

Karbamazepin, Valproik Asit ve Levetirasetam Kullanan Epilepsi Hastalarında Denge Koordinasyon Testleri ve Beyinsapı Uyartılmış Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Brainstem Evoked Potentials, Balance and Coordination Tests of Epileptic Patients Using Carbamazepine, Valproate and Levetiracetam

Fünüzar Yıldırım, Pınar Çe, Reha Bilgin, Muhteşem Gedizlioğlu

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Klasik antiepileptik ilaçların (AEİ) denge ve koordinasyon üzerine kronik kullanımda kalıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Yeni nesil AEİ kronik kullanımdaki etkileri konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, klasik antiepileptiklerden karbamazepin (KBZ) veya valproat (VLP) monoterapisi kullanan hastalarla, yeni nesil antiepileptik ilaçlardan olan levetirasetam (LEV) kullananların işitme, denge ve koordinasyon üzerine toksik etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya epilepsi polikliniğimizden izlenen hastalar arasından yaşları 15-50 olan VLP kullanan 25, KBZ alan 25, LEV alan 25 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü katıldı. Hasta ve kontrol gruplarına beyin sapı işitsel uyartılmış potansiyeller (BIUP) incelemesi yapıldı ve Berg denge skalası uygulandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (sırasıyla $p=0.07$; $p=0.56$). Çalışma ve kontrol grupları arasında BIUP I., III., V. dalga ve I-III, III-V, I-V interpeik latans değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.36$; $p=0.83$; $p=0.33$; $p=0.46$; $p=0.36$; $p=0.32$). Berg denge skorları da gruplar arasında benzerdi ($p=0.09$).

Sonuç: LEV, KBZ ve VLP'in beyin sapı işitsel yollarına etkisinin olmadığı ve denge fonksiyonunu bozmadığı görülmüştür. Denge üzerine literatürde çok az sayıda çalışma olması nedeniyle bu konuya dikkati çekmesi açısından çalışmamız oldukça önem taşımaktadır. Ancak, AEİ denge üzerine etkilerini belirlemek için daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışılmasına gerek vardır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; denge; levetirasetam.

Summary

Objectives: The permanent negative effect of classical antiepileptic medication (AEM) on balance and coordination is well known. However, there is no data on the effects of the new-generation AEMs on the vestibular system. The aim of this study was to evaluate the toxic effects of a new-generation antiepileptic, levetiracetam (LEV), and the old-generation antiepileptics (valproate, VLP) and carbamazepine (CBZ) on balance and coordination.

Methods: Twenty-five patients taking VLP, 25 taking CBZ, and 25 taking LEV recruited from our outpatient clinic in addition to 25 healthy volunteers were evaluated regarding vestibular functions. Brainstem auditory evoked potentials (BAEP) examination and Berg Balance Test were performed. The difference between the groups was analyzed statistically.

Results: The age and gender of the control and patient groups were similar ($p=0.07$, $p=0.56$). There was no difference between the control and the patient groups with respect to BAEP parameters of I-III wave interpeak latencies, III-V interpeak latencies and I-V interpeak latencies ($p=0.36$; $p=0.83$; $p=0.33$; $p=0.46$; $p=0.36$; $p=0.32$). The results of Berg Balance Test were also similar between the two groups.

Conclusion: According to our results, LEV, CBZ and VLP exerted no effect on BAEP parameters and balance function. Although CBZ had a small effect on balance as shown in the Berg Test, the difference did not reach statistical significance. Since there are few studies on balance in the relevant literature, our study carries a considerable value. However, our study cohort is quite small, and deserves similar, but larger studies in order to establish the effects of the new-generation AEMs on vestibular function.

Key words: Antiepileptic medication; balance; levetiracetam.

Giriş

Klasik antiepileptiklerin denge ve koordinasyon üzerine toksik dozlarda ve kronik kullanımda kalıcı etkileri olduğu bilinmektedir.^[1] Yüksek plazma fenitoin düzeylerinin dozla ilişkili bir yan etkisi vestibulo-serebellar sistemde disinhibisyon sonucu ataksi, dizartri, tremor ve diplopi gelişimidir.

