

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

OKSKARBAZEPİNİN HEMOGRAM, KARACİĞER VE TİROİD FONKSİYON
TESTLERİ, LİPİD, LİPOPROTEİN (a), LEPTİN, İNSÜLİN, B12 VE FOLAT
ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzmanlık Tezi

DR. İLKNUR GİRİŞGEN

TRABZON 2006

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

**OKSKARBAZEPİNİN HEMOGRAM, KARACİĞER VE TİROİD FONKSİYON
TESTLERİ, LİPİD, LİPOPROTEİN (a), LEPTİN, İNSÜLİN, B12 VE FOLAT
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

DR. İLKNUR GİRİŞGEN

Tez danışmanı Prof.Dr.F.Müjgan SÖNMEZ

TRABZON 2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım-Patofizyoloji	2
2.1.2. Epilepsi Nöbetlerinin ve Sendromlarının Sınıflandırılması	3
2.1.3. Jeneralize Epilepsiler	6
2.1.4. Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler ve Sendromlar	6
2.1.5. İdiopatik Parsiyel Epilepsi Sendromları	7
2.1.6. Semptomatik Parsiyel Epilepsi Sendromları	7
2.1.7. Epilepsili Hastanın Değerlendirilmesinde Laboratuvar İncelemeleri	8
2.1.8. Epilepsi Tedavisi	10
2.1.9. Anti epileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	10
2.1.10. Anti epileptik İlaçlar ve Yan Etkileri	11
2.1.11. Okskarbazepin	13
2.2. Obezite	16
2.3. Enerji Depolanmasında Rol Oynayan Önemli Faktörler	17
2.3.1. İnsülin	17
2.3.2. Nöropeptit Y	18
2.3.3. Ghrelin	18
2.3.4. Leptin	18
2.4. Lipoprotein Metabolizma ve transportu	20
2.4.1. Lipoproteinler	20
2.4.2. Lipoprotein reseptörleri	21
2.4.3. Apolipoproteinler	21
2.4.4. Plazma Lipidleri	22
2.4.5. Enzimler	22
2.4.6. Lipoproteinlerin Sentez ve Katabolizması	23
2.7.6. Lipoprotein (a)	24
3. MATERYAL METOD	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	28
4. BULGULAR	29
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	29
4.2. Biyokimyasal Parametreler	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
6.1. Sonuçlar	42
6.2. Öneriler	43
7. TÜRKÇE ÖZET	44
8. İNGİLİZCE ÖZET	45
9. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
ADH:	Antidiüretik hormon
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin Amino Transferaz
APO:	Apolipoprotein
AST:	Aspartat Amino Transferaz
BMI:	Body mass indeks (vücut kitle indeksi)
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CYP:	Sitokrom
DM:	Diyabetes mellitus
EEG:	Elektroensefalografi
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
FT ₃ :	Serbest triiyodotirozin
FT ₄ :	Serbest tetraiyodotirozin
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
GGT:	Gama Glutamin Transferaz
GnRH:	Gonadotropin relasing hormon
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HMG-COA:	3-Hidroksil-3 metil Glutaril koenzim A
HCBZ:	10,11-dihidro-10-hidroksi karbamazepin
ILAE:	International League Against Epilepsy
IDL:	Orta dansiteli lipoprotein
KC:	Karaciğer
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp (a):	Lipoprotein (a)
LH:	Luteinize hormon
LKAT:	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPY:	Nöropeptit Y
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
P _i :	İnorganik fosfat
SPECT:	Single Foton Emisyon Tomografisi

TG:	Trigliserid
T.K:	Total kolesterol
TNF- α :	Tümör nekrotizan faktör- α
TRH:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH:	Tiroid stimulan hormon
T ₃ :	Triiyodotirozin
T ₄ :	Tetraiyodotirozin
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Epilepsi; toplumun % 1-3'ünü etkileyen, beyindeki nöronların artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan, klinikte belli bir süreye sınırlı olarak bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik ve uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalıktır (1). Bir çok antikonvülzan ilacın (fenobarbital, karbamazepin) kronik kullanım sonucu mikrozomal enzim indüksiyonu ile safra asitleri, lipoprotein (a), diğer lipidler ve endojen moleküller üzerine etkisi olduğu ve diğer ilaçlarla bu yolla etkileştiği bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalarda antiepileptiklerin kronik kullanımına bağlı olarak sinir sistemi, hematopoetik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (3). Okskarbazepin karbamazepinin ketoanaloğu olup, karbamazepinden en önemli farkı karaciğerde sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından minimal düzeyde metabolize olmasıdır. Böylece karaciğerde metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşmez ve karaciğerle ilgili enzim ve lipidler üzerine etkileri de minimal olur (4).

Obezitede insülinin ve özellikle de leptinin etkileri son yıllarda bir çok araştırmaya konu olmuştur. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması sonucu ve yine gerek leptin eksikliğinde gerekse de leptin rezistansında obezite ortaya çıkmaktadır (5). Antiepileptik ilaçların bir kısmının kronik kullanımında iştah ile ilgili değişiklikler oluşturduğu, bir kısmının kilo kaybına neden olurken (topiramet) bazılarının obeziteye neden olduğu ve insülin rezistansı oluşturduğu (valproat) bilinmektedir (6,7)

Yapılan araştırmalar obezitenin ve bununla orantılı olarak aterosklerotik değişikliklerin çocukluk döneminde ortaya çıktığını göstermiştir. Hiperlipidemi ve özellikle trombojenik ve aterojenik özelliği olan Lp (a)'nın yüksekliğinin aterosklerotik kalp hastalığında önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir (5,8,9). Karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların Lp (a) ve lipidler üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (3). Literatürde okskarbazepinin lipidler üzerine değişik etkileri olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen, Lp (a) üzerine etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada yeni antiepileptik ilaçlardan okskarbazepinin hemogram, bazı biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri, obezite ve aterosklerotik kalp hastalığı ile yakından ilişkili olan Lp (a) ve diğer lipid düzeyleri ile leptin, insülin, C-peptit, B12 vitamini, folik asit üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. TANIM-PATOFİZYOLOJİ:

Epilepsi santral sinir sisteminde, kortikal ve subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı tarzda olan bir bozukluktur (1,10). Epilepsi gri maddedeki artmış, hızlı ve lokal elektriksel boşalmırlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duyu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir. Epilepsinin görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle birlikte popülasyonun % 1-3'ünü etkilemekte olup, insanların % 10'u hayatları boyunca en az bir kez veya daha fazla sayıda nöbet geçirmektedirler (1).

Patofizyoloji; Epileptik nöbetlerin patofizyolojisi her zaman tam olarak bilinmemektedir. Gerek hayvan gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar saptanmıştır. Paroksizmal depolarizasyon kayması olarak adlandırılan bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve artması söz konusudur ve bunun sonucu olarak nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etraflarındaki nöronları gruplar halinde ateşleyebilir. Paroksizmal depolarizasyon kaymasının eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasının ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda epileptik nöronların dendritik çıkıntılarında azalma olduğu, epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artması ile gliozis oluştuğu gösterilmiştir. Epileptojenik odaktaki gliozisli hücrelerin, hücre dışı potasyum iyonlarını tamponlama kabiliyeti bozulduğundan, hücre dışındaki potasyum iyon artışına yol açarak, nöronların uyarılabilme eşliğinin artmasına ve epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde Na, K/ATPaz aktivitesinin azalması nedeni ile hücre dışı K iyon konsantrasyonu artar. Bu şekilde nöronlar uyarılarak deşarjların oluşması ve yayılması kolaylaşır. Epilepsiye eğilim yaratan diğer mekanizma sinaptik eksitasyon ve yavaş inaktive edici kalsiyum iletkenliği ile ortaya çıkan uzamış depolarizasyona yanıt olarak kortikal nöronların yüksek frekanslarda ateşlenme yetileridir (1,10).

2.1.2. EPİLEPSİ NÖBETLERİNİN VE SENDROMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Çocukluk döneminde başlayan epilepsilerin klinik bulgularındaki değişkenlik, hem terminolojide hem de klinisyenler arasındaki iletişimde zorluklara neden olmaktadır. International League Against Epilepsy (ILAE) birliğinin ilk olarak 1981 yılında epilepsi nöbetlerinin uluslararası sınıflamasının başlıca amaçlarından biri, dünya epileptologları arasındaki görüş alışverişini kolaylaştıracak ortak bir terminoloji oluşturmak ve böylece farklı topluluklarda yapılan çalışmaların karşılaştırılabilir olması idi. Ancak bu sınıflamanın yalnız nöbet tiplerinin betimlemesiyle sınırlı kalması ve "jeneralize/parsiyel" ve "basit/kompleks" gibi tartışmalı bölümler içermesi nedeni ile kusursuz olmadığını ve sürekli yenilenmesi gerektiğini baştan belirtmişlerdir. Bu amaçla ILAE birliğinin 1989 yılında önerdiği (Tablo 1) epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflaması 1981 yılındaki sınıflamadan farklı olarak epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerden başka birçok ögenin (nöbet tipleri, etyolojisi, anatomisi, ortaya çıkaran etmenler, başlangıç yaşı, şiddeti, süregenliği, günlük ritmi ve prognoz) bir araya gelmesiyle nitelenen bir sınıflama önermektedir (11). Bu sınıflamada iki ana ayırım vurgulanmaktadır.

-Fokal kortikal bir lokalizasyondan kaynaklanan parsiyel epilepsiler ile generalize olanların ayırımı. Başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilere "jeneralize epilepsiler", nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsilere "lokalizasyonla ilişkili (lokal, parsiyel, fokal) epilepsiler" denir. Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetleri ve EEG bulguları olduğu bir başka durumda "fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler" denir.

İdiopatik ya da primer olanlarla semptomatik ya da sekonder olan epilepsilerin ayırımı. İdiopatik sendromlara genelde başka bir nörolojik disfonksiyon eşlik etmez ve gelişim basamakları normaldir. Altta gösterilen patolojik bir süreç yoktur. Ailesel özellik genellikle dikkat çeker, nöbetler daha seyrek ve tedaviye iyi yanıt verir. EEG interiktal dönemde normal temel aktivite gösterir. Buna karşın semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar, EEG'de aktivitede yavaşlama saptanır. Tedaviye yanıt değişkendir ve spontan remisyon nadirdir. Kriptojenik epilepsi ise, semptomatik olduğu düşünülen ancak sebebi gizli kalan, etyolojileri ve elektroklinik özellikleri iyi belirlenemeyen gruptur (12).

ILAE yürütme kurulu halen kullanılmakta olan nöbet sınıflamasını tekrar gözden geçirerek 2001 yılında farklı bir sınıflama önermiştir (Tablo 2) (13). Ancak halen uygulanabilirliği daha kolay olan 1989 sınıflaması kullanılmaktadır.

Tablo-1: Epilepsilerin Ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)**1-Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar****1.1-İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)**

- Sentrot temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2-Semptomatik

- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar (refleks epilepsiler)
- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Parietal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi

1.3-Kriptojenik**2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar****2.1-İdiopatik**

- Selim ailesel yenidoğan konvulziyonları
- Selim yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocukluğunun selim myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsi
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil myoklonik epilepsi
- Uyanırken gelen jeneralize tonik-klonik nöbetlerle karakterize epilepsi
- Diğer generalize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılan epilepsiler

2.2-Kriptojenik veya semptomatik

- West sendromu
- Lennoux Gastaut sendromu
- Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
- Myoklonik absans nöbetle karakterize epilepsiler

2.3-Semptomatik**2.3.1-Nonspesifik etyoloji**

- Erken myoklonik ensefalopati
- Supression-burstler ile giden erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2-Spesifik sendromlar**3 –Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler****3.1-Jeneralize ve fokal konvulziyonlu epilepsiler**

- Yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
- Uyku yavaş dalgası sırasında devamlı diken-dalgalar gösteren epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2-Jeneralize veya fokal konvulziyon özelliği belirgin olmayan durumlar**4-Özel sendromlar****4.1-Duruma bağlı epilepsiler**

- Febril konvulziyonlar
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı epilepsiler
- İzole nöbet ve izole status epileptikus

Tablo-2: ILAE 2001 SINIFLAMASI

-Sendrom grupları	-Spesifik sendromlar
Çocukluk çağı idiyopatik fokal epilepsisi	-Benign infantil nöbetler (ailesel olmayan) -Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi -Erken başlangıçlı benign oksipital lob epilepsisi (panayiotopoulos) -Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gestaut tipi)
Ailesel fokal epilepsiler (otozomal dominant)	-Benign ailesel neonatal nöbetler -Benign ailesel infantil nöbetler -Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi -Ailesel temporal lob epilepsisi -Ailesel çeşitli odaklardan kaynaklanan fokal epilepsi
Semptomatik fokal epilepsi	-Limbik epilepsi; Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi -Spesifik etyolojisi tespit edilmiş mezial temporal lob epilepsisi -Lokalizasyon ve etyolojisi tespit edilmiş diğer tipler -Neokortikal epilepsi; Rasmussen sendromu -Hemikonvulziyon-hemipleji sendromu -Erken başlangıçlı gezici parsiyel nöbet
İdiyopatik jeneralize epilepsiler	-Süt çocuğu benign myoklonik epilepsisi -Myoklonik absanslı epilepsi -Myoklonik astatik epilepsi -Çocukluk çağı absans epilepsisi -Değişik fenotipli idiyopatik jeneralize epilepsiler:
.juvenil absans epilepsi .	.juvenil myoklonik, .sadece tik nöbet ile karakterize epilepsi -Febril nöbetlerle birlikte jeneralize epilepsiler
Refleks epilepsi	-İdiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi -Diğer görsel sensitif epilepsiler -Primer okuma epilepsisi -Startle epilepsisi
Epileptik ensefalopati	-Erken myoklonik ensefalopati -Ohtahara sendromu -Lennoux-Gastaut sendromu -Dravet sendromu -West sendromu -Landau-Kleffner sendromu -Yavaş uyku dalga esnasında sürekli diken ve dalgalı epilepsi -Nonprogresif ensefalopatilerle birlikte seyreden myoklonik epilepsi
Progresif myoklonik epilepsi	
Epilepsi teşhisi gerekli olmayan nöbetler	-Benign yenidoğan nöbetleri , -İlaç ve diğer kimyasalların indüklediği nöbetler, -Nadiren tekrarlayan nöbetler (oligoepilepsi) -Tek nöbetler ya da izole küme halinde nöbetler
	-Febril nöbetler , -Refleks nöbetler , -Posttravmatik nöbet, -Refleks nöbetler,

2.1.3. JENERALİZE EPİLEPSİLER:

Jeneralize nöbetler, klinik olarak her iki hemisferin eş zamanlı etkilendiği izlenimini veren, nöbet boyunca fokal belirtilerin olmadığı, EEG bulgularının da simetrik olduğu nöbetlerdir. Bütün epilepsiler içinde oranları % 24'tür. Absans, miyoklonik, tonik, klonik, tonikklonik, atonik olmak üzere 6 tipi vardır. ILAE sınıflamasına göre patofizyoloji ve etyolojik nedenleri göz önüne alındığında ise başlıca 3 tipi vardır. İdiyopatik nöbetlere primer jeneralize epilepsi de denir ve nedeni belli olmayan nöbetlerdir. Hastalar nöbet dışında normaldir, anormal nörolojik ve nöroradyolojik bulgu yoktur. Semptomatik olanlara ise sekonder jeneralize epilepsi denir ve santral sinir sisteminin yapısal veya organik bozuklukları ile giden epilepsilerdir. Çoğunlukla miyoklonik, tonik, atonik nöbetler ve atipik absanslar bir arada bulunur. Genellikle yaygın bir ensefalopatinin klinik, nöropsikolojik ve nöroradyolojik bulguları vardır. Kriptojenik nöbet ise semptomatik olduğu düşünülen ancak neden bulunamayan nöbetlerdir (12).

2.1.4. LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, LOKAL, PARSİYEL) EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR:

Fokal epilepsiler, beynin belirli bir bölgesinden kaynaklanan nöbetlerdir. Bilinç kaybı olup olmamasına göre basit ve kompleks olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

I-Basit parsiyel epilepsiler: Bilinç kaybı olmaksızın lokalize motor, duyuşsal, otonomik ve psişik belirtilerle seyreden nöbetlerdir. Motor ve duyuşsal semptomlar genellikle uygun kortikal alanın lezyonu, otonomik ve psişik belirtiler ise limbik sistemin belirtileri ile birlikte. Bu hastalarda interiktal EEG'de uygun kortikal bölgede fokal diken dalga deşarjları saptanır.

Duyusal semptomlu nöbetlerde; uyuşma, huzursuzluk ve karıncalanma gibi pozitif semptomların yanı sıra vücudun bir bölümünün yokluğu gibi negatif semptomlar görülebilir. Görsel nöbetler ikinci sıklıktaki duyuşsal nöbet şekli olup, oksipital lob kökenli iken, işitsel nöbetler genelde temporal lob kaynaklı nöbetlerdir. Olfaktor nöbetler anterior mezial temporal ve orbital frontal yapılarıdaki lezyonlarda görülür. Gustator nöbetler tat ile ilgili nöbetler olup, deşarjlar parietal operkulum ve insula yakınlarından çıkar. Baş dönmesi, dengesizlik gibi vertijinöz semptomlar parietookspital bileşke ve superior temporal giruslardan kaynaklanır (13-14).

Motor semptomlu nöbetlerde fokal motor nöbet başladığı gibi kalabilir ya da komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut bölgelerini etkileyebilir. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir (12,15).

Otonomik belirtilerle seyreden nöbetler sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik parçalarının epileptiform deşarjları ile birlikte dir. En sık abdominal huzursuzluk, bulantı, geğirme, gaz çıkarma gibi epigastrik semptomlar, solukluk, terleme, yüzde kızarma, pupil dilatasyonu, kalp hızı ve solunumda değışme, idrar kaçırma ve penil ereksiyon gibi otonomik semptomlar görülür (12).

Psşik belirtilerle seyreden nöbetler genellikle bilincin kaybolduğı kompleks parsiyel nöbetlerde görülür. Disfazik, dismneik, kognitif ve affektif semptomlar görülür, genellikle mezial temporal veya diğ er limbik yapılardaki epileptiform aktiviteyi gösterir.

II-Kompleks parsiyel epilepsiler: Çocukluk çağı epilepsilerin % 20-40'ını oluşturur ve bilinç kaybı eşlik eder. Vakaların çoğ unda temporal lob lezyonları saptanır, en sık rastlanan bulgu mezial temporal sklerozdur. Klinik özelliklerine göre 2 tipi vardır. İlk tipte nöbetler temporal lobtan kaynaklanır, daha yaygındır, uzamış postiktal konfüzyon sıktır, göz dalması ile başlayıp, otomatizmalarla devam eder. Tip 2 ise temporal lob dışındaki loblardan kaynaklanır. Nöbet yarı amaçlı motor aktivite ile başlar (16).

2.1.5.İDİOPATİK PARSİYEL EPİLEPSİ SENDROMLARI:

-Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi): Çocukluk çağının en sık görülen parsiyel epilepsisidir. Genellikle 4-10 yaşlarında nörolojik açıdan normal çocukta başlar, erkeklerde biraz daha sık görülür. Tipik olarak uykuda ve uykudan uyanmadan önce yüzün bir tarafında özellikle dil, boğaz ve dudaklarda uyuşma ve tek yanlı motor bulgularla seyreder. Konuşma durur veya dizartrikleşir ve tükürük artışı eşlik edebilir. Nöbet sırasında bilinç korunur. Tipik interiktal EEG bulgusu tek yanlı bazen iki yanlı birbirinden bağımsız ve yer değıştirebilen yüksek amplitüdü sentrotemporal lokalizasyon veren diken/ diken-yavaş dalga aktivitesi şeklindedir. Nöbetler genelde seyrek olduğ undan ve ergenlikte remisyonla sonlanacağından tedavi gerektirmez. Tedavi başlanması gerektiğinde valproik asit seçenler olduğ u gibi karbamazepin tercih edenler de vardır (1,10,12).

-Oksipital paroksizmlili selim çocukluk çağı epilepsisi: İdiopatik parsiyel epilepsilerin ikincisi olan bu tipte körlük, illüzyon, veya halüsinasyon gibi migrenle karışabilen görsel semptomlar mevcuttur. Hemiklonik kasılmalar, baş ağrısı, bulantı ve konfüzyon tabloya eşlik edebilir. EEG'de gözler kapatılınca tipik yüksek ampitüdü oksipital bölgede sivri dalga deşarjları izlenir.

2.1.6. SEMPTOMATİK PARSİYEL EPİLEPSİ SENDROMLARI:

-Frontal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Özellikle bilinç korunmuşken tonik baş dönmesi frontal nöbet için tipik kabul edilir. Başlangıçta kompleks hareketler şeklinde otomatizmler sık görülür. Boşalım bilateral olduğ unda sıklıkla düşme eşlik eder. Postiktal

Todd paralizisi sık görülür. Konuşma durması ve vokalizasyonlar görülebilir. Sıklıkla uyku sırasında görülürler. Kimi zaman nöbet tablosu histeri ile karıştırılacak kadar atipik olabilir (10) (Tablo-3).

Tablo-3:Frontal lobtan kaynaklanan nöbetlerin klinik özellikleri:

Rolandik bölge	Kontralateral fokal klonik aktivite, somatotopik yayılım gösterebilir.
Dorsolateral	Zorlu düşünce, bilinçli adversiyon veya kompleks parsiyel nöbet, hızlı jeneralizasyon.
SMA(suplementar motor alan)	Nonspesifik duysal aura, bilinçli adversiyon ve tonik-distonik postür, eskrimci postür, konuşma durması, vokalizasyonlar.
Frontopolar	Erken bilinç kaybı, "psödoabsans", hızlı jeneralizasyon.
Cingulate	Korku, psödoabsans, jeneralize tonik-klonik nöbet.
Orbitofrontal	Noktürnal kümeler halinde, ani başlangıçlı, güçlü affektli, tuhaf motor otomatizmalar, vokalizasyonlar (küfür, çılgılık)

-Temporal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Parsiyel nöbetlerin % 50' den fazlasını oluşturan parsiyel epilepsi türüdür. Özgeçmişte febril konvulziyon öyküsü ve aile öyküsüne sık rastlanır. Otonom ve psöşik semptomlar ve bazı özel duysal fenomenler örneğin koku ve işitsel illüzyonlar ile giden parsiyel nöbet tipleri sıktır. Dismneziler sıktır, konuşmanın durması, dizatri ve afazi gibi konuşma bozuklukları vardır. İnteriktal kişilik değişiklikleri sıktır,

-Parietal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Esas olarak karşı hemisferdeki fokustan kaynaklanan somatosensoryal nöbetlerden oluşur. Parestezi en sık görülen somatosensoryal nöbet semptomlarıdır. Ağrı iktal bir semptom olarak görülebilir. Vertigo hissi de inferior parietal lobtan kaynaklanır.

-Oksipital lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Genellikle görsel; negatif (iktal körlük, skotom, hemianopsi) veya pozitif (ışıklar, renkler) elementer veya kompleks olabilen belirtilerle giden nöbetlerdir. Epileptik nistagmusun pariyeto-oksipital korteksten kaynaklandığı gösterilmiştir. Gözlerin karşı tarafa kayması, göz kırpması ve gözlerde hareket hissi oksipital lob nöbet semptomları olarak bilinir (1,10,12).

2.1.7. EPİLEPSİLİ HASTANIN DEĞERLENDİRMESİNDE LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Epilepsili hastaların tanısında ve takibinde klinik değerlendirmenin önceliği ve vazgeçilmez olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bununla birlikte günümüzde çeşitli laboratuvar yöntemleri bu konuda hekime çok yararlı bilgiler sunacak duruma gelmiştir.

EEG: Beyindeki geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın kayıtlanması ilkesine dayanmaktadır. Saçlı deriden alınan kayıtların çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkilerinin sonucudur. EEG'nin epileptik olgunun değerlendirilmesinde başlıca katkılarını üç ana maddede özetlemek mümkündür:

- Klinik olarak konulmuş olan tanının desteklenmesi ve doğru tanı konmasına yardım
- Nöbet kaydı yapılabilirse veya dolaylı bazı bulgularla nöbet tipi ve buradan hareketle epilepsi sendromunun belirlenmesi
- Odağın lokalizasyonu hakkında bilgi vermesi

Nöropsikolojik değerlendirme: Epilepsili hastaların normale oranla belirgin kognitif bozukluklar gösterdikleri bilinmektedir. Bu defektler yapısal lezyonlarla bir ölçüde açıklanmakla birlikte gösterilebilen yapısal bozukluğu bulunmayan olgularda da kognitif bozuklukların varlığına dikkat çekilmiştir. Antiepileptik tedavi özellikle difenilhidantoin ve barbitüratlar bu kognitif fonksiyon bozukluğunun sorumlusu olarak suçlanmış ancak bazı çalışmacılar bu görüşe karşı çıkmışlardır ve henüz ilaca başlamamış hastalarda da kognitif fonksiyon bozukluğunun olduğu da gösterilmiştir. Epileptik olgularda kognitif fonksiyonu etkileyen faktörleri yedi grupta toplamak mümkündür (10).

- Etyolojiye ilişkin faktörler
- Diğer handikaplar ve nöropsikolojik bozukluklar
- Nöbet aktivitesi
- Emosyonel faktörler ve kişilik gelişimi
- Antiepileptik tedavinin santral etkileri
- Çevresel faktörler ve aile yapısı
- Beyin disfonksiyonunun olduğu alan

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rasonans görüntüleme (MRG) :

Günümüzde beyin anatomisini çok ayrıntılı bir şekilde gösteren MRG epileptik hastalarda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olarak BT' nin yerini almış durumdadır. Bazı glial tümörler, vasküler malformasyonlar, kavernoma, hamartoma, lokalize atrofi ve nöronal migrasyon anomalileri gibi çeşitli yapısal lezyonları göstermede BT' den üstündür ancak serebral kalsifikasyonları göstermede BT, MRG' ye üstün konumdadır (12).

Fonksiyonel görüntüleme:

Single Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) ülkemiz gibi Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) olanağı bulunmayan yerlerde fonksiyonel görüntüleme amacıyla başvurulabilecek yegane yöntemdir. SPECT epileptik odak belirlenmesinde, invaziv tanı yöntemlerine geçmeden önce katkı sağlayabilecek ve diğer yöntemleri tamamlayıcı bir yöntemdir. Özellikle iktal SPECT ile saptanan hiperperfüzyon ile odak lokalizasyonu açısından çok yararlı bilgiler elde edilir (10,12).

2.1.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Antiepileptik ilaçlar etkinliği göz önüne alınarak major ve minör antiepileptik ilaçlar olarak ayrılmış, son yıllarda ise bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmalarına rağmen nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar eklenmiştir (Tablo 4).

İlaç seçiminde rol oynayan en önemli faktörler etkinlik, toksik etkilerin olmaması veya daha gerçekçi yaklaşımla en az yan etki ve ucuzluk olarak özetlenebilir. Yan etki profilleri göz önüne alındığında bugün için ilk basamakta seçilecek antiepileptik ilaçlar idiyopatik jeneralize epilepside valproik asit, parsiyel epilepside ise karbamazepin veya okskarbazepindir. Fenitoin ise hızlı yükleme avantajı nedeni ile status epileptikus ve statusa eğilim durumlarında başvurulabilecek bir seçenektir. Sadece absans nöbeti olan hastalarda etosüksimid tercih edilebilir. Myokloni ve absans nöbetleri ile seyreden sendromlarda valproatın ilk seçenek olduğu ve yanlış tedavi ile örneğin karbamazepin veya fenitoin kullanılması ile bu nöbetlerin artabileceği bildirilmiştir (10).

Tablo-4:Antiepileptik ilaçlarda sınıflama

GELENEKSEL	YENİ	DİĞER
MAJOR	Felbamat	ACTH
Karbamazepin	Gabapentin	Asetozolamid
Fenobarbital	Lamotrigine	Amantadin
Fenitoin	Levetirasetam	Bromides
Valproik asit	Okskarbazepin	Klomifen
MİNÖR	Tiagabin	B6 vitamini
Klonezepam	Topiramet	Gammaglobulin
Klorezepat	Zonisamid	Flunarizin
Etosüksimid		
Primidon		
Klobazam		
Sultiam		
Diazepam		

2.1.9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları:1-Beyinde başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona yol

açarak antiepileptik etki sağlamak. 2-Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyum akımını azaltmak. 3-Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu. 4-Eksitator aminoasit olan glutamaterjik reseptörlerin inhibisyonudur. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 5'te verilmiştir (17).

Tablo-5: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Antiepileptik İlaç	GABA aracılı iletinin artırılması	Sodyum kanal blokajı	Kalsiyum kanal blokajı	Glutamat inhibisyonu	Diğer
Benzodiazepin	+	+			
Karbamazepin		+			
Etosüksimid			+		
Fenobarbital	+	+		+	
Fenitoin		+			
Valproat	+	+			+
Gabapentin			+		
Felbamat	+	+		+	
Lamotrijin		+	+		
Levatirasetam					+
Okskarbazepin		+	+		
Tiagabin	+				
Topiramet	+	+	+	+	+
Vigabatrin	+				
Zonisamid		+	+	+	+

2.1.10. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR ve YAN ETKİLERİ

Karbamazepin: Tüm parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkindir. Sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterir. En önemli özelliği hepatik enzim induksiyonu yaparak kendi metabolizmasını hızlandırmasıdır (otoindüksiyon). Yan etkiler: Karaciğere toksik etkilidir. Solunum depresyonu, stupor, koma, ataksi, diplopi, dengesizlik, mide iritasyonu, bulantı, kusma, hiponatremi ve su intoksikasyonu, aplastik anemi, agranülositoz yapar (1,10). Hemogram üzerindeki etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu B12 vitamini ve folik asit emiliminin bozulmasına ve enzim induksiyonuna bağlanmaktadır. Folik asit ve B12 vitamini başlıca hematopoezde ve homosistein metabolizmasında rol oynayan vitaminlerdir. Eksikliklerinde megaloblastik anemi ve hiperhomosisteinemi gelişir. Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olup metionin

metabolizmasında rol oynar. B12 vitamini ve folik asit homosisteinin metionine remetilizasyonunu sağlayan vitaminlerdir. Eksikliklerinde homosistein birikir ve metionin düzeyi azalır. Homosistein birikimi vasküler endotelde ateromatöz değişikliklere ve ateroskleroza zemin hazırlar. Bunun dışında megaloblastik anemi ve buna bağlı pansitopeni de gelişebilmektedir (18).

Fenitoin (Difenilhidantoin): Jeneralize tonik-klonik nöbet ve parsiyel nöbetlerde etkindir. Nöron içine sodyum akımını engelleyerek depolarizasyonu ve kalsiyum akımını engelleyerek nöronun yeniden uyarılmasını engeller. Karaciğerde hidrosilasyon ile metabolize olur, sitokrom P. 450 indüksiyonu ile diğer antiepileptiklerin metabolizmasını hızlandırır. Yan etkiler: Serebellum ve vestibüler sistemde depresyon, nistagmus, ataksi, periferik nöropati, bulantı, kusma, gingival hiperplazi, B12 ve folik asit metabolizmasında bozukluk ile megaloblastik anemi, insülin sekresyon inhibisyonu ile hiperglisemi ve glukozüri, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini azaltma. ayrıca D ve K vitamini eksikliği, serbest T4 düzeyinde düşme, hirsutizm, jinekomasti ve psödolenfoma sendromu, nadiren hepatit ve ADH salınımında eksikliğe yol açabilir (10,19).

Valproat: Myoklonik nöbetlerin tedavisinde en etkin ilaçtır, tonik klonik, absans epilepsiler ve parsiyel epilepsilerde etkilidir. Etki mekanizması çok açık olmamakla birlikte GABA transaminaz üzerine yavaş inhibe etkisi vardır. Ayrıca sodyum kanal blokörü olarak etki eder, glutamik asit dekarboksilaz aktivasyonuna ve glutamik asit transferaz-1 inhibisyonuna neden olur, T tipi kalsiyum kanal inhibisyonu ve potasyum kanallarını açarak etki gösterir. Yan etkiler: Hepatotoksiktir, iştah arttırıcı etkisi ile kilo artışına yol açar, alopesi, trombositopeni, kanama zamanında uzama gibi yan etkileri vardır (10,19).

Fenobarbital: GABA etkinliğini arttırarak ve glutamat inhibisyonu ile antiepileptik etki gösterir. Bilinen en güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. Özellikle febril konvulziyonlarda profilaktik ve yenidoğan konvulziyonlarında ilk tercih ilaçtır. Yan etkiler: Sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, akut psikotik ataklar, bulantı, kusma, döküntü, hiperaktivite, folik asit, D ve K vitaminlerinde eksiklik, aplastik anemi, agranülositoz gibi yan etkileri vardır. Ayrıca T4'ün periferik metabolizmasını arttırırken, tiroid bezinden fazla T4 salınımını da sağlayarak ötiroidik bir durum oluşturur (10,19).

Benzodiazepinler: Diazepam intravenöz olarak en hızlı etkili ilaç olduğu için status epileptikusta ilk tercih edilecek ilaçtır. Yan etkiler: Hızlı uygulamaları solunum ve kardiyak depresyona yol açar. Sedasyon, uyuşukluk, baş ağrısı, sinirlilik, ishal, ataksi, döküntü, inkoordinasyon gibi etkileri vardır (10,19).

Primidon: Fenobarbital türevi bir ilaçtır. Etki mekanizması ve yan etkileri fenobarbital gibidir. İki aktif metabolitten fenobarbital tonik-klonik nöbetlerde etkin iken, feniletilmalonamid kompleks parsiyel nöbetlerde etkilidir (10,19).

Etosüksimid: T tipi kalsiyum kanal blokörüdür ve Na/K ATPaz ve GABA aminotransferazı inhibe eder. Hepatik enzim induksiyonu yapmaz. Yan etkiler: Gastrik irritasyon, bulantı, kusma, letarji, baş dönmesi, Steven-Johnson sendromu, trombositopeni, lökopeni yapar (10,19).

Vigabatrin: GABA'yı metabolize eden GABA transaminazı inhibe ederek GABA düzeyini artırır. Dirençli parsiyel nöbetler ve West sendromunda etkilidir. Yan etkiler: Sedasyon, sersemlik, ataksi, tremor, amnezi, akut psikoz ve görme alanı defektleri yapar (14).

Gabapentin: İlk olarak 1994'te parsiyel ve sekonder generalize nöbetlerde kullanımı onaylanmış ve yan etkilerinin azlığı ve güvenilirliği nedeni ile popüler bir ilaç olmuştur. Epilepsi yanında kronik ağrılarda, trigeminal nevraljide de kullanımı mevcuttur. Karaciğer enzim induksiyonu yapmaması ve diğer ilaçlarla etkileşimi düşük olması en önemli avantajlarıdır. Yan etkiler: Uykuya eğilim, yorgunluk ve agresyondur (20,21).

Lamotrijin: Bindokuzyüzdoksanbeş yılında kullanıma giren ilaç parsiyel nöbetler, primer generalize nöbet, absans epilepsiler, myoklonik ve tonik tip nöbetlerde ve Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. Hepatik glukoronidasyona uğrayıp, hepatik induksiyon yapmaz, böylece diğer antiepileptiklerin metabolizmasını etkilemez. Yan etkiler: baş dönmesi, diplopi, başağrısı, ataksi, kusma, somnolans, döküntü ve Steven-Johnson sendromuna yol açabilmektedir (20,21).

Topiramamat: Bindokuzyüzdoksanbeş yılında kullanımı onaylanan ilaç parsiyel nöbetler, juvenil myoklonik epilepsi, primer jeneralize epilepsi ve Lennoux-Gestaut sendromunda etkilidir. Etki mekanizması sodyum ve kalsiyum kanal blokajı, GABA etkisini arttırmak ve glutamat reseptör antagonisti olarak görev yapmasıdır. Yan etkiler: Sedasyon, konsantrasyon bozukluğu, iştah azalması, kilo kaybı, baş dönmesi, somnolans, konfüzyon, uyku bozuklukları ve nefrolitiazistir (20,21).

Tiagabin: Bindokuzyüzdoksanbeş yılında kullanıma giren ilaç parsiyel, sekonder jeneralize nöbetlerde etkilidir. Karaciğerde sitokrom P 450 enzimi ile oksidasyona uğrar ancak enzim inhibisyonu ya da induksiyonu yapmaz. Yan etkiler: Baş dönmesi, somnolans, baş ağrısıdır (20,21).

Felbamamat: İlk olarak 1993 yılında kullanıma girmiş olup, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetli çocuklarda, Lennoux-Gestaut sendromunda endikedir. Sodyum ve kalsiyum kanal

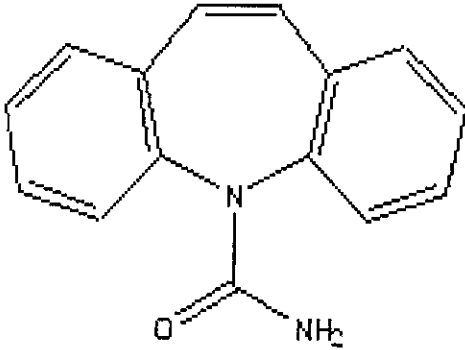
blokağı ile etki gösterir. Yan etkiler: En sık yan etkiler gastrointestinal yan etkiler olup, anoreksia, kilo kaybı, hepatit ve aplastik anemi diğeri yan etkilerdir (20-22).

Zonizamid: İki bin yılında kullanımı onaylanan ilaç parsiyel başlangıçlı nöbetlerde etkilidir. Sülfanamid derivesi olup, sodyum ve kalsiyum kanal blokağı ile etki eder. Yan etkiler: Yorgunluk, baş dönmesi, ataksi ve anoreksiadır (22).

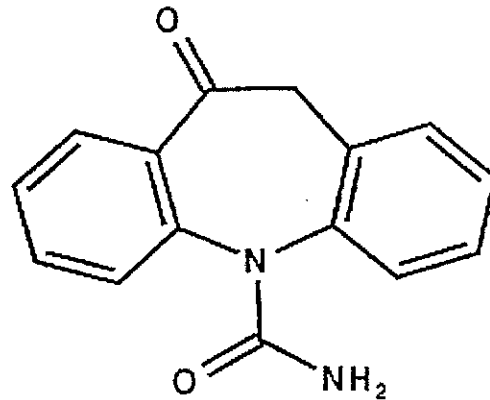
2.1.11. OKSKARBAZEPİN

Okskarbazepin yeni kuşak bir antiepileptik ilaç olup, epilepsili çocuk ve erişkinlerde basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder generalize nöbetlerde gerek monoterapide gerekse kombine tedavide kullanılır (23). Okskarbazepinin myoklonik ve absans epilepsilerde ise etkin olmadığı bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Administration (FDA) tarafından parsiyel nöbetlerde monoterapi veya adjuvan terapide erişkin ve 4-16 yaş arası çocuklarda Ocak 2000'de kullanımı onaylanmıştır (24). Okskarbazepinin çocuklarda en etkili ve güvenilir dozunun 30-46 mg/kg/gün (600-2400 mg) olduğu göstermiştir (25,26).

Okskarbazepin karbamazepinin ketoanaloğı olup, kimyasal yapıları benzer olsa da metabolik profilleri farklıdır. Okskarbazepin gastrointestinal sistemden iyi absorbe (%96-99) olan lipofilik bir ajandır (27,28) ve vücut sıvılarına yayılımı iyi, plazma proteinlerine bağlanımı %60-67 oranında yani düşüktür (29).



Karbamazepinin kimyasal yapısı



Okskarbazepinin kimyasal yapısı

Okskarbazepin karbamazepinin 10 keto analoğı olup aktif metaboliti 10,11-dihidro-10-hidroksi karbamazepindir (HCBZ). Oral alım sonrası emilimi hızlı ve tamdır. Karbamazepinden farklı olarak bir çok yan etkisinden sorumlu olan, oksidatif mekanizmayla oluşan bir epoksid metaboliti yoktur (30). Gerek okskarbazepin gerekse de metaboliti olan HCBZ otoindüksiyon yapmazlar. Ayrıca okskarbazepinin karbamazepinden en önemli farkı karaciğerde sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından minimal düzeyde metabolize olmasıdır.

Hem okskarbazepin hem de HCBZ CYP3A4 ve CYP3A5 üzerinde minimal derecede indükleyicidirler ve bu indüksiyonun doz bağımlı olduğu düşünülmektedir (4). Okskarbazepin karaciğerde başlıca uridil glukuronil difosfat tarafından glukuronize olur ve % 96'sı böbrekte metabolize edilir. Böylece karaciğerde metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşime girmez ve kombine tedavide kullanımı güvenlidir. Karaciğerle ilgili enzim ve lipidler üzerine etkileri de minimal olduğundan karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımında kısıtlama söz konusu olamaz. Sadece böbrek fonksiyonları bozuk veya glomerüler filtrasyon hızı azalmış olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (31).

Okskarbazepinin etki mekanizması karbamazepine benzer olarak; 1-Sodyum kanallarına bağlanarak sodyum geri alımını engeller. Böylece nöronal membran stabilizasyonu ve sinaptik nörotransmisyonun azaltılması ile nöbet yayılımı azalır (32,33). 2-Potasyum akımını hızlandırarak hiperpolarize membran etkisi ile de sinaptik aktiviteyi azaltır. 3-Karbamazepinden farklı olarak santral sinir sisteminde nöronlarda kalsiyum akımını ve böylece sinaptik akımı azaltarak anti epileptik etki sağlamaktadır (27).

Okskarbazepinin karbamazepinden daha etkili ve yan etkiler bakımından tolere edilebilir bir ilaç olduğu bilinmektedir. En sık yan etkiler santral sinir sistemi ve gastrointestinal yan etkilerdir. Yan etkiler tablo 6' da gösterilmiştir. Bunlar dışında okskarbazepinin hemogram ve özellikle de beyaz küre sayısında değişiklikler yapabileceği bilinmektedir (23).

Ayrıca okskarbazepinin klinikte trigeminal nevralji, panik atak, mani, depresyon ve bipolar bozuklukta da kullanıldığı bilinmektedir (34).

Hiponatremi gerek karbamazepin gerekse okskarbazepin kullanan hastalarda görülen bir yan etkidir ancak okskarbazepin de bu etkinin özellikle erişkin yaş grubunda daha sık olduğu gösterilmiştir. Hiponatreminin mekanizması için ileri sürülen teoriler okskarbazepinin ADH salınımını artırması, renal ADH reseptörlerinin sensitivitesinin artmasıdır (35).

Tablo-6: Okskarbazepinin en sık yan etkileri

Etkilenen system	Yan etkiler
Santral Sinir Sistemi	Baş dönmesi, diplopi, ataksi, başağrısı, kilo kaybı, nistagmus, koordinasyon eksikliği
Gastrointestinal Sistem	Kusma, mide bulantısı, epigastrik yakınmalar, ishal
Dermatolojik	Döküntü
Serum elektrolitleri	Hiponatremi

2.2. OBEZİTE

Obezite enerji alımının, harcanımını aştığı durumlarda ortaya çıkan aşırı yağ depolanması durumudur. Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz. Bunlar basit obezite olarak adlandırılır. Endokrin genetik veya diğer nedenler etiyopatogeneizde rol aldığına ise sekonder obezite veya eksojen obezite olarak adlandırılır (36-37). Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılında, 5-6 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, adölesan obezlerin %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında obez kalmaktadırlar. Ayrıca düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (38). Obezite etiyolojisinde rol oynayan faktörler; beslenme, genetik, çevresel ve psikolojik faktörlerdir.

Obezitede vücut yağ oranının belirlenmesi önemlidir. Obezite tanısında vücut ağırlığı tek başına yeterli olmayıp boy ölçümü ile birlikte değerlendirme gereklidir. Bu amaçla vücut kitle indeksinden yararlanır ve bunun vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olduğu bilinmektedir. Vücut kitle indeksi ağırlık(kg)/boy(m)² formülüyle hesaplanır. Yaş ve cinse göre belirlenmiş çizelgelerde 85.-95. persentil arası fazla tartılı, 95. persentilin üzeri ise obezite olarak kabul edilir (39).

Enerji harcanımını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı (%60-70), termogenez (%10) ve fizik aktivitedir (%20-30). Enerji alımını iştah arttırıcı ve iştah azaltıcı faktörler etkiler. Enerji alımını arttırıran faktörler; noradrenalin, opiatlar, büyüme hormon salgılatıcı hormon, nöropeptid-Y, melanin konsantre edici hormon, galanin, ghrelin, kortizol, oreksin, GABA, glutamattır. Enerji alımını azaltan faktörler ise insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, α -melanin stimüle edici hormon, proopiomelanokortin, dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon, kokain ve kalsitonin geni ile ilişkili peptittir. Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenimi üç sistemden oluşur (40).

1-Afferent sistem: Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir. Periferik açlık sinyalleri glukoz, kortