



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA
ULTRASONOGRAFİK OLARAK KARACİĞER YAĞLANMASININ,
ABDOMİNAL AORTA VE ANA KAROTİS ARTERDE İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet KÖYLÜ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Fuat ÖZKAN**

**KAHRAMANMARAŞ
2012**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Radyoloji ihtisas eğitimim boyunca, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, eğitimimizi her şeyin üstünde tutan KSÜ Tıp Fakültesi Radyoloji AD Başkanımız Doç. Dr. Mürvet YÜKSEL' e ve Düzce Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Burhan YAZICI' ya teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Tezım konusunda bana ışık tutan ve hiçbir yardımı esırgemeyen, her türlü konuda destek olan, yoğunluğu içerisinde kıymetli zamanını bana ayıran değerli hocam ve tez danışmanım Y. Doç. Dr. Fuat ÖZKAN' a saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve eğitim süremın önemli bir kısmında bilgi, deneyim, sevgi ve hoşgörülerini paylaşan Y. Doç. Dr. M. Fatih İNCİ, Düzce Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ömer ÖNBAŞ, Doç. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ, Doç. Dr. Alp Alper ŞAFAK, Y. Doç. Dr. Halit Fahri BEŞİR ve Y. Doç. Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA' ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezımın gerçekleştirilmesi aşamasında bana yardımcı olan Başhekimimiz, Pediatri Anabilim Dalı Başkanı ve Pediatric Nörolog Prof. Dr. Cengiz DİLBER' e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Dekanlık sekreteryasına, teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesi eğitimim süresince bana maddi ve manevi desteklerini esırgemeyen büyüklerime, aileme ve üniversite hayatımın başlangıcından asistanlık eğitimim bitene dek daima yanımda olan ve her türlü fedakârlıkta bulunan sevgili eşim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Arş. Gör. Dr. Oya KIREKER KÖYLÜ' ye ve doğduğu günden itibaren hayatımıza renk katan dünyalar tatlısı güzel kızım İrem'e şükran borçluyum.

Dr. Ahmet KÖYLÜ

İÇİNDEKİLER

KAPAK	I
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL, TABLO ve RESİM DİZİNİ	VI
ÖZET (Türkçe).....	VII
ÖZET (İngilizce)	VIII
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. EPİLEPSİ.....	10
2.1.A. EPİLEPSİ TEDAVİSİ.....	11
2.1.B. TIBBİ TEDAVİ VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR.....	12
2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI (HEPATOSTEATOZ)	21
2.2.A. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	22
2.2.B. KARACİĞER YAĞLANMA PATOGENEZİ.....	22
2.2.C. KARACİĞER YAĞLANMASINDA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	23
2.2.D. KARACİĞER YAĞLANMASINDA RADYOLOJİK BULGULAR.....	24
2.3. ATEROSKLEROZ.....	25
2.3.A. ATEROSKLEROZ GELİŞME MEKANİZMALARI.....	28
2.3.A.1. ZEDELLENEMEYE YANIT HİPOTEZİ VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU.....	28
2.3.A.2. MONOKLONAL HİPOTEZ	29
2.3.B. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ.....	30
2.4. ABDOMİNAL AORTA VE KAROTİS İMK ÖLÇÜMÜ/DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
3. YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

AA İMK: Abdminal aorta intima-media kalınlığı

AEİ: Antiepileptik ilaçlar

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat transaminaz

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı

ATS: Ateroskleroz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBZ: Karbamazepin

CRP: C reaktif protein

CYP450 : Sitokrom P-450

DDA: Düşük doğum ağırlığı

EEG: Elektroensefalografi

FBM: Felbamat

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GPT: Gabapentin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

ICAM-1: İntıraselüler adezyon molekülü

IL-1. İnterlökin 1

İKA: İnternal Karotis Arteri

İMK: İntima-media kalınlığı

IR: İnsülin rezistansı

IUGR:İntrauterin gelişme geriliği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KİMK: Karotis arter intima-media kalınlığı

KKA: Arteria Karotis Kommunis

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LEV: Levatirasetam

LTG: Lamotirijin

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH: Non alkolik steatohepatit
NMDA: N Metil D Aspartat
OXC: Okskarbazepin
PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitör -1
PB: Fenobarbital
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PHT: Fenitoin
SSS: Santral sinir sistemi
TG: Trigliserid
TK: Total kolesterol
TNF-a: Tümör nekrozis faktör alfa
TPM: Topiramet
US: Ultrasonografi
VA: Vücut Ağırlığı
VCAM-1 : Vasküler hücresel adezyon molekülü
VGB: Vigabatrin
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL: Çok Düşük dansiteli lipoprotein
VPA: Valproik asit

ŞEKİL, RESİM VE TABLO DİZİNİ

Şekil 1: Antiepileptik bir ilacın yutulmasından klinik etkilerinin görünmesine kadar geçen ardışık basamakların şematik gösterilmesi.

Şekil 2: Karaciğer yağlanması ve NASH'in patogenezi

Resim 1: Karaciğer ve dalağın normal ultrasonografik görünümü

Resim 2: Grade I karaciğer yağlanmasının ultrasonografik görünümü

Resim 3: Grade II karaciğer yağlanmasının ultrasonografik görünümü

Resim 4: Sağ karotis arter arka duvardan intima media kalınlık ölçümü

Resim 5: Sol karotis arter arka duvarından otomatik ölçme tuşuyla ardışık 3 İMK ölçümü

Resim 6: Abdominal aorta arka duvardan İMK ölçümü

Tablo 1: Karaciğer yağlanmasında US bulguları

Tablo 2: Epilepsili çocuk hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması karşılaştırılması

Tablo 4: Karaciğer büyüklüğünün (hepatomegali) hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 5: Tekli valproik asit kullanan hasta grubuyla kontrol grubunun karaciğer yağlanması karşılaştırılması

Tablo 6: Tekli ve çoklu ilaç kullanımı ile kontrol grubunun İMK'ları açısından karşılaştırılması

Tablo 7: İlaç kullanım süresi ile karaciğer yağlanmasının karşılaştırılması

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastalarda erken ateroskleroz ölçütlerinden olan abdominal aort ile ana karotis arterde intima-media kalınlığının ve karaciğer yağlanması ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya 69 antiepileptik ilaç kullanan çocuk epilepsi hastası (7,35±4,34 yaş, 42 Erkek/27 Kız) ve bilinen kronik hastalığı olmayan ve antiepileptik kullanmayan 72 sağlıklı kontrol (7,82± 4,4 yaş, 38 Erkek/34 Kız) alındı. Karaciğer enzimleri ve serum lipitleri ölçüldü. Karaciğer yağlanması; abdominal aorta ve her iki ana karotis arterde intima media kalınlığı (KİMK) ultrasonografik olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Yaş, vücut kitle indeksi karaciğer enzimleri, serum lipid seviyeleri bakımından ,epilepsili hastalar ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda abdominal aorta intima media kalınlığı (Epilepsi hastalarında 0,61±0,10 mm, kontrol grubunda 0,55±0,10 mm, p<0,001)sağ KİMK (Epilepsi hastalarında 0,51±0,06 mm, kontrol grubunda 0,46±0,07 mm, p<0,001) ve sol KİMK (Epilepsi hastalarında 0,51±0,06 mm, kontrol grubunda 0,47±0,07mm, p<0,001) kontrol grubuna oranla yüksek saptandı. Antiepileptik ilaç kullanan hasta grubunda hepatosteatoz (33 hastada grade I, 3 hastada grade II) kontrol grubuna göre (17 hastada grade I, 1 hastada grade II) anlamlı oranda yüksekti.

SONUÇ: Antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastalarda subklinik ateroskleroz bulgularından abdominal aorta, karotis arter intima media kalınlıklarının ve hepatosteatozun kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunması antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastaların artmış koroner arter hastalığı açısından risk altında olduklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Karaciğer yağlanması, Ateroskleroz,Abdominal aorta ve Karotis İntima Media Kalınlığı,

ABSTRACT

PURPOSE:

The aim of our study is to evaluate the carotid intima-media thickness abdominal aort intima-media thickness, which of them had indicator of subclinical atherosclerosis and NAFLD in pediatric patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs

METHODS: The study included 69 children with epilepsy using antiepileptic drugs (7.35 ± 4.34 years, 42 Boy/27 Girl), and do not use antiepileptic drugs known chronic disease and 72 healthy controls (7.82 ± 4.4 years, 38 Boy /34 Girl) . Liver enzymes and serum lipids were measured. Fatty liver, abdominal aorta and carotid artery intima-media thicknesses was assessed by ultrasonography in both groups.

RESULTS: There were no differences between groups in terms of age, body mass index, liver enzymes, serum lipid levels . The values of abdominal aorta and CIMT in patients treated with antiepileptic drugs were higher than the control group. The rate of steatosis in patients antiepileptic drugs (33 patients had grade I, grade II in 3 patients) were significantly higher than the control group (17 patients had grade I, grade II in 1 patient)

CONCLUSION: Increase of carotid intima-media thickness, abdominal aort intima-media thickness which of them have indicator of subclinical atherosclerosis and presence of hepatosteatosi have support the hypothesis that antiepileptic drugs may contribute to the progression of atherosclerosis in patients with epilepsy.

Key Words: Epilepsy, fatty liver, atherosclerosis, abdominal aorta and carotid intima media thickness,

1. GİRİŞ

Epilepsi oldukça sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Sıklıkla genç yaşta başlamakta ve uzun süreli bazen de yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. AEİ'nin kullanımının yan etkileri farklılıklar göstermektedir. Erken yan etkilerinin yanı sıra, uzun süreli kullanımlarda davranışsal, endokrinolojik, hematolojik, hafıza ve konuşma ile ilgili yan etkiler görülebilmektedir (1).

Epileptik hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümler topluma göre sık olmakla birlikte bu durumun nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (2).

Karaciğer yağlanması; sebep, patogenez ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak görülebilir. Genellikle ileri yaşta ortaya çıkmakla birlikte pediatrik yaş grubu hastalarda çeşitli nedenlerle görülebilmektedir.

Ateroskleroz (ATS), gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir. Serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu kadar önemli olan aterosklerotik lezyonların erken saptanmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (3).

Serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ATS arasında bir ilişki vardır ve antiepileptik ilaçların da serum lipid seviyesini değişik yönlerden etkileyebileceği gösterilmiştir (4,5)

Fetüs ve infantlardan yapılan çalışmalarda en erken aterosklerotik değişikliklerin abdominal aortada intimal bölgelerde görüldüğü bildirilmektedir (6). Literatürde ateroskleroz oluşumunda bilinen risk faktörleri ile intrauterin abdominal aorta intima media kalınlığı (AA İMK) arasında yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Biz bu çalışmamızda abdominal aort ve karotis arter intima media kalınlığının antiepileptik ilaç kullanımından etkilenip etkilenmediğini ve bu ilaçların karaciğer yağlanması üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur (7,8,9). Tek bir nöbet epilepsi tanısı için yeterli değildir (9).

Epileptik sendromlar, nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, tetikleyici etmenler, nöbetlerin başlangıç yaşı, ve bazen prognoz gibi ayırt edici semptom ve bulgular ile karakterize klinik tablolarıdır. Hastalıktan farklı olarak ortak bir etyoloji ve prognozu yoktur (10).

Epilepsi, dünyada nörologlar tarafından baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen ve 16 yaşından küçük tüm çocukların % 0,5 ila 1'ni etkileyen kronik bir hastalıktır (9,11). Epilepsi prevalans değerleri, öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır (11). Ülkemizde 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışması ile epilepsi prevalansı % 0,7 olarak bulunmuştur (12).

İnsidans değerleri genellikle gelişmiş ülkelerde 20-70/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 arasında değişmektedir (13).

Yenidoğan döneminde beynin erken gelişme sürecinde; inhibitör ve eksitator sistemler arasındaki denge eksitator nörotransmitterler lehinedir. İnhibitör sistemlerin ortaya çıkışı daha geçtir. Eksitator nörotransmitter sistemlerin etkili oluşu, immatür beyinde epilepsinin gelişmesinde önemli rol oynar. N-metil-D aspartat reseptörleri (NDMA), immatür beyinde güçlü toksik ve epileptojenik etki göstermesine karşın; yetişkinde daha az epileptojenik etki gösterir (14).

Epileptik nöbet, fizyolojik olarak santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişikliğidir. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılmış nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur (15). Nöbetin klinik belirtileri ve tipi bu anormal deşarjın kaynağına ve ilgilendirdiğı beyin bölümlerine bağlıdır. Bazı nöbetler sadece elektrikseldir ve yalnızca EEG kayıtları ile gözlenebilir, fark edilen veya gözlenen klinik görüntüsü yoktur. Bazen de bu durumun tam aksine klinik olarak nöbetler gözlenirken, nöbete neden olan deşarjlar derin beyin yapılarından kaynaklandığı için yüzesel EEG kayıtlarında nöbet aktivitesi görülmeyebilir (9).

Epilepsilerin etyolojilerinde, genetik predispozisyon, yapısal nörolojik bozukluklar, hipoksi, enfeksiyon, metabolik, toksik ve diğer birçok faktör rol oynamaktadır (19). Son yıllardaki çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Çoğu epileptik

sendromlar karmaşık kalıtım gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır (16).

Epilepsiye neden olan en önemli yapısal bozukluklar konjenital anomaliler ve anoksi sonrası gelişen değişikliklerdir. Periventriküler heterotopiler, band heterotopileri ve anjiomlar gibi bazı migrasyon anomalilerin genetik lokusları belirlenmiştir (17,18). Kronik tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin; kalıtsal epileptik sendromlar, disgeneziler ve metabolik hastalıklar dışında pek çok edinsel nedeni vardır. Edinsel epileptik nöbetlerin en sık nedenleri, travma, tümör, menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar, A-V malformasyonlar, anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, serebral trombozlar, sinus trombozu gibi serebrovasküler hastalıklardır. Beyin tümörleri arasında en fazla nöbet; oligodendrogliom, astrositom, metastaz, meningiom ve glioblastom multiforme de görülmektedir (17,18).

Günümüze değin, epilepsilerin pek çok sınıflaması yapılmıştır. Nöbetlerin etyolojik ve klinik yönleri, kaynaklandığı anatomik oluşumlar, iktal ve interiktal EEG özellikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmalar zaman zaman gözden geçirilmiştir. Bu sınıflamaya göre epilepsiler etyolojik olarak;

1. İdiyopatik epilepsiler; herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsiler
2. Semptomatik epilepsiler; sebebi bulunan epilepsiler
3. Kriptojenik epilepsiler; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsiler olarak üç gruba ayrılır (8).

2.1.A. Epilepsi Tedavisinin Genel Prensipleri:

Epilepsi tedavisi ancak, her hasta özelinde uygulanacak genel bir yaklaşım stratejisi olarak düşünülebilir. Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisi, yalnızca nöbetlerin ve diğer paroksizmal nörofizyolojik fonksiyon bozukluklarının önlenmesinden daha geniş kapsama sahiptir (19). Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve toplumsal yaşamlarında ağır kesintilere yol açarlar ve kontrole alınmamış epilepsisi olan çocukların ve gençlerin hem fizik güvenlikleri hem de tümüyle yaşam kaliteleri kesinlikle tehlikeyle karşı karşıyadır. Epilepsili hasta gruplarında ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel nüfusta görülenden daha yüksektir (19).