^[2] Kronik kullanımda ise serebellar dejenerasyon ve atrofi ve bununla ilişkili ataksi yapabilir.^[2] Karbamazepin (KBZ) kullanımında da benzer şekilde yüksek kan düzeyleri ile ilişkili olarak ataksi sık görülen bir yan etkidir.^[3]

Yeni nesil antiepileptiklerin başlanması sırasında benzer şekilde baş dönmesi, bulantı-kusma ve dengesizlik görülmektedir.^[3] Ancak kronik kullanımdaki etkileri konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı klasik antiepileptiklerden en çok kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen KBZ veya valproat (VLP) kullanan hastaların, yeni nesil antiepileptik ilaçlardan olan levetirasetam (LEV) kullanan hastaların işitme, denge ve koordinasyon üzerine toksik etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yürütüldü. Çalışma öncesi tüm hastalara çalışmanın amacı, koşulları anlatıldı. Bilgilendirme sonrasında yazılı onamaları alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı epilepsi öyküsü sorgulandı, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Epilepsi polikliniğimizde düzenli takip edilen toplam 75 hasta, ve sağlıklı 25 gönüllü katıldı. Çalışmaya 15-50 yaş arasında olan, fizik ve nörolojik muayenesi normal olan, kraniyal MR görüntülemeleri normal olan, en az 3 aydır CBZ, VLP veya LEV monoterapisi alan hastalar çalışmaya alındı. Sistemik veya psikiyatrik, epilepsi dışında herhangi bir hastalığı olan hastalar, antiepileptik ilaç dışında başka bir ek ilaç kullanan hastalar, hamile veya emziren kadın hastalar, VLP veya KBZ dışında başka bir antiepileptik kullanım öyküsü olan hastalar, birden fazla antiepileptik kullanan hastalar, işitme ve denge sorunu olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaçlara göre 3 gruba ayrıldı. Sağlıklı gönüllüler de 4. grup olan kontrol grubunu oluşturuyordu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile benzer; herhangi bir nörolojik, metabolik, neoplastik, otoimmün, enfeksiyöz hastalığı olmayan işitmeleri normal olan 15-50 yaş arası 25 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hasta grubu, en az 3 aydır monoterapi şeklinde ilaç kullanılan hastalardan seçildi.

Hasta gruplarında, hastaların yaşları, cinsiyetleri, epilepsi süresi, nöbetlerin kontrol altında olup olmadığı, nöbet tipi, nöbet sıklığı, kullanılan antiepileptik ilacın dozu ve süresi, antiepileptik ilacın kan düzeyi, BİUP ve Berg Denge Skalası skorları değerlendirildi.

Son iki yıl içerisinde görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmemiş olgularda yapısal beyin sapı patolojisini dışlamak için MRG yapıldı. MRG'de herhangi bir lezyonu olan olgular çalışmaya alınmadı. Son 6 ayda EEG'si olmayanlara kontrol EEG'si çekildi. AEİ kan düzeyleri için ilaç alımından 12 saat sonra sabah aç karnına kan örneği alındı. İlaç kan düzeyi normal sınırlarda olmayan hastaların kan düzeyleri ayarlandıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Antiepileptik ilaç kan düzeyi VLP için 50-100 ng/mL ve KBZ için 4-12 ng/mL olarak kabul edildi. LEV için ilaç düzeyi klinik pratiklerde kullanımı olmadığından bakılmadı.

Çalışmada BİUP incelemesinde, Medelec Sapphire 4ME cihazı ve ekipmanları kullanıldı. Her bir kulak için 0.1 ms'nlik 10 Hz'lik kare dalgalar kullanılarak 70 db'lik klik uyarımı ve kontralateral kulak için 40 db'lik gürültü ile maskeleme yapılarak uyartım sağlandı. Kayıt için yüzeysel disk elektrotlar Cz-A1, Cz-A2 şeklinde yerleştirildi. Elde edilen yanıtlar 2048 kez averajlandı ve en az iki trase süperpoze edilerek değerlendirildi. I, III, V dalga latansları, I-III, III-V, I-V interpike değerlendirildi. Aradaki farklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem olarak Student's t-testi, One Way Anova analizi, ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon analizi, cinsiyet açısından kıyaslamada ki-kare testi ve deskriptif analiz yöntemleri kullanıldı.

