



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARBAMAZEPİN KULLANAN ÇOCUK HASTALARDA VASKÜLER  
RİSK FAKTÖRLERİ VE  
ATEROSKLEROZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ash İmran YILMAZ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

**HAZİRAN - 2016**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KARBAMAZEPİN KULLANAN ÇOCUK  
HASTALARDA VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE  
ATEROSKLEROZ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aslı İmran YILMAZ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Yrd. Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

**HAZİRAN – 2015**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından TF.UT.16.15 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARBAMAZEPİN KULLANAN ÇOCUK HASTALARDA VASKÜLER RİSK  
FAKTÖRLERİ VE ATEROSKLEROZ

Dr. ASLI İMRAN YILMAZ

30.06.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. A. Aysima ÖZÇELİK

Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Yrd. Doç. Dr. A. Aysima ÖZÇELİK

2. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

3. Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

Doç. Dr. Mustafa ÇALI  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı  
Dip.No: 49249/ 70396

## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hem eğitimime hem de kişisel gelişimime katkıda bulunan, değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük emeği olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr A. Aysima ÖZÇELİK'e;

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ başta olmak üzere, asistanlık eğitimim süresince desteklerini eksik etmeyen, eğitimim ve yetişmemde büyük katkıları olan bütün bilim dallarındaki değerli öğretim üyelerine;

Tezimin oluş aşamasında sabır ve özveriyle her türlü desteği veren sayın hocam Prof. Dr. Osman BAŞPINAR'a, biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya, tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a;

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Son olarak; tüm hayatım boyunca her konuda yanımda olan, desteklerini hiç bir zaman eksik etmeyen, emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama, kardeşlerime, tüm aileme ve değerli eşim Fatih'e;

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Aslı İmran YILMAZ

GAZİANTEP – 2016

## II. İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

I. ÖNSÖZ.....	ii
II. İÇİNDEKİLER .....	iii
III. ÖZET.....	iv
IV. ABSTRACT.....	v
V. TABLO LİSTESİ.....	vi
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
VII. KISALTMALAR.....	vixii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. EPİLEPSİ.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Görülme Sıklığı.....	5
2.1.3. Fizyopatoloji .....	5
2.1.4. Epilepsi ve Genetik .....	6
2.1.5. Epilepsi Sınıflama .....	6
2.1.5.1. Fokal Epilepsiler.....	10
2.1.5.2. Jeneralize Epilepsiler.....	11
2.1.6. Tedavi.....	11
2.2. KARBAMAZEPİN .....	12
2.2.1. Karbamazepin ve Ateroskleroz.....	13
2.3. LİPİD METABOLİZMASI.....	15
2.3.1. Plazma Lipoproteinleri.....	15
2.3.2. Apolipoproteinlerin İşlevleri .....	15

2.3.3. Şilomikron Metabolizması.....	16
2.3.4. VLDL Metabolizması .....	16
2.3.5. LDL Metabolizması.....	16
2.3.6. HDL Metabolizması.....	17
2.4. PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ .....	17
2.4.1 PON 1 Moleküler Yapısı .....	18
2.4.2. PON 1'in Fizyolojik Fonksiyonu ve Oksidatif Stres.....	19
2.5. LİPİD HİDROPEROKSİT (LOOH) .....	20
2.6. ATEROSKLEROZ.....	21
2.6.1. Tanım .....	21
2.6.2. Aterosklerozun Patogenezi.....	22
2.6.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları .....	22
2.6.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	23
2.6.5. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	25
3.1. İstatistiksel Yöntem .....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	43
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER .....	55

### III. ÖZET

## KARBAMAZEPİN KULLANAN ÇOCUK HASTALARDA VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE ATEROSKLEROZ

**Dr. Aslı İmran YILMAZ**

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

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

**Haziran - 2016, 66 sayfa**

**Amaç:** Antiepileptik tedavinin uzun dönemde yan etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerden biri de aterosklerozdur. Ateroskleroz gelişiminde karbamazepin tedavisinin etkisi ile ilgili araştırmalar yeterli ve net değildir. Bu çalışmanın amacı karbamazepinin; paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi (antioksidan kapasite), lipid profili, oksitlenmiş LDL ve karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) üzerine etkisini araştırarak ateroskleroz ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Araç ve gereçler:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda epilepsi tanısı konularak karbamazepin başlanan 2-16 yaş arasındaki 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan başlangıç, 3 ve 6. aylarda trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ölçümleri, LOOH (lipid hidroperoksit), paraoksonaz (PON1), arilesteraz (ARE) düzeyi bakılmıştır. Hastaların K-İMK, sağ ve sol karotis arter bifurkasyonunun 1 cm proksimalinin posterior duvarından, tedavinin başlangıç, 3 ve 6. ayında Vivid 9 4D cihazı lineer prop ile ölçülmüştür.

**Bulgular:** Hasta grubunun 13'ü (%61,9) erkek, 8'i (%38,1) kız idi. Grubun ay ortalaması 111,48± 44,81 saptandı.

Hasta grubunda başlangıçta bakılan total kolesterol değeri ile 6. ayda bakılan total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,002). Hasta grubunun başlangıçta bakılan arilesteraz ve paraoksonaz değeri ile 6. ayda bakılan değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,001) (p=0,004). Hasta grubunda başlangıçta bakılan sağ-sol K-İMK ile 6. ayda bakılan değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,966).

**Sonuçlar:** Sonuç olarak, karbamazepin tedavisi alan hastalarımızda serum kolesterol değerlerinde ve antioksidan kapasitede anlamlı artış saptanmıştır. Bu durum lipid panelinin bozulması, oksidan kapasitenin kronikleşmesi için yeterli sürenin geçmediğini düşündürmektedir. Bu hastalarda periyodik olarak uzun dönemde ultrasonografi (USG) ile K-İMK ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı benzer çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Karbamazepin, Epilepsi, Ateroskleroz, Karotid arter intima media kalınlığı

## IV. ABSTRACT

### EFFECTS OF CARBAMAZEPINE ON VASCULER RISK FACTORS AND ATHEROSCLEROSIS IN EPILEPTIC CHILDREN

**Dr. Aslı İmran YILMAZ**

**Recidency thesis, Department of Pediatrics**

**Supervisor: Asst. Assoc. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK**

**June - 2016, 66 pages**

**Objective:** It is known that antiepileptic therapy can create side effects in long-term. One of these side effects is atherosclerosis. Research about the effect of carbamazepine therapy in atherosclerosis development is not sufficient and clear. The objective of this study is to evaluate the relation of carbamazepine and atherosclerosis by investigating the effect of carbamazepine on paraoxonase and arylesterase activity (antioxidant capacity), lipid profile, oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness (C-IMT).

**Methods:** This research is based on 21 patients between the ages 2-16 who are diagnosed with epilepsy and were given carbamazepine in Gaziantep University Medical Faculty Department of Child Neurology. Triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) measured and LOOH (lipid hydroperoxide), paraoxonase (PON1), arylesterase (ARE) levels are checked in all patients in the first, 3 and 6 months. It is measured by Vivid 9 4D device from the posterior wall of 1 cm proximal of C-IMT carotid artery bifurcation in the first, 3 and 6 months of the therapy, from right and left.

**Results:** 13 (61,9%) of the patient group were male, and 8 (38,1%) were female. The month average of the group was  $111,48 \pm 44,81$ .

In the patient group, the statistically significance was found between initial cholesterol values and total cholesterol values on 6<sup>th</sup> month ( $p= 0,002$ ). In the patient group, the significant difference was found between the value of initially viewed arylesterase and paraoxonase value and values on 6<sup>th</sup> month ( $p= 0,001$ ) ( $p= 0,004$ ). No significant difference was observed between initial right-left view of C-IMT and values viewed on 6<sup>th</sup> month in the patient group ( $p= 0,966$ ).

**Conclusions:** As a result, a significant increase is detected in serum cholesterol levels and antioxidant capacity in patients receiving carbamazepine therapy. This situation gives rise to the thought that enough time for the deterioration of the lipid panel and for oxidant capacity to become chronic has not expired. Large-scaled similar researches are needed in terms of the necessity of measuring C-IMT with ultrasonography (USG) periodically in long-term.

**Keywords:** Carbamazepine, Epilepsy, Atherosclerosis, Carotid intima-media thickness



## V. TABLO LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Nöbet Sınıflandırılması.....	7
<b>Tablo 2.</b> Terminolojideki Değişiklikler.....	8
<b>Tablo 3.</b> Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler.....	9
<b>Tablo 4.</b> Ateroskleroz İçin Major Risk Faktörleri.....	23
<b>Tablo 5.</b> Hasta Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı.....	27
<b>Tablo 6.</b> Hasta Grubunun Yaş (ay) Ortalaması.....	27
<b>Tablo 7.</b> Tüm Parametrelerin Aylara Göre Değerlendirilmesi.....	29
<b>Tablo 8.</b> Hasta Grubunun Total Kolesterol Değerlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 9.</b> Hasta Grubunda Arilesteraz Değerlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 10.</b> Hasta Grubunda Paraoksonaz Değerlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 11.</b> K-İMK Sağ-sol Ölçümlerinin Aylara Göre İstatistiksel Karşılaştırılması.....	34

**VI. ŞEKİL LİSTESİ****Sayfa No:**

<b>Şekil 1.</b> K-İMK Ölçümü.....	14
<b>Şekil 2.</b> PON 1 Moleküler Yapısı.....	19
<b>Şekil 3.</b> Total Kolesterol Değerinin Aylara Göre Dağılımı.....	30
<b>Şekil 4.</b> Arileserez Değerlerinin Aylara Gre Dağılımı.....	32
<b>Şekil 5.</b> Paraoksonaz Değerlerinin Aylara Gre Dağılımı .....	33



## VII. KISALTMALAR

<b>ADNFLE</b>	:	Otozomal dominant frontal lob epilepsisi
<b>ApoA</b>	:	Apolipoprotein A
<b>ApoB</b>	:	Apolipoprotein B
<b>ARE</b>	:	Arilesteraz
<b>ASKH</b>	:	Aterosklerotik kalp hastalığı
<b>BECTS</b>	:	Sentrottemporal dikenli benign epilepsi
<b>BFNE</b>	:	Benign familyal neonatal epilepsi
<b>CAE</b>	:	Çocukluk çağının absans epilepsisi
<b>KBZ</b>	:	Karbamazepin
<b>CCA</b>	:	Ana karotid arter
<b>CSWS</b>	:	Sürekli diken dalgalı epilepsi
<b>CRP</b>	:	C-reaktif protein
<b>EME</b>	:	Erken myoklonik ensefalopati
<b>EEG</b>	:	Elektroensefalografi
<b>FB</b>	:	Fenobarbital
<b>GABA</b>	:	Gama amino bütirik asid
<b>HDL</b>	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>ILAE</b>	:	Uluslararası epilepsi ile savaş derneği
<b>İME</b>	:	İnfanıl miyoklonik epilepsi
<b>İMK</b>	:	İntima media kalınlığı
<b>K-İMK</b>	:	Karotis intima media kalınlığı
<b>KKA</b>	:	Konvansiyonel koroner anjiyografi
<b>LDL</b>	:	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LOOH</b>	:	Lipid hidroperoksit
<b>LKS</b>	:	Landau-Kleffner sendromu
<b>LGT</b>	:	Lamotrijine
<b>LCAT</b>	:	Lesitin kolesterol asiltransferaz
<b>MSS</b>	:	Merkezi sinir sistemi
<b>MRG</b>	:	Manyetik rezonans görüntüleme

<b>OXC</b>	:	Okskarbazepin
<b>PON1</b>	:	Paraoksonaz-1
<b>PET</b>	:	Pozitron emisyon tomografi
<b>PAI-1</b>	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
<b>PHT</b>	:	Fenitoin
<b>SPECT</b>	:	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
<b>TK</b>	:	Serum total kolesterol
<b>TG</b>	:	Trigliserid
<b>USG</b>	:	Ultrasonografi
<b>VGB</b>	:	Vigabatrin
<b>VLDL</b>	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi; sık görülen, tekrarlayan konvülsiyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Konvülsiyon; kortikal veya subkortikal nöronların anormal, hipersenkron ve aşırı deşarjları ile ortaya çıkan, şuur kaybı, çeşitli hareket, duyu, otonomik ve psişik bulguları olan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (1-3). Epilepsi her iki cinste, her yaşta ve her coğrafi bölgede görülür. Epilepsinin normal populasyonda görülme sıklığı % 0.5- 0.7'dir (4,5). Ülkemizde 0-16 yaş grubunda yapılan büyük bir araştırmada epilepsi prevalansı % 0.8 olarak bulunmuştur (6,7). Epilepsinin merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilişkili olduğu bilinmektedir fakat bazı türlerinde MSS'de patoloji saptanmazken büyük kısmında patoloji (tümör, poreensefali, gliozis, skleroz, vasküler anomali vb.) gösterilebilmektedir (8).

Ateroskleroz; Dünya Sağlık Örgütü tarafından "arterlerin media ve intima tabakalarında lipid, kompleks karbonhidratlar, kan ve kan ürünlerinin birikmesi, bağ doku reaksiyonunun gelişmesi ve bunların üzerine kalsiyum çökmesi" şeklinde tanımlanmaktadır ve bu yapılar mikroskopik olarak makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmakta, yaş ilerledikçe fibromüsküler lezyonlar gelişmektedir (9). Bu lezyonlar serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak yüksek riskli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları en sık görülen ölüm nedenidir. Çocukluk döneminde de aterosklerozun erken bulguları görülebilmektedir.

