

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Na-VALPROAT KULLANAN EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ

Dr. Özlem ÖZDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2008

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Na-VALPROAT KULLANAN EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ

Dr . Özlem ÖZDEMİR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayten YAKUT

ESKİŞEHİR
2008

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özlem ÖZDEMİR'e ait "Na-valproat kullanan epileptik çocuklarda serum asimetric dimetilarjin düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.2008

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ayten YAKUT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Sultan D. AYDOĞDU Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimle ilgili her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayten YAKUT'a, görüşlerinden ve bilgilerinden yararlandığım Prof.Dr.Sultan D. AYDOĞDU ve Yrd.Doç.Dr. E. Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ve saygılarımı sunarım. Gerek tıp eğitimim, gerek uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli hocalarıma, birçok anı paylaştığım, maddi ve manevi desteğini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma gönülden sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Özdemir, Ö. Na-valproat kullanan epileptik çocuklarda serum asimetrik dimetilarjin düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008.

Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan Na-valproatın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare, en önemli yan etkisi ise hepatotoksisitedir. Hematopoetik ve endokrin sistem üzerine de yan etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda Na-valproat kullanımının serum homosistein (Hcy) düzeyini arttırdığı bildirilmektedir. Yüksek Hcy düzeyinin serebrovasküler hastalık riskini arttırdığı gibi antiepileptik ilaçlara karşı direnç gelişiminde rolü olduğu bildirilmektedir. Artmış Hcy düzeylerinin dolaylı olarak asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinin artışı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ADMA, Hcy' ye göre açlık, fiziksel aktivite ve diğer etkenlerden daha az etkelenmesi nedeniyle endotel disfonksiyonunun gösterilmesinde daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Na-valproat kullanan epileptik çocuklarda, serum ADMA, Hcy, lipidler, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 6 ay ve daha fazla süre ile Na-valproat tedavisi alan, yaşları 4-16 yıl arasında değişen 44 idiopatik epilepsili hasta ile 28 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma gruplarında lipid profili, folik asit, vitamin B12 düzeyleri ile, serum Hcy ve ADMA düzeyleri çalışıldı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda lipid profili ve folik asit ile vitamin B12 düzeyleri arasında fark saptanmazken ($p>0.05$), hasta grubunda serum Hcy ve ADMA düzeyleri yüksek olarak saptandı ($p<0.0001$). Serum ADMA ve serum Hcy düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. İki yıldan uzun Na-valproat kullananlarda kısa süreli kullananlara göre vitamin B12 ve lipoprotein-a düzeyi düşük, ApoB düzeyi yüksek bulundu ($p<0.05$), serum folik asit, ADMA ve Hcy düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Na-valproat dozu 30 mg/kg/gün olanlarda 20 mg/kg/gün olanlara göre ADMA düzeyleri yüksek ($p<0.001$) ancak Hcy, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Bir yıldan beri nöbet geçirenlerde, kısa süreye göre serum folik asit düzeyleri arasında fark saptanmazken ($p>0.05$), vitamin B12 düzeyleri düşük ($p<0.05$), serum Hcy ve ADMA düzeyleri yüksek olarak saptandı ($p<0.001$). Sonuç olarak, bu çalışmada 2 yıldan daha uzun Na-valproat kullanan idiopatik epilepsili çocuklarda serum Hcy ve ADMA düzeylerinin yükseldiği ve vitamin B12 düzeylerinin düştüğü saptandı. Bu nedenle uzun süre Na-valproat kullanan epileptik hastalarda ileride gelişebilecek olası vasküler risk açısından serum Hcy ve ADMA düzeylerinin izlenmesinin yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Na-valproat, homosistein, asimetrik dimetilarjinin, vitamin B12, folik asit.

ABSTRACT

Ozdemir, O. Serum asymmetric dimethylarginine levels in epileptic children receiving Na-valproate therapy. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialty Thesis of Pediatrics, Eskisehir, Turkey.

Na-valproate which is commonly prescribed agent for treatment of epilepsy, have a potential adverse effects such as nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea and main serious adverse effect is hepatotoxicity. Hematological and endocrinological adverse effects might be observed. Recent reports demonstrated elevated serum homocysteine (Hcy) levels in children receiving Na-valproate therapy. Elevated homocysteine levels might play a potential role for the resistance to anti-epileptics as well as an increased well-known risk for cerebrovascular disease. It has been reported that elevated Hcy levels are associated with elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels. Serum ADMA levels is a better indicator for endothelial dysfunction comparing to serum homocysteine levels according to limited interferences with fasting status, physical activity and other factors. In this study, we aim to evaluate serum ADMA, Hcy, lipids, folate, vitamin B12 levels in epileptic children receiving Na-valproate monotherapy. Forty-four epileptic children receiving Na-valproate monotherapy at least 6 months and 28 healthy children, aged between 4 to 16 years, were recruited. Serum lipid profile, folate, vitamin B12, Hcy and ADMA levels were analyzed in study groups. Serum Hcy and ADMA levels were higher in patient group than the controls ($p < 0.0001$) however serum lipids, lipoproteins, folate and vitamin B12 levels were similar between patient and control groups. Serum ADMA levels were positively correlated with serum Hcy levels. Serum vitamin B12 and lipoprotein levels are lower, serum Apo-B levels are higher ($p < 0.05$), and serum folate, Hcy and ADMA levels were similar ($p > 0.05$) in children between receiving Na-valproate monotherapy longer than 2 years and whom received < 2 years. Serum Hcy, vitamin B12 and folate levels were similar ($p > 0.05$) however serum ADMA levels were significantly higher ($p < 0.001$) in children receiving Na-valproate monotherapy at the dose of 30mg/kg per day to whom received 20 mg/kg per day. Serum vitamin B12 levels were lower ($p < 0.05$) and serum Hcy and ADMA levels were higher ($p < 0.001$) in children with positive seizure history longer than one year than children with seizure history below one year. In conclusion, according to our study results, increased serum Hcy and ADMA levels and lower serum vitamin B12 levels were observed in children with idiopathic epilepsy receiving longer than two years of Na-valproate monotherapy. This, routine follow-up serum Hcy and ADMA levels might have a beneficial effect for preventing potential vascular disease risk in epileptic patients receiving long term valproate therapy.

Key words: Epilepsy, Na-valproate, homocystein, asymmetric dimethylarginine, vitamin B12, folat.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1: Tanım.....	3
2.1.2: Epidemiyoloji.....	3
2.1.3: Epilepsi Patofizyolojisi.....	4
2.1.4: Genetik.....	5
2.1.5: Sınıflama	6
2.1.6: Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.7: Epilepsi Tanısı.....	9
2.1.8: Prognoz.....	10
2.1.9: Tedavi.....	10
2.1.10: Antiepileptik İlaç Seçimi.....	11
2.1.11: Antiepileptik İlaçların Özellikleri.....	12
2.2: Sodyum Valproat.....	14
2.2.1: Biyokimyasal ve Farmakokinetik Özellikleri.....	14
2.2.2: Etki Mekanizması.....	14
2.2.3: Na-Valproatın Klinik Kullanımı.....	15
2.2.4: Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı.....	15
2.2.5: Diğer Antiepileptik İlaçlar İle Etkileşimleri.....	15
2.2.6: Yan Etkileri.....	15
2.3: Homosistein.....	17

2.3.1: Homosistein Metabolizması.....	17
2.3.2: Hiperhomosisteinemi Nedenleri.....	19
2.3.3: Homosistein ve Vasküler Hastalık Riski.....	20
2.3.4: Homosisteinin Nöronal Doku Üzerine Etkisi.....	21
2.3.5: Epileptik Hastalarda Homosistein Düzeyleri.....	21
2.4.: Folik Asit.....	22
2.5: Vitamin B12.....	22
2.6: Metil Arjininler.....	22
2.6.1: Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri.....	23
2.7: Nitrik Oksit.....	23
2.8. Asimetrik Dimetilarjinin.....	24
2.8.1: ADMA Metabolizması.....	25
2.8.2: ADMA İle İlişkili Hastalıklar.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	50
EK-1.....	65
EK-2.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADP	Adenozin difosfat
AEİ	Antiepileptik ilaç
AMP	Adenozin monofosfat
APO-A	Apolipoprotein A
APO-B	Apolipoprotein B
ARAS	Asendan retiküler aktive edici sistem
ATP	Adenozin trifosfat
CBC	Sistasyonin β -sentaz
DDAH	Dimetilarjinin diaminohidrolaz
EEG	Elektroensefalografi
GABA	Gama-amino bütirik asit
Hcy	Homosistein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IGFBP-3	İnsülin-like growth faktör bağlayıcı protein-3
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NF-Kappa B	Nükleer Faktör-Kappa B
NMMA	N-monometil L-arjinin
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
PMRT	Protein arjinin metiltransferaz
SAH	S-adenozil homosistein
SAM	S-adenozil metiyonin
SMDA	Sistemik dimetilarjinin
ROS	Reaktif oksijen substratları
tHcy	Total homosistein
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
2.1: İdiyopatik epilepsilerin moleküler genetiği.....	5
2.2: Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri.....	7
2.3: Na-valproat'ın biyokimyasal yapısı.....	14
2.4: Homosistein metabolizması.....	18
2.5: L-arjinin ve diğer metil arjininlerin moleküler yapısı.....	23
2.6: Arjininden NO sentezinin ADMA yolu ile engellenmesi.....	24
2.7: ADMA metabolizması.....	26
4.1: Na-valproat kullanım süresi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki.....	37
4.2. Hasta ve kontrol grubunda serum homosistein düzeylerinin dağılımı.....	38
4.3: Epilepsi ve kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin dağılımı.....	39
4.4: Serum ADMA düzeyleri ile serum homosistein düzeyleri arasındaki ilişki.....	40

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa no
2.1: Uluslararası konvulziyon sınıflaması.....	6
2.2: Epilepsilerin etyolojiye göre sınıflaması.....	8
2.3: Konvulziyon tiplerinin özellikleri.....	9
2.4: Epilepsi tedavisinde başarısızlığa yol açan nedenler.....	11
2.5: Antiepileptik ilaçların etki mekanizması.....	12
2.6: Antiepileptik ilaçların yan etkileri.....	13
2.7: Hiperhomosisteinemi nedenleri.....	19
2.8: Nitrik oksitin fizyolojik etkileri.....	24
4.1: Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyete göre dağılım.....	31
4.2: Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı.....	31
4.3: Hastaların doğum öncesi, doğum ve doğumdan sonraki risk faktörleri.....	32
4.4: Epileptik çocukların aile öyküsü.....	33
4.5: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümleri.....	33
4.6: Hastaların epileptik nöbet tipleri.....	33
4.7: Epileptik hastaların nöbet geçirme sıklıkları.....	34
4.8: Na-valproat kullanım süresi.....	34
4.9: Hastaların başvuru anındaki EEG bulguları.....	35
4.10: Hastaların kranial görüntüleme bulguları.....	35
4.11: Hasta ve kontrol grubunda serum lipid profili.....	36
4.12: Çalışma grubunda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri.....	36
4.13: Hasta ve kontrol grubunda serum ADMA ve homosistein düzeyleri.....	38
4.14: Na-valproat kullanım süresinin serum düzeyleri üzerine etkisi.....	41
4.15: Na-valproat kullanım süresine göre vitamin B12, folik asit, homosistein ve ADMA düzeyleri.....	42
4.16: Na-valproat dozu ile serum ADMA, B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki.....	42
4.17: Epilepsi süresi ile serum ADMA, homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki.....	43

1. GİRİŞ

Na-valproat epilepsi tedavisi sırasında sık olarak kullanılan bir antiepileptik ilaçtır (AEİ) (1,2). Etkisini beyinde gama-amino bütirik asit (GABA) düzeyini arttırarak ya da Na-K geçirgenliğini değiştirerek yapmaktadır (3, 4).

Na-valproatın gastrointestinal, hematopoetik ve endokrin sistem üzerine yan etkileri vardır. En önemli yan etkisi hepatotoksisite, en sık görülen yan etkileri ise bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, saç dökülmesi, iştah artışı ve tremordur. Daha nadir olarak sedasyon, kemik iliği supresyonu, trombositopeni, polikistik over sendromu, hiperinsülinizm, hiperfaji, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, idrar inkontinansı, çift görme, halüsinasyon, davranış bozuklukları, hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu, taşikardi, hipertansiyon gibi yan etkileri görülebilir (1, 5).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Na-valproat kullanımının total homosistein düzeylerini de arttırdığı bildirilmektedir. Homosistein; metiyonin metabolizması ile oluşan thiol'lü bir aminoasittir (6). Homosisteinin yaklaşık %50'si vitamin B12 ve folik asitin kullanıldığı enzimatik reaksiyonlarla metionine remetile olurken, diğer yandan vitamin B6'nın kullanıldığı enzimatik reaksiyonla sistationine döner (7, 8). Na-valproatın folik asit metabolizması üzerine etkisi iyi bilinmemesine karşın folik asitin jejunumdan emilimini bozduğu yada enterohepatik dolaşımını etkilediği; folik asitin azalması ile de homosistein-metiyonin döngüsünü bozduğu ve homosistein düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir (9). Homosisteinin artması ile glutamat yapımı artmakta ve N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde aşırı uyarılma olmaktadır (10).

Yüksek homosistein düzeylerinin endotel disfonksiyonu yaparak kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (11-14). Diğer yandan yüksek homosisteinin bilişsel işlevlerde bozulma ve epileptik hastalarda nöbet kontrolünü zorlaştırdığı ileri sürülmektedir (15).

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen olarak sentezlenen bir L-arjinin guanidino analogu olup, nitrik oksit sentaz inhibitörüdür (16). Homosisteinin dimetil arjinin diaminohidrolaz (DDAH) aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeyini arttırdığı bildirilmektedir (17-19). ADMA'nın açlık-tokluk, fiziksel aktivite, diyet

gibi dış faktörlerden daha az etkilenmesi nedeniyle endotel disfonksiyonunu göstermede homosisteine göre daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmektedir (20). ADMA düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (21, 22). ADMA düzeylerinin hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kronik renal yetmezlik, kronik kalp yetmezliğinde de yüksek bulunduğu bildirilmektedir (23-27).

Bu çalışmanın amacı Na-valproat kullanan çocuklarda serum folik asit, vitamin B12, homosistein ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Konvulziyon çocukluk çağının en sık görülen nörolojik bozukluğudur. Tüm çocukların %3-4'ü en az bir kez konvulziyon geçirir. Konvulziyon geçirenlerin %25'ini epileptik hastalar oluşturur (28).

Konvulziyon: Kortikal gri cevher ve beyin sapındaki duyarlı nöronlarda istem dışı spontan elektrik deşarjı ve santral sinir sistemi işlevlerinde bozukluk sonucu gelişen ani ve geçici bilinç kaybı, istemsiz anormal motor aktivite, duyu-davranış, otonomik işlev bozukluğu ile karakterizedir.

Epilepsi: Epilepsi tek başına bir hastalık değil beyindeki yapısal ve işlevsel bozukluklar sonucu ortaya çıkan ataklardır. Herhangi bir akut uyarıcı olmadan aynı gün içinde tekrarlamayan en az iki nöbet epilepsi olarak tanımlanır.

Epileptik Sendrom Tanımı: Nöbet tipi, etyolojisi, EEG bulguları, başlama yaşı, prognoz, klinik özellikleri ve tedaviye yanıtına göre özellik gösteren epileptik durum olarak tanımlanabilir. Örneğin West sendromu yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde başlayan, fleksör ve ekstansör spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile karakterize epileptik sendromdur (28).

Epileptik nöbetler genellikle kısa, birkaç saniye ya da dakika sürebilir. Nadiren daha uzun ve günde çok sayıda olabilir. Nöbetlerin klinik görünümü farklıdır. Algılama, davranış değişiklikleri, bilinç bozukluğu şeklinde bulgu verebilir. Elektriksel aktivite beyin tümüne yayılıyorsa genellikle bilinç kaybı eşlik eder. Eğer elektriksel aktivite beyin bir bölgesine lokalize kalıyorsa bilinç kaybı olmayabilir(28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi; çocuk nörolojisinin en sık görülen kronik hastalık grubunu oluşturmakta ve prevalansı %0.5-1 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de de 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı %0.8 olarak bildirilmiştir (29). Erkek çocuklarında kızlara göre biraz daha fazla görülmektedir (30). Genel olarak epilepsi bir çocukluk

çağı hastalığıdır. Epilepsilerin %30'u 0-5 yaşlarında, %34'ü erken okul çağında, %13'ü ergenlikte ve %23'ü 20 yaşından sonra başlar (30).