Bulgular

KBZ kullanan hastaların oluşturduğu grupta yaş ortalaması 32.98±8.93 VLP grubunda 27.80±9.63, LEV grubunda 31.24±8.93 ve kontrol grubunda 34.64±10.35 idi. Yaş or-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarına ait BİUP dalga ve intermik latansları

Gruplar	I	III	V	I-III	III-V	I-V
CBZ	1.69±0.17	3.78±0.21	5.56±0.25	2.10±0.20	1.78±0.22	3.85±0.38
VLP	1.67±0.15	3.79±0.25	5.58±0.28	2.14±0.23	1.79±0.16	3.93±0.39
LEV	1.70±0.32	3.76±0.34	5.51±0.38	2.07±0.18	1.75±0.22	3.91±0.31
Kontrol	1.70±0.17	3.80±0.19	5.63±0.24	2.06±0.12	1.82±0.14	3.89±0.19
p	0.36	0.83	0.33	0.46	0.36	0.32

talması bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.07$). Gruplar arasında cinsiyet bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.56$).

Kan ilaç düzeyi KBZ ve VLP kullanan grupta ortalama olarak normal sınırlar içerisinde saptandı. Günlük ilaç dozu KBZ grubunda 200-1200 mg/gün arasında değişmekte idi. KBZ ilaç kan düzeyi ortalama 6.67 ± 1.80 ng/ml (4-12 mg/ml) idi.

VLP kullanan olguların günlük ilaç dozu 450-1500 mg/gün arasında değişiyordu. Hastaların VLP ilaç kan düzeyi ortalama 63.45 ± 16.33 ng/ml (50-100 mg/ml) idi. LEV kullanan olguların günlük ilaç dozu 500-1500 mg/gün arasında değişmekte idi. LEV için ilaç düzeyi klinik pratiklerde kullanımı olmadığından bakılmadı.

Olguların bir yıl içerisinde geçirdikleri ortalama nöbet sayısı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.50$). KBZ kullanan hastaların yıllık nöbet sayısı ortalama 5.56 ± 10.05 /yıl, VLP kullananların 2.76 ± 5.27 /yıl, LEV kullananların ise 2.76 ± 3.04 /yıl saptandı.

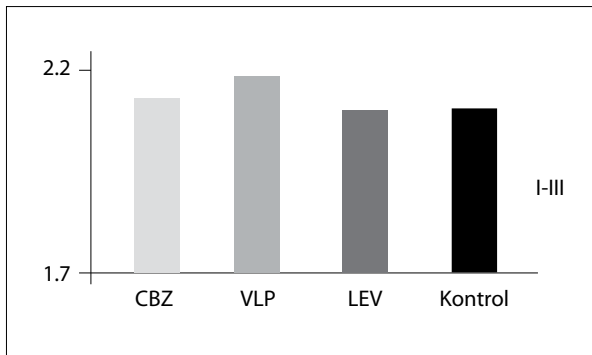
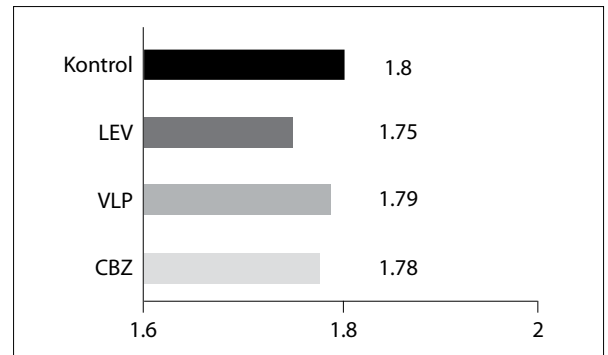
Çalışma ve kontrol gruplarına ait BİUP dalga ve intermik la-