Epilepsi tedavisinde hangi antiepileptik ilacın kullanılması gerektiğine nöbet şekli ve özelliklerine göre karar verilir. Antiepileptik tedavi nöbetin tipine ve etyolojik nedene göre dört-beş yıl, bazen de ömür boyu sürebilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların metabolizması, emilimi, proteine bağlanması ve yarılanma ömürleri yaşla farklılıklar göstermektedir (10). Erken veya geç dönemde hafif veya ağır

yan etkilerin görülebileceği bilinmektedir. Uzun süreli kullanımlarda davranışsal, hafıza, konuşma, endokrinolojik, hematolojik yan etkiler gözlenebilmektedir (11). Nadir görülen etkilerden biri de ani ölümlerdir. Epilepsideki ani beklenmeyen ölüm olguları üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda bulunan sonuçlarda, koroner arterler ile ilgili nedenler düşünülmektedir (12,13). Bu nedenle yapılan bazı çalışmalarda lipid metabolizmasında bozukluk tespit edilmiştir. Antiepileptik tedavinin uzun süreli kullanımının serum lipid düzeylerine yönelik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar; en az 1-2 yıl veya daha fazla süre antiepileptik kullanımı olan monoterapi veya çoklu ilaç kullanan gruplar ile yapılmıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanırken, bir kısmında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Düzenli antiepileptik ilaç kullananlarda yapılan çalışmalarda aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH); serum total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserid (TG) ile pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ile negatif korelasyon göstermektedir (14,15). Lipid metabolizması bozukluğu hiperlipidemi olarak adlandırılır ve bu çalışmalar ışığında hiperlipideminin ateroskleroz gelişimine neden olarak koroner arter hastalıkları için risk oluşturduğu düşünülmektedir.

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte koroner arter hastalıkları açısından aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yöntemlerden biri karotid arterlerde intima media kalınlık (İMK) ölçümüdür (16). B-mod USG ile karotis arterde intima media kalınlığında artma, duvarda sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi; endotelyal organ hasarının ve prelinik aterosklerozun en erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (17,18). Yapılan çalışmalarda Tip 1 diyabet, familial hiperkolesterolemi, hipertansiyon, homosistinüri, renal transplantasyon tanılı hastalarda, karotis arter intima media kalınlığı (K-İMK) ölçülmüş, sağlıklı çocuklara göre anlamlı artışlar saptanmıştır (19,20).

Yapılan bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişiminde oksidatif stresin de etkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Yetişkinlerde oksidatif stresin artarak ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmesine rağmen çocuklar ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (21,22). Viktorinova ve ark. (23) yetişkin hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini incelediği çalışmasında; lipid parametrelerinin anlamlı anormalliklerini, oksidatif stres belirteçlerini, PON1 ve HDL

artışını antioksidan kapasite ile ilişkili bulmuştur. Uzun süre antiepileptik monoterapisi ya da çoklu antiepileptik tedavi alan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, azalan antioksidan kapasitenin K-İMK artışına neden olarak ateroskleroza yol açtığı saptanmıştır (21).

Bu çalışmanın amacı; karbamazepin kullanımının 6 aylık süre içerisinde ateroskleroz ile ilişkisini araştırmaktır. Bu nedenle tanı konularak karbamazepin başlanan 21 epilepsi hastasının başlangıç, 3 ve 6. aylarda paraoksonaz, arilesteraz, lipid hidro peroksit (LOOH) aktivitesi (total antioksidan kapasite), lipid profili ve karotis arter intima media kalınlığı ölçülmüştür. Antiepileptik tedavinin total antioksidan kapasite, lipid profili ve karotis arter intima media kalınlığı üzerine etkileri ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin tartışılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİLEPSİ

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Epilepsi insanlık tarihi kadar eskidir. Yunanca '*epilepsia*' "atak" sözcüğünden gelir. Eskiden belirtiler doğaüstü etkilere bağlanmış, bazen kutsal bir hastalık bazen de şeytani ve kaçınılması gereken bir durum gözüyle bakılmıştır. Bu nedenle tedavisinde sihir, büyü, okutma, kurşun dökme gibi yöntemler uygulanmış ve hasta toplum dışına itilmiş, hastalık adeta tıp dışı kalmıştır. Hipokrates, 25 asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiştir. Loloock, 1857'de epilepsinin tedavisinde potasyum bromür uygulamıştır (8). Aynı yıllarda Esquival, epileptik hastaların akıl hastanelerine konulmalarına karşı çıkmıştır. Bilimsel olarak sınıflandırılması, tanı ve tedavisi 20. yüzyılda yapılabilmektedir. Epilepsi, değişik nedenlerle beyinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici olarak anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (8). İdiopatik epilepsi olabildiği gibi, intrakranial kanama, hipertansiyon, tümör, üremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi birçok provoke edebilen nedeni de bulunmaktadır. Klinik ve elektroensefalografi bulguları, olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre değişiklik gösterir. Klinik olarak psişik, motor (tonik veya klonik kasılmalar), duysal, otonom semptomlar ortaya çıkar (8). Provoke eden nedenlerin olmadığı ve nöbetlerin tekrarladığı durumlarda epilepsi deyimini kullanılmaktadır (24,25). Çocuklarda epilepsi; yeterli tedavi yapılmazsa kalıcı epilepsi türlerine dönüşebilmesi, gelişmekte olan beyin üzerine zararlı etkiler yaparak zeka gerilikleri ve psişik bozukluklara sebep olabilmesi nedeniyle önemlidir (24). Laboratuvar yöntemleri ve bazı görüntüleme yöntemleri ile etyoloji kısmen aydınlatılabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri; elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans



anjiyografi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)'dir. Hastanın bulgularının nöbet olup olmadığının belirlenmesi, nöbet sınıflamasının yapılması, etyolojisinin belirlenmesi, EEG'nin doğru değerlendirilmesi sonucunda uygun antiepileptiğin uygun dozda başlanması tedavinin başarılı olmasında önemli faktörlerdir (26). Ayrıca antiepileptik tedavi başlandıktan sonra hastaları ilacın yan etkileri açısından yakın izlemek gerekmektedir (27).

### **2.1.2. Görülme Sıklığı**

Epilepsi çocukluk çağı da dahil olmak üzere sık görülen kronik bir hastalıktır. Çeşitli çalışmalarda genel popülasyondaki görülme sıklığı %0.5-0.8 arasında bulunmuştur (24,28). Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının %0.8 olduğu kaydedilmiştir (5).

### **2.1.3. Fizyopatoloji**

Epileptik nöbetlerin patogenezinde inhibitör mekanizma defekti, eksitator mekanizma defekti, eksitator ve inhibitör fonksiyonları düzenleyen modulator sistemde defekt ve nöronal membranda defekt (iyon transportunda/iyon kanallarının yapısında) rol oynamaktadır. İnhibitör ve eksitator nöronlar arasındaki dengenin bozulması, inhibitör etkinin azalması epileptik aktivitenin artmasına neden olmaktadır. Gama amino bütirik asid (GABA) bir inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik nöronlardaki inhibisyon epilepsi patogenezinde rol oynar. En çok etkilenen sistem limbik sistemdir. Fokal nöbetler, hipereksitabl korteksin fokal bir bölgesinden orijin almaktadırlar. Anormal deşarjlar bazen lokalize kalır veya bazen de sekonder jeneralize nöbetlere dönüşürler. MSS'de epileptojenik odak, bu odağa uzak bölgelerde de nöronal aşırı aktivasyona neden olabilir. Özellikle ilişkili komşu bölgeler ve karşı hemisferdeki homolog bölgeler etkilenmektedir (29).

#### 2.1.4. Epilepsi ve Genetik

Günümüzde epilepsilerde genetik çalışmalar güncel konular arasındadır. Genetik sendromlar ile ilişkili epilepsiler tüm epilepsilerin %1'ini oluşturur. Bunların temelinde çoğunlukla kompleks kalıtım, tek gen defektleri ve kromozomal bozukluklar yatar. Örneğin idiyopatik epilepsiler genellikle kompleks kalıtımla ilişkili bulunmuştur. Jeneralize epilepsiler, febril nöbetler de voltaj veya ligand kapılı iyon kanal gen mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum epilepsilerin aslında kanalopatiler olarak da adlandırılabilceğini düşündürmektedir. Progresif myoklonik epilepsi gözlenen bazı hastalıklarda gen mutasyonları, delesyonlar, nokta mutasyonları ve anormal gen dizileri tespit edilmiştir. Örn: Nöronal seroid lipofuksinoz'da 16p12 membran protein 1 kb delesyonu ve nokta mutasyonlar tespit edilmiştir. Dravet sendromu, benign ailesel neonatal nöbetler, sodyum kanal subünitesi görevi gören SCN1A geni ile ilişkili; benign neonatal/infantil ailesel konvülziyonlar ise yine sodyum kanal subünitesi görevi gören SCN1B geni ile ilişkili bulunmuştur.

Genetik çalışmalar yeni tedavi önerilerine ışık tutması, hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi, prenatal tanı konularak taşıyıcıların belirlenebilmesi ve epilepsilerin sınıflandırılmasına yardımcı olabilmesi açısından önemlidir ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (24).

#### 2.1.5. Epilepsi Sınıflama

İnsanlık tarihi kadar eski olan ve Hipokrat zamanından beri bilinen bu hastalığın sınıflanması çok eski zamanlardan beri uğraşılan konulardan biridir. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE)'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 2010 yılında, epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması olarak yenilenmiştir (Tablo 1-2-3) (29,30).

**Tablo 1.** Nöbet Sınıflandırılması

<b>Jeneralize</b>	<b>Fokal</b>	<b>Bilinmeyenler</b>
<p>..Tonik-klonik</p> <p>..Tonik</p> <p>..Klonik</p> <p>..Absans (tipik, atipik, özellikli)</p> <p>..Atonik</p> <p>..Miyoklonik (tonik miyoklonik, atonik miyoklonik, miyoklonik)</p>	<p>Bir ya da daha fazla özelliğe göre karakterize edilir</p> <p>..aura</p> <p>..motor</p> <p>..otonomik</p> <p>..Farkındalık, duyarlılık: değişmiş ya da düzeltilmiş</p> <p>Fokal nöbetler jeneralize nöbetlere dönüşebilir</p>	<p>..Epileptik spazmlar</p> <p>..diğerleri</p>

**Tablo 2.** Terminolojideki Değişiklikler

<b>Yeni terminoloji ve konsept</b> <b>Etyoloji:</b>	<b>Örnekler</b>	<b>Eski terminoloji</b> <b>Etyoloji:</b>
<p><b>Genetik:</b> Genetik kusur doğrudan epilepsi ve nöbete neden olur</p> <p><b>Yapısal ve metabolik:</b> Yapısal ve metabolik hastalık sonucu beynin hasarlanması</p> <p><b>Bilinmeyen:</b> Metabolik ve bilinmeyen nedenler</p>	<p>Glut1 defekti</p> <p>Tuberosklerozis</p>	<p><b>İdiyopatik</b></p> <p><b>Semptomatik:</b> Bilinen veya mümkün beyin hasarı</p> <p><b>Kriptojenik:</b> Olası semptomatik</p>
<p><b>Terminoloji:</b></p> <p>Kendini sınırlayan</p> <p>İlaç duyarlı</p> <p>Fokal nöbetler</p> <p>Bilateral konvülsif nöbet gelişen</p>		<p><b>Terminoloji:</b></p> <p>Benign</p> <p>Katastrofik</p> <p>Basit parsiyel</p> <p>Kompleks parsiyel</p> <p>Sekonder jeneralize</p>

**Tablo 3.** Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler

<b>NEONATAL PERİOD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Benign ailesel neonatal epilepsi (BFNE)</li> <li>2- Erken miyoklonik ensefalopati (EME)</li> <li>3- Diğer sendromlar</li> </ul>
<b>İNFANTİL DÖNEM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Fokal nöbetlerle seyreden infantil epilepsi</li> <li>2- West sendromu</li> <li>3- İnfantil miyoklonik epilepsi (IME)</li> <li>4- Benign infantil epilepsi</li> <li>5- Benign ailesel infantil epilepsi</li> <li>6- Dravet sendromu</li> <li>7- İlerleyici olmayan hastalıklarda miyoklonik ensefalopati</li> </ul>
<b>ÇOCUKLUK DÖNEMİ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Çocukluk çağıının febril nöbeti (infantil dönemde de başlayabilir)</li> <li>2-Panayiotopoulos sendromu</li> <li>3-Miyoklonik atonik nöbetlerle birlikte olan epilepsi (öncelikle astatik)</li> <li>4-Sentrottemporal dikenli benign epilepsi (BECTS)</li> <li>5-Otozomal dominant frontal lob epilepsisi (ADNFLE)</li> <li>6-Çocukluk çağıının geç başlangıçlı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tip)</li> <li>7-Miyoklonik absans epilepsisi</li> <li>8-Lennox-Gastaut sendromu</li> <li>9-Uyku esnasında sürekli diken dalgaları olan epileptik ensefalopati (CSWS)</li> <li>10-Landau-Kleffner sendromu (LKS)</li> <li>11-Çocukluk çağıının absans epilepsisi (CAE)</li> </ul>
<b>ADOLESAN DÖNEM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Juvenil absans epilepsi</li> <li>2-Juvenil miyoklonik epilepsi</li> <li>3-Jeneralize tonik klonik epilepsi</li> <li>4-Progresif miyoklonik epilepsi</li> <li>5-İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi</li> <li>6-Diğer ailevi temporal lob epilepsisi</li> </ul>
<b>YAŞ İLİŞKİLİ OLMAYAN EPİLEPSİ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Değişken odaklı ailevi fokal epilepsi</li> <li>2-Progresif miyoklonik epilepsi</li> <li>3-Refleks epilepsiler</li> </ul>
<b>DİĞERLERİ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Hipokampal skleroz ile birlikte mesial temporal lob epilepsisi</li> <li>2-Rasmussen sendromu</li> <li>3-Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler</li> <li>4-Hemikonvülsiyon, hemipleji, epilepsi</li> </ul>

Bu tanısal kategorilerin hiç birine uymayan epilepsilerde yapısal veya metabolik bir hastalık varlığı bakılmalıdır.

### **Yapısal veya metabolik bozukluğa bağlı epilepsiler**

1-Kortikal gelişim bozukluğu (hemimegalansefali)

2-Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz)

3-Tümör

4-Enfeksiyon

5-Travma

### **Vasküler olaylara bağlı epilepsi**

1-Perinatal olaylar

2-Stroke

### **Epileptik nöbet olarak değerlendirilen fakat epilepsi tanısı almayan durumlar**

1-Benign neonatal nöbetler

2-Febril nöbetler

Epilepsiler, konvülsiyonun tipi ve EEG bulgusuna göre; fokal, jeneralize veya sınıflandırılmayan, etyolojiye göre; genetik, yapısal-metabolik ve bilinmeyen epilepsiler olarak sınıflandırılmaktadır. Epilepsinin çeşitli nedenlerle ortaya çıkması ve çeşitli klinik şekillerde görülmesi, sınıflandırmada güçlük yaratmaktadır.

#### **2.1.5.1. Fokal Epilepsiler**

Fokal nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların anormal deşarjı sonucu ortaya çıkar. Klinik ve EEG bulgusu nöbetin lokalizasyonu ile ilişkilidir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerde epileptojenik lezyon serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanır. Fokal nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks

olarak tanımlanmaktadır. Basit fokal nöbetler motor, somatosensoryel, özel-duyusal, otonomik ve psişik semptomlarla karakterizedir. Şuur kaybının olduğu fokal nöbetler kompleks fokal nöbetler olarak adlandırılmaktadır. Basit ve kompleks fokal nöbetler bilateral konvülsif nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks fokal nöbetlerin kaynaklandığı anotomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişmektedir (24,31).

### **2.1.5.2. Jeneralize Epilepsiler**

Jeneralize epilepsiler klinik bulguları ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının bilateral olduğu nöbetlerdir. Tonik, klonik, atonik, tonik-klonik, absans (tipik, atipik, özellikli) ve miyoklonik olmak üzere tiplendirilirler. Nöbetler çoğu zaman spontan bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır (24,31).

### **2.1.6. Tedavi**

Antiepileptikler, epilepsi tanısından emin olunan hastalarda en düşük ve en uygun dozda başlanılarak kademeli olarak artırılır. Antiepileptik tedavisi ile amaçlanmış nöronal eksitabilitenin kontrolünü sağlamak, merkezi sinir sistemine zarar vermeden MSS'yi seçici olarak deprese ederek, nöbet eşliğini yükseltmek ve nöbetleri baskılamaktır. Hastaların uzun süreli antiepileptik ilaç kullanabilme durumu olduğu için ilaç toksisitesi açısından hastalar yakın takipte tutulmalıdır (serum ilaç düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları).

Antiepileptik kullanımının amacı yan etkiler olmadan tüm nöbetleri durdurmak olsa da ilk tedavi ile ancak %60 hastada nöbetler kontrol altına alınabilir. Hastaların %40'ında tedavi değişikliğine gerek duyulur. Çoklu ilaç tedavisi alan %20 kadar hasta ise nöbet geçirmeye devam eder. Antiepileptik tedavinin yanında nöbet kontrolü için önemli olan diğer etkenlerin de değerlendirilmesi ve uzak durulması gerekmektedir. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilaçlardır, bu ilaçların biyotransformasyonu genellikle karaciğerde endoplazmik retikulumdaki enzimlerle olur. Bu nedenle tedavi süresince ilacın toksik etkisinin oluşmamasına dikkat edilir (32).

Epilepsi tedavisinde antiepileptik medikal tedaviler ilk sırayı almasına rağmen, özellikle dirençli, kontrol altına alınamayan epilepsilerde antiepileptik ilaçlara ek olarak ketojenik diet, epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, hücre transplantasyonları ve genetik çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (33).

## 2.2. KARBAMAZEPİN

Karbamazepin bir iminobenzil türevi olup, ilaç 5H-dibenz[b,f]azepin ve fosgenin amonyak ile reaksiyona girmesi sonucu sentezlenir. Yapı olarak trisiklik antidepresanlara benzer bu nedenle antidepresan ve antimanik özelliği de vardır. Bu nedenle genel olarak nöbet kontrolü ve nöropatik ağrıda kullanılmasının yanında bipolar bozukluklarda ve şizofrenide antipsikotiklerle kombine olarak da kullanılmaktadır (34). Parsiyel başlangıçlı, sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetlerde ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde kullanılmaktadır. Miyoklonik ve absans nöbetlere etkisizdir hatta nöbeti arttırıcı etkisi vardır (34).

Karbamazepinin voltaj bağımlı Na ve L-tipi Ca kanallarının bloke edilmesi, adenozin ve glutamat inhibisyon yolu ile antikonvülzif etki gösterdiği düşünülmektedir (35-38).

Emilimi gastrointestinal sistemden olmaktadır. Oral biyoyararlanımı %75-85 civarındadır. Plazma tepe konsantrasyon değerine 4-8 saat arasında ulaşır. Karaciğerde sitokrom p-450 sistemi ile metabolize edildikten sonra ortaya çıkan 10,11-epoksit türevi ilacın antikonvülzif etkinliğini gösterir (35).

Tek doz alımından sonra 24-36 saat içinde elimine olur, hepatik mikrozomal enzimler ile otoindüksiyon yaptığı için haftalar sonra yarılanma ömrü 12 saate kadar düşer.

Yan etkilerin minimize edilmesi için düşük doz başlanması ve yavaş doz arttırımı esastır. Çocuklarda 5-10 mg/kg/gün ile tedaviye başlanarak haftalık intervallerle doz artırımına gidilmelidir. Terapötik aralığı 3-12 mg/L arasındadır (34,35).

Diğer enzim indükleyici ilaçlardan fenobarbital, karbamazepinin metabolizmasını arttırarak kan seviyesini düşürür. Ancak fenitoin ile karbamazepin



arasındaki ilişkili çok daha karmaşıktır. İkisinin kombine kullanımında ortaya çıkacak net sonuç, pek çok genetik ve çevresel faktörlerce belirlenir. Bu kombinasyonun takibi gerekmektedir. Pirimidon fenobarbitale metabolize olan bir antiepileptiktir, ancak karbamazepin ile kullanıldığında, karbamazepinin epoksit türevini arttırarak toksik etkilerin görülmesine neden olabilir (34).

Valproik asit karbamazepinin plazma seviyesini değiştirmez, ancak karbamazepinin serbest formunu arttırmak ve epoksit metabolitinin atılımını azaltmak sureti ile toksik etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır. Kombine kullanımlarında ise valproik asitin metabolizması artar ve kan seviyesinde düşüşler görülür (39).

Karbamazepinin enzim indüksiyonu yapıcı etkisi yeni antiepileptiklerden lamotrijin, etosüksimit, topiramet ve tiagabinin plazma seviyesinde düşmeye neden olur (39-41).

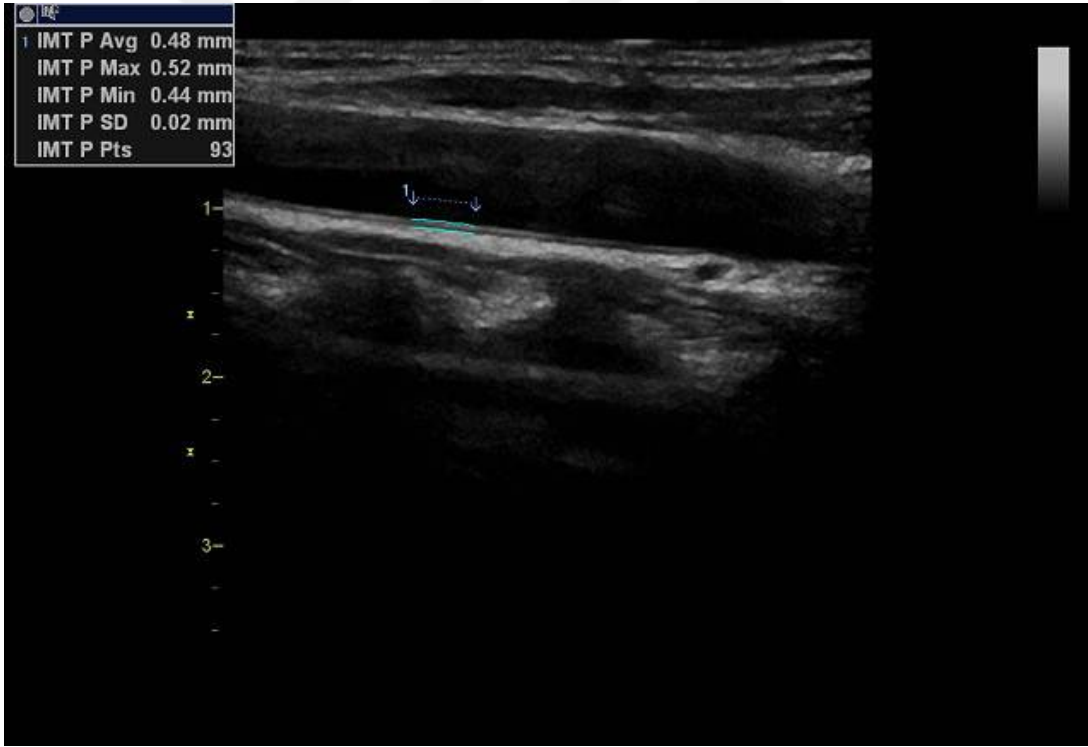
Karbamazepin; yüksek dozda vertigo, ataksi, diplopi yapabilir. Kan tablosunda aplastik anemi, agranülositoz, pansitopeniye neden olabilir. Hastalarda eritamatöz döküntüler, eriteme multiforme, Stevens-Johnson sendromu gibi dermatolojik reaksiyonlar görülebilmektedir. Nörolojik yan etki olarak baş ağrısı, parestezi, konfüzyon, periferik nöropati, tremor, psikoz, epileptik olmayan miyoklonus ve distoni yapabilmektedir. Vitamin D metabolizmasında bozulmaya neden olarak osteomalaziye yol açabilir. Retrospektif olarak yapılan bazı çalışmalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyinde yükselmeler gözlenmiş, antioksidan kapasiteyi düşürerek K-İMK'da artışa neden olarak ateroskleroz için risk teşkil ettiği belirlenmiştir. Gastrointestinal sistemle ilgili olarak bulantı, kusma, konstipasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, kolestatik ve fulminan hepatit tablolarına yol açabilir. Bazı hastalarda aritmiler ve atrioventriküler bloklar bildirilmiştir (42).

### **2.2.1. Karbamazepin ve Ateroskleroz**

Epileptik hastalarda nadir görülen yan etkilerden biri de beklenmeyen ani ölümlerdir. Bu vakalarda ani ölüm olayları araştırıldığında çalışmaların bir çoğunda koroner arterler ile ilgili nedenler saptanmıştır. Etyolojide kan lipid düzeyleri, oksidan, antioksidan kapasite ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Aterosklerozun erken bir belirteci olarak düşünülen K-İMK, invaziv olmayan bir tetkik olması dolayısıyla bu

çalışmalarda yerini almıştır.

Yapılan çalışmalarda antiepileptiklerin lipid profilinde değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Net veriler olmamasına karşı özellikle uzun dönem antiepileptik kullanımının total kolesterol ve LDL seviyesinde artışa neden olması artmış ateroskleroz riski ile ilişkili bulunmaktadır. Aynı şekilde bu hastalarda uzun dönem antiepileptik ilaç kullanımı sonrası bakılan K-İMK'da anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda antiepileptiklerin uzun dönemde antioksidan kapasiteyi dūřurdūęu, dūřuk antioksidan kapasitenin ateroskleroz gelişimine neden olduğu da çıkarılan sonuçlar arasındadır. Yapılan araştırmaların doğrultusunda çalışmamız da; yeni epilepsi tanısı konulan ve karbamazepin monoterapisi başlanan 21 hastada prospektif olarak 6 aylık sūrete lipid paneli, antioksidan kapasite ve karotid arter intima kalınlığı takibi yapılarak ateroskleroz riskini değerlendirdik. Aşağıda hastalarımızdan birine ait K-İMK lmūne ait grūntū verilmiştir (şekil 1).



**řekil 1.** K-İMK lmū

## 2.3. LİPİD METABOLİZMASI

### 2.3.1. Plazma Lipoproteinleri

Karaciğer ile yağ dokusu tarafından sentezlenerek, depolanmak ve gerektiğinde kullanılmak üzere çeşitli doku ve organlar arasında taşınırlar. Lipidler suda çözünmedikleri için plazmada apolipoprotein (apoprotein, apo) olarak adlandırılan özel taşıyıcı proteinler ile taşınmaktadırlar. Lipidler ve bu özel proteinler lipoprotein olarak adlandırılmaktadır (43). Bu proteinler suda çözünmezler ve yüksek moleküler ağırlıklı partiküllerdir (44). Plazma lipidleri; kolesterol, trigliserit, kolesterol esterleri, fosfolipid ve uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Lipoproteinler elektroforetik özelliklerine göre ayrılarak immünelektroforez ile tanımlanmaları kolaylaşır. Elektroforezde alfa, beta ve pre-beta lipoproteinler olarak ayrılırlar. Tanıda önemli olan dört ana lipoprotein tanımlanmıştır (43).