2.1.3. Epilepsi Patofizyoloji

Epilepsi kortikal gri cevher ve beyin sapındaki konvulziyona aşırı duyarlı nöronlarda hipersenkronizasyon ve major iyonik değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Hücre zarındaki elektriksel potansiyel normalde dengededir. Bu denge uyarıcı nörotransmitterler (asetilkolin, glutamat, aspartat) ile baskılayıcı özelliği olan (GABA, dopamin, serotonin, glisin) nörotransmitterler arasındaki denge sonucu sağlanır. Bu denge bozulduğunda konvulziyonun ortaya çıktığı düşünülmektedir (28).

Epilepsinin moleküler temelinde nöron aşırı duyarlılığı rol oynar. Nöronların aşırı duyarlılığını arttıran mekanizmalar ise; GABA sistemi, uyarıcı nörotransmitter fazlalığı, nöron işlevlerinin Ca regülasyon bozukluğu olarak açıklanmaktadır.

GABA baskılayıcı nörotransmitterdir. Nöron membranında GABA moleküllerinin yerleştiği reseptörler vardır. GABA reseptöre yerleşerek nöron duyarlılığını düzenler. GABA sentezi az olduğunda bu denge sağlanamaz ve konvulziyon olabilir(28).

Nöron işlevlerini düzenleyen bir diğer mekanizma ise aşırı uyarıcı nörotransmitter salınmasıdır. Uyarıcı nörotransmitterler normal beyinde sinir iletimi ve nöron işlevlerini düzenler. Aşırı salındıklarında ise bu düzenlemeyi yapamaz ve glutamatın artması gelişmekte olan beyinde toksik etki yapar (28).

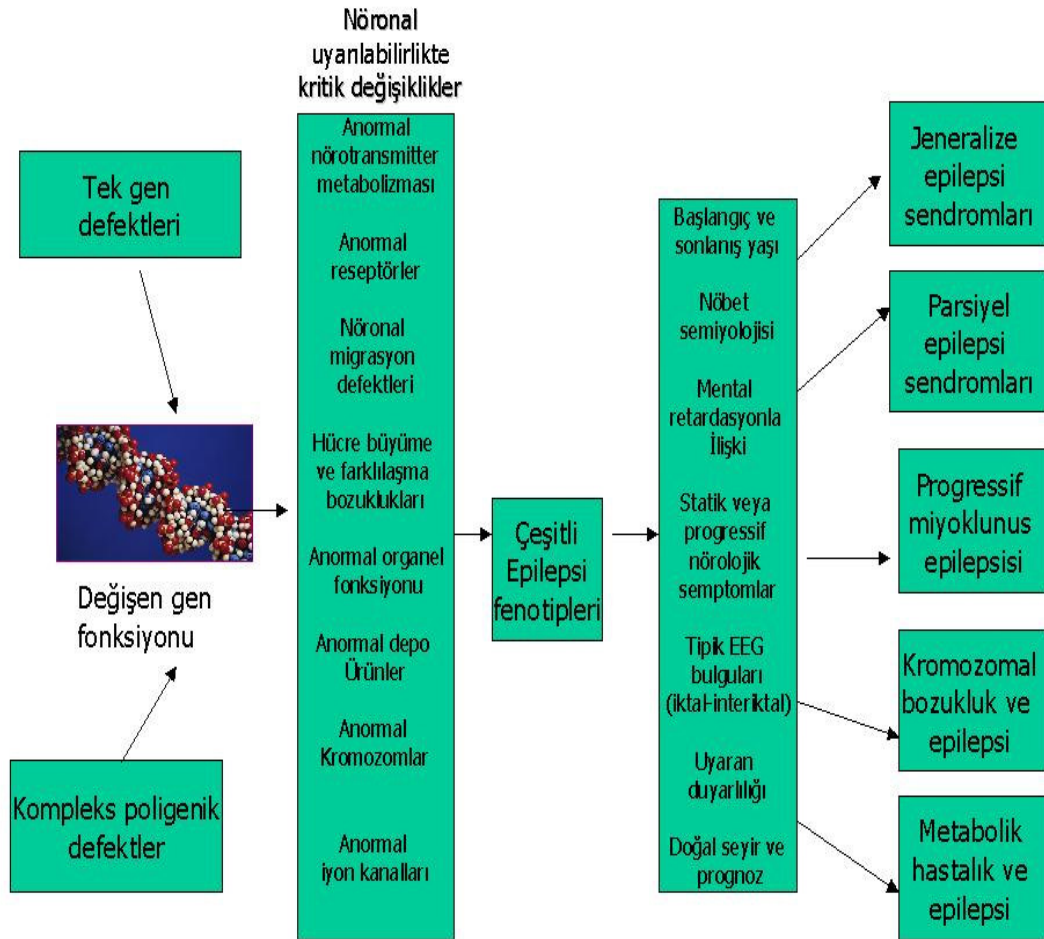
Normalde nöronlardaki sinaptik iletimde Ca'un da rolü vardır. Ca'un aşırı artması nöron tetiklenmesini de arttırarak hücrede toksik etki yaratır ve konvulziyon ortaya çıkabilir (28).

Epileptogenezden sorumlu hücresel mekanizmalar iyi bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyeli değişkenliğine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Nedenler arasında; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATPaza bağlı iyon transportunda bozukluk sayılmaktadır. GABAerjik inhibitör sistemin primer defekti ya da eksitatör nörotransmisyonunda rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır. Epileptik nöbetlerde paroksizmal deşarjlarla

ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet sırasında ATP azalırken AMP, ADP, laktik asid gibi maddeler artmaktadır. Yine hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asidlerini, prostaglandinleri arttırmaktadır (31).

2.1.4. Genetik

Epilepsi karmaşık bir kalıtım gösterir (Şekil 1) (31). İdiyopatik epilepsilerin %40'ında genetik etkenler rol oynamaktadır (32, 33). Moleküler genetik çalışmalarda kanalopatilerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Epilepsi, mental retardasyon ve dismorfik bulgular varsa kromozom çalışması yapılmalıdır (34).



Şekil 2.1: İdiyopatik Epilepsilerin Moleküler Genetiği

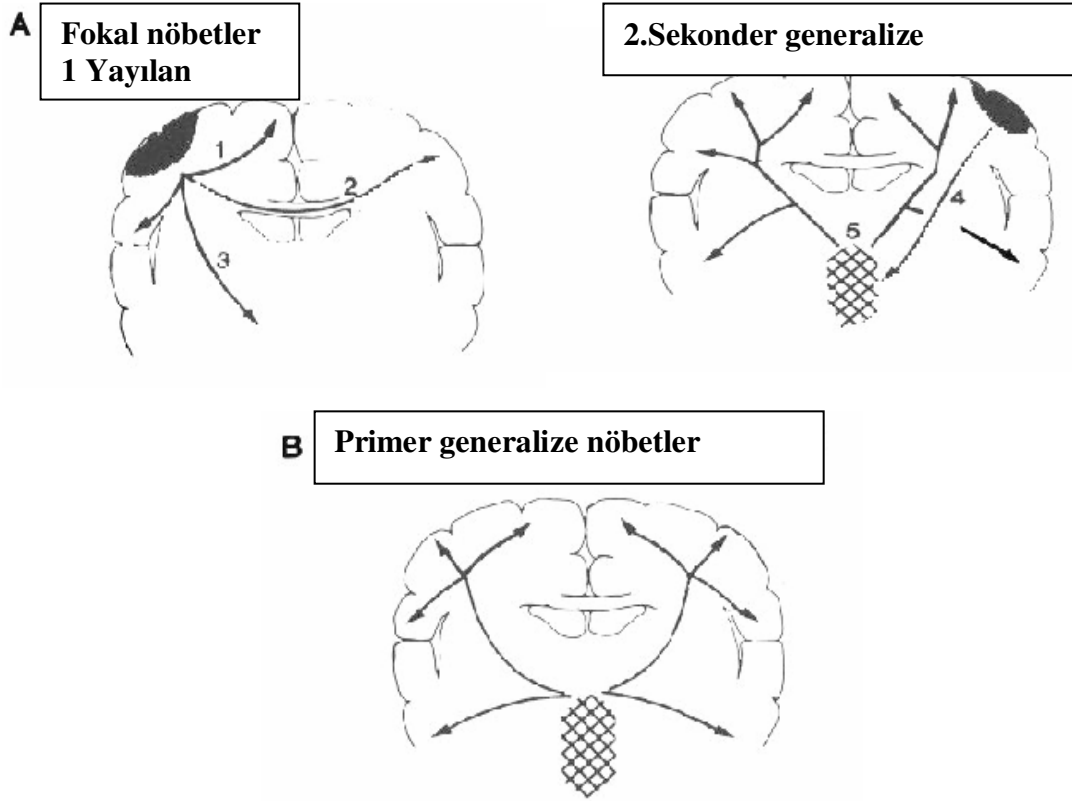
2.1.5. Sınıflama

Epilepsi sınıflaması beyinde etkilenen bölgelere anatomik, nöbet şekline ya da nöbetin etyolojisine göre yapılabilmektedir. En sık kullanılan sınıflama nöbet tipine göre yapılandır. Tablo 1’de nöbet tipine göre epilepsi sınıflaması görülmektedir (35).

Tablo 2.1: Uluslararası Konvulziyon Sınıflaması

<p>PARSİYEL KONVULSİYONLAR (lokal başlangıçlı nöbetler)</p> <p>a) Basit semptomlar ile birlikte olan parsiyel nöbetler (bilinç kaybı olmaksızın)</p> <p>1- Motor semptomlar ile</p> <p>2- Duyusal ve somatosensoral nöbetler ile</p> <p>3- Otonomik semptomlar ile</p> <p>4- Birleşik form</p> <p>b) Kompleks semptomlar ile seyreden parsiyel nöbetler (Genellikle bilinç kaybının eşlik ettiği)</p> <p>1- Sadece bilinç kaybının olduğu</p> <p>2- Bilişsel semptomlar ile</p> <p>3- Duyusal semptomlar ile</p> <p>4- Psikolojik semptomlar ile</p> <p>5- Birleşik form</p> <p>GENERALİZE KONVULSİYONLAR (bilateral simetrik veya lokal başlagıç olmaksızın)</p> <p>1- Absans (Petit mal)</p> <p>2- Myoklonik nöbetler</p> <p>3- İnfantil spazm</p> <p>4- Klonik nöbetler</p> <p>5- Tonik nöbetler</p> <p>6- Tonik-klonik nöbetler (Grand mal)</p> <p>7- Atonik nöbetler</p> <p>8- Akinetik nöbetler</p> <p>Tek taraflı nöbetler (bir tarafın daha baskın olduğu)</p> <p>Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler</p>
--

Generalize konvulziyonlar beyin sapından kaynaklanıp tüm beyine yayılır. Uyku ve uyanıklığı düzenleyen Asendan Retiküler Aktive edici Sistem (ARAS) etkilendiği için bilinç kaybı görülebilir. Parsiyel konvulziyonlarda ise elektriksel boşalım beynin belli bir bölgesine lokalize olarak kalır. İki tipi vardır: Basit parsiyel konvulziyon tek bir bölgeden başlar ve orada lokalize kalır, ARAS’a ulaşmaz. Bilinç kaybı yoktur. Kompleks parsiyel konvulziyonda ise beynin hangi bölgesi tutulduysa o bölge ile ilgili fonksiyonlar bozulur ve ARAS’ı etkilerse bilinç kaybı görülebilir. Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri şekil 2’de görülmektedir. (28).



Şekil 2. 2: Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri

Yaşa bağımlı epileptik sendromlar çocukluk yaş grubunda görülen ve özgün bulguları olan epilepsi tipleridir. Bunlar:

- 1-Yenidoğan konvulziyonları
- 2-Febril konvulziyonlar
- 3-İnfantil spazm
- 4-Çocukluk çağı benign rolandik epilepsi
- 5-Çocukluk çağı absans epilepsi (pikrolepsi)
- 6-Çocukluk çağının myoklonik epilepsisi
- 7- Lennox-Gastaut sendromu (28)

Epilepsiler etyolojiye göre de sınıflandırılabilir. Etiyolojiye göre;

1-İdiyopatik epilepsiler: Çocukluk çağının en sık görülen (%60-70) ve ileri tetkiklerle altta yatan bir nedenin ya da başka bir nörolojik bozukluğun eşlik etmediği epilepsilerdir. Sıklıkla aile bireylerinde epilepsiye eğilim vardır. Nöbetler göreceli olarak daha sıklıkta tekrarlar ve tedaviye daha iyi yanıt verir (28).

2-Semptomatik epilepsiler: Tüm epilepsilerin %20' sini oluşturur ve etyolojik olarak altta yatan bir neden, beyin hastalığı ya da nörolojik bozukluğu olan epilepsilerdir. Etyolojide migrasyon anomalileri, proliferasyon bozukluğuna bağlı anomaliler, kortikal displazi ya da intrauterin dönemde beyin korteksinin yapılanmasındaki bozukluklar rol oynar. Nörokütanöz hastalıklar, intrauterin kanama, intrauterin enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar, arteriovenöz malformasyonlar, kafa travması, viral-paraziter santral sinir sistemi enfeksiyonları da saptanabilir. Çoğu tedaviye geç yanıt verir (Tablo 2) (28).

Tablo 2.2: Epilepsilerin Etyolojiye Göre Sınıflaması

1-İdiyopatik Epilepsiler

A-İdiyopatik Parsiyel Epilepsiler

- Rolandik epilepsi
- Oksipital paroksizmlili benign çocukluk çağı epilepsisi

B-İdiyopatik Generalize Epilepsiler

- Benign familial yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocukluğunun benign miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (Piknolepsi)
- Juvenil Absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi
- Grand mal epilepsi

2- Semptomatik Epilepsiler

- SSS'nin gelişimsel anomalileri
- Dejeneratif SSS hastalıkları
- Nörokütanöz sendromlar
- Neoplazmlar
- SSS enfeksiyonu sekeli
- Posttravmatik epilepsi
- Lipid depo hastalıkları
- Aminoasit metabolizması bozuklukları
- Lizozomal bozukluklar
- Vasküler nedenler
- İntrauterin enfeksiyonlar

2.1.6. Ayırıcı Tanı

İlk kez epileptik konvulziyon yakınması ile başvuran çocukların %20'sini epileptik olmayan durumlar oluşturmaktadır (36-38). Bunun en önemli nedeni epilepsi tanısında yeterli nöbet öyküsü alınmaması ve tanı koyan kişilerin epilepsiyi taklit eden durumlar hakkında yeterli bilgi sahibi olmamasıdır. Epileptik olmayan

durumların başında senkop, anoksik nöbetler gelmektedir. Katılma nöbetleri, uyku apnesi, konversiyon, paroksizmal hareket bozuklukları, tikler, hiperekspleski, uyku bozuklukları da epilepsi ile karışan durumlardır (39-41). Ancak epileptik bir çocukta non-epileptik paroksizmal olaylar da eşlik edebilmektedir. Ayırıcı tanıda kardiyolojik değerlendirme ve video EEG monitorizasyonu yardımcı olabilir.

2.1.7. Epilepsi Tanısı

Epilepsi tanısı nöbetin ayrıntılı öyküsü ve klinik değerlendirme ile konur. Nöbet özelliği ve eşlik eden diğer nörolojik bulgulara (mental retardasyon, dejeneratif SSS hastalıkları, herediter nörolojik hastalıklar v.b. gibi) göre biyokimyasal/metabolik tetkikler, EEG, beyin MRG'si ve v.b. gibi tetkikler yapılmalıdır. Nöbet tiplerinin iyi değerlendirilmesi epileptik olmayan durumlarda ayırd etmede yardımcı olur (42-46). Tablo 3'de konvulziyon tiplerinin özellikleri görülmektedir.

Tablo 2.3: Konvulziyon Tipleri

Klonik	Kas ya da kas gruplarında ritmik hareketler
Tonik	Kas tonusun kısa süreli-geçici artması
Myoklonik	Tüm vücudu içine alan asimetrik asenkron hızlı jerk şeklinde sıçramalar
Atonik	Kas tonusunun kısa süreli ani ve geçici kaybı
Absans	Vücut tonusunda değişiklik olmadan çok kısa süreli (sn) bilinç kaybı ile birlikte dalma, göz kırptırma, obje düşürme
Parsiyel	Bilinç kaybı olmadan kas gruplarında ritmik hareketler
Kompleks parsiyel	Yüksek kortikal işlevlerin paroksizmal bozukluğu ile birlikte bilinç kaybı ve tutulan beyin bölgesine özgü bulgular
Anoksik epileptik Nöbet	Senkopun uyardığı nöbet

EEG epilepsi tanısında önemli bir tetkiktir. Ancak öykü ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü epileptik hastaların %50'inde rutin EEG normal bulunabilir. Uyku-uyanıklık EEG'sinde bile hastaların %20'sinde bulgu saptanmayabilir. Diğer taraftan normal çocukların %1-2'sinde EEG'de asemptomatik

anormal deşarjlar görülebilir. EEG'nin ilk nöbetten sonra tekrarlama riskini göstermede prognostik değeri vardır ve ateşsiz iken çekilmesi gerekir. (42, 47, 48).