Nöbetleri olan çocuklarda eğer nöbetin tekrarlama ihtimali yüksekse tedavi kesinlikle gereklidir. Subklinik epileptik aktivitesi olan hastalarda ise antiepileptik tedavi endikasyonlarının belirlenmesi daha güçtür.

Epilepsi tedavisinin temel amacı, nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınmasıdır. Epilepsi tanısı kesin konulmadan antiepileptik tedaviye başlanmamalıdır.

Primer epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından, tedavi, nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yöneliktir (20). Ayrıca epileptik nöbetlerde büyük önemi olan ailesel yatkınlığı düzeltmek de mümkün değildir (21,22). Epilepsi tedavisinin üç esası vardır:

- I-Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği derecede sıklığını azaltmak,
- II-Uzun süreli tedavi ile ilgili ortaya çıkabilen yan etkilerden kaçınmak,
- III-Çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmak (20).

AEİ (antiepileptik ilaç)'ler epilepside en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Bütün AEİ'lerin potansiyel bazı yan etkileri bulunduğu ve tedavideki en önemli hedeflerden birinin ilaca bağlı istenmeyen etkiler oluşturmaksızın nöbetleri kontrol altına almak olduğuna göre, bu ilaçların kullanılma endikasyonları dikkatle hesap edilmelidir (19). Adrenokortikotropik hormon ve steroidler özel endikasyonlarda antiepileptik araçlar olarak kullanılabilmekte ve mutad AEİ'lerden daha etkili olabilmektedir (19). Daha yeni ilaçlar, konvansiyonel AEİ'lerle karşılaştırıldıklarında, kesinlikle daha tolere edilebilir bulunurlar ancak potansiyel yan etkileri de ihmal edilemez düzeydedir (19). Nöbet başlama yaşı, nöbet sıklığı, EEG verileri ve görüntüleme incelemelerinin bulguları dahil, hastanın özellikleri, hekimin sendrom tanısına ulaşmasını sağlayan ve her hasta özelinde daha uygun AEİ'yi seçmesine olanak veren tanı göstergelerini oluşturur. Bununla birlikte, AEİ'lerin özgüllüğü nispeten sınırlıdır ve ilaçla tedaviye sıklıkla, esas nöbet tipi için uygun olan geniş aktivite spektrumuna sahip etkili bir ilaçla başlanır. Gerçekten de, birçok antiepileptik maddenin belli bir epilepsi biçimi için benzer ya da aynı özelliği bulunmaktadır. Bu nedenle, ilacın sonuçta oluşturacağı yan etkileri ve pratik uygulamadaki güçlükleri tedavide kullanılacak bu maddenin seçiminde esas rolü oynar (19).

2.1.B. Tıbbi Tedavi:

Nöbetleri olan epilepsili kişilerde doğal gidiş, hastadan hastaya ve aynı hastada farklı zamanlarda önemli ölçülerde değişmektedir. Hastaların çoğunda artmış epileptik duyarlılık uygun dozlarda kullanılan antiepileptik maddelerle azaltılabilmekte ya da baskılanabilmektedir (19).

İlaç seçimi öncelikle hastanın yaşadığı nöbetin tipine bağlıdır. Bununla birlikte, belli herhangi bir ilacın, özel bir nöbet türü için özgüllüğü yoktur ve yalnızca genel bir yönelişe olanak verir.

Genel olarak, etkinlik dikkate alındığında, AEİ'ler aşağıdaki üç geniş kategoriye ayrılabilirler:

(a) Yalnızca jeneralize non-konvülsif nöbetlere (absanslar) ve belli miyoklonik nöbetlere karşı etkili olanlar; bu kategoriye etosüksimid ve ilişkili bazı ilaçlar ve dionlar girmektedir;

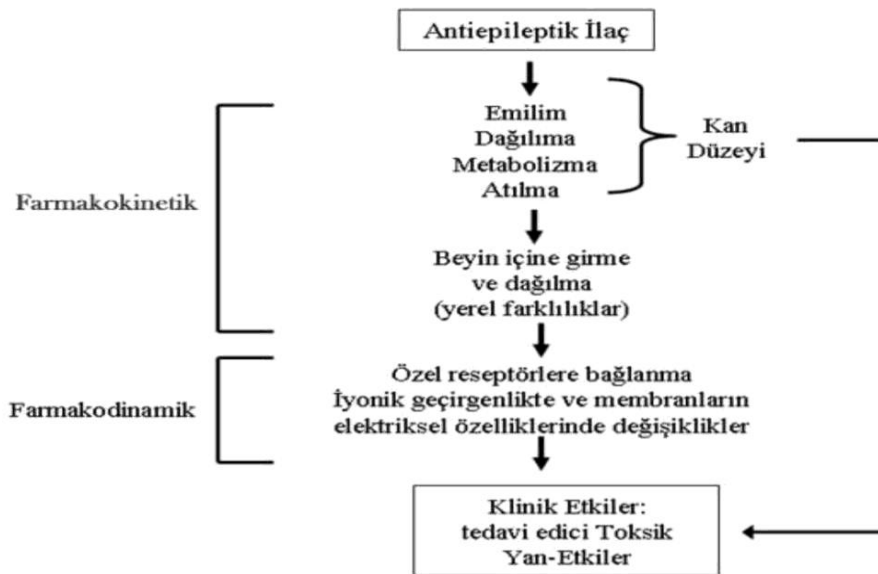
(b) Jeneralize ya da parsiyel olsun, geniş bir dizi nöbete etkili olanlar; bu grupta benzodiazepinler, sodyum valproat (VPA), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM) ve muhtemelen levitirasetam (LEV) yer almaktadır.

(c) Daha çok parsiyel nöbetler üzerinde etkisi olanlar kategorisinde gabapentin (GPT), vigabatrin (VGB), tiagabin, fenobarbital (PB), fenitoin (PHT) ve ilişkili maddeler bulunmaktadır.

Gençlerde ve erişkinlerdeki yakın incelemeler ilk seçilecek ya da ikinci seçilecek bir antiepileptik ilaç ile monoterapide, nöbetlerin kabaca %60'ının kontrol altına alındığının, oysa geri kalanlarının bir veya

birçok kombinasyona dirençli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte yeni ilaçların çoğu eski bileşiklerden daha iyi tolere edilirler (19).

Antikonvülzan ilaçlar beyinde genellikle özel reseptörlere bağlanırlar. Genel olarak ilacın etkisinin büyüklüğü ilaç molekülleri tarafından işgal edilen reseptör bölgelerinin sayısı ile ilişkilidir (19). Örneğin PHT, karbamazepin (CBZ) ve lamotrijin (LTG) seçimli olarak sodyum kanalları üzerinde etki ederler, böylece nöronal aksiyon potansiyellerinin tekrarlayan ateşlemesini engelleyerek, sonuçta epileptik aktivitenin yayılmasını inhibe etmektedirler. Diğer ilaçlar öncelikli olarak sinaptik iletimi etkiler görünmektedir. Bu etki presinaptik olabileceği gibi sinaptik veya postsinaptik de olabilmektedir. Bazı hastalarda bireysel tedavi aralığının alt ve üst sınırları kabul edilmiş sınırların dışına çıkabilmektedir. Klinik olarak kontrole alınmış hastalarda, eğer ilaç toksisitesinin klinik kanıtları yoksa bu değerler tedavi aralığının veya optimalin dışında olsalar bile, tedavi değerine erişmek için çaba sarf edilmemelidir. Kan düzeyleri, bir ilacın yutulması ile farmakodinamik etkilerinin gerçekleşeceği etki noktası arasında meydana gelen farmakokinetik olaylar zincirinde yalnızca bir halkadır. Önemli olan bundan dolayı ilacın merkezi sinir sisteminde (MSS) reseptör noktalarındaki konsantrasyonudur. Bir ilacın optimal aralığı kavramı, ancak ilacın reseptörlerine irreversibl olarak bağlanmaması ve/veya aktif metabolitleri olmaması durumunda geçerlidir. Bu durumda CBZ'nin ve benzodiazepinlerin kan düzeylerinin belirlenmesi tartışmaya açıktır; çünkü bu maddelerin aktif metabolitleri vardır ve diğer ilaçların etkilenmeleriyle bu metabolitlerin düzeyleri arttığında, metabolitler klinik olarak son derece önem kazanır (19). AEİ'lerin kan düzeyleri bir dizi sürecin sonucudur. (şekil 1)



Şekil 1: Antiepileptik bir ilacın yutulmasından klinik etkilerinin görünmesine kadar geçen ardışık basamakların şematik gösterilmesi.

Antikonvülzanların pek çoğu ağızdan kullanılmakta, hızlı ve genellikle tümüyle emilmektedir. İlaçlar emildikten sonra dolaşıma geçerler. Kanda değişik oranlarda proteinlere bağlanırlar. İlaçların proteine bağlanma derecesi serbest ilaçların düzeyi ile sabit denge içindedir. Reseptör bölgelerine ulaşabilmek üzere, yalnızca serbest fraksiyon kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Bir ilacın serbest fraksiyonu çeşitli etmenler tarafından değiştirilebilir. İlki, ilacın bağlandığı noktalardan başka bir ilaç ya da bilirubin ve serbest yağ asitleri gibi, başka bir kimyasal madde tarafından ayrılması ile oluşur. Diğer faktörler arasında gebelik ve yaş (örn. çocukluk ve yaşlılık) yer almaktadır. İlaçların dağılımı maddenin, özellikle lipit çözünürlüğüne bağlı, zahiri dağılım hacmi ile değişmektedir. Benzodiazepinler gibi, bazı AEİ'ler bedenın toplam sıvı hacminden daha büyük dağılım hacimlerine sahiptirler; bu durum doku elemanlarına bağlandıklarını, hücrelerin içine aktif taşınmalarını ya da depolanma bölgelerinde toplandıklarını göstermektedir. Diğer AEİ'lerin toplam beden sıvı hacmine eşit ya da yakın dağılım hacimleri vardır; oysa valproik asit (VPA) hücre dışı sıvısına yakın bir dağılım hacmine sahiptir (19) .

Antikonvülzan ilaçlar şu iki mekanizmaya uyarak bedeni terk ederler; İnaktif ya da daha az sıklıkla, aktif metabolitlere biyotransformasyon ile ve böbrekler, incebağırsak, ter ve gözyaşı yoluyla atılımı ile. "Biyotransformasyon", başlıca karaciğerin mikrozomal aktivitesi sonucu oluşan bir enzimatik süreçtir (19). Bazı ilaçlar bu sistemi inhibe, diğerleri aktive eder. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepinin bu sistemi aktive ettiği gösterilmiştir. Biyotransformasyonda en önemli organ karaciğerdir, en önemli enzim fraksiyonu da mikrozomal enzimlerdir (23,24).

Mikrozomal enzim induksiyonu, mikrozomal bir enzimin substratı olan bir madde tarafından, bu enzimin sentezinin arttırılması sonucu enzimatik etkinliğin artması olayıdır. Enzimlerin miktarının artmasına p 450 sitokromunun ve benzeri hemli proteinlerin artması eşlik eder. Deney hayvanlarında mikrozomal enzim induksiyonu esnasında karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulumda hiperplazi ve karaciğer hücrelerinde büyüme saptanmıştır (25,26). Bu aktivite; sırasıyla, hastanın genetik yapısına ve cinsiyetine olduğu kadar, diyet ve ilaç metabolize eden mikrozomal enzim sistemini indükleyen diğer ilaçların etkilemesi gibi, bir dizi dış etkiye de bağlıdır. Etkileşme, bir ilacın metabolizmasının bir diğeri tarafından değişik mekanizmalar aracılığıyla baskılanması aracılığıyla da olur (19). Bir ilacın atılması, idrarın pH derecesi, idrar akımı ya da glomerüler filtrasyon hızı gibi etkenler tarafından değiştirilebilmektedir (19).

Bir ilacın zahiri plazma yarı-ömrü, önceki plazma düzeyi değerinin %50'sine düşmesi için geçen zaman olarak tanımlanır (19). Toplam ilaç (serbest, artı proteine bağlı fraksiyon) kan seviyesi yerine, serbest ilaç fraksiyonlarının kan düzeylerinin belirlenmesi ile bu güçlüklerden bazıları ortadan kaldırılabilir (19). Ancak böyle bir belirleme için uygulanan teknik daha karmaşıktır. Bu nedenle, AEİ'lerin serbest düzeylerinin ölçümünü yapma, gebelik, hipoalbuminemi ve hepatik ya da renal yetmezlik gibi özel koşullar dışında, toplam düzeyin belirlenmesi yerine geçememiştir.

İlacı metabolize eden mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ilaç etkileşimine yol açabilir. Çocuklardaki değişkenliğin ek ve önemli bir kaynağı hastanın yaşıdır. Yaş, ilaç metabolizmasının her yönünü etkilemektedir. CBZ dışında, AEİ'lerin emilimi genellikle, küçük çocuklarda ve gençlerde erişkinlerden daha hızlıdır. Başlıca antikonvülzanların yarı-ömürleri yeni doğmuş bebeklerde yaşamın ilk 1-3 haftası boyunca oldukça uzundur ve bu dönemden sonra, yaşamın ilk 2-3 ayı sırasında dramatik olarak azalır. Yaşamın ilk günleri sırasında tekrarlayan dozlarda antikonvülsanları alan yenidoğanlarda entoksikasyonların sık, buna karşılık, sonraki birkaç gün ya da haftalar içinde uygun tedavi düzeylerini sürdürmenin neden güç, hatta imkânsız olduğunu açıklamaktadır (19).

Bütün antiepileptik maddeler, hastanın etkinliklerini önemli ölçüde engelleyebilen yan etkiler oluştururlar. Bu etkiler bilinç bozukluğu ile birlikte olan ya da nadiren ölüme yol açan akut entoksikasyonlardan, değişken gösterilerin sergilendiği sinsi kronik toksisiteye ve hafif fakat bazen hastayı psikolojik ve sosyal bakımdan özürle hale sokan akne ve aşırı kilo alma ya da kilo kaybı gibi yan etkiler kadar bir dizi oluştururlar. Alerjik ve idiyosenkratik reaksiyonlar da siktir ve nadiren ölümlerden sorumludurlar. Antikonvülzanların kognitif etkileri özellikle can sıkıcıdır ve bazılarında (örn.PB) diğerlerinden (örn. VPA,CBZ ve GPT) daha belirgin olsa bile, olumsuz kognitif ve davranışsal etkileri tümüyle olmayan ilaç bulunmamaktadır. Genç kızlarda uzun süreli tedavi önerileceği zaman, bu tedavinin doğurganlık yaşına uzadığında teratojenite olasılığının da dikkate alınması gerekmektedir (19). Daha eski AEİ'ler (benzodiazepinler, PHT, PB, CBZ ve VPA), dudak ve damak yarıklığı ve kalp defektleri de dahil, major fetal malformasyon riski taşırlar.

I-Sodyum Valproat

Sodyum valproat,geniş spektrumlu bir AEİ olup, her türlü nöbetlerin tedavisi için kullanımı önerilmektedir ve nöbetleri ağırlaştırma bakımından son derece düşük potansiyele sahiptir. Miyoklonik ve absans nöbetleri için ilk seçim ilacıdır ve Lennox-Gastaut ve Davet sendromu gibi, ağır epilepsi sendromlarının kombinasyon tedavilerinde, hemen daima sistemli bir şekilde kullanılmaktadır.

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Bulantı ve kusmanın, VPA'ın mideye doğrudan olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (27).