- 1- Şilomikron
- 2- Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL veya pre-beta lipoprotein)
- 3- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL veya beta lipoprotein)
- 4- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL veya alfa lipoprotein)

Bu lipoproteinlerin tümü büyüklük, lipid bileşimi ve apolipoprotein içeriği açısından farklıdır. Trigliserid, şilomikron ve VLDL'de hakim lipid fraksiyonudur. Kolesterol ve fosfolipidler ise sırasıyla LDL ve HDL'de hakim olan lipid fraksiyonlarıdır (43). Her bir lipoproteininde bir ya da daha fazla apolipoprotein bulunur. HDL'nin temel apolipoproteinini A (apoA) ile gösterilir, LDL'nin ana apolipoproteinini aynı zamanda VLDL ve şilomikronlarda da bulunan apolipoprotein B (apoB)'dir.

### 2.3.2. Apolipoproteinlerin İşlevleri

Plazma lipoproteinlerinin sentez, taşınma ve metabolizmasında rol oynayan 11 majör apolipoprotein mevcuttur. Bunlar A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D, E'dir. Lipidlerin sulu ortamda taşınabilmesi için hidrofobik aminoasitler ile hidrofilik aminoasitler zıt taraflara gelerek amfipatik yapıyı oluştururlar (43). ApoB-48

bağırsakta, apoA-II ve B-100 ise karaciğerde sentezlenmektedir. ApoA-I, C-I, C-II, C-III ve E'nin biyosentezi hem karaciğer, hem de bağırsak mukozası ve kas dokuda yapılmaktadır (43).

### **2.3.3. Şilomikron Metabolizması**

Şilomikronlar diyetle alınan yağların emilimi sonucu ince bağırsakta sentezlenmektedir. ApoB-48 şilomikronun esas apoproteinidir. Şilomikronlar pinositoz birleşme yolu ile barsak hücresinden alınmaktadır. Bağırsak hücreleri arasındaki boşluklara geçerek, bağırsağı drene eden lenfatik sisteme buradan da duktus torasikus yolu ile dolaşıma karışırlar. Dolaşımda hızlı şekilde metabolize olarak iskelet kası ve yağ dokusunda enerji üretimi için kullanılır veya depolanır.

### **2.3.4. VLDL Metabolizması**

En önemli sentez yeri karaciğerdir. VLDL'nin en önemli fonksiyonu endojen trigliserid üretimi, trigliserid ve kolesterolün taşınmasıdır.

VLDL öncelikle karaciğer parankim hücreleri tarafından disse aralığına, buradan da karaciğer sinüzoidlerine salgılanmaktadır. Salgılanmasında beslenme durumu, insülin, glukagon, epinefrin konsantrasyonları ve plazma serbest yağ asitleri gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

### **2.3.5. LDL Metabolizması**

İnsan plazmasında kolesterolün en önemli taşıyıcısı düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'dir. Bu kolesterol hücre membran yapısında ve steroid hormon sentezinde kullanılır. Aynı zamanda VLDL metabolizmasının son ürünüdür. O yüzden LDL'nin çoğunluğunun VLDL'den oluştuğu düşünülmektedir (43). LDL, apoB-100 proteinini taşımaktadır.

LDL'nin katabolizması, insanlarda reseptörler aracılığıyla yapılır. İnsan plazmasındaki LDL'nin çoğu bu yolla temizlenmektedir. LDL önce reseptöre bağlanır, hücre içine alınır, kolesterol esterleri hidrolize olur ve protein içeriği lizozomlarda yıkılır. Koroner ateroskleroz sıklığıyla plazma LDL konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır (43). Aterosklerotik plak gelişmesi; okside ve modifiye olmuş LDL'nin makrofaj ve düz kaslarda kolesterol ve kolesterol ester şeklinde birikimiyle oluşmaktadır (45).

### 2.3.6. HDL Metabolizması

Karaciğer ve bağırsaklarda sentezlenir (43). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) protein-lipid kompleksidir. Karaciğer tarafından oluşturulan HDL; kolesterol içeren fosfolipid tabakası ve apoproteinden oluşmaktadır. Serum HDL yüksekliği; serum kolesterolünü düşürdüğünün bir göstergesi olduğu için ateroskleroz oluşumu ile ters orantılıdır.

Framingham ve ark. (45) yaptığı çalışmada HDL ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmış ve HDL'nin koroner arter hastalıkları açısından koruyucu olduğu sonucuna varmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; HDL seviyeleri LDL ile korele değildir. Bu nedenle ateroskleroz için koruyuculukta tek başına HDL seviyesi değil LDL/HDL oranı daha iyi bir göstergedir. Bu oran risk grubuna göre değerlendirildiğinde LDL/HDL > 5 ise yüksek risk, LDL/HDL 3-5 ise belirgin risk, LDL/HDL 2-3 ise riskli olabilir LDL/HDL < 2 ise düşük risk olarak ayrılmıştır (46).

### 2.4. PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ

Paraoksonaz (PON1), glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan, arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir (47). PON1 ve Arilesteraz (ARE), aynı gen tarafından kodlanırlar. PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları detoksifiye edebilme yetenekleridir (48). PON1 aynı zamanda LDL'yi de hidrolize ederek oksidasyonundan korur ve lipid hidroperoksit

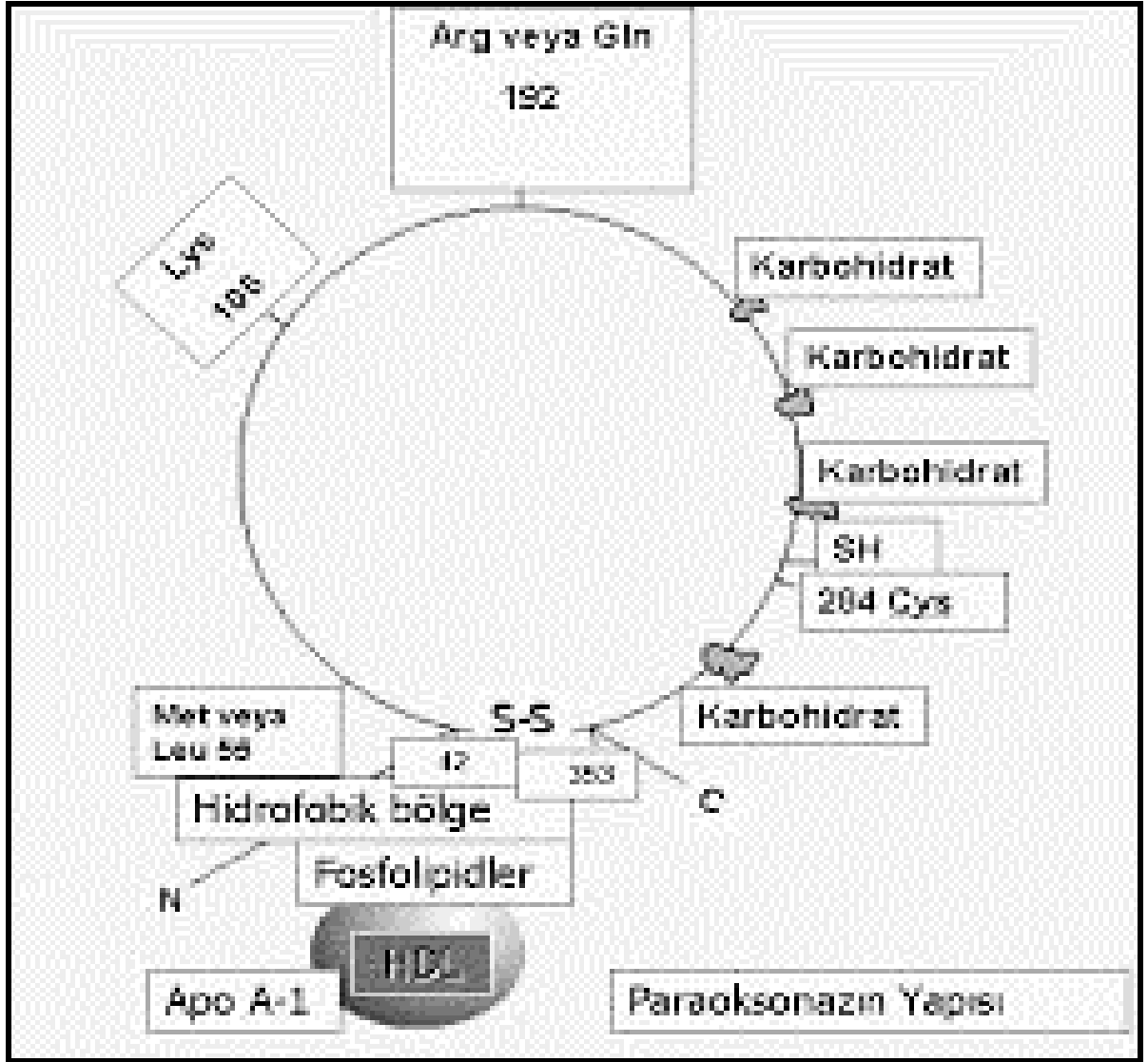
birikimini önleyerek antioksidan etki de göstermektedir (49).

PON1 aktivitesinin genetik polimorfizme göre şekillendiği düşünülmektedir. Toplam 2 aminoasit polimorfizmi bulunmaktadır. Arjinin aminoasidi yüksek-aktiviteli paraoksonazı (B) belirtirken, bu pozisyonda glutamin bulunması ise düşük-aktiviteli paraoksonazı belirlemektedir. PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala araştırılıyor olmasına rağmen homozigot düşük aktivite genotipli bireylerin ateroskleroz riskinin oldukça yüksek olduğu düşünülmektedir. PON1 arilesteraz aktivitesine de sahiptir fakat bu durum aktivite polimorfizmi göstermemektedir. ARE, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (48).

#### **2.4.1 PON 1 Moleküler Yapısı**

PON1 moleküler görünümünde, 6 yapraklı beta tabakası içerir, her bir yaprak 4 beta tabakasından oluşur. Enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Karaciğerden sentezlenir.

Yapılan çalışmalarda HDL ile PON arasındaki ilişki araştırılmış (50,51) ve Mackness ve ark. (52) yaptıkları çalışmada paraoksonazın HDL yapısında bulunan bir protein ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. PON 1 ve HDL bağlantısının Apo A1 ve Apo J aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (53) (Şekil 2).



Şekil 2. PON 1 Moleküler Yapısı

#### 2.4.2 PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu ve Oksidatif Stres

Serum paraoksonaz enziminin, organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki ester bağının yıkımından sorumlu bir hidrolazdır.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve paraoksonaz; LDL'nin oksidatif modifikasyonunu engellerler. HDL'nin PON1 ve LCAT (lesitin kolesterol açiltransferaz) gibi enzimler sayesinde bu fonksiyonu gördüğü, paraoksonazın ise LDL'yi serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruduğu bilinmektedir.

PON1 enzimi, birleşğinde bulunan HDL ile birlikte, LDL'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece damar duvarında meydana gelen inflamatuvar cevabı engelleyerek koruyucu etki gösterir. PON1'in antioksidan etkisi ile endotel hücrelerine monosit adezyonu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (54). Oksidatif stres altında lipoproteinler ile birlikte hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksidasyonunun oluşumunu engelleyerek, aterosklerotik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (55). Yapılan çalışmalarda paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında ters bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (56).

## 2.5. LİPİD HİDROPEROKSİT (LOOH)

Serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan, hücre ve hücre içi organellerin membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyona duyarlı olması nedeni ile gerçekleşen bu tepkime, lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum nonenzimatik lipid peroksidasyonu olarak da tanımlanır. Membran lipidlerini etkilediği için lipidden zengin hücre membranlarında (örn: sinir hücreleri) radikal hasar oluşturma riski de yüksektir.

Bu olay yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun ayrışması ile oluşur ve bu da yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan radikal dayanıksızdır. Lipid peroksid (LOO-) oluşması bu radikalın oksijenle reaksiyona girmesi ile olur. Bu lipid peroksid radikalleri ayrışan H atomu ile tepkimeye girerek lipid hidroperoksidlerine (LOOH) dönüşmektedir (57). Oluşan lipid peroksidler aynı zamanda membran fosfolipidlerini de tetikleyerek LOOH oluşumunu artırır. Konsantrasyonları arttıkça membranların yapı, fonksiyonları ve akışkanlıkları bozulur, kalsiyum gibi iyonların hücre içine geçişi kolaylaşır ve hücre fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lizozomal membranlar yırtılır, hidrolitik enzimler hücre içine boşalır ve hücre hasarına neden olur. Böylece doku hasarı ve bir çok hastalığa yol açarlar (58,59).



## 2.6. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz gelişmekte olan ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Dünya genelinde her yıl 19 milyondan fazla insanın akut koroner olay veya ani kardiyak ölüm geçirdiği düşünülmektedir. Eskiden dejenerasyonla ilgili olduğu düşünülen aterosklerozun artık genetik yapı da dahil olmak üzere multifaktöryel nedenlerin etkileriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (60).

Hastaların çoğunluğunda kardiyak olay öncesinde semptomların bulunmaması; kardiyak olayların altında yatan patolojik süreci erken teşhis etmenin önemini vurgulamaktadır. Ani kardiyak olayların altında yatan sebepler; koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalıkları ve aterosklerozun yaptığı miyokard hasarı olarak saptanmıştır (61).

Aterosklerozun başlangıcında klinik bulgu gözlenmez. Gelişiminin erken yaşlardan itibaren olduğu düşünüldüğü için değiştirilebilir risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi vs.) bu yaşlarda kontrol altına alınabilmesi ateroskleroz gelişimini yavaşlatacaktır (62). Son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarında meydana gelen ani ölümlerin koroner arter hastalıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle bakılan parametrelerde hiperlipidemi ve antioksidan kapasitenin azaldığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur (63).

### 2.6.1. Tanım

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde intimadan başlayan lipid birikimine karşı bioenflamatuvar-fibroproliferatif bir yanıtıdır (64,65). Lipidden zengin yumuşak ve kollajenden zengin sert dokusu nedeniyle olgunlaşmış plak olarak da ifade edilmektedir. Birçok yeri aynı anda tutabilir. Ateroskleroz daha çok aort, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda serebral arterleri içerir (65,66).

### 2.6.2. Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerozun patogenezinde ilk aşama endotelin bozulmasıdır. Endotel damarın en iç tabakasını (intima) döşeyen birbirine bağlı hücreler topluluğudur. İntima tabakasında endotel haricinde aterosklerozdan sorumlu olan diğer hücreler; düz kas hücreleri, mast hücreleri, makrofajlardır. Ekstrasellüler kısımda ise kollajen, fibronektin, plazma proteinleri bulunur (66). Serumda bulunan LDL'nin bozulmuş endotelin altına geçmesiyle birlikte, salınan bir takım sitokinler ve kemotaktanların etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. LDL'ler makrofajlar tarafından fagosite edilerek hücre içine alınır, bunlara köpük hücresi denilir. Bu makrofajlardan yapılmış yağ damlacıkları intima tabakasında sarı çizgiler şeklinde görülür ve aterosklerozun ilk aşamalarındandır. Bu lezyonlar ilerlemeye eğilimlidirler. Risk faktörlerinin devam etmesi halinde kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler (65).

### 2.6.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları

Aterosklerozun oluşum aşamasında 'zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel disfonksiyonu' en çok kabul gören hipotezdir (67). Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi aterosklerozun histopatolojik olarak progresyonunu sınıflandırmıştır. Tip 1 lezyonda başlangıcı hiperkolesterolemi, okside LDL ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi) etkisi ile oluşturduğu intimal hasar ve endotelin disfonksiyonu başlatır (68,69). Bu aşamada az sayıda lipid birikimi ve nadir köpük hücreleri vardır. Aterosklerozun en erken bulgusudur (70). Tip 2 lezyonda köpük hücreleri sayıca artmıştır. Bu lezyonda az miktarda lipid içeren düz kas hücreleri de bulunur. Yağlı çizgilenmeler bu aşamada gözlenir. Yapılan otopsi çalışmalarında 10-14 yaş arası çocuklarda, koroner arterlerde vakaların yarısında yağlı çizgilenme saptanmıştır (70). Tip 3 lezyonda ekstrasellüler alanda artan lipid depolanmasının ilerde aterom plağı oluşumu için yüksek risk oluşturduğu düşünülmektedir. Tip 4 lezyonda köpük hücreleri tarafından dejenere olan lipid çekirdeği etrafında intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile ekstrasellüler bağ dokusu (kapsül) sentezi başlar. Lipid çekirdeğinin etrafı bağ doku hücreleri ile kaplanır. Artan bağ dokusu nedeniyle damar çapı artmıştır. Tip 5

lezyonda artan bağ doku damar lümenini daraltmaya başlamıştır. Tip 6 lezyonda ise plak yırtılması sonucunda kanama ve tromboz gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Tip 7 lezyonda yoğun kalsifikasyon mevcuttur (71). Sonuç olarak ateroskleroz, multifaktöriyel ve çok aşamalı bir hastalıktır. Başladığı andan itibaren, hastalığın her aşamasında progresyon gösteren kronik enflamasyon rol almaktadır. Beraberindeki her risk faktörü de enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunmaktadır (72).

#### 2.6.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obesite, stres, homosistein, fibrinojen, lipoprotein (a), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi birçok risk faktörü mevcuttur. Ateroskleroz için ileri sürülen major risk faktörleri değiştirilebilenler ve değiştirilemeyenler olarak sunulmuştur (Tablo 4) (73).

**Tablo 4.** Ateroskleroz İçin Major Risk Faktörleri

Değiştirilebilir	Değiştirilemez
Hiperlipidemi	Yaş
Hipertansiyon	Erkek cinsiyet
Diabetes mellitus	Aile öyküsü
Sigara	

#### Ateroskleroz için minör risk faktörleri

- Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)
- Hiperhomosisteinemi
- Obesite/insülin direnci
- Lipoprotein (a)
- Hipertrigliseridemi
- Fiziksel aktivite azlığı

### 2.6.5. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri

Koroner kalp hastalığı ve aterosklerozun tanısında invazif bir tetkik olan konvansiyonel koroner anjiyografi (KKA) kullanılmakta olup, altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat getirdiği maliyet, mortalite ve morbiditeye neden olma riski gibi dezavantajlara sahiptir. Son zamanlarda elektrokardiyografi, ekokardiyografi, PET, SPECT, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır (74). Aterosklerozun uzun süre asemptomatik gidebilme durumundan dolayı son yıllarda yapılan çalışmalar aterosklerozun semptomatik hale gelmeden tanınabilmesine yönelik yapılmıştır.

Ultrasonografideki artmış çözünürlük sayesinde girişimsel işlem yapmadan vasküler yapıların değerlendirilmesi sağlanabilmektedir. İMK artışı aterosklerozun en önemli erken dönem belirteci olduğu için, damar duvar kalınlığı ve elastikiyetinin ultrasonografi ile ölçümü, aterosklerozun erken dönemde tespit edilmesi için çok güvenilir bir metot olduğunu göstermektedir (75). Ölçüm ana karotis arter bifurkasyonunun proksimalinden yapılmaktadır. Sıklıkla karotid arter kullanılmaktadır çünkü boyunda ve yüzeğe yakın yerleşimlidir ve ultrasonografi ile kolayca görüntülenebilmektedir (76,77).

Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemi ve diyabet tanılı hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hasta grubunda anlamlı ölçüde İMK'da artış saptanmıştır (78,79). Biz yaptığımız çalışmada; antiepileptik tedavi başladığımız hastalarda prospektif olarak belli aralıklarda K-İMK ölçümü yaptık. K-İMK'nın karbamazepin tedavisinin aterosklerotik süreçteki erken dönem rolünü araştırmak istedik.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde Ekim 2015 tarihli ve 269 no'lu etik kurul kararı ile epilepsi tanısı konulan, araştırma kanı alındığı sırada herhangi bir enfeksiyonu olmayan 21 hasta ile yapılmıştır. Epilepsi tanısı uzman bir çocuk nöroloğu tarafından konulmuştur. Epilepsi tanısı için klinik öykü ve muayene yapılarak elektroensefalogram (EEG) ve kraniyal MR çekilmiştir. Parsiyel başlangıçlı epilepsi tedavisinde kullanılan karbamazepin; uygun hastalara başlanarak, tedavinin başlangıcında, 3 ve 6. ayında paraoksonaz, arilesteraz, LOOH, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri çalışılmıştır. Karbamazepin başlanan hastaların hepsi 15 mg/kg dozunda düzenli olarak tedaviyi kullandılar. Tedavi başladıktan sonra hiçbirinde nöbet öyküsü tekrarlamadı ve kan karbamazepin düzeyi 4-12 mg/L aralığında tutuldu. Çalışma için hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastalardan 10 mL kan jelli serum tüplerine alınarak 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılıp -80 °C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde paraoksonaz, arilesteraz, lipid hidroperoksit, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL biyokimyasal yöntemlerle çalışılmıştır. Bu parametreler GAÜN Tıbbi Biyokimya AD araştırma laboratuvarlarında çalışılmıştır.

Hastaların karotis arter intima media kalınlığı, karotis arter posterior duvarından tedavinin başlangıcında, 3 ve 6. ayında Vivid 9 4D cihazı 11 Hz (hertz) lineer prop ile ölçülmüştür. Karotis arter intima media kalınlığı çocuk kardiyoloji bilim dalında değerlendirilmiştir.

Örneklerin toplanması için 18 aylık süre gerekmiştir. Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF.UT.16.15 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Araştırmaya alınmama kriterleri; gönüllü olmamak, romatolojik hastalıklar, kalp damar ile ilgili hastalığı olanlar, malignensi, otoimmün hastalıklar, ailevi hiperkolesterolemisi, vitamin ya da karnitin kullanımı, diyabet ve metabolik hastalığın olması, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, tiroid hastalıkları, ketojenik diyet kullanımı olarak belirlenmiştir.

### **3.1. İstatistiksel Yöntem**

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Farklı zamanlarda elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için tekrarlanan ölçümlü varyans analizi, normal dağılmayan değişkenler için ise Friedman testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonların saptanmasında Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya epilepsi tanısı konulan 21 adet çocuk hasta alındı. Hasta grubunun 13'ü (%61,9) erkek, 8'i (%38,1) kız idi (Tablo 5). Hasta grubunun yaş (ay) ortalaması  $111,48 \pm 44,81$  olarak saptandı (Tablo 6).

**Tablo 5.** Hasta Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Kişi sayısı	Yüzde (%)
Kız	8	38.1
Erkek	13	61,9
Total	21	100

**Tablo 6.** Hasta Grubunun Yaş (ay) Ortalaması

	Kişi sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart deviasyon
Yaş (ay)	21	53	237	111,48	44,81

Hasta grubunun başlangıç, 3 ve 6. aylarda bakılan total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, sağ-sol K-İMK, paraoksonaz, arilesteraz, LOOH ortalaması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan HDL değeri ile 6.ayında bakılan HDL değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,164$ ) (Tablo 7)

Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan LDL değeri ile 6. ayında bakılan LDL değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,104$ ) (Tablo 7). Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan trigliserid değeri ile 6. ayında bakılan trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,717$ ) (Tablo 7). Ancak LDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı artış olmasa da ilacın 6. ayında başlangıç değerlerine göre artış gösterdiği izlendi.





**Tablo 7.** Tüm Parametrelerin Ortalamalarının Aylara Göre Değerlendirilmesi

Değişkenler	0. ay (n=21)	3. ay (n=21)	6. ay (n=21)	p
HDL (mg/dL)	51,14±2,41	52,62±15,07	57,33±14,73	0,163
Total kolesterol (mg/dL)	160,95±30,60	172,62±33,58	184,04±30,50 <sup>a</sup>	<b>0,002</b>
Trigliserid (mg/dL)	138,14±94,17	120,47±57,04	152,28±77,87	0,717
LDL (mg/dL)	88,12±54,32	92,32±55,73	98,09±43,21	0,104
K-İMK sağ (cm)	0,47±0,05	0,47±0,06	0,47±0,06	0,962
K-İMK sol (cm)	0,47±0,04	0,47±0,04	0,49±0,04	0,142
Paroksonaz (u/L)	193,38±116,96	236,76±136,15	241,85±132,7 <sup>b</sup>	<b>0,004</b>
Ariesteraz (u/mL)	834,42±149,48	934,95±142,08 <sup>c</sup>	947,47±186,6 <sup>d</sup>	<b>0,001*</b>
LOOH (nmol/mL)	20,66±18,16	17,91±13,15	17,93±12,22	0,897

a: Başlangıç ve 6. ay değerler arasında  $p < 0.05$  düzeyde anlamlı farklılık

b: Başlangıç ve 6. ay değerler arasında  $p < 0.05$  düzeyde anlamlı farklılık

c: Başlangıç ve 3. ay değerler arasında  $p < 0.05$  düzeyde anlamlı farklılık

d: Başlangıç ve 6. ay değerler arasında  $p < 0.05$  düzeyde anlamlı farklılık

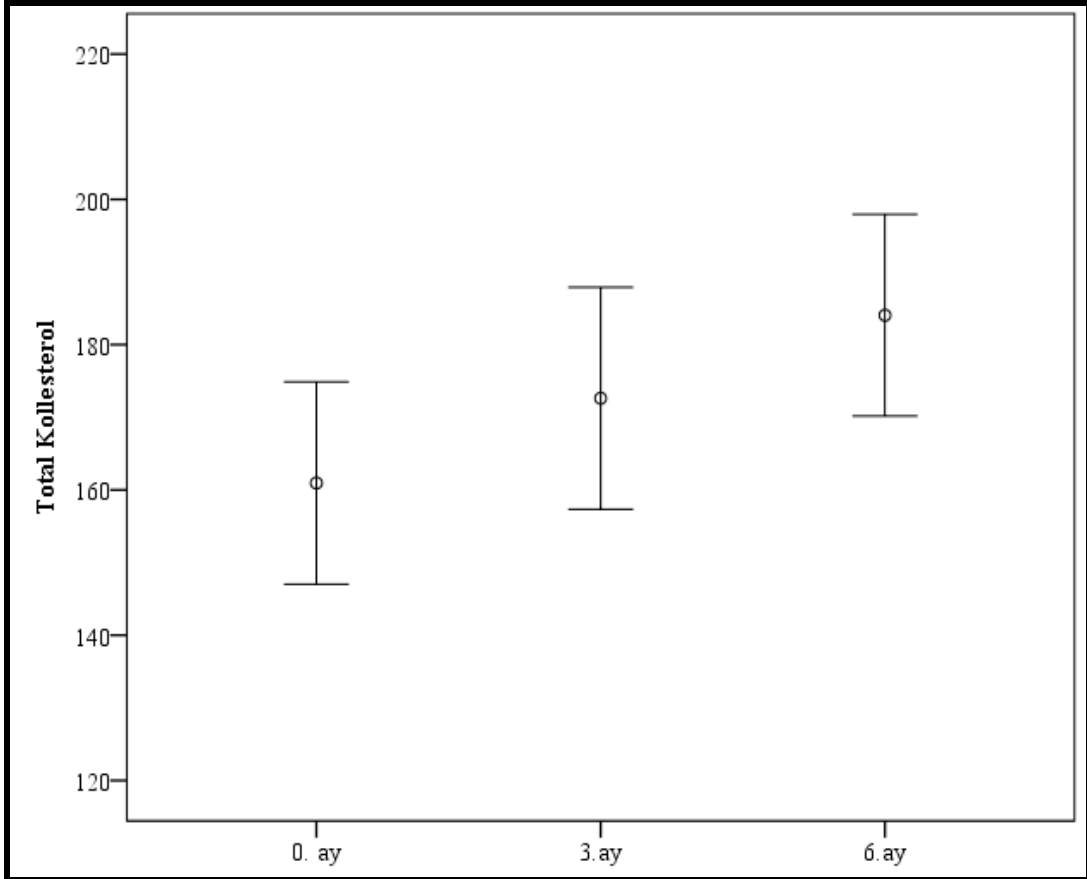
\*Ariesteraz parametresindeki p değeri başlangıç ve 6. ay arası anlamlılığı ifade etmektedir. Başlangıç ve 3. ay arası anlamlılık değeri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Hasta grubunda başlangıçta bakılan total kolesterol değerleri ile 6. ayda bakılan total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ) (Tablo 7).

**Tablo 8.** Hasta Grubunda Total Kolesterolün İstatistiksel Karşılaştırılması

Örnekler	p
Başlangıç total kolesterol-3. ay total kolesterol (mg/dL)	0,190
Başlangıç total kolesterol-6. ay total kolesterol (mg/dL)	0,002
Başlangıç total kolesterol-6. ay total (mg/dL)	0.076

Hasta grubunda başlangıç ile 3. ay arasında bakılan total kolesterol değeri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,190$ ). Hasta grubunun 3. ay ile 6. ay arasında bakılan total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,076$ ) (Tablo 8) (Şekil 3).



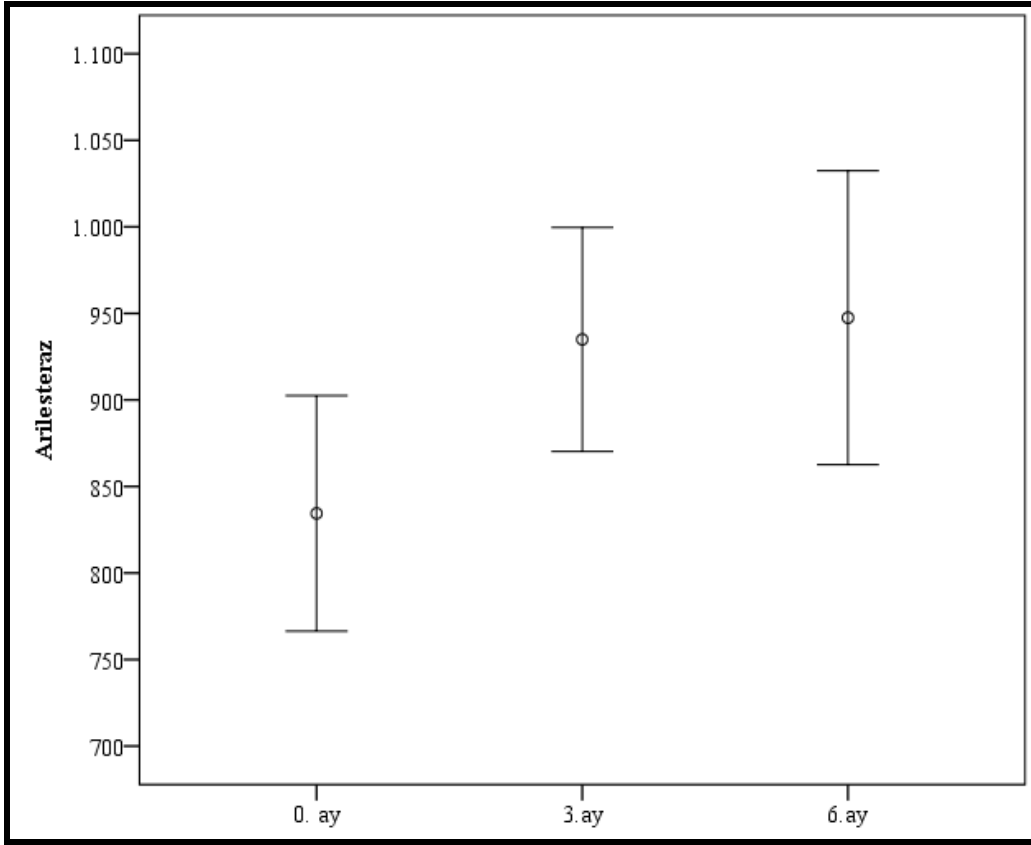
**Şekil 3.** Total Kolesterol Değerinin Aylara Göre Dağılımı

Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan arilesteraz değeri ile 6. ayında bakılan arilesteraz değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta Grubunda Arilesterazın İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	<b>p</b>
Arilesteraz başlangıç-arilesteraz 3. ay (u/mL)	0,001
Arilesteraz başlangıç -arilesteraz 6. ay (u/mL)	0,002
Arilesteraz 3. ay-arilesteraz 6. ay (ug/mL)	0,540

Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan arilesteraz değeri, 3. ay ile ve 6. ay değerleri ile karşılaştırıldığında her iki ile değer arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). Tedavinin 3 ve 6. ayı arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,540$ ) (Tablo 9) (Şekil 4). Tedavi başlangıcına göre 3. ve 6. ayda artış olduğu izlendi.



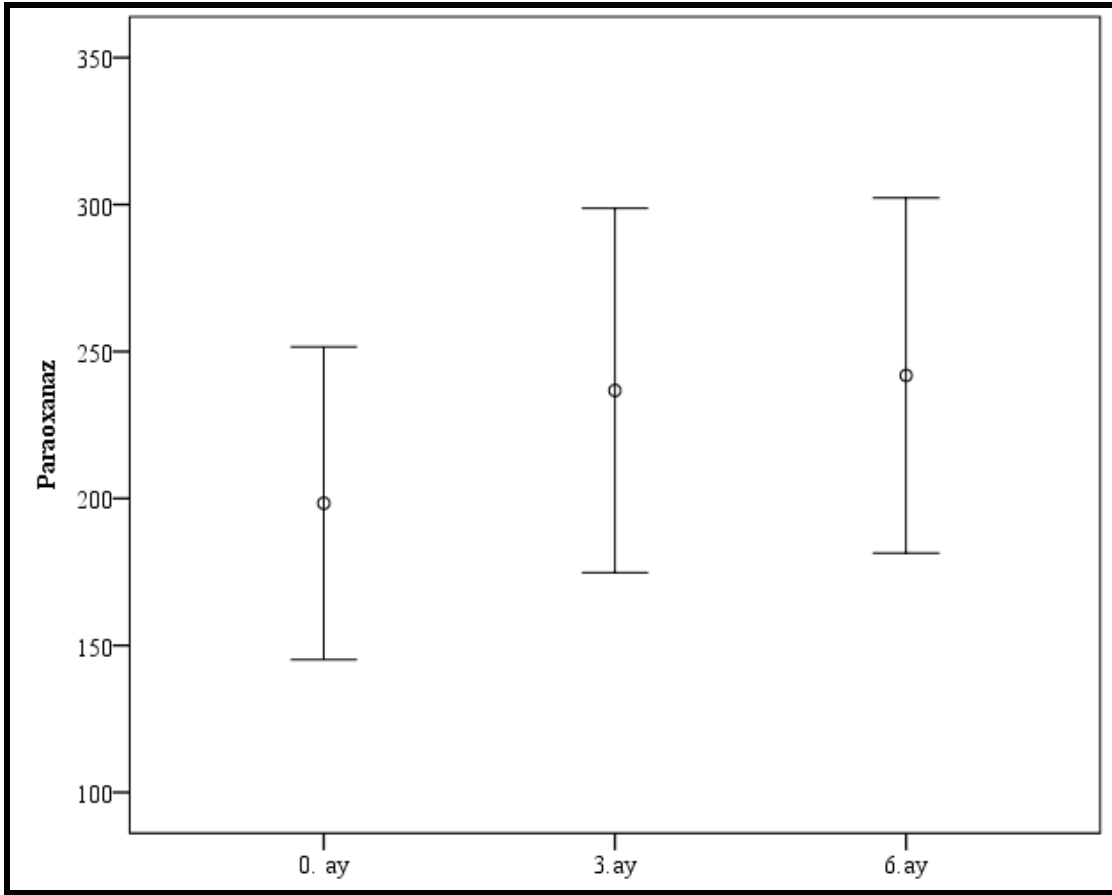
**Şekil 4.** Arilesteraz Değerlerinin Aylara Göre Dağılımı

Hasta grubunda başlangıç ayında bakılan paraoksonaz değeri ile 6. ayda bakılan paraoksonaz değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,004$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta Grubunda Paraoksonazın İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

	<b>p</b>
Paraoksonaz başlangıç-paraoksonaz 3. ay (u/L)	0,021
Paraoksonaz başlangıç-paraoksonaz 6. ay (u/L)	0,001
Paraoksonaz 3. ay-paraoksonaz 6. ay (u/L)	0,355

Hasta grubunun başlangıç ayında bakılan paraoksonaz değeri ile 6. ayında bakılan değeri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ). Paraoksonaz düzeylerinde tedavinin 6. ayında anlamlı artış olduğu görüldü. Tedavinin başlangıç ayında ve 3. ayında bakılan düzeyler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,021$ ). Benzer olarak 3. ayında ve 6. ayında bakılan değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,350$ ) (Tablo 10) (Şekil 5). Ancak paraoksonaz düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile 3. ve 6. aylarda değerlerde artış olduğu görüldü.



**Şekil 5.** Paraoksonaz Değerlerinin Aylara Göre Dağılımı

Hasta grubunda başlangıç ayında bakılan lipid hidroperoksit değeri ile 6. ayda bakılan lipid hidroperoksit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,897$ ) (Tablo 8).

Hastaların intima media kalınlıkları; sağ-sol ana karotid arter bifurkasyonunun 1 cm proksimalinin uzak duvar görüntülerinden, otomatik kontür belirleme ile ölçüldü.

**Tablo 11.** K-İMK Sağ-sol Ölçümlerinin Aylara Göre İstatistiksel Karşılaştırılması

	Başlangıç (p değeri)	3.ay (p değeri)	6.ay (p değeri)
K-İMK ölçümü (cm)	0,933	0,613	0,086

K-İMK sağ ölçümleri arasında başlangıç, 3 ve 6. aylarda anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,966$ ) (Tablo 7).

K-İMK sol ölçümleri arasında başlangıç, 3 ve 6. aylarda anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,142$ ) (Tablo 7).

K-İMK başlangıç, 3 ve 6. aylarda bakılan sağ-sol K-İMK ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,933$ ,  $p=0,613$ ,  $p=0,086$ ) (Tablo 11).

#### **Korelasyon ilişkileri:**

6. ay bakılan paraoksonaz ile 6. ay bakılan total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, K-İMK ve LOOH arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, arilesteraz ile pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,458$ ,  $p=0,032$ ).

6. ay bakılan arilesteraz ile 6. ay total kolesterol, LDL, trigliserid, K-İMK ve LOOH arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, HDL ile pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,460$ ,  $p=0,036$ ).

6. ay bakılan arilesteraz ile 6. ay bakılan paraoksonaz arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,458$ ,  $p=0,032$ ).

6. ay bakılan LOOH ile 6. ay bakılan HDL arasında negatif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=-0,55$ ,  $p=0,009$ ).

6. ay bakılan LOOH ile 6. ay bakılan trigliserid arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,586$ ,  $p=0,018$ ).

6. ay bakılan LOOH ile 6. ay bakılan K-İMK, arilesteraz, paraoksonaz, LDL arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

6. ay bakılan K-İMK ile 6. ay bakılan LDL ile pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,464$ ,  $p=0,004$ )

6. ay bakılan K-İMK 6. ay bakılan LOOH ile negatif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ( $r=-0,586$ ,  $p=0,005$ )

6. ay bakılan K-İMK ile 6. ay bakılan HDL, total kolesterol, trigliserid, paraoksonaz, arilesteraz arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağının sık görölen hastalıklarından biridir. Nöbetlerin durdurulamadığı ve kontrol altına alınamadığı durumlarda ders başarısında düşme (psödoretardasyon) mental retardasyon, fiziksel yaralanmalar, nadiren ölüm, hasta ve ailesinde duygusal bozukluklar (anksiyete, depresyon, kızgınlık, suçluluk, yetersizlik vs) gibi komplikasyonlar oluşturabileceğinden dolayı uygun zamanda uygun antiepileptiklerle tedavi edilmek zorundadır. Antiepileptik tedavinin kronik kullanımı epileptik çocuklarda birçok sistemi etkileyerek yan etkiler oluşturmaktadır (80).

Antiepileptiklerin kronik süreçte kullanımının neden olduğu yan etkilerden biri oksidatif streste meydana gelen artıştır. Oksidatif stres oksidan kapasitenin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı ya da her ikisinin beraber olduğu biyolojik bir durumdur. Aşırı miktarda serbest radikalın hücre zarı lipidleri proteinleri ve nükleik asitleri ile kimyasal reaksiyona girmesi sonucu nöronal hücre yapısı zarar görür. Birçok klinik olayda reaktif oksijen radikalleri önemli rol oynar, bunun yanında ateroskleroz gelişimi için de çok önemli rolü olduğu düşünülmektedir (81). Bu durum epileptik hastalarda beklenmeyen, ani bildirilen ölüm olguları üzerinde yapılan çalışmaların çoğunun, koroner arterler ile ilgili nedenleri ön planda gösterdiği çalışmaları desteklemektedir (12,13).

Antiepileptik tedavilerin kronik dönemde kullanımının ateroskleroza yatkınlık oluşturmasının tespit edilmesi, bu hastalarda lipid profili üzerine de çalışmalar yapılmasının yolunu açmıştır. Biz çalışmamızda karbamazepin monoterapisi alan epileptik çocukları prospektif olarak inceledik. Literatürde retrospektif yapılan çalışmalar mevcuttur ve karbamazepinin lipid profili etkisi üzerine net veriler yoktur. Hamed ve ark. (82) aterosklerozun prelinik bulguları için vasküler risk faktörlerini ve oksidatif stresi araştırdığı, yetişkin epileptik hasta grubundan oluşan çalışmada lipid



panelinde anlamlı farklılıklar saptamıştır. Bu sonuçları antiepileptik tedavi alan epilepsi grubunda ciddi vasküler risk faktörlerinin gelişmesi olarak yorumlamışlardır. Sözüer ve ark. (83) uzun süreli valproik asit ve karbamazepin kullanan epilepsi tanılı çocuk hastalarda serum lipid düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada valproat kullanan grupta anlamlı değişiklik saptamazken; karbamazepin kullanan grupta serum lipid düzeylerinde anlamlı artış saptamıştır. Kronik dönemde karbamazepin kullanımının valproat kullanımına göre lipid panelinde meydana getirdiği bozulma dolayısıyla aterosklerotik hastalıklar açısından daha riskli olduğu sonucuna varmışlardır. Tekgül ve ark. (84) yeni tanı almış epilepsi hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada valproat, fenobarbital ve karbamazepin monoterapisi alan hastaların, tedavi öncesi ve tedaviden 2 yıl sonra lipid profilinde oluşan değişiklikleri araştırmışlar ve hiçbir grupta anlamlı değişiklik tespit edememişlerdir. Sonuç olarak bu hasta gruplarında 2 yıl sonunda aterojenik bir değişiklik oluşmadığı saptanmıştır. Harit ve ark. (85) yaptığı kardiyovasküler risk faktörleri üzerine karbamazepin ve valproat monoterapisi alan epileptik çocukların incelendiği çalışmada; tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden 3 ay sonra bakılan lipid profilinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Bu bilgiler doğrultusunda antiepileptik ilaçların ve onların kardiyovasküler riskleri için geri dönüşümlü veya kalıcı etkileri açısından uzun dönem takip edilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir. Çalık ve ark. (81) çoklu antiepileptik alan hasta grupları ile yaptıkları çalışmada oksidan ve antioksidan kapasiteyi araştırmışlar ve lipid düzeyinde anlamlı farklılıklar göstererek bu hasta gruplarının ateroskleroza eğilimli oldukları sonucuna varmışlardır. Varoğlu ve ark. (80) epileptik hasta gruplarında karbamazepin, valproat ve levetiresetam tedavisinin; oksidan, antioksidan kapasite üzerine etkisinin ve bunların klinik öneminin incelendiği çalışmada, bakılan lipid parametrelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Oksidan kapasitede de artış saptanan çalışmada oksidatif hasarın antiepileptik türü ve antiepileptik kullanım süresi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Chuang ve ark. (86) uzun dönem antiepileptik monoterapisinin vasküler risk faktörleri ve ateroskleroz üzerine etkisinin incelendiği çalışmada; lipid panelindeki anlamlı yüksekliğin K-İMK ile pozitif korele olduğu sonucuna varılmıştır. El-Farahaty ve ark. (9) uzun dönem eski ve yeni nesil antiepileptik monoterapisinin ateroskleroza etkisini incelemek için yaptıkları kesitsel karşılaştırmalı çalışmada özellikle LDL düzeyinde yükseklik tespit ederek bu hastalarda dislipidemi geliştiğini göstermişlerdir.

Özellikle LDL'nin endotelial permeabilityyi artırarak ateroskleroz için önemli risk faktörü olması nedeniyle, seçilen antiepileptik türü ile de bağlantılı olarak bu hastaları kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takip etmek gerektiği sonucunu çıkarmışlardır. Mintzer ve ark. (87) uzun dönem antiepileptik kullanımının lipid profilinde oluşturduğu değişiklikleri araştırdığı çalışmada özellikle karbamazepin alan grupta lipid profilinin anlamlı olarak değiştiğini saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda K-İMK artışının karbamazepin monoterapisinde hiperlipidemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda prospektif olarak tedavinin başlangıcı ve 6 aylık süre sonunda bakılan lipid parametrelerinden total kolesterol değerinde anlamlı yükselme saptanırken; trigliserid ve LDL değerinde anlamlı olmayan yükseklik gözlemlendi. HDL de anlamlı değişiklik gözlenmedi. Sadece total kolesterolde anlamlı yükseklik tespit edilmesi, çalışma süresinin kısalığı ile ilişkilendirildi. LDL ve trigliserid değerinde anlamlı olmayan yükseklik ilerleyen dönemde bu parametrelerin yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozu "arterlerin media ve intima tabakalarında lipid, kompleks karbonhidratlar, kan ve kan ürünlerinin birikmesi, bağ doku reaksiyonunun gelişmesi ve bunların üzerine kalsiyum çökmesi" şeklinde tanımlamaktadır. Aterosklerozda en erken görülen lezyon yağlı şeritler olup, daha çok çocuklarda bulunmaktadır. Bu yapılar mikroskopik olarak makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmakta, yaş ilerledikçe fibromusküler lezyonlar eklenmektedir (82). Gerstner ve ark. (88) valproat ve karbamazepin monoterapisi alan çocuklarda yaptığı çalışmada her iki grupta da terminal vasküler yatakta meydana gelen mikrosirkülasyon değişikliklerinin endotelde dejenerasyon yaptığını saptamışlar, bu durumun da aterosklerotik hastalıklara meyil oluşturabileceğini belirtmişlerdir.

Teknolojinin gelişmesine paralel aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu B-mod USG ile K-İMK'da artma, damar duvarında sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, prelinik aterosklerozun en erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (17,18). Epileptik çocuk hasta grubunu kapsayan ve K-İMK ölçen az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Hamed ve ark. (82) epilepside aterosklerozun nedenlerini ve etkilerini araştırdığı çalışmasında antiepileptik tedavi alan hastalarda kontrol gruba göre K-İMK'da anlamlı artış

saptamıştır. Bu artışın aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bilinmektedir. El Farahaty ve ark. (9) uzun dönem eski ve yeni nesil antiepileptik kullanımının aterosklerotik etkilerini inceledikleri çalışmada; lipid profilinde anlamlı değişiklik buldukları hastalarda K-İMK'da da artış saptamışlardır. Bu çalışmada K-İMK artışının, karbamazepin monoterapisinde total kolesterol ve LDL artışı ile ilişkili olabileceği ve sonuç olarak uzun süre antiepileptik kullanımının bu hastalarda ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Talaat ve ark. (46) ateroskleroz riski açısından epilepsi ve antiepileptik kullanımının incelendiği çalışmada hastalarda K-İMK anlamlı ölçüde artmış saptanmıştır. Erkek hastalar bayanlar ile karşılaştırıldığında K-İMK erkek bireylerde daha anlamlı olarak kalın bulunmuştur. Bu çalışma ile ateroskleroz gelişimi için antiepileptik tedavi kullanım süresinin, cinsiyet ve oksidan kapasitenin önemli faktörler olduğu düşünülmüştür.

İannuzzi ve ark. (89) obez çocuklarda K-İMK ve karotis sertliğini araştırdıkları çalışmada hastalarda lipid panelinde bozukluk tespit edilmesinin yanı sıra, K-İMK ve arter duvarında sertleşme ölçümleri de kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu nedenle bu hasta grubunun uzun dönemde ateroskleroz gelişimi açısından yüksek riskli olabileceği düşünülmüştür. Uzun dönemde yapılan çok sayıda erişkinin vasküler risk faktörleri açısından tarandığı geniş çaplı çalışmalarda, erişkin yaşta ölçülen K-İMK artışı üzerine en önemli faktörlerin çocukluk çağından beri süregelen obesite ve LDL-kolesterol düzeyinin yüksekliği olduğu belirlenmiştir (89,90). Tokgöz ve ark. (91) valproik asit kullanan hastalarda vasküler risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada K-İMK'da artış saptayamamıştır. Sonuç olarak valproik asit tedavisinin erken dönemde K-İMK'da artışa neden olmadığı ve bu yüzden ateroskleroz için risk teşkil etmediği düşünülmüştür. Chuang ve ark. (86) yaptığı retrospektif, uzun dönem antiepileptik kullanımının vasküler risk faktörleri ve ateroskleroza etkisinin incelendiği çalışmada, monoterapi olarak karbamazepin kullanan grup da dahil olmak üzere tüm hasta gruplarında K-İMK artmış olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda ve uzun süre antiepileptik tedavi alanlarda sonucun daha anlamlı olması bu çalışmada; aterosklerotik süreçte antiepileptik türü, kullanım süresi, yaş ve cinsiyetin K-İMK üzerine önemli belirleyiciler olduğu yönünde sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda K-İMK artışı anlamlı saptanmadı. Bu durumun antiepileptik tedavi

kullanım süresinin 6 ay gibi kısa bir süre içinde olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Lipid panelinin sadece total kolesterol yönünde anlamlı saptanması ve antioksidan kapasitenin de bu çalışma periyodunda yüksek kalmış olması da nedenler arasında düşünülebilir.

Yetişkinlerde oksidatif stres ve lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunda artış raporlanmasına rağmen çocuk hastalarda serum paraoksonaz, arilesteraz ve lipid hidroperoksit aktivitesi ile ilgili veriler sınırlıdır (81). Schwaninger ve ark. (92) uzun süre antiepileptik tedavi alan hastalarda oksidatif stresi incelediği çalışmada; bu hastalarda oksidatif stresin artarak ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırabileceği ve bu etkinin karbamazepinde valproat ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu bildirilmiştir. Viktorinova ve ark. (23) yetişkin hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin incelendiği çalışmasında; lipid parametrelerinin anlamlı anormallikleri, oksidatif stres belirteçleri, PON1 ve HDL ilişkisini antioksidan kapasite ile ilişkili bulmuştur. Bu çalışmada lipid profili ve oksidatif stres belirteçlerinin asemptomatik popülasyonda aterosklerotik hastalıkların erken tanısında kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır. Çalık ve ark. (81) dirençli epilepsi tanılı çocuklarda paraoksonaz, arilesteraz ve oksidatif stresi değerlendirdiği çalışmasında antioksidan kapasitede düşüklük saptamıştır. Oksidatif stres markerlarının artarak antioksidan kapasitenin düşmesi dirençli epilepsi hastalığının kronik dönemde ateroskleroza daha eğilimli olduğu sonucunu göstermiştir. Yıldız ve ark. (17) yaptığı antiepileptik ilaç kullanan epileptik çocuklarda lipoprotein oksidasyonu, paraoksonaz aktivitesi ve arteryel elastikiyetin değerlendirildiği çalışmada; oksidatif stresin arttığı saptanmıştır. Monoterapi ve politerapi alan gruplar karşılaştırıldığında monoterapi alan grupta antioksidan kapasitenin azaldığı ve oksidan kapasitenin arttığı gözlenmiştir. Çalışmada, özellikle monoterapi alan hasta grubunun arter duvarında sertleşme ve ateroskleroza ilerleme ihtimali açısından yakın ve sıkı takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Işık ve ark. (93) antiepileptik monoterapisi alan yetişkin epilepsi hastalarında antioksidan kapasiteyi araştırdığı çalışmasında serum paraoksonaz düzeyini karbamazepin alan grupta valproat alan gruba göre daha düşük saptamıştır. Bu durum ateroskleroz gelişiminde, kullanılan antiepileptik seçiminin de önemli bir faktör olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Varoğlu ve ark. (80) antiepileptik tedavi alan epileptik çocuklarda oksidan ve antioksidan kapasitenin değerlendirildiği çalışmasında gruplarda serum paraoksonaz ve arilesteraz değerleri anlamlı düşük

saptanmıştır. Serum oksidan kapasite yüksek, antioksidan kapasite düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda oksidatif hasarın monoterapi ve politerapi alan hastalar arasında fark göstermediği, oksidatif hasarın sadece antiepileptik türü ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dönmezgil ve ark. (94) ilaç kullanmayan epilepsi tanılı hastalarda serum paraoksonaz düzeyini araştırdığı çalışmasında PON1 düzeyini düşük saptamış fakat anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak oksidatif parametrelerin yüksekliğinin hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerinde anlamlı artış saptanarak, LOOH düzeylerinde anlamlı olmayan azalma tespit edildi. Bu durumun tedavi süresinin kısıtlılığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