Standart biyokimyasal incelemeler arasında tam kan sayımı, glukoz, serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre nitrojeni, kalsiyum, magnezyum ve amonyak yer alır. Tekrarlayan nöbetleri ve nörogelişimsel sorunu olan çocuklarda etiyojijiyi aydınlatmak için amonyak, laktat, kan aminoasitleri, idrar organik asitlerini de içeren ayrıntılı metabolik değerlendirme gerekli olabilir. Acil görüntüleme her yaştaki çocukta hızla düzelmeyen postiktal bulgu varsa, nöbetten saatler sonra çocuğun kliniği düzelmiyor ise, organik lezyon şüphesi var ise ve nöbet nedeni belirlenemiyor ise yapılmalıdır. Acil olmayan kraniyal görüntüleme ise nedeni bilinmeyen motor ve mental gerilik, açıklanamayan nörolojik bulgu, fokal nöbet öyküsü, EEG' de fokal bulgu varsa ve bir yaşından küçük tüm çocuklara yapılması önerilmektedir. Beyin yapısını daha ayrıntılı gösterdiği için manyetik rezonans görüntüleme tercih edilmektedir. Single foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi gibi daha ileri fonksiyonel görüntüleme yöntemleri sadece tedaviye dirençli veya epilepsi cerrahisi düşünülen bazı olgularda gerekebilir (42, 47, 49).

2.1.8. Prognoz

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'i tedaviye iyi yanıt verir. %20-30'unda ise dirençli epilepsi gelişmektedir. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta yatan nedenlerin varlığı, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin çıkışından antiepileptik ilaç başlanmasına kadar geçen süre ve nörolojik defisit, mental retardasyon prognozu etkilemektedir (50-53).

2.1.9. Tedavi

Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak tek konvulziyondan sonra tedavi verilmesi önerilmez. Berg ve Shinnar (3) hastaların %40'ının ikinci kez konvulziyon geçirdiğini bildirdiler. İkinci konvulziyondan sonra üçüncü konvulziyonu geçirme olasılığı ise %80 bildirilmiştir (54). Bu nedenle en az iki ve daha fazla nöbette antiepileptik ilaç tedavisi verilmektedir (55, 56). Ancak serebral palsi, mental retardasyon gibi nörolojik bozukluğu olanlar, ilerleyici nörolojik hastalığı ve EEG'de tipik epileptik aktivite varsa tek nöbette de tedaviye başlanabilir. Tedaviye başlandıktan sonra 2-4 yıl konvulziyon geçirmeyen hastalarda

tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla %70 oranında başarı sağlanmaktadır (57).

Epilepsi tedavisinde başarısızlığa yol açan nedenler Tablo 4’de gösterilmiştir (54, 58-60). Dirençli epilepsilerde antiepileptik ilaç dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi olarak uygulanabilmektedir (53, 61, 62).

Tablo 2.4: Epilepsi Tedavisinde Başarısızlığa Yol Açan Nedenler

<p><u>Tanısal hatalar</u></p> <p>Yanlış tanı (epilepsi dışı olay)</p> <p>Temel etiyolojik faktörün tanınmaması (metabolik, infeksiyöz, dejeneratif, vs.)</p> <p>Nöbeti uyaran faktörlerin ihmal edilmesi</p> <p>Nöbet/epileptik sendrom tipini yanlış sınıflama</p>
<p><u>İlaç tedavisinde hatalar</u></p> <p>Yanlış ilaç seçimi</p> <p>Yanlış doz ayarı</p> <p>Yetersiz süre ile tedavi</p> <p>Uygun olmayan ilaç kombinasyonları</p> <p>Tedaviye uyumsuzluk</p>

2.1.10. Antiepileptik İlaç Seçimi

Nöbet tipine, yaşa göre ve yan etkisi en az olan antiepileptik ilacın seçilmesi epilepsi tedavisi başarısını artırır. Tek antiepileptik ilaç (AEİ) kullanılmalıdır. Uygun olmayan AEİ tedavisi nöbetlerin artmasına, yan etki çıkmasına, ve aşırı doz verilirse intoksikasyon gelişebilir. Çoklu ilaç kullanımı nöbetlerin direnç kazanmasına neden olabilir (63). Epilepsi tedavisinde tek AEİ (monoterapi) verilmelidir. Aile ve yaşı uygun ise çocuk tedavi planı, olası yan etkiler, nöbet sırasında alınması gereken önlemler ve tedavi, nöbeti tetikleyen etmenlerden korunma, riskli spor ve aktivitelerden kaçınma, öngörülen prognoz hakkında bilgilendirilmelidir. AEİ tedavisi nöbet tekrarını azaltmakta ancak epilepsi eğilimini etkilememektedir (64, 65). Tedavide genel ilke belli serum düzeyine ulaşmak değil, nöbetleri kontrol altında tutmaktır. Nöbeti olmayan ve yan etki gözlenmeyen

hastalarda rutin AEİ serum düzeyi takibi gerekmez (66). Nöbet devam ederse ikinci ilaç eklenerek yanıtı göre ilk ilaç yavaş kesilmelidir.

2.1.11. Antiepileptik İlaçların Özellikleri

İlk kez 1857 yılında, potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klasik olarak kullanılan AEİ'ler ilaçlar fenobarbital, fenitoin, primidon, etosüksimid, karbamazepin, benzodiazepin, Na-valproattır. Son yıllarda ise daha az yan etki ve ilaç etkileşimi gösteren yeni AEİ'ler vigabatrin, lamotrijin, topiramet, okskarbamazepin, felbamat, tiagabin, levatirasetam ve zonisamid kullanılmaya başladı (67).

Çocukluk çağında antiepileptik ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri değişiktir. Antiepileptik ilaçlar etkilerini Na/Ca kanallarını doğrudan ya da nörotransmitterler üzerinden gösterir. Bazı AEİ'ler nörotransmitter metabolizmasını değiştirerek etki eder. Örneğin glutamattan GABA'nın sentezlenmesinde kofaktör olarak rol alan pridoksal fosfat eksikliğinde ortaya çıkan konvulziyonlarda vitamin B6 verildiğinde GABA sentezi arttırılarak antikonvulsif etki yaratır (28).

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 5'de gösterilmiştir (67, 68). AEİ'ler başta santral sinir sistemi olmak üzere birçok sistemde yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkilerden bazıları Tablo 6'da gösterilmiştir (51, 70-73).

Tablo 2.5: Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

Sodyum Kanal Blokağı Yapanlar Na-valproat Zonisamid Felbamat Fenitoin Okskarbamazepin Karbamazepin Topiramet Lamotrijin	Kalsiyum Kanal Blokağı Yapanlar Na-valproat Gabapentin Levetirasetam Etosüksimit Topiramet Lamotrijin
GABA Artışı Yapanlar Fenobarbital Na-valproat Gabapentin Zonisamid Felbamat Benzodiazepinler Vigabatrin	Glutamat Aktivitesini Azaltanlar Fenobarbital Felbamat

Tablo 2.6: Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri

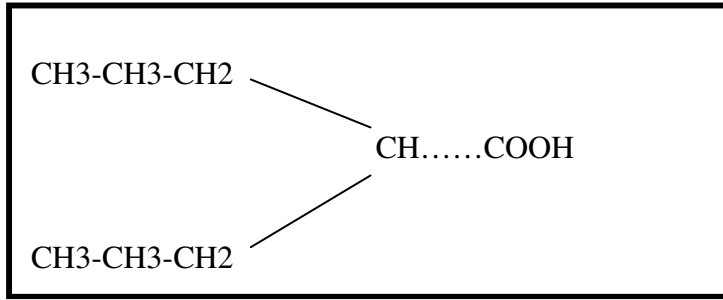
AEİ'lar	Yan Etkileri
Na-valproat	Sedasyon, ataksi, nistagmus, tremor, kilo artışı, dispepsi, kusma, saç dökülmesi, periferik ödem, akut pankreatit, hepatotoksisite, ensefalopati, teratojenite, kemik iliği baskılanması, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm
Karbamazepin	Baş ağrısı, diplopi, ataksi, nistagmus, sedasyon, tremor hiponatremi, döküntü, hipersensitivite sendromu, Stevens-Johnson sendromu, kemik iliği depresyonu, aritmi, hepatatoksit
Fenitoin	Nistagmus, ataksi, diskinezi, koordinasyon bozukluğu, bilişsel değişiklikler, serebellar atrofi, anoreksi, bulantı, kıllanma, dişeti hipertrofisi, osteoporoz, folik asit eksikliği, lupus benzeri tablo
Fenobarbital	Hiperaktivite, irritabilite, dikkat bozukluğu, depresyon, bilişsel değişiklikler, nistagmus, ataksi, diskinezi, dermatit, Stevens-Johnson sendromu, osteoporoz, K vitamini eksikliği, bağ dokusu değişikliği
Benzodiazepinler	Uykuya meyil, saldırganlık, hiperaktivite, dikkat bozukluğu, uykusuzluk, depresyon, tolerans, hipersalivasyon, tedavi edici dozda 6 hafta ve üzeri kullanım ile fiziksel bağımlılık
Etosüksimid	Baş ağrısı, letarji, ajitasyon, depresyon, bellek bozukluğu, döküntü, lupus benzeri tablo, lökopeni, aplastik anemi
Okskarbazepin	Baş ağrısı, letarji, ajitasyon, depresyon, bellek bozukluğu, hiponatremi, yorgunluk
Lamotrijin	Letarji, konfüzyon, baş ağrısı, döküntü (özellikle valproat aile birlikte kullanılırken), Stevens-Johnson sendromu
Vigabatrin	Uykuya meyil, irritabilite, ataksi, baş ağrısı, ajitasyon, halüsinasyon, periferik retina bozukluğuna bağlı konsantrik görme alanı kaybı
Topiramet	Ataksi, dikkat bozukluğu, konfüzyon, baş dönmesi, yorgunluk, parestezi, somnolans, bellek etkilenimi, böbrek taşı, terleme azlığı, kilo kaybı
Levetirasetam	Uykuya meyil, baş ağrısı, baş dönmesi, halüsinasyon, yorgunluk, üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış
Zonisamid	Uykuya meyil, düşüncede değişiklik, böbrek taşı, terleme azlığı
Felbemat	Öldürücü kemik iliği baskılanması ve karaciğer yetmezliği
Tiagabin	Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, bilişsel etkilenim, kelime bulma güçlüğü
Gabapentin	Ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, diplopi, öfke krizleri, hipereksitabilite, yorgunluk, burun akıntısı, bulantı

2.2. Sodyum Valproat

İlk kez 1964 yılında Carras ve arkadaşları tarafından epilepsi tedavisinde kullanılan Na-valproat en geniş etki alanına sahip antikonvülsan ilaçtır (51, 2).

2.2.1. Biyokimyasal ve Farmakokinetik Özellikleri

Na-valproat basit olarak kısa zincirli yağ asididir. Sodyum dipropilasetat yapısındadır (şekil 3) (1, 2).



Şekil 2.3: Na-valproatın biyokimyasal yapısı

Na-valproat ağızdan alındığında mide-barsak yolundan 30 dakika ile iki saat arasında emilmektedir. %90-95'i plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Plazma konsantrasyonu düştüğünde proteine bağlı olmayan Na-valproat konsantrasyonu artmaktadır. Na-valproat %95 oranında karaciğerde P-450 enzim sistemi ile metabolize edilmektedir, ancak P-450 enzim sistemini indüklememektedir. Glukuronillenmiş metabolitleri idrarla atılmaktadır. Valproat uygun dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Yüksek dozda alındığında bu süre 30 saate kadar çıkabilir. Yarılanma ömrü yenidoğanlarda daha uzundur (1, 74).

2.2.2. Etki Mekanizması

Na-valproatın etki mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Na-valproat yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA-transaminaz enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltarak ve GABA sentezinde rolü olan glutamik asit dekarboksilazı arttırarak GABA salınımını ve GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmaktadır. Na-valproatın antikonvülsif etki göstermesinde GABA nörotransmisyonunun artması önemli rol oynar. Uyarıcı nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını arttırması da diğer etki mekanizmasıdır (3, 4). Yüksek konsantrasyonlarda valproatın hücre zarı

potasyum iletimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük valproat konsantrasyonları hücre zarı potansiyellerini hiperpolarizasyon yapar. Ayrıca voltaja bağımlı sodyum kanallarını da bloke etmektedir. Valproatın geniş etki spektrumu tek bir moleküler mekanizma ile açıklanamamaktadır (2).

2.2.3. Na-Valproatın Klinik Kullanımı

Na-valproat en geniş etki alanı olan antiepileptiktir. Absans epilepsi, primer jeneralize tonik klonik konvulziyonlarda, kompleks parsiyel epilepside ilk seçilecek antiepileptiktir (1).

İnfanıl spazmda ACTH ve hidrokortizonun etkinliğini arttırmaktadır. Yine febril konvulziyonda diazepam ve fenobarbitalin alternatif olarak kullanılabilir. Parsiyel konvulziyonlarda da etkili olduğu bildirilmektedir (1, 2).

2.2.4. Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı

Oral dozu başlangıçta 20 mg/kg/gündür. Çoğu hasta için 25-30 mg/kg/gün dozu uygun olmasına rağmen, 60 mg/kg/gün hatta daha yüksek doza çıkılabilir. Tedavi edici düzey 50-100 µg/mL arasındadır. Başlangıçta yüksek doz verilirse sedasyon, somnolans ve hatta koma oluşabilir. Bu nedenle düşük dozda başlanır ve bu doz giderek arttırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi ile yan etki önemli ölçüde azalır (1).

2.2.5. Diğer Antiepileptik İlaçlar İle Etkileşimleri

Na-valproat, fenitoin ile etkileşmektedir. Başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu arttırabilmektedir. Fenobarbital alan hastalara valproat ilave edilirse, fenobarbitalin serum düzeyini %25-68 oranında arttırarak, belirgin sedasyon ve ciddi SSS belirtilerine neden olabilir. Valproat diazepamı plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden uzaklaştırır ve sedatif etkisini özellikle tedavinin başında arttırır. Lamotrijinin metabolizmasını inhibe eder ve plazma düzeyini arttırır. Karbamazepin, fenitoin ve primidon ise valproatın serum konsantrasyonunu düşürmektedir (1).

2.2.6. Yan Etkileri

Na-valproatın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal bulgulardır. Sedasyon ve uyuşukluk görülmekte, nadiren de

pankreatit oluşabilmektedir. Trombositopeni ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğinden kanama zamanını uzatabilmekte, fibrinojen düzeyini düşürmektedir. Kemik iliği supresyonu, hiperfaji ve geçici olarak da saç dökülmesine neden olabilmektedir (1). Bunun yanı sıra doza bağlı tremor, uyusukluk, ataksi, nistagmus, dizartri görülebilir. Tremorlar statik veya benign esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolur (5).

Na-valproatın nöroendokrin sistem üzerine de etkileri gösterilmiştir. Vainionpaa ve arkadaşları (75) 20 yaşından önce valproat kullanan hastalarda hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve IGFBP-3 düşüklüğü geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca hiperinsülinizm, obezite, leptin yüksekliği diğer yan etkileridir. Bunun yanında obezite ile birlikte HDL-kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır (75-77).

Valproat ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksisitedir. Valproat tedavisi alan hastaların % 15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir (78). Hepatotoksik etki iki farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir: Daha sık görülen geçici, doza bağlı karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden tip ve diğeri ise nadir görülen, ağır seyirli doza bağlı olmayan, semptomatik hepatit ile giden tipidir. Doza bağlı olan tip dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden zaman içinde düzelebilmektedir. Doza bağlı olmayan tip nadir de olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir. Bu risk iki yaşın altında, çoklu antiepileptik tedavi alan hastalarda oldukça yüksektir. Valproat karaciğerde koenzim-A'ya bağlanarak yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca üre sentezini inhibe ederek yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilmektedir. En korkulan yan etkisi karaciğerde yağlanma ile giden Reye sendromuna benzer klinik tablodur. Mitokondriyal enzim eksikliği olan hastalar için bu risk çok fazladır. Bu nedenle iki yaşın altında özellikle metabolik hastalık kuşkusunu duyulan çocuklarda kullanılmamalıdır (51). Valproat tedavisinin epileptik hastalarda hipokarnitinemiye neden olduğu bazı yazarlarca bildirilmektedir (79-82). Valproatın neden olduğu hepatotoksisiteyi azaltmak veya geri döndürmek için valproat ile birlikte L-karnitin kullanılması önerilmektedir (83).

Na-valproatın teratojenik etkisi de vardır ve gebe kadınlarda spontan abortus ve canlı doğan bebeklerinde dismorfik bulgular, spina bifida, immatürite ve diğer malformasyonlara neden olduğu bildirilmektedir (1).

