

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA PRENATAL DÖNEMDE
GABAPENTİN VE OXCARBAZEPİN UYGULAMASININ
POSTNATAL DÖNEM YAVRU KARACİĞERİNE OLAN
OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Reyhan HUSEYNLI

Danışman
Doç. Dr. Bülent AYAS

SAMSUN
2020

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Reyhan HUSEYNLI tarafından Doç. Dr. Bülent AYAS Danışmanlığında hazırlanan “Sıçanlarda Prenatal Dönemde Gabapentin ve Oxcarbazepin Uygulamasının Postnatal Dönem Yavru Karaciğerine Olan Olası Etkilerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 27.07.2020 tarihinde yapılan sınav ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Bülent AYAS
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Dr.Öğretim Üyesi Aysin Pınar Türkmen
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç.Dr. Pınar Naile Gürgör
Ordu Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Prof. Dr. Ali BOLAT
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığımı taahhüt ve beyan ederim.

17/08/2020

Reyhan HUSEYNLI

ÖZET

SIÇANLARDA PRENATAL DÖNEMDE GABAPENTİN VE OXCARBAZEPİN UYGULAMASININ POSTNATAL DÖNEM YAVRU KARACİĞERİNE OLAN OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Reyhan HUSEYNLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans, Temmuz / 2020

Danışman: Doç. Dr. Bülent AYAS

Bu çalışmada, günümüzde gebelikte kullanılabilen ikinci nesil antiepileptiklerden Gabapentin (GBP) ve Oxcarbazepin'in (OXC) gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımına bağlı olarak yavru karaciğer dokusunun gelişimine olan olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 12 adet gebe *Wistar albino* cinsi sıçandan elde edilen, 45 günlük 20 adet yavru dişi sıçan kullanıldı. Gebe sıçanlardan 4 grup oluşturuldu. Gebeliğin 1–5. günlerinde, üç gruba sırasıyla GBP (50 mg/kg/gün), OXC (100 mg/kg/gün) ve serum fizyolojik (SF; %0,9 NaCl; 1,5 ml/gün) gavaj yoluyla verildi. Kırkbeşinci günün sonunda yavru dişi sıçanlar sakrifiye edildi. Daha sonra, karaciğer dokularından alınan örnekler histopatolojik ve stereolojik yöntemlerle değerlendirildi.

Yavru sıçanların ortalama vücut ağırlıkları, GBP ve OXC grubunda anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Histopatolojik değerlendirmede, GBP ve OXC gruplarında yer yer sinüzoidal kordonlarda bozulma ve dejenerasyon alanları görüldü. Ayrıca, OXC grubunda hücreyel infiltrasyon, damarlarda dilatasyon ve konjesyon izlendi. Stereolojik bulgularda, portal damar-safra kanalı/portal alan ve portal ven/portal alan parametrelerinde kontrole göre OXC gruplarında artış görülürken, hepatik arter/portal alan ve portal bağ doku/portal alan parametrelerinde azalma görüldü. Santral ven/toplam doku oranında ise sadece GBP grubundaki azalmanın anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$).

Gebeliğin preimplantasyon dönemindeki GBP ve OXC uygulamasının yavru sıçan karaciğer dokusunun gelişimi ve yapısı üzerinde ciddi histopatolojik etkisinin olmadığı, bununla birlikte GBP grubunda santral venin, OXC grubunda ise portal ven ve hepatik arterin hacim fraksiyonlarının anlamlı derecede etkilendiği bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: antiepileptik ilaç, karaciğer, stereoloji, histopatoloji.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF POSSIBLE EFFECTS OF GABAPENTIN AND OXCARBAZEPINE ADMINISTRATION IN PRENATAL PERIOD OF RATS ON OFFSPRING LIVER IN POSTNATAL PERIOD

Reyhan HUSEYNLI

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Histology and Embryology

M.Sc., July / 2020

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent AYAS

In this research, we aimed to study the effects of Gabapentin (GBP) and Oxcarbazepine (OXC), which are second generation antiepileptics, on the liver tissue of the offspring rats due to their usage in the first trimester of pregnancy.

Twenty offspring rats of 45 days old which are obtained from 12 pregnant *Wistar albino* rats were used in this experiment. Four groups were formed with the pregnant rats. On the 1-5th days of the pregnancy, 3 groups received GBP (50 mg/kg/day), OXC (100 mg/kg/day) and physiological saline solution (0.9 NaCl; 1.5 ml/day) via gavage, respectively. At the end of the 45th day, the female offspring rats were sacrificed. Then, the samples prepared from the liver tissues were evaluated by histopathological and stereological methods.

The body weights of the offspring rats were found to be significantly reduced in the GBP and OXC groups ($p < 0.05$). In the histopathological evaluation, occasional disruptions in the sinusoidal cords and degenerated areas were observed in GBP and OXC groups. Moreover, cellular infiltration, dilation and congestion in the vessels were found in the OXC group. In the stereological study, the portal vessel-bile duct/portal area and portal vein/portal area parameters were found to be increased in the OXC group compared to the control group while the parameters of hepatic artery/portal area and portal connective tissue/portal area were found to be decreased. Central vein/total tissue ratio was found to be significantly decreased in only the GBP group unlike the other groups ($p < 0.05$).

It was found that GBP and OXC treatment during the preimplantation stage of the pregnancy have no significant histopathological effects on the offspring rat liver, while the central vein in the GBP group and portal vein and hepatic artery in the OXC group were found to be significantly affected in terms of their volume fractions.

Keywords: antiepileptic drug, liver, stereology, histopathology.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda yanımda olan, tezin her aşamasında bana sabırla yol gösteren, özverilerini, bilgilerini ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Bülent AYAS'a başta olmak üzere,

Yüksek lisans eğitimim boyunca katkılarından dolayı anabilim dalımızdaki diğer hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını hiçbir şekilde esirgemeyen Arş. Gör. Adem KOCAMAN'a, ayrıca eğitim ve tez hayatım boyunca ailem gibi olan çok değerli bölüm arkadaşlarıma,

Tez çalışmasının deneysel aşamalarını gerçekleştiren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Züleyha Erişgin'e

Yaşamın her döneminde bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük bir emeğe sahip olan aileme ve emeği geçen herkese sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Epilepsi.....	6
2.1.1. Epilepsi ve Nöbet.....	6
2.1.2. Etiyoloji	6
2.1.3. İnsidans ve Prevalans	7
2.1.4. Epilepsinin Etkileri	8
2.1.5. Tedavisi.....	8
2.2. Antiepileptik İlaçlar	9
2.2.1. Antiepileptik İlaçların Gelişimi	9
2.2.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	10
2.2.3. Antiepileptik İlaçlar ve Teratojenite	10
2.3. Gebelikte Epilepsi	11
2.3.1. Gebelikte Nöbet Kontrolü.....	11
2.3.2. Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar.....	12
2.3.3. Gebelikte Değişen İlaç Farmakokinetiği.....	15
2.4. Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	15
2.4.1. Gabapentin	15
2.4.2. Gebelikte Gabapentinin Etkileri.....	17
2.4.3. Gabapentin ve Hepatotoksisite.....	18
2.4.4. Oxcarbazepin	19
2.4.5. Gebelikte Oxcarbazepinin Etkileri.....	20

2.4.6. Oxcarbazepin ve Hepatotoksisite.....	20
2.5. Rat Karaciğer	21
2.5.1. Karaciğerin Gelişimi.....	21
2.5.2. Karaciğer Anatomisi	22
2.5.3. Karaciğer Histolojisi	23
2.5.4. Karaciğer Fizyolojisi.....	23
3. MATERYAL ve METOT.....	25
3.1. Deney Hayvanlar ve Grupların Oluşturulması.....	25
3.2. İlaçların Temini ve Hazırlanması.....	26
3.3. Histolojik İşlemler.....	26
3.3.1. Perfüzyon-Fiksasyon İşlemi.....	26
3.3.2. Rutin Histolojik İşlemler.....	27
3.4. Örneklem Stratejisinin Belirlenmesi	29
3.4.1. Uygulama.....	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme ve Hata Katsayısının Bulunması	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Çalışma İle İlgili Genel Gözlemler	37
4.2. Stereolojik Bulgular	38
4.3. Histopatolojik Bulgular	43
4.4. İstatistiksel Bulgular	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BRI	: Brivarasetam
BSEP	: Safra Tuzu Eksport Pompası
BZD	: Benzodiazepin
CBM	: Karisbamat
CBZ	: Karbamazepin
CE	: Hata katsayısı
CRB	: Karabersat
CV	: Varyasyon katsayısı
CYP450	: Sitokrom P450
DP-VPA	: DP-valproik asid
DZP	: Diazepam
ESL	: Eslikarbazepin asetat
ESM	: Etosüksimid
EURAP	: Avrupa Antiepileptik İlaçlar ve Gebelik Kayıtları
FBM	: Felbamat
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FFBM	: Forofelbamat
FPHT	: Fosfenitoin
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GBP	: Gabapentin
GNX	: Ganaksolon
H&E	: Hematoksilen-Eozin
Hg	: Basınç birimi
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
LCM	: Lakosamid
LEV	: Levetirasetam
LSG	: Losigamon
LTG	: Lamotrijin
NTCP	: Taurokolat Kotransport Polipeptid

OXC	: Oxcarbazepin
PB	: Fenobarbital
PER	: Perampanel
PGM	: Pregabalin
PHT	: Fenitoinin
RMC	: Remasemide hidroklorid
RTG	: Retigabin
SAF	: Safinamid
SEL	: Seletrasetam
SF	: Serum Fیزیولوجیک
SRT	: Soretolid
STP	: Stiripentol
TGFα	: Gama Aminobutirik Asit
TLP	: Talampanel
TPM	: Topiramamat
VGB	: Vigabatrin
VLR	: Valrosemid
VPA	: Valproik asit
ZNS	: Zonisamid

1. GİRİŞ

Epilepsi, dünya çapında yayılan, beynin epileptik nöbetler üretme dayanıklılığı ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize olunan kronik bir durumdur. Epilepsinin tanımı, en az bir epileptik nöbetin oluşmasını gerektirir. Epilepsi, toplumda her 1000 kişiden 4–10 kişide görülen kronik nörolojik hastalıktır (Fisher ve ark., 2005).

Epilepsi insidansı gelişmiş toplumlarda yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 50 vaka, gelişmekte olmayan ülkelerde ise 100.000 başına 100-190 vakadır (Sander ve Shorvon, 1996; MacDonald ve ark., 2000). Prevelansı tek nöbet, ateşli nöbet ve remisyonadaki hastalar hariç, 1000 kişi başına 5-10 vakada tahmin edilmektedir. Tek bir nöbetin yaşam boyu prevalansı %2 ila 5'tir (Sander, 2007). Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönemde görülmektedir. Bu, yaşamın ilk yılı ve 50 yaş sonrasıdır (Everitt, 1998).

Epilepsinin nedenleri içerisinde beyin hasarları, genetik, mikroyapısal veya immünolojik bir temelin olduğu varsayılmaktadır. Nedenleri yinede tam olarak bilinmemektedir (Berg ve ark., 2010; Pitkänen ve Engel, 2014).

Epilepsi tedavisinde birçok farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında ilaç tedavisi, cerrahi, derin beyin stimülasyonu ve farklı alternatif tedavi yöntemleri yer almaktadır (Feddersen ve ark., 2007; Neal ve ark., 2008). En yaygın yöntem ilaç tedavisidir. Bu yöntemde antiepileptik ilaçlar kullanılarak tedavi edilmektedir.

İlk antiepileptik ilaç, potasyum bromür kullanmasıyla keşfedilmiştir. Daha sonra fenobarbital (PB), fenitoinin (PHT), etosüksimid (ESM), karbamazepin (CBZ) ve valproik asit (VPA) ilk nesil antiepileptik ilaç olarak tanıtılmıştır (Shorvon, 2009a; Shorvon, 2009b). İlk nesil antiepileptik ilaçlar uzun yıllar boyunca epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ve şimdiye kadar da kullanılmaktadır. Ancak oluşan yan etkiler bu ilaçlara alternatif olarak yeni nesil antiepileptik ilaçların geliştirilmeye sebep olmuştur. Antiepileptik ilaçlar, ikinci nesil ve üçüncü nesil olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ilaçlar, farmakokinetik özelliklerinin daha iyi olması ve kolay tolere edilebilirliği ile farklılık göstermektedir. Felbamat (FBM), oxcarbazepin (OXC), gabapentin (GBP), lamotrijin (LTG), pregabalin (PGM), levetirasetam (LEV), topiramet (TPM), vigabatrin

(VGB) ve zonisamid (ZNS) ikinci nesil yeni antiepileptik ilaçlar grupta yer almaktadır. Son zamanlarda üçüncü nesil yeni antiepileptik ilaçlar geliştirilmektedir ki bu gruba 20'ye yakın yeni ilaçlar dahildir (Luszczki, 2009; Erdoğan, 2014).

Epilepsi hastalığı, kadın ve erkeklerde aynı riskleri oluşturmamaktadır. Kadınlarda menstruel siklus, cinsel organların gelişimi, fertilité ve üreme üzerinde etki göstermektedir (Crawfort, 2005). Dünyada 18 milyon kadın, epilepsi hastasıdır (Thomas ve ark., 2009). Antiepileptik ilaç kullananların yaklaşık üçte biri üreme çağındadır (Adab ve ark., 2009). Gebelerdeki epilepsi prevalansı ise %0,3-0,7'dir (Borthen ve ark., 2009).

Gebelik döneminde geçirilen nöbetler, kadınların hem kendileri hem de bebekleri için bir risk oluşturarak çeşitli sorunlara neden olmaktadır. Gebelikte geçirilen epileptik nöbetlerin, düşük ağırlıklı bebek doğumu ve erken doğum görülme oranlarında artışa sebebiyet verdiği gösterilmiştir (Rauchenzauner ve ark., 2013; Cassina ve ark., 2013). Ancak yürütölen diğer çalışmalarda, epilepsi hastalığı görölen gebelerin yarısının bu süreçte nöbet yaşamadıkları da bilinmektedir (Thomas ve ark., 2009; Mawer ve ark., 2010).

Gebelikte antiepileptik ilaç kullanan kadınların oranı %0,3-0,4 olduğu bilinmektedir (Kulaga ve ark., 2011; Adab ve ark., 2009). Gebelikte kontrol edilemeyen konvülsif nöbetler sırasında kullanılan antiepileptik ilaçların, yüksek düzeyde teratojenik etki potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Adab ve ark., 2009). Antiepileptik ilaçların teratojenisitesinin ilk dokümantasyonu 1960'larda yapılmıştır. Epilepsi hastası kadınların %90'ı sağlıklı bebelere sahipken, gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı minör anomalilere, konjenital malformasyonlara, erken doğum, düşük doğum ağırlığı doğuma, kognitif bozukluklara neden olduğu bilinmektedir (Hauser, 2011). Monoterapide VPA'nın en yüksek majör konjenital malformasyon riski ile ilişkili olduğu ve riskin doza bağımlı göröndüğü tespit edilmiştir (Tomson ve ark., 2018). LEV, OXC ve LTG kullanımı ile ilişkili majör konjenital malformasyonların sıklığı genel popölasyon ile benzer bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda yapılan birçok çalışma ile gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının çeşitli malformasyonlara ve fetal gelişim geriliğine yol açtığı öne sürölmüştür. Antiepileptik ilaçların özellikle ilk trimesterde kullanımının ve doz artışının konjenital malformasyonlara sebebiyet verdiği tespit edilmiştir (Kaneko ve ark., 1999; Holmes ve ark., 2007; Okada ve ark., 2009;

Ikonomidou ve Turski, 2010; Kulaga ve ark., 2011; Guimaraes ve ark., 2011; Hauser, 2011). Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda, tek bir antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde malformasyon görülme sıklığının epilepsi hastası olup antiepileptik ilaç kullanmayanlara kıyasla ortalama iki ila üç kat oranında daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (Mawer ve ark., 2010). Bu nedenle bu süreçte kullanılan antiepileptik ilaçlar daha dikkatli şekilde faydaları ve zararları hesabı yapılarak kullanılması önerilmektedir.

Yeni nesil antiepileptik ilaçların gebelikteki kullanımında konjenital malformasyonlar ve fetal gelişim geriliği bakımından ilk nesil ilaçlara göre daha güvenli olduğu pek çok çalışmalarla ortaya konulmuştur (Sabers ve ark., 2004; Meischenguiser ve ark., 2004; Eisenschenk, 2006).

GBP, yapısal olarak nörotransmitter gama aminobutirik asit (GABA) ile ilişkili olan 1- (aminometil) sikloheksan asetik asittir (Petrere ve Anderson, 1994). GBP, 1993 yılında Birleşmiş Milletler Gıda ve İlaç Organizasyonu tarafından epilepsi için kullanımı onaylanan, epileptik nöbetlerin ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaçtır. GBP, gastrointestinal sistemden hızla emilir, plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrek tarafından değişmeden elimine edilebilmektedir. GBP, karaciğer tarafından metabolize edilmediği için hepatik mikrozomal enzimleri indüklemeyebilir (Bockbrader ve ark., 2010; Honarmand ve ark., 2011; Chen ve ark., 2013).

GBP'nin gebelikte ilaç kullanım kategorisi C'dir. İlacın hamilelik sürecinde kullanımı ve olası teratojenik etkileri konusunda hala sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında özellikle farelerde ilacın teratojenik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda vücut ağırlığında azalma, fetal rezorbsiyonda artış, iskelet sistemine ait malformasyonlarda artma görülmüştür (Prakash ve ark., 2008; Afshar ve ark., 2009). Bununla birlikte insanlar üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda ilacın teratojenik bir etkisinin gözlenmediği öne sürülmüştür (McLean, 1999; Montouris, 2003; Hill ve ark., 2010). Başka bir çalışmada fetusun, hamilelik sırasında maternal plazma konsantrasyonlarından daha yüksek GBP seviyelerine maruz kaldığı gösterilmiştir (Ohman ve ark., 2005). Bu da GBP'nin plasentadan geçebildiğini ve fetuse etki edebileceğini göstermektedir.

GBP'nin hepatotoksitesi konusu ile ilgili sınırlı sayıda klinik ve deneysel hayvan çalışmaları mevcuttur. GBP kaynaklı karaciğer hasarına dair nadir vakalar

yayınlanmıştır. Bir klinik çalışmada, iki hafta boyunca GBP tedavisi uygulamanın, karaciğer fonksiyon testleri ile teyit edilen kolestaz oluşturduğu bulunmuştur. GBP alımı durduktan sonra, karaciğer fonksiyonlarının yavaş yavaş düzeldiği görülmüştür (Richardson ve ark., 2002; LiverTox, 2012a). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, organogenez esnasında GBP'nin maternal enjeksiyonu uygulandığında, gelişmekte olan sıçan fetusunun karaciğerinde çeşitli histolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel değişikliklerin geliştiği görülmüştür (Badawy ve ark., 2019). Bilindiği kadarıyla intrauterin GBP'ye maruziyetin yenidoğan karaciğeri üzerine olası etkilerini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

OXC, klinik kullanımı 2000 yılında onaylanan yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır. OXC (10,11-dihidro-10-okso-5H-dibenzo [b,f] azepin-5-karboksamid), CBZ'nin bir keto analogu olup, nötral lipofilik yapıdadır. Epilepsideki tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerin tek başına ya da kombinasyonlu tedavisinde kullanılmaktadır (Wellington ve Goa, 2001). OXC antikonvülsan etkisini voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinde inhibitör etki yaparak göstermektedir (Ambrósio ve ark., 2002). OXC, enzimatik yolla bir monohidroksi türevi (MHD) meydana getirilerek indirgenir. Hepatik sitokrom-P450 (CYP450) izoenzimleri ile metabolize edilmez. Bu nedenle CYP450 sistemi ile metabolize edilen farklı ilaçlarla herhangi bir etkileşime girmemektedir (Larkin ve ark., 1991). OXC, proteinlere %40 oranında bağlanmakta ve diğer ilaçlarla daha az farmakokinetik etkileşime girmektedir (Sillanpää ve Pihlaja, 1988-1989; Beydoun ve ark., 2000). OXC, oral alımlarda hızlı bir şekilde emilir. Besinlerle alındığında etkisi azalmamaktadır. OXC'nin yarı ömrü 1-3 saat iken metabolitinin yarı ömrü 8-10 saattir. Bunun yanı sıra kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer (Guerreiro ve Guerreiro 2008).

OXC'nin gebelikte ilaç kullanım kategorisi de C'dir. OXC'nin teratojenik etkisi ile ilgili diğer ikinci nesil antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi günümüzde halen kesin bir bulgu saptanmamıştır. Pek çok çalışma teratojenik olmadığını göstermiş olsa bile, teratojeniteye neden olduğunu gösteren az da olsa çalışma bulunmaktadır (de O Guerra ve ark., 2000; Perucca., 2005; Montouris., 2005). Bu çalışmalara göre OXC'nin teratojenik etkisinin, ilk nesil antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırıldığında çok düşük olduğu ileri sürülmüştür.

OXC'nin hepatotoksitesine dair GBP gibi sınırlı sayıda klinik ve deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır. OXC ile kronik tedavi sırasında hastaların küçük bir kısmında serum aminotransferaz düzeylerindeki artışlara neden olduğu görülmüştür. OXC hepatotoksitesi, antikonvülsan aşırı duyarlılık sendromunda, ateş başlangıcı, ardından döküntü, yüz ödemi, lenfadenopati, tedavi uygulandıktan 2 ila 8 hafta sonra beyaz küre sayısında artış ve eozinofili ile ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (LiverTox, 2012b). Araştırmalar sonucu OXC'nin plasentadan geçtiği ve fetuslarda karaciğer toksitesine yol açtığı bildirilmiştir (Pacifici ve Nottoli., 1995; Ohman ve ark., 2000). Gebe sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda OXC ile maternal tedavisi sonrasında araştırılan fetus karaciğerlerinde histopatolojik değişikliklere neden olduğu görülmüştür (Hamdi ve ark., 2016; Hamdi ve ark., 2017).

Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımı üzerine yapılan klinik ve deneysel hayvan çalışmalarda, daha çok konjenital malformasyonların, doğum sonrası mental ve fiziksel fonksiyonların değerlendirilmesine bakılmıştır. Özellikle ikinci nesil antiepileptik ilaçların kullanıldığı bu tür çalışmalarda yan etkilerin oldukça az olduğu gösterilmiştir (Perucca, 2005; Hill ve ark., 2010). Bununla birlikte karaciğer üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır.

Sunulan çalışmada farklı etki mekanizmalara sahip, farmakokinetik özelliklerinin daha iyi olması ve iyi tolere edilebilmeleri ile farklılık gösteren ikinci nesil antiepileptik ilaçlardan GBP ve OXC'nin, sıçanlarda gebeliğin 1-5. günlerinde kullanımına bağlı olarak postnatal dönem yavru karaciğerine olan olası etkileri araştırıldı. Çalışmada GBP ve OXC kullanılmasının nedenleri, toplumda yaygın kullanılan ve farklı etki mekanizmasına sahip antiepileptik ilaçlar olmasıdır. Bununla birlikte farklı etiyolojik nedenlerle antiepileptik ilaç kullanan kadınlar, henüz hamileliğin belli olmadığı preimplantasyon dönemde bu ilaçları kullanmaya devam etmektedirler. Bu nedenle, bu dönemde kullanılan antiepileptik ilaçların yavru karaciğer dokusunun gelişimine olası etkilerin olup olmadığını ortaya koyabilmek için, gebeliğin 1-5. günleri tercih edildi.

Bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle bilimsel literatüre katkı sağlamak, bu noktada bulunan açığı kapamak adına ilgili çalışmanın özellikle tarafsız ve güvenilir metod olan stereolojik yöntemlerle kapsamlı bir şekilde incelenecek olması çalışmamızı özgün kılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi ve Nöbet

Epilepsi, tekrarlayan nöbetler ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Her yaştan, ırktan ve sosyal sınıftan insanı etkilemektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %0,8'i epilepsiden etkilenmektedir (Wendling, 2008). Toplum arasında sara hastalığı olarak da ifade edilen epilepsi, çok eski dönemlerden beri bilinmektedir. Günümüzde kullandığımız “epilepsi” sözcüğü “epilambanein” kelimesinden türemiş olup, eski Yunancada “yakalamak”, “kavramak”, “tutmak” anlamlarına gelmektedir (Engel ve Pedley, 2008).

Epilepsi ve epileptik nöbet farklı kavramlar olarak tanımlanmaktadır. Epileptik nöbet, beynin anormal aşırı veya senkronize nöronal aktivitesinden dolayı geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır. Epilepsi, epileptik nöbetlerin oluşumuna yatkınlıkla karakterize olan bir beyin hastalığıdır. Bu terim aynı zamanda bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarını da kapsar. Epilepsi tanısı, en az bir epileptik nöbet oluşumunu gerektirir (Fisher ark., 2005). Epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biri ile tanı alır:

- 1) > 24 saat arayla meydana gelen en az iki nedensiz (veya refleks) nöbet
- 2) Bir nedeni olan (veya refleks) nöbet ve sonraki on yıl içinde meydana gelen iki nedensiz nöbetten sonra genel nüks riskine (en az %60) benzer başka nöbet olasılığı
- 3) Bir epilepsi sendromunun teşhisi (Fisher ve ark., 2014).

Epileptik nöbetler, aşırı uyarılabilir nöron popülasyonu kaynaklı anormal seviyede elektriksel boşalma sonucu meydana gelir. Tipik olarak, nöbetler kortikal ve hipokampal yapılarda üretilir. Bir nöbetin klinik olarak ortaya çıkışı, köken aldığı bölgeye, zamana ve deşarj başlangıcına bağlıdır (Avanzini ve Franceschetti, 2003). Fokal epileptik nöbetler, tek bir beyin hemisferi kaynaklı olarak kabul ediliyorken, jeneralize nöbetler her iki hemisferi de etkisi altına alır.

2.1.2. Etiyoloji

Epilepsi, temelinde yatan çeşitli beyin bozukluklarından kaynaklanabilir. Genetik, doğrudan altta yatan neden olarak ya da epileptojenik bir tetikleyiciye duyarlılığı modüle ederek, epilepsi vakalarının önemli bir bölümünde yer almaktadır

(Pandolfo, 2011). Genetiğin nedensel katkısı, nadiren tek gen kusurları nedeniyle doğrudan veya çoklu genlerin ve dış faktörlerin etkileşimi nedeniyle dolaylı yollardan olabilir (Mulley ve ark., 2005; Sierra-Paredes ve Sierra-Marcuno, 2007). Epilepsi sıklıkla inme, tümör, travma, enfeksiyon, kortikal malformasyon, gliyoz veya skleroz (beyin dokusunun skarlaşması) nedeniyle oluşabilen yapısal beyin patolojileri ile bağlantılıdır. (Frey, 2003; Fried ve ark., 2004; Cendes, 2005; Preux ve ark., 2005; De Reuck, 2007; Rajneesh ve Binder, 2009). Bu lezyonlar, spesifik beyin alanlarında, nöbetlerin oluşmasına neden olan fonksiyonel değişiklikleri indükleyebilir. Bunlara ek olarak, metabolik anormallikler ve spesifik sendromlar da (örneğin, West veya Lennox-Gastaut'lar) epilepsi etiyojisi dahilinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte, birçok durumda, genetik, mikroyapısal veya immünolojik bir temelin olduğu varsayılsa bile epilepsinin altında yatan nedenler tam olarak bilinmemektedir. (Berg ve ark., 2010; Pitkänen ve Engel, 2014).

2.1.3. İnsidans ve Prevalans

Epilepsi insidansına dair yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde gelişmekte olan ülkelerdeki oranların, gelişmiş ülkelere göre kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Genel olarak, gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı 50/100.000'dir (Sander, 2003). Gelişmekte olan ülkelerde ise epilepsi insidansı genellikle 100-190/100.000'dir (Sander ve Shorvon, 1996). Bir çok faktörün bu eşitsizliğe katkısı bulunsa da, sosyoekonomik açıdan düşük seviyeli kişilerde epilepsi gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Heaney ve ark., 2008).

Çalışmalar, gelişmiş ülkelerde epilepsi için prevalans oranlarının 4-10/1000 olduğunu göstermiştir ancak çoğu çalışmada epilepsi prevalans aralığı 4-7/1000 arasında ifade edilmektedir (Sander ve Shorvon, 1996). Avrupa ülkelerinde gerçekleştirilen sistematik bir derlemede, aktif epilepsi prevalans oranlarının ortalama 5,2/1000 olduğu tespit edilmiştir. Ortalama bir hayat süresince en az bir kere non-febril nöbet geçirme prevalansı ise %2-5 arasındadır. Hayat boyu prevalans ve aktif epilepsi prevalansı arasındaki fark çoğu vakada hastalığın gerilediğine veya hastanın öldüğüne işaret etmektedir (Forsgren ve ark., 2005).

Sahra altı Afrikası, Orta ve Güney Amerika'da rapor edilmiş olan yüksek prevalans değerleri muhtemelen metodolojik farklılıklar, özellikle kırsal alanlar için geçerli olmak üzere, akrabalıklar veya çevresel faktörlere bağlıdır (Preux , 2005).

Epilepsi insidansı ve prevalans oranları gelişmemiş ülkelerde daha yüksek olma eğilimindedir. Rapor edilmiş en yüksek epilepsi oranları Güney Amerika'da olup, Ekvador'da yılda 122/100.000 olarak bildirilmiştir (Placencia, 1992).

Epilepsi nöbetlerinde cinsiyet farklılıklarının etkisi olduğu bilinmektedir ve genel olarak erkekleri daha fazla etkilediği gözlenmiştir (Savic, 2014).

2.1.4. Epilepsinin Etkileri

Epilepsinin insan hayatı üzerinde ciddi etkileri olup nöbetlerin fiziksel sonuçları, sosyal hayattaki etkileri ve psikolojik etkilerinin kombinasyonuna bağlıdır. Epilepsi; depresyon, migren, psikososyal ve bilişsel işlev bozukluğu, öğrenme problemleri, hastaneye yatış, yaralanma ve ani beklenmeyen ölüm gibi komorbid durum riskinin artmasıyla ilişkilidir (Kotloski ve ark., 2002; Sutula ve ark., 2003; Tomson ve ark., 2004; Gaitatzis ve ark., 2004; Tomson ve ark., 2008; Hermann ve ark., 2008; Surges ve ark., 2009;). Stigma, sosyal izolasyon, işsizlik, duygu durum bozuklukları, nöbet korkusu, bağlanma problemi ve nöbetlerin tahmin edilemezliği epilepsili insanların en büyük sorunları arasındadır (Gaitatzis ve ark., 2004; Jacoby ve ark., 2005). Nöbetler, çocuklarda normal gelişim sürecini tehlikeye sokabilir. Çocukların okul performansının düşmesi neticesinde ebeveynler çok koruyucu olabilir; bu da normal sosyal işleyişe, özgüvene ve bağımsızlığa müdahale eder. Erken yaşam epilepsisi kaçınılmaz olarak geleceği de etkiler. İlaç bağımlılığı ve yan etkileri gibi tedavi yükü sayılabilecek durumlara ek olarak, bu olası koşullar epilepsili bir kişinin günlük yaşamını büyük ölçüde etkiler. Epilepsili insanlar, günlük yaşamlarındaki durumlarının tüm bu sağlık, sosyal ve psikolojik yönleriyle baş etmek zorunda kalır, bu da genellikle yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Bu nedenle, psikolojik ve sosyal müdahalelere veya desteklere sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (Suurmeijer ve ark., 2001; Piazzini ve ark., 2007).

2.1.5. Tedavisi

Epilepsi tedavisi, hastalığın anlaşılmasıyla birlikte bin yılı aşkın süredir uygulanmaktadır. Nöbetlerin varlığı, MÖ 1067'ye kadar uzanan Babil tabletlerinde ifade edilmiştir. Yüzyıllar boyunca, nöbetler çoğunlukla şeytani bir dürtü ya da Tanrı'dan gelen bir durum olarak kabul edilmiştir. Kötü ruhların neden olduğu nöbetleri hafifletmek için dualar okunarak Tanrılara hediyeler sunulmuş ve bu topluluklardaki

mevcut uygulamalara göre tedaviler uygulanmıştır. Ancak, Hipokrat epilepsinin ilahi bir durum olmadığını, beyinden kaynaklanan bir bozukluk olduğuna inanıyordu. Epilepsi tedavi uygulamaları, ilk kez 1857’de potasyum bromür ile başlamıştır (Brodie, 2010).

Nöbet tiplerinin ve sendromların tanımlanması, tedavinin seçimi için gereklidir. Epilepsi tedavisinde ilaç tedavisi, cerrahi, derin beyin stimülasyonu ve farklı alternatif tedavi yöntemleri (yoga, akupunktur vs.) gibi birçok farklı yöntem kullanılmaktadır (Feddersen ve ark., 2007; Neal ve ark., 2008). Bu tedavi yöntemleri epilepsiyi tamamen iyileştirmez ve sadece semptomatiktir. Bu yöntemlerden en yaygın olanı ilaç tedavisidir. İlaç tedavisi içinse antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır.

2.2. Antiepileptik İlaçlar

2.2.1. Antiepileptik İlaçların Gelişimi

İlk antiepileptik ilaç, 1857’de Charles Locock’un “histerik” epilepsili genç kadınlarda potasyum bromür kullanmasıyla keşfedilmiştir. Bir süre sonra PB ve PHT antikonvülsan özellikleri keşfedilmiştir (Shorvon, 2009a). Hauptmann (1912), PB’ni hastalarında hipnotik bir ajan olarak kullanırken tesadüfen keşfetmiştir. Hastaların gündüz nöbetlerinde önemli azalmalar olduğunu ve geceleri de daha iyi uyduğunu gözlemlemiştir (Hauptmann, 1912). Tracy Putman 1934’te, PB’ye bir alternatif bulmaya çalışırken PHT’ni rastlantı sonucu keşfetmiştir (Brodie, 2010). PHT, 1938’de rutin klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra 1950’lerde ve 1960’larda ESM, CBZ ve VPA antiepileptik ilaç olarak tanıtılmıştır. CBZ, 1953’te ilk olarak antipsikotik bir ilaç olarak geliştirilmiş, daha sonra 1963’te epilepside çalışılmış ve 1965’te klinik kullanımı için lisans alınmıştır. Pierre Eymard ise VPA’nı 1963’te keşfetmiştir. İlaç Avrupa’da anti-nöbet ilacı olarak kullanıldıktan sonra modifiye edilmiş ve on yıl sonra Amerika Birleşik Devletleri’nde de kullanılmıştır. Bu ilaçların hepsi ilk nesil antiepileptik ilaç olarak kabul edilir. O tarihten itibaren birçok antiepileptik ilaç pazarına girmiştir. Modern antiepileptik ilaçların piyasaya sürülmesi, 1980’lerde Amerika Birleşik Devletleri’nde Antikonvülsan İlaç Geliştirme Programı kapsamında binlerce kimyasal bileşiğin taranmasıyla başlamıştır (Shorvon, 2009b).

Yeni antiepileptik ilaçların sınıflandırılması, ikinci nesil ve üçüncü nesil şeklindedir. Bu ilaçlar, farmakokinetik özelliklerinin daha iyi olması ve iyi tolere edilebilmeleri ile göze çarpmaktadır. Antiepileptik etki gösteren yeni moleküller, 1989-2009 yılları arasında geliştirilerek ürün olarak sunulmuştur. Felbamat (FBM),

oxcarbazepin (OXC), gabapentin (GBP), lamotrijin (LTG), pregabalin (PGM), levetirasetam (LEV), topiramet (TPM), vigabatrin (VGB) ve zonisamid (ZNS) ikinci nesil yeni antiepileptik ilaç grubunda yer almaktadır (Erdoğan, 2014). Son zamanlarda üçüncü nesil yeni antiepileptik ilaç sunulmaktadır. Bu grup yaklaşık olarak 20'ye yakın yeni ilaçtan oluşmaktadır. Bunlar, karisbamet (CBM), brivarasetam (BRI), stiripentol (STP), karabersat (CRB), florofelbamet (FFBM), talampanel (TLP), losigamon (LSG), ganaksolon (GNX), lakosamid (LCM), remasemide hidroklorid (RMC), fosfenitoin (FPHT), retigabin (RTG), eslikarbazepin asetat (ESL), safinamid (SAF), DP-valproik asid (DP-VPA), seletrasetam (SEL), soretolid (SRT) ve valrosemid (VLR) dir (Luszczki, 2009).

2.2.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Epilepsiyi tedavi etmek için 20'den fazla antiepileptik ilaçların bulunması tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Ama antiepileptik ilaç tedavisinde ilacın etki mekanizması dikkate alınarak seçilmesi önem taşımaktadır (Deckers ve ark., 2003). Antiepileptik ilaçların birçoğu etki mekanizmalarına göre kategorize edilmektedir. Fakat bazı antiepileptik ilaçların çoklu etki mekanizması olabilirken, bazılarının (levetirasetam gibi) etki mekanizmaları henüz belirlenememiştir (Camfield ve Camfield, 2006).

Çoğu antiepileptik ilaçlarının etki gösterdiği dört ana mekanizma vardır: voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajı, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının blokajı, GABA inhibe edici etkisinin güçlendirilmesi ve glutamat uyarıcı mekanizmanın inhibisyonu. Diğer mekanizmalar ise potasyum kanallarının güçlendirilmesi ve sinaptik vezikül proteinlerinin modülasyonudur.

2.2.3. Antiepileptik İlaçlar ve Teratojenite

Antiepileptik ilaçların neden olduğu teratojenik etkilere yönelik mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Bazı araştırmacılar, fetusun normal gelişimine müdahale eden kararsız epoksitlerin epilepsi gelişiminde rol oynayabileceğini iddia etmiştir (Palmieri ve Canger, 2002). VPA gibi antiepileptik ilaçlar folat metabolizmasına müdahale edebilir ve folik asit eksikliğine neden olabilmektedir (Wegner ve Nau, 1992). PB, barbitüratlar ve CBZ, serumda folat malabsorpsiyonuna ve düşük folik asit seviyelerine neden olabilen folik asit antagonistleridir (Ogawa ve ark., 1991). Daha önce yapılan bir çalışmada, antiepileptik ilaçların metabolizmasının sitotoksik serbest radikaller

üretebileceği öne sürülmüştür (Fergal ve D'Alton, 1997). Fetus enzimlerinde serbest radikal süpürme ile ilgili ortaya çıkan genetik bir kusur, bu sitotoksinlerin teratojenik etkilerini artırabilir (Finnel ve ark., 1992; Fergal ve D'Alton, 1997).

Ayrıca, yapılan hayvan çalışmalarında, bazı antiepileptik ilaçlar kullanılarak gerçekleştirilen in utero maruziyetinde VPA, diazepam (DZP), PB, PHT veya VGB, yavrularda nöronal apoptozun gelişebileceği ve bu etkinin doza bağlı olabileceği bulunmuştur (Bittigau ve ark., 1999; Bittigau ve ark., 2003). İnsanlarda benzer olayların olup olmadığını incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.3. Gebelikte Epilepsi

Antiepileptik ilaç kullananların yaklaşık üçte biri üreme çağındadır (Adab ve ark., 2009). Gebelerdeki epilepsi prevalansı ise %0,3-0,7'dir (Borthen ve ark., 2009). Epilepsi olan kadınların üçte birinde, hamilelik sırasında nöbet aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Crawford, 1997). Özellikle fokal epilepsisi olan veya çoklu antiepileptik ilaç kullanan hamile kadınların nöbet yaşama olasılığı çok yüksektir (Thomas, 2011). Fakat, epilepsi hastalığına sahip hamile kadınların aşağı yukarı yarısının bu süreçte nöbet geçirmediği gözlenmiştir (Thomas ve ark., 2009; Mawer ve ark., 2010). Bu kadınlarda erken doğum riski, kanama, preeklampsi ve sezeryan ile doğumun 2-3 kat arttığı görülmüştür (Thomas ve ark., 2009). Gebelik ve epilepsi klinik takibi zor olan ve hassasiyet gösterilmesi gereken bir durumdur. Antiepileptik ilaçların farmakokinetiğinde gelişen değişikliklerden kaynaklı nöbet kontrolünün zorluğu ve antiepileptik ilaç kullanımının yarattığı potansiyel teratojenik risk hasta takibini zorlaştıran unsurlardır.

Epilepsisi olan kadınlar bir takım zorluklarla karşı karşıyadır. Bunlar, adet döngüsünün nöbetler üzerindeki etkileri, antiepileptik ilaçların etkileşimleri ve hormon kontrasepsiyonu, epilepsi veya antiepileptik ilaçların hamilelikleri ve doğmamış çocuklar üzerindeki etkileri ile menopoz değişiklikleridir. Hamilelik sırasında ilaçlardan kaçınmak en iyi yaklaşım olsa da, epilepsili kadınların çoğunda hamilelik sırasında antiepileptik ilaçların güvenli bir şekilde kullanımına devam edilir (Devinsky, 2008).

2.3.1. Gebelikte Nöbet Kontrolü

Gebelikte kontrol edilemeyen konvülsif nöbetler sırasında kullanılan antiepileptik ilaçların yüksek düzeyde teratojenik etki potansiyeline sahip olduğu

bilinmektedir (Adab ve ark., 2009). Gebelikte geçirilen epileptik nöbetlerin, düşük ağırlıklı bebek doğumunu ve erken doğum görülme oranlarını yükselttiği gösterilmiştir (Rauchenzauner ve ark., 2013; Cassina ve ark., 2013). Gebelerde epileptik nöbetin uteroplasental hipoksiye yol açtığı bilinmektedir. Bu durumun da periventriküler hemoraji, kalp atımlarında yavaşlama, fetal hipoksi, fetal ölüm veya erken doğuma sebep olabildiği gösterilmiştir (Lima ve ark., 2010; Rauchenzauner ve ark., 2013). Prenatal dönemde fetusun hipoksi nedeniyle iskemik beyin hasarına maruz kalması, ileri düzeyde morbidite veya mortalite ile neticelenmektedir. Prenatal iskeminin beyin gelişimini önemli düzeyde etkilediği ve bunun sonucu olarakta ciddi nörolojik hastalıkları geliştiği gösterilmiştir (Hossain, 2005). Bir çalışma sonucunda, gebelik döneminde antiepileptik ilaç kullanmayan kadınların majör konjenital malformasyonlu bebek dünyaya getirme oranlarının, gebelikte politerapi uygulanan kadınlarınkine ile hemen hemen aynı oranda olduğu ve bunun yanı sıra monoterapi uygulanan kadınlarınkinin iki katı olduğu görülmüştür (Kulaga ve ark., 2011). Bu sebeple, epilepsi nöbeti geçiren kadınların gebelik döneminde ilaç kullanmayı sürdürmeleri önerilmektedir.

Sağlıklı kadınların %1,5-2,5 oranında ciddi doğum kusuru olan bir bebek sahibi olma ihtimalleri vardır. Çoğu antiepileptik ilaçları monoterapi alan epilepsili kadınlarda bu ihtimal %3-6'ya kadar yükselir. Artan riskin ana nedeninin antiepileptik ilaç gibi görünmekle beraber genetik faktörlerin de katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir (Devinsky, 2008).

Yapılan birkaç deneysel çalışmada, antiepileptik ilaçların politerapisinin antiepileptik ilaçların monoterapisinden daha yüksek bir malformasyon riski oluşturduğu bulunmuştur (Kaneko ve ark., 1988; Friis, 1989; Tomson ve ark., 2007; Cassina ve ark., 2013). Epilepsili kadınlarda major konjenital malformasyon oranı antiepileptik ilaçların monoterapisi için %4,5 ve antiepileptik ilaçların politerapisi için %8,6 olduğu bildirilmiştir (Tomson ve ark., 2007).

2.3.2. Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar

Gebelikte antiepileptik ilaç kullanan kadınların oranı %0,3-0,4 arasındadır. (Kulaga ve ark., 2011; Adab ve ark., 2009). Antiepileptik ilaçların teratojen etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaçların teratojenitesinin ilk dokümantasyonu 1960'larda yapılmış olup, o zamandan beri farklı antiepileptik

ilaçların teratojenik potansiyelini değerlendirmek için büyük ölçekli hamilelik kayıtları oluşturulmuştur (Janz ve Fuchs, 1964; Meadow, 1968). Hamileliğin ilk üç aylık dönemi, özellikle 21-56. günler arası, bebeğin ana organ sistemlerinin gelişimi için kritik dönemdedir. İkinci ve üçüncü trimesterler (son 6 ay) büyüme ve olgunlaşma için önemlidir. Fetusların küçük bir yüzdesinde, ilk trimesterde antiepileptik ilaç maruziyeti, yarık dudak ve yarık damak kalp, beyin, omurilik, gastrointestinal sistem, üreme sistemi, üriner sistem ve iskelet sisteminde yapısal kusurlar gibi büyük doğum kusurlarına neden olabilir (Tablo 1). Antiepileptik ilaçların maruziyetinden dolayı minor malformasyonlar gözlenebilir. Bunlar arasında geniş aralıklı gözler, küçük ve kalkık bir burun, kısa parmaklar ve ayak parmakları bulunur. Minor malformasyonlar genel popülasyonda yaygın değildir ve yaşamın ilk yıllarından sonra kaybolabilir (Devinsky, 2008).

Antiepileptik ilaçların hücre proliferasyonu, migrasyon, programlanmış hücre ölümü, nörogenez, miyelinizasyon ile sinaptogenez üzerine etkili olduğu ve normal beyin maturasyonunda problemlere neden olduğu bildirilmiştir (Ikonomidou ve Turski, 2010). VPA gibi ilk nesil antiepileptik ilaçların yeni nesil antiepileptik ilaçlarla kıyaslandığında konjenital malformasyon geliştirme riski daha yüksek olduğu bulunmuştur (Hossain, 2005). Nöral tüp defektinin daha çok VPA ve CBZ tedavisi ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmektedir (Hernández-Díaz ve ark., 2012; Adab ve ark., 2009). Avrupa Antiepileptik İlaçlar ve Gebelik Kayıtları (EURAP) verilerine dayanan yakın tarihli bir kohort çalışması, epilepsili kadınlarda yaygın olarak kullanılan sekiz antiepileptik ilaçlar için majör konjenital malformasyon riskini karşılaştırmıştır. Monoterapide VPA'nın en yüksek majör konjenital malformasyon riski ile ilişkili olduğu ve riskin doza bağımlı görüldüğü tespit edilmiştir (Tomson ve ark., 2018). LEV, OXC ve LTG kullanımı ile ilişkili majör konjenital malformasyonların sıklığı genel popülasyon ile benzer bulunmuştur.

Yeni kanıtlar antiepileptik ilaçlara maruz kalan çocukların majör konjenital malformasyonlar için, tedavi edilmemiş epilepsili kadınların çocuklarına göre daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir (Veroniki ve ark., 2017) . Hamilelik süreci bazı antiepileptik ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilir. Örneğin, LTG serum konsantrasyonu hamilelik sırasında ortalama %50-60 azalır. Hamilelik sırasında antiepileptik ilaçların azalan serum konsantrasyonu, kötüleşen nöbet sıklığı ile

ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, birçok hamile kadın düşük antiepileptik ilaç konsantrasyonlarına rağmen nöbet geçirmez.

Hamilelik sırasında antiepileptik ilaçlar bebek için risk oluşturmakla birlikte çoğu kadının bunları almaya devam etmesi gerekmektedir (Devinsky, 2008). Bu nedenle, doz ayarlamaları hakkında karar bireysel düzeyde yapılmalıdır (Tomson ve ark., 2013).

Tablo 1. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) göre ilaç kategorileri (Erişgin, 2012'den alınmıştır)

Yaygın kullanılan antiepileptik ilaç	FDA kategorisi	Riskler
Karbamazepin	C	Kardiyak Malformasyonlar
Gabapentin	C	Monoterapide herhangi bir major konjenital anomali (MKA) riski yok
Lamotrijin	C	MKA riski yok
Levıtirasetam	C	Pilor stenozu (lamotrijinle politerapide); spina bifida (politerapi valproik asit ve karbamazepin ile)
Oxcarbazepin	C	Ürogenital malformasyon
Fenobarbital	D	Kardiyak malformasyon MKA artırır
Fenitoin	D	Bradikardi, hipotansyon, fõtal hidantoin sendromu
Topiramata	C	Hipospadias, yarık damak ve dudak
Valproik asit	D	Kardiyak malformasyon, hipospadias, nöral tüp defekti, spina bifida MKA artırır

2.3.3. Gebelikte Değişen İlaç Farmakokinetiği

Gebelik döneminde insan vücudunda bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir ve bu da antiepileptik ilaçların kandaki oranları üzerinde etkili olmaktadır. Örneğin, glomerül filtrasyon hızının ve renal kan akımının %50-80 oranında arttığı görülmüştür (Reimers ve Brodtkorb, 2012). Gebelikte östrojen seviyesinin artışı ilaç glukronidasyonunu hızlandırmaktadır. Bu sebeple ilk iki trimesterde daha yüksek gözükmekle birlikte, son trimesterde göreceli olarak ilaç seviyesinde azalma yönünde değişiklikler gözlenmektedir (Reimers ve ark., 2011). Bu bilgilere haricinde, bazı antiepileptik ilaçların metabolize edilmesinde etkili olan CYP450 enzim aktivitesinin de arttığı bilinmektedir (Anderson, 2005). Serum albümin konsantrasyonunun azalması, antiepileptik ilaçların konsantrasyon düzeyleri üzerinde etki göstermektedir. Artan plazma hacmi de antiepileptik ilaç konsantrasyonu üzerinde dereceli düşüşe sebep olmaktadır (Reimers ve Brodtkorb, 2012).

2.4. Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

2.4.1. Gabapentin

GBP (Neurontin®, 1-(aminometil), sikloheksanasetik asit) bir GABA analogu, öncelikle epileptik nöbetlerin ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaçtır. Endikasyon dışı olarak anksiyete, uykusuzluk, bipolar bozukluk ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılmakla birlikte (Sobel, 2012) opioid yoksunluğu, kokain bağımlılığı ve alkol, benzodiazepin ve pentazosin detoksifikasyonunun tedavisinde de yeri vardır (Victorri-Vigneau ve ark., 2007).

1993'te Birleşik Krallık'ta ve 1994'te Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) piyasaya sürülmesinden bu yana tüm yaş gruplarında kullanımı güvenli ve tolere edilebilir olarak bulunmuştur. GBP dünya çapında 10 milyondan fazla hastada kullanılmaktadır (McLean, 1999) ve 100'e yakın ülkede kullanımı onaylanmıştır.

GBP, GABA'nın kimyasal dizilimine bir sikloheksil grubu eklenerek sentezlenir (Petroianu ve Schmitt, 2002). Molekül ağırlığı 171 ve pKA 3.7'dir. Kimyasal olarak insanlarda tamamen metabolize edilmez ve GBP'nin biyoyararlanımı uygulanan dozla orantılı değildir. Bu, doz arttıkça (900, 1200, 2400, 3600 ve 4800 mg/gün üç doz halinde verilir), emilimde sadece küçük bir rol oynayan ilacın biyoyararlanımının azaldığı (%60, %47, %34, %33 ve %27 sırasıyla) anlamına gelir (Ray, 2016).

GBP emilimi düşük kapasiteli amino asit taşıyıcısı tarafından ince barsaklarda gerçekleşmektedir. Amino asit taşıyıcısı kolayca doyumluğa ulaştığı için GBP'nin oral biyoyararlanımı doza bağımlıdır (Chen ve ark., 2013). GBP plazma proteinlerine bağlanmamakta ve dağılım hacmi total vücut sıvısı ile benzerlik göstermektedir (Bockbrader ve ark., 2010). Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonuna bakıldığı zaman, seviyesi uygulanan dozun %9-14'ü arasındadır (Ben-Menachem ve ark., 1992). Aynı zamanda ilacın kan-beyin bariyerinden geçişi de düşük kapasiteli amino asit taşıyıcısı tarafından sağlanmaktadır (Luer ve ark., 1999). Temel eliminasyonu böbreklere dir (Calandre ve ark., 2016). İlacın %95'inden fazlası değişmeden idrarla atılır. GBP karaciğer tarafından metabolize edilmediği için hepatik mikrozomal enzimleri indüklemey (Honarmand ve ark., 2011). GBP'nin önemli farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. Gabapentinin önemli farmakokinetik parametreleri (Calandre ark., 2016'dan uyarlanmıştır)

Parametreler	GBP
Oral uygulama sonrası maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{maks})	Yaklaşık 3 saat
Biyoyararlanım (%)	Doza bağımlı
Plazma proteinlerine bağlanma (%)	<1%
Görünen dağılım hacmi (V_d)	0,8 L/kg
Renal klerens (Cl_r)	125 mL/dk
Eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$)	5-6 saat

2.4.2. Gebelikte Gabapentinin Etkileri

GBP'nin böbrek atılımı yoluyla değişmemiş bir ilaç olarak sistemden çıkarılır. GBP'nin yarılanma ömrü sıçanlarda 2 ila 3 saat iken (Vollmer ve ark., 1986; Radulovic ve ark., 1995), insanlarda 5 ila 7 saattir ve dozdan etkilenmez (Ray, 2016).

Gebelik döneminde renal kan akımı %50-80 oranında arttığından GBP'nin serum konsantrasyonu azalabilir (Reimers ve Brodtkorb, 2012). Yapılan bir çalışma değerlendirilmesinde aktif transplental transport yolu ile fetusta GBP birikimi olduğu bulunmuştur. Ortalama umbilikal kord ve içerisindeki plazma yoğunluk oranının ise 2 olduğu belirtilmiştir (Ohman ve ark., 2005). Tavşan ve sıçanlarla yürütülen bazı deneysel araştırmalarda, GBP'nin gelişimsel toksisiteye neden olmadığı bildirilmiştir (Petrere ve Anderson, 1994; Erisgin, 2012). Bir çalışmada gebe sıçanlara, insanlarda önerilen dozun 4 katına kadar GBP uygulanmış ve bunun sonucunda iskelet yapısında ciddi ossifikasyon bozukluğu bulunmuştur. Yapılan insan araştırmalarında prenatal GBP maruziyeti sonucunda fetal malformasyon riskinin artmadığı görülmüştür (Montouris, 2003). Başka bir çalışmada 11 hamile kadına ilk trimesterlerinde GBP verilmiş ve doğum sonunda bebeklerde konjenital anomalilerin olmadığı görülmüştür (Wilton ve Sakir, 2002). GBP'nin süt/plazma konsantrasyonunun ortalama oranı yaklaşık olarak 1'dir. Süt çocuğunda ise, anne serum konsantrasyon düzeyinin %1,3-3,8 olduğu bildirilmiştir. Mevcut araştırmalar süt çocukları için GBP'nin güvenli olduğunu göstermektedir (Ohman ve ark., 2005; Kristensen ve ark., 2006).

GBP başlangıçta nörotransmitter GABA'yı taklit etmek için sentezlenmiş olmasına rağmen, GABA reseptörlerine bağlanmaz. GBP, bir GABA agonisti olan GABA'ya dönüştürülmez (Ray, 2016) veya GABA geri alımını engellemez. GBP, monoamin reseptörleri, kolinerjik reseptörler, uyarıcı amino asit reseptörleri ve kalsiyum kanalları için kayda değer bir afiniteye sahip değildir (Petroianu ve Schmitt, 2002).

İlacın birincil etki mekanizmasını tanımlamak için GBP'nin L-amino asit taşıma sistemi ile etkileşimi araştırılmıştır (Sills, 2006). Bu sistem, memeli hücrelerinde büyük alfa-amino asitler için büyük bir Na⁺ bağımsız taşıyıcı olmasına rağmen, bir gama-amino asit olan GBP de bu ağ yoluyla taşınır (Su ve ark., 1995). GBP ince bağırsaktan emilir, kan-beyin bariyerinden taşınır ve bu nakil sistemi ile sinir sistemine dağıtılır (Su ve ark., 1995). Bununla birlikte, son araştırmalar L-amino asit taşıma sisteminin, hem

gastrointestinal sistemde ilaç emilimini hem de kan-beyin bariyeri boyunca dağılımı ile doğrudan ilişkili olmasına rağmen, bu etkileşimin ilacın klinik etkinliğine katkıda bulunmadığını göstermektedir (Bellioti ve ark., 2005; Schwarz ve ark., 2005).

2.4.3. Gabapentin ve Hepatotoksisite

GBP hepatotoksitesisi hakkında literatürde sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Diyabetik nöropati ve epilepsi üzerine yapılan klinik çalışmalarda, GBP tedavisinin serum aminotransferaz yükselmesi veya karaciğer toksisitesi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. GBP'nin, karaciğer hasarı ile nedensel ilişkisi belirgin olmamakla birlikte, GBP kaynaklı karaciğer hasarı gelişen nadir vakalar literatürde yayınlanmıştır. GBP'nin geniş ölçekli kullanımı göz önüne alındığında, karaciğer hasarı ile semptomların gözükmesi veya sarılık oldukça nadir görülmektedir (LiverTox, 2012a).

İki hafta boyunca GBP tedavisi uygulanan bir klinik çalışmada, karaciğer fonksiyon testleri ile teyit edilen kolestaz geliştiği gösterilmiştir. GBP tedavisi durdurulduktan sonra karaciğer fonksiyonlarının yavaş yavaş normale döndüğü bildirilmiştir (Richardson ve ark., 2002).

GBP'nin karaciğer üzerindeki zararlı etkileri bazı klinik bulgularla tanımlanmış olmasına rağmen, bu yan etkiler kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. GBP'nin hepatotoksitesisi ile ilgili deneysel hayvan çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalarda, fetal dokularda GBP'nin biriktiği gösterilmiştir. Bununla birlikte gebelikte kullanımı ve teratojenik etkisine dair çalışmalar yetersizdir (Afshar ve ark., 2008; Afshar ve ark., 2009). Bu çalışmalarda, fetusun hamilelik sırasında maternal plazma konsantrasyonlarından daha yüksek GBP seviyelerine maruz kaldığı gösterilmiştir (Ohman ve ark., 2005). Bu da GBP'nin plasentadan geçebildiğini ve fetusa etki edebileceğini göstermektedir.

Organogenez esnasında GBP'nin maternal enjeksiyonu uygulandığında sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gelişmekte olan sıçan fetusunun karaciğerinde çeşitli histolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel değişikliklerin olduğu görülmüştür (Badawy ve ark., 2019). Başka bir çalışmada, dört hafta boyunca günlük uygulanan GBP tedavisinin, karaciğer hasarına işaret eden serum transaminaz aktivitelerini artırdığı bulunmuştur (Abd-Allah ve ark., 2008).

2.4.4. Oxcarbazepin

OXC (GP 47680; 10,11-dihidro-10-okso-5H-dibenzo [b,f] azepin-5-karboksamid), klinik kullanımı 2000 yılında onaylanan ve dünya çapında Novartis tarafından Trileptal® adı altında tescil edilmiş antiepileptik bir ilaçtır. Epilepsideki parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerin tek başına ya da kombinasyonlu tedavisinde kullanılmaktadır (Wellington ve Goa, 2001).

OXC, CBZ'in 10-keto analogudur. Her iki ilacın aktif metabolitleri, kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. OXC hızlı bir şekilde mono-hidroksi-CBZ'ye dönüşür ve mono-hidroksi türevi ile birlikte antiepileptik bir etkiye sahiptir. OXC tamamen oksidatif metabolizma yöntemi ile detoksifiye edilmemektedir. Bu nedenle karaciğer enzimlerini CBZ'la kıyasla daha az indüklemektedir (Glauser ve ark., 2000; Beydoun ve ark., 2000; Ambrósio ve ark., 2002). CBZ antiepileptik etkisini, hızlı kalsiyum kanalları ve sodyum kanalları üzerinde antagonist etki oluşturarak göstermektedir. OXC ise voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinde inhibitör etki yaparken, sodyum kanallarına direkt olarak bağlanmaktadır (Ambrósio ve ark., 2002).

OXC, enzimatik yolla bir monohidroksi türevi meydana getirilerek indirgenir. Hepatik CYP450 izoenzimleri ile metabolize edilmez. Bu nedenle CYP450 sistemi ile metabolize edilen farklı ilaçlarla herhangi bir etkileşime girmemektedir (Larkin ve ark., 1991). OXC kalsiyum akımlarının aksiyon eşiğini bloke ederek, presinaptik glutamat salınımını azaltmaktadır (Stefani ve ark., 1995; Stefani ve ark., 1997; Calabresi ve ark., 1999).

OXC, proteinlere %40 oranında bağlanmakta ve diğer ilaçlarla, CBZ'e kıyasla daha az farmakokinetik etkileşime girmektedir (Sillanpää ve Pihlaja, 1988-1989; Beydoun ve ark., 2000). OXC oral alımlarda hızlı bir şekilde ve tamamen emilir. Besinlerle alındığında etkisi azalmamaktadır. Farmakolojik olarak esas metaboliti olan monohidroksil türevi üzerinden etki göstermektedir. OXC'nin yarı ömrü 1-3 saat iken metabolitinin yarı ömrü 8-10 saattir. Lipofilik özellik göstermektedir. Bunun yanı sıra kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer (Guerreiro ve Guerreiro, 2008).

OXC kullanımında birçok yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En sık görülen yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali, mide bulantısı, çift görme, karın ağrısı, deri döküntüsü, tremor, ataksi, ve hiponatremidir (Guerreiro ve Guerreiro, 2008).

2.4.5. Gebelikte Oxcarbazepinin Etkileri

OXC'nin oral yolla alımdan sonra neredeyse tamamı, hızla farmakolojik olarak aktif olan monohidroksikarbazepine metabolize olur (Flesch, 2004). Monohidroksikarbazepinin yaklaşık %40'ı proteine bağlanır (Almeida ve Soares-da-Silva, 2007). Gebelik sırasında östrojen seviyesi arttığında, glukuronidasyon indüklenir ve bu sebeple OXC düzeyi en az %36 oranında azalır (Christensen, ve ark., 2006; Wegner ve ark., 2010). Doğum sonrasındaki ilk haftalarda serum OXC konsantrasyonu, gebelik öncesindeki düzeyine döner (Petrenaite ve ark., 2009). Anne sütü yoğunluğu ile ilgili yürütülmüş yeterli düzeyde araştırma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda süt çocuğunda ilaçtan kaynaklanan bir yan etki olduğu görülmemiştir (Bülau ve ark., 1988; Lutz ve ark., 2007). İnsan dozunun yaklaşık 20-40 katı OXC verilen gebe farelerde konjenital malformasyonda artışa neden olduğu gözlenmemiştir (Bennett ve ark., 1996). Ratlarda yapılan bir çalışmada organogenez esnasında insanda önerilen maksimum dozun 4 katına kadar çıkan dozlarda OXC uygulanmış ve bunun sonucunda kardiyovasküler, iskelet malformasyonları ve kraniofasiyal anomalilerde artış olduğu gösterilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada ise insan dozunun maksimum 1,5 katına kadar yükseltilmiş ve değerlendirme sonucunda fetal kayıplarda artış olmasına rağmen teratojenite ile bir bağlantı bulunamamıştır. Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hamileliğin preimplantasyon, implantasyon ve organogenez dönemlerinde OXC ile maruziyetinde yenidoğan üzerinde herhangi bir teratojeniteye neden olmadığı fakat beyin gelişimi ve dopaminerjik nöron sayısı üzerinde yan etkileri olabileceği bildirilmiştir (Erisgin, 2012). Başka bir çalışmada ise, birinci trimesterde OXC uygulanan 12 anneden 3'ünün hamileliği başarısızlıkla neticelenmiş ve diğer 9 annenin bebeklerinde ise herhangi bir konjenital malformasyona rastlanıldığı görülmemiştir (Friis ve ark., 1993).

2.4.6. Oxcarbazepin ve Hepatotoksisite

OXC ile kronik tedavi esnasında, hastaların bir kısmında serum aminotransferaz düzeylerindeki artışlar olduğu gösterilmiştir. Bu yükselmeler, nadiren klinik olarak anlamlıdır ve genellikle doz modifikasyonu gerektirmez. OXC'den dolayı hepatotoksisite literatürde bildirilmesine rağmen nadiren görülür ve muhtemelen CBZ'ye kıyasla daha az görülmektedir. OXC hepatotoksisitesi, serum enzimlerinde hafif ve geçici bir yükselmeden, şiddetli ve hatta ölümcül olabilen akut hepatit benzeri

bir sendromun aniden başlamasına kadar değişir. Tipik enzim yükselmeleri genellikle karıştırılır, ancak bu durum hepatosellüler veya kolestatik olabilir. Karaciğer biyopsisinde eozinofiller ve bazen granülomların önlenmesi ile karışık nekroinflamatuvar-kolestatik yaralanma görülür (LiverTox, 2012b).

OXC'nin karaciğer toksisitesine yol açtığına dair sınırlı deneysel çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar sonucunda, OXC'nin plasentadan önemli ölçüde geçtiği ve fetuslarda karaciğer toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir (Pacifci ve Nottoli., 1995; Ohman ve ark., 2000; Hamdi ve ark., 2016; Hamdi ve ark., 2017).

2.5. Rat Karaciğer

Karaciğer vücuttaki en büyük organdır. Karaciğer, çeşitli madde ve ilaçların metabolizasyonu da dahil olmak üzere pek çok fonksiyonu bir arada barındıran önemli bir role sahiptir. Organın ana yapısını oluşturan hepatositler karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasının düzenlemesinin yanı sıra aynı zamanda albumin, pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin sentezinde, ilaç ve kimyasal maddelerin metabolizmasında, vücuda giren toksinlerin detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır.

2.5.1. Karaciğerin Gelişimi

“Hepatoblast” terimi, ilk olarak sıçan karaciğerinin gelişiminde 10-11. günlerinde ventral önbağırsak endodermine beliren, n-fetoprotein eksprese eden hücreleri ifade etmektedir. Bir dizi farklılaşma ile parankimdeki yerlerine bağlı olarak, hepatoblastlar ortak safra kanalına (gelişimin 11. gününde) hepatik kanala (yaklaşık 15. günde), intrahepatik safra kanallara (15-16. günden sonra) ve olgun hepatositlere dönüşebilir (Shiojiri ve ark., 1991).

Karaciğer, hepatik divertikül olarak, embriyonik önbağırsağın epitelyal bir büyümesi şeklinde ortaya çıkar. Karaciğer parankim ve stroma olmak üzere iki ana bileşeni, görünüm olarak belirgin hale geldiğinde, epitel daha sonra portal sinüzoidal hepatik vasküler haline gelen vitellin vasküler yatağı ile etkileşime girer. Parankimal bölme geniş bir proliferasyona uğrar ve stromal bölmeyi iki sisteme ayırmak için büyür. Bunlar portal kanı taşıyan afferent sistem ve hepatik organdan çıkan kanı taşıyan efferent sistemdir. Başlangıçta, safra kanalı sadece porta hepatiste portal ven ile birlikte bulunur. Daha sonra genişleyen duktal sistem gelişmekte olan karaciğer tamamina yayılır, ancak sonunda portal yolların fibröz dokusuna dahil edilir. Hepatik arter venöz

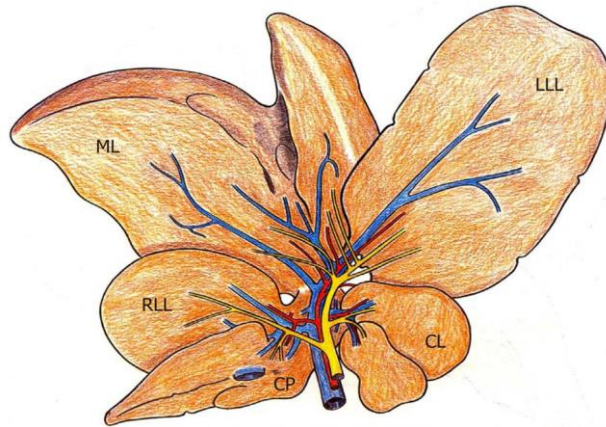
sistemden çok daha sonra gelişir ve erken intrauterin yaşamda, karaciğerin damar yapısı sadece portaldır. Arterler, safra kanallarının gelişimi ile yaklaşık olarak aynı zamanda parankimayı işgal eder ve daha sonra portal triada katılır. Lenfatikler arter gelişiminden önce ortaya çıkmaz (Foster, 2018).

2.5.2. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, diyaframın altında uzanır, karnın üst kısmında bulunur ve sol tarafta mide tarafından çevrelenir.

Ratların karaciğerleri; sol lateral - sol medial, sağ lateral - sağ medial ve kaudal loblardan oluşmaktadır. Karaciğerin tüm dış yüzeyi, falciform ligament ve sağ-sol üçgen ligamentler ile karın duvarına tutturulmuş, kapsül olarak da bilinen peritoneal bir zar ile kaplıdır.

Portal ven, hepatik arter ve safra kanalları, her lob için porta hepatis düzeyinde ve karaciğer parankiminin hemen dışında dallanmaktadır. Ratlarda, safra kesesi yoktur ve uzun bir safra kanalı, pankreas üzerinden duodenuma dökülür. Sol lob ve orta lob, tek lob şeklindedir. Orta lob round ligamanının yapıştığı derin bir çentiğe sahiptir. Sağ lob 2 küçük alt loba ayrılır. Kaudal lob ise, parakaval ve spiegel loblarına ayrılır. Sağ - sol ve kaudal lob, bir adet portal dala sahipken; orta lob 2 portal dala sahiptir. Sol lob ile sağ lobun bir kısmı, kaudal lob, bir büyük hepatik vene drene olurken, orta lob 3 hepatik vene drene olmaktadır (Şekil 1) (Kogure ve ark, 1999).



Şekil 1. Rat karaciğerinin hilar anatomisi. Lobdan bağımsız portal (mavi), arteriyel (kırmızı) vaskülarizasyon ve safra (sarı) drenajı ile çok loblu sıçan karaciğerini gösteren çizim. ML: Orta lob; LLL: Sol yan lob; RLL: Sağ lateral lob; CL: Kaudat lob; CP: Kaudat işlemi (Aller ve ark., 2012'den alınmıştır)

Karaciğer, çiftli bir venöz ve arteriyel kan akışına sahiptir. Gastrointestinal sistemden alt ve üst mezenterik venler; gastroepiploik venin dalları yoluyla mideden; dalak, mezenterik ve portal venler yoluyla pankreastan; ve dalaktan splenik ven yolu ile besin açısından zengin venöz kan alır. Bu damarlar hepatic portal veni oluşturmak için bir araya gelir. Bu nedenle venöz hepatic dolaşım 2-4 mm-Hg'lik çok düşük bir basınç ile hepatic dolaşıma girmeden önce çeşitli organlardan kan almaktadır (Foster, 2018).

2.5.3. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer hücreleri olan hepatositler, organ kütlelerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Bunların yanında safra epitel hücreleri, sinüzoidlerin, damarların ve lenfatiklerin duvarını döşeyen endotel hücreleri ile Kupffer hücreleri, lipit ve A vitamini açısından zengin olan perisinüzoidal stellat veya Ito hücreleri de karaciğerde bulunmaktadır. Lenfositler, çeşitli tiplerdeki granülositler ve diğer birçok hücre, hastalık koşullarına bağlı olarak karaciğer içerisinde hareket eder. Tüm organ fibroblastlarında olduğu gibi, düz kas hücreleri, sinirler, nöroendokrin hücreler, hematopoietik hücreler ve çeşitli türde progenitor hücreler de organ içinde sürekli olarak bulunmaktadır.

Hepatositler çift çizgili plakalar halinde düzenlenir ve hücreler plakaların iç yüzeylerindeki safra kanalı tarafından birbirlerinden ayrılır. Safra kanaliküllerini oluşturan hepatosit membranı, kanaliküler lümenine doğru çıkıntı yapan basit bir mikrovillusla sahiptir. Kanalikülün her iki tarafındaki membran, desmozomlar ve sıkı bağlantıların oluşturduğu hepatositler arası bağlantı kompleksleri ile sağlamlaştırılır. Hepatositlerin dış yüzeyleri sinüzoidal damarlar ile sınırlandırılmıştır. Hepatositler, hücreler arasında sıkı bağlantılara sahip olmayan, bazal membran bulundurmeyen ve maddelerin serbest geçişini sağlayan fenestraları oluşturmak üzere düzenlenen özel bir sinüzoidal endotel hücre tabakası ile sinüzoidin vasküler boşluğundan ayrılır.

Endotel hücreleri ve hepatositler arasında oluşan alana, onu ilk tarif eden bilim adamının ismi nedeniyle Disse alanı denir. Disse boşluğuna bakan hepatosit membranı, boşluğa kandan giren maddelerin emilmesi için yüzey alanını arttırmak amacıyla çok sayıda mikrovilluslara sahiptir (Foster, 2018).

2.5.4. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, çeşitli glikoz, protein ve çeşitli türde lipitlerin düzenlenmesinin yanı sıra hem endojen hem de ekzojen maddelerin metabolizması ile katabolizmasında

işlevlere sahiptir. Plazma homeostazını sürdürülmesinde önemli bir işlev görmektedir. Bunu albümin ve gama globülinler gibi plazma proteinlerinin üretimi yoluyla yapar. Glikoz homeostazı, hepatositlerin membranındaki reseptörlerin pankreastan salgılanan insülin ve glukagon ile aktive edilmesi oluşan sinyal iletimi yolları ile sağlanır.

Karaciğerin metabolik kompartmanlara ayrılması, hepatik lobüllerden kan akışının bir sonucu olarak kabul edilir. Hepatik fibroz ve siroz gibi hastalıklardan kaynaklanan vasküler şantlarda olduğu gibi kan akışının değiştirildiği deneylerde, karaciğerin metabolik fonksiyonunda önemli değişiklikler meydana gelir. Sağlıklı genç sıçan karaciğerinde, CYP'ler, aldehyd ve alkol dehidrojenaz gibi metabolik enzimler, asinus/lobül boyunca dağılımlarında belirgin farklılıklar gösterir. Genel olarak, terminal hepatik veni çevreleyen hepatositler, CYP'lerin ve glutatyon s-transferazlarının çoğunun en yüksek ekspresyon seviyelerini taşırlar, oysa portal triadlara bitişik hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda asetil-CoA karboksilaz, glikoz-6-fosfat ve glutatyon bulunur.

