisbôa HRK, Gross JL, Orsolin A, Fuchs S. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goitre in schoolchildren. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(4):471-475. doi:10.1046/J.1365-2265.1996.8200830.X
36. Coskun ZU, Secil M, Karagoz E. Tiroid Bezi Patolojilerine Radyolojik Yaklaşım. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*. 2012;28(Supp:1):56-70. doi:10.5222/OTD.SUPP1.2012.056
37. Lee MK, Na DG, Joo L, et al. Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. *Korean J Radiol*. 2023;24(1):22-30. doi:10.3348/KJR.2022.0894
38. temd tiroid kılavuz - Google Search. Accessed March 18, 2025. https://www.google.com/search?q=temd+tiroid+k%C4%B1lavuz&oq=temd+tiroid+&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqCQgBEAAYExiABDIGCAAQRrg5MgkIARAAGBMYgAQyCQgCEAAYExiABDIJCAMQABgTGIAEMgkIBBAAGBMYgAQyCggFEAAYExgWGB4yCggGEAAYExgWGB4yCggHEAAYExgWGB4yCggIEAAYExgWGB4yCggIEAAYExgWGB7SAQg1ODUxajBqN6gCALACAA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
39. Tessler FN, Tublin ME. Thyroid sonography: Current applications and future directions. *American Journal of Roentgenology*. 1999;173(2):437-443. doi:10.2214/AJR.173.2.10430150
40. Halenka M, Fryšák Z. Atlas of Thyroid Ultrasonography. *Atlas of Thyroid Ultrasonography*. Published online 2017. doi:10.1007/978-3-319-53759-7

41. Thyroid Ultrasound. *Thyroid Ultrasound*. Published online 2019. doi:10.1007/978-3-030-14451-7
42. Mi J, Wang R, Feng Q, et al. Three-dimensional visualization of thyroid ultrasound images based on multi-scale features fusion and hierarchical attention. *Biomed Eng Online*. 2024;23(1). doi:10.1186/S12938-024-01215-1
43. Hampel R, Gordalla A, Zöllner H, Klinke D, Demuth M. Continuous rise of urinary iodine excretion and drop in thyroid gland size among adolescents in Mecklenburg-West-Pomerania from 1993 to 1997. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):197-201. doi:10.1055/S-2000-7744
44. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin*. 2009;27(4):941-965. doi:10.1016/J.NCL.2009.08.005
45. Antiepileptic Drugs and Risk of Subclinical Hypothyroidism. | EBSCOhost. Accessed October 9, 2024. <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A13%3A4281341/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A88996153&crl=c>
46. Cansu A, Serdaroğlu A, Çamurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia*. 2006;47(11):1855-1859. doi:10.1111/J.1528-1167.2006.00821.X
47. Yılmaz Ü, Yılmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*. 2014;23(1):29-35. doi:10.1016/J.SEIZURE.2013.09.006
48. Elshorbagy HH, Barseem NF, Suliman HA, et al. The Impact of Antiepileptic Drugs on Thyroid Function in Children with Epilepsy: New Versus Old. *Iran J Child Neurol*. 2020;14(1):31. doi:10.22037/ijcn.v14i1.19177
49. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/EPI.12550
50. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener 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):271-274. doi:10.1177/088307380401900406
51. Isojärvi JIT, Juhani Airaksinen KE, Repo M, Pakarinen AJ, Salmela P, Myllylä V V. Carbamazepine, serum thyroid hormones and myocardial function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(6):710-712. doi:10.1136/JNNP.56.6.710
52. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, Banna D El, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr*. 2007;151(2):178-181. doi:10.1016/J.JPEDS.2007.02.046

53. Sahu JK, Gulati S, Kabra M, et al. Evaluation of subclinical hypothyroidism in ambulatory children with controlled epilepsy on valproate monotherapy. *J Child Neurol*. 2012;27(5):594-597. doi:10.1177/0883073811421985
54. Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, et al. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):32-34. doi:10.1097/WNF.0B013E318166CBCD
55. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*. 2004;45(3):197-203. doi:10.1111/J.0013-9580.2004.26003.X
56. Aygün F, Ekici B, Aydinli N, Aydin BK, Baş F, Tatli B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci*. 2012;122(2):69-73. doi:10.3109/00207454.2011.627486
57. Nishiyama M, Takami Y, Ishida Y, et al. Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2019;90:15-19. doi:10.1016/J.YEBEH.2018.11.003
58. Rubinchik-Stern M, Shmuel M, Eyal S. Antiepileptic drugs alter the expression of placental carriers: An in vitro study in a human placental cell line. *Epilepsia*. 2015;56(7):1023-1032. doi:10.1111/EPI.13037
59. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int*. 2007;49(6):822-826. doi:10.1111/J.1442-200X.2007.02456.X
60. Gatta E, Pirola I, Gotti A, et al. Clinical phenotype of Graves' disease in Autoimmune Polyglandular Syndrome or as isolated disease: the GRAPHE study. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online March 1, 2025. doi:10.1210/CLINEM/DGAF144
61. HEGEDÜS L, HANSEN JM, LÜHDORF K, PERRILD H, FELDT-RASMUSSEN U, KAMPMANN JP. Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(4):423-429. doi:10.1111/J.1365-2265.1985.TB01100.X

8. EKLER

EK 1: OLGU RAPOR FORMU

TANIMLAYICI VERİLER

Hastanın yaş (ay cinsinden)	
Hastanın cinsiyeti	
Nöbet tipi	
ILAE sınıflaması	
EEG	
MR	

TIROİD FONKSİYON VERİLERİ

	İlaç öncesi	Tedavi 6. ayında
<u>fT3</u>		
<u>fT4</u>		
TSH		
Anti-Tiroglobulin antikoru		
Anti-Peroksidaz antikoru		
<u>Tiroid</u> volüm (ml)		
<u>Tiroid</u> Volüm SDS		