Sedasyon tek başına VPA alan kişilerde nadir olmasına rağmen, fenobarbital eklendiğinde belirgin hale gelebilmektedir. Bunun yanı sıra doz ilişkili tremor, uyuşukluk, ataksi, nistagmus, dizartri görülebilir. Tremorlar, statik veya selim esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolmaktadır (29).

Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanını uzatabilir, fibrinojen düzeyini düşürür ve kemik iliği süpresyonu yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesine neden olabilir (28).

VPA ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitedir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir. Hepatotoksite iki farklı şekilde görülebilmektedir. Daha sık görülen; geçici, doza bağlı, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden, diğeri ise; nadir görülen, ağır seyirli ilaç dozuna bağlı olmayan, semptomatik hepatit ile giden tipidir. Birinci tip, genellikle tedavinin ilk üç ayında ve hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden zaman içinde düşmektedir. İkinci tip nadir de olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir (27,28). Bu risk özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda daha yüksektir (30).

VPA, karaciğerde koenzim A'ya bağlanarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma (hiperamonemi) ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilmektedir (27).

VPA ilişkili hepatotoksite nedeni henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamış olup, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olan VPA'nın konjugasyonu, sitokrom P-450 hidroksilasyonunu ve hidroksile olan metabolitlerin mitokondriyal beta oksidasyonunu etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Bu metabolitlerin bazılarının mitekondriyal glutatyon rezervleri ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile etkileştiği ileri sürülmektedir (31). Lipid peroksidasyonunun karaciğerde VPA'nın etkisini arttırdığı ve VPA ile ilişkili toksisitenin ilaç kullanım süresiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (32).

Pankreatit, VPA'nın nadir görülen ancak önemli yan etkilerindedir (28). Teratojenik olduğundan gebelere verilmesinden kaçınılmalıdır. Maruziyet durumunda spontan düşükler, canlı doğan bebeklerde dismorfik bulgular, spina bifida, immatürite ve diğer malformasyonlar bildirilmektedir (28).

Nörolojik yan etkiler; sedasyon, uyuşukluk, tremor, ataksi görülebilir (33). Trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır, fibrinojen düzeyini düşürebilir. Geçici saç dökülmesi doza bağlıdır ve olasılıkla çinko eksikliği sonucu oluşur. Teratojenik olabilir. Titrasyonu yavaş yapılmalıdır

(günde 10 ila 15 mg/kg, haftalık aralıklarla günde 30 ila 50 mg/kg'a kadar) ve günlük iki doz olarak verilmesi önerilir (2). Yarı ömrü 7-17 saattir. Terapötik serum konsantrasyonu 50-100 ug/ml'dir (20).

Son yıllarda kullanım alanının genişlemesi nedeniyle VPA zehirlenmesi olgularında artış sözkonusudur. VPA zehirlenmesinde görülen bulgular; solunum depresyonu, koma, konvülziyon, metabolik asidoz, hiperamonyemi, methemoglobinemi, hipernatremi, hipotansiyon, lökopeni ve trombositopenidir (34).

Kilo alma ve tremor oldukça sık görülen yan etkilerdir. VPA karaciğer hastalığı, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve mitokondrial hastalıkları olanlarda önerilmemelidir. VPA tedavisi sırasında mutad karaciğer enzimleri ölçümü sık yapılan bir uygulamadır ve ekseriya transaminazlarda biraz yükselme saptanır. Bu bulguların karaciğer yetmezliğini önceden göstermesi bakımından değeri yoktur ve hepatotoksisite tanısı, daha çok bulantı, kusma, iştahsızlık ve letarji dahil, klinik bulguların erken fark edilmesine dayanır. En yüksek ölümcül toksisite riski 2 yaşından daha küçük bebeklerde bulunmaktadır ve buna göre, bu yaş grubunda mümkün oldukça VPA kullanımından kaçınmak gerekir. Potansiyel olarak ölümcül akut hemorajik pankreatit bildirilmiş olup, bu olasılık karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlık ile ortaya çıkan olgularda araştırılmalıdır. TPM ile birlikte kullanılmasının, VPA'ya bağlı hiperamoniamik ansefalopati için bir risk olduğu bildirilmiştir (19). VPA'nın yağ asidi metabolizması ile yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Valproat alımından 2-4 saat sonra karaciğerdeki lipid kontenti artmaktadır . Lipid birikimi daha çok periportal alanda olmakta, böylece lipid metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir .

II-Fenobarbital

Fenobarbital GABA aracılı klor kanallarının açık kalma süresini artırmak yolu ile GABA etkinliğini arttırarak ve glutamat inhibisyonu ile antiepileptik etki gösterir. Bilinen en güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkilidir. Özellikle febril konvulziyonlarda, katılma nöbetlerinde ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır. Yan etkileri, sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, akut psikotik ataklar, bulantı, kusma, döküntü, hiperaktivite, uzun dönemde folik asit, D ve K vitaminlerinde eksiklik, aplastik anemi ve agranülositoz olarak bildirilmiştir. Ayrıca T4'ün periferik metabolizmasını arttırırken, tiroid bezinden fazla T4 salınımını da sağlayarak ötiroidik bir durum oluşturur (35,36).

III- Fenitoin

PHT parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisi için tercih edilen ilaç olarak kalmıştır. Akut toksik etkileri doza bağımlıdır (örn.ataksi, nistagmus, koordinasyon bozuklukları) ve nispeten sıktır. Gingiva hiperplazisi, hirsutismus ve yüzün kaba görünüş alması gibi kronik ters etkileri, ilaç kronik tedavi amacıyla ve özellikle çocuklara önerileceği zaman akılda tutulmalıdır. Uzun süreli kullanımında nöropatolojik değişiklikler ve serebellar dejenerasyon oluşabilmektedir (19).

IV-Karbamazepin

Karbamil grubu içeren bir iminostilben türevi olup kimyasal olarak trisiklik antidepressanlara benzer. 1960'larda keşfinden sonra önceleri trigeminal nevraljilerde, antiepileptik olarak ise 1974'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır (37). CBZ, VPA ile birlikte, ikinci kuşak AEİ'ler arasında yer alır. Bunların PHT, PB, PRM gibi daha eski ilaçlara göre daha az nörotoksositeye sahip oldukları düşünülmektedir. Parsiyel epilepsileri olan çocuklar için ilk basamak ilacı olarak önerilir (19). Titrasyon hızı daima yavaş olmalıdır, orta dozajları bile yeterli olabilir. Febril konvülsiyon ve absans epilepsisinde etkisizdir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı çocuklarda, atipik absans ve astatik nöbet tiplerinde kötüleşme gözlenmiştir. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde tercih edilen bir ilaçtır (35,36). CBZ, sadece ağız yoluyla kullanılan bir AEİ'tir. Tablet ve süspansiyon formu vardır. Emilimi yavaştır, maksimum konsantrasyonu 4-8 saat sonra oluşur. Tok karınla alınması sonucu yüksek çözünebilme özelliğine bağlı olarak daha hızlı emilebilir fakat biyoyararlanımı değişmez. Albüminden daha çok diğer proteinlere olmak üzere plazma proteinlerine %70-80 oranında bağlanır. Tükürük, beyin omurilik sıvısı, gözyaşı CBZ konsantrasyonu serum konsantrasyonu ile benzerdir (33,38).

Karbamazepin, gastro-intestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde sitokrom P-450 (CYP450) enzim sistemi tarafından metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11-epoksid türevine oksitlenir ve %75-50 oranında proteine bağlanır. Stabil olan epoksid türevleri esas etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek idrarla atılır. Nörotoksik yan tesirlerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan CBZ'ye göre daha az toksik olduğu bulunmuştur (35,36,39). Mekanizması net olmamakla birlikte, CBZ'nin serotonin ve adenozin sistemleri üzerine olan etkisinin antiepileptik etki sağladığı gösterilmiştir (40). Sık rastlanan ters etkileri arasında ataksi, diplopi ve deri

döküntüsü yer alır (19). Yapıca imipramide benzediği için ağız kuruluğu, midriazis, yakın görmede bozulma ve idrar retansiyonu gibi yan etkiler yapabilir. Gastrointestinal yan etkiler; bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare, bazen kabızlık (33). Alerjik yan etkiler olguların %8-10'unda ortaya çıkar. Tedavi başlangıcında ortaya çıkan yan etkilerin 1/3'ünü oluştururlar ve daha sonra azalır. Çok hafif döküntülerden eritrodermi, eksfoliyatif dermatit, toksik püstüloiderma, SLE benzeri tablo, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermolizis büllosa gibi ciddi durumlara kadar değişik döküntüler oluşabilir (33). Hastaların % 5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Nadir olarak ciddi hepatotoksik yan etkilerde oluşabilmektedir. Çocuklarda %10 olguda tedavinin ilk ayında sınırdan lökopeni bildirilmiştir. Nadiren trombositopeni ve aplastik anemi bildirilmiştir (41). Nadir olarak jeneralize lenfadenopati ve kan tablosuyla birlikte ağır febril döküntü yapabilir. Seyrek olarak hipertansiyon, sol kalp yetmezliği ve kardiyovasküler dal blokları gibi ciddi kalp-damar bozukluklarına neden olabilir (33). Karaciğer mikrozomal enzim induksiyonu yaptığı için safra asitleri, kolesterol, lipidler, steroid hormonlar, tiroid hormonları, bilirubinler gibi pek çok endojen madde ile dışarıdan alınan ilaçların metabolizmasını etkiler. Teratojenik olabilir (33). Çocuklardaki semptomatik ya da kriptojenik jeneralize tonik-klonik ve absans nöbetlerinde artış ve atonik ve miyoklonik nöbetlerde kolaylaşma yaptığı bildirilmiştir (19).

V-Topiramet

TPM birden çok farmakolojik etkiye sahiptir. İlaç voltaj-bağımlı sodyum iyon kanallarını modüle ve GABA iletili inhibitör nöro-transmisyonu potansiyalize eder. PHT ve CBZ gibi enzim induksiyonu yapan AEİ'ler ile birlikte kullanıldığında, TPM'nin klirensinde iki ile üç misli artışa yol açması beklenir ve bu etkileşim klinik bakımdan etkilidir. TPM'nin en önemli ters etkisi kognitif işlev bozukluğu olmuştur; bozukluk zihinsel yavaşlama ve kelime bulma güçlüğü şeklinde ortaya çıkar ve oldukça anlamlıdır. Diğer yan etkiler kilo kaybı ve paretezilerdir (19).

VI- Okskarbazepin

OXC aslında bir ön-ilaçtır. İlacın parsiyel başlayan nöbetler üzerinde monoterapi olarak etkinliği, CBZ kadar PHT ve VPA'nın etkinliğine de denktir. OXC ile tedavi edilen çocukların %25'inden fazlasında görülen hiponatreminin klinikle uyumluluğu nadirdir (19). OXC parsiyel nöbetlerin kontrolü için önerilir. Yan etkileri arasında uyuklama, başağrısı, sersemlik, bulantı, apati ve deri döküntüsü yer almaktadır.

VII-Lamotrijin

Geniş spektrumlu bir AEİ olan LTG, kimyasal bakımdan diğer antikonvülzanlara benzemez. Kısmen voltaj-bağımlı ve kullanıma bağımlı sodyum kanallarında blok yaparak etki etmekte, böylece nöronal membranı stabilize etmektedir. LTG'nin hem ekleme tedavisinde hem de monoterapide etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda LTG ile bağlantılı, genellikle hafif ve orta derecedeki belli başlı ters etkiler arasında ataksi, bulantı, CBZ varlığında daha sık görülen sersemlik ve çift görme, valproatın varlığında daha sık ortaya çıkan tremor yer almaktadır. İlaçla tedavi edilen hastaların %5'inde deri döküntüsü oluşur, fakat düşük dozda başlayıp, birkaç hafta içinde yavaş yükseltmekle bunun sıklığı en aza indirilebilir (19).

VIII-Gabapentin

GABA'nın kimyasal bir türevidir olan GPT'nin, inhibitör sinaptik reseptörlerde GABA'nın etkisini taklit edeceği düşünülmüştü. Bununla birlikte, daha sonraki incelemeler, GPT'nin, GABA'nın sentezini ve vesiküler olmayan açığa çıkışını artıran etkisi olmasa bile, GABA_A ve GABA_B reseptörleri üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir ve bu bakımdan muhtemelen birden çok etki mekanizmasına sahip olduğu sanılmaktadır. GPT tipik ve atipik absansları artırabilmektedir. Ciddi ters etkileri son derece nadirdir. Çocuklarda ve özellikle de kronik epilepsisi ve statik ansefalopatisi olanlarda, akut başlayan saldırganlık, hiperaktivite ve atak davranışla şekillenen davranışsal değişiklikler bildirilmiştir. Kilo alımı nadir değildir (19).

IX-Levetirasetam

LEV, etki mekanizması henüz belirlenmemiştir. Lokalizasyonla bağlantılı epilepsilerde, ek tedavi olarak LEV'nin etkinliği çok merkezli üç incelemede saptanmıştır. İlaç iyi tolere edilir, fakat uyuklama görece sık görülen yan etkidir (19).

X-Vigabatrin

VGB, inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı katalize eden GABAtransaminaz enzimini geri dönüşsüz olarak baskılayan bir maddedir. İlaç erişkinlerdeki ve çocuklardaki parsiyel epilepsilerin tedavisinde son derece etkili olduğu gibi, infantil spazmlar dahil diğer epilepsilerin tedavisinde de etkili

olmaktadır. İlaç enzim indüksiyonu yapmamakta ve ilaçların çoğu ile anlamlı bir etkileşime girmemektedir. Sedasyon, kilo alma, yorgunluk en sık görülen yan etkilerdir (19).

XI-Felbamat

FBM, özellikle sekonder jeneralize epilepsili hastalarda etkili olması bakımından ilginç bir ilaçtır. Yaşamı tehdit edici aplastik anemi ve hepatotoksisite görülebilir.

2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre akut karaciğer yağlanması veya kronik karaciğer hastalığı formundaki karaciğer yağlanmaları şeklinde karşımıza çıkabilir. Histopatolojik bulgulara göre mikroveziküler yağlanma/makroveziküler yağlanma/mikst tipte yağlanma gibi sözcüklere bir çok yerde rastlamak mümkündür. Bu yönüyle baktığımızda karaciğer yağlanması sebep, patogenez ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak görülebilir. Akut yağlanma nedenleri arasında; gebeliğin akut karaciğer yağlanması, Reye sendromu, ilaç ve toksinler, karbon tetraklorür, fosfor bileşikleri, tetrasiklin, valproik asit, amiodaron ve kortikosteroidler sayılabilir.

Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bu günkü bakış açımız, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (42). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) / "Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (43). Hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar karaciğer yağlanması olarak tanımlanır.

2.2.A. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD)

Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

2.2.A.1. Nonalkolik Steatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması)

Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

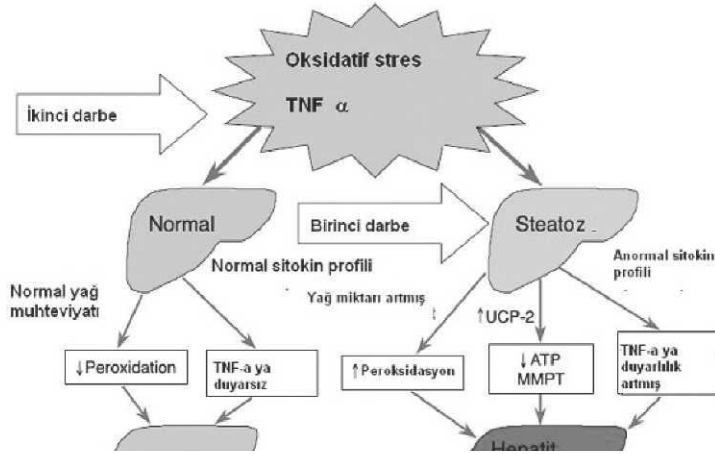
2.2.A.2. Non alkolik steatohepatit (NASH)

Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalıdır.