Hepatositlerin bazolateral membranı, sodyum taurokolat kotransport polipeptid (NTCP), protein, lipit ve bilirubin gibi parçalanma ürünlerinin hepatosit içine alınmasına izin veren bir dizi önemli taşıyıcıya (transporter) sahiptir. Benzer şekilde safra kanaliküler membranı, moleküllerin hepatositlerden safraya aktarımı ile ilgili safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve çoklu ilaç direnci proteini 2 gibi farklı taşıyıcı gruplarına sahiptir. Tüm bu taşıyıcılar aynı zamanda hepatositlerden ilaç atımı ve konjugasyonunda işlev gösterebilir. Bu nedenle immünoşüpresanlar, siklosporin A, antibiyotikler, Rifampisin ve antidiyabetik ilaç glibenklamid gibi belirli ilaç sınıfları tarafından inhibe edilebilir. Membrana bağlı taşıyıcıların inhibisyonu, insanlarda ilaca bağlı kolestazın klinik sonuçlarının ortaya çıkmasında rol oynayan bir mekanizmadır. Bununla birlikte sıçanların, taşıyıcıların (transporter) inhibisyonu ve kanaliküller içindeki safra tıkaçları ile ortaya çıkması beklenen patolojik şekillere neredeyse benzersiz şekilde dirençli olduğu görünmektedir (Foster, 2018).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. DeneY Hayvanlar ve Grupların Oluşturulması

Bu alışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi DeneY Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 12/09/2018 tarih ve 2009/65 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan dokular, daha önce gerçekleştirilmiş olan ‘‘Sıçanlarda İntrauterin Oxcarbazepin ve Gabapentin Uygulamasının Postnatal Dönemde Substantia Nigra'daki Nöron Sayısına Etkilerinin Araştırılması’’ başlıklı çalışmadan temin edilmiştir. İlgili alışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OM) Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi birimden temin edilen 12 adet gebe Wistar albino sıçandan elde edilen, 45 günlük dişi 20 adet yavru sıçan kullanılmıştır. Her grupta ortalama 3 adet hamile sıçan olacak şekilde 4 grup oluşturulmuştur (Tablo 3). Gebeliğin 1–5. günlerinde, üç gruba sırasıyla GBP (50 mg/kg/gün), OXC (100 mg/kg/gün) ve serum fizyolojik (SF; %0,9 NaCl; 1,5 ml/gün) gavaj yoluyla verilmiştir. SF verilen sıçanlar kontrol grubu olarak değerlendirilirken, hiçbir uygulamanın yapılmadığı grup ise pr kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Tablo 3. Çalışmadaki gruplara göre kullanılan gebe sıçan sayısı

Uygulanan madde Günler	Gabapentin	Oxcarbazepin	SF	Kontrol
1-5. günler	4	3	3	2

Yavru sıçanlar elde edildikten sonra gruplar aşağıdaki gibi oluşmuştur;

- 1. Grup:** Gebeliğin 1-5. günleri, GBP 50 mg/kg/gün doza maruz kalan hamile sıçanlardan elde edilen 5 adet yavru sıçan,
- 2. Grup:** Gebeliğin 1-5. günleri, OXC 100 mg/kg/gün doza maruz kalan hamile sıçanlardan elde edilen 5 adet yavru sıçan,
- 3. Grup:** Gebeliğin 1-5. günleri, serum fizyolojik 1,5 ml/gün doza maruz kalan hamile sıçanlardan elde edilen 5 adet yavru sıçan,
- 4. Grup:** Tüm gebelik süresince hiçbir uygulamaya maruz kalmayan hamile sıçanlardan elde edilen 5 adet yavru sıçan.

3.2. İlaçların Temini ve Hazırlanması

Dokuların temin edildiği ilgili çalışmada kullanılan etken maddeler Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş. (Türkiye) tarafından temin edilmiştir. Toz halde temin edilen bu maddeler aşağıda tarif edildiği şekilde hazırlanmıştır (Petrere ve Anderson, 1994; Fox ve ark., 2003; Cansu ve ark., 2010);

Gabapentin: GBP uygulanan gruba 50 mg/kg/gün verilecek şekilde uygulama dozu hesaplanarak 1,5 ml SF içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verildi.

Oxcarbazepin: OXC uygulanan gruba 100 mg/kg/gün verilecek şekilde uygulama dozu hesaplanarak 1,5 ml SF içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verildi.

3.3. Histolojik İşlemler

3.3.1. Perfüzyon-Fiksasyon İşlemi

Dokuların temin edildiği ilgili çalışmada, yavru sıçanların perfüzyon işlemleri yine OMÜ-DEHAM'da gerçekleştirilmiştir. Sıçanlara işlemden önce Ketalar® (100 mg/kg) ve Rhompun® (10 mg/kg) intraperitoneal verilerek derin anestezi sağlanmış, sıçanların anestezi düzeyleri ekstremiter refleksi ile kontrol edilip kiloları kaydedilmiştir. İntrakardiyak perfüzyon işleminin ardından karaciğer dokuları çıkarılıp aynı fiksatif içerisine alınmıştır.

Tespit işlemi için fosfatla tamponlanmış %10'luk nötral formalin çözeltisi kullanılmıştır (Bancroft ve Stevens, 1996). Tablo 4'te nötral formalin solüsyonunun hazırlanmasında kullanılan maddeler ve miktarları gösterilmiştir.

Tablo 4. Nötral formalinin hazırlığında kullanılan maddeler ve miktarları

Madde	Miktar
Formaldehit (~%37)	100 ml
Na ₂ HPO ₄ (anhidroz)	6.5 mg
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	4.0 mg
Distile su	900 ml

Solüsyonun pH'sı 7,0 olacak şekilde ayarlanarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.3.2. Rutin Histolojik İşlemler

Elde edilen karaciğer dokuları için aşağıda detayları verilen örnekleme stratejisi belirlendi ve ardından rutin histolojik işlemlere geçildi. Rutin histolojik işlemler OMÜ Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histoloji bölümü laboratuvarında gerçekleştirildi. İşlemler aşağıda özetlenmektedir:

1. Doku takibi
2. Kesit alma işlemi
3. Boyama işlemi

Doku takibi: Aşağıda ayrıntılı olarak anlatılan örnekleme stratejine göre karaciğer parçalarına ayrıldıktan sonra, seçilen parçalar doku takip işlemine alındı. Tüm dokular aynı işleme tabi tutuldu. İlk olarak 6-8 saat akarsuda yıkandı. Daha sonra dokulara Tablo 5'te belirtilen doku takip işlemleri uygulandı. Dokuların mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmesi amacı ile yapılan doku takip işlemi 3 aşamadan oluşmaktadır: dehidrasyon, şeffaflaştırma ve sertleştirme (Çakalağaoğlu, 2005).

1. Dehidratasyon: Dokuya işleyen bir dehidrant madde ile dokudaki suyun uzaklaştırılmasını açıklayan bir terimdir. Dokudan suyun yavaş yavaş uzaklaştırılması genelde %70 alkol ile başlatılır ve dereceli olarak artırılmasının ardından absolu alkol ile bitirilmesi gerçekleştirilir.

2. Şeffaflaştırma: Dokunun infiltrasyon aşamasına hazırlanması için dehidrant (alkol) maddenin ortadan kaldırmasını ifade eder. Bu aşama ksilen kullanılarak gerçekleştirilebilir.

3. Sertleştirme (infiltrasyon): Şeffaflaştırma işleminden sonra dokuların mikrotom ile kesilebilmesi için sertleştirilmesi gereklidir. Bu işlemdeki amaç dokudaki solüsyonların tutucu bir madde ile yer değiştirmesidir. Bunun için kullanılacak madde parafindir. Parafin dokudaki boşlukların doldurularak kalıcı sertliğin sağlanması ile parafine gömülecek hale getirilmesini sağlar.

Tablo 5. Doku takip işlemine ait basamaklar

İşlem	Doku Takip Materyalleri	Süre
Dehidratasyon	%70 alkol	1 gece
	%80 alkol	1 saat
	%96 alkol	1+1 saat
	Absolu alkol	1+1 saat
Şeffaflaştırma	Ksilen	30 dakika + 30 dakika
Sertleştirme	Parafin (sıvı) (Paraplast®)	1 saat
	Parafin (oda ısı)	1 gece
	Parafin (sıvı)	1 saat
	Parafin (sıvı)	1 saat
Gömme (Paraplast®)		

Kesit alma işlemi: Doku takibinin ardından dokular parafine gömülerek, parafin blokları hazırlandı. Bloklar mikrotom yardımıyla kesitler haline dönüştürüldü ve ~35°C ısıtılmış benmariye alınarak kesitlerin açılması sağlandı. Kesitler ~60°C'lik sıcaklıktaki etüvde 2 saat boyunca bekletilerek doku çevresindeki parafinin kısmen uzaklaştırılması ve kesitlerin lama kuvvetli bir biçimde yapışmaları sağlandı.

Boyama işlemi: Kesit işleminin ardından dokulara deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri uygulanarak boyama işlemine geçildi. Deparafinizasyon işleminde amaç kesitlerde kalan fazla parafinin giderilmesidir. Bunun için ksilen maddesi kullanıldı. Rehidratasyon işleminde ise amaç dokuya nüfuz eden ksilenin alkoller ile çıkarılmasıdır. Bu amaca yönelik yapılan işlemler Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Doku takip işlem sonrası basamaklar

İşlem	Doku Takip Materyalleri	Süre
Deparafinizasyon	Ksilen	1+1 saat
Rehidratasyon	Absolu alkol	10 dakika
	%96 alkol	10 dakika
	%80 alkol	10 dakika
	%70 alkol	10 dakika

Kesitler azalan alkol serilerinden geçirildikten sonra 3 dakika distile suda bekletildi. Rehidratasyon işleminin ardından kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Bu boyanın tercih edilmesinin en önemli sebebi çok çeşitli hücreleri görünür kılabilmesidir. Hematoksilen çekirdeği mavi-siyah renkte boyayarak intra-nukleer detayı iyi gösterirken Eozin ise hücre sitoplazmasını ve bağ dokusu elemanlarını pembe, turuncu ve kırmızı renkte boyamaktadır.

Kesitler Hematoksilen boyasında 15 dakika bekletildi. Boyamanın ardından, boya fazlasının dokudan uzaklaştırılması için distile suda yıkanan kesitler daha sonra Eozin boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla artan alkol serilerinden geçirilen kesitler, şeffaflaştırma amacıyla ksilende tutuldu. Boyama işlemi Tablo 7’de verilmiştir.

Boyama işleminden sonra lamların üzerine Entellan® damlatılarak kesitler lamel ile kapatıldı. Bir penset yardımıyla hava kabarcıkları çıkarıldı ve kesitler incelenmeye hazır hale getirildi.

Tablo 7. Boyama prosedürü

Boyama Materyalleri	Süre
Hematoksilen	15 dakika
Distile su	2-3 saniye
Eozin	2-3 saniye
%70 alkol	2-3 saniye
%80 alkol	2-3 saniye
%96 alkol	5 dakika
Absolu alkol	10 dakika
Ksilen	5-10 dakika

3.4. Örnekleme Stratejisinin Belirlenmesi

Modern stereolojik yaklaşımın en önemli özelliklerinden biri, çalışmanın her aşamasında (birey, blok, kesit, alan sayısı gibi) kullanılan örneklemin yeterliliğinin geriye dönük olarak sorgulanabilmesidir. Bu işlemin ön çalışma örneklemlerinde gerçekleştirilmesi etkin ve ekonomik bir uygulamadır. Bu sebeple asıl çalışmaya geçmeden önce ilgili yapının nasıl örnekleneceğini belirlemek amacıyla bir pilot uygulama gerçekleştirdik. Gerek kesit seviyesinde gerekse çalışmanın diğer basamaklarında bu örnekleme şekli ilgili literatürler (Gundersen ve Jensen, 1987;

Howard ve Reed, 1998; Gundersen ve ark., 1999; Marcos ve ark., 2012; De Freitas ve ark., 2015;) doğrultusunda uygulandı.

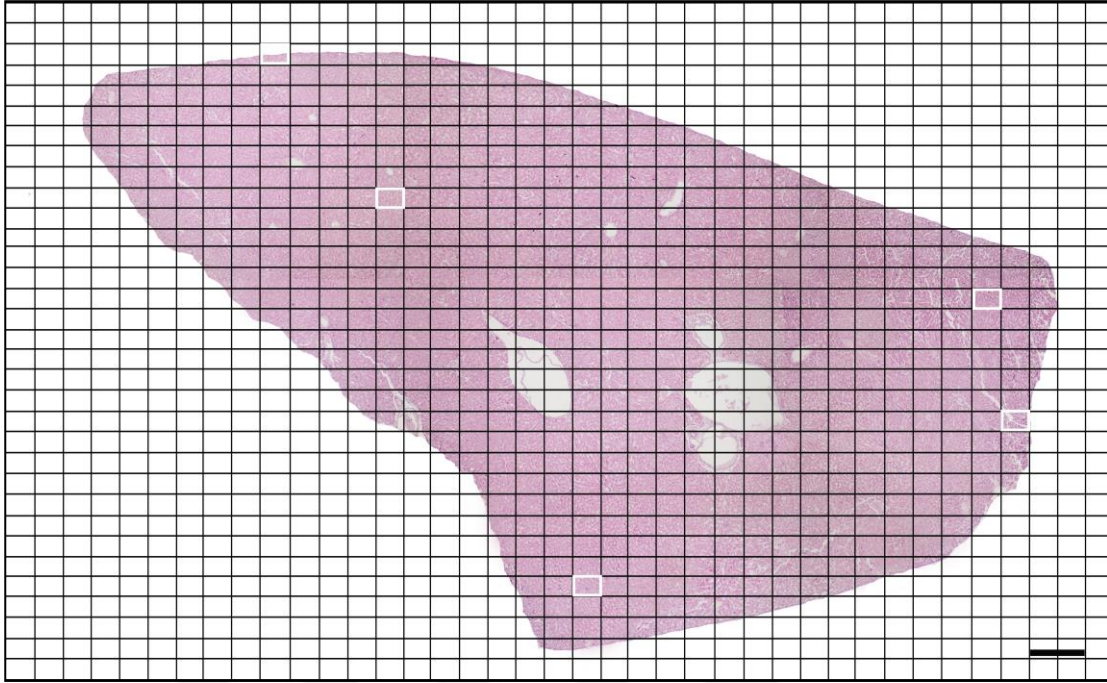
Literatürde uygun hata katsayısına ulaşmak için, her grupta minimum 5 adet hayvan kullanmanın yeterli olduğu belirtilmiştir (Cruz-Orive ve Weibel, 1990). Bu nedenle çalışmada da her bir grup 5 sıçandan oluşacak şekilde ayarlandı.

Kesit sayısı düzeyinde sistematik rastgele örnekleme ile yine uygun hata katsayısı elde etmek için tüm yapı içerisinde yaklaşık 100-200 nokta sayılmasının yeterli olacağı belirtilmiştir (Gundersen ve ark., 1999). Aynı şekilde, bu kadarlık bir nokta sayısının karaciğer dokusu gibi homojen yapılardan alınacak yaklaşık toplam 10 adet kesitten temin edilebileceği bildirilmiştir (Gundersen ve ark., 1999).

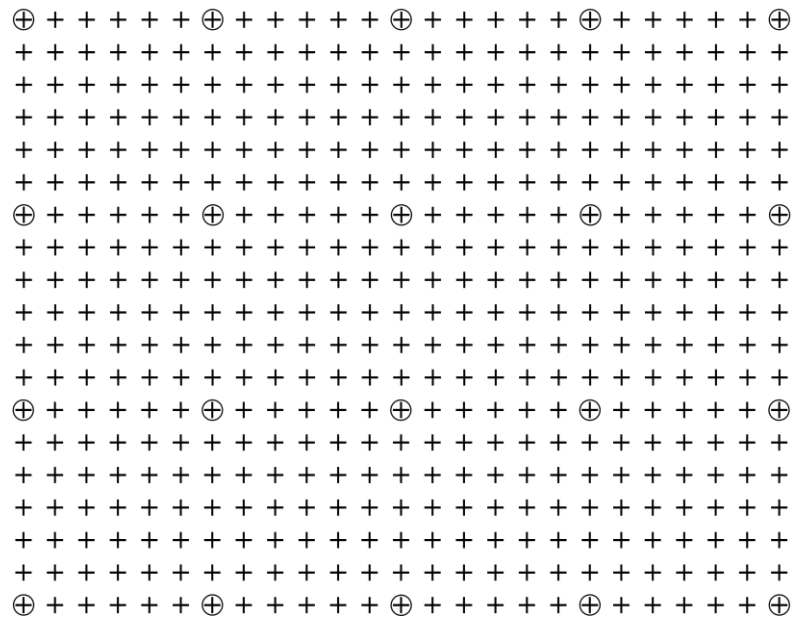
Parafin kesitlerimizde seri olarak rahatlıkla alınabilen kesit kalınlığı 4-5 μm olduğundan, çalışmamızda 5 μm kalınlığını kullandık. Bu nedenle öncelikle karaciğer dokusundan bu kalınlıkta yaklaşık 10 kesitin nasıl elde edileceğini tespit etmeye çalıştık. Bunun için her gruptaki birer sıçandan 5 μm 'lik bir kesit kalınlığında tüm karaciğer dokusu stratejiye uygun şekilde tükeninceye kadar kesildi. Sonuçta her gruptan uygun kesit sayısının elde edilebilmesi için sistematik rastgele örnekleme ile her 300. kesitin alınmasının yeterli olacağı saptandı.

Bu işlemden sonra her bir dokudan örneklenen kesitlerden, toplam 100-200 adet nokta sayabilmek için ilgili yapının hangi adımlarla örnekleneceği tespit edildi. Bu değerlendirme için, Pakkenberg ve Gundersen (1988)'in çalışmalarında kullandıkları yol ile, son yıllarda yeniden ele alınan örnekleme yaklaşımları (Gundersen ve ark., 1999) kullanılmıştır. Buna göre toplam kesit alanlarında ~ 150-160 adım olacak şekilde taranır ve her bir yapıdan nokta sayım cetveli ile ilgili alanlarda ~ 100-200 adet nokta sayımı gerçekleştirilir. Çalışmada kullandığımız alan örnekleme şekli Korkmaz ve ark. (2000) tarafından geliştirilen uygulamaya göre yapıldığından, bu kısımda tarif edilen alan örnekleme şekli ve bu maksat için kullanılan örnekleme şablonunun hazırlanışında ilgili çalışmada belirtilen esaslar dikkate alındı (Şekil 2).

Belirlenen alanlarda ilgili dokuların sayımında noktalı asetat şablon kullanıldı. Noktalı asetat şablonu, birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış ve sistematik bir şekilde bir alan üzerinde dizilmiş “artı” (+) işareti ile temsil edilen asetattan oluşmaktadır. Her bir “artı” (+) işaretinin orta noktası ölçüm cetvel üzerinde bir noktayı temsil etmektedir (Şekil 3).



Şekil 2. Şekilde, bir hayvanda örneklenen kesit serilerinden birinde kesit alanlarının nasıl örneklendiği gösterilmiştir. Dokuya rastgele düşürülmüş alan şablonu ile her 160. alan sistematik rastgele olarak örneklendikten sonra, örneklenen alanların her birine nokta asetat şablonu düşürülerek nokta sayımı gerçekleştirildi. Beyaz küçük kareler: örneklenen alanlar. Bar: 370 μm

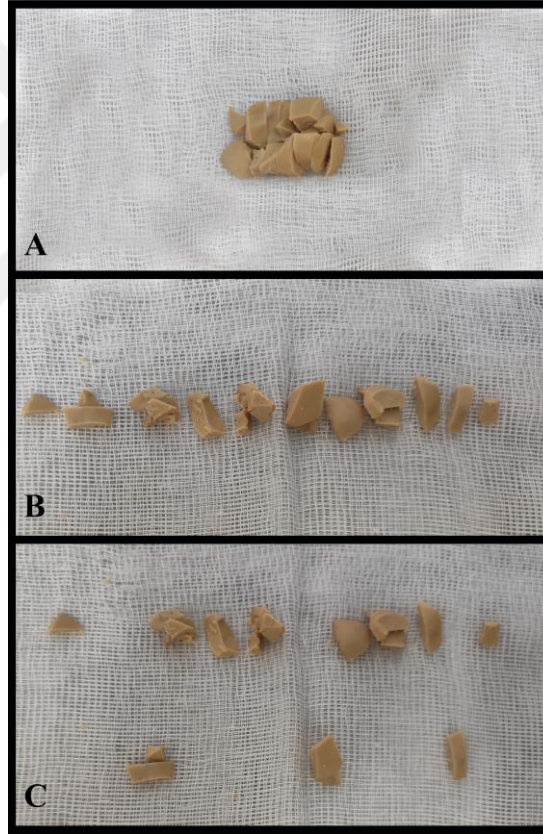


Şekil 3. Noktalı asetat şablon

3.4.1. Uygulama

Dokuların ışık mikroskobu altında incelenmesi ve verilerin elde edilmesi OMÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

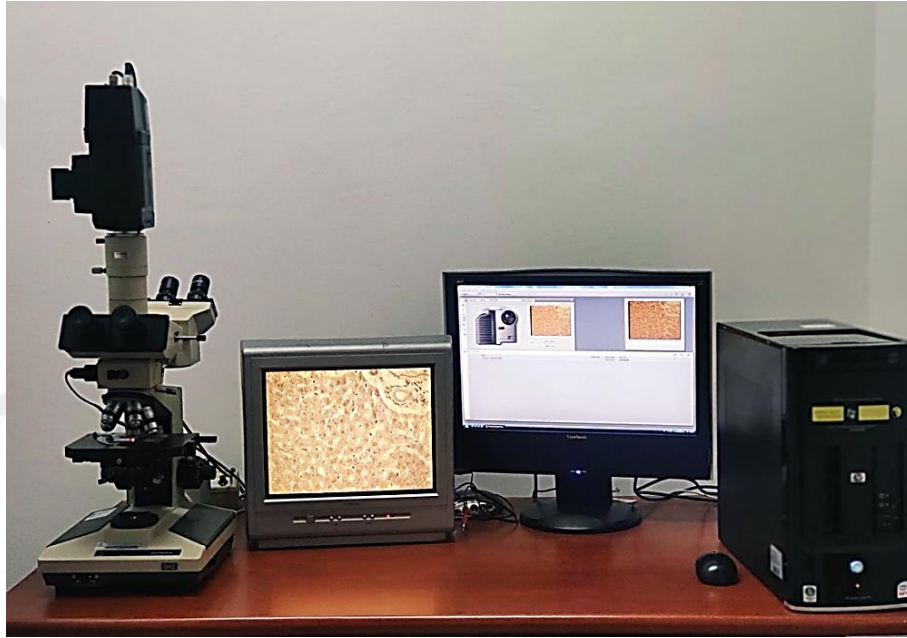
Doku örneklenmesine geçmeden önce karaciğer dokuların her biri cetvelle ölçüldü. Literatürde daha önce paylaşılan bulgular analiz edilerek, her bir doku 4 mm ölçüde eşit aralıklarla fiziksel parçalara veya fraksiyonlarına bölündü (Marcos ve ark., 2012). Daha sonra her parça orta kısımdan ikiye ayrıldı. Dokunun düzensiz şekli nedeniyle, farklı boyutlarda ve hacimlerde elde edilen doku parçaları sistematik rastgele örnekleme gerçekleştirebilmek için artan ve daha sonra azalan boyutlarına göre sıralandı. İlk doku parçası rastgele seçildikten sonra her 4. takip eden parçalar seçildi. Böylece her grupta ortalama 3 doku parçası çalışmaya dahil edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Organ düzeyinde örnekleme. Organın yatay ve dikey olarak parçalanması (A), parçaların küçükten büyüğe doğru sırayla dizilmesi (B), örneklenen parçaların seçilmesi (C)

Stereolojik sayımın ilk aşamasında toplam kesit sayısının belirlenmesi için yapılan ön çalışmaya göre her blok, 5 µm kalınlığında 1/300 sistematik rastgele örnekleme oranıyla tükeninceye kadar rotary mikrotom (Leica RM2125RT) kullanılarak

kesildi. Örnek kesitlerin alınması esnasında dikkat edilmesi gereken husus, birinci kesitin rastgele seçilmesi ve ondan sonra her 300. kesitin alınmasıdır. Bu şekilde, her bir karaciğer dokusuna ait parçadan ortalama 7-10 tane kesit elde edildi. Seçilen kesitler, mikroskop yardımı ile (Olympus BH-2, Japonya) 40x'lık objektif büyütmesinde incelendi. Bunun için görüntü yakalama kartı (Pinnacle, Studio Movie Box Plus 710) olan bir bilgisayar (Pentium Core-2 Duo) ve buna bağlı bir kamera sisteminden (Panasonic F10 CCD) oluşan bir düzenek kullanıldı (Şekil 5). Kesitler 1/160 görüntü adımı ile görüntülendi ve elde edilen ortalama toplam 35-50 görüntüye noktalı asetat şablon düşürülerek ilgili alanlarda nokta sayımı gerçekleştirildi.



Şekil 5. Kesit alanlarının incelendiği ve örneklenen alanlarda nokta sayımının yapıldığı mikroskop ve bilgisayar düzeneği

Karaciğerin kantitatif değerlendirilmesi için yapılan uygulama, elde edilen kesitlere ait görüntülerin kamera yardımıyla bilgisayara aktarılması ile gerçekleştirildi. Karaciğerdeki dokulara ait veriler hacim fraksiyonu yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı (Howard ve Reed, 1998). Bu karşılaştırmalarda dokunun her bölgesinde verilerin değerlendirilmesi için oranlama kullanıldı. Bu oranlar, kantitasyon için örneklenen her bir kesitte yine sistematik rastgele örnekleme ile belirlenen her 160. adım alanında belirlendi. Bunun için bilgisayarda hazırlanan iki asetat şablondan yararlandı: doku seviyesinde $185 \times 140 \mu\text{m}^2$ 'lik alanlar içeren bir alan şablonu ile sistematik dağılımlı

GBP ve OXC'nin karaciğer dokusu üzerindeki etkilerini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla, ilaç grupları kontrol gruplarına göre kıyaslandı ve böylece ilgili alanlarda bir değişikliğin olup olmadığı tespit edildi.

Hepatosit çapı ölçümünde ise, her hayvandan sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle belirlenen alanların her birinde 40'lık büyütmede bir adet hepatosit görüntülendi. Elde edilen görüntülerde hepatosit çapı, bilgisayar ortamında Fiji-mini 64 (Windows 10) programı kullanılarak ölçüldü. Bunun için önce tabla mikrometresi kullanılarak uzunluk birimlerinin kalibrasyonu gerçekleştirildi. Tabla mikrometresindeki ölçüm birimleri referans alınarak, 1 pixel'in kaç µm'ye eşit olduğu hesaplandı, program hafızasına kaydedildi. Hepatosit çapının hesaplanmasında, en büyük (a) ve en küçük (b) çaplar µm olarak ölçüldü. Daha sonra ölçülen bu değerlerin aşağıdaki formüle göre geometrik ortalamaları hesaplanarak ortalama çapları bulundu (Marcos ve ark., 2006).

$$X = \sqrt[3]{a \times b}$$

X - Ortalama geometrik çap

a - Büyük çap

b - Büyük çapın orta noktasından dik olarak geçen ve onu iki eşit parçaya bölen çap

Geometrik ortalama formülü kullanılarak hepatositlerin ortalama çapları hesaplandı ve her grup için bulunan bu iki geometrik ortalamanın aritmetik ortalaması alındı.

Nokta sayımı yaparken, her kapsül alanına denk geldiği kısımlarda kapsül kalınlığı ölçüldü ve ölçülen değerlerin aritmetik ortalaması hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme ve Hata Katsayısının Bulunması

Çalışmamızda elde edilen sayısal veriler, SPSS programı (SPSS version 25,0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile istatistiksel açıdan değerlendirildi. Parametrelere ait bulguların karşılaştırılmasına geçmeden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım gösterdikten sonra hayvan grupları arasında bir farklılık olup olmadığı kontrol etmek için varyans analiz testlerinden olan One-way ANOVA ile gerçekleştirildi. Gruplarımızın en az birinin diğer gruplardan farklı olduğunu belirlemek için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gözlenen fark

değeri, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Aynı zamanda $p < 0,01$ değerleri ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı kabul edildi.

Sayısal verilerimizin hata katsayısı (CE) hesaplanmasında Gundersen ve ark. (1999)'nın da güncelleyerek ortaya koyduğu formül kullanıldı. CE değerinin bu referansa göre hesaplanması, hangi parametrelerin yer aldığı, bu parametrelerin nasıl oluştuğu, bir sıçanda yapılan parankim sayımı sonrasında ilgili CE değerinin nasıl belirlendiği ve sonuçta toplam parankim sayısının nasıl hesaplandığına ait detaylar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kontrol grubundaki bir sıçanın parankiminde her bir kesitte sayılan nokta sayısı, toplamı ve ilgili hata katsayısının hesaplanması

Kesit No, i	Q_i	$Q_i \times Q_i$	$Q_i \times Q_{i+1}$	$Q_i \times Q_{i+2}$
1	161	25921	24150	30268
2	150	22500	28200	17100
3	188	35344	214432	22372
4	114	12996	13566	9918
5	119	14161	10353	4998
6	87	7569	3654	0
7	42	1764	0	0
Toplam	$\sum Q = 861$	A=118491	B=101355	C=84656

$$CE(\sum Q_i) = \frac{\sqrt{\sum Q + [(3x(A - \sum Q) - (4xB) + C)/240]}}{\sum Q} = \frac{\sqrt{861 + [(3x(118491 - 861) - (4x101355) + 84656)/240]}}{861} = 0,03663$$

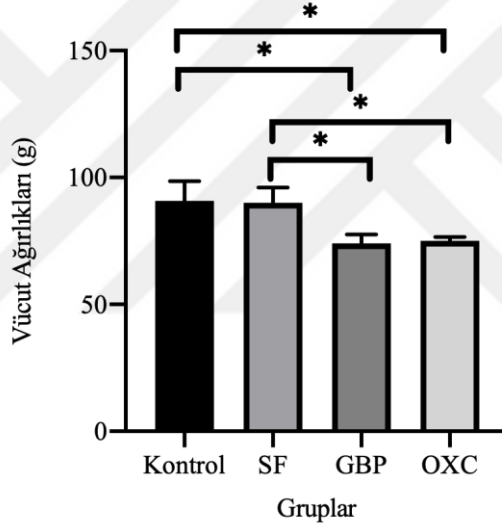
* CE'nin hesaplanmasında her i. kesitte sayılan nokta sayısı esas alınır. Burada kullanılan formülde 4 değişken yer alır; $\sum Q$, A, B ve C. $\sum Q$, her hayvanda parankimanın yer aldığı kesit serisinde sayılan nokta sayısını; A, serideki her kesitte sayılan nokta sayılarının kareleri toplamını ($Q_i \times Q_i$); B, her kesitteki toplam Q 'nin peşisıra gelen kesitteki ile çarpımlarının toplamını ($Q_i \times Q_{i+1}$); ve C, seride yer alan her kesitteki toplam Q 'nin kendisinden iki sıra sonra gelen kesitteki toplam Q ile çarpımlarının toplamını ifade eder ($Q_i \times Q_{i+2}$)

4. BULGULAR

4.1. Çalışma İle İlgili Genel Gözlemler

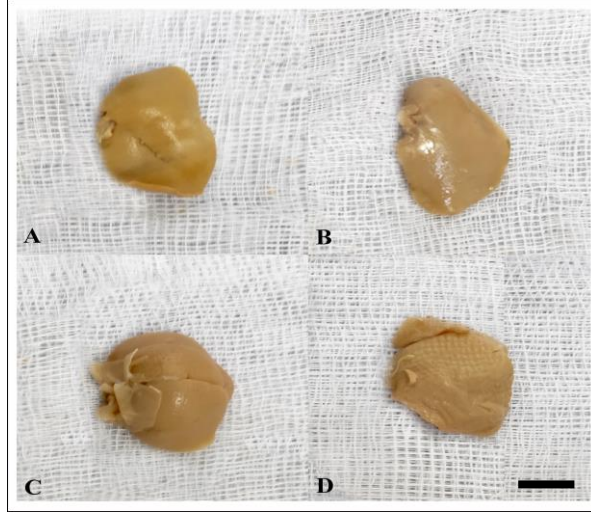
Histolojik işlemlere ait basamaklarda ve stereolojik uygulamaların herhangi bir aşamasında bir problemle karşılaşılmadı.

Dokuların temin edildiği ilgili çalışmaya göre, 100 mg/kg/gün GBP uygulandığı grupların bazılarında gebelik elde edilememiştir. Bu nedenle, dozaj ayarlanması yeniden düzenlenerek 50 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, kullanılan dişi yavru sıçanların ortalama vücut ağırlıklarına bakıldığında, kontrol ve SF gruplarına göre GBP ve OXC gruplarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Gruplara ait ortalama vücut ağırlıkları (*p<0,05)

Elde edilen herbir gruba ait karaciğer dokularında majör malformasyon değerlendirilmesi yapıldı ve gruplarda herhangi bir malformasyon belirtisine rastlanmamıştır (Şekil 8).

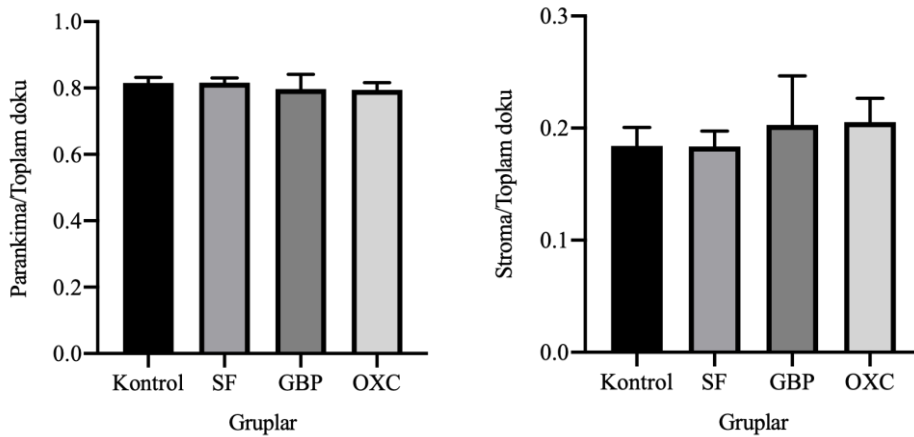


Şekil 8. Gruplara ait karaciğerin ön-üstten görüntüsü. A: Kontrol grubu, B: SF grubu, C: GBP grubu, D: OXC grubu. Bar: 2 mm

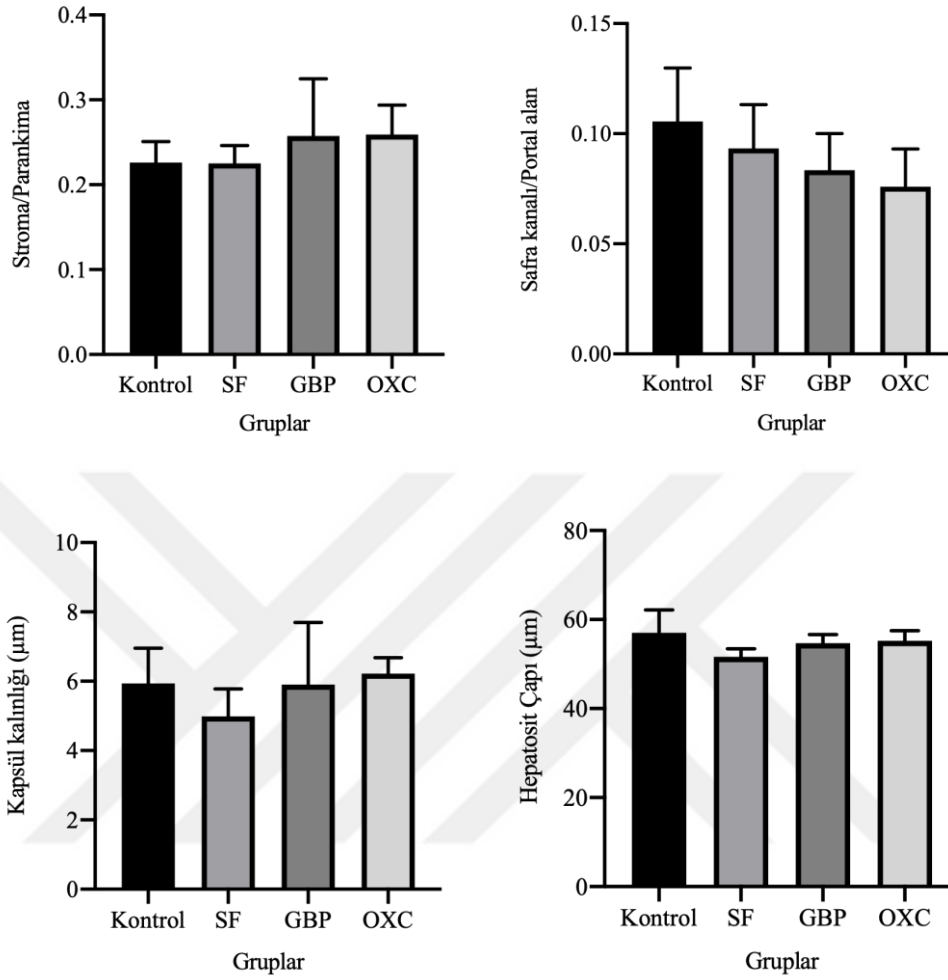
4.2. Stereolojik Bulgular

GBP ve OXC antiepileptik ilaçların yavru sıçan karaciğerine olan olası etkilerinin stereolojik yöntemle araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada elde edilen veriler aşağıda grafikler halinde verilmiştir.

Tüm gruplar için parankima/toplam doku, stroma/toplam doku, stroma/parankima, safra kanalı/portal alan, kapsül kalınlığı ve hepatosit parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Şekil 9).

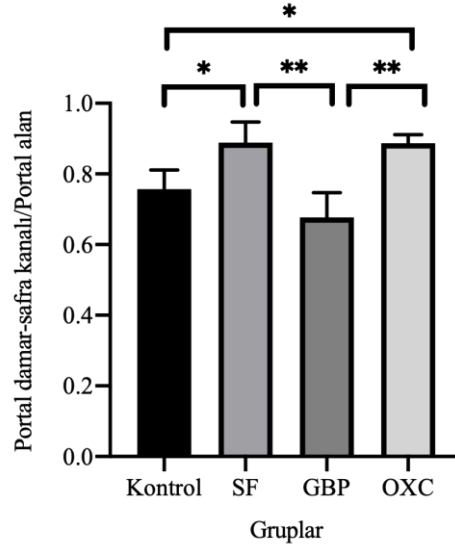


Şekil 9. Parankima/toplam doku, stroma/toplam doku, stroma/parankima, safra kanalı/portal alan, kapsül kalınlığı ve hepatosit parametreleri için gruplar arası karşılaştırmalara ait grafikler ($p>0,05$)



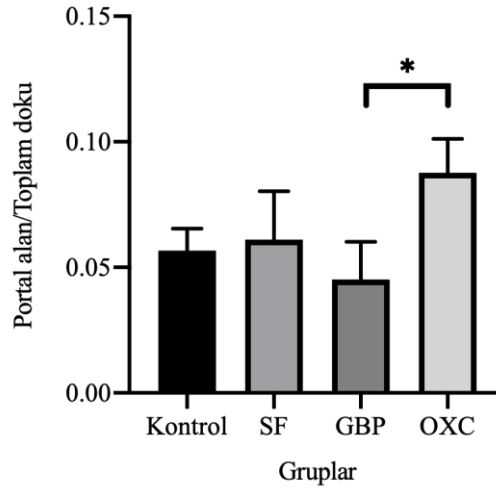
Şekil 9 (devamı). Parankima/toplam doku, stroma/toplam doku, stroma/parankima, safra kanalı/portal alan, kapsül kalınlığı ve hepatosit parametreleri için gruplar arası karşılaştırmalara ait grafikler ($p>0,05$)

Portal damar-safra kanalı/portal alan parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirme yapıldığında, kontrol grubu ile SF ve OXC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmıştır ($p<0,05$). SF ve GBP grupları ile GBP ve OXC grupları arasında ise ileri derecede anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$), (Şekil 10).



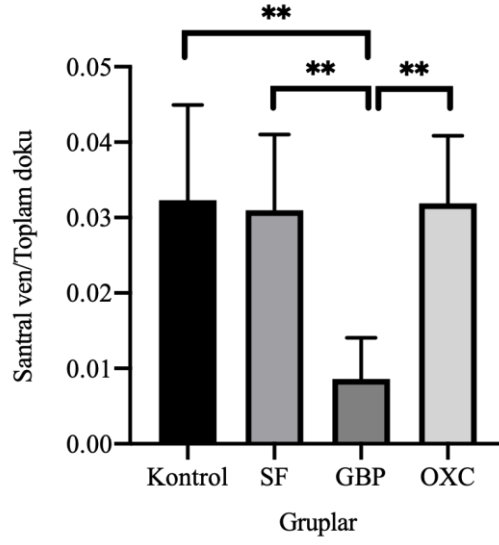
Şekil 10. Portal damar-safra kanalı/portal alan parametresi için gruplar arasındaki farkını gösteren grafik (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Portal alan/toplam doku parametresi açısından gruplar arasında değerlendirme yapıldığında, sadece GBP ve OXC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$), (Şekil 11).



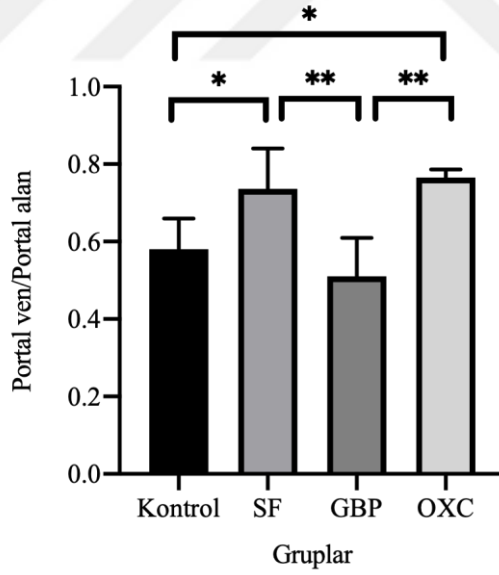
Şekil 11. Portal alan/toplam doku parametresi için gruplar arası karşılaştırmaya ait grafik (* $p < 0,05$)

Santral ven/toplam doku parametresi açısından bakıldığında, GBP grubu ile diğer gruplar arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,01$), (Şekil 12).



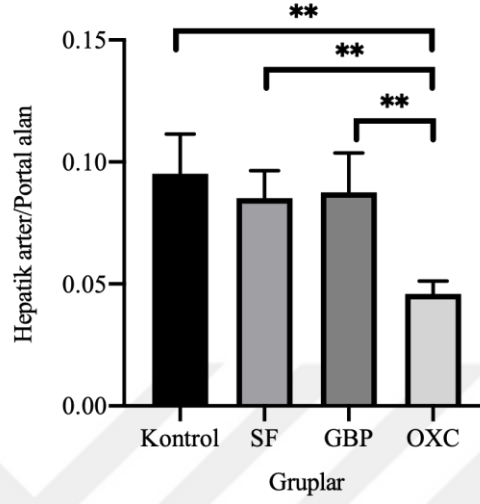
Şekil 12. Santral ven/toplam doku parametresi için gruplar arası karşılaştırmaya ait grafik (**p<0,01)

Portal ven/portal alan parametresi açısından analiz yaptığımızda, kontrol ile SF ve OXC grupları arasında ($p<0,05$), SF ile GBP ve GBP ile OXC grupları arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$), (Şekil 13).



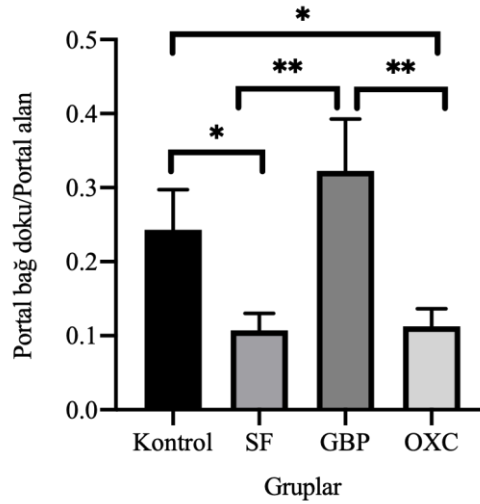
Şekil 13. Portal ven/portal alan parametresi için gruplar arası karşılaştırmaya ait grafik (*p<0,05; **p<0,01)

Hepatik arter/portal alan parametresi açısından analiz yaptığımızda, OXC grubu ile diğer gruplar arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$), (Şekil 14).



Şekil 14. Hepatik arter/portal alan parametresi için gruplar arası karşılaştırmaya ait grafik (** $p<0,01$)

Portal bağ doku/portal alan parametresi açısından analiz yaptığımızda, kontrol ile SF ve OXC grupları arasında ($p<0,05$), SF ile GBP ve OXC ile GBP grupları arasında ileri derecede olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$), (Şekil 15).

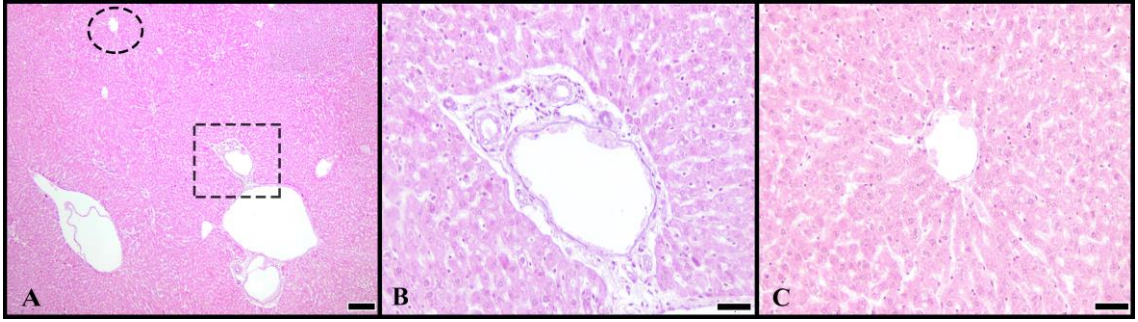


Şekil 15. Portal bağ doku/portal alan parametresi için gruplar arası karşılaştırmaya ait grafik (* $<0,05$; ** $p<0,01$)

4.3. Histopatolojik Bulgular

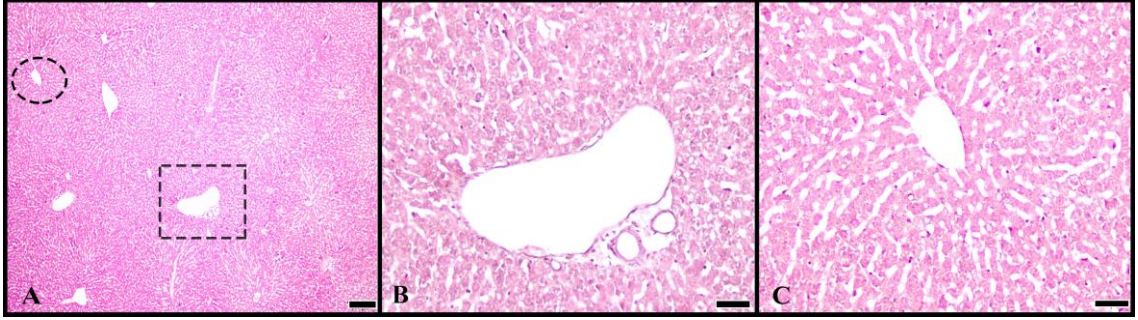
Sunulan çalışmada, karaciğerdeki histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde yine aynı preparatlar kullanıldı. Çalışma gruplarını oluşturan sıçanların herbirinin karaciğeri ışık mikroskobu altında incelendi.

Kontrol grubuna ait doku kesitleri incelendiğinde herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı. Hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmalarında herhangi bir yapısal bozukluk gözlenmedi. Sinüzoidal kordonlarının ışınsal tarzda olduğu, sinüzoidal boşlukların düzenli olduğu görüldü. Kupffer hücrelerinin yoğunluğunda herhangi bir değişikliğe rastlanmadı. Portal alanların, portal ven, hepatik arter ve safra kanalları yapısal olarak normal olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubuna ait kesitlerde herhangi bir hücre infiltrasyonu gözlenmedi gözlenmemiştir (Şekil 16).



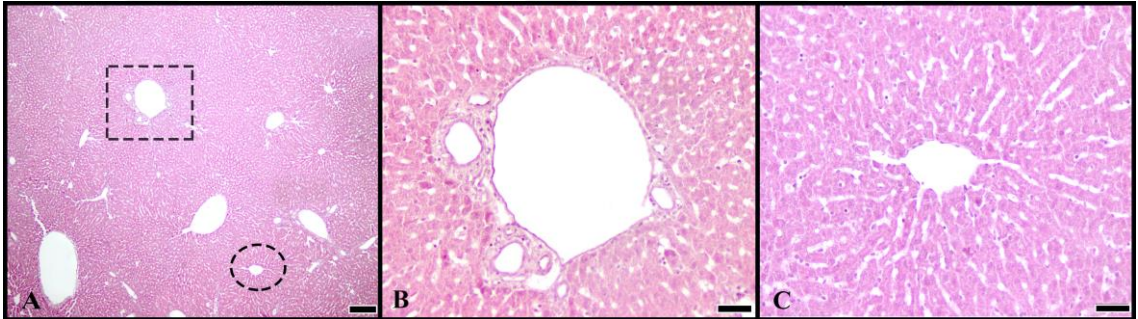
Şekil 16. Kontrol grubuna ait ışık mikroskobu görüntüleri. Karaciğer ait genel bir görüntü görülmektedir (A). A'da gözükten kareli alandaki portal alanın büyütülmüş görüntüsü (B). A'da gözükten yuvarlak alandaki santral vene ait büyütülmüş görüntüsü (C). Barlar; A: 200 μ m, B ve C: 50 μ m

SF grubuna ait deney hayvanlarından alınan karaciğer örnekleri için yapılan histopatolojik incelemelerde ise, santral ven ve sinüzoidlerde herhangi bir değişiklik görülmedi. Portal alanlarda damar ve kanallar normal olarak gözlendi (Şekil 17).

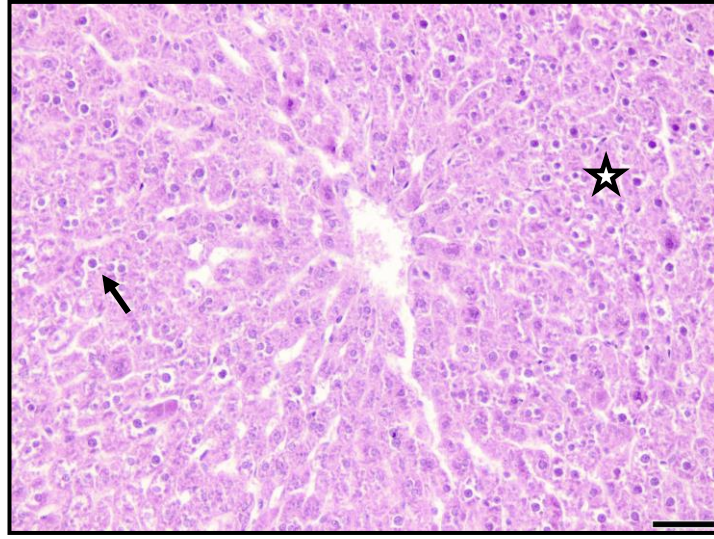


Şekil 17. SF grubuna ait ışık mikroskobu görüntüleri. Karaciğer ait genel bir görüntü görülmektedir (A). A'da gözükken kareli alandaki portal alanın büyütülmüş görüntüsü (B). A'da gözükken yuvarlak alandaki santral vene ait büyütülmüş görüntüsü (C). Barlar; A: 200 μ m, B ve C: 50 μ m

GBP grubuna ait kesit görüntüleri incelendiğinde, sinüzoidal kordonlarının ışımsal yapılarında hafif bozulmalar görüldü. Hepatositlerin polihedral yapısında yer yer hafif bozulmalar, dejenere alanlar izlendi (Şekil 18,19).

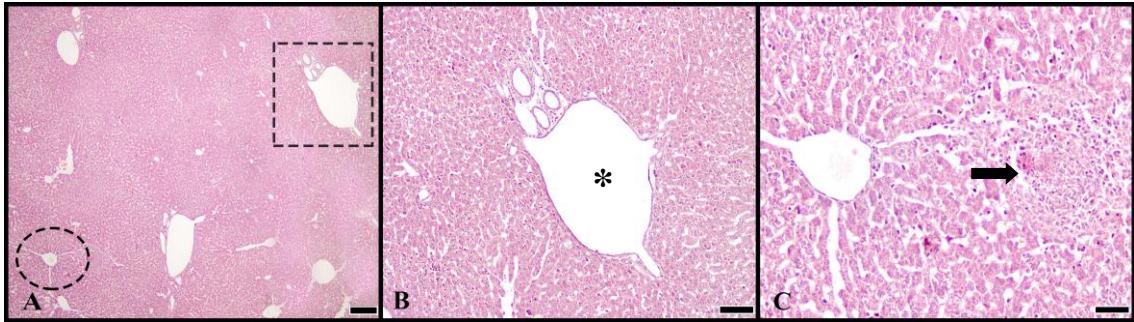


Şekil 18. GBP grubuna ait ışık mikroskobu görüntüleri. Karaciğer ait genel bir görüntü görülmektedir (A). A'da gözükken kareli alandaki portal alanın büyütülmüş görüntüsü (B). A'da gözükken yuvarlak alandaki santral vene ait büyütülmüş görüntüsü (C). Barlar; A: 200 μ m, B ve C: 50 μ m

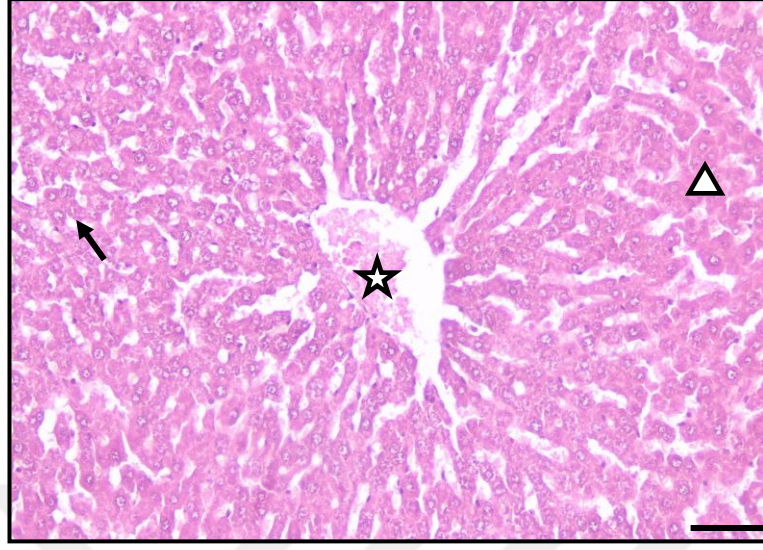


Şekil 19. GBP grubuna ait kesit görüntüsü. Hepatositlerde dejenerasyon (↑), ışınsal dizilimde bozukluk (*). Bar: 50 µm

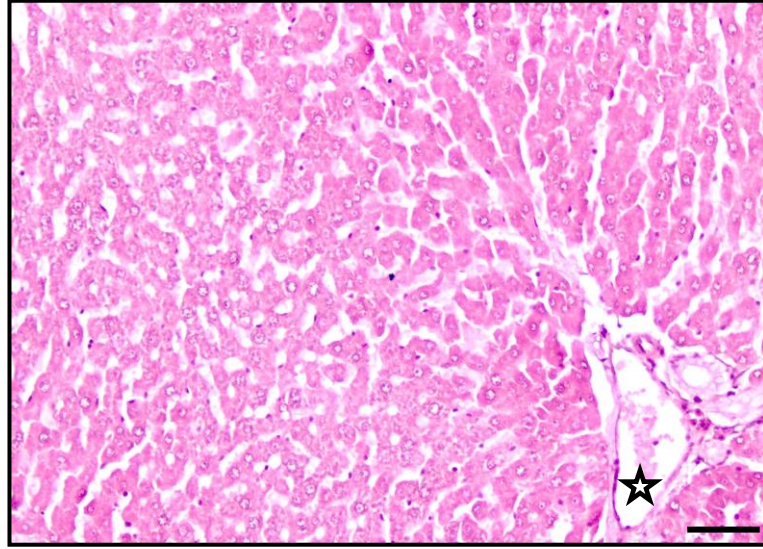
OXC grubuna bakıldığında, bazı alanlarda sinüzoidal kordon yapısının ışınsal tarzda olmadığı gözlemlendi. Genel olarak santral ve portal alan damarlarında konjesyon izlendi. Dilate damarlara rastlandı. Parankimada hepatosit yapılarında hafif bozulmalar ve hücresel infiltrasyon görüldü (Şekil 20,21,22).



Şekil 20. OXC grubuna ait ışık mikroskopu görüntüleri. Karaciğer ait genel bir görüntü görülmektedir (A). A'da gözükten kareli alandaki portal alanın büyütülmüş görüntüsü (B). A'da gözükten yuvarlak alandaki santral vene ait büyütülmüş görüntüsü (C). Dilate damar (*), hücresel infiltrasyon (→). Barlar; A: 200 µm, B: 100 µm, C: 50 µm



Şekil 21. OXC grubuna ait kesit görüntüsü. Santral vende konjesyon (*), ışınsal dizilim bozukluğu (Δ), hepatosit yapısal bozukluğu (↑). Bar: 50 µm



Şekil 22. OXC grubuna ait kesit görüntüsü. Portal alanda konjesyon (*). Bar: 50 µm

4.4. İstatistiksel Bulgular

Verilerin istatistik analizi yapılmadan önce, her bir parametreye ait hata (CE) ve varyasyon katsayıları (CV) hesaplandı. İlgili sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 9,10).

Tablo 9. Her gruba ait her parametre için hata katsayı (CE) değerleri

Parametreler	Denek sayısı	Kontrol	SF	GBP	OXC
Kapsül kalınlığı	1. Rat	0,14	0,16	0,13	0,13
	2. Rat	0,17	0,16	0,14	0,16
	3. Rat	0,14	0,17	0,14	0,14
	4. Rat	0,20	0,18	0,17	0,12
	5. Rat	0,18	0,13	0,12	0,14
Hepatosit çapı	1. Rat	0,05	0,05	0,03	0,04
	2. Rat	0,05	0,04	0,05	0,06
	3. Rat	0,05	0,04	0,04	0,06
	4. Rat	0,06	0,06	0,05	0,04
	5. Rat	0,06	0,04	0,05	0,04
Parankima	1. Rat	0,07	0,04	0,02	0,04
	2. Rat	0,04	0,03	0,03	0,05
	3. Rat	0,03	0,03	0,04	0,05
	4. Rat	0,06	0,05	0,04	0,03
	5. Rat	0,05	0,03	0,04	0,04
Sintüzoid	1. Rat	0,02	0,02	0,02	0,02
	2. Rat	0,01	0,01	0,02	0,04
	3. Rat	0,02	0,01	0,01	0,03
	4. Rat	0,04	0,03	0,02	0,02
	5. Rat	0,04	0,01	0,02	0,02
Santral ven	1. Rat	0,08	0,03	0,05	0,03
	2. Rat	0,04	0,06	0,06	0,03
	3. Rat	0,03	0,03	0,05	0,05
	4. Rat	0,04	0,04	0,13	0,02
	5. Rat	0,04	0,03	0,05	0,03
Portal ven	1. Rat	0,05	0,02	0,04	0,03
	2. Rat	0,04	0,02	0,03	0,03
	3. Rat	0,04	0,03	0,03	0,03
	4. Rat	0,04	0,05	0,04	0,02
	5. Rat	0,06	0,04	0,03	0,03
Hepatik arter	1. Rat	0,09	0,09	0,08	0,09
	2. Rat	0,07	0,06	0,10	0,10
	3. Rat	0,08	0,09	0,06	0,10
	4. Rat	0,09	0,09	0,14	0,07
	5. Rat	0,12	0,10	0,07	0,09
Safra kanalı	1. Rat	0,09	0,07	0,06	0,08
	2. Rat	0,08	0,06	0,10	0,07
	3. Rat	0,08	0,08	0,06	0,08
	4. Rat	0,09	0,13	0,11	0,10
	5. Rat	0,11	0,08	0,06	0,07
Portal bağ doku	1. Rat	0,05	0,07	0,04	0,08
	2. Rat	0,05	0,06	0,05	0,07
	3. Rat	0,04	0,08	0,04	0,06
	4. Rat	0,06	0,16	0,07	0,04
	5. Rat	0,07	0,06	0,03	0,06

Tablo 10. Herbir gruba ait her parametre için varyasyon katsayısı (CV) , standart hata (SD) ve ortalama değerleri

Parametreler	Gruplar	N	Ortalama Değerler	Varyasyon katsayısı (CV)	Standart hata (SD)
Kapsül kalınlığı	Kontrol	5	5,93	0,15	1,02
	SF	5	4,99	0,14	0,79
	GBP	5	5,39	0,19	1,13
	OXC	5	6,23	0,06	0,45
Hepatosit çapı	Kontrol	5	57,0	0,08	5,18
	SF	5	51,6	0,03	1,80
	GBP	5	54,7	0,03	1,92
	OXC	5	55,2	0,04	2,27
Parankima/Toplam doku	Kontrol	5	0,82	0,02	0,02
	SF	5	0,82	0,01	0,01
	GBP	5	0,80	0,05	0,04
	OXC	5	0,79	0,01	0,01
Stroma/Toplam doku	Kontrol	5	0,18	0,08	0,01
	SF	5	0,18	0,02	0,01
	GBP	5	0,20	0,19	0,04
	OXC	5	0,20	0,09	0,02
Stroma/Parankima	Kontrol	5	0,23	0,10	0,02
	SF	5	0,23	0,08	0,02
	GBP	5	0,28	0,12	0,03
	OXC	5	0,26	0,12	0,03
Santral ven/Toplam doku	Kontrol	5	0,03	0,24	0,01
	SF	5	0,03	0,16	0,01
	GBP	5	0,01	0,20	0,01
	OXC	5	0,04	0,08	0,01
Portal alan/Toplam doku	Kontrol	5	0,06	0,14	0,01
	SF	5	0,07	0,19	0,01
	GBP	5	0,04	0,20	0,01
	OXC	5	0,08	0,14	0,01
Portal damar- safra kanalı/Portal alan	Kontrol	5	0,77	0,03	0,02
	SF	5	0,89	0,06	0,06
	GBP	5	0,68	0,09	0,07
	OXC	5	0,89	0,02	0,02
Portal ven/Portal alan	Kontrol	5	0,58	0,12	0,08
	SF	5	0,74	0,13	0,10
	GBP	5	0,51	0,17	0,10
	OXC	5	0,76	0,02	0,02
Hepatik arter/Portal alan	Kontrol	5	0,09	0,15	0,01
	SF	5	0,08	0,16	0,01
	GBP	5	0,09	0,17	0,02
	OXC	5	0,04	0,10	0,01
Safra kanalı/Portal alan	Kontrol	5	0,10	0,20	0,02
	SF	5	0,09	0,19	0,02
	GBP	5	0,08	0,18	0,01
	OXC	5	0,07	0,20	0,01
Portal bağ doku/Portal alan	Kontrol	5	0,24	0,20	0,05
	SF	5	0,11	0,19	0,02
	GBP	5	0,32	0,19	0,07
	OXC	5	0,11	0,18	0,02

Parametrelere ait bulguların karşılaştırılmasına geçmeden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi (Tablo 11). Tüm gruplara ait verilerinin normal dağılım gösterdikleri gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo 11. Grupların herbir parametre göre elde edilen verilerin normallik dağılım testi

Parametreler	Gruplar	İstatistik	Df	p
Kapsül kalınlığı	Kontrol	,914	5	,493
	SF	,939	5	,657
	GBP	,901	5	,414
	OXC	,892	5	,369
Hepatosit çapı	Kontrol	,982	5	,947
	SF	,952	5	,750
	GBP	,971	5	,880
	OXC	,975	5	,908
Parankima/Toplam doku	Kontrol	,988	5	,973
	SF	,762	5	,058
	GBP	,940	5	,664
	OXC	,857	5	,216
Stroma/Toplam doku	Kontrol	,988	5	,973
	SF	,762	5	,058
	GBP	,940	5	,664
	OXC	,857	5	,216
Stroma/Parankima	Kontrol	,987	5	,968
	SF	,756	5	,054
	GBP	,956	5	,777
	OXC	,845	5	,178
Santral ven/Toplam doku	Kontrol	,814	5	,105
	SF	,916	5	,505
	GBP	,799	5	,079
	OXC	,819	5	,114
Portal alan/Toplam doku	Kontrol	,866	5	,252
	SF	,953	5	,756
	GBP	,898	5	,398
	OXC	,903	5	,428
Portal damar-safra kanalı/Portal alan	Kontrol	,902	5	,422
	SF	,994	5	,992
	GBP	,801	5	,082
	OXC	,949	5	,727
Portal ven/Portal alan	Kontrol	,933	5	,618
	SF	,963	5	,832
	GBP	,938	5	,653
	OXC	,946	5	,706
Hepatik arter/Portal alan	Kontrol	,981	5	,940
	SF	,899	5	,406
	GBP	,931	5	,601
	OXC	,910	5	,468
Safra kanalı/Portal alan	Kontrol	,937	5	,643
	SF	,607	5	,075
	GBP	,900	5	,410
	OXC	,840	5	,166
Portal bağ doku/Portal alan	Kontrol	,902	5	,422
	SF	,962	5	,820
	GBP	,801	5	,082
	OXC	,949	5	,727

df: serbestlik derecesi

Verilerin normal dağılım göstermesi nedeniyle hayvan grupları arasında bir farklılık olup olmadığı kontrol etmek için varyans analiz testlerinden olan One-way ANOVA ile değerlendirildi (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplardaki herbir parametreye ait verilere uygulanan One-Way ANOVA testi sonuçları

Parametreler		KT	df	KO	F	p
Kapsül kalınlığı	Gruplar arası	4,337	3	1,446	1,135	,365
	Gruplar içinde	20,386	16	1,274		
	Toplam	24,723	19			
Hepatosit çapı	Gruplar arası	75,544	3	25,181	2,582	,090
	Gruplar içinde	156,051	16	9,753		
	Toplam	231,594	19			
Parankima/Toplam doku	Gruplar arası	,002	3	,001	,959	,436
	Gruplar içinde	,011	16	,001		
	Toplam	,013	19			
Stroma/Toplam doku	Gruplar arası	,002	3	,001	,959	,436
	Gruplar içinde	,011	16	,001		
	Toplam	,013	19			
Stroma/Parankima	Gruplar arası	,005	3	,002	1,039	,402
	Gruplar içinde	,027	16	,002		
	Toplam	,032	19			
Santral ven/Toplam doku	Gruplar arası	,002	3	,001	7,231	,003
	Gruplar içinde	,001	16	,000		
	Toplam	,003	19			
Portal alan/Toplam doku	Gruplar arası	,003	3	,001	3,646	,035
	Gruplar içinde	,005	16	,000		
	Toplam	,008	19			
Portal damar-safra kanalı/Portal alan	Gruplar arası	,162	3	,054	18,176	,000
	Gruplar içinde	,047	16	,003		
	Toplam	,209	19			
Portal ven/Portal alan	Gruplar arası	,225	3	,075	11,013	,000
	Gruplar içinde	,109	16	,007		
	Toplam	,335	19			
Hepatik arter/Portal alan	Gruplar arası	,007	3	,002	13,908	,000
	Gruplar içinde	,003	16	,000		
	Toplam	,009	19			
Safra kanalı/Portal alan	Gruplar arası	,002	3	,001	2,119	,138
	Gruplar içinde	,006	16	,000		
	Toplam	,009	19			
Portal bağ doku/Portal alan	Gruplar arası	,165	3	,005	24,592	,000
	Gruplar içinde	,036	16	,002		
	Toplam	,201	19			

KT: kareler toplamı, df: serbestlik derecesi, KO: kareler ortalaması, F: istatistik değeri

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; p<0,01 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı

One-way ANOVA testi ile elde edilen sonuçlara bakıldığında, verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinin p<0,05 ve ileri derecede anlamlılık düzeyi p<0,01 olduğu görülmektedir. Bu sonuç, gruplarımızın en az birinin diğer gruplardan farklı olduğunu göstermektedir. Hangi parametreler bakımından grupların arasında fark olduğunu belirlemek için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Bu tabloda,

her bir grup değerinin diğer grupların değerleri ile ayrı ayrı karşılaştırılmış sonuçları verilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların herbir parametre için değerlere uygulanan Tukey HSD testi sonuçları

Parametreler	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar arası fark (I-J)	Standart hata	p*	% 95 Güven aralığı	
						Alt sınıır	Üst sınıır
Kapsül kalınlığı	Kontrol	SF	,944	,713	,563	-1,0985	2,9865
		GBP	,030	,713	1,000	-2,0125	2,0725
		OXC	-,299	,713	,974	-2,3413	1,7437
	SF	Kontrol	-,944	,713	,563	-2,9865	1,0985
		GBP	-,914	,713	,588	-2,9565	1,1285
		OXC	-1,24	,713	,336	-3,2853	,7997
	GBP	Kontrol	-,030	,713	1,000	-2,0725	2,0125
		SF	,914	,713	,588	-1,1285	2,9565
		OXC	-,329	,713	,967	-2,3713	1,7137
	OXC	Kontrol	,299	,713	,974	-1,7437	2,3413
		SF	1,24	,713	,336	-,7997	3,2853
		GBP	,329	,713	,967	-1,7137	2,3713
Hepatosit çapı	Kontrol	SF	5,39	1,97	,064	-,2590	11,0430
		GBP	2,32	1,97	,648	-3,3230	7,9790
		OXC	1,77	1,97	,806	-3,8790	7,4230
	SF	Kontrol	-5,39	1,97	,064	-11,0430	,2590
		GBP	-3,06	1,97	,432	-8,7150	2,5870
		OXC	-3,62	1,97	,295	-9,2710	2,0310
	GBP	Kontrol	-2,32	1,97	,648	-7,9790	3,3230
		SF	3,06	1,97	,432	-2,5870	8,7150
		OXC	-,556	1,97	,992	-6,2070	5,0950
	OXC	Kontrol	-1,77	1,97	,806	-7,4230	3,8790
		SF	3,62	1,97	,295	-2,0310	9,2710
		GBP	,556	1,97	,992	-5,0950	6,2070
Parankima/ Toplam doku	Kontrol	SF	-,001	,017	1,000	-,0487	,0476
		GBP	,018	,017	,689	-,0295	,0668
		OXC	,021	,017	,606	-,0271	,0692
	SF	Kontrol	,001	,017	1,000	-,0476	,0487
		GBP	,019	,017	,671	-,0290	,0673
		OXC	,021	,017	,587	-,0266	,0697
	GBP	Kontrol	-,019	,017	,689	-,0668	,0295
		SF	-,019	,017	,671	-,0673	,0290
		OXC	,002	,017	,999	-,0458	,0505
	OXC	Kontrol	-,021	,017	,606	-,0692	,0271
		SF	-,021	,017	,587	-,0697	,0266
		GBP	-,002	,017	,999	-,0505	,0458
Stroma/ Toplam doku	Kontrol	SF	,001	,017	1,000	-,0476	,0487
		GBP	-,018	,017	,689	-,0668	,0295
		OXC	-,021	,017	,606	-,0692	,0271
	SF	Kontrol	-,001	,017	1,000	-,0487	,0476
		GBP	-,019	,017	,671	-,0673	,0290
		OXC	-,021	,017	,587	-,0697	,0266
	GBP	Kontrol	,018	,017	,689	-,0295	,0668
		SF	,019	,017	,671	-,0290	,0673
		OXC	-,002	,017	,999	-,0505	,0458
	OXC	Kontrol	,021	,017	,606	-,0271	,0692
		SF	,021	,017	,587	-,0266	,0697
		GBP	,002	,017	,999	-,0458	,0505

Tablo 13 (devamı). Grupların herbir parametre için değerlere uygulanan Tukey HSD testi sonuçları

Stroma/ Parankima	Kontrol	SF	,001	,026	1,000	-,0736	,0754
		GBP	-,031	,026	,635	-,1057	,0432
		OXC	-,032	,026	,600	-,1073	,0417
	SF	Kontrol	-,001	,026	1,000	-,0754	,0736
		GBP	-,032	,026	,614	-,1066	,0423
		OXC	-,033	,026	,579	-,1082	,0408
	GBP	Kontrol	,031	,026	,635	-,0432	,1057
		SF	,032	,026	,614	-,0423	,1066
		OXC	-,001	,026	1,000	-,0760	,0729
	OXC	Kontrol	,033	,026	,600	-,0417	,1073
		SF	,033	,026	,579	-,0408	,1082
		GBP	,002	,026	1,000	-,0729	,0760
Portal damar- kanalı/ Portal alan	Kontrol	SF	-,132	,034	,007	-,2303	-,0333
		GBP	,079	,034	,137	-,0189	,1782
		OXC	-,130	,034	,008	-,2287	-,0316
	SF	Kontrol	,131	,034	,007	,0333	,2303
		GBP	,211	,034	,000	,1129	,3100
		OXC	,001	,034	1,000	-,0969	,1002
	GBP	Kontrol	-,079	,034	,137	-,1782	,0189
		SF	-,211	,034	,000	-,3100	-,1129
		OXC	-,209	,034	,000	-,3083	-,1112
	OXC	Kontrol	,130	,034	,008	,0316	,2287
		SF	-,001	,034	1,000	-,1002	,0969
		GBP	,210	,034	,000	,1112	,3083
Portal alan/ Toplam doku	Kontrol	SF	-,004	,011	,979	-,0367	,0279
		GBP	,001	,011	,999	-,0307	,0339
		OXC	-,031	,011	,062	-,0633	,0013
	SF	Kontrol	,004	,011	,979	-,0279	,0367
		GBP	,005	,011	,951	-,0263	,0383
		OXC	-,026	,011	,126	-,0589	,0057
	GBP	Kontrol	-,001	,011	,999	-,0339	,0307
		SF	-,005	,011	,951	-,0383	,0263
		OXC	-,032	,011	,048	-,0649	-,0003
	OXC	Kontrol	,031	,011	,062	-,0013	,0633
		SF	,026	,011	,126	-,0057	,0589
		GBP	,032	,011	,048	,0003	,0649
Santral ven/ Toplam doku	Kontrol	SF	,001	,006	,996	-,0160	,0188
		GBP	,023	,006	,006	,0063	,0411
		OXC	,001	,006	1,000	-,0170	,0178
	SF	Kontrol	-,001	,006	,996	-,0188	,0160
		GBP	,022	,006	,010	,0049	,0397
		OXC	-,001	,006	,999	-,0183	,0165
	GBP	Kontrol	-,023	,006	,006	-,0411	-,0063
		SF	-,022	,006	,010	-,0397	-,0049
		OXC	-,023	,006	,007	-,0407	-,0059
	OXC	Kontrol	-,001	,006	1,000	-,0178	,0170
		SF	,001	,006	,999	-,0165	,0183
		GBP	,028	,006	,007	,0059	,0407
Portal ven/Portal alan	Kontrol	SF	-,156	,052	,039	-,3057	-,0067
		GBP	,070	,052	,555	-,0797	,2193
		OXC	-,185	,052	,013	-,3345	-,0356
	SF	Kontrol	,156	,052	,039	,0067	,3057
		GBP	,222	,052	,003	,0765	,3755
		OXC	-,028	,052	,945	-,1783	,1206
	GBP	Kontrol	-,069	,052	,555	-,2193	,0797
		SF	-,223	,052	,003	-,3755	-,0765
		OXC	-,255	,052	,001	-,4043	-,1054
	OXC	Kontrol	,185	,052	,013	,0356	,3345
		SF	,028	,052	,945	-,1206	,1783
		GBP	,255	,052	,001	,1054	,4043

Tablo 13 (devamı). Grupların herbir parametre için değerlere uygulanan Tukey HSD testi sonuçları

Hepatik arter/Portal alan	Kontrol	SF	,014	,008	,621	-,0091	,0373
		GBP	,031	,008	,788	-,0085	,0549
		OXC	,049	,008	,000	,0261	,0725
	SF	Kontrol	-,014	,008	,621	-,0373	,0091
		GBP	,017	,008	,990	-,0056	,0408
		OXC	,035	,008	,001	,0120	,0584
	GBP	Kontrol	-,032	,008	,788	-,0549	-,0085
		SF	-,017	,008	,990	-,0408	,0056
		OXC	,017	,008	,000	-,0056	,0408
	OXC	Kontrol	-,049	,008	,000	-,0725	-,0261
		SF	-,035	,008	,001	-,0584	-,0120
		GBP	-,017	,008	,000	-,0408	,0056
Safra kanalı/Portal alan	Kontrol	SF	,012	,012	,757	-,0233	,0480
		GBP	,023	,012	,318	-,0135	,0578
		OXC	,030	,012	,122	-,0060	,0652
	SF	Kontrol	-,012	,012	,757	-,0480	,0233
		GBP	,010	,012	,858	-,0258	,0455
		OXC	,017	,012	,524	-,0183	,0529
	GBP	Kontrol	-,022	,012	,318	-,0578	,0135
		SF	-,010	,012	,858	-,0455	,0258
		OXC	,007	,012	,931	-,0282	,0431
	OXC	Kontrol	-,030	,012	,122	-,0652	,0060
		SF	-,017	,012	,524	-,0529	,0183
		GBP	-,007	,012	,931	-,0431	,0282
Portal bağ doku/Portal alan	Kontrol	SF	,135	,030	,002	,0502	,2214
		GBP	-,079	,030	,073	-,1653	,0060
		OXC	,130	,030	,003	,0445	,2158
	SF	Kontrol	-,135	,030	,002	-,2214	-,0502
		GBP	-,215	,030	,000	-,3011	-,1298
		OXC	-,005	,030	,997	-,0913	,0800
	GBP	Kontrol	,080	,030	,073	-,0060	,1653
		SF	,215	,030	,000	,1298	,3011
		OXC	,210	,030	,000	,1242	,2954
	OXC	Kontrol	-,130	,030	,003	-,2158	-,0445
		SF	,005	,030	,997	-,0800	,0913
		GBP	-,210	,030	,000	-,2954	-,1242

* p<0,05 verilerin istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Epilepsi toplumun önemli bir kısmını etkileyen nörolojik hastalıklardan biridir. Hastalığı tedavi etmek için yaygın olarak antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır (Thomas ve ark., 2009; Weckesser ve Denny, 2013).

Dünyada yaklaşık olarak 18 milyon kadına epilepsi teşhisi konmuştur. Bu popülasyonun yaklaşık üçte biri üreme çağındadır ve tüm gebelerin yaklaşık %0,5'ini epilepsi hastası kadınlar oluşturur (Yerby, 1991). Epilepsili hamile kadınların büyük bir kısmı normal bir gebelik dönemi geçirirler ve nöbet yaşama sıklıklarında bir değişiklik olmaz. Çoğu sağlıklı bebek dünyaya getirir (Crawford, 2002). Fakat epilepsili gebe kadınlarda hem epilepsiye hem de kullandıkları ilaçlara bağlı olarak gebelik komplikasyonlarında artış gerçekleşebilir (Katz ve ark., 2001).

Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımı üzerine yapılan klinik ve deneysel hayvan çalışmalarında daha çok konjenital malformasyonların, fetal büyümenin, doğum sonrası fiziksel ve mental fonksiyonların değerlendirilmesine bakılmıştır. Özellikle antiepileptiklerin teratojenik etkileri bu çalışmalarda ortaya konmuştur. Bununla birlikte ikinci nesil antiepileptiklerin daha iyi tolere edilebilirliğe, düşük ilaç-ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğu ve daha az yan etkilere neden olduğu iddia edilmektedir (Bauer ve Reuber, 2003; Hill ve ark., 2010). Teratojenik etkiler bakımından olgulardan farklı sonuçlar elde edilmiş ve yürütülen az sayıdaki çalışmada ikinci nesillerin konvansiyonel ilaçlara göre daha az oranda malformasyonlara neden oldukları ileri sürülmüştür (Meischenguiser ve ark, 2004; Czubak A. ve ark. 2008).

Literatür incelendiğinde daha çok, antiepileptik ilaçların beyin dokusu üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Bittigau ve ark., 2003; Erişgin, 2012). Gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçların yavru karaciğerine olan etkilerine dair çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızın ana fikri, GBP ve OXC'nin sıçanlarda preimplantasyon dönemde kullanımına bağlı olarak postnatal dönem yavru karaciğeri üzerine ne derecede bir etkisi olabileceğinin hem kalitatif hem de kantitatif verilerle ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu bağlamda bu olası etkilerin araştırılmasına yönelik histopatolojik ve stereolojik yöntemler sunulan çalışmada kullanılmıştır.

Deneysel çalışmalarda, antiepileptik ilaçların majör ve minor konjenital malformasyon riski oluşturduğu gösterilmiştir (Kaneko ve ark., 1988; Friis, 1989;

Tomson ve ark., 2007; Cassina ve ark., 2013). İnsan araştırmasında prenatal GBP maruziyeti sonucunda fetal malformasyon gerçekleşme riskinin artmadığı ileri sürülmüştür (Montouris, 2003). Sunulan alışmamızda da, GBP uygulanan yenidoğan sıçanların karaciğer dokusunda herhangi bir malformasyon izlenmemiştir.

Gebelikte OXC monoterapisi alan kadınlarından doğan yenidoğanların, genel popülasyondaki yenidoğanlara kıyasla malformasyon riskinin artmadığı görülmüştür (Montouris, 2005). Literatürde OXC'nin malformasyon etkilerinin araştırılmasına dair deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Sıçanlarla yapılan deneysel çalışmalarda doza bağlı olarak maternal uygulamalarında OXC'nin, büyüme geriliğine ve iskelet malformasyonuna neden olduğu gözlenmiştir (Hamdi ve ark., 2016; Hamdi ve ark., 2017). Mevcut alışmamızda OXC uygulanan yenidoğan sıçanların karaciğer dokusunda herhangi bir malformasyon izlenmemiştir. Ancak, OXC ve GBP gruplarının ortalama vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür. Bu sonuç Hamdi ve ark., (2016) yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bu durum iskelet sisteminin gelişimiyle ilişkili olabilir (Babayigit ve ark., 2006; Cansu ve ark., 2008).

Antiepileptik ilaçların daha yüksek dozajlarının ve politerapi uygulamasının embriyoda hem anatomik hem de davranışsal teratogenez için yüksek riskler oluşturduğu bilinmektedir (Meador ve ark., 2009). Bazı antiepileptik ilaçların, özellikle birinci nesil olanların, riskleri geniş çapta incelenmiş ve fetusa etkilerine dair sonuçlar belli oranda gözlenmiştir (Meador ark., 2009). Birinci nesil antiepileptik ilaçlardan CBZ ve VPA hepatik toksisiteye yol açmakta ve fetal anomalilerle ilişkilendirilmektedir (Honarmand ve ark., 2011). Ancak yeni nesil antiepileptik ilaçların teratojenik etkisi hakkında sınırlı bilgi vardır.

Ghareeb ve ark. (2015)'nin yaptığı çalışmada sıçanlar, gebeliğin 5. gününden laktasyonun 21. gününe kadar düşük (300 mg/kg) ve yüksek (600 mg/kg) dozlarda LEV'e maruz bırakılmıştır. Gebeliğin 20. gününde sakrifiye edilen fetusların karaciğeri incelendiğinde, düşük doz grubunun hepatik parankimasında fokal pigmentasyon görüldürken, yüksek dozda fokal kanama ve sinüzoidlerde konjesyon izlenmiştir. Ayrıca, laktasyonun 7. 14. ve 21. günlerindeki hayvanların karaciğeri incelendiğinde, 7. günde düşük doza maruz kalanların santral ve portal veninde dilatasyon ve konjesyon gözlenmiştir. Bunun yanında yüksek doz uygulamasında hücrel infiltrasyon da

gözlendi. Laktasyonun 14. gününde ise düşük doz uygulama sonrasında hepatositlerde dejenerasyona ve safra kanalında dilatasyona rastlandı.

Singh ve ark. (2017)'ı tarafından yapılan başka bir çalışmada, gebeliğin 7-9. günlerinde oral yolla 60 mg/kg LTG uygulanmış ve gebeliğin 18. gününde sakrifiye edilen fare fetus karaciğer dokusu incelenmiştir. Dokunun parankima yapısında bozulmalar, santral vende dilatasyon, büyüyen hepatoblastlarda piknotik değişiklikler görülmüştür. Histolojik olarak karaciğer gelişimi, primitif bağırsağın ventral yüzeyinden kaynaklanan endodermal hücrelerin bir divertikülü şeklinde, embriyogenezin 9-9.5 gün civarında başlar. Gebeliğin 7-9. günlerinde LTG uygulaması, organ glukuronidasyon ile ilacın metabolizmasında rol oynadığı için metabolitlerinin karaciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemesine neden olduğu sonucuna varmışlardır.

Yukarıda bahsedilen çalışma sonuçları, sunulan çalışmamızdaki sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda parankimada hafif dejenere alanlara, sinüzoidal kordonlarda yapısal bozulmalara rastlanmıştır. Ayrıca, GBP'den farklı olarak OXC grubunda hücrel infiltrasyon, dilate damarlar ve konjesyon izlendi. Diğer çalışmalarda daha belirgin histopatolojik durumların ortaya çıkması; kullandıkları doz miktarları, etken maddelerin dokunun gelişim döneminde ve uzun süre kullanılması ayrıca, doğrudan fetal karaciğer dokusunda incelenmiş olması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda etken maddelerin, henüz organın gelişmemiş olduğu dönem olan gebeliğin 1-5. günlerinde ve kısa dönemde kullanılmış olması ile postnatal dönemde karaciğerin rejenere olma özelliği de göz önüne alındığında, oluşabilecek major hasarların önüne geçebileceği düşünülebilir.

GBP'nin karaciğer üzerindeki zararlı etkileri bazı klinik raporlarda tanımlanmış olmasına rağmen, bu yan etkiler kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır (Abd-Allah ve ark., 2008). GBP'nin hamilelikte kullanımı ve teratojenik etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Afshar ve ark., 2008; Afshar ve ark., 2009). Bu çalışmalarda, fetusun hamilelik sırasında maternal plazma konsantrasyonlarından daha yüksek GBP seviyelerine maruz kaldığı gösterilmiştir (Ohman ve ark., 2005). Bu da GBP'nin plasentadan geçebildiğini ve fetusun ilaç etkisine maruz kaldığını gösterir. Bilindiği kadarıyla intrauterin GBP'ye maruziyetin yenidoğan karaciğeri üzerine olası etkilerini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu da bizim çalışmamızı özgün kılmaktadır.

GBP ile kronik tedavinin karaciğer homeostazını değiştirebileceği gösterilmiştir (Lasso-de-la-Vega ve ark., 2001). Abd-Allah ve ark. (2008) dört hafta boyunca ratlara günlük olarak uygulanan GBP'nin karaciğer hasarını yansıtan serum transaminaz aktivitelerini arttırdığını göstermiştir. Richardson ve ark. (2002)'nin yürüttüğü klinik bir çalışmada ise iki hafta boyunca GBP uygulanmıştır. Bu hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ile teyit edilen kolestaza neden olduğu gösterilmiştir. GBP alımı durdurulduktan sonra karaciğer fonksiyonlarının yavaş yavaş düzeldiği gösterilmiştir.

Badawy ve ark. (2019)'ı tarafından yapılan çalışmada, gebeliğin 6-15. günlerinde intraperitoneal yolla 162 mg/kg dozda GBP verilen gebe sıçanlardan elde edilen fetal karaciğerlerinde, kan damarlarında ve sinüzoidlerde belirgin konjesyon görülmüştür. Bunun nedeni olarak GBP'nin, sinüzoidal epitel hücrelerinde oluşturduğu hasarın neticesi olarak öne sürmüştür. Ayrıca karaciğer parankim yapısının kaybı yanı sıra küçülmüş çekirdeklere ve vakuoler sitoplazmaya sahip piknotik hücreler gözlenmiştir. Bununla birlikte, portal alanlarda hücresel infiltrasyon görülmüştür. Sunulan çalışmada ise, GBP grubunda sinüzoidal kordonların hafif düzeyde bozulduğu ve hepatositlerde yapısal değişikliklerin olduğu gözlenmiş, herhangi bir konjesyona rastlanmamıştır. Bu sonuçlar, Badawy ve ark. (2019)'nın elde ettiği sonuçların bir kısmıyla benzerlik göstermekle beraber, çalışmamızda belirgin diğer histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Badawy ve ark. (2019)'nın çalışmasında bizdekinden farklı olarak ciddi histopatolojik değişikliklerin ortaya çıkması, kullandıkları dozun 3 kat fazla olması yanında gebeliğin 6-15. günlerinde uygulama yapmış olmaları nedeniyle olabilir. Bununla birlikte incelemeyi de doğrudan fetal doku üzerinde gerçekleştirmişlerdir.

OXC'nin teratojenik etkileri ile ilgili, diğer yeni nesil antiepileptik ilaçlarda açıklandığı şekilde henüz detaylı açıklamalar literatürle paylaşılmamıştır. Bazı çalışmalar ilacın teratojenik olmadığını ileri sürmektedir (de O Guerra ve ark., 2000; Montouris., 2005). Ancak teratojeniteye neden olduğunu gösteren az da olsa çalışmalar bulunmaktadır (Perucca, 2005).

OXC'nin plasentadan önemli ölçüde geçebildiği ve fetuslarda karaciğer toksisitesine yol açtığı bildirilmiştir (Pacifici ve Nottoli, 1995; Ohman ve ark., 2000). Bazı çalışmalarda kordon kanında daha yüksek OXC konsantrasyonların bulunduğu gösterilmiş ve bunun nedenin OXC'nin maternalara göre fetusta biraz daha yavaş

metabolize olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Pelkonen, 1980; Klinger, 1996).

Hamdi ve ark. (2017), gebeliğin 7. gününden 20. gününe kadar sıçanlara 108 mg/kg dozunda OXC ile uygulamış ve 20. günün sonunda sıçanları sakrifiye ederek fetus karaciğerlerinde histopatolojik incelemeler yapmışlardır. Bu dozun en çarpıcı etkileri kan damarları ve sinüzoidlerde konjesyonun izlenmesidir. Konjesyonun damarlardaki sıvı kaybından ve eritrositlerin birikiminden kaynaklandığını açıklamıştır (Badawy ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da OXC uygulanan grupta damarlarda ve santral vende konjesyon izlendi. Ayrıca Hamdi ve ark. (2017), hemolize kan hücrelerini içeren ve ayrılmış epitel hücresi ile kaplanan merkezi damarların çoğunun tıklandığını görmüşlerdir. OXC grubuna ait karaciğer dokularında, lobüler yapıda belirgin bir kayıp ve hepatik düzensizlikler gözlenmiştir.

Yine Hamdi ve ark. (2016)'nın başka bir çalışmasında, anne sıçanlara gebeliğin 7. gününden laktasyonun 28. gününe kadar 108 mg/kg dozunda OXC vermişlerdir. Laktasyonun 7. 14. 21. ve 28. günündeki neonatal karaciğer dokularını incelemişler ve birçok yapısal değişiklikler gözlemlemişlerdir. 7. gün sakrifiye edilen neonatalların karaciğerinde dejenere hepatositler, vakuolize sitoplazma, lenfositik infiltrasyon ve damarlarda konjesyon görülmüştür. Çalışmamızda ise, OXC uygulanan grup ile kontrol ve SF grupları histopatolojik olarak kıyaslandığında, OXC grubunda hafif derecede hücrel infiltrasyon gözlenmiştir. El-Ghonaimy (2015) bu hücrel infiltrasyonu, sıvıların ve lökositlerin kandan ekstravasküler dokulara hareketiyle vücut dokularının belirgin bir bağışıklık tepkisi olarak değerlendirmiştir. Hamdi ve ark. laktasyonun 14. günündeki neonatal karaciğerinde dejeneratif ve hepatosit nekrozu gördüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da, OXC uygulanan grupta dejeneratif hepatositlere rastlanmıştır. Laktasyonun 21. gününde ise karaciğerde, ciddi hidropik ve vakuolize sitoplazmalı hücreler ve bazı piknotik çekirdekler görmüşlerdir. Laktasyonun 28. gününde ise, kalın epitel hücre duvarı ile döşeli konjesyon gösteren portal ven görüldüğünü bildirmişlerdir. Sunulan çalışmamızda, Hamdi ve ark.'nın farklı yıllarda yaptıkları çalışma ile kıyaslandığında OXC grubunda, yavru karaciğerlerin bazı alanlarında sinüzoidal kordon yapısının bozulduğu ve dilate damarlar gözlenmiştir. Sonuçların bir kısmıyla benzerlik göstermekle beraber, çalışmamızda belirgin diğer histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Hamdi ve ark.'nın çalışmalarında, doz

miktarları çalışmamızla benzer olmasına rağmen, ciddi histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu değişikliklerin ortaya çıkması, ilacın gebeliğin 2. trimestrinden başlayıp ayrıca laktasyon döneminde de devam eden uzun süre kullanımları ile fetal ve neonatal karaciğerde incelemelerin yapılmış olması nedeniyle açıklanabilir.

Sunulan çalışmamızda kantitatif analizler için stereolojik yöntemler kullanılmıştır. Gruplara ait parankima/toplam doku, stroma/toplam doku, stroma/parankima değerlerine ilişkin stereolojik veriler incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postnatal dönemde hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- α) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin hepatosit rejenerasyonuna yardımcı olduğu bilinmektedir (Behrens ve ark., 2002). Kullanılan maddelerin muhtemel olumsuz bir etkiye neden olsa bile 45 günlük deneklerde, hepatositlerde meydana gelmesi olası rejeneratif etki olası hepatotoksisiteyi baskılamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda etken maddelerin preimplantasyon dönemde kullanılmasının da bu parametreler açısından olumsuz bir etkiye sebebiyet vermemiş olabilir.

Hepatosit çapı ve kapsül kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde, antiepileptik ilaçların hepatosit çapı ve kapsül kalınlığı üzerine etkilerine dair çalışmalara rastlanmamıştır.

Santral ven/toplam doku parametresi açısından değerlere bakıldığında, GBP grubu ile diğer gruplar arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu durum GBP grubundaki santral venin hacim fraksiyonundaki azalmasından kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada GBP kullanımının böbreklerde renal afferentlerde vazokonstriksiyonu artırabileceği gösterilmiştir (Gallay ve ark., 2000). OXC grubu için ise aynı parametre açısından kontrol grubuna göre bir fark olmadığı görülmüştür.

OXC grubuna ait portal ven/portal alan değerlerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı seviyede artış gözlenirken, GBP grubunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. SF grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış görülmüştür. Bu anlamlı artışın muhtemel nedeni, uygulamanın doku farklılaşması öncesi serum fizyolojik içeriği olan sodyumdan veya uygulama şeklinden kaynaklı prenatal stres faktöründen kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. OXC grubundaki artmış damar dilatasyonu, oksidatif stresle bağlantılı olabilir. Bazı çalışmalar

antiepileptik ilaçların karaciğerde oksidatif stres oluşturduğunu, hepatotoksisiteye yol açtığını göstermektedir. Kamişlı ve ark. (2013), yaptığı çalışmada LTG gebelikte kullanımı ile karaciğerde MDA düzeylerinde artışı gözlemlemiş, bunun lipid peroksidasyonu üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini ve sonuç olarak oksidatif stresin artabileceğini ileri sürmüşlerdir. Santos ve ark. (2008) çalışmalarında CBZ, PHT ve PB kullanan ratlarda oksidatif strese sekonder toksisite geliştiğinden ve mitokondrial disfonksiyonun rolünden bahsetmişlerdir. Çalışmalarda, OXC'nin gebelere ait neonatalların beyin dokusunda oksidatif stres oluşturduğu bildirilmiştir (Hamdi ve ark., 2016; Hamdi ve ark., 2017). Bununla birlikte literatürde, artmış oksidatif stresin damarlarda vazodilatör etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (Vušanac ve ark., 2012). Ayrıca çalışmamızda uygulanan işlemlerin prenatal strese de sebebiyet vereceği kaçınılmazdır.

Michaelis ve ark.'nın (2004) gebeliğin 10-12. günlerinde farelere uyguladıkları VPA'nın, karaciğer dokusundaki embriyonik damar oluşumunda belirgin bir azalmaya yol açtığını gözlemlemişlerdir. Bu durumu VPA'nın anjiyogenez inhibisyonundan veya antianjiyojenik özelliğinden kaynaklandığını açıklamışlar. Bununla birlikte antiepileptik ilaçlardan TPM'nin de VPA'daki gibi antianjiyojenik özelliği olduğu bildirilmiştir (Michaelis ve ark., 2004; Ma ve ark., 2011; Osuka ve ark., 2012; Iizuka ve ark., 2018). Yan ve ark. (2016)'nın yürüttüğü çalışmada, civciv embriyolarına PB uygulanmış ve kemik gelişimi esnasında vasküler invazyonun baskılandığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda, uygulama dönemimiz her ne kadar organ oluşumu öncesini kapsamış olsa da, anjiyogenez döneminin hemen öncesini içermesi nedeniyle benzer bir etkinin ortaya çıkması olasıdır.

Hepatik arter/portal alan parametresi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OXC grubunda anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu azalma hepatic arterin hacmindeki azalmadan kaynaklanmıştır. Literatürde, OXC'nin hepatic arterdeki bu durumu oluşturma nedenini açıklayacak çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden, bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. OXC grubundaki portal vade dilatasyonun görülmesinin aksine hepatic arterde daralmanın olması damarlardaki yapısal farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Yine uygulama dönemimizin anjiyogenezin hemen öncesi dönemini içermesinin bu etkiye neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Portal bağ doku/portal alan parametresi açısından kontrol grubuna göre OXC ve SF grubunda değerlerde anlamlı derecede bir azalma, GBP grubunda ise fark görülmemiştir. OXC ve SF grubunda portal venin genişlemesi, bağ doku alanın göreceli azalmasına neden olduğu gözükmektedir.

Portal damar-safra kanalı/portal alan parametresi için inceleme yapıldığında kontrol grubuna göre OXC ve SF gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. Çalışmamızda portal alanda safra kanalının etkilenmediğine dair kantitatif morfometrik sonuçlar da göz önüne alınarak, bu parametredeki artışın portal venden dolayı olduğu görülmektedir.

Kullanılan ilaçların karaciğerde belirgin histopatolojik bozukluğa neden olduğu gözlenmemiştir. Bu yüzden gruplar arasında damarlarda gözlenen hacimsel farklılıkların karaciğer hasarına bağlı olarak değil, genel olarak damarlara etki eden bir durumun olabileceğini düşündürmektedir. Etken maddelerin preimplantasyon dönemde verilmesi ile kantitatif değerler bakımından dokuda çıkan bu farklılıkların nedenin ortaya konulması bakımından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sunulan alışma sonucunda, sıçanlarda prenatal dönemde GBP ve OXC uygulamasının postnatal dönem yavru karaciğerine olan yan etkileri stereolojik ve histopatolojik analizlerle ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın, bilimsel birikime katkılar sağlamış olduğunu düşünmekle birlikte, uygulanan maddeler ve dönemi açısından literatürde bir ilk olarak gözükmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sunulan çalışmada kullanılan maddeler, dozları ve uygulama zamanları göz önüne alındığında literatürde ilk olduğu görülmektedir.

2. Sunulan çalışmada gebe sıçanlarda GBP (50 mg/kg/gün) ve OXC'nin (100 mg/kg/gün) implantasyon öncesi (1-5. günler) uygulamasında karaciğer dokularında belirgin herhangi bir malformasyon gözlenmedi. Bununla birlikte denek gruplarındaki yavruların vücut ağırlığında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi.

3. Gebeliğin preimplantasyon dönemindeki GBP ve OXC uygulamasının yavru sıçan karaciğer dokusunun gelişimi ve yapısı üzerinde ciddi histopatolojik etkisinin olmadığı, bununla birlikte GBP grubunda santral venin, OXC grubunda ise portal ven ve hepatic arterin hacim fraksiyonlarının anlamlı derecede etkilendiği gösterildi.

4. OXC ve GBP grubundaki damar hacimlerinde farklılıkların görülmesi, anjiyogenezle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkiyi ortaya konulması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Karaciğerdeki damarlarda gözlenen farklılığın ortaya konulmasında, organogenez dönemini içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. Benzer diğer çalışmalar göz önüne alındığında, prenatal dönemi içeren çalışmalarda kullanılan etken maddelerin doz ve dilüsyon oranlarının optimal olması, sonuçların daha güvenilir olmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abd-Allah D, Safara M, Arafab N, Abdel-Aziz M. Effect of long-term treatment with gabapentin or magnesium on hepatic and renal functions. *Bull Fac Pharm Cairo Univ* 2008;46:173-180.
- Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4(3):1-19.
- Afshar M, Golalipour M. Teratogenic effects of gabapentin on neural tube and limb development in mice. *Neurosciences* 2008;13:321-323.
- Afshar M, Hassanzadeh-Taheri M, Moallem S-A, Tamizi A, Golalipour M. Teratogenic effects of gabapentin on the skeletal system of Balb/C mice fetuses. *Neurosciences* 2009;14:239-244.
- Aller MA, Arias N, Prieto I, Agudo S, Gilsanz C, Lorente L, Arias JL, Arias J. A half century (1961-2011) of applying microsurgery to experimental liver research. *World J Hepatol* 2012;4(7):199-208.
- Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 2007;4(1):88-96.
- Ambrósio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM, Carvalho AP. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res* 2002;27(1-2):121-130.
- Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):989-1008.
- Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003;2:33-42.
- Ayas B, Korkmaz A, Gurgor PN. Cost-effective and efficient approaches for applying stereological methods. *NeuroQuantology* 2012;1:98-106.
- Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakçı H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006;35:177-181.
- Badawy GM, Atallah MN, Sakr SA. The Ameliorative Role Of Ginger Administration Against Gabapentin-Induced Hepatotoxicity In Rat Fetuses. *EJPMR* 2019;6(1):622-631.
- Bancroft JD, Stevens A. *Theory and practice of histological techniques*. 4th Ed., Churchill Livingstone. 1996.
- Bauer J, Reuber M. Medical treatment of epilepsy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003;8(2):457-467.

- Behrens A, Sibilila M, David JP, Mohle-Steinlein U, Tronche F, Schutz G, Wagner EF. Impaired postnatal hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice lacking c-jun in the liver. *EMBO J* 2002;21(7):1782-1790.
- Belliotti TR, Capiris T, Ekhato IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, Meltzer LT, Schwarz JB, Taylor CP, Thorpe AJ, Vartanian MG, Wise LD, Zhi-Su T, Weber ML, Wustrow DJ. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. *J Med Chem* 2005;48(7):2294-2307.
- Ben-Menachem E, Persson LI, Hedner T. Selected CSF biochemistry and gabapentin concentrations in the CSF and plasma in patients with partial seizures after a single oral dose of gabapentin. *Epilepsy Res* 1992;11(1):45-49.
- Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, Wlodarczyk B, Kalthorn TF, Skiles GL, Nelson SD, Slattery JT. Teratogenicity of carbamazepin-10,11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV Mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279(3):1237-1242.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. 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.
- Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000;54(12):2245-2251.
- Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann NY Acad Sci* 2003;993:103-114.
- Bittigau P, Sifringer M, Phol D, Stadthaus D, Ishimaru M, Shimizu H, Ikeda M, Lang D, Speer A, Olney JW, Ikonomidou C. Apoptotic neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain. *Ann Neurol* 1999;45(6):724-735.
- Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(10):661-669.
- Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009;116(13):1736-1742.
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78(20):1548-1554.
- Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19(10):650-655.
- Bülau P, Paar WD, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34(3):311-313.

- Calabresi P, Centonze D, Marfia GA, Pisani A, Bernardi G. An in vitro electrophysiological study on the effects of phenytoin, lamotrigine and gabapentin on striatal neurons. *Br J Pharmacol* 1999;126(3):689-696.
- Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alphazdelta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016;16(11):1263-1277.
- Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Pediatric Neurology Principles&Practice*. 4th Ed. Mosby Elsevier, Philadelphia. 2006;981-989.
- Cansu A, Erdogan D, Serdaroglu A, Take G, Coskun ZK, Gurgun SG. Histologic and morphologic effects of valproic and oxcarbazepine on rat uterine and ovarian cells. *Epilepsia* 2010;51(1):98-107.
- Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hırfanoglu TL, Çamurdan O, Gülbahar Ö, Gücüyener K, Cinaz P. Evaluation of bone turnover in Epileptic Children Using Oxcarbazepine. *Pediatric Neurology* 2008;39:266-271.
- Cassina M, Dilaghi A, Gianantonio ED, Cesari E, Santis MD, Mannaioni G, Pistelli A, Clementi M. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013;39:50-57.
- Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):173-177.
- Chen C, Cowles VE, Sweeney M. The intestinal absorption mechanism of gabapentin makes it appropriate for gastroretentive delivery. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(1):67-72.
- Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67(8):1497-1499.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:117-124.
- Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2002;11:212-219.
- Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risk. *Prof Care Mother Child* 1997;7(1):17-18.
- Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: A brief survey. *J Am. (Lung Cell Mol.) Physiol* 1990;258:148-156.
- Czubak A, Nowakowska E, Kus K, Sadowski C, Matschay A. Effect of gabapentin on cognitive processes in rats not exposed and exposed to tobacco smoke during fetal life. *Human & Experimental Toxicology*. 2008;27:883-894.

- Çakalağaoğlu F. "Tissue processing – Doku takibi". Aegean Pathology Journal 2005;2:29–34.
- De Freitas KM, Almeida JM, Monteiro JC, Diamante MA, Vale JS, Camargo C, Jorge MH, Dolder H. The effects of cyclosporin A and *Heteropterys tomentosa* on the rat liver. *An Acad Bras Cienc* 2015;87(1):369-379.
- De O Guerra M, de Oliveira LE, Peters VM. Pre-embryo development in rats treated with oxcarbazepine in the first four days after insemination. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(4):346–353.
- De Reuck JL. Stroke-related seizures and epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41(2):144-149.
- Deckers CL, Genton P., Sills G.J., Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53(1-2):1-17.
- Devinsky O. *Epilepsy Patient&Family Guide*. 3rd Ed., New York, Demos Medical. 2008; 253-593.
- Eisenschenk S. Treatment with oxcarbazepine during pregnancy. *The Neurologist* 2006;12:249-254.
- El-Ghonaimy - N. Role of ginger (*Zingiber officinale*) against metalaxyl induced hepatotoxicity in male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *J Histol Histopathol* 2015;2-9.
- Engel J, Pedley TA. What's epilepsy? In: Ergel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*, 2nd Ed., USA; Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. 2008;1.
- Erdoğan FF. Yeni Antiepileptik İlaçlar. *Epilepsi* 2014;20:56-58.
- Erişgin Z. Sıçanlarda intrauterin oxcarbazepin ve gabapentin uygulamasının postnatal dönemde substantia nigradaki nöron sayısına etkileri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi*, 2012.
- Everitt AD, Sander JW. Incidence of epilepsy is now higher in elderly people than children. *Br Med J* 1998;316:780.
- Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C. Controlling seizures is not controlling epilepsy: A parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007;27:292-300.
- Fergal D, D'Alton ME. Drugs in pregnancy: anticonvulsants. *Semin Perinatol* 1997;21(2):114-123.
- Finnel RH, Buehler BA, Kerr BM, Ager PL, Levy RH. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology* 1992;42(4):25-31.

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, Engel J JR, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
- Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Drug Investig* 2004;24(4):185-203.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253.
- Foster JR. Liver. Suttie AW, Bradley AE, Leininger JR, editors. *Boorman's Pathology of the Rat*. 2nd Ed., ToxPath Sciences Ltd, Congleton, Cheshire, United Kingdom. 2018;81-105.
- Fox A, Gentry C, Patel S, Kesingland A, Bevan S. Comparative activity of the anticonvulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentin in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig. *Pain* 2003;105:355-362.
- Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44(10):11-17.
- Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug saf* 2004;27(3):197-202.
- Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, Mikkelsen M, Pedersen B, Sabers A, Worm-Petersen J, Andersen D, Jensen PK. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87(3):224-227.
- Friis ML. Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: genetic and environmental etiologic factors. *Acta Neurol Scand* 1989;79:433-459.
- Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander WJ. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45(12):1613-1622.
- Gallay BJ, Mattos AM, Norman DJ. Reversible Acute Renal Allograft Dysfunction Due to Gabapentin. *Transplantation* 2000;70(1):208-209.
- Ghareeb AEWE, Hamdi H, Eleyan M. Teratogenic Effects of the Anti-Epileptic Drug (Levetiracetam) on Albino Rat Fetuses during Pregnancy and Lactation. *RJPBCS* 2015;6(1):1456-1474.
- Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, Frank LM, Grinspan A, Guarino T, Bettis D, Kerrigan J, Geoffroy G, Mandelbaum D, Jacobs

- T, Mesenbrink P, Kramer L, D'Souza J. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2237-2244.
- Guerreiro CMA, Guerreiro MM. Carbamazepin and Oxcarbazepin. Wyllie E, editor. In *Wyllie's Treatment of Epilepsy, Principle and Practise*. 5th Ed.,USA;Wolters Kluer/Lippincott Williams&Wilkins. 2008; 614-618.
- Guimaraes FP, Krahe TE, Medina AE. Early valproic acid exposure alters functional organization in the primary visual cortex. *Experimental Neurology* 2011;228:138-148.
- Gundersen HJG, Jensen EBV, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology—reconsidered. *Journal of Microscopy* 1999;193:199-211.
- Hamdi H, El Ghareeb AE, Kandil AM, Ahmed OM, Yahia R. The Potential Impacts Of The Anti-Epileptic Drug (Oxcarbazepine) On Albino Rat's Neonates During Lactation. *Asian J Pharm Clin Res* 2016;9(1):244-251.
- Hamdi H, El Ghareeb AW, Kandil AM, Ahmed OM, Yahia R. In utero Exposure to Oxcarbazepine Causes Congenital Anomalies in Albino Rat Fetuses. *JAMPS* 2017;12(3):1-12.
- Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Munch Med Wochenschr* 1912;59:1907-1909.
- Hauser WA. Antiepileptic drugs in pregnancy: refinement of risk estimates. *The Lancet Neurol*. 2011;10(7):592-593.
- Heaney DC, Bell GS, Sander JW. The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. *Epilepsia* 2008;49(1):35-39.
- Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7(2):151-160.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, North American AED Pregnancy Registry, North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-1699.
- Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10(6):943-959.
- Holmes GL, Harden C, Liporace J, Gordon J. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007;11:270-276.
- Honarmand A, Safavi M, Zare M. Gabapentin: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in epilepsy. *J Res Med Sci* 2011;16(8):1062-1069.

- Hossain MA. Molecular mediators of hypoxic–ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain . *Epilepsy and Behav* 2005;7(2):204–213.
- Howard CV, Reed MG. *Unbiased Stereology, Three-dimensional measurement in microscopy*. 1st Ed., UK, BIOS scientific publishers. 1998.
- Iizuka N, Morita A, Kawano C, Mori A, Sakamoto K, Kuroyama M, Ishii K, Nakahara T. Anti-angiogenic Effects of Valproic Acid in a Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *J Pharmacol Sci* 2018;138(3):203-208.
- Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Res* 2010;88(1):11-22. its prediction. *Journal of Microscopy* 1987;147:229–263.
- Jackson M. *Epilepsy in women: A practical guide to management*. *Pract Neurol* 2006;6:166-179.
- Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005;4(3):171-178.
- Janz D, Fuchs U. [Are Anti-Epileptic Drugs Harmful during Pregnancy?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1964;89:241-248.
- Kamışlı Ö, Soysal H, Doğan Z, Ekinci N, Türköz Y. Lamotrigin kullanan epileptik ratların yeni doğan yavrularının karaciğerlerinde oksidatif hasarın incelenmesi. *KÜ Tıp Fak Derg* 2013;15(1):10-14.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni H, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*. 1999;33:145-158.
- Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Nakane Y, Teranishi T, Goto M. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988;29:459-467.
- Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy Behav* 2001;2(2):119-123.
- Klinger W. Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. *Exp Toxicol Pathol* 1996;48(1):1-88.
- Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Makuuchi M. A comparative study of the anatomy of rat and human livers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(2):171-175.
- Korkmaz A, Çiftçi N, Boşnak M, Açar E. A simplified application of systematic field sampling and low-cost video recording set up for viewing disector pairs - exemplified in the rat cochlear nucleus. *Journal of Microscopy* 2000;200:269-276.

- Kotloski R, Lynch M, Lauersdorf S, Sutula T. Repeated brief seizures induce progressive hippocampal neuron loss and memory deficits. *Prog Brain Res* 2002;135:95-110.
- Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J Hum Lact* 2006;22(4):426-428.
- Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Be' rard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure* 2011;20(9):667-672.
- Larkin JG, McKee PJ, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI, Lloyd P, Brodie MJ. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(1):65-71.
- Lasso-de-la-Vega M, Zapater P, Such J, PérezMateo M, Horga J. Gabapentin-associated hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3460-3462.
- Lima DC, do Vale TG, Arganaraz GA, Varella VPP, Filho RF, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Amado D. Behavioral evaluation of adult rat exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy and Behav* 2010;18(1-2):45-49.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Gabapentin. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548252/> , 2012a.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Oxcarbazepine. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548414/> , 2012b.
- Luer MS, Hamani C, Dujovny M, Gidal B, Cwik M, Deyo K, Fischer JH. Saturable transport of gabapentin at the blood-brain barrier. *Neurol Res* 1999;21(6):559-562.
- Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009;61(2):197-216.
- Lutz UC, Wiatr G, Gaertner HJ, Bartels M. Oxcarbazepine treatment during breastfeeding: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):6-732.
- Ma B, Pan Y, Song Q, Tie L, Zhang Y, Xiao Y, Zhang J, Han J, Xu Y, Xiang Y, Yu HM, Li XJ. The effect of topiramate on tumor-related angiogenesis and on the serum proteome of mice bearing Lewis lung carcinoma. *Eur J Pharmacol* 2011;663(1-3):9-16.

- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123(4):665-676.
- Marcos R, Monteiro RA, Rocha E. The use of design-based stereology to evaluate volumes and numbers in the liver: a review with practical guidelines. *J Anat* 2012;220(4):303-317.
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112-119.
- McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999;40:39-50.
- Meador K, Penovich P, Baker G, Pennel P, Bromfield E, Pack A, Liporace J, Sam M, Kalayjian L, Thurman D, Moore E, Loring D. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15:339-343.
- Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;2(7581):1296.
- Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42:136-149.
- Meischenguiser R, Giano CHD, Ferrarob SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:163-167.
- Michaelis M, Michaelis UR, Fleming I, Suhan T, Cinatl J, Blaheta RA, Hoffmann K, Kotchetkov R, Busse R, Nau H, Cinatl JJ. Valproic Acid Inhibits Angiogenesis in Vitro and in Vivo. *Mol Pharmacol* 2004;65(3):520-527.
- Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):310-317.
- Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):693-701.
- Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005;25(6):535-542.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(6):471-472.
- Ngugi AK, Bottemley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010;51:883-890.

- Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8(1):75-78.
- Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005;46(10):1621-1624.
- Okada A, Noyori H, Yagen B, Shimshoni JA, Bialer M, Fujiwara M. Anticonvulsant Profile and Teratogenic Evaluation of Potent New Analogues of a Valproic Acid Urea Derivative in NMRI Mice. *Birth Defects Research* 2009;86(B):394-401.
- Osuka S, Takano S, Watanabe S, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsumura A. Valproic Acid Inhibits Angiogenesis in Vitro and Glioma Angiogenesis in Vivo in the Brain. *Neurol Med Chir* 2012;52(4):186-193.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(3):235-269.
- Pakkenberg B, Gundersen HJ. Total numbers of neurons and glial cells in human brain nuclei estimated by disector and fractionator. *J Microsc* 1988;150:1-20.
- Palmieri C, Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2002;16(11):755-764.
- Pandolfo M. Genetics of epilepsy. In *Seminars in neurology*. *Semin Neurol* 2011;31(5):506-518.
- Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, Pirmohamed M, Williams DP. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:177-202.
- Pelkonen O. Biotransformation of xenobiotics in the fetus. *Pharmacology & therapeutics* 1980;10(2):261-281.
- Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4(11):781-786.
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009;84(2-3):245-249.
- Petriere JA, Anderson JA. Developmental Toxicity Studies in Mice, Rats, and Rabbits with the Anticonvulsant Gabapentin. *Fundam Appl Toxicol* 1994;23(4):585-589.
- Petroianu G, Schmitt A. First line symptomatic therapy for painful diabetic neuropathy: a tricyclic antidepressant or gabapentin. *Int J Diabetes Metabolism* 2002;10(1):1-13.
- Piazzini A, Ramaglia G, Turner K, Chifari R, Kiky EE, Canger R, Canevini MP. Coping strategies in epilepsy: 50 drug-resistant and 50 seizure-free patients. *Seizure* 2007;16(3):211-217.

- Pitkänen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics* 2014;11(2):231-241.
- Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, Cascante SM. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain* 1992;115(3):771-782.
- Prakash, Prabhu LV, Rai R, Pai MM, Yadav SK, Madhyastha S, Goel RK, Singh G, Nasar MA. Teratogenic effects of the anticonvulsant gabapentin in mice. *J. Singapore Med* 2008;49(1):47-53.
- Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005;4(1):21-31.
- Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, Dehart PD, Hanson BJ, Bockbrader HN, Chang T. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos* 1995;23(4):441-448.
- Rajneesh KF, Binder DK. Tumor-associated epilepsy. *Neurosurg Focus* 2009;27(2):E4.
- Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, Neururer S, Unterberger I, Luef G. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy-a matter of importance for the baby? *J Neurol* 2013;260(2):484-488.
- Ray SD. Side effects of drugs annual. 1st Ed., Elsevier Science, 2016; 63-81.
- Reimers A, Brodtkorb E. Second Generation Antiepileptic Drugs and Pregnancy: A Guide for Clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012;12(6):707-717.
- Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N 2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res* 2011;94(3):198-205.
- Richardson C, Williams D, Kingham J. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ* 2002;325:635.
- Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
- Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):433-443.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16:165-170.
- Santos NA, Medina WS, Martins NM, Rodrigues MA, Curti C, Santos AC. Involvement of oxidative stress in the hepatotoxicity induced by aromatic antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro* 2008;22(8):1820-1824.

- Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol* 2014;259:38-43.
- Schwarz JB, Gibbons SE, Graham SR, Colbry NL, Guzzo PR, Le VD, Vartanian MG, Kinsora JJ, Lotarski SM, Li Z, Dickerson MR, Su TZ, Weber ML, El-Kattan A, Thorpe AJ, Donevan SD, Charles P. Taylor CP, Wustrow DJ. Novel Cyclopropyl β -Amino Acid Analogues of Pregabalin and Gabapentin That Target the α 2- δ Protein. *J Med Chem* 2005;48(8):3026-3035.
- Shiojiri N, Lemire JM, Fausto N. Cell Lineages and Oval Cell Progenitors in Rat Liver Development. *Cancer Res* 1991;51(10):2611-2620.
- Shorvon S. Oxcarbazepine: a review. *Seizure* 2000;9:75-79.
- Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia* 2009a;50:69-92.
- Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia* 2009b;50:93-130.
- Sierra-Paredes G, Sierra-Marcuno G. Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6(4):288-300.
- Sillanpää M, Pihlaja T. Oxcarbazepine (GP 47 680) in the treatment of intractable seizures. *Acta Paediatr Hung* 1988-1989;29(3-4):359-364.
- Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(1):108-113.
- Singh S, Pandey SK, Dwivedi KN, Singh S. Teratogenic Effect of Lamotrigine on Developing Liver of Swiss Albino Mice. *IOSR-JDMS* 2017;16(1):98-101.
- Sobel SV. Successful psychopharmacology: Evidence-based treatment solutions for achieving remission. 1st Ed., New York, Norton Professional Books. 2012; 124
- Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;113(1):165-183.
- Stefani A, Pisani A, De Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995;36(10):997-1002.
- Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia* 1997;38(9):959-965.
- Su TZ, Lunney E, Campbell G, Oxender DL. Transport of gabapentin, a gamma-amino acid drug, by system 1 alpha-amino acid transporters: a comparative study in astrocytes, synaptosomes, and CHO cells. *J Neurochem* 1995;64(5):2125-2131.

- Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5(9):492-504.
- Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):189-195.
- Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1160-1168.
- Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure* 2009;18(3):163-166.
- Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India* 2011;59(1):59-65.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F, EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17(6):530-538.
- Tomson T, Battino D, French J, Harden C, Holmes L, Morrow J, Robert-Gnansia E, Scheuerle A, Vajda F, Wide K, Gordon J. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: the role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav* 2007;11(3):277-282.
- Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res* 2004;60(1):1-16.
- Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54(3):405-414.
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1021-1031.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15(1):95.
- Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Jolliet P. Abuse, dependency and withdrawal with gabapentin: a first case report. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(1):43-44.
- Vollmer KO, von Hodenberg A, Kölle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986;36(5):830-839.
- Vujanac A, Jakovljevic V, Djordjevic D, Zivkovic V, Stojkovic M, Celikovic D, Andjelkovic N, Skevin AJ, Djuric D. *World J Gastroenterol* 2012;18(4):331-339.
- Weckesser A, Denny E. Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and

- reproductive health: a review of the literature. *Seizure* 2013;22(2):91–98.
- Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992;42(4):17-24.
- Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ, Lindhout D, Sander JW. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia* 2010;51(12):2500-2502.
- Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15(2):137-163.
- Wendling F. Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(6):889-896.
- Wilton LV, Sakir S. A post-marketing surveillance study of gabapentine as add on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* 2002;43(9):983-992.
- Yan Y, Cheng X, Yang RH, Li H, Chen JL, Ma ZL, Wang G, Chuai M, Yang X. Exposure to Excess Phenobarbital Negatively Influences the Osteogenesis of Chick Embryos. *Front Pharmacol* 2016;7:349.
- Yerby MS. Pregnancy and teratogenesis. In: Trimble MR, editor. *Women and epilepsy*. *Epilepsia* 1991;32:51-59.

EKLER

Hayvan Etik Onay Belgesi



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604-E.22832
Konu : 12/09/2018 tarihli dilekçeniz Hk

11/10/2018

DOÇ. DR. BÜLENT AYAS
PROJE YÜRÜTÜSÜ

12/09/2018 tarihli dilekçenizde **İntrauterin Dönemde Uygulanan Oxcarbazepin ve Gabapentinin Postnatal Dönemde Substantia Nigra'daki Nöron Sayısına Etkilerinin Araştırılması** başlıklı *2009/65 nolu çalışmanızda* kullanılan hayvanlara ait proje kapsamı dışında olan Böbrek ve Karaciğer dokularının histopatolojik analizlerde kullanılmak çalışmaya dâhil edilmesi talebiniz kurulumuzca uygun görülmüştür.
Gereğini bilgilerinize rica ederim

e-imzalıdır

Prof. Dr. Feriŕat KOLBAKIR
HADYEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü

Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91

Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr

Ali ÖZTÜRK

ali.ozturk@omu.edu.tr

Dahili Tel:2782

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.

Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 09B7-8OYT-095B kodu ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Reyhan HUSEYNLI

Doğum Yeri: Bakü, Azerbaycan

Doğum Tarihi: 22/09/1993

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: Türkçe, İngilizce, Rusça

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Azerbaycan Devlet Pedagoji Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 2011-2015

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, 2017-2020

E-posta: huseynli.reyhan@gmail.com