



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**



**LAKOZAMİD KRONİK KULLANIMININ ERİTROSİT
DEFORMABİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Dilan YEŞİLOĞLU

GİRİŞ VE AMAÇ

- Eritrosit deformabilitesi, eritrositlerin hücre zarlarının esnek yapıları sayesinde dış etkenlerle şekil değiştirmesi ve bu etkenler ortadan kalktığında yeniden eski haline dönebilme yeteneğidir. Yaklaşık 8 μm çapındaki eritrositler, bu özellik sayesinde 3 μm çapındaki kılcal damarlardan geçebilirler.
- Deformabilitesi bozulan hücreler, kanın viskozitesini artırarak dolaşım sorunlarına yol açabilir.

GİRİŞ VE AMAÇ

- Lakozamid, üçüncü jenerasyon bir antiepileptik ilaçtır.
- İlacın etkisi,
 - voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu
 - collapsine response mediator protein 2 (CRMP-2)'nin inhibisyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

- Eritrositlerde karbonik anhidraz (CA) izoenzimlerinden I ve II baskın olarak bulunur ve bu enzimler, hemoglobinin dışı proteinlerin %20'den fazlasını oluşturur.
- CA I, II ve IV, eritrosit membranındaki HCO_3^- taşıyıcılarıyla fiziksel olarak ilişkilidir ve bu taşıyıcıların aktivitelerini düzenler.

GİRİŞ VE AMAÇ

- Lakozamidin de CA inhibisyonu etkisine sahip olduğu ve bu etkisini enzimin çinko bağlanma bölgesine müdahale ederek gösterdiği kabul edilmekte
- Dolayısıyla bu inhibitör etki nedeni ile lakozamidin eritrosit deformabilitesini olumsuz etkileyebileceği düşünülebilir.
- Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla bu konuda deneysel veya klinik bir çalışma bulunamamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ VE YÖNTEM

- Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (No: G.Ü.ET24.055).
- Çalışmada ortalama ağırlıkları 60 ± 20 g olan 30 adet prepubertal dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı.
- Deney hayvanları Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi.
- Sıçanlar 12 saat aydınlık karanlık döngüsünde, normal atmosfer koşullarında yaşatıldı. Kontrol grubu ilaçsız şekilde, ilaç grupları ise 3mg/kg/g, 10mg/kg/g, 30mg/kg/g dozlarda ilaç alacak şekilde planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sıçanlar kontrol grubu 6, ilaç grupları 8'er hayvan olacak şekilde randomize dağıtılarak 4 gruba ayrıldı.

- Kontrol (distile su, 21 gün, oral)
- 3LAC (3 mg/kg/g, 21 gün, oral)
- 10LAC (10 mg/kg/g, 21 gün, oral)
- 30LAC (30 mg/kg/g, 21 gün, oral)

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Protokolü

- Eritrosit deformabilitesini değerlendirmek için tam kan viskozitesi ile plazma viskozitesi tayini ve Osmotik fragilite testi yapıldı

GEREÇ VE YÖNTEM

İstatistiksel Analiz

► Deneyler sonucu elde edilen veriler Jamovi istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Tüm grupların beraber değerlendirilmesinde non-parametrik tek yönlü ANOVA (Kruskal-Wallis) testi kullanıldı. İkili gruplar Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenecek p değeri 0,05'ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

BULGULAR

Tablo 1: Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

GRUP	KONTROL(n=5)		LAC3(n=8)		LAC10(n=7)		LAC30(n=6)	
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)
İlk Ağırlık (gr)	56,5	10,1	57,7	7,44	52,9	4,33	57,9	7,71
İlk Kan Şekeri (mg/dl)	91	9,77	103	14	100	16,4	101	17,4
Son Ağırlık (gr)	104	16,4	110	16,4	104	16,4	108	16,4
Son Kan Şekeri (mg/dl)	97,8	7,85	97,3	7,85	92,7	7,85	84,5	7,85
Hematokrit (%)	39,3	3,01	38,9	3,01	41,7	3,01	38,6	3,01