2.2.B. Karaciğer Yağlanmasının Patogenezi

Yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusu hepatositlerdeki yağ birikimidir. Hastalık spektrumunun diğer unsurları (inflamasyon, fibrozis ve diğer değişiklikler) yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğerde farklı mekanizmalar üzerinden gelişmektedir. Yağlanma ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir (44). İnflamasyon ve fibroze neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)-a gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (45,46). Bu patogenezi modeli iki darbe (two hits) hipotezi olarak bilinir. İkinci darbeden sorumlu faktörlerin normal bir karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, yağlanmış bir karaciğerde bu mümkün olmaz ve hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olur (47). (Şekil-2)



Şekil-2: Karaciğer yağlanması ve NASH'in patogenezi

İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Gerçekten de karaciğer yağlanması saptanan olguların çoğunda metabolik sendromla ilişkili diğer klinik problemlerin (obezite, Tip II diyabet, hiperlipidemi) varlığı da gözlenmektedir.

2.2.C. Karaciğer yağlanmasında histopatolojik bulgular:

Karaciğer yağlanmasının histopatolojik bulgusu hepatositler içerisinde mikroveziküler veya makroveziküler formda veya her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir. NASH ise daha özel bir histopatolojik bulgudur. Ludwig'in orijinal makalesinde tanımladığı histopatolojik bulgular: karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma (makroveziküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozistir (42). 1999 yılında Matteoni ve arkadaşları yağlı karaciğer hastalığının prognozu ve doğal seyri üzerinde etkili histopatolojik faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı dört tipe ayırmışlardır (48).

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz)

Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik bulgular ve sınıflandırmayla ilgili kavramlar üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra kronik viral hepatitlerde olduğu gibi Grade ve Stage

temellerine dayanan (viral hepatitlere benzer şekilde) yarı kantitatif tanı kriterleri de bildirilmiştir. Burada steatoz düzeyi ve balonlaşma dejenerasyonuna göre Grade I (hafif), Grade II (Orta), Grade III (Ağır) ayrımı yapılırken, fibrzis derecesine göre de (stage) I, II, III ve IV derece ayırt edilmektedir. Stage IV siroz düzeyindeki bir fibrozisi temsil etmektedir (49).

2.2.D. Karaciğer yağlanmasında radyolojik bulgular:

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaştığımız yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. BT ve MRG'nin karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve spesifikliği daha yüksek olsa da US kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geride kalmaktadır. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır. Ancak bu derecelendirmenin klinik anlamı henüz belli olmadığından hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler tablo 1'de görülmektedir (50).

Bilgisayarlı tomografide doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçütü olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda bilgisayarlı tomografi ve MRG'nin tanı değeri daha fazla olabilir (51,52).

Ultrasonografik olarak karaciğer ekojenitesi diffüz olarak, homojen ya da heterojen şekilde artar, ses dalgasının karaciğer penetrasyonu azalır. Pratikte genel kabul gören uygulamada, karaciğer ekojenite artışı yağlanmanın şiddetine göre 3 aşamada değerlendirilir.

Evre 1 yağlanma

Karaciğer parankim ekosu normale göre artmıştır. Artışın saptanması bu aşamada güç olabilir, bu nedenle dalak ekojenitesiyle karşılaştırmalı değerlendirme gereklidir. Normalde dalak ekojenitesi karaciğerinkinden fazladır. Karaciğer ekojenitesinin dalak ekojenitesi ile aynı olması durumunda evre 1 karaciğer yağlanmasından söz edilebilir.

Evre 2 yağlanma

Ekojenite artışı karaciğer derinini görüntülemeyi engelleyecek kadar artar, bununla birlikte penetrasyon kaybı sağ hemidiyafragmanın görüntülenmesini engelleyecek kadar çok değildir. Vasküler yapıların sınırları belirsizleşir.

Evre 3 yağlanma

Ses dalgası diyaframa kadar ulaşamaz, bu nedenle derin karaciğer parankimi değerlendirilemez (53).

Tablo 1. Karaciğer yağlanmasında US bulguları

Grade I	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir. Karaciğer ve dalak eş ekojenitededir.
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafragma, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

2.3 ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın bu hastalıklar nedeniyle ölüm oranları giderek artmaktadır (54). Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler.

ATS, belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskisi gibi dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (55). Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde başladığı bilinmekte olup, son çalışmalarda hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde bile erken bulguların görülmeye başladığı tespit edilmiştir (56).

ATS arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır (57,58). Aynı kişide bile farklı arter segmentlerinin ateroskleroza yatkınlığı farklıdır. ATS daha çok aorta, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakranyal arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır (58-60).

Normal insan intiması endotel hücreleri ile örtülü olup düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadiren mast hücreleri ve ekstrasellüler matriks içerir. Ekstrasellüler matriks hacminin %60'ını oluşturur ve proteoglikanlar, kollojen, elastin, fibronektin, laminin ve plazma proteinleri gibi bileşenlerden oluşur (59). Normalde intimada plazma protein konsantrasyonuyla doğru, molekül ağırlığı ile ters orantılı olacak şekilde tüm plazma proteinleri ve LDL bulunur (58).

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak doğumdan itibaren belli bölgelerde özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bunlar zamanla çevresel faktörlerin etkisi ile ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (59). Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur (61).

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (62). Hâlbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar aterosklerozu erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (63). Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardial koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter

sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) bir çok çalışmada koroner arter hastalığını (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (64,65).

Karotis arter yüzeysel ve ulaşılması kolay olması nedeniyle tercih edilen bölge olmuştur. Fakat son çalışmalarda otopsi raporlarında aterosklerotik plakların ilk olarak abdominal aortada görüldüğünün tespit edilmesi ve çözünürlüğü yüksek ultrasonografik tekniğin yaygın kullanılmaya başlanılmasından sonra abdominal aorta intima media kalınlığının ölçülmesinin prelinik ateroskleroza belirlemede daha değerli olduğu görülmüştür (65).

Ateroskleroz çocukluk çağında distal abdominal aortada başlar daha sonra karotis arterler etkilenir. Noninvazif sonografik görüntüleme tanıyı koyup, erken müdahalede bulunmak için çok önemlidir. Abdominal aortanın distal 1 cm'lik segmentinde uzaktaki duvardan 8 saat açlık sonrası görüntüleme yapılır. Abdominal aort intima media kalınlığı karotis İMK'na kıyasla yaş ilerledikçe daha hızlı artmaktadır (66).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin abdominal aort İMK'ları gestasyonel yaşı normal olanlara kıyasla daha fazladır. Bu da IUGR ve DDA bebeklerin ateroskleroza yatkın olduklarını gösterir (67).

Gebelik ve laktasyon döneminde sigara içen annelerin bebeklerinde AA İMK'ları artmıştır (68).

Aterosklerotik lezyonlar ilk olarak abdominal aorta'dan (AA) başlar; daha sonra karotis arterlerde devam eder. AA ve karotis İM kalınlıklarındaki artışa neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ve erken müdahale ile kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amaçlanmıştır (66).

Makrozomik yenidoğanlarda lipid metabolizması AA İMK ve sonradan gelişebilecek ateroskleroza değerlendiren bir çalışmada diyabetik anneden doğan makrozomik bebekler, sağlıklı anneden doğan makrozomik bebekler ve sağlıklı yenidoğanlar karşılaştırılmıştır. Diyabetik anneden doğan makrozomik bebeklerin AA İMK ve lipid değerleri daha yüksek bulunmuştur (69).

Ayrıca abdominal aort ve karotis arter İMK koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir. Diğer yandan birincil ve/veya ikincil korunma yöntemlerini ve KAH'ın prognozunu ele alan çalışmalarda, İMK çok sık sonlanım noktası olarak kullanılmıştır (70). Hem endotel disfonksiyonun hemde abdominal aort ve karotis arter İMK artmanın teşhisi, halen yeterli derecede rutin kullanıma girmemiştir. Bunun sebeplerinden biri de her iki parametrenin özellikle koroner arter hastalığı açısından '' var ile yok ''

arasında ayırım yapmasıdır. Fakat koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

2.3.A. ATEROSKLEROZUN GELİŞME MEKANİZMALARI

2.3.A.1. Zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel disfonksiyonu

Ateroskleroz gelişimi karmaşık bir süreç olup birçok neden sıralanmıştır. Aterosklerozun zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel hasarı-disfonksiyonu bugün için geniş veri birikimi ile desteklenen en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (71-73). Bu hipoteze göre başta aterojenik lipidler olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile intimal hasar başlar. Normalde kaygan ve parlak yüzeyle, antitrombotik, üzerine hücre yapışmasını önleyici ve büyüme faktörlerini azaltıcı etkisi olan endotel bozulunca tam aksi özellikleri gelişmeye başlar (74-76). Aterojenik uyarılar plazma lipoprotein geçirgenliğinde artma, lökosit adezyon kapasitesinde artma, pro ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarımları ve inhibitörleri, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında dengesizlikler gibi endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir. Endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve klinik komplikasyonlarında önemli rol oynar (77).

Hiperkolesterolemi ve okside-LDL, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabet, hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığı klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonuna eşlik eder (78-81). Bunlar, ortak moleküler mekanizmalar ile endotel hücresinde bazı genleri aktive etmekte ve pek çok büyüme faktörü (trombosit kaynaklı büyüme faktörü: PDGF, fibroblast büyüme faktörü: FGF, interlökin 1: IL-1, tümör nekrozis faktör a: TNF-a) ve adhezyon molekülünün (vasküler hücresel adezyon molekülü-1: VCAM-1, intersellüler adezyon molekülü-1: ICAM-1 ve selektinler) sentezi artmaktadır. Böylece endotel tamamen özellik değiştirerek prokoagulan, büyüme faktörü ve adhezyon molekülü salan aktive endotel haline gelmektedir (82). Salınan bu maddelerin etkisi ile mononükleer hücreler endotele yapışır. Mononükleer hücrelerin üzerindeki integrin, VCAM-1'e bağlandığında adhezyon sağlanır (83). Burada başlayan enflamatuvar olay tamamen mononükleer olup polimorfonükleer lökositlerin yeri yoktur. Bunun sonucunda özellikle okside LDL ile yüklü mononükleer hücreler endotele doğru hareket etmektedir (84-86). Daha sonra monositler ve lenfositler endotele yapışarak subendotel dokuya doğru göç eder (84,87). Subendotelial dokuda monositler makrofaja dönüşerek içinde lipid depolayan köpük hücrelerini oluştururlar. Buna

aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenme adı verilir. Yapılan otopsi çalışmalarında 10-14 yaş arası çocuklarda, koroner arterlerde %50 oranında yağlı çizgilenme saptanmıştır (88).

Makroskobik olarak aterosklerotik lezyonlardan ilk görülebilen lezyon yağlı çizgilenmeler olup ilerleyici aterosklerozun çok seyrek görüldüğü ülkelerde bile sık olarak izlenmektedir. Yağlı çizgilenmelerle aterosklerotik plakların dağılımı benzerlik gösterir (89). Bunun yanında yağlı çizgilerle plaklar arası geçiş gösterilmiştir. Bazı yağlı çizgilenmelerin yerleşimlerine ve risk faktörlerine maruz kalması ile ateromatöz plaklara dönüştükleri sanılmaktadır. Yağlı çizgilenmeler doğumdan kısa bir süre sonra aortada görülmektedir. Hatta hiperlipidemili annelerin fetuslarında intrauterin başladığı gösterilmiştir. 8-18 yaşlarında sayıları artar. Yaklaşık 10 yaş civarında sol koroner arterin proksimal segmentinde en yoğun olmak üzere koroner arterde de ortaya çıkar. Yağlı çizgiler patolojik olarak köpük hücrelerinden oluşur. Yağlı çizgilenmede lipidlerin çoğu hücre içindedir ve bu lezyonlar geri dönebilir (56,88).

Mononükleer hücre migrasyonu, sitokinlerin etkisi ile düz kas hücrelerinin tunica mediadan gelmesi, bütün bu hücrelerin proliferasyonu, merkezde ekstrasellüler lipid birikimi ve matriks yapımının artması ile lezyon giderek büyür. Düz kas hücreleri kontraktıl özelliğini kaybederek sentez yapıcı özellik kazanır ve elastin, kollajen, proteoglikan sentezler (59,90). Bu lezyona fibröz plak adı verilir. Bunun rüptüre veya fissüre olması, üzerine trombüs oturması ile damar tıkanır ve akut koroner olaylar gelişir (91,92).

2.3.A.2. Monoklonal hipotez

Endotel hasarlanması/disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde tetiği çeken en önemli mekanizmadır. Ancak birincil olayın düz kas çoğalması olduğunu iddia eden karşıt bir görüş de mevcuttur. Bu görüşe göre endotel zedelenmesi ikincildir veya yalnızca olaya katılır. Düz kas çoğalmasının birincilliği bazı plakların tek bir ana hücrenin soyundan oluşuyor gibi gözüktüğünü saptayan çalışmalarla güç kazanmıştır (93).

Günümüzde endotel zedelenmesinin birincil olduğunu kanıtlayan çalışmalar çoğunluktadır. Ancak gerek endotel zedelenmesinin gerekse düz kas hücre proliferasyonunun ateroskleroz oluşumunda önemli etkenler olduğu açıktır. Teorilerden hangisi geçerli olursa olsun damar duvarı biyolojisi dinamik bir süreçtir. Tek ya da kısa süreli zedelenmeleri endotel ya da düz kasın onarımı izler. Yinelenen ve süregelen zedelenmeler aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır.

2.3.B. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, 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 ve yeni kabul edilen risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (94).

Ateroskleroz için majör risk faktörleri

Değiştirilebilir

- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sigara

Değiştirilemez

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Aile öyküsü

Ateroskleroz için ileri sürülen minör risk faktörleri

- Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)
- Hiperhomosisteinemi
- Obezite/insülin direnci
- Lipoprotein (a)
- Hipertrigilseridemi
- Fizik aktivite azlığı

Aterosklerotik süreç çocukluk döneminde başlar ve orta/ileri yaşta miyokardial infarkt veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden önce, yıllar boyunca sinsi gelişir. Aterosklerozun ilk bulguları sistemik arterlerin intimasında yağlı çizgilerle sonuçlanan yağ depolanmasını içerir ve daha sonra bu lezyonların zemininde ateroskleroz gelişir ve semptomatik hale gelir. Son 10-15

yıldır aterosklerotik lezyonların asemptomatik dönemde saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Ultrasonografideki son gelişmeler sayesinde (artmış çözünürlük ve doğruluk) vasküler değişiklikler erken dönemde noninvaziv olarak saptanabilmektedir. Bu erken değişiklikler damar duvarlarının kalınlaşmasını ve bozulmuş arteriyel vazodilatatör fonksiyonu içerir. Yapılan çalışmalar, intima-media kalınlık ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (95). Benzer olarak hiperkolesterolemili çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış karotid arter intima-media kalınlık değeri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 8-18 yaş grubunda 201 familial hiperkolesterolemi hastası ve bunların hasta olmayan taşıyıcı kardeşlerinde intima-media kalınlığı ölçülmüş ve familial hiperkolesterolemili çocuklarda anlamlı kalınlaşma saptanmıştır (96). Bu çocuklara statin tedavisi başlandığında intima-media kalınlığında tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak incelmeye olduğu gösterilmiştir (97). Karotis arter yüzeysel ve ulaşılması kolay olması nedeniyle tercih edilen bölge olmuştur. Fakat son çalışmalardaki otopsi raporlarında aterosklerotik plakların ilk olarak abdominal aortada görüldüğü tespit edilmiştir (65).