Son yıllarda Na-valproat'ın homosistein düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir. Na-valproat kullanımının homosistein metabolizmasındaki kofaktörler olan folik asit, vitamin B12 ve pridoksin düzeyini azalttığı, bu yolla da homosistein düzeylerinde yükselmeye yol açtığına dair çalışmalar vardır. Na-valproatın özellikle jejenumdan folik asit emilimini azalttığı ya da folik asitin enterohepatik dolaşımını bozduğu düşünülmektedir (9). Diğer yandan bazı çalışmalar Na-valproatın homosistein düzeylerindeki artışı kofaktörlerden bağımsız ikinci bir yolla yaptığını bildirmişlerdir. Çünkü Na-valproat kullanımı ile folik asit, vitamin B12 ve pridoksin düzeylerinde değişme olmadan homosistein düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (84).

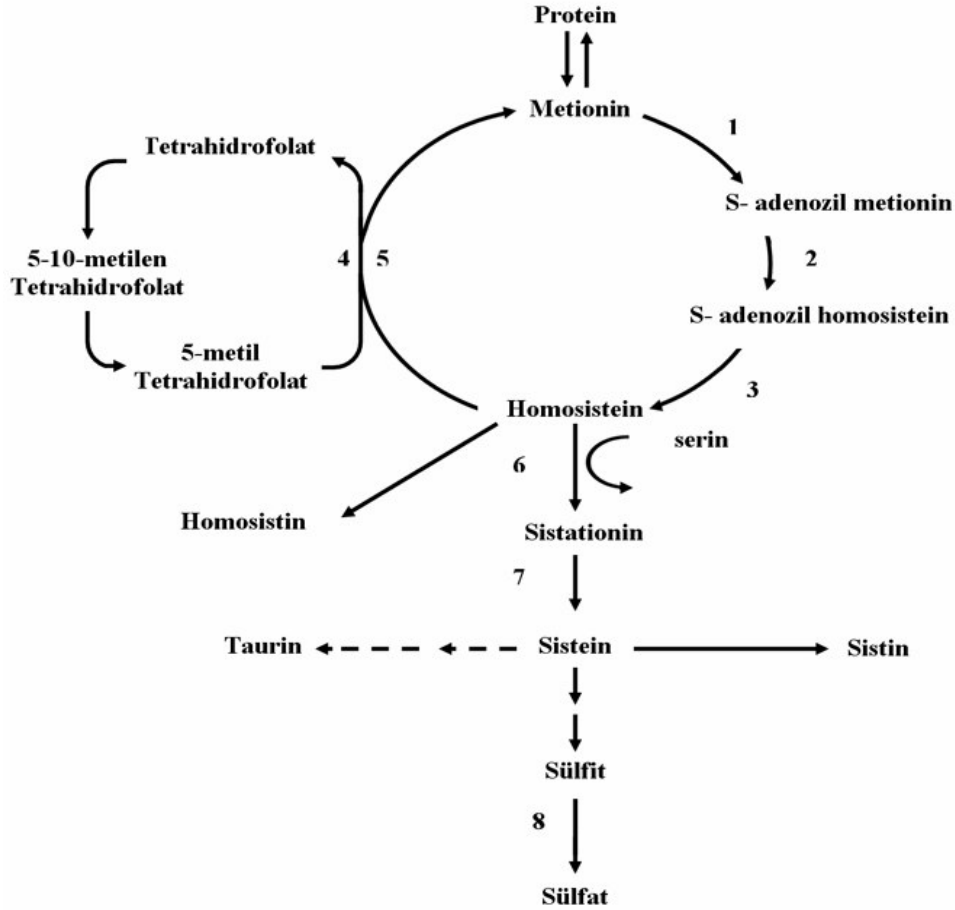
2.3.HOMOSİSTEİN

2.3.1. Homosistein Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. (6). Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin katbolizması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşür. SAM'ın metil grubu metiltransferaz enzimi aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenzil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (7, 8). Oluşan homosisteinin bir kısmı transsülfürasyon, bir kısmı da remetilasyon yolu ile metabolize olur (Şekil 4) (85). Remetilasyon yolunda; homosisteinin yaklaşık %50'si metiyonine remetile olur, bir kısmı da transsülfürasyon yolu ile vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin β -sentazı (CBS) kullanarak sistatyonini oluşturur. Homosistein daha sonra sisteine hidrolize olur. Sistein de, sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (6-8).

Homosisteinin metionine remetilasyonu iki yol ile olmaktadır. Birinci yolda, metil grubu 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz enzimi ile 5-

metiltetrahidrofolattan alınarak homosisteine verilir. Bu enzimin etkisi için vitamin B12 gereklidir. İkinci yolda ise, metil grubu betain-homosistein metiltransferaz enzimi ile betainden alınarak homosisteine verilir (86). Daha sonraki metabolik basamaklarda sistein ve taurin ortaya çıkar. Homosistein metabolizası şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4: Homosistein metabolizması; 1, metionin S-adenoziltransferaz; **2,** glisin N-metil transferaz; **3,** S-adenozilhomosistein hidrolaz; **4,** 5-metiltetrahidrofolik asit-homosistein metiltransferaz; **5,** betaine-homosistein metiltransferaz; **6,** sistatinyonin β -sentaz; **7,** γ -sistatinyonaz; **8,** sülfite oksidaz.

Homosistein metabolizmasındaki katalizör rolleri nedeniyle, plazmadaki vitamin B12, B6 ve özellikle folik asit düzeyi ile tHcy düzeyleri arasında zıt bir ilişki tespit edilmiş ve bu vitaminlerin diyetle yeterli miktarda alınmalarının önemi anlaşılmıştır (87).

Serumdaki Hcy'nin çoğu proteinlere bağlıdır veya düşük molekül ağırlıklı tiollerle karışmış disülfidler şeklinde bulunur. Normal Hcy düzeyleri laboratuvarlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte erişkinlerde açlıkta genellikle 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır (46, 48, 49). Bu değerden daha yüksek Hcy değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir. Ancak bazı çalışmalarda 10-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındaki tHcy düzeylerinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı çalışmacılar normalin üst sınırını 10 $\mu\text{mol/L}$ ya da daha düşük olarak kabul etmektedir. Pediatrik hastalardaki normal değerler 3.7-10.3 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (88, 89).

2.3.2. Hiperhomosisteinemi nedenleri

Total plazma homosistein düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir (Tablo 7) (8, 14, 90, 91).

Tablo 2.7: Hiperhomosisteinemi Nedenleri

<p>I-Kalıtısal nedenler (Homosistinüri)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systation β-sentaz eksikliği • 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği • Vitamin B12 metabolizması bozuklukları
<p>II-Fizyolojik nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yaşlılık • Erkek cinsiyet • Kas kitlesinde artma
<p>III- Yaşam Şekli</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyet ile yeterli vitamin B6, B12 ve folik asit almama • Sigara içme, Aşırı kahve içimi • Sedanter yaşam • Menapoz • Fiziksel aktivite azlığı
<p>IV- Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorbsiyon sendromları • Vitamin B12 eksikliği, Vitamin B6 eksikliği, Folik asit eksikliği • Böbrek yetmezliği • Hipotroidi
<p>V- İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folik asit antagonistleri (metotreksat, fenitoin) • Vitamin B12 antogonistleri (neomisin, kolestiramin, kolşisin, prednizon, H2 reseptör blokörleri vb.) • Vitamin B6 antagonistleri (teofilin, azarabin), • Antiepileptikler (Na-valproat, karbamazepin, difenil hidantoin, fenobarbital) • Aminotioller (asetilsistein, penisillamin) • Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin)

2.3.3. Homosistein ve vasküler hastalık riski

Hiperhomosisteineminin aterosklerotik bir risk faktörü olarak dikkat çekmesi, metionin metabolizmasının CBS eksikliği sonucu ortaya çıkan homosistinüri nedeniyle olmuştur. Homosistinüri hem aterosklerotik hem de tromboembolik özellik gösteren bir hastalıktır. Tromboembolik komplikasyonlar, hastaların %12-27'sinde 15 yaşına kadar, yaklaşık yarısında 30 yaşına kadar ortaya çıkar (8, 86). Yapılan çalışmalarda Hcy'nin doğumsal metabolik bozukluklar dışında başka nedenlerle de yükselmesinin, ateroskleroz, myokard infarktüsü, inme ve periferik damar hastalıkları için belirgin risk faktörü olduğu bildirilmektedir (11-14). Nygard ve arkadaşları (12) Hcy seviyesi yüksek olanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin 1.4 kat arttığını bulmuşlardır. Metaanalitik çalışmalara göre Hcy'deki her 5 µmol/L artış kolesterolde 20 mg/dl artışa eşdeğer bulunmuştur. Başka bir çalışmada homosisteindeki her 5 µmol/L artışın kardiyovasküler hastalık riskini %41, serebrovasküler hastalık riskini %65 arttırdığı gösterilmiştir (92). Yüksek Hcy'nin kardiyovasküler hastalık riskini nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu etkiyi oksidan stres, endotel hücrelerine sitotoksik etki, düz kas hücreleri üzerine büyümeyi artırıcı etki göstererek ve endotelyal protein C aktivasyonunu azaltarak yaptığı düşünülmektedir (91, 93). Homosistein metabolizmasında gerekli kofaktörlerden olan vitamin B6, B12 ve folik asit eksikliğinde Hcy düzeyi yükseldiğinden pekçok multivitaminde bulunan B6, folik asit ve B12 vitaminlerinin kardiyovasküler riske karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (94, 95).

Homosistein ve Serebrovasküler Hastalık İlişkisi

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı, serebral ve periferik damarların aterosklerotik hastalığı ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir. CBS eksikliğine bağlı ciddi hiperhomosisteinemi nadir görülürken, nutrisyonel eksikliklere bağlı orta derecede yüksek homosistein düzeyleri toplumun %5-7'sinde görülmektedir. Cordo ve arkadaşları (96) çocukluk çağı inme vakalarının %36'sında, antiepileptik ilaç alanların ise %28'inde homosistein düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Homosistein yüksekliği olan inme vakalarında büyük intrakraniyal damarlarda ateromatöz oklüzyonlar gözlenmektedir (97). Bir diğer çalışmada ise Hcy düzeylerindeki her 3µmol/L azalmanın inme ve koroner arter hastalığı riskini % 11 azalttığı gösterilmiştir (98).

2.3.4. Homosisteinin nöronal doku üzerine etkisi

Homosistinürili hastalarda mental retardasyon, serebral atrofi ve epileptik nöbetlerin olması homosisteinin nöronlar üzerinde önemli değişiklikler yaptığını göstermektedir (99). Bu etkileri reseptörlerin uyarılmasını arttırarak ve oksidatif hasara yol açarak yaptığı düşünülmektedir. Potansiyel nörotoksik etki gösteren homosisteik asit, sisteik asit gibi eksitatuar aminoasitler homosisteinden oksidasyon yolu ile veya homosisteinin yıkımı ile oluşabilmektedir. NMDA tipi glutamat reseptörleri üzerine uyarıcı etki yapar ve nöronal hasara neden olurlar (100, 101).

Homosistein, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin fonksiyonlarını engelleyerek, reaktif oksijen substratlarının (ROS) oluşumunu arttırmaktadır. ROS, apoptozu baskılayan transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-kappa B) aktivasyonunu azaltır ve bu yolla apoptoz mekanizmasını başlatarak nöronal zedelenmeye neden olur (10, 102-104).

2.3.5. Epileptik hastalarda homosistein düzeyleri

Deneyisel çalışmalarda homosisteinin konvulziyon eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu etkisini antikonvülsan özelliği olan adenosinin aktivitesini engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (105). Ayrıca homosistein ve metabolitleri olan homosisteik ve sisteik asitin NMDA tipi glutamat reseptörlerinin potent bir agonisti olduğu ve bu yolla da epileptogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (10). Sistatyonin β -sentaz eksikliğine bağlı homosistinürili hastaların %20'sinde konvulziyon görülmesi de bu bulguyu desteklemektedir (106). Homosistein yüksekliği konvulziyon eşiğini düşürmekte, özellikle 20 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu durumlarda nöbetlerin kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir (107).

Epileptik hastalarda epilepsi tedavisinde kullanılan AEİ'lerden bazıları folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 düzeylerini düşürerek homosistein metabolizmasını bozmaktadır (108). Yüzotuz epileptik hastada yapılan bir çalışmada folik asit düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif ilişki saptandığı, 4 hastada folik asit düzeylerinde belirgin düşüklük olduğu ve bu hastalarda hcy yüksekliğinin folik asit tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir (107).

Şener ve arkadaşları (84) AEİ kullanan epileptik hastalar, AEİ kullanmayan

epileptik hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada ilaç kullanmayan epileptik hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda homosistein düzeylerinde farklılık saptamazken, valproat, karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalarda homosistein düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak hiperhomosisteinemi gelişiminde epilepsiden ziyade AEİ'ların etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Antiepileptik ilaçlar homosistein düzeylerini yükselterek nöron hasarı, nörolojik ve kardiyovasküler bulgulara neden olabilmektedir. Epileptik hastalarda artmış homosistein düzeyleri uzun dönemde ortaya çıkan bilişsel fonksiyonlarda bozulma, serebrovasküler hastalık ve daha çok erişkin dönemde görülen kardiyovasküler hastalıklara ve ölümlere neden olabilmektedir (15).

2.4.Folik Asit

Folik asitin biyolojik aktif şekli tetrahidrofolik asittir. Bir çok besinde; karaciğer, yapraklı sebzeler ve meyvelerde bol miktarda bulunur. Yapısındaki tek karbon ünitesi homosisteinden metionine remetilasyon, d-timidilat ve pürin sentezi için gereklidir. Folik asit (tetrahidrofolik asit) eksikliğinde homosisteinden metionine dönüşüm yetersiz olur ve Hcy birikmeye başlar. Folik asit desteği ile Hcy düzeyleri azalır (7, 8, 108). Yapılan çalışmalarda folik asit düzeyindeki düşüklüğe bağlı Hcy yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını bildirmişler ve bu riski azaltmak için de hastalara folik asit desteği yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (109-112).

2.5.Vitamin B12

Vitamin B12 tetrahidrofolat redüktaz enzimi için kofaktördür. Bu nedenle besinlerle yetersiz vitamin B12 alımı ya da vitamin B12 metabolizması ile ilgili genetik bozukluklar Hcy düzeyinde yükselmeye neden olur. Çalışmalarda nutrisyonel eksikliklerde vitamin B12 desteğinin yüksek Hcy düzeylerini düşürmede folik asitten daha az etkili olduğu gösterilmiştir (7, 8).

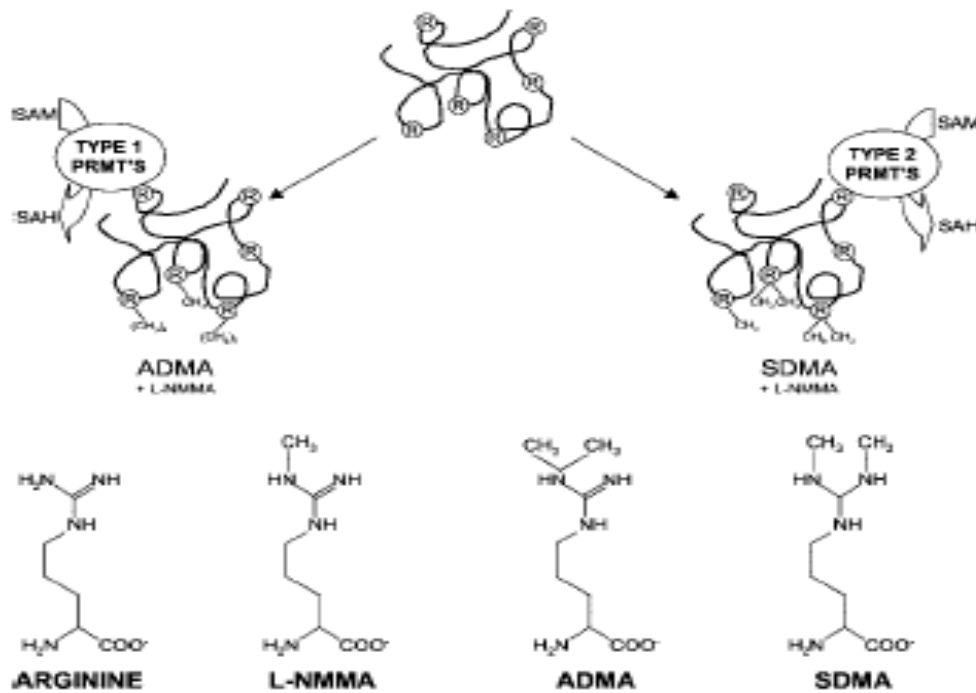
2.6. Metil Arjininler

2.6.1. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri

Metil arjininler; metil arjinin içeren proteinlerin katabolizmasından ortaya çıkarlar. İnsanlarda protein-arjinin metilasyonu protein arjinin metil transferaz

(PMRT) enzimi tarafından gerçekleştirilir. İki tip PMRT vardır:

Tip I PMRT kardiyovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunur. Tip I PMRT aktivitesi sonucunda oluşan ürün asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve N-monometil L-arjinin (NMMA) 'dir. Tip II PMRT ise simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşumunda rol oynar. PMRT'ler protein-arjinin metilasyonunda metil vericisi olarak S-adenozil metionini (SAM) kullanır. SAM artışı PMRT aktivasyonunu artırırken, S-adenozil homosistein (SAH) artışı PMRT'yi inhibe eder (20). Endotelial hücre kültürlerinde LDL, okside LDL konsantrasyonunun artışı PRMT gen ekspresyonu artışına neden olur. Yüksek düzeylerdeki ADMA, NOS'un aktivitesini inhibe ederek ve L-arjininin hücre içine transportunu engelleyerek NO sentezini azaltır (16). Simetrik dimetilarjinin, ADMA'nın stereoisomeridir ve NOS üzerine direkt inhibitör etkisi bulunmaz (112). Metil arjininlerin moleküler yapısı şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5: L-arjinin ve diğer metil arjininlerin moleküler yapısı

2.7. Nitrik Oksit

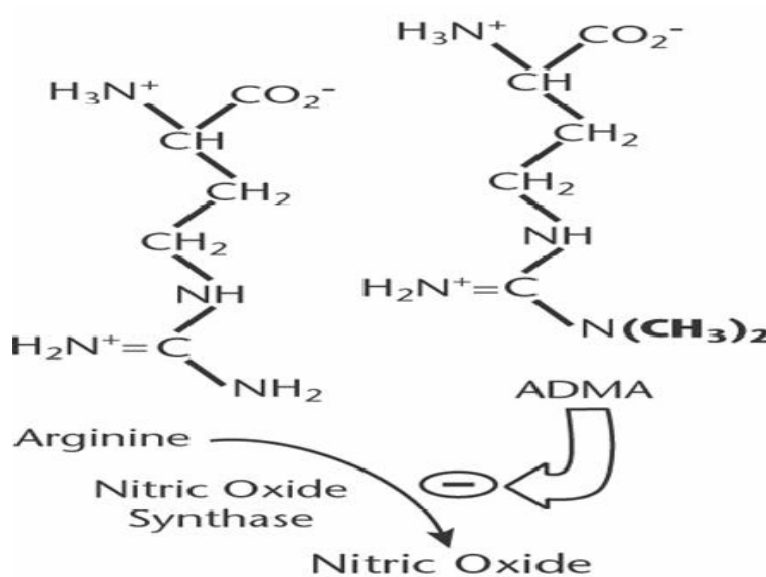
Nitrik oksit arjininden sentezlenen ve organizmada önemli etkileri olan bir maddedir. Fizyopatolojik etkileri Tablo 8'de gösterilmiştir (113).

Tablo 2.8: Nitrik Oksitin Fizyopatolojik Etkileri

1-Trombosit ve lökosit adezyonu ile trombosit agregasyonunda inhibisyon
2-Vasküler düz kas gevşemesi ile vazodilatasyon
3-Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter
4-Endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde antiproliferatif etki
5-Doku plazminojen aktivatöründe artış ve fibrinolizis
6-Düşük konsantrasyonlarda eritrositlerde şekil bozukluğu
7-İmmün düzenleyici
8-Makrofaj aracılı spesifik olmayan immün yanıt
9-Antimikrobiyal (sitotoksik) etki
10-Antitümör (sitotoksik) etki

2.8. Asimetrik Dimetilarjinin

Asimetrik dimetilarjinin, L-Arjininin guanidino analogu olan bir türev aminoasittir.. ADMA, NOS'un aktivitesini inhibe ederek ve L-arjininin hücre içine transportunu engelleyerek NO sentezini azaltır (16). (Şekil 6).

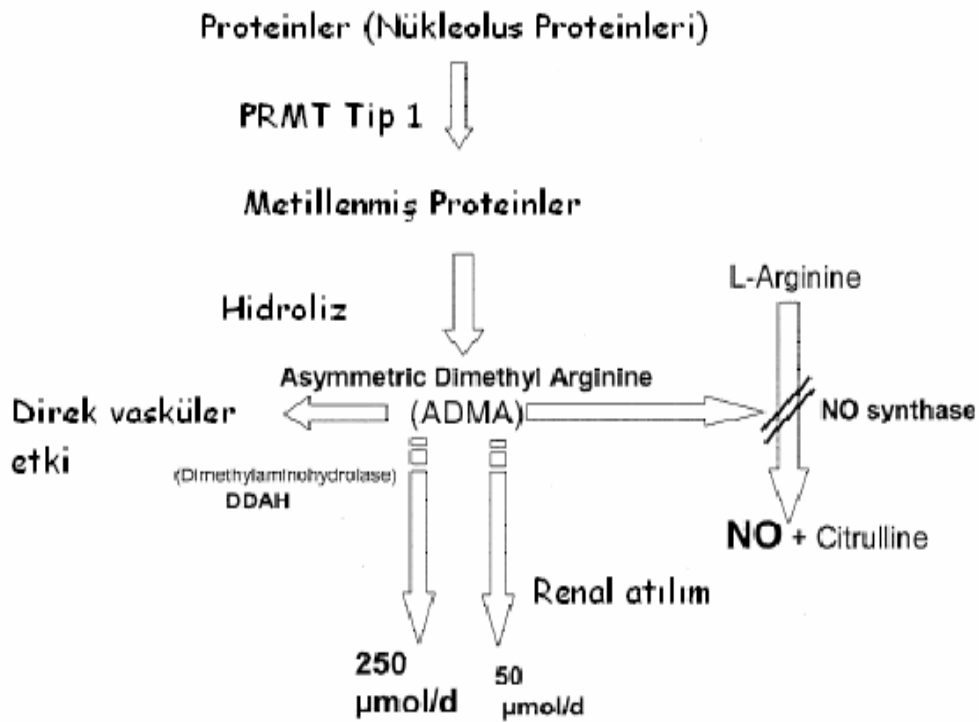


Şekil 2.6: Arjinden nitrik oksit sentezinin asimetrik dimetilarjinin yolu ile engellenmesi

ADMA'nın Etkileri: ADMA nitrik oksit sentezini bozarak, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, vazokonstrüksiyona neden olur, endotelyal hücre adhezivitesini artırır, kan basıncını yükseltir. Kardiak outputu azaltır. Uzamış NOS enzim inhibisyonu sonucu olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Plazma ADMA seviyeleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. ADMA hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyon, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteden sorumlu faktörlerden biridir (16). ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik durumlarda akut vasküler olay sonucu ölüm sık olarak görülür. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği gibi klinik durumlarda ADMA düzeyleri yaklaşık olarak 2-4 kat artarken, kronik renal yetmezlikte 12 kata yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (23-27).

2.8.1. ADMA Metabolizması

Asimetrik dimetilarjinin metabolizmasında en önemli yol dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (114, 115). Günde 300 µmol kadar ADMA üretilir. Büyük kısmı karaciğerden olmak üzere az bir kısmı da böbreklerden atılarak birikimi engellenmiş olur (Şekil 7) (116). Hücre içinde ADMA düzeylerinin; NOS ve DDAH enzimlerinin birbiri ile etkileşimleri sonucu belli bir düzeyde tutulduğu düşünülmektedir. DDAH'nın iki izoformu bulunmaktadır: DDAH-I izoformu, nöronal NOS dokularında, DDAH-II ise endotelyal dokularda daha fazladır(117). ADMA olasılıkla normal protein turnoverı esnasında meydana gelir ve DDAH ile metabolize edilir.



Şekil 2.7. ADMA metabolizması

2.8.2. ADMA ile İlişkili Hastalıklar

Homosistein ve ADMA

Homosistein yüksekliği endotelial fonksiyonları bozarak inme ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturur (118). Ancak endotel fonksiyonlarını nasıl bozduğu net olarak bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarda homosistein yüksekliği ile birlikte NO eksikliği olması ve yeterli vazodilatasyon olmadığı gösterilmiştir.

Homosistein yüksekliği olan bireylerde yapılan bazı çalışmalarda endotelial fonksiyonlarındaki bozulma, plazma homosisteininden çok ADMA ile güçlü birliktelik göstermiştir. Bu bilgiler homosistein yüksekliğindeki vasküler patolojilerde ADMA'nın major role sahip olduğunu göstermektedir.

Homosistein; ADMA seviyelerini DDAH enziminin aktivitesini azaltarak yükseltir. Cooke ve arkadaşları (116) homosisteinin, DDAH aktivitesini, endotelial hücre kültürlerinde enzimin aktif bölgesindeki sisteinle etkileşerek inhibe ettiğini göstermişlerdir (119).

Renal Hastalıklar

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda biriken ADMA miktarı ile gelişen endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Hemodiyaliz ile ADMA vücuttan uzaklaştırılabilir fakat hemodiyaliz sonrası yüksek değerlere kısa sürede geri döner (16).

Diyabet

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hayvan çalışmalarında ve Tip 2 diyabetli veya insulin direnci olan hastalarda ADMA seviyelerinde yükselme bulunmuştur (120, 121). Kronik vasküler komplikasyonlar diyabetli hastalarda ana morbidite ve mortalite sebeplerindedir. NOS inhibitörü olan ADMA'nın diyabetle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmalarda insulin direnci ile ADMA seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (123). Yine yapılan çalışmalarda glukozun kendisinin DDAH aktivitesini baskılayabileceği bildirilmektedir (124).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Arjiniinden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilebilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek ADMA seviyelerinin tıbbi tedaviden sonra düştüğü gözlenmiştir (125). ADMA seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltabilir (16).

Yüksek ADMA düzeylerinin ayrıca konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotid arter intima media kalınlığının artması ile de kuvvetli ilişkili olduğu da gösterilmiştir (54). Karotid intima media kalınlığının güçlü bir kardiyovasküler risk göstergesi olduğu belirtilmektedir (126). Kardiyovasküler patolojilerde tedavinin amacı artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA seviyelerini azaltmaktır (25).

Alzheimer

Bu hastalarda homosistein ve ADMA'nın arttığı NO'nun azaldığı bulunmuştur. ADMA etkisiyle NO'nun düzeyi azaldığı için serebral kan akımı

bozulur. NO sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nöroprotektiftir, öğrenme ve ezberlemede etkilidir. L- Arjininin oral yolla alımı ile, serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarında düzelme olabilir (127).

Preeklampsi

ADMA seviyeleri normal gebelik sırasında azalmakta preeklampside artmaktadır. Yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde ADMA yeni bir risk göstergesi olabilir. Gebelikte erken dönemde ADMA düzeyi yüksek olan kadınlarda ADMA seviyesi ile endotelyal disfonksiyon arasında ilişki preeklampsi gelişebileceğinin göstergesi olabilir (16).

Karaciğer Yetmezliği ve Siroz

Son dönem karaciğer hastalarında bozulmuş karaciğer fonksiyonları ADMA seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Dekompanse dönemdeki karaciğer hastalarında artmış ADMA düzeyleri hepatoselüler hasarı yansıtabilir. DDAH'lar karaciğer dahil çok sayıda dokuda yaygın olarak dağılmıştır. ADMA dekompanse sirozlu hastalarda sağlıklı gruba göre yükselirken, SDMA gruplar arasında farklı bulunmamıştır (128).

Hemorajik Şok

ADMA üretiminin hipoksi gibi hücrel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir (120). ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği bildirilmektedir. Şiddetli hemoraji durumunda oluşan oligüriden dolayı azalmış üriner atılım nedeniyle ADMA seviyeleri artar. Akut hipovolemide ADMA birikimi nedeniyle Arjinin-NO yolağının bozulmasından dolayı sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA etkili olabilir (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinde idiyopatik epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az altı aydan beri Na-valproat tedavisi alan, yaşları 4-16 yaş arasında 24 erkek, 20 kız toplam 44 hasta alındı. Kronik hastalığı olmayan yaşları 5-14 yaş arasında değişen 12 erkek, 16 kız toplam 28 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. İki yıldan daha fazla Na-valproat kullanan hasta uzun süreli ilaç kullanan grup olarak kabul edildi.

Vitamin kullanım öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, obezite, hiperglisemi, konjenital anomalisi ve mental retardasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için tüm çocukların ebeveynlerine çalışmanın detayları açıklanarak yazılı onam alındı. Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (31/12/2007 tarihli 4 Konu Başlıklı).

Hastaların ayrıntılı öykü, özgeçmişi, soygeçmişi değerlendirildi. Ailede epilepsi, hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, anemi öyküsü sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunda boy, kilo, baş çevresi, kan basınçları ölçüldü ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları yaşa göre %95 standardın üzerinde olanlar hipertansiyon kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tümüne elektroensefalografi (EEG), gerekli olanlarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi.

Hasta ve kontrol grubunda 12 saatlik açlığı takiben tam kan sayımı, Na, K, Ca, P, BUN, kreatinin, glukoz, total protein, albumin, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, Lp-a, APO-A1, APO-B, serum folik asit, vitamin B12, serum homosistein ve ADMA için kan örnekleri alındı.

Tam kan sayımı Beckman Coulter Gen-S (Cenova, İsviçre) otomatik kan sayımı cihazı ve Baer firmasının ADVIA Centaur Immunoassay Sistemi kullanılarak kullanılarak hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Na, Ki Ca, P, Kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, TK, TG, HDL, VLDL, LDL, Lp(a), ApoA1, Apo B tetkikleri Biyokimya Laboratuvarında BM HITACHI 717/7150 modüler otoanalizörü ile Roche Diagnostics orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. VLDL düzeyleri TG/5

formülü ile, LDL düzeyleri Friedwald formülü ($TK-HDL-(TG/5)$) ile hesaplanarak belirlendi.

Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri Hematoloji Laboratuvarında Baer firmasının ADVIA Centaur Immunoassay Sistemi kullanılarak belirlendi. Serum total homosistein düzeyleri için Biyokimya Laboratuvarında IMMULITE 2000 Analyzer (İngiltere) ile Roche Diagnostic orijinal kitleri kullanıldı.

Serum ADMA düzeyleri için hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinin serumu ayrılarak, çalışılıncaya kadar $-80^{\circ}C$ 'de saklandı. Serum ADMA düzeyleri Biyokimya Laboratuvarında ADMA ELISA kitleri kullanılarak çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada idiyopatik epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az 6 aydan beri sodyum valproat kullanan 44 hastada serum lipd prifili, folik asit, vitamin B12, homosistein, ADMA düzeyleri değerlendirildi.

Epileptik çocukların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetlerinin dağılımları Tablo 4.1.'de gösterildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 9.8 yaş (7.6 ± 4.6 yaş) kontrol grubunun yaş ortalaması 9.3 yaş (8.6 ± 3.6 yaş) ($p>0.05$). (Tablo 4.2.)

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Hasta		Kontrol	
	Kız (%)	Erkek (%)	Kız (%)	Erkek (%)
2-5	3 (6.8)	1 (2.3)	4 (14.3)	1 (3.6)
6-12	13 (29.5)	17 (38.6)	8 (28.6)	9 (32.1)
12 yaş üstü	4 (9.1)	6 (13.6)	4 (14.3)	2 (7.1)
Toplam	20 (45.5)	24 (54.5)	16 (57.1)	12 (42.9)

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	P değeri
Yaş (yıl)	9.8	9.3	($p>0.05$)
Kız/erkek	20/24	16/12	($p>0.05$)

Hastaların doğum öncesi, doğum ve sonrası risk faktörleri Tablo 4.3'de, aile öyküleri Tablo 4.4' de gösterildi.

Tablo 4.3. Hastaların doğum öncesi, doğum ve doğumdan sonraki risk faktörleri*(n=44)

Hastalardaki risk faktörleri	Hasta sayısı (%)	
Doğum öncesi		
Rh uygunsuzluğu	1	(2.3)
Fetal distress	1	(2.3)
Annede kanama	2	(4.5)
Preeklampsi	1	(2.3)
Annede konvulziyon	1	(2.3)
Doğum		
Evde doğum	1	(2.3)
Spontan vaginal yolla doğum	37	(84.1)
Sezeryan	7	(15.9)
Miad doğum	39	(88.6)
Prematür doğum	4	(9.1)
Posmatür doğum	1	(2.3)
Uzamış-ilerlemeyen eylem	3	(6.8)
Kordon dolanması	1	(2.3)
Doğum sonrası		
Sarılık	4	(9.1)
Hipotroidi	2	(4.5)
Mekonyum aspirasyonu	3	(6.8)
Sefal hematoma	1	(2.3)
Menenjit	1	(2.3)
Siyanoz-küvöz bakımı	5	(11.4)

*Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü vardı.

Tablo 4.4: Epileptik çocukların aile öyküsü

Aile öyküsü	Hasta sayısı	(%)
Epilepsi	13	(29.5)
Hipertansiyon	7	(15.9)
İnme	4	(9.1)
Anemi	3	(6.8)
Hiperkolesterolemi	2	(4.5)
Koroner kalp hastalığı	1	(2.3)

Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocukların vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, vücut kitle indeksi Tablo 4.5' de, hastaların epileptik nöbet tipleri Tablo 4.6'da ve epileptik nöbet sıklıkları Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümleri

	Epilepsi (n=44)	Kontrol (n=28)	P
Vücut ağırlığı (kg)	29.9 ± 1.3	32.4 ± 11.6	p>0.05
Boy (cm)	133.3 ± 2.2	124.2 ± 17.8	p>0.05
Baş çevresi	52.0 ± 1.1	51.8 ± 2.6	p>0.05
VKİ (kg/m ²)	16.3 ± 0.3	19.4 ± 3.2	p>0.05

Tablo 4.6: Hastaların epileptik nöbet tipleri

Nöbet tipi	Hasta sayısı (%)
Tonik-klonik	22 (50)
Tonik	7 (15.9)
Kompleks parsiyel	6 (13.6)
Absans	5 (11.4)
Atonik	3 (6.8)
Basit parsiyel	1 (2.3)

Hastaların %50'sinde tonik-klonik, %15.9'unda tonik, %13.6'sında kompleks parsiyel, %11.4'ünde absans, %6.8'inde atonik, %2.3'ünde ise basit parsiyel tipte nöbetler vardır.

Tablo 4.7. Epileptik hastaların nöbet geçirme sıklığı

Nöbet sıklığı	Hasta sayısı (%)
Hergün	5 (11.4)
Haftada 1-2	1 (2.3)
Ayda 1-2	3 (6.8)
Yılda 1-2	29 (65.9)
2-3 yılda bir	6 (13.6)

Hastaların %65.9'u yılda 1-2 kez, %13.6'sı 2-3 yılda, %11.4'ü hergün, %6.8'i ayda 1-2 kez, %2.3'ü haftada 1-2 kez nöbet geçirmekteydi.

Na-valproat kullanım sürelerinin dağılımı Tablo 4.8' de gösterildi. 18 hasta iki yıldan daha uzun süredir Na-valproat kullanmakta idi. (7'si iki yıldan beri, 2'si üç yıl, 2'si dört yıl, 4'ü beş yıl, diğer 3'ü ise altı yıldan beri kullanmaktaydı.)

Tablo 4.8: Na- valproat kullanım süresi

Süre	Hasta sayısı (%)
6 ay-2 yıl arası	26 (59.1)
2 yıl ve üzeri	18 (40.9)

Epileptik hastaların EEG bulguları Tablo 4.9'de gösterildi. Hastaların başvuru EEG'lerinin %52.3'ü normaldi. %29.5'inde paroksizmal aktivite, %6.8'inde petit mal özellik gösteren aktivite, %4.5'inde latant bozukluk, %6.8'inde diğer bulgular saptandı.

Tablo 4.9: Hastaların başvuru sırasındaki EEG bulguları

EEG bulgusu	hasta sayısı	(%)
Normal	23	(52.3)
Paroksizmal aktivite	13	(29.5)
Petit mal özellik	3	(6.8)
Latant bozukluk	2	(4.5)
Diğer	3	(6.8)

44 hastanın 28'ine kraniyal görüntüleme yapıldı. Kraniyal görüntüleme yapılan hastaların 18'ine manyetik rezonans, 10'una bilgisayarlı beyin tomografisi yapıldı. Kraniyal görüntüleme bulguları Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10: Hastaların kranial görüntüleme bulguları

Bulgu	Hasta sayısı	(%)
Normal	24	(54.5)
Anormal	4	(9.1)
Görüntülenmesi olmayanlar	16	(36.4)

Anormallik saptanan 3 beyin MRG'sinde nonspesifik beyaz cevher lezyonları, periventriküler beyaz cevherde ödem ve periventriküler intensite değişiklikleri saptandı. 1 hastada ise BBT' de hafif ödem vardı.

Çalışma ve kontrol grubu arasında serum total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, non-HDL-K, lipoprotein (a), ApoA1 ve ApoB düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 4.11).

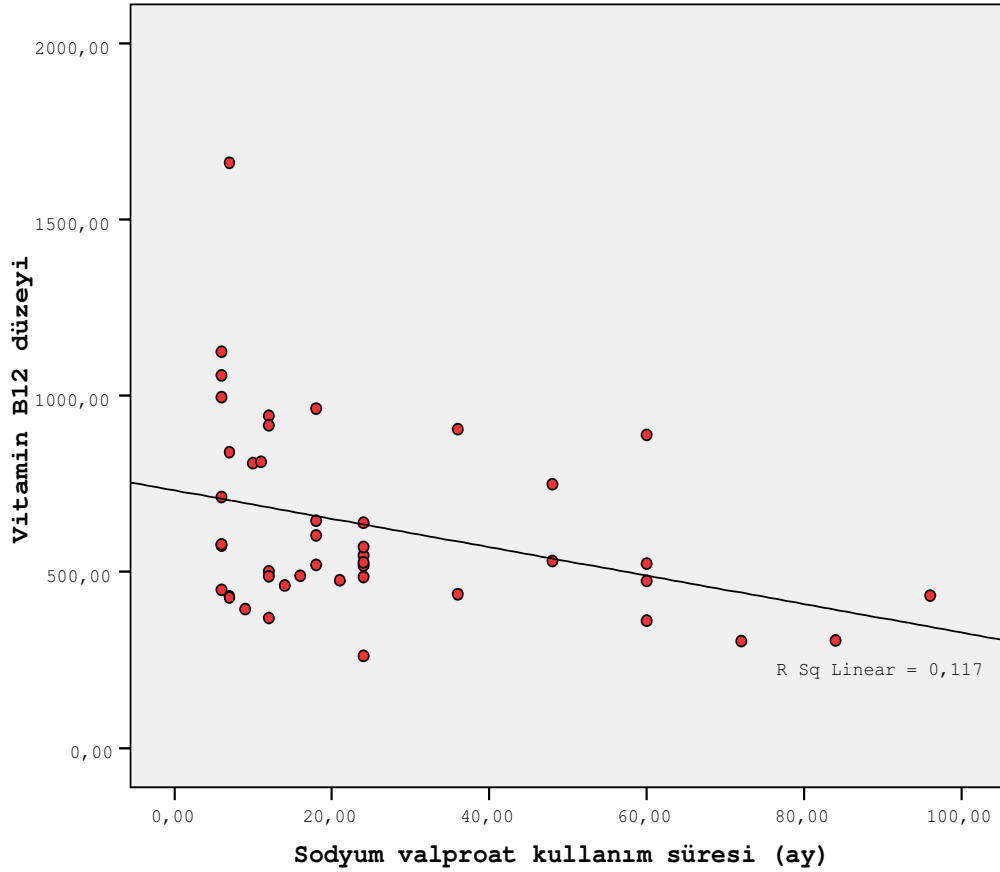
Tablo 4.11: Hasta ve kontrol grubunda serum lipid profili

	Hasta (n=44)	Kontrol (n=28)	p
Total Kolesterol (mg/dl)	140.0 ± 24.4	141.5 ± 23.1	p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	91.4 ± 49.7	96.9 ± 43.9	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	61.2 ± 13.6	58.4 ± 14.9	p>0.05
LDL-K (mg/dl)	74.3 ± 20.9	82.4 ± 26.6	p>0.05
VLDL-K (mg/dl)	18.3 ± 9.9	19.4 ± 8.8	p>0.05
Non-HDL-K (mg/dl)	78.8 ± 23.9	83.2 ± 23.5	p>0.05
Apo A1 (mg/dl)	163.1 ± 27.7	166.1 ± 24.9	p>0.05
Apo B (mg/dl)	66.9 ± 20.4	66 ± 22.4	p>0.05
Lp(a)	38 ± 28.9	29.3 ± 28.9	p>0.05

Hasta ve kontrol grubunda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05,Tablo 4.12). Ancak uzun süre Na-valproat kullananlarda Vit B12 düzeyi düşük bulundu. Kullanım süresi uzadıkça vit B12 düzeyinin düştüğü saptandı (Şekil 4.1).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri

	Hasta (n=44)	Kontrol (n=28)	p
Vitamin B12	629.6 ± 270.8	529.2 ± 339.1	p>0.05
Folik asit	10.6 ± 3.2	9.7 ± 2.4	p>0.05

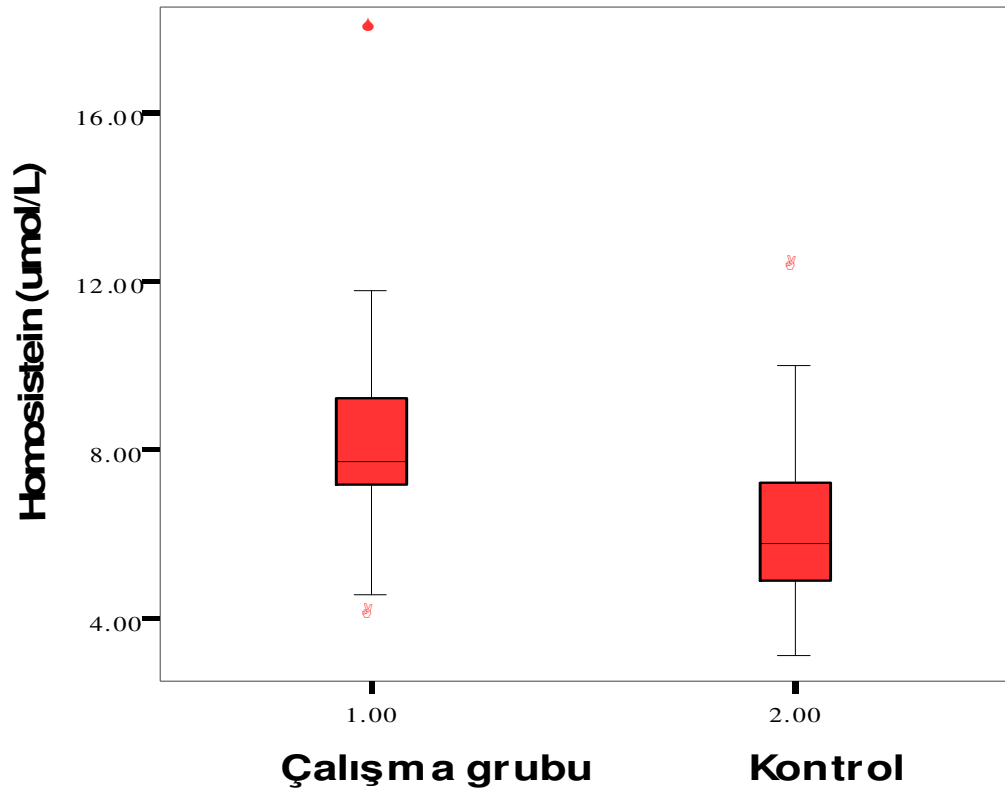


Şekil 4.1: Na-valproat kullanım süresi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki

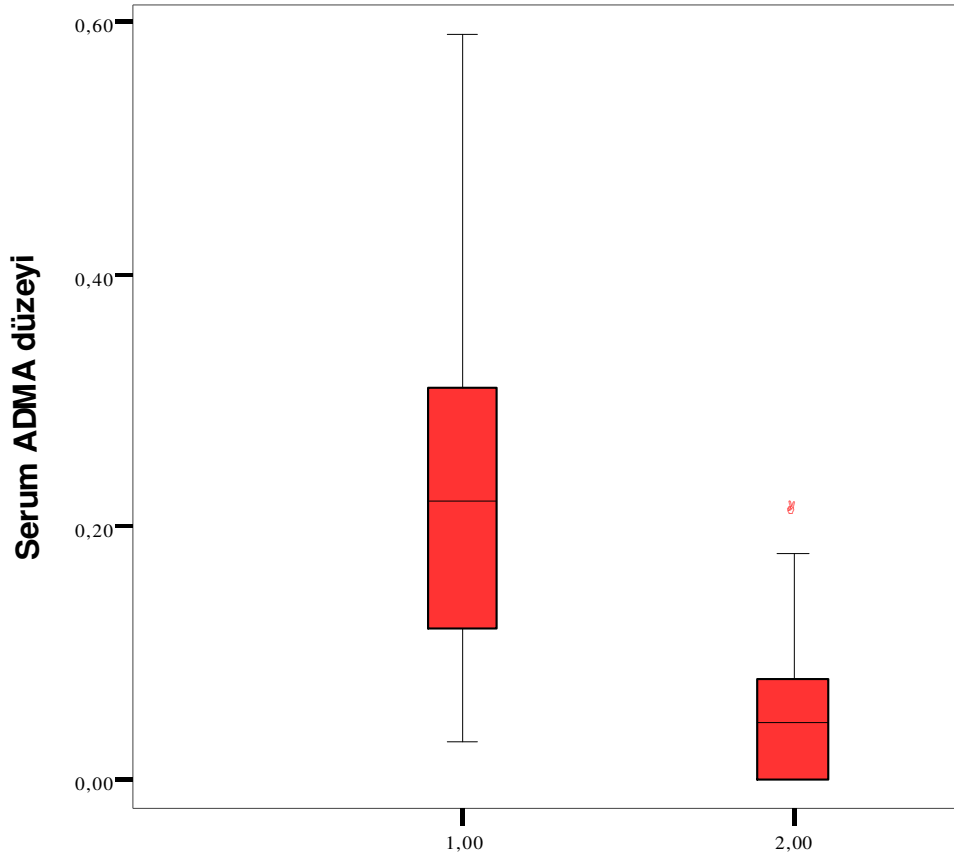
Çalışmamızda epileptik hastaların serum homosistein düzeyleri ortalaması $8.5 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$ iken kontrol grubunda $6.2 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ bulundu. Serum homosistein düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.0001$). Serum ADMA düzeyi ortalama değerleri hasta grubunda $0.24 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $0.06 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ idi. Serum ADMA düzeyleri Na-valproat kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0.0001$) (Tablo 4.13., Şekil 4.2. ve şekil 4.3.).

Tablo 4.13: Hasta ve kontrol grubunda serum ADMA ve homosistein düzeyleri

	Hasta (n=44)	Kontrol (n=28)	p
ADMA	0.24 ± 0.02	0.06 ± 0.01	p<0.0001
Homosistein	8.5 ± 2.1	6.2 ± 1.9	p<0.0001

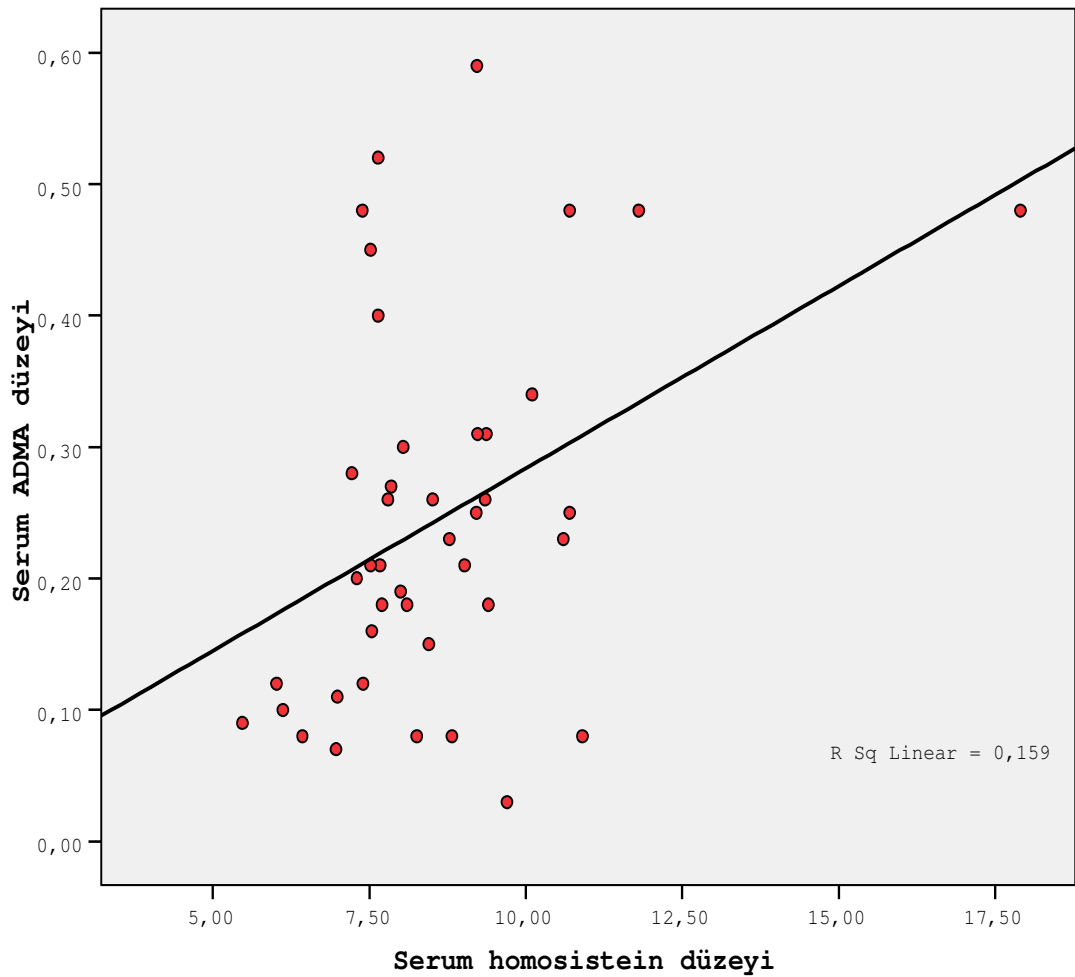


Şekil 4.2: Hasta ve kontrol grubunda serum homosistein düzeylerinin dağılımı



Şekil 4.3: Hasta ve kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin dağılımı

Serum ADMA ve serum homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4: Serum ADMA düzeyleri ile serum homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

İki yıldan uzun Na-valproat kullananlarda kısa süreli kullananlara göre total kolesterol, trigliserit, HDL, VLDL, LDL, non-HDL, Apo-A1 düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Uzun süre Na-valproat kullanan hastalardaki serum APO-B düzeyleri ortalaması 75.3 ± 29.1 mg/dl iken kısa süreli kullananlarda 61.1 ± 15.3 mg/dl idi. Ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Uzun süre Na-valproat kullananlarda serum APO-B düzeyleri kısa süre kullananlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). Buna karşın lipoprotein-a düzeyleri uzun süre Na-valproat kullananlarda daha düşük bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.14). Uzun süre Na-valproat kullananlarda serum APO-B düzeyi artarken, serum lipoprotein a düşmekte idi.

Tablo 4.14:Na-valproat Kullanım Süresinin Serum Lipit Düzeyleri Üzerine Etkisi

	2 yıldan kısa kullanan	2 yıldan uzun kullanan	P değerleri
Total kolesterol	139.3 ± 25.4	140.9 ± 23.5	p>0.05
Trigliserit	93.7 ± 39.2	88.0 ± 14.8	p>0.05
HDL	61.4 ± 14.4	60.8 ± 12.4	p>0.05
VLDL	18.7 ± 7.8	17.6 ± 12.6	p>0.05
LDL	73.0 ± 22.1	76.1 ± 19.5	p>0.05
Non-HDL	77.9 ± 25.7	80.1 ± 21.5	p>0.05
APO-A1	160.1 ± 38.0	167.3 ± 29.1	p>0.05
APO-B	61.1 ± 15.3	75.3 ± 29.1	p<0.05
Lipoprotein-a	44.8 ± 34.7	28.1 ± 12.9	p<0.05

Na-valproatı 2 yıldan daha uzun süre kullananlarda serum B12 düzeyi ortalamaları 525.5 ± 181.0 pg/ml iken, kısa süre kullananlarda 701.6 ± 301.0 pg/ml idi. Serum B12 düzeyleri uzun süreli kullananlarda düşük bulundu (**p<0.05**). Buna karşın homosistein, folik asit ve ADMA düzeyleri açısından her iki grup arasında fark yoktu (p>0.05, Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Na-valproat kullanım süresine göre vitB12, folik asit, homosistein ve ADMA'nin karşılaştırılması

	2 yıldan kısa süre kullanan	2 yıldan uzun süre kullanan	p
Yaş	114.6 ± 42.3 ay	112.5 ± 30.8 ay	p>0.05
Vitamin B₁₂	701.6 ± 301.0	525.5 ± 181.0	p< 0.05
Folik asit	16.78 ± 3.6	10.3 ± 2.7	p>0.05
Homosistein	8.35 ± 1.59	8.60 ± 2.6	p>0.05
ADMA	0.26 ± 0.03	0.21 ± 0.02	p>0.05

Hastaların 24'ü Na-valproatı 20 mg/kg/gün, 17 hasta ise 30 mg/kg/gün dozunda kullanmaktaydı. Doz artması ile serum vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri arasında fark saptanmadı (p> 0.05). Buna karşın 30 mg/kg/gün Na-valproat kullananlarda serum ADMA düzeyi ortalama 0.31± 0.12 µmol/L iken, 20 mg/kg/gün kullananlarda 0.19± 0.12 µmol/L idi. Yüksek doz Na-valproat kullananlarda serum ADMA düzeyi daha yüksekti (**p<0.01**, Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Na-valproat dozu ile serum ADMA, B12, folat ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

	20 mg/kg/gün (n=24)	25-30 mg/kg/gün (n=17)	p
ADMA	0.19± 0.12	0.31± 0.12	p <0.01
Vitamin B12	614 ±41.9	592± 57	p> 0.05
Folik asit	11.04 ±0.61	10.20± 0.79	p> 0.05
Homosistein	8.03 ±0.31	9.09± 0.64	p > 0.05

Bir yıldan daha uzun süreden beri epileptik nöbet geçiren 27 hasta, bir yıldan kısa süreden beri nöbet geçiren 17 hasta vardı. Bu iki grup arasında serum folik asit düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0.05). Bir yıldan uzun süreden beri epileptik

nöbet geçiren hastaların serum vit B12 düzeyleri ortalama 337.2 ± 81.7 pg/ml iken, 1 yıldan kısa süreden beri nöbet geçirenlerde ortalama 726.1 ± 59.15 pg/ml idi. Uzun süreden beri epileptik nöbet geçirenlerde serum B12 düzeyleri daha düşüktü ($p<0.05$). Buna karşın serum homosistein düzeyleri 1 yıldan uzun süreden beri nöbet geçirenlerde kısa süreden beri nöbet geçirenlere göre daha yüksekti ($p<0.05$). Benzer şekilde uzun süreden beri nöbet geçirenlerde serum ADMA düzeyleri kısa süreden beri nöbet geçirenlere göre yüksekti ($p<0.001$, Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Epilepsi süresi ile serum ADMA, homosistein, vitB12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki

	1 yıldan kısa (n=17)	1 yıldan uzun (n=27)	p
ADMA	0.15 ± 0.01	0.29 ± 0.02	$p < 0.001$
Homosistein	7.73 ± 0.28	8.91 ± 0.46	$p < 0.05$
Vitamin B₁₂	726.1 ± 59.15	337.2 ± 81.7	$p < 0.05$
Folik asit	10.0 ± 0.72	$10.8 \pm 0.+65$	$p > 0.05$

5-TARTIŞMA

Epilepsi tedavisindeki en önemli ilke tek ve en az yan etkisi olan AEİ'lerin kullanılması ile nöbetlerin kontrol altına alınmasıdır. Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan Na-valproatın gastrointestinal, hematopoetik ve endokrin sistemi ilgilendiren yan etkileri bulunmaktadır (1). En sık görülen yan etkileri kilo artması, saç dökülmesi, kusma, bulantı, karaciğer enzimlerinde artmadır (1). Na-valproatın daha çok bilinen bu yan etkilerinin yanı sıra lipid, trigliserid, lipoprotein düzeylerini arttırdığı da bildirilmektedir (130). Özellikle uzun süre Na-valproat kullananlarda lipid profillerinin değiştiği gösterilmiştir (131). Aynacı ve ark (132), Tumer ve ark (133) Na-valproat ve karbamazepin monoterapisi alan hastalarda serum lipoprotein-a düzeylerinin arttığını gösterdiler. Karikas ve ark (130) da benzer şekilde 6 aydan daha uzun süre Na-valproat kullananlarda lipoprotein-a düzeyinin arttığı ve bu artışın 2 yıldan sonra da devam ettiğini bildirdiler. Buna karşın monoterapi olarak karbamazepin ve fenobarbital kullanan çocuk ve erişkinlerde total kolesterol ve LDL-C düzeyleri artarken Na-valproat alanlarda değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (134-136).

Bizim çalışmamızda da idiyopatik epilepsisi olan ve 2 yıldan daha uzun süreden beri Na-valproat kullanan çocuklarla kontrol grubu arasında lipid profilleri açısından fark yoktu. Ancak uzun süreli Na-valproat kullanan epileptik hastalarda lipoprotein a düzeyleri düşük, APO-B düzeyleri ise yüksek olarak saptandı. Castro-Gago ve ark (137) nın araştırmasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde AEİ kullananlarda lipoprotein a düzeyleri düşük bildirilmiş ancak bu bulgunun geçici olabileceği ve diyetteki yağ oranından etkilenebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Uzun süreli Na-valproat kullanan hastalarda serum lipid düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda difenilhidantoin, karbamazepin ve Na-valproat gibi antiepileptikler ilaçların kullanımı ile serum folik asit düzeylerinin düşük, homosistein düzeylerinin yüksek, vitamin B12 düzeylerinin düşük ya da yüksek bulunduğu bildirilmektedir (9, 84). Gidal ve ark (138), Vilaseca ve ark (139) Na-valproat monoterapisi alan hastalarda vitamin B12 düzeylerini yüksek bildirdiler. Na-valproat folik asitin jejunumdan emilimini bozarak ya da enterohepatik dolaşımını etkileyerek folik asiti azalttığı, vitamin B12'deki artışı ise vitamin

B12'nin transkobalamin II'ye bağlanmasını arttırarak yaptığı bildirilmektedir (9). Ancak bazı araştırmalarda folik asit ve vitamin B12 düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (84, 140, 141).

Antiepileptik ilaçların homosistein metabolizmasına etkileri çok iyi bilinmemektedir. Fizyolojik koşullarda metionin metabolizması sırasında oluşan homosisteinin bir kısmı vitamin B6'ya bağımlı sistasyon beta sentaz enzimi yardımı ile sistein sentezinde kullanılır. Homosisteinin bir kısmı ise folik asit ve vitamin B12'yi kofaktör olarak kullanıldığı enzimatik reaksiyonlarla metionine döner. Bu nedenle bu vitaminlerin eksikliğinde serum homosistein düzeyi artar (86). Difetilhidantoin ve karbamazepin karaciğer enzim indüksiyonu yaparak folik asit ve vitamin B12 düzeylerini düşürmekte ve dolaylı olarak homosisteini yükseltmektedir (142). Na-valproat'ın enzim indükleyici özelliği olmadığı için folik asit ve vitamin B12 düzeylerine etkisi değişebilmektedir (84). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında fark yoktu. Ancak uzun süre Na-valproat alan hastalarımızda vitamin B12 düzeyleri düşük bulundu. Folik asit düzeylerinde değişiklik yoktu.

Homosistein yüksekliği AEİ kullananlarda ortaya çıkabildiği gibi AEİ kullanmayan epileptik hastalarda da yüksek bulunabilmektedir. Homosistein yüksekliğinin epileptogenez ile ilişkisi tam olarak bilinmemesine karşın NMDA tipi glutamat reseptörlerinin potent bir agonisti olarak etkilediği düşünölmektedir (10). Deneysel çalışmalarda homosistein yükseliğinin endojen antikonvulsif özelliği olan adozini engelleyerek prokonvulsif etki gösterdiği ve konvulziyon eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir. Diğer yandan sistasyon beta sentaz eksikliği sonucu gelişen homosistinürinin %20'sinde konvulziyon görölmese de konvulziyon eşiğini düşürdüğünü göstermektedir (106). Deneysel çalışmalarda homosisteinin 20 µmol/L üstündeki düzeylerinde nöbet kontrolü güçleşmektedir (107). Homosistein yüksekliği ayrıca bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmaktadır (15). Şener ve ark (84) çalışmasında AEİ kullanmayan epileptik hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunmaması, buna karşın AEİ kullanan epileptiklerde homosisteinin yüksek bulunması bu etkinin daha çok AEİ'lerle ortaya çıktığını düşündürebilir.

Bizim çalışmamızda ise AEİ kullanmayan epileptik hastalardaki homosistein düzeyi çalışılmamıştır. Ancak AEİ alan epileptik hastalarda kontrol grubuna göre

homosistein düzeyi yüksek bulundu. Uzun süre Na-valproat kullanan hastalarımızda kısa süre alanlara göre vitamin B12 düzeyi düşük, buna karşın folik asit düzeylerinde benzer bulundu. Karbamazepin, fenitoin ve Na-valproat, fenobarbital, primidon, lamotrijin gibi AEİ kullananlarda folik asit düzeylerinin düşük ve homosisteinin yüksek olduğu bir çok çalışma vardır. Bu nedenle uzun süre AEİ alanlara folik asit verilmesiyle yüksek homosisteinin yapabileceği nöron hasarı ve olası vasküler zedelenmenin önlenebileceği ileri sürülmüştür (143, 144). Karabiber ve ark (9) Na-valproat ve karbamazepin alanlarda folik asit düzeylerini düşük bildirdiler ve homosistein düzeyleri ile negatif ilişki olduğunu ancak vitamin B12’de değişiklik olmadığını vurguladılar.

Apeland ve ark (145) hiperhomosisteinemi olan 101 hastaya 1 ay süre ile 6.4 mg folik asit, 0.4 mg vitamin B12 ve 40 mg vitamin B6 verdiklerinde homosisteinin folik asit ve vitamin B6 kullananlarda %36 oranında azaldığını ancak vitamin B12 kullananlarda değişmediğini gözlediler. Karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ’lar vitamin B6, folik asit ve B12 gibi vitaminleri kofaktör olarak kullandıklarından folik asit düzeylerinde düşüklük sıklıkla bildirilmektedir. Na-valproat’ın enzim indükleyici özelliği olmadığı için kofaktör olarak vitamin B6, folik asit ve B12 daha az kullanılmaktadır. Bu nedenle de folik asit düşük ya da normal bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da epileptik hastalarımızda folik asit normaldi. Nöbet sıklığı ile homosistein düzeyleri arasında da bir ilişki saptanmadı.

Homosisteinin ADMA metabolik yıkımında önemli bir enzim olan DDAH aktivitesini baskılayarak ADMA düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (116, 119). ADMA homosisteine göre çevresel etkenlerden daha az etkilenmekte, sabit kan düzeyi göstermekte ve daha da önemlisi olası vasküler zedelenmeyi daha iyi gösteren bir belirteç olarak bildirilmektedir (20). Bu nedenle biz de çalışmamızda AEİ kullanan epileptik hastalarda homosisteinin vasküler yapıya etkisini değerlendirmek amacıyla ADMA ve homosistein ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda ADMA düzeyi Na-valproat alan epileptik hastalarda kontrol grubuna göre yüksekti. Homosistein yüksekliği ile ADMA pozitif korelasyon göstermekte idi. Homosistein arttıkça ADMA düzeyleri de artıyordu. Bu sonuç literatürdeki araştırmalarla uyumlu idi (16, 25, 119, 125). Stühlinger ve ark (146) araştırmasında homosisteini arttıran diyetle

beslenen sinomolgus maymunlarında ADMA düzeyi de artmakta idi. Bu sonuçlar da homosisteinin vasküler etkisini ADMA yolu ile yaptığını desteklemektedir.

Yüksek doz Na-valproat alan epileptik hastalarımızda normal doz alanlara göre ADMA düzeyleri daha yüksek iken homosistein, vitamin B12, folik asit düzeylerinde fark yoktu. Bu da ADMA'nın homosistein düzeyini daha iyi gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca uzun süreden beri epileptik nöbet geçiren hastalarımızda ADMA ve homosistein düzeylerinde pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda AEİ kullanmayan epileptik hasta grubu ile karşılaştırma yapılmamasına karşın bu artışın epilepsinin etkisinden çok Na-valproat kullanımı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu araştırmada uzun süre Na-valproat kullanan idiyopatik epilepsili çocuklarda serum homosistein ve ADMA düzeylerinin yükseldiği ve uzun süreli NA-valproat kullananlarda ise vitamin B12 düzeylerinin düştüğü saptandı. Bu nedenle uzun süre Na-valproat kullanan epileptik hastalarda ilerde gelişebilecek olası vasküler risk açısından serum homosistein ve ADMA düzeylerinin izlenmesinin yararlı olacağı kanısına varıldı.

Serum homosistein ve ADMA düzeyi ile epilepsi arasındaki ilişkiyi gösteren daha kapsamlı randomize ve kontrollü çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinde idiyopatik epilepsi tanısı ile takip edilen en az altı aydan beri Na-valproat kullanan yaşları 48-192 ay arasında değişen 24 erkek, 20 kız toplam 44 hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan yaşları 60-198 ay arasında değişen 12 erkek, 16 kız toplam 28 sağlıklı çocuk alındı.

- 1.Hasta ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler (VA, boy, VKİ ve baş çevresi) arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 2.Hasta ve kontrol grubunda serum total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, non-HDL-K, APO-A1, APO-B ve lipoprotein a düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 3.Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p >0.05$).
- 4.İki yıldan uzun Na-valproat kullananlarda kısa süreli kullanılara göre vitamin B12 düzeyi düşük bulundu (525.5 ± 181.0 pg/ml ve 701.6 ± 301.0 pg/ml; **$p<0.05$**). Kullanım süresi uzadıkça vitamin B12 düzeyinin düştüğü saptandı.
- 5.Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum homosistein düzeyleri yüksek saptandı (8.5 ± 2.1 μ mol/L ve 6.2 ± 1.9 μ mol/L; **$p<0.0001$**).
- 6.Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri yüksek saptandı (0.24 ± 0.02 μ mol/L ve 0.06 ± 0.01 μ mol/L; **$p<0.0001$**).
- 7.Serum ADMA ve serum homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
- 8.İki yıldan uzun Na-valproat kullananlarda kısa süreli kullananlara göre total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, non-HDL-K ve APO-A1 düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Uzun süre Na-valproat kullananlarda kısa süre kullananlara göre APO-B düzeyleri yüksekken (75.3 ± 29.1 mg/dl ve 61.1 ± 15.3 mg/dl; **$p<0.05$**), lipoprotein a düzeyleri düşük saptandı (28.1 ± 12.9 mg/dl ve 44.8 ± 34.7 mg/dl; **$p<0.05$**).
- 9.İki yıldan uzun Na-valproat kullananlarda kısa süreli kullananlara göre serum vitamin B12 düzeyleri düşük saptanırken (525.5 ± 181.0 pg/ml ve $701.6 \pm$

301.0 pg/ml; **p<0.05**), serum folik asit, homosistein ve ADMA düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p >0.05$).

10. Na-valproat kullanım dozu 30 mg/kg/gün olanlarda 20 mg/kg/gün olanlara göre serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyler arasında fark saptanmazken ($p >0.05$), serum ADMA düzeyleri yüksek olarak saptandı ($0.31 \pm 0.12 \mu\text{mol/L}$ ve $0.19 \pm 0.12 \mu\text{mol/L}$; **p<0.001**).

11. Bir yıldan uzun süreden beri epileptik nöbet geçirenlerde, kısa süreden beri nöbet geçirenlere göre serum folik asit düzeyleri arasında fark saptanmazken ($p >0.05$), vitamin B12 düzeyleri düşük saptandı ($337.2 \pm 81.7 \text{ pg/ml}$ ve $726.1 \pm 59.15 \text{ pg/ml}$; **p<0.05**).

12. Bir yıldan uzun süreden beri epileptik nöbet geçirenlerde, kısa süreden beri nöbet geçirenlere göre serum homosistein ve ADMA düzeyleri yüksek saptandı ($8.91 \pm 0.46 \mu\text{mol/L}$ ve $7.73 \pm 0.28 \mu\text{mol/L}$; **p<0.05**, $0.29 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ ve $0.15 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$; **p<0.001**).

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı 2000; 68: 1076-1093.
2. Porter RJ, Meldrum B. In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. McGraw Hills Co 2001; 24: 395-418.
3. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A meta-analysis. Neurology 1991; 41: 965.
4. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Principles & Practise (3'th ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006; 1105-1130.
5. Holmes GL, Stafstrom CE. The Epilepsies. In: David RB, ed. Child and Adolescent Neurology. Mosby 1998; 8: 183-234.
6. Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11: 108-116.
7. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part I: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. Curr Med Res Opin 2001; 17: 18-28.
8. Kalyan N. Aterosklerozda yeni risk faktörleri, düşük HDL, hipertrigliseridemi ve hiperhomosisteinemi. Hipokrat Kardiyoloji 1997; 1: 23-28.
9. Karabiber H, Sönmezgöz E, Özerol E, Yakıncı C, Otlu B, Yoloğlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folic acid. Brain Dev 2003; 25: 113-115.
10. Lipton SA, Kim WK, Choi YB et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 5923-5928.

11. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1149-1155.
12. Nygard O, Vallset Se, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
13. Robinson K, Mayer EL, Miller DP et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-2830.
14. Malinow MR, Nieto FJ et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1993; 87: 1107-1113.
15. Bleich S, Degner D, Sperling W et al. Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 253-464.
16. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
17. Ito A, Tsao PS, Adimoolan S et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethyl-L-arginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-3095.
18. Murray-Rust J, Leiper J, Mc Allister M, Phelan J, Tilley S; Santa MJ et al. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 679-683.
19. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
20. Lentz Sr, Rodinov NR, Sanjana Dayal. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 61-65.

21. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954.
22. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodelling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345.
23. Böger RH, Bode-Böger SM, Theile W et al. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
24. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardivasc Pharmacol* 1999; 33: 652-658.
25. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
26. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
27. Usui M, Motsuoka H, Miyazaki H et al. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998; 62: 2425-2430.
28. Prof.Dr.Ayten Yakut. *Epilepsi. Pediatri Nöroloji Ders Notları* 2008.
29. Serdaroğlu A, Özkan S, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19: 271-274.

30. Leviton A, Cavon LD. Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 40-83.
31. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. 03/01/2001. Epilepsi, <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm> (10/01/2008).
32. Rimoin D et al. Emery and Rimoin's Principles and Practices of Medical Genetics, 3 rd ed. 2001, Churchill Livingstone.
33. Mochida HG et al. Cortical malformation and pediatric epilepsy: A molecular genetic approach. *J Child Neurol* 2005; 20: 300-303.
34. Parmeggiani A et al. Epilepsy in chromosomal abnormalities: An Italian Sample. *J Child Neurol* 2005; 20: 419-423.
35. Gestaut H: Clinical and electroencephalographical classification of seizures. *Epilepsia* 1970; 11: 102-119.
36. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Jansky. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 280-285.
37. Metrick ME, Ritter FS, Gates JR et al. Non-epileptic events in childhood. *Epilepsia* 1991; 32: 322-328.
38. Cansu A, Serdaroğlu A, Bilir E, Hırfanoğlu T, Köse G. Epileptik ve nonepileptik nöbetlerin farklılıkları. 49. Milli Pediatri Kongresi, İstanbul 2005.
39. Gibbs J, Appleton RE. False diagnosis of epilepsy in children. *Seizure* 1992; 1: 15-18.
40. Kotagal, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxymal nonepileptic events in children and adolescence. *Pediatrics* 2002; 110-146.
41. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vies JS. Paroxymal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *Pediatrics Child Health* 2000; 36: 244-248.

42. Haslam RHA. Nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18: 39-49.
43. Sabouraud P. Conduite a tenir devant une premiere crise d' epilepsie. *Epileptic Disorders* 2001; 3: 7-10.
44. Koçer A, İnce N, Gözke E, Koçer E. Epileptik nöbetlerin tanında öykünün duyarlılık ve seçiciliğinin değerlendirilmesi *Epilepsi* 2002; 8: 9-15.
45. Neville BGR. Fortnightly review: Epilepsy in childhood. *BMJ* 1997; 315: 924-930.
46. Nordli Dr. Diagnostic difficulty in infants and children. *J Child Neurol* 2002; 17: 28-35.
47. Bradford JC, Kyriakedes CG. Evaluation of the patient with seizures: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999; 17: 203-220.
48. Okuyaz Ç, Aydın K, Serdaroğlu A, Bilir E, Gücüyener K. Çocuklarda uzun süreli video EEG monitorizasyonu. *Epilepsi* 2002; 8: 151-155.
49. Chiron C, Hertz-Pannier L. Imagerie cerebrale: Nouveautes en epileptologie infantile: ge' en faire? *Epileptic Disorders* 2001; 3: 25-36.
50. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15 (6): 447-452.
51. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15 (5): 529-552.
52. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002; 17: 85-93.
53. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

54. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology Principles & Practice (4'th Ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006; 981-989.
55. Hirtz D, Berg A, Bettis D et al. Practice parameter: treatment of the child a first unprovoked seizure. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2003; 60: 166-175.
56. Consensus statements. Medical management of epilepsy. Neurology 1998; 51 (suppl 4); 39-43.
57. Johnston MV. Seizure in childhood. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 17'th ed. Philadelphia: Saunders; 2004, vol 2, 1993-2005.
58. Walker MC, Sander JV. Developments in antiepileptic drug therapy. Curr Opin Neurol 1994; 7: 131-139.
59. Pellock JM. Standart approach to antiepileptic drug treatment in the United States. Epilepsia 1994; 35: 11-18.
60. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, Nystrom L. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children. Epilepsia 2001; 42: 1261-1267.
61. Erdem A, Karataş A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. J Neurol Sci (Turkish) 2002; 19: 1-11.
62. Aysun S. Epilepsi tedavisinde cerrahi ve yeni seçenekler. In: Pediatriye gelişmeler (Eds. İ. Özalp, M.Yurdakök, T.Coşkun). Sinem Ofset, Ankara, 1999; 941-948.
63. Guerrini R, Arzımanoğlu A, Brauwer O. Rationale for treating epilepsy in children. Epileptic Disorders 2002; 4: 9-22.

64. Arzımanoğlu A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 217-225.
65. Wheless JW. Reccurent seizures. In: Maria BL, ed. *Current management in child neurology*. Hamilton: BC Decker Inc, 2002; 138-153.
66. Camfield IR, Camfield CS. Treatment of children with 'ordinary' epilepsy. *Epileptic Disorders* 2000; 2: 45-52.
67. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *J Clin Pharmacol* 2002; 53: 123-131.
68. Bora İ, Taşkapıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003; 9: 91-102.
69. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
70. Aysun S. Yeni antikonvülsanlar. In: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M.Yurdakök, T.Coşkun). Sinem Ofset, Ankara, 1999; 925-940.
71. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-175.
72. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
73. Feliciani C, Verroti A, Coscione G et al. Skin reactions due to antiepileptic drugs: several case-reports with long-term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16: 89-93.
74. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Drugs used to treat epilepsy. In: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Pharmacology* 2'nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 15: 143-150.
75. Vainionpaa LK, Ratya J, Knip M et al. Valproate-induced hyperandrogenism durin puberta maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450.

76. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-296.
77. Kumandaş S, Köklü E, Gümüş H et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 529-534.
78. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981; 283: 577-581.
79. Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet* 1989; 1: 689.
80. Toksoy H, Tanzer F, Atalay A. Serum carnitine, beta-hydroxybutyrate and ammonia levels during valproic acid therapy. *Turkish J Pediatr* 1995; 37: 25-29.
81. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I, Carnitine deficiency and hiperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1992; 101: 782-785.
82. Hug G, McGraw CA, Bates SR. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119: 799-802.
83. Bohan TP, Helton E, McDonald I. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56: 1405-1409.
84. Şener U, Zorlu Y, Karagüzel O, Özdamar Ö, Çoker I, Topbaş M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *seizure* 2006; 15: 79-85.
85. Coşkun T. Metionin. *Amino Asit Metabolizması Bozuklukları*. Ankara, Alp Ofset, 2003; 314-352.
86. Andria G, Fowler B, Sebastio G. Disorders of sulfur aminoacid metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Vanden Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn*

Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment (4'th ed). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2006; 273-282.

87. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
88. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9(2): 149-157.
89. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vaskular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
90. Perna AF, Castaldo P, Ingrassio D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999; 12: 230-240.
91. Gupta A, Robinson K. Hyperhomocysteinemia and stage renal disease. *J Nephrol* 1997; 10: 77-84.
92. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-867.
93. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 891-900.
94. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: Bvitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-424.
95. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.

96. Cordo E, Vilasea MA, Campistol J et al. Evaluation of hyperhomocysteinemia in children with stroke. *European J of Pediatric Neurol* 1999; 3: 113-117.
97. Mudd SH, Levy HL. Disorders in transsulfuration. In Scriver C, Beaudet AL: *The Metabolic and Molecular Basis of Metaboliz Disease* 1995; 1279-1327.
98. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
99. Pullan LM, Olney JW, Price MT. Excitatory aminoacid reseptor potency and subclass spesificity of sulfur-containing aminoacids.
100. Lazarewich JW, Ziembowichz A, Matyja E et al. Homocysteine-evoked ⁴⁵Ca release in the rabbit hippocampus is mediated by both NMDA and group I metabotropic glutamate receptors: in vivo microdialysis study. *Neurochem Res* 2003; 28: 259-269.
101. Parson RB, Waring RH, Ramsden DB, Williams AC. In vitro effect of the cysteine metabolites homocysteic acid, homocysteine and cysteic acid upon human neuronal cell lines. *Neurotoxicology* 1998; 19: 599-600.
102. Bleich S, Jünemann AGM, Von Ahsen N et al. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. *J Neurol Transm* 2002; 109: 1499-1504.
103. Moore JL. The significance of folic acid for epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 172-181.
104. Chem CL, Huang RF, Chen YH et al. Folate deficiency-induced oxidative stress and apoptosis are mediated via homocysteine dependend overproduction of hydrogen peroxide an enhanced activation of NF-kappa B in human Hep G2 cells. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 434-442.
105. Allen IC, Grieve A, Griffiths R. Differantial changes in the content of amino acid neurotransmitters in discretae regions of the rat brain prior to the onset and during the course of homocysteine-induced seizures. *J Neurochem* 1986; 46: 1582-1592.

106. Rezvani I, Rosenblatt DS. Methionine. In: Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004, vol 2, 405-407.
107. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997; 46: 959-962.
108. Shields DC, Kirke PN, Mills JL et al. The thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase and neural tube defects: an evolution of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1045-1055.
109. Robinson K, Arheart K, Refsum H et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97: 437-443.
110. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg H et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136-143.
111. Giles WH, Kittner SJ, Anda RF, Croft IB, Casper ML. Serum folate and risk for ischemic stroke. First National Health and Nutrition Examination Survey epidemiologic follow-up study. *Stroke* 1995; 26: 1166-1170.
112. Ghosh SK, Paik WK, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain: myelin basic protein and histone, specific enzyme. *J Biol Chem* 1988; 263: 19024-19033.
113. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-3064.
114. Ogawa T, Kimato M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264: 10205-10209.

115. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995; 117: 237-238.
116. Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arteroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-2037.
117. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 1999; 343: 209-214.
118. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases-A statement for health care professionals from the Nutrition Committee. *Am Heart Assoc Circ* 1999; 99: 178-182.
119. Mark F. McCarty. *Medical Hypotheses*. 2004; 63: 699-708.
120. Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 191-196.
121. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glysemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
122. Yan Xionga T, Leib M, Fua S, Fua Y. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sciences* 2005; 77: 149-159.
123. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426.

124. Lin KY, Ito A, Asagami T et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-982.
125. Von Bae S, Stühlinger MC, Yoo HS, Hyun KY et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95: 729-733.
126. Hodis HN, Mack WJ, Labree L et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
127. Kielstein JT. Asymmetric Dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin comin age? *Am J Kidney Disease* 2005; 46: 2.
128. Paloma L, Torondel B, Medina P et al. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2004; 41.
129. Anemon A, Backman V, Snygg J et al. Accumulation of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994; 44(3): 111-114.
130. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Pharmacology Toxicology* 2006; 98: 599-603.
131. Calandre E, Rodriguez-Lopez A, Blazquez DC. Serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 250-253.
132. Aynacı FM, Orhan A, Gedik Y et al. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein (a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neur* 2001; 16: 367-369.

133. Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoğlu A, Biberoglu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Pediatr* 2002; 91: 923-926.
134. Franzoni E, Govani M, D'addato S et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 932-935.
135. Reddy MN. Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 180: 359-363.
136. Sözüer DT, Ataklı D, Doğu O, Baybas S, Arpacı B. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 565-567.
137. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Blanco,Barco MO et al. Evolution of serum lipids and lipoprotein (a) levels in epileptic children treated with carbamazepine, valproic acid and phenobarbital. *J Child Neurol* 2006; 21: 48-53.
138. Gidal BE, Tamura T, Hammer A, Vuong A. Blood homocysteine, folate and vitamin B12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy. *Epilepsy Res* 2005; 64: 161-166.
139. Vilaseca MA, Sierra C, Colome C et al. Anti-epileptic drug treatment in children; hyperhomocysteinemia, B-vitamins and the 677C→T mutation of the methylen tetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Pediatr Neurol* 2000; 4(6): 269-277.
140. Sander JW, Patsalos PN. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with lamotrigine therapy. *Epilepsy Res* 1992; 13: 89-92.

141. Tamura T, Aiso K, Johnston KE et al. Homocysteine, folate, vitamin B12 and vitamin B6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000; 40: 7-15.
142. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997; 145: 109-112.
143. Franken DG, Boers GH, Blom HJ. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 465-470.
144. Ubbink JB, Wermack WJ, Delport R. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994; 124: 1927-1933.
145. Apeland T, Mansoor MA, Pentieva K et al. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. *Epileps Res* 2002; 51: 237-247.