*Tablo 1 verilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

BULGULAR

Tablo 2: Sürekli verilerin ortalama ve standart sapmaları

GRUP	KONTROL(n=5)		3LAC(n=8)		10LAC(n=7)		30LAC(n=6)	
	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)
Tam Kan Viskozitesi (cP)*	4,16	0,25	4,09	0,31	4,76 ^{#†}	0,37	4,47	0,42
Plazma Viskozitesi (cP)*	1,16	0,05	1,1	0,04	1,36 ^{†Ω}	0,29	1,11	0,02
Ozmotik Frajilite Katsayısı	1,88	0,65	1,91	0,54	2,27	0,36	2,13	0,27
Maximum Değişim Yüzdesi (%)	60,6	10	55,3	9,04	55,7	15,9	57,3	15,8

cP:santipoise

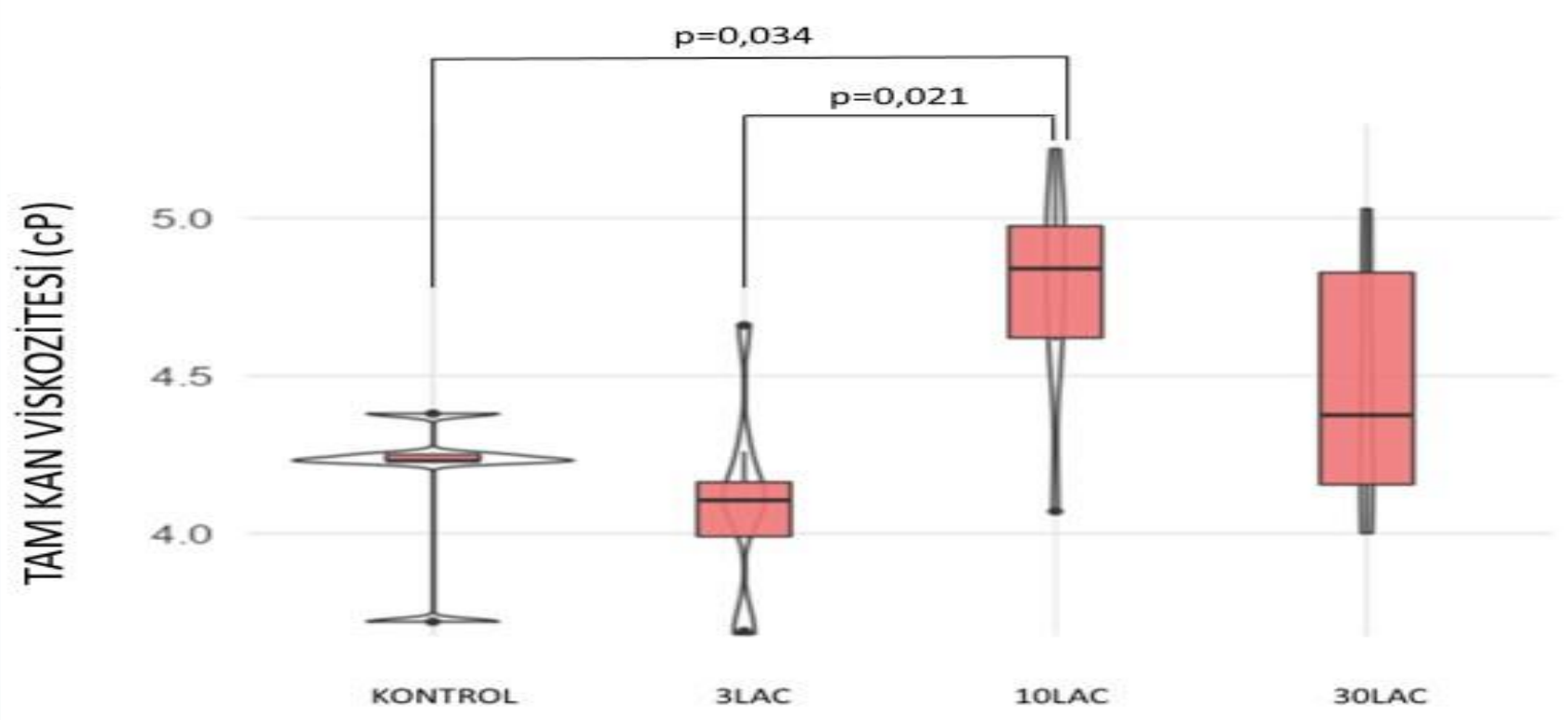
* Kruskal Wallis testinde $P<0,05$

İkili karşılaştırmada kontrol grubundan farklı $P<0,05$

† İkili karşılaştırmada 3LAC grubundan farklı $P<0,05$

Ω İkili karşılaştırmada 30LAC grubundan farklı $P<0,05$

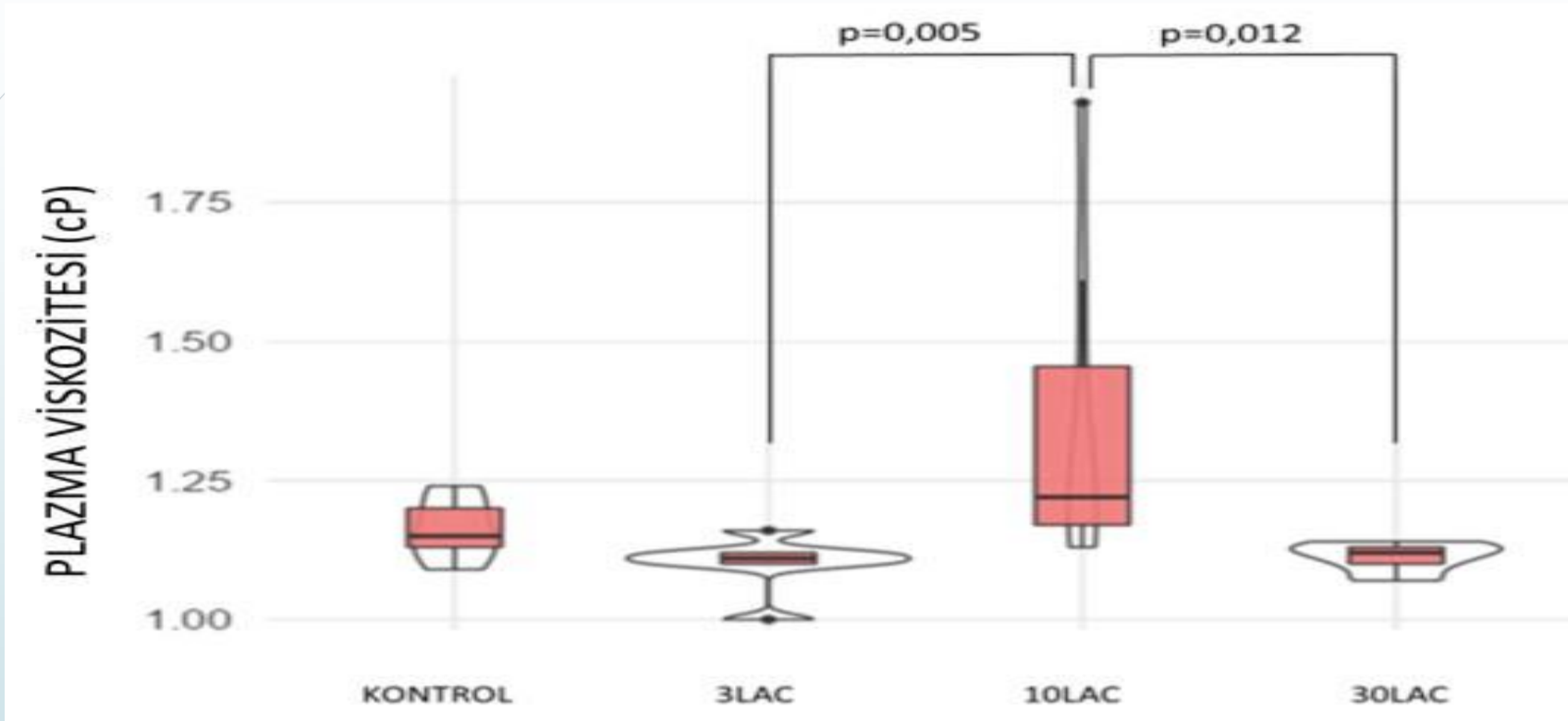
BULGULAR



Şekil 1: Tam kan viskozitesi değerleri açısından grupların karşılaştırılması

Tam kan viskozitesi ortalamaları kontrol grubunda $4,16 \pm 0,25$ cP, 3LAC grubunda $4,09 \pm 0,31$ cP, 10LAC grubunda $4,76 \pm 0,37$ cP, 30LAC grubunda $4,47 \pm 0,42$ cP olarak ölçülmüştür. Gruplar tam kan viskoziteleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Kruskal Wallis $p=0,043$). Gruplar Mann Whitney-U testi ile ikili olarak karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile 10LAC grubu (Mann Whitney-U $p=0,034$) ve 3LAC grubu ile 10 LAC grubu (Mann Whitney-U $p=0,021$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

BULGULAR



Şekil 2: Plazma viskozitesi değerleri açısından grupların karşılaştırılması

Plazma viskozitesi ortalamaları kontrol grubunda $1,16 \pm 0,05$ cP 3LAC grubunda $1,11 \pm 0,04$ cP 10LAC grubunda $1,36 \pm 0,29$ cP, 30LAC grubunda $1,11 \pm 0,02$ cP olarak ölçülmüştür. Gruplar plazma viskoziteleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Kruskal Wallis $p=0,008$). Gruplar Mann Whitney-U testi ile ikili olarak karşılaştırıldı. 3LAC ile 10LAC grubu (Mann Whitney-U $p=0,005$) ve 10LAC grubu ile 30 LAC grubu (Mann Whitney-U $p=0,012$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