K-İMK artışının, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bilinmektedir (95). Bir çalışmada antiepileptik tedavi alan epileptik hastalarda tedavi almayanlara göre K-İMK’da anlamlı artış olduğu, tedavi alanlar arasında da karbamazepin alanlarda, valproat alanlara göre daha yüksek değerlerde K-İMK olduğu tespit edilmiştir. Valproat tedavisine bağlı oksidatif stres artmakta, ateroskleroz oluşumu kolaylaşabilmekte ancak bu etkinin diğer antiepileptiklerde, özellikle karbamazepinde daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum antiepileptik seçiminin aterosklerotik süreçte önemli bir faktör olduğunun göstergesidir (21). Schwaninger ve ark. (92) uzun süre antiepileptik tedavi alan hastalarda, lipoprotein a ve K-İMK’da kontrol gruba göre anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun ateroskleroz açısından risk teşkil ettiğini ifade etmişlerdir. Voudris ve ark. (96) antiepileptik tedavi alan hastalarda lipoprotein a seviyesini araştırdıkları çalışmalarında, 3 ay kadar kısa sürede bile serum lipoprotein a seviyesinde ısrarcı yükselme olduğunu, bunun da ateroskleroz için risk oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Bu bulgular, uzun süre antiepileptik kullananlarda aterosklerotik hastalıklara meyil oluştuğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda başlangıç ayında bakılan K-İMK ile 6. ayda bakılan K-İMK artışı arasında anlamlı fark bulunamadı. Bunun nedeni hastalarımızın pediyatrik yaş grubunda olmaları veya relatif olarak 6 aylık kısa bir süre sonunda K-İMK değerlendirilmesi olabilir. Hastalarımızdaki aterosklerotik dislipidemi açısından total kolesterolde artış olması da ilerleyen dönemlerde ateroskleroz için risk ifade etmekte ve

yakın takip gerektiğini düşündürmektedir. Hastalarımızda lipid parametrelerinde bozukluk olması yapılan retrospektif çalışmalar ile uyumlu bulundu. Antioksidan kapasitenin artması yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunamadı. Oksidatif stres oksidan kapasitenin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı ya da her ikisinin beraber olduğu biyolojik bir durumdur. Oksijen radikallerinin kronik olarak arttığı durumlarda hücrel antioksidan kapasiteyi aşarak ateroskleroz gelişimi için risk ifade etmeye başlar. Bizim çalışmamızda antioksidan kapasitede istatistiksel olarak anlamlı artış olması henüz oksidan kapasitenin antioksidan kapasiteyi aşmadığını göstermektedir. Bu durum da çalışma süresinin 6 aylık bir süreç olması ile ilişkilendirildi. Sonuçlar karbamazepin monoterapisinin erken dönemde antioksidan kapasiteyi artırdığı fakat kronik dönemde oksidatif stresin artışına bağlı olarak karotis kalınlığını artırabileceği ve aterosklerotik süreçte rol oynayabileceği yönündedir. Karbamazepin monoterapisi başlanan hastalarda karotis kalınlığı artışı, lipid paneli bozukluğu ve antioksidan kapasitenin değerlendirilebilmesi açısından uzun dönemli ve daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Karbamazepin monoterapisi alan hastalarımızda başlangıçta bakılan total kolesterol değeri ile 6. ayda bakılan total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ).

Hasta grubunda başlangıçta bakılan arilesteraz değeri ile 6. ayda bakılan arilesteraz değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).

Hasta grubunda başlangıçta bakılan paraoksonaz değeri ile 6. ayda bakılan paraoksonaz değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,004$ ).

Hasta grubunun başlangıçta bakılan HDL değeri ile 6. ayda bakılan HDL değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,164$ ).

Hasta grubunun başlangıçta bakılan LDL değeri ile 6. ayda bakılan LDL değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,104$ ).

Hasta grubunun başlangıçta bakılan trigliserid değeri ile 6. ayda bakılan trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,717$ ).

Posterior duvardan ölçülen sağ K-İMK değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,966$ ).

Posterior duvardan ölçülen sol K-İMK değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,142$ ).

Hastalarımızda serum lipid parametresinin bozulması antiepileptik tedavi kullanımı ile ilişkili bulundu ve yapılan retrospektif çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi. Antioksidan kapasitenin artması ve İMK'da anlamlı farklılık olmaması tedavi

süresinin kısalığı ile ilişkilendirildi. Bu nedenle karbamazepin monoterapisi alan hastalarda uzun dönemli ve daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.





## 7. KAYNAKLAR

1. Verrotti A, Basciani F, Domizio S, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.*1998;19:364-367.
2. Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Lukawski K, Janowska A, Czuczwar SJ. Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep.* 2009;61:411-423.
3. Adams RD, Victor M. Epilepsy and other seizure disorders in *Principles of Neurology*, 5th Ed, Mc Graw Hill NY. 1993;273-299.
4. Annegers JF. Epidemiology of childhood onset seizures. In *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, Eds: Dodson WE, Pellock JM. Demos, New York. 1993:57-61.
5. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4753-4758.
6. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış, *Katkı pediatri dergisi.* 1994;15:447-452.
7. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.* 2004;19:271-274.
8. Yeni N, Karağaç N. Epilepsiler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2005;42:159-175.
9. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy:a cross-sectional comparative study. *J Child Neurol.* 2015;30:451-457.
10. Ataklı D. Epilepsi: Genel Bakış ve Tanımlamalar. Çeviri editörleri: Dervent A, Eşkazan E. Aicardili Çocuklarda Epilepsi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul. 2007;1-6.

11. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal Disorders in child neurology (6th Ed). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2000; 919-1026.
12. Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology*. 1971;21:682- 690.
13. Terrence CF, Wisotzkey HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology*. 1975;25:594-598.
14. NIH Consensus conference. Triglyceride , HDL and coronary heart disease. NIH Consensus development panel on triglyceride, HDL and coronary heart disease. *JAMA*. 1993;269:505-510.
15. Heiss G, Johnson NJ, Reiland S, Davis CE, Tyroler HA. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. The Lipid research clinics program prevalence study. Summary. *Circulation*. 1980;62:116-136.
16. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:699-704.
17. Yildiz M, Simsek G, Uzun H, Uysal S, Sahin S, Balci H. Assessment flow-density lipoprotein oxidation, paraoxonase activity, and arterial distensibility in epileptic children who were treated with anti-epileptic drugs. *Cardiol Young*. 2010;20:547-554.
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-1115.
19. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-1755.
20. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation*. 2004;110:97-101.

21. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74:183-192.
22. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, Territo MC, Demer LL, Frank JS, et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;76:18C-23C.
23. Viktorinova A, Svitekova K, Stecova A, Krizko M. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance. *Clin Biochem.* 2016;27:30095-30099.
24. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:648-654.
25. Kotagal P, Luders HO. Recent advances in childhood epilepsy. *Brain Dev.* 1994;16:1-15.
26. Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: serum lipids, vitamins B6, B12, and folic acid, proteins, and fine structure of liver. *Epilepsia.* 1987;28:147-159.
27. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, *J Child Neurol.* 2005;20:51-56.
28. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1987;28:36-45.
29. Karaagaç N, Yeni SN, Senocak M, Bozluoğlu M, Savrun FK, Ozdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia.* 1999;40:637-642.
30. Uttam AK, Joshi R, Dwivedi R, Prasad K, Padma MV, Bhatia R, et al. Applicability of the new ILAE classification for epilepsies (2010) in persons with epilepsy at a tertiary care center in India. *Epilepsia.* 2013;54:751-756.
31. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36:265-279.

32. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, Nyström L, Forsgren L. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre- and perinatal risk factors. *Epilepsia*. 2001;42:1261-1265.
33. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia*. 1984;25:118-131.
34. Alrashood ST. Carbamazepine. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*.2016;41:133-321.
35. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:168-175.
36. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin*. 2001;19:313-345.
37. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1583-1590.
38. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:639-44.
39. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:145-151.
40. Dodson W. Carbamazepine and Oxcarbazepine. In pediatric epilepsy diagnosis and therapy. Eds: John M.Pellock, W.Edwin Dodsan, Blaise F.D.Bourgeois. Second edition. DEMOS Medical, New York. 2001;419-426.
41. Patsalos P, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*. 2003;2:347-356.
42. Gierbolini J, Giarratano M, Benbadis SR. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy - a comparative review. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:885-888.

43. Parhofer KG. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:261-268.

44. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1984;25:1017-1058.

45. Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1982;66:319-333.

46. Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, Ahmed SM, El-Jaafary SI, Abdelaziz GH. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *Int J Neurosci.* 2015;125:507-511.

47. The Lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I.Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251:351-364.

48. Gülcü F, Gürsu M. The standardization of paraoxonase and arylesterase activity measurements. *Turk J Biochem.* 2003;28:45-49.

49. Türkoğlu S, Bulmuş F, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi.* 2008;13:110-115.

50. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B.* 1985;82:675-677.

51. Mackness MI, Walker CH. Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochem J.* 1988;250:539-545.

52. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286:152-154.

53. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study. *Lancet.* 1994;344:1383-1389.

54. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2000;275:17527-17535.
55. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol*. 2004;11:412-419.
56. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91:2488-2496.
57. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:381-389.
58. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*. 1998;11:336-341.
59. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:715S-724S; discussion 724S-725S.
60. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-1276.
61. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71 st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation*. 1999;99:1132-1137.
62. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Nigris F, Casanada F, Condorelli M, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234-1241.
63. Söylemezoğlu O, Çakır S. Çocukluk çağı aterosklerozi. *Katkı* 1986;7:381-387.

64. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:242-245.
65. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:847-853.
66. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85:391-405.
67. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull w, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
68. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In : Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*, Vol 1. Philadelphia:Lippincott-Raven. 1996:387-396.
69. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 1999;10:241-256.
70. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986;314:488-500.
71. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:833-843.
72. Koplay M, Erol C. Koroner arter hastalığı, Türk radyoloji seminerleri. 2013;1:57-69.
73. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol*. 1995;76:24C-33C.

74. National cholesterol education program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II). *Circulation*. 1994;89:1333-1445.

75. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull*. 2001;59:29-44.

76. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:852-857.

77. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyk P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:767-774.

78. Jarvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104:2943-2947.

79. Atabek ME, Kurtoglu S, Demir F, Baykara M. Relation of serum leptin and insulin-like growth factor-1 levels to intima-media thickness and functions of common carotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. 2004;93:1052-1057.

80. Varoglu AO, Yildirim A, Aygul R, Gundogdu OL, Sahin YN. Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33:155-157.

81. Calik M, Oguz E, Sarikaya S, Kocaturk O, Koca B, Gungor HE, et al. An evaluation of serum paraoxonase together with arylesterase activities and oxidative stress in children with intractable epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1591-1596.

82. Hamed SA. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014;41:290-296.

83. Sözüer DT, Atakil D, Dogu O, Baybas S, Arpacı B. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr*. 1997;156:565-567.



84. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1151-1155.
85. Harit D, Aggarwal A, Kalra S, Chhillar N. Effect of carbamazepine and valproate monotherapy on cardiovascular risks in epileptic children. *Pediatr Neurol.* 2015;53:88-90.
86. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012;53:120-128.
87. Mintzer S, Miller R, Shah K, Chervoneva I, Nei M, Skidmore C, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Behav.* 2016;58:127-132.
88. Gerstner T, Woelfing C, Witsch M, Longin E, Bell N, König S. Capillary microscopy and hemorheology in children during antiepileptic monotherapy with carbamazepine and valproate. *Seizure.* 2006;15:606-609.
89. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care.* 2004;27:2506-2508
90. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290:2271-2276.
91. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:1049-1053.
92. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R, Kohl B, Werle E, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol.* 2000;247:687-690.

93. Işık M, Demir Y, Kırıcı M, Demir R, Şimşek F, Beydemir Ş. Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. Arch Physiol Biochem. 2015;121:97-102.

94. Dönmezdil N, Çevik MU, Özdemir HH, Taşın M. Investigation of PON1 activity and MDA levels in patients with epilepsy not receiving antiepileptic treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1013-1017.

95. Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults Ann Med. 1999;1:33-40.

96. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. Epilepsy Res. 2006;70:211-217.

## **8. EKLER**

**Etik Kurul Karar Onam Formu**

## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karbamazepine Kullanan Epilepsili Çocuk Hastalarda Vasküler Risk Faktörleri ve Ateroskleroz		
ARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	269		
KARAR BİLGİLERİ	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
Karar No:2015 /269	Tarih: 05.10.2015		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

TİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
AŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
rof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Miu</i>
rof. Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ercan Sivasi</i>
rof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet Keskin</i>
rof. Dr Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Feridun Işık</i>
rof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>İlker Seçkiner</i>
rof. Dr. Ramazan BAL	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ramazan Bal</i>
oç. Dr. Bányamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Bányamin Kisacık</i>
oç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Yasemin Zer</i>
oç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Seval Kul</i>
rd. Doç. Dr Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Betül Taş</i>
zm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Cahide Elif Orhan</i>
yüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Yüp Çelik</i>
em ELBEYLİ	MİMAR	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Em Elbeyli</i>

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ  
İmza:

*Miu*

*Elden teslim Aldım  
Abnet Fatih İlhan*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karbamazepine Kullanan Epilepsili Çocuk Hastalarda Vasküler Risk Faktörleri ve Ateroskleroz
ARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	269

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd Doç.Dr.A.Aysima ÖZÇELİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Nöroloji ABD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ABD			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
İRİ LE Z Dİ Ç ER	Belge Adı			Açıklama		

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.