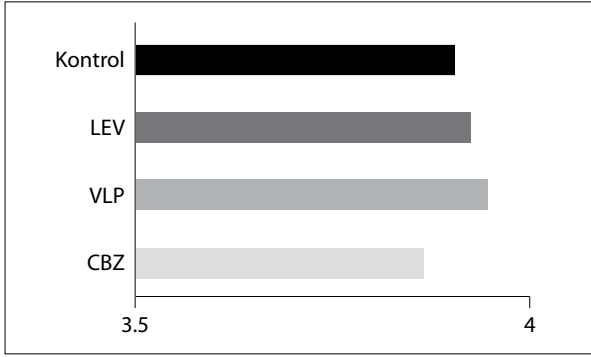
tans değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 1 ile Şekil 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarının tüm kulaklarının BİUP değerleri karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). KBZ, VLP ve LEV kullanan olgular tek tek kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm BİUP parametrelerinde anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). KBZ grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında I, III, V dalga latansı, I-III, III-V, I-V ipli açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.77$; $p=0.52$; $p=0.15$; $p=0.31$; $p=0.38$; $p=0.61$). VLP grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında I-III, V dalga latansı, I-III, III-V, I-V ipli açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.36$; $p=0.83$; $p=0.33$; $p=0.46$; $p=0.36$; $p=0.32$). LEV grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında I, III, V dalga latansı, I-III, III-V, I-V ipli açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.97$; $p=0.39$; $p=0.71$; $p=0.98$; $p=0.77$; $p=0.14$).

Ayrıca KBZ ve VLP ilaç kan düzeyi ile BİUP I-III-V dalga ve I-III, III-V, I-V intermik latansları korelasyon saptanmadı ($p<0.05$). Hastaların nöbet sıklığı ile BİUP değerlerinde anormallik saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında Berg balans skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.09$). KBZ alan grup-

**Şekil 1.** Farklı AEİ'lerin BİUP I-III intermik latansına etkisi.**Şekil 2.** Farklı AEİ'lerin BİUP III-V intermik latansına etkisi.



Şekil 3. Farklı AEİ'lerin BIUP I-V interpik latansına etkisi.

ta diğer gruplara göre skorlar bir miktar daha düşük saptandı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. KBZ ve VLP kan düzeyi ile Berg balans skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma

BIUP antiepileptik ilaç tedavisinin santral sinir sistemi üzerine olan yan etkilerini göstermede kullanılabilir, duyarlı ve invaziv olmayan bir testtir.^[4] Epilepsilerin patofizyolojisinde kortikal ve beyinsapı yapılarının subklinik disfonksiyonuna işaret edilmekte ve sinaptik iletim bozukluklarının BIUP'da uzamaya neden olabileceği düşünülmektedir.^[5] Uzun süre antiepileptik ilaç kullanımı klinik olarak nörotoksitate belirtisi oluşturmadan da elektrofizyolojik düzeyde bozukluklar saptanabilir.^[6] Literatürde epileptik hastalarda BIUP çalışmalarının sonuçları tartışmalıdır.

Bazı araştırmacılar antiepileptik ilaçların uyarılmış potansiyelleri etkileyebileceğini öne sürerken bazıları da epileptik hastalar ve kontrol grupları arasında fark bulmamışlardır.^[7,8] BIUP'da etkilenmenin epileptik nöbetlerden mi, yoksa kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlara bağlı geliştiğini anlamak oldukça zordur. Rodin ve ark. AEİ almayan epileptik hastalarda yaptıkları çalışmada BIUP anormallikleri saptamışlardır.^[5] Fakat Rodin'in çalışma yaptığı hasta grubunda beyinde yapısal bozukluk tanımlanmaktaydı ve yapısal bozukluklarla ip'lar arasında pozitif bağlantı olduğunu belirtmekteydi. Alioğlu ve ark. AEİ kullanmayan 15 epileptik hastada anlamlı BIUP anormallığı bildirmediler.^[4] Phillips ve ark. primer jeneralize epileptik hastaların beyinsapı fonksiyonlarında değişikliğe sahip olmadıklarını ileri sürdüler.^[9] Vurucu ve ark. çalışmada idiyopatik epilepsili uzun süre KBZ veya VLP kullanan hastaların BIUP anormal-

liklerinin antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olduğu sonucuna vardılar.^[10] Bu çalışmada LEV, KBZ, VLP'nin beyin sapı işitsel yollarına etkisinin olmadığı görülmüştür. Marvaala ve ark. da çalışmada KBZ nin BIUP değerlerini etkilemediğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır.^[11]

KBZ ve VLP'nin BIUP latansına etkisi olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır.^[12-14] Yüksel ve ark. KBZ ve VLP monoterapisi bir yıldan uzun süre alan hastalarda KBZ monoterapisi alanların BIUP dalga I, III, IV latansları ve I-V interpik intervallerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzamış olarak saptamışlardır.^[12] Ancak, VLP monoterapisi almakta olan hastaların BIUP sonuçlarını kontrol grubu ile benzer olarak bildirmişlerdir. KBZ'nin nöron membranında geçirgenliği ve sinaptik geçişi etkilemesi ile BIUP'deki değişiklikler açıklanmaya çalışılmıştır. Her üç çalışmanın ortak sonucu KBZ tedavisinin işitme sinirini periferik olarak ve işitsel yolları beyin sapında santral olarak suprese ettiği şeklindedir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak KBZ, LEV ve VLP alan hastaların BIUP'lerinde uzama olmadığı saptanmıştır. Bunun nedeni bizim hasta grubumuzun idiyopatik epilepsi vakalarından oluşmuş homojen gruplardan oluşması, ilaç kan düzeylerinin ölçülerek normal sınırlarda olanların çalışmaya alınması ile ilişkili olabilir. Nitekim serum KBZ ve VLP düzeyi ile santral iletim zamanının uzaması arasında korelasyon olabileceği bilinmektedir.

Literatürde yeni kuşak AEİ'lerin BIUP anormalliklerine yol açması ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.^[13,15] Çalışmamızda LEV'in BIUP değerlerinde anormallik saptamadık. Antiepileptik ilaçların dengesizliğe yol açma mekanizmaları her ilaç için farklı olabilir. Genel olarak serebellar performansı etkilemeleri veya santral postürü refleksi yavaşlatması ile ilişkili olabilir. Beyinsapı vestibuler çekirdekleri baş eğilmesi ve göz hareketleri ile hızlıca aktive olurlar. Antiepileptik ilaçlar vestibuler çekirdeklerin ateşlenme hızlarını yavaşlatarak postürdeki ani beklenmedik dinamik değişikliklerin kompanse edilmesini engelleyebilirler.

AEİ'lerin denge ile ilgili yan etkilerini miktarsal olarak ölçen testlerin kullanıldığı çok az çalışma vardır. Bir çalışmada KBZ, lamotrijin (LTG) ve gabapentin (GBP) kullanan 10'ar hastalık gruplarda denge fonksiyonu değerlendirilmiştir. Denge testi olarak bilgisayarlı postürografi, Fregly ataksi bataryası ve bizim de çalışmamızda kullandığımız Berg balans skalası kullanılmıştır.^[11] Çalışma sonucunda yeni kuşak

AEİ LTG kullanan hastaların denge skorlarında diğer iki ilaca oranla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.^[5]

Bizim çalışmamızda ise KBZ, VLP ve LEV kullanan hastaların Berg denge skalası skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat, anlamlı düzeyde olmasa da KBZ alan grupta testin skorları diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Birkaç farklı çalışmada epileptik hastalarda politerapi ve hastalık süresinin denge fonksiyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Politerapi alan hastalar monoterapi alanlara göre dinamik denge testlerinde kötü performanslar göstermişlerdir.

Karceski liderliğinde uzman gözlemlerinin oluşturduğu kılavuzlarda yaşlı epileptik hastalarda daha az ataksi ve baş dönmesi hedeflendiğinde LEV, LTG, GBP, OXC ve CBZ azalan oranda tercih edilmesini önermişlerdir.^[16] Genç bireylerin AEİ'lerin vestibuler supresyonu kompanse edebilme kapasitelerinin yaşlı bireylere göre daha aktif ve etkin olduğunu söyleyebiliriz. Antiepileptik tedaviler yaşlılarda denge fonksiyonunu daha belirgin olarak bozabilir. Çalışmamızda, yaşlı epilepsi hastalarının az olması nedeniyle denge testlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olabilir.

Denge testlerinde performansı politerapi, nöbet sayısı, epilepsi sınıfı ve süresi etkileyen en önemli değişkenler olarak görülmektedir. Sirven ve ark. oldukça geniş bir örneklem grubunun plaseboyla karşılaştırıldığı 16 çalışmanın metaanalizinin ortak sonucu tüm AEİ'lerin her dozda denge kaybını arttırabileceği olmuştur. Yüksek doz AEİ alan gruplarda sonuçlar heterojenik olup, okskarbazepin ve topiramatin dengeyi daha fazla etkilerken GBP ve LEV'in hiçbir dozda dengeyi etkilemediği sonucuna varmışlardır.^[17] Bizim çalışmamızda da LEV her dozda dengeyi etkilememiştir. Çalışmamızda KBZ ve VLP'nin ilaç kan düzeyleri ortalama olarak normal sınırlarda saptandı. İlaçların dozu ve seviyesi maksimum sınıra yakın veya üstünde olduğunda skorlarında ciddi düşüşler beklenebilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda yeni kuşak AEİ'lerden olan LEV ile eski kuşak AEİ'lerden KBZ ve VLP'nin denge üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Denge üzerine literatürde çok az sayıda çalışma olması nedeniyle bu konuya dikkati çekmesi açısından çalışmamız oldukça önem taşımaktadır. Ancak AEİ'lerin denge üzerine etkilerini daha kesin belirlemek için daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışılmasına gerek vardır.

Kaynaklar

1. Fife TD, Sirven JI. Antiepileptic drugs and their impact on balance. *Aging Health* 2005;(1):1-8.
2. Schmidt D, Elger C, Holmes GL. Pharmacological overtreatment in epilepsy: mechanisms and management. *Epilepsy Res* 2002;52(1):3-14.
3. Sander JW. The use of antiepileptic drugs--principles and practice. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 6:28-34.
4. Alioğlu Z, Şener U, Budak F, Bölükbaşı O. Antiepileptik ilaçların beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri üzerine etkisi. *Nöroloji Bülteni* 1994;4:110-2.
5. Rodin E, Chayasirisobhon S, Klutke G. Brainstem auditory evoked potential recording in patients with epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1982;13(3):154-61.
6. Yuksel A, Senocak D, Sozuer D, Keskin G, Dirican A, Cenani A, et al. Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Childs Nerv Syst* 1995;11(8):474-7.
7. Green JB, Walcott MR, Lucke JF. Comparison of phenytoin and phenobarbital effects on far-field auditory and somatosensory evoked potential interpeak latencies. *Epilepsia* 1982;23(4):417-21.
8. Medagliani S, Filippi M, Smirne S, Ferini-Strambi L, Giusti MC, Poggi A, et al. Effects of long-lasting antiepileptic therapy on brainstem auditory evoked potentials. *Neuropsychobiology* 1988;19(2):104-7.
9. Phillips B, Drake ME Jr, Pakalnis A, Bogner J. Brainstem auditory evoked responses in partial and generalized seizures. *Clin Electroencephalogr* 1990;21(3):135-9.
10. Vurucu S, Kesik V, Ünay B ve ark. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisinin beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri üzerine olan etkisi ve klinik önemi *Gülhane Tıp Dergisi* 2008;50: 5-8.
11. Mervaala E, Keränen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68(6):475-8.
12. Yuksel A, Senocak D, Sozuer D, Keskin G, Dirican A, Cenani A, et al. Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Childs Nerv Syst* 1995;11(8):474-7.
13. Zgorzalewicz M. Bimodal evoked potentials during long-term therapy with conventional or slow release preparations of carbamazepine and valproic acid in children and adolescents with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34 Suppl 1:119-28. [Abstract]

14. Verrotti A, Trotta D, Cutarella R, Pascarella R, Morgese G, Chiarelli F. Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2000;23(5):397-402.
15. Çe P, Çoban P, Bilgin R, Gedizlioğlu M. Topiramate kullanımının beyinsapı işitsel uyartılmış potansiyelleri üzerine etkisi. *Epilepsi* 2007;13(1):25-8.
16. Karceski S, Moorel MJ, Carpenter D. 2005 Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav (Suppl. 1)* S51-S64
17. Sirven SL, Terry D, Wingerchuk M. Second-generation anti-epileptic drug's impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):40-7.