BULGULAR

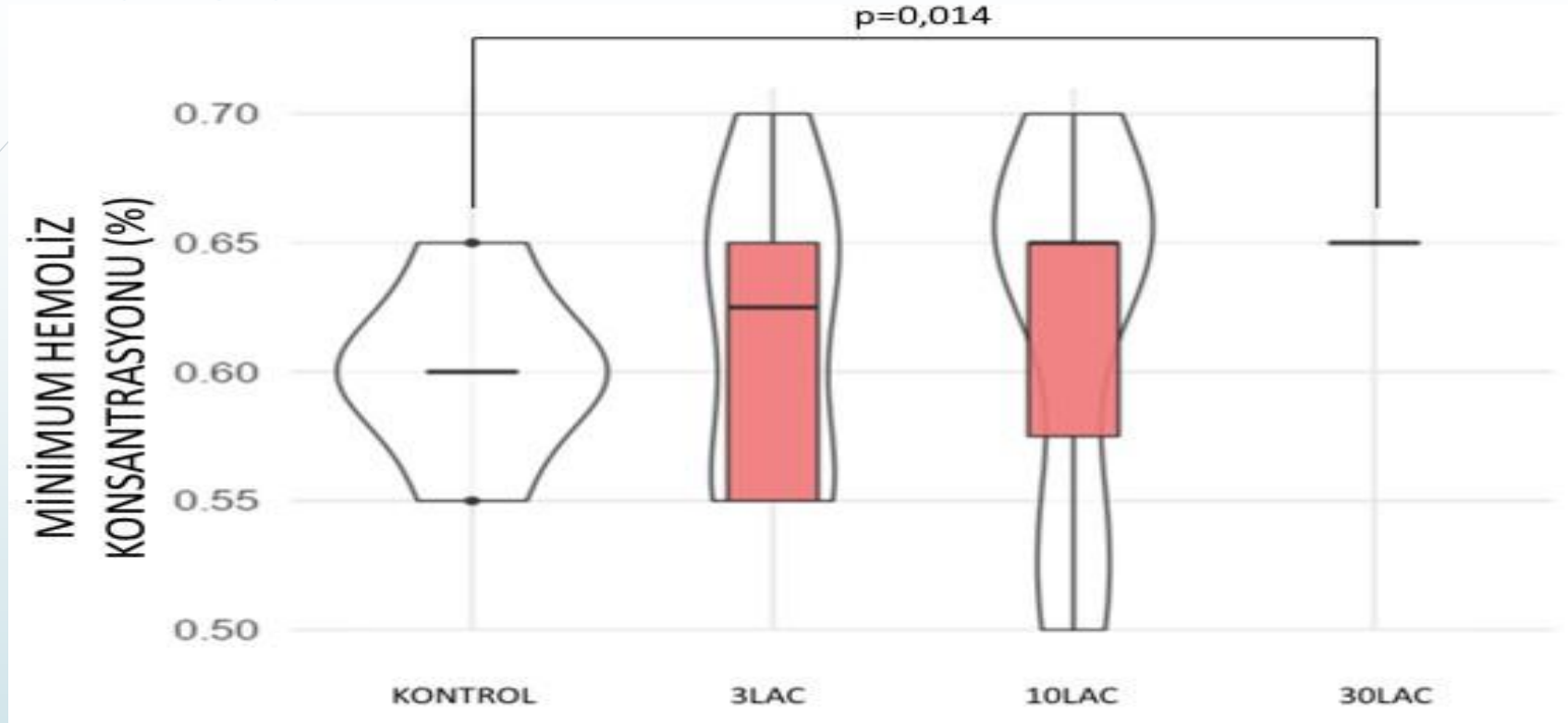
Tablo 3: Kesikli verilerin ortanca ve minimum-maksimum değerleri

GRUP	KONTROL(n=5)		3LAC(n=8)		10LAC(n=7)		30LAC(n=6)	
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max
Maximum Hemoliz Konsantrasyonu (%) *	0,3	0.25-0.5	0,325	0.25-0.45	0,25	0.25-0.35	0,3	0.25-0.35
Minimum Hemoliz Konsantrasyonu (%) *	0,6	0.55-0.65	0,625	0.55-0.7	0,65	0.5-0.7	0,65#	0.65-0.65
%90'ın Üzerinde Hemolize Sebep Olan Konsantrasyon (%) *	0,45	0.35-0.5	0,45	0.35-0.5	0,40	0.35-0.5	0,425	0.4-0.5
Maximum Değişim Konsantrasyonu (%) *	0,5	0.5-0.5	0,5	0.45-0.55	0,525	0.5-0.6	0,5	0.5-0.55

*Kesikli sayısal veriler kullanıldığı için ortalama değil ortanca hesaplanmıştır

İkili karşılaştırmada kontrol grubundan farklı P<0,05

BULGULAR



Şekil 3: Eritrositlerin hemolizinin başladığı ilk konsantrasyon değerleri açısından grupların karşılaştırılması

Minimum hemoliz konsantrasyon değeri ortancaları incelendiğinde kontrol grubunun ortancası 0,6 (0,55-0,65) %NaCl(w/v), 3LAC grubunun ortancası 0,625 (0,55-0,7) %NaCl(w/v), 10LAC grubunun ortancası 0,65 (0,5-0,7) %NaCl(w/v), 30LAC grubunun ortancası 0,65(0,65-0,65) %NaCl(w/v) olarak ölçülmüştür. Gruplar minimum hemoliz konsantrasyonları (eritrositlerin hemolizinin başladığı ilk konsantrasyon değerleri) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kruskal Wallis $p=0,287$). Ancak minimum hemolize sebep olan konsantrasyonlar karşılaştırıldığında grafiklerde 30 L grubunda farklılık olabileceği düşünülerek gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı ve kontrol grubu ile 30LAC grubu arasında minimum hemolize sebep olan konsantrasyonlar açısından anlamlı bir fark saptandı. (Mann Whitney-U $p=0.014$)

TARTIŞMA

TARTIŞMA

- Özellikle orta doz olarak kabul edilen 10mg/kg/g grubunda hem kontrol hem de 3mg/kg/g grubuna göre tam kan viskozite değeri anlamlı düzeyde yükseldi.
- Plazma viskozitesinde gruplar karşılaştırıldığında yine 10mg/kg/g grubu 3 ve 30mg/kg/g gruplarına göre anlamlı yüksek viskozite değerine sahipti.
- Çalışmamız lakozamidin tam kan ve plazma viskozitesi üzerine doz ilişkili etkisi olabileceğini göstermektedir.

Original Article

The Effect of Chronic Levetiracetam Use on Erythrocyte Deformability

Pinar Kiliçdagi Çanakci, Pelin Şahin¹, Sevtap Kiliç², Ayşe Meltem Sevgili¹, Hamit Özyürek

Division of Child Neurology,
Ankara City Hospital,
¹Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Gazi
University, ²Department
of Physiology, Faculty
of Medicine, Baskent
University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Background: The inhibition of carbonic anhydrase (CA) isoenzymes is one of the targets in the development of new antiepileptics. Levetiracetam (LEV) is a new-generation antiepileptic drug frequently used in pediatric patients. It has a strong inhibitory effect on CA enzymes in many tissues, including erythrocytes. **Objective:** Due to CA enzymes have physical connection with the erythrocyte membrane and cytoskeleton, we aimed to evaluate the probable effect of LEV on the erythrocyte deformability. **Materials and Methods:** This study was conducted in the Experimental Animal Laboratory of Ankara Training and Research Hospital 24 prepubertal female Wistar albino rats were divided into four groups with six animals in each group. Group I: Control (distilled water), Group II: LEV₅₀ (50 mg/kg/day), Group III: LEV₁₅₀ (150 mg/kg/day), Group IV: LEV₃₀₀ (300 mg/kg/day). The calculated dose for each animal was given by oral gavage once a day for 14 days, which is accepted as chronic use in experimental models. At the end of the treatment period, erythrocyte deformability was evaluated both with whole blood viscosity at high shear rates, and osmotic fragility test. **Results:** No statistically significant difference was found between the groups in terms of osmotic fragility. Whole blood and plasma viscosity values also did not show any statistically significant difference between the groups. **Conclusion:** In this study, it has been shown that LEV does not have a negative effect on erythrocyte deformability. Therefore, we thought that it may be a good choice when an antiepileptic is needed in pediatric patients with hematological disorders.

KEYWORDS: Carbonic anhydrase enzyme, erythrocyte deformability, levetiracetam

Submitted: 06-Nov-2023

Revised: 02-Apr-2024

Accepted: 20-Apr-2024

Published: 27-Jun-2024

TARTIŞMA

► Özet

Bu iki çalışmada da olduğu gibi çalışmamız planlanırken lakozamidin karbonik anhidraz enzim inhibisyon özelliği dikkate alındı.

Çalışmamızda hem tam kan viskozite hem de plazma viskozitesinde anlamlı değişikliklerin olması, eritrosit karbonik anhidraz aktivitesi dışında başka faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

►

Yapılan çalışmada, lakozamidin viskozitesindeki artışın hemoreolojik etkilerin belirgin bir klinik tabloya neden olmadığı düşünülmektedir.

viskozitesindeki artışın hemoreolojik etkilerin belirgin bir klinik tabloya



22

TEŞEKKÜRLER...