İntima-media kalınlık ölçümü ile aterosklerozun öncü lezyonunu saptamaya yönelik çalışmalar sıklıkla familial hiperkolesterolemi, tip 1 diabetes mellitus, obezite tanılarıyla izlenen çocuklarda yapılmıştır (96-101). Bunun yanında hipertansiyon, prematüre aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima-media kalınlığı bakılmış ve intima-media kalınlığında anlamlı artışlar saptanmıştır (102-106).

Obesite, insülin rezistansına yol açarak diabete yatkınlık oluşturması ve buna ikincil ateroskleroz gelişimine neden olmasının yanı sıra, diabet oluşturmadan da endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığında artışa yol açarak bu sürece katkıda bulunabilmektedir. Bunun sonucunda çocukluk çağında aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağ çizgileri oluşumu artmakta ve bu da karşımıza endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığında artış olarak çıkmaktadır. Bu tür çalışmalar daha çok erişkin yaş grubunda yapılmıştır ve çocukluk döneminde yapılmış çalışma sınırlı sayıdadır. 36 aşırı kilolu çocuk ile 36 sağlıklı çocuğu karşılaştıran bir çalışmada aşırı kilolu çocuklarda anlamlı olarak intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu saptanmıştır (101). Ayrıca bu intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonunun düzgün diyet ve egzersiz ile gerileyebileceği gösterilmiştir (107). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada da

insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gelişen ultrasonografik teknikler aterosklerozun erken ortaya çıkarılmasını mümkün kılmakta, böylece iskemik kalp hastalarından korunma amaçlanabilmektedir (108). Bu erken lezyonların değerlendirilmesindeki noninvaziv yöntemlerden biri abdominal aorta ve ana karotis arterlerinde intima-media kalınlığının ölçülmesidir (109). Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir.

Ateroskleroz çocukluk çağında distal abdominal aortada başlar daha sonra karotis arterler etkilenir. Noninvazif sonografik görüntüleme tanıyı koyup,erken müdahalede bulunmak için çok önemlidir. Abdominal aortanın distal 1 cm'lik segmentinde uzaktaki duvardan 8 saat açlık sonrası görüntüleme yapılır. AA İMK'si KİMK'na kıyasla yaş ilerledikçe daha hızlı artmaktadır (66).

Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı, birçok çalışmada koroner arter hastalığının varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (110,111).

Kardiyovasküler ve respiratuar sorunların epileptik hastalarda sık ölüm nedenleri arasında olması,KİMK'nın, birçok çalışmada koroner arter hastalığının erken bulgusu olması nedeniyle bu çalışmada epilepsili hastalarda abdominal aorta ve karotis intima-media kalınlığını ölçerek ateroskleroz riski ve derecelendirilmesini yapmak amaçlanmıştır (110,112).

2.4. ABDOMİNAL AORTA VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (113). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Abdominal aortanın distal 1 cm'lik segmentinde görüntüleme yapılır. Abdominal aort intima media kalınlığı karotis İMK'na kıyasla yaş ilerledikçe daha hızlı artmaktadır (66).

AA ve Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve gain ayarı bağımlı değildir (114). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin gain ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine öncül sınır yöntemi denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (115). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (115). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakasındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. Artmış KİMK birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca KİMK, angina pectoris,

miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (116). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter İMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkca kullanılmaya başlanmıştır.

447 kişinin katıldığı geniş ölçekli bir çalışmada her 2 KİMK ve hemodinamik parametreler değerlendirilmiştir. KİMK 35-65 yaş aralığında yaş ile korele kalınlaşmıştır. Ayrıca Sağ KİMK, sola kıyasla 10 yıl sonra kalınlaşmıştır. Sağ KİMK hemodinamik parametreler (cinsiyet, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, TK, TG, LDL, HDL, Açlık kan glukozu) ile korele iken; Sol KİMK biyokimyasal indeksler (Damar lümenindeki maksimum hız, minimum hız, ortalama hız, maksimum hız/minimum hız oranı, rezitif indeks ve pulsatile indeksi) ile koreledir (117).

KİMK ölçümünü uzak duvardan olması gerektiğini söyleyen çalışmalarda fokus ayarının KKA bulbus arka duvarına yapılması gerektiği belirtilmiştir (124).

KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, KKA'e göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyözdür. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, İKA'e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (125). Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, İKA, Karotid bifurkasyon. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İKM hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır. Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (126). Karotis İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (127).

KKA ve AA İMK ölçerken çeşitli akustik ayarların yapılması gerekir. Bunlar dinamik range (aralık), çıkış ve alıcı ayar kazançları, transduser frekansı, mekanik indeksi ve fokal bölgelerdir. Örneğin sabit kazanç seviyesi için dinamik aralıktaki 5-desibel artış duvar kalınlığında 0,003+/- 0,002 artışa neden olacaktır. Kazanç ayarlarındaki artış ölçüm yapılan damar ile US probu arasındaki uzaklık ve arterdeki İMK ile korele değildir (128).

Abdominal aortanın distal 1 cm'lik segmentinde uzaktaki duvardan 8 saat açlık sonrası görüntüleme yapılır. Abdominal aorta intima media kalınlığı karotis İMK'na kıyasla yaş ilerledikçe daha hızlı artmaktadır (66).

Abdominal aorta ve KİMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KİMK ile "ankle-brachial index" bakılan alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (129). Farklı yapılan çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (129,130). Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması da beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve AA ile karotis arter İMK kalınlığı ile koroner kalp hastalığı bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (131,132). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı ile AA ve karotis arter İMK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, koroner arter hastalığının varlığı ile yokluğunun İMK ile arasındaki ilişki araştırılmış ve bazılarında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

3. YÖNTEM

Çalışma 1 Kasım 2011 ile 1 Haziran 2012 tarihleri arasında Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Nörolojisi Bilimdalı ile birlikte yürütülmüştür. Çalışmaya 69 tane anti epileptik ilaç kullanan çocuk hasta katıldı.

Kontrol grubu olarak Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Çocuk polikliniğine başvuran, herhangi bir nörolojik bozukluğu ve enfeksiyon bulgusu olmayan, yaş ortalaması hasta grubuna yakın 72 çocuk alındı.

Bu çalışma için Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılan hasta-kontrol grubunun tüm üyelerinden/velilerinden aydınlatılmış onam ile yazılı izin alındı. Hipertansiyonu olanlar, sigara kullananlar, diabeti olanlar, familial hiperkolesterolemi saptananlar, ailede erken ateroskerozu olanlar, epilepsi dışında kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırma grubuna seçilen bireylerin, bir önceki gece 24:00' den itibaren aç olmaları, sabah sigara, çay veya kahve içmeden hastaneye gelmeleri istendi.

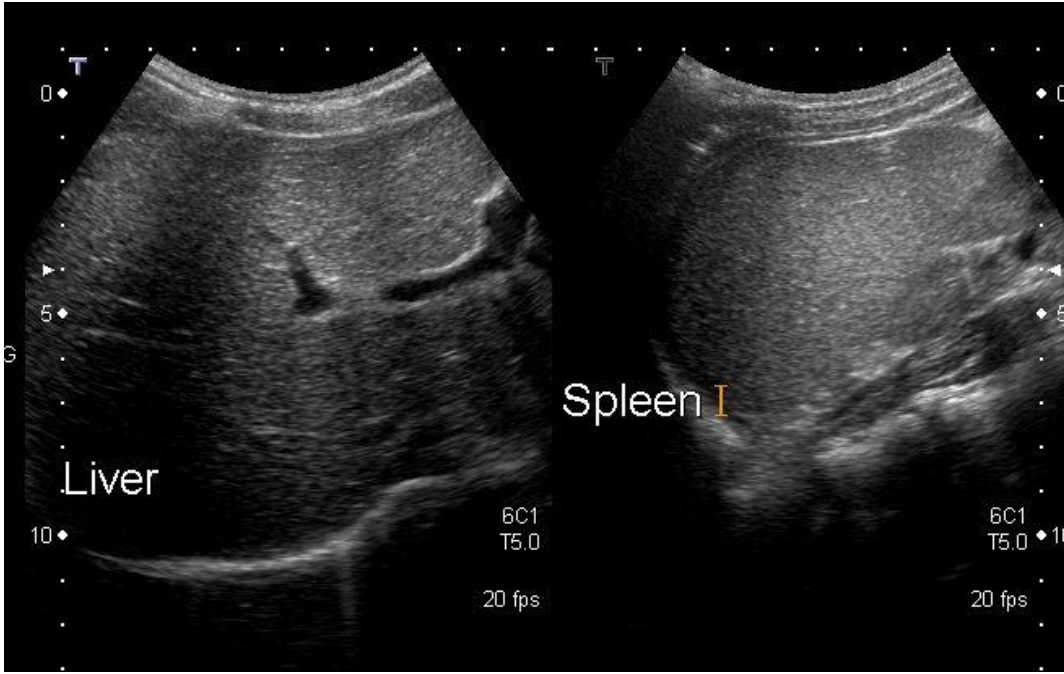
Vücut ağırlığı (VA) ve boy ölçümleri yapıldı. Rutin biyokimyasal incelemeler ve hasta grupta ilaç düzeyi için kan alındı. Kan alımını takiben hasta ve kontrollere USG ile karaciğer yağlanması ve erken ateroskerozu değerlendirmede kullanılan abdominal aorta ve ana karotis arterde intima media kalınlık değerlendirilmesi yapıldı.

Antropometrik Ölçümler: Vücut ağırlığı ve boy ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçüldü. Vücut kitle indeksi hesaplamasında, $VA (kg)/Boy(m^2)$ formülü kullanıldı.

Biyokimyasal Analizler: Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol ölçümleri ile hasta grupta kan ilaç düzeyi bakıldı. Laboratuvar testleri standart ölçüm teknikleri kullanılarak yapıldı.

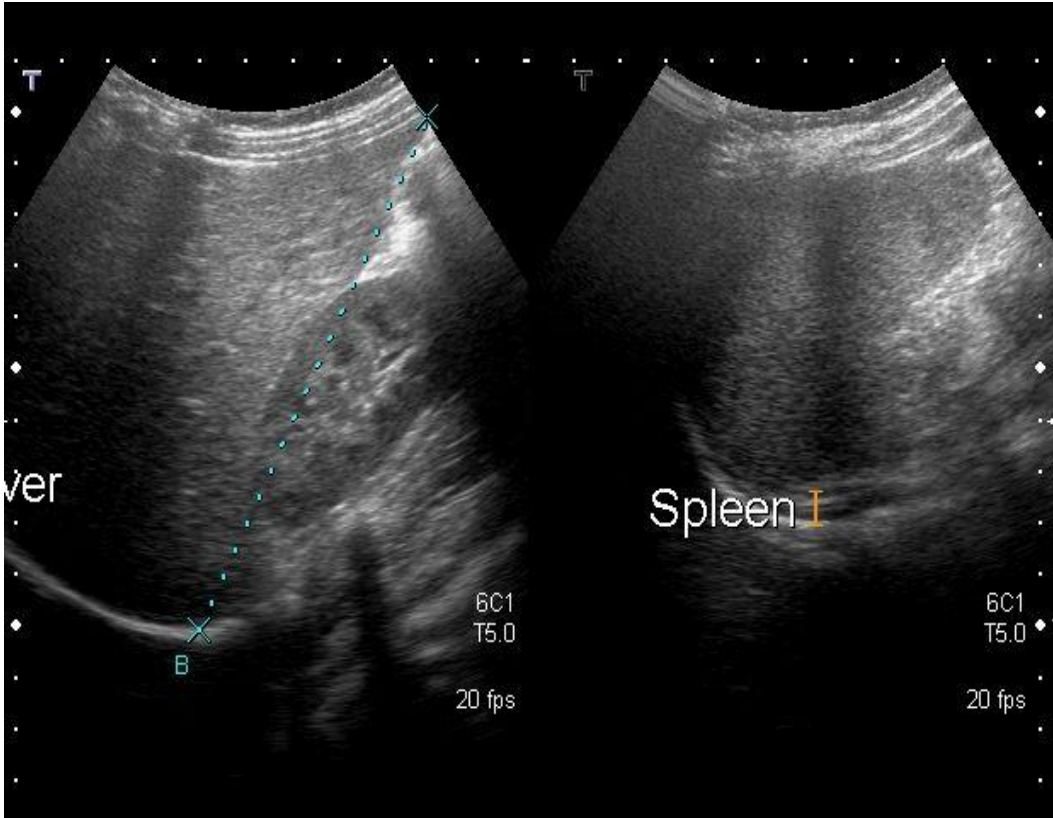
Ultrasonografik inceleme: AA ve KİMK ölçümünde yüksek rezolüsyonlu çözünürlüğe sahip 3,5 MHz, 7,5 MHz ve 12 MHz probu olan USG cihazı (Toshiba Aplio XG) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi.

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz): Ultrasonografik olarak yağlanma düzeyi az, orta ve çok; Grade I, II ve III olarak ifade edildi. Normal karaciğer ekojenitesi dalaktan daha azdır.(Resim 1)



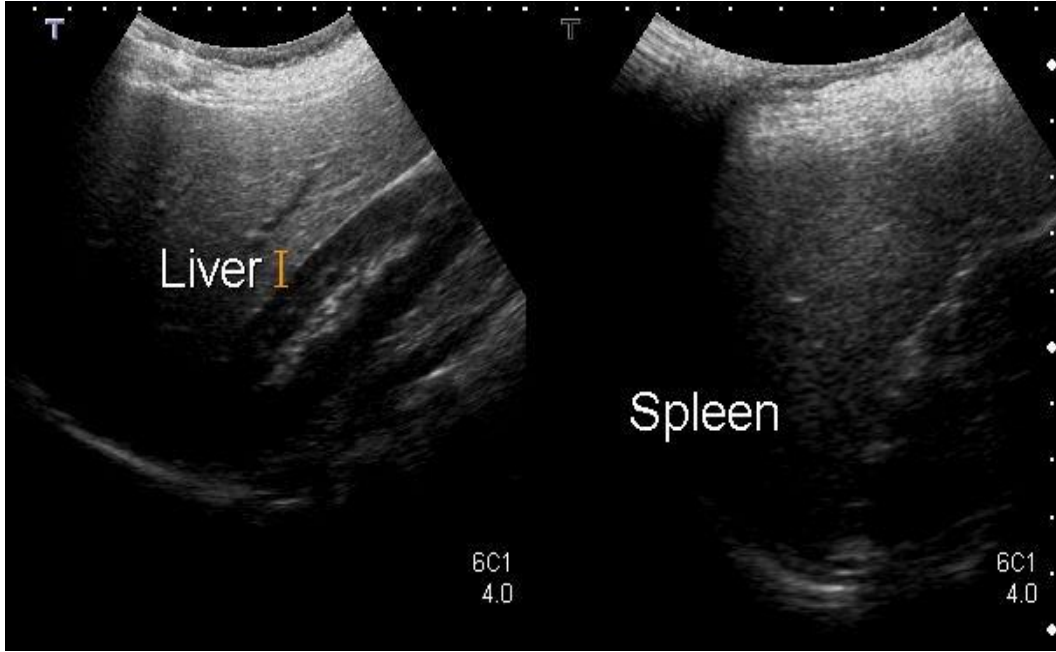
Resim 1. Karaciğer ve dalağın normal ultrasonografik görünümü

Grade I :karaciğer ekojenitesinde minimal diffüz bir artış vardır. Dalak normalde karaciğere kıyasla daha ekojendir.Karaciğerin ekojenitesi dalak ekojenitesine eş olduğunda ayrıca portal ven ekojenitesi ve diyaframın net bir şekilde izlendiği yağlanma derecesidir (Resim2).



Resim 2. Grade I karaciğer yağlanmasının ultrasonografik görünümü

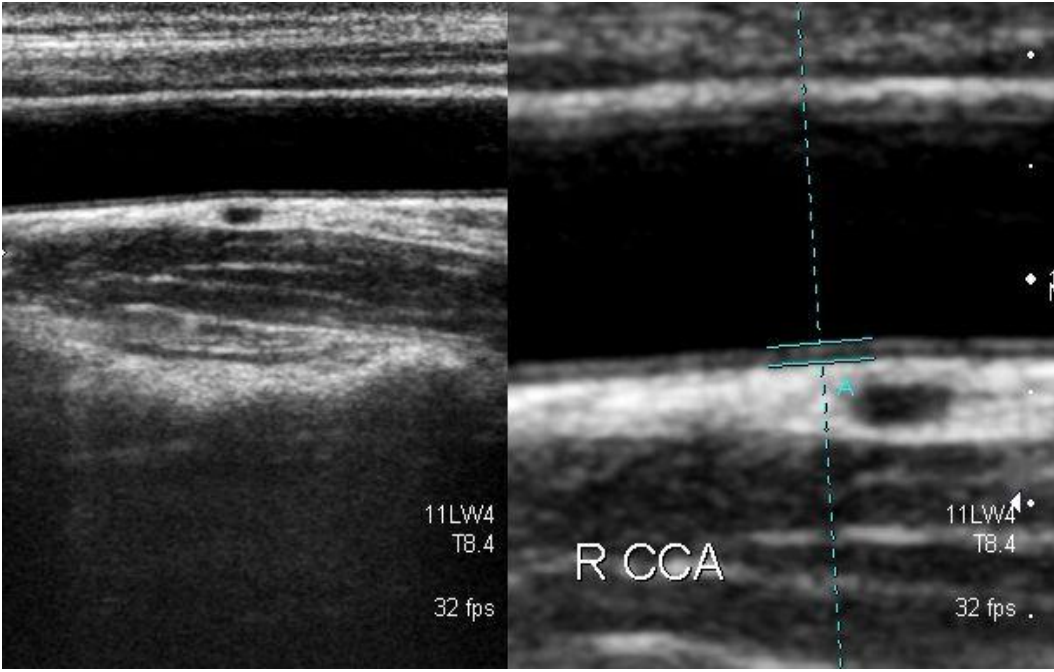
Grade II : karaciğer ekojenitesinde orta derecede diffüz artış olup, vasküler yapıların ekojenitesi hafif azalmış; diyafram seçilmekle birlikte görünümü hafif bozulmuştur (Resim 3).



Resim 3. Grade II karaciğer yağlanması ultrasonografik görünümü

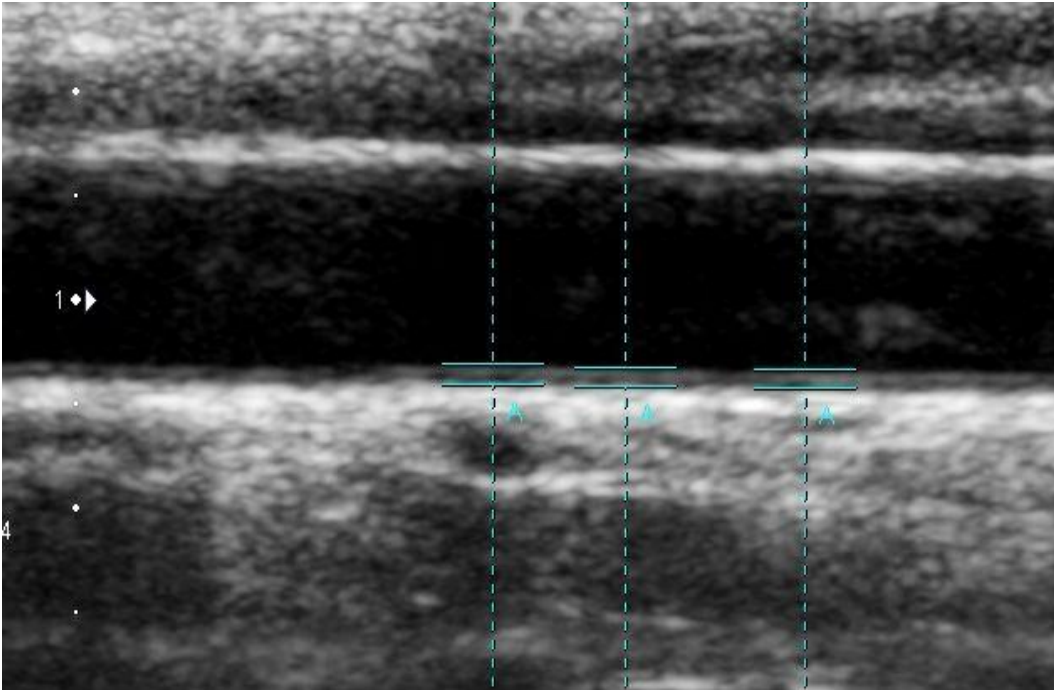
Grade III :karaciğer ekojenitesi belirgin artmış olup, karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafram ya hiç görülmez ya da çok hafif seçilebilir. Çalışmamızda her iki grupta Grade III hepatosteatoz saptanmamıştır.

Abdominal aorta ve Karotis intima-media kalınlık tayini: Ölçümlerde abdominal aorta, sağ ve sol KKA kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, karotis arter için boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü (Resim 4).



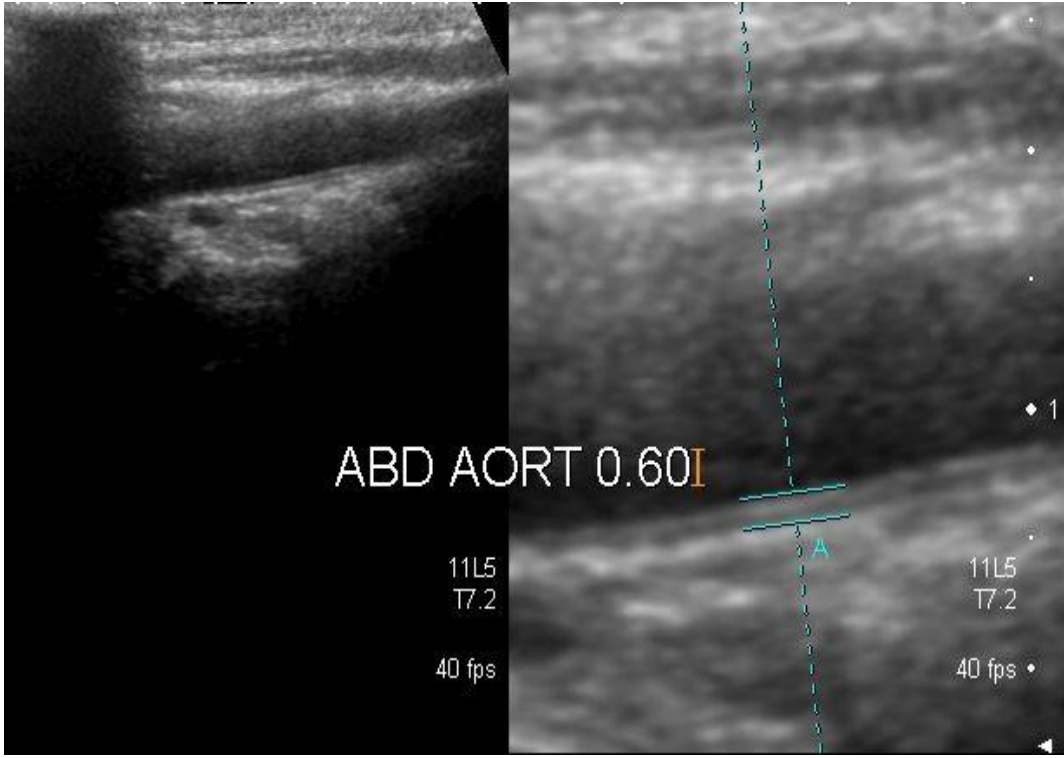
Resim 4. Sağ karotis arter arka duvardan intima media kalınlık ölçümü

Yaklaşık 3 cm'lik segmentte 1 cm'lik aralıklarla 3 seviyeden otomatik intima media ölçme tuşuyla ölçüm yapıldı. Her bir damar için 3 ölçümün ortalama değeri kullanıldı (Resim 5).



Resim 5. Sol karotis arter arka duvarından otomatik ölçme tuşuyla ardışık 3 İMK ölçümü

Abdominal aorta İMK için 8 saat açlık sonrası hasta yatar pozisyonda, abdominal aortanın distal 1 cm'lik segmentinde uzaktaki duvardan görüntüleme yapıldı (Resim 6).



Resim 6. Abdominal aorta arka duvardan İMK ölçümü

Verilerin değerlendirilmesinde ortalama sağ KKA, sol KKA ve Abdominal aorta İMK kullanıldı.

İstatistiksel Yöntemler: Sonuçların değerlendirilmesi SPSS 15.0 (SPSS for Windows 15.0, Chicago, IL) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar ortalama \pm SD (standart deviasyon) olarak sunuldu. Epilepsili hastaların değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılırken Independent Samples t-test ve Mann Whitney testi kullanıldı. İMK ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için ise Pearson's korelasyon testi ve Spersman's rho korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ olduğunda bulgular anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR:

Kolmogorov Smirnov testiyle tüm değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları denetlendi. Abdominal aorta İMK (p:0,004), Total kolesterol (p:0,775), HDL(p:0,363), LDL (p:0,927) VLDL (p:0,154) normal dağılıma uymaktaydı. Epilepsili ilaç kullanan hasta ile kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo 2’de verilmiştir.

Antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastalar ve kontrol grubu; yaş, VKİ, AST, ALT, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri eşleştirilmiş olup benzer özelliklere sahiptiler (Tablo 2).

Her iki grubun ortalama abdominal aorta İMK'ları hasta grupta $0,61\pm0,10$ mm, kontrol grubunda $0,55\pm0,10$ mm idi. Ortalama sağ karotis İMK, hasta grupta $0,51\pm0,06$ mm, kontrol grubunda $0,46\pm0,06$ mm bulundu. Ortalama sol karotis İMK, hasta grupta $0,51\pm0,06$ mm, kontrol grubunda $0,47\pm0,06$ mm olarak saptandı. Antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastalarda kontrol grubuna göre intima media kalınlıklarında abdominal aorta (p<0,05) sağ KKA (p<0,001), sol KKA (p<0,05) ve hepatosteatoz (p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2: Epilepsili çocuk hasta ve kontrol grubunun demografik ve labratuar bulgularının karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n:69)	Kontrol Grubu (n:72)	P
Yaş(yıl) (ort±SD) (min-med-max)	7,35±4,35 1-7-17	7,82±4,40 0,1-7-17	**
Sağ CCA IM (mm) (ort±SD) (min-med-max)	0,51±0,06 0,38-0,52-0,70	0,46±0,06 0,30-0,47-0,73	**
Sol CCA IM (mm) (ort±SD) (min-med-max)	0,51±0,06 0,40-0,50-0,69	0,47±0,06 0,30-0,48-0,66	**
Abdominal Aort IM (mm) (ort±SD) (min-med-max)	0,61±0,10 0,42-0,60-0,88	0,55±0,10 0,32-0,55-0,83	*
BMI (ort±SD) (min-med-max)	18,02±3,74 13-17,1-30,2	19,50±5,19 13,2-17,65-33,2	**
AST (ort±SD) (min-med-max)	29,05±7,08 17-29-49	33,2±14,52 18-30-96	**
ALT (ort±SD) (min-med-max)	16,17±7,59 4-15-45	21,27±18,82 9-17-119	**
Total Koles.(mg/dl) (ort±SD) (min-med-max)	143,8±32,2 80-141-262	142,5±24 99-139,5-196	*
TG(mg/dl) (ort±SD) (min-med-max)	118,6±130,6 40-89-1060	95,3±47 12-87,5-258	**
HDL(mg/dl) (ort±SD) (min-med-max)	48,3±13,5 22,4-48,5-89,4	46,2±13,9 15-46,5-113,4	*
LDL (mg/dl) (ort±SD) (min-med-max)	75,4±26,7 18,7-75,3-174,5	75,8±22,8 24,5-75,4-124,4	*
VLDL(mg/dl) (ort±SD) (min-med-max)	23,7±26,1 8-18-212	19±9,3 2-17,5-52	*

* T testi kullanılmıştır.

** Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Hastaların %52,2'sinde hepatosteatoz varken kontrol grubunun %25'inde hepatosteatoz mevcut olup istatistiksel olarak ciddi fark vardı (p<0,01)(Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması karşılaştırılması

	HEPATOSTEATOZ (KARACİĞER YAĞLANMASI)				TOPLAM
	YOK	AZ (G-I)*	ORTA (G-II)*	ÇOK (G-III)*	
HASTA	33(%47,8)	33(%47,8)	3(%4,4)	0(%0)	69(%100)
KONTROL	54(%75)	17(%23,6)	1(%1,4)	0(%0)	72(%100)
TOPLAM	87	50	4	0	141

* : Karaciğer yağlanma derecesi

G-I : Grade I

G-II : Grade II

G-III : Grade III

Hastaların %30,4'ünde hepatomegali varken kontrol grubunun %25'inde hepatomegali mevcuttu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p> 0,05) (Tablo 4).

Tablo 4: Karaciğer büyüklüğü (hepatomegali) hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	NORMAL	HEPATOMEGALİ	TOPLAM
HASTA	48(%69,6)	21(%30,4)	69(%100)
KONTROL	54(%75)	18(%25)	72(%100)
TOPLAM	102	39	141

Tekli valproik asit tedavisi alan 34 hasta ile ilaç kullanmayan 72 kişilik kontrol grubunun karşılaştırılmasında AST, ALT, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL ve TG düzeyleri ile hepatomegali

açısından anlamlı fark bulunmadı. Tekli valproik asit tedavisi alan grupta hepatosteatoz kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti.($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Tekli valproik asit kullanan hasta grubuyla kontrol grubunun karaciğer yağlanması karşılaştırılması

	HEPATOSTEATOZ			TOPLAM
	YOK	AZ	ORTA	
SADECE VALPROİK ASİT ALAN	17 (%50)	17 (%50)	0 (%0)	34 (%100)
KONTROL	54 (%75)	17 (%23,6)	1 (%1,6)	72 (%100)

Tekli antiepileptik ilaç alan 46 hasta ile çoklu (karışık) ilaç kullanan 23 hasta arasında tüm değişken parametreler açısından Mann-Whitney testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tekli ve çoklu ilaç kullanan hastaların İMK değerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Tekli ve çoklu ilaç kullanımı ile kontrol grubunun İMK'ları açısından karşılaştırılması

		SAG KKA İMK	SOL KKA İMK	AA İMK
KONTROL (n:72)	ORT±SD	0,46±0,06	0,47±0,06	0,55±0,10
	MİN-MED-MAX	0,3-0,47-0,73	0,3-0,48-0,66	0,32-0,55-0,83
VALPROİK ASİT (n:34)	ORT±SD	0,53±0,06	0,53±0,06	0,6±0,10
	MİN-MED-MAX	0,4-0,53-0,7	0,4-0,54-0,69	0,45-0,6-0,88
FENOBARBİTAL (n:9)	ORT±SD	0,46±0,04	0,48±0,04	0,55±0,11
	MİN-MED-MAX	0,38-0,48-0,54	0,44-0,47-0,55	0,42-0,52-0,76
KARBAMAZEPİN (n:2)	ORT±SD	0,49±0,10	0,5±0,14	0,71±0,06
	MİN-MED-MAX	0,42-0,49-0,57	0,4-0,5-0,6	0,67-0,71-0,76
OKSKARBAZEPİN (n:1)	ORT	0,61	0,58	0,7
	MİN-MED-MAX	0,61-0,61-0,61	0,58-0,58-0,58	0,7-0,7-0,7
KARIŞIK (n:23)	ORT±SD	0,49±0,05	0,49±0,05	0,59±0,11
	MİN-MED-MAX	0,39-0,5-0,55	0,4-0,49-0,64	0,42-0,59-0,80

KKA İMK: Karotis kommunis arter intima media kalınlığı

AA İMK: Abdominal aort intima media kalınlığı

Antiepileptik kullanan hasta grup ilaç kullanım sürelerine göre 1 yıldan az, 1-3 yıl arası ve 3 yıldan daha uzun süre ilaç kullanan grup olarak ayrıldı. Her 3 grupta tüm değişkenlerin karşılaştırılmalarında Spearman's rho analizi ile anlamlı fark saptanmadı.

Uzun süreli (3 yıldan fazla) antiepileptik kullanan hastalarda daha az süre ilaç kullanan gruba kıyasla hepatosteatoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir (p:0,065)(tablo 7).

Tablo 7: İlaç kullanım süresi ile karaciğer yağlanmasının karşılaştırılması

İlaç Kullanım Süresi(yıl)	STEATOZ		
	YOK *	AZ(G-I) *	ORTA(G-II) *
<1	4(%30,8)	8(%61,5)	1(%7,7)
1--3	12(%40)	16(%53,3)	2(%6,7)
>3	17(%65,4)	9(%34,6)	0(%0)

***Yok: Karaciğer yağlanmasının olmaması**
G-I: Karaciğerde 1. derece yağlanma
G-II: Karaciğerde 2. derece yağlanma

5.TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağının önde gelen hastalıklarındandır. Uzun süre tedavi gören epileptik çocuklarda antiepileptik ilaçlara bağlı yan etkiler birçok sistemi etkilemektedir (133).

Epileptik hastalarda beklenmeyen ani ölümler, bildirilen ölüm nedenleri içinde büyük bir oran oluşturur. Epileptik hastalardaki ani beklenmeyen ölüm olguları üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, etyolojide koroner arter hastalıklarını göstermektedir (134,135).

İskemik kalp hastalığı insidansı epileptik hastalarda önemli derecede artmakta olup, bütün epilepsi türlerinin miyokard infarktüsü için artmış bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (136).

Çalışmamızda antiepileptik ilaç alan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında TG, TK, HDL ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine rağmen; hasta grubunda abdominal aorta ve her iki ana karotis arterden ölçülen intima media kalınlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi ile abdominal aorta ve karotis arterlerin incelenmesinde saptanan artmış intima media kalınlığı antiepileptik kullanan epilepsili hastalarda subklinik ateroskleroz varlığını göstermektedir.

Abdominal aorta ve KİMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtıp yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür.

Abdominal aorta ve KİMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın İMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvar da ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (118,119). Ön (yakın) duvar İMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir. Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur (120,121). Ön (yakın) duvarın İMK ölçümleri "gain" bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kommunis (KKA) kullanılmıştır. Internal karotis arter (İKA) ve karotis bifurkasyon düzeyi daha seyrek olarak kullanılmıştır (122,123). Biz her iki KKA arka duvardan İMK ölçümü yaptık.

Antiepileptiklerden VPA tedavisi alan hastalarda KİMK kalınlığının daha yüksek bulunmasının nedenlerinden biri valproik aside bağlı insülin direnci olabileceğidir. Obez hastalarda yapılmış olan bir çalışmada serum lipid düzeyleri normal olan hastalarda intima media kalınlığı ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması da bu hipotezi desteklemektedir (169). Hepatosteatozun patogeneğinde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sonucu karaciğerde yağ asidi depolanması ve bu birikimlerin trigliseridlere esterifiye olması süreci damar duvarlarında da benzer mekanizmalarla birikime ve kalınlaşmaya neden olabilir.

VPA alan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada KİMK ölçümü sadece sol KKA'den yapılmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta grupta KİMK sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (170). Ancak geniş ölçekli çalışmalar bizde olduğu gibi her iki KKA'dan İMK ölçümünü önermektedir. Böylece daha güvenilir veriler elde edilebilmektedir (184).

Çocuklar ve erişkinleri kapsayan geniş katımlı bir çalışmada (10-54 yaşlar arasında 369 hasta) karotis ve femoral arterde İMK ölçümü bakılmış ve bu ölçüm değerinin 18 yaşına kadar yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (171). Bu çalışmada intima-media kalınlıklarının özellikle 18 yaşından sonra hızla arttığı tespit edilmiştir.

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı ile serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları arasında sıkı ilişki bulunmaktadır. Hiperlipidemi, ASKH için majör risk faktörlerinin başında gelmektedir. Çocukluk yaş grubunda görülen ASKH, sıklıkla kalıtsal lipid ve lipoprotein metabolizma bozukluğuna bağlıdır (172). Hiperlipoproteinemi tip I, II ve IV ün çocukluk yaş grubunda beyin ve kalbin büyük damarlarında, erken dönemde aterosklerotik plaklara neden olduğu bildirilmiştir. Yapılmış diğer çalışmalarda; karbamazepin, fenitoin, fenobarbital gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen antiepileptik ilaçların hem ASKH için risk faktörü olan lipoprotein (a)'yı arttırdıkları hem de ASKH'na karşı koruyucu etkileri olduğu bilinen HDL, HDL/LDL, HDL/TK oranlarını arttırdıkları gösterilmiştir (173-175). Bizim hastalarımızda hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörlerinin olmaması, hasta ve kontrol grubunda kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesi, intima mediadaki kalınlık artışında başka mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir.

Hamed ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, hem antiepileptik tedavi alan hem de antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre karotis arter intima media kalınlığının ve çeşitli vasküler risk faktörlerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur (176).

Schwaninger M ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada; uzun süreli karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit tedavileri alan 51 epileptik hastada serum lipoprotein (a) ve HDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlar. Serum LDL, total kolesterol ve TG düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (177). Bu çalışmada lipoprotein (a) seviyeleriyle karotis arter intima media kalınlık artışı arasında korelasyon olmamasına rağmen epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre intima media kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu saptamışlardır. Yukarıda bahsedilen her iki çalışmada olduğu gibi intima media kalınlık artışının sadece antiepileptiklere veya sadece epilepsiye bağlanması doğru olmayabilir. Antiepileptiklerin ve epilepsinin antioksidan enzim düzeylerini azalttıkları ve lipid peroksidasyonunu arttırdıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (178,179). Bizim hastalarımızda olduğu gibi lipid değerlerinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, epilepsi hastalarında karotis arter intima media kalınlık artışı olması bu oksidan ve antioksidan enzimler arası dengenin bozulması sonucu olmuş olabilir. Buradan yola çıkarak antiepileptik ilaç kullanımı dışında epilepsinin kendisinin de intima media kalınlık artışına neden olabileceği ve böylece ASKH riskini arttırabileceği söylenebilir. Ancak bunu söyleyebilmek için daha çok katılımlı çalışmalara gereksinim vardır.

Genel popülasyonda olduğu gibi artmış abdominal aorta ve KİMK'nın epilepsi hastalarında da artmış koroner arter hastalığı açısından prediktif değere sahip olma olasılığı oldukça yüksektir (180-182). Ancak, bunun gösterilebilmesi için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tokgöz H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VPA kullanan çocuk hastalarda KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri 0.310 ± 0.034 mm, kontrol grubunda ise 0.310 ± 0.036 mm olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmamışlardır. Ancak bu çalışmada tek taraftan KİMK değerlendirmesi yapılmış ve KİMK ölçümünü deneyimli bir radyolog yerine pediatrik kardiyoloğun yapmış olması bu çalışmanın kısıtlılığını ortaya koymuştur (183).

Antiepileptik ilaçlardan OXC kullanan çocuk hastalarda KİMK ile sağlıklı gruptaki KİMK arasında anlamlı fark bulunmamıştır (143).Klasik antiepileptik ilaçlardan PB ve CBZ'nin total kolesterol, LDL ve

HDL'yi artırdığı gösterilmiştir (137-140). Yine enzim indükleyici olan PHT'nin de lipid profiline etkisi olduğu bilinmektedir, PHT'nin özellikle LDL'yi arttırdığı gösterilmiştir (138). CBZ tedavisi okskarbazepin (OXC) ile değiştirildiğinde total kolesterol düzeylerinin ve karaciğer enzimlerinin düştüğü bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda antiepileptik kullanan hastalarda sağlıklı gruba kıyasla lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

OXC kullanan 21 epileptik çocuk hasta ile 22 sağlıklı çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada; total kolesterol median değeri OXC kullanan hasta grubunda normal sınırdan olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda TG, HDL ve LDL arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yani OXC'nin serum lipidleri üzerine küçük bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (143). Ancak çocuklarda ilk antiepileptik ilaç olarak OXC başlandığında serum lipid düzeylerinin değişmediğini gösteren yayınlar da vardır (142). Epilepsili hastalarda 2-3 yıl süreyle uygulanan CBZ tedavisinin serum HDL, LDL ve TK düzeylerinde; artışa yol açtığı gösterilmiştir (144).

Serum HDL düzeyi ile ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı arasında ters orantı olduğu kabul edilir. Karbamazepin ve VPA'nın serum HDL düzeyini artırdığı ve böylece aterosklerotik kalp hastalığından koruduğu, hatta iskemik kalp hastalığına ait ölüm oranını düşürdüğü bildirilmiştir (145,146,148). Ancak, bütün çalışmalar bu ilaçların HDL'yi artırdığı yönünde değildir; HDL değerinin değişmediği bizim çalışmamıza benzer çalışmalar da bulunmaktadır (149,150).

CMZ tedavisi dislipidemi ile ilişkili olup, VPA kullanan hastalarda IR ve yağlı karaciğer hastalığına yakalanma riski artmıştır (151).

Recep Aygül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HDL, CMZ, PHT ve VPA kullanan hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak tespit etmişlerdir. Serum lipid profilindeki değişikliklerin, ilaç düzeyi ve kullanım süresi arasında bir ilişki bulmamışlardır (152).

Antiepileptiklerden valproik asidin lipid profili üzerine etkisi tartışmalıdır ve yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi serum lipid parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak değişiklik yapmadığına dair pek çok çalışma mevcuttur (153-157). Başka bir çalışmada VPA; total kolesterol ve HDL'de artışa, TK/HDL, LDL /HDL oranlarında ise azalmaya neden olduğu saptanmıştır (158). Farklı bir çalışmada ise HDL düzeyi azalmıştır (159). Total kolesterol ve LDL

seviyesinde azalmaya dikkat çeken yayınlar da olmuştur (159,162). TK/HDL, LDL /HDL oranında düşme gözlenen araştırmaların yanı sıra aynı kalanlar da vardır (158,160,162). Triglicerid ve VLDL 'nin değişmediği (161,163) araştırmalardan başka azalma saptayanlar da olmuştur (162,164,165).

Bülent Oğuz Genç ve ark.'nın yaptığı çalışmada altı aylık TPM tedavisinin kadınlarda VKİ'ni ve bel çevresi kalınlığını azalttığını ayrıca insülin direncini düşürdüğünü göstermiştir. Bu durum olumlu olarak kabul edilebilirse de serum HDL kolesterol düzeylerindeki düşmenin ciddi vasküler riskler taşıdığı, TPM tedavisi alan hastalarda dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (166).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile VPA kullanan epilepsili hasta grubu arasında boya göre ağırlık yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada obez hastaların çalışma dışı bırakılmış olması VPA kullanan hastaların serum lipid düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olmasına neden olmuş olabilir (170).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi tekli VPA tedavisi alan grupta non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik bozuklukların kontrol grubuna kıyasla daha çok olduğunu gösteren yayınlar vardır (167).

Geniş ölçekli yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunun % 12.5' inde, CMZ kullananların % 22.7 oranında ve VPA kullanan hastaların % 60.9'unda yağlı karaciğer hastalığı saptanmıştır (168). Biz de yaptığımız çalışmada bu durumu destekler nitelikte tekli VPA kullanan hastaların %52.1'inde hepatosteatoz bulduk.

Hiperkolesterolemi ve tromboz için diğer risk faktörleri olan kişiler gibi zaten daha yüksek aterosklerotik risk altında olan kişilerde daha dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli ilaç kullanan epilepsi hastalarında ateroskleroz etyolojisinin araştırılması için geniş katılımlı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yaşadığımız şehrin yoğun nüfusuna kıyasla, hastanemizin fiziki şartlarının yetersiz olması ve buna bağlı olarak hasta sayısının kısmen az olması yaptığımız çalışmanın kısıtlılığı olarak gösterilebilir.

6.SONUÇLAR

Antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastalarda subklinik ateroskleroz bulgularından abdominal aorta, karotis arter intima media kalınlıklarının ve hepatosteatozun kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunması antiepileptik ilaç kullanan çocuk hastaların artmış koroner arter hastalığı açısından risk altında olduklarını göstermektedir. Antiepileptik ilaçların ve/veya epilepsinin kendisi ateroskleroza yatkınlık oluşturabilir. Ancak bunu söyleyebilmek için daha çok katılımlı ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan bir hastalık olduğundan, ilaç kullanan epileptik çocuklarda periyodik olarak ultrasonografi ile karaciğerin değerlendirilmesi ve abdominal aorta, karotis arter intima media kalınlığının ölçülmesi önerilmektedir. Ultrasonografi erken dönem aterosklerozun belirlenmesinde ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilir, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir ve ucuz bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology (6th Ed). Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2000:919-1026.
- 2- Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. J Clin Neurophysiol. 1991;8:216-222.
- 3- 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.
- 4- Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, 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.
- 5- Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoglu A, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. Acta Paediatr. 2002;91:923-926.
- 6- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:836-45.
- 7-Johnston MV. Seizures in Childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of Pediatrics. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; pp.1993-2009.
- 8-Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.
- 9-Guberman A, Bruni J: Essentials of Clinical Epilepsy, Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann, 2nd ed. 1999, pp: 1—50.
- 10-Panayiotopoulos CP: The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire, Bladon Medical Publishing, 2005, pp: 1—23.

- 11-Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM, : Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977- to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19—23.
- 12- Serdaroğlu A, Gücüyener K: Türkiyede epilepsi prevalansı: Re-codex çalışması: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği, XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı, Ankara1997; S:44-45.
- 13- ILAE Commission Report: The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 1997; 38: 614-618.
- 14- Hermann B, Schwartz MS, Kames WE, Vahdat P. Psychopathology in Epilepsy: relationship of Seizure type to age at onset. *Epilepsia* 1980; 21:15.
- 15- Dichter MA, Deraff RB, Fenickel GM, et al. *Neurology in Clinical Practise*, 2nd ed. 1996; II: 1625-52.
- 16-Willmore LJ, Ueda Y: Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 1: 18-27.
- 17-Turanlı G: Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi* 2003; 2: 148-154.
- 18-Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, EL-Shanti H: Risk factors for childhood epilepsy: A case -control study . *Seizure* 2003; 12: 171-4.
- 19- Aicardi J, Guerrini R, Arzimanoglou A, Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi, Dervent A. ,Eşkazan E., 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık , 2007, 354378.
- 20- Pedley TA, Scheuer ML, Walczak TS. Epilepsies. In: Merritt's Textbook of Neurology. Rowlend LP(ed). New York 1995:884-869.
- 21- Eadie MJ: Principles of drug therapy In: Eadie MJ (ed), *Drug Therapy in Neurology*, Brisbane, Churchill Livingstone 1992; 3-6.
- 22- Eadie MJ, Tyrer JH: Principles of therapy with anticonvulsant therapy In: Eadie MJ, Tyrer JH (eds), *Anticonvulsant therapy*, Third ed, Brisbane, Churchill Livingstone 1989; 39-49.
- 23-Kuttit R.L. Interactions between anticonvulsant and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 1984: 25; 118.

- 24-Woodburg D.K; Antiepileptic drags. Ed 2, New York Roven Press,1982.
- 25- Kayaalp O. Antiepileptik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji I-VI, 1990:1060.
- 26- Miller G.J. Plasma high density lipoprotein concentration and devalopment of ischemic heart diseases. TheLancet 1975: 4; 16-19
- 27- Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15(5):529-52.
- 28- Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, editors. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9 . Baskı, 2000; 68:1076-93.
- 29- Holmes GL, Stafstrom Ce. The Epilepsies. In: David RB, editors. Child and Adolescent Neurology. Mosby 1998;183-234.
- 30- Unal E, Kaya U, Aydin K. Fatal valproate overdose in a newborn baby. Hum Exp Toxicol. 2007;26(5):453-6.
- 31- Tang W, Borel AG, Fujimiya T, Abbott FS. Fluorinated analogues as mechanistic probes in valproic acid hepatotoxicity: hepatic microvesicular steatosis and glutathionestatus. Chem Res Toxicol 1995; 8(5):671-82.
- 32- Razalf M, Al-Beraiki AM, Ageel AM. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubuler disorder: Time dependence of peroxidative injury. Pharmacol Res 1997; 35(2):153-7.
- 33- Kayaalp O.Antiepileptikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt II'de. Feryal Matbaacılık, Ankara 1994:2027-2052
- 34- Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(7):755-60.
- 35- Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Clin Neuropharmacol,2003; 26: 38—52.
- 36- Holland KD: Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. Neurologic Clinics, 2001; 19:2.
- 37- Eadie MJ, Tyrer JH. Anticonvulsant therapy. In: Drug therapy in neurology, Eadie MJ (ed).Churchill-livingstone, Brisbane 1992,97-173.

- 38- Johannessen SI, Loyning Y, Munthe-Kaas AW: Rationale for antiepileptic drug therapy: Clinical and pharmacokinetic aspects. In: Paediatric Epilepsy. Sillanpaa M, Johannessen SI, Blennow G, Dam M(ed).Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Petersfield 1990:243-268.
- 39- Philip N Patsalos and Emilio Perucca. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 347-356.
- 40- Kwan P. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology&Therapeutics* 2001;90:21-34.
- 41- Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia*, 1975;16: 319— 352.
- 42- Ludwig J, Viggiano TR , McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
- 43- Sonsuz A, Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık*, 2005. s: 920-927.
- 44- Abdelmalek MF, Diehl AM: Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am.* 2007;91(6):1125-49
- 45- Day C, Saksena S: Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2002; 17: S377-S384
- 46- Xiong MA, Zhiping LI: Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7; 7-11.
- 47- Day C: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best practice & Reserch Clinical Gastroenterology.* 2002;16(5):663-678.
- 48- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease:a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9.
- 49- Brunt RM: Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 33 (2005) 68-71.
- 50- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.

- 51- Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Silverman SG. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(1):37-43.
- 52- Levenson H, Greensite F, Hoefs J, Friloux L, Applegate G, Silva E, Kanel G, Buxton R. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 156(2):307-12.
- 53- Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler 1. Baskı, 2008;118.
- 54- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation* 1999;99:1132-1137.
- 55- Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209 (Abstract).
- 56- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999 ,354:1234-1241.
- 57- Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999;19:847-853.
- 58- Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD. 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.
- 59- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
- 60- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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.

- 61- Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-465.
- 62- Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997; 28:665-671.
- 63- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
- 64- Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project)
- 65- Henry C. McGill Jr, C. Alex McMahan, Arthur W. Zieske, Richard E. Tracy, Gray T. Malcom, Edward E. Herderick, Jack P. Strong, Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. *Circulation* 2000; 102: 374-379
- 66- Jeffrey D. Dawson, ScD; Milan Sonka, PhD; Mary Beth Blecha, RVT; Wenjiao Lin, MS; Patricia H. Davis, MD Risk Factors Associated With Aortic Intimal-Media Thickness in Adolescents and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53(24):2273-2279
- 67- Lo Vasco VR, Salmaso R, Zanardo V, Businaro R, Visentin S, Trevisanuto D, Cosmi E. Fetal aorta wall inflammation in ultrasound-detected aortic intima/media thickness and growth retardation. *J Reprod Immunol*. 2011 Sep;91(1-2):103-7.
- 68- Laughlin GA, Allison MA, Jensky NE, Aboyans V, Wong ND, Detrano R, Criqui MH. Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Apr;41(4):481-7.
- 69- Koklu E, Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu S, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T. Aortic intima-media thickness and lipid profile in macrosomic newborns. *Eur J Pediatr*. 2007 Apr;166(4):333-8.
- 70- Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population.
- 71- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-377.
- 72- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-425.

- 73- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis~an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
- 74- Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res* 1977;11:323324.
- 75- Renkin EM. Multiple pathways of capillary permeability. *Circ Res* 1977;41:735-743 (Abstract).
- 76- Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143:987-1002.
- 77- 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.
- 78- Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241-256.
- 79- 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.
- 80- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-250.
- 81- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-318.
- 82- Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, Lobb R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-1211.
- 83- Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
- 84- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
- 85- Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993;92:471-478.

- 86- Bork RW, Svenson KL, Mehrabian M, Lusis AJ, Fogelman AM, Edwards PA. Mechanisms controlling competence gene expression in murine fibroblasts stimulated with minimally modified LDL *Arterioscler Thromb* 1992;12:800-806.
- 87- Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993;69:19-29.
- 88- Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:19-32.
- 89- Castellot JJ Jr, Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovsky MJ. Cultured endothelial cells produce a heparin like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981;90:372-379.
- 90- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993;362:801-809.
- 91- Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-2146.
- 92- Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24-33.
- 93- Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-1756 (Abstract).
- 94- 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.
- 95- Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased Aortic Intima-Media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* 2001; 104:2943-2947.
- 96- Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia *Lancet* 2004;363:369-370.
- 97- Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-337.

- 98- Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial Mechanical Changes in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Arterioscler Thromb Vase Biol* 2000;20: 2070-2075.
- 99- 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 karotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2004;93:1052-1057.
- 100- Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Ronnema T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-1755.
- 101- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-857.
- 102- Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyk P, Grenda R. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767-774.
- 103- Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michèle M, Boeri F, Dorn J, Bond M, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1345-1350.
- 104- Gaeta G, De Michèle M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-846.
- 105- Megnien JL, Gariépy J, Saudubray JM, Nuoffer JM, Denarie N, Levenson J, Simon A. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998;98:2276-2281.
- 106- 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.
- 107- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-1986.

- 108- Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694-703
- 109- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
- 110- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA .Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242.
- 111- Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A, et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*.1994;235:431-433.
- 112- Strauss D, Cable W, Shavelle R. Causes of excess mortality in cerebral palsy *Developmental Medicine & Child Neurology* 1999; 41:580-585.
- 113- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
- 114 - Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
- 115- Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486. 80
- 116- Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-573.
- 117- X. Luo , Y. Yang, T. Cao, Z. Li Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors *Clinical Radiology* 66 (2011) 393-398
- 118- Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.
- 119- Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-1079.

- 120- Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med.* 1994; 236:575-580.
- 121- Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke.* 1997; 28:665-671. 81
- 122- Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. Highresolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging.* 1991;1:168-172.
- 123- Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging.* 1991; 1:68- 73.
- 124- John Wikstrand, Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter *Clin Physiol Funct Imaging* (2007) 27, pp341–34
- 125- Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation.* 1971; 43:711-724.
- 126- Crouse JR III, Craven TE, Haganan AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995;92:1141-1147.
- 127- Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med.* 1994; 236:551-553.
- 128- Potter K, Reed CJ, Green DJ, et al.: Ultrasound settings significantly alter arterial lumen and wall thickness measurements. *Cardiovasc Ultrasound* 2008, 6:6.
- 129- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1885-1891.
- 130- Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994;236:79-84.
- 131- Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990;81:33-40.

- 132- Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995; 75:455-459.
- 133- Paul GM, Timothy AB, Tim JB. Neurologic and muscular disorders. In: *Current Pediatric Diagnosis and Treatment* (18th ed). Eds: William WH, Myron JL, Judith MS, Robin RD. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York 2004, pp:1993-2009.
- 134- Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology* 1971;21(7):682-
- 135- Terrence CF, Wisotzkey HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology* 1975;25(6):594-598.
- 136- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(6):699-704.
- 137- Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009;65:448-56.
- 138- Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40:94-7.
- 139- Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83:250-3.
- 140- Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit Epilepsi* 2011;17(2):53-57 2004;10:MT50-2.
- 141- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV. Liverenzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217-20.
- 142- Franzoni E, Marchiani V, Cecconi I, Moscano FC, Gualandi S, Garone C, et al. Preliminary report on effects of oxcarbazepine- treatment on serum lipid levels in children. *Eur J Neurol* 2006; 13:1389-91.

- 143- Yiş U, Doğan M, Effects of oxcarbazepine treatment on serum lipids and carotid intima media thickness in children *Brain & Development* 34 (2012) 185–188
- 144- Epilepsili Çocuklarda Valproik Asit ve Karbamazepin Tedavisinin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi Saltık S, Ergüven M, Dursun F, Özlü S *Epilepsi* 2005;11(1):16-21
- 145- Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol* 1993;50:590-3.
- 146- 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 Jun;33(3):242-5.
- 147- Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gungor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101:217-20.
- 148- Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtow O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983;33:510-13.
- 149- Deda G, Caksen H, Icagasioglu D. Effect of longterm carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:193-6.
- 150- Demircioglu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol* 2000; 23:142-6.
- 151- Saleh DA, Ismail MA, Ibrahim AM Non alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescents on long termantiepileptic drug therapy. *Pak J Biol Sci*. 2012 Jan 15;15(2):68-77.
- 152- Aygül R, Koçak N, Altınkaynak K, Ulvi H, Kotan D Antiepileptiklerin Lipid Profili ve Lipoprotein a üzerine etkisi 2004, Volume 36, Number 1, Page(s) 005-009
- 153- Yıldız H, Emre U, Coşkun Ö, ve ark. Valproik asit ve karbamazepinin serum lipid profiline etkileri. *Epilepsi* 2002;8(2):94-98.
- 154- Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, et al. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101(4):217-220.
- 155- Calandre EP, Rodriguez CM, Cano MD, et al. Serum lipids, lipoproteins, and polipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin. *Rev Neurol* 1998;27(159):785.

- 156- Franzoni E, Govoni M, d'Addato S, et al. Total cholesterol, HDL-C and trygliserides in cildren receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33(5):932-935.
- 157- Sozuer DT, Ataklı D, Doğu O, et al. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997;156:565-567.
- 158- Afacan İ, Aydın ÖF, Şenbil N, ve ark. Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid profiline etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;43:153-157.
- 159- Eiris J, Rodriguez N, Del Rio M, et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;41(1):1-7.
- 160- Calandre EP, Rodriguez LC, Blazquez A, et al. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83(49):250-253.
- 161- Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444-450.
- 162- Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol.* 1991;8(2):216-222.
- 163- Consensus conference statement. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985;253(14):2080-2086.
- 164- 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(2):147-159.
- 165- Verotti A, Domizio S, Angelozzi B, et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants . *J Paediatr Child Health* 1997;33:242-245.
- 166- Genç B.O, Apaydın D.E, Doğan U, Genç E, Topiramet Tedavisinin Kriptojen Epilepsili Kadınlarda Antropometrik İndeksler, Serum Leptin, İnsülin ve Kolesterol Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi *Epilepsi* 2010;16(1):69-92
- 167- Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy & Behavior* Volume 20, Issue 2, February 2011, Pages 382–385

- 168- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, Trinka E, Unterberger I, Ebenbichler CF, Joannidis M, Walser G, Bauer G, Hoppichler F, Lechleitner M. *Epilepsy Research* Volume 86, Issue 1, September 2009, Pages 42–47
- 169- Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-1986.
- 170- Aydın Erdemir Valproik Asid Tedavisi Alan İdiopatik Epilepsili Hastalarda Serum Lipid Düzeyi ve Karotid Arter İntima Media Kalınlığının Kontrollü olarak değerlendirilmesi isimli Tıpta Uzmanlık Tezi 2008
- 171- M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000;247:687-690.
- 172- Hackman AM, Bricker JT. Preventive cardiology hypertension and dyslipidemia. In: Garson JR, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* (2nd ed) Vol 3. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins. 1998:2243-2259.
- 173- Bámswiq S, Sudhop T, Luers C, et al. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia*. 2003;44(3):457-460.
- 174- Luoma PV, Sotaniemi EA, Pelkonen, et al. Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol, and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(6):615-618.
- 175- Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Research* 2006;70:211-217.
- 176- Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, et al. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2007;74:183-192.
- 177- Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000;247:687-690.
- 178- Yuksel A, Cengiz M, Seven M. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: Two year prospective studies. *J Child Neurol* 2001;16:603-606.

- 179- Pippenger CE, Meng X, Van Lente F, et al. Valproat therapy depresses GSH-Px and SOD enzyme activity. A possible mechanism for VPA induced idiosyncratic drug toxicity. *Clin Chem* 1989;35:1173.
- 180- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 181- Van der Meer I.M, Bots M.L, Hofman A, del Sol A.I, van der Kuip D.A.M and Witteman J.C.M. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction The Rotterdam Stud *Circulation*. 2004;109;1089-1094.
- 182- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-494.
- 183- 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 Jul;28(7):1049-53
- 184- Teng-Yeow Tan, Cheng-Hsien Lu, zHung-Yi Chuang, Tsu-Kung Lin, Chia-Wei Liou, Wen-Neng Chang, and yYao-Chung Chuang Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis *Epilepsia*. 2009 50(6):1579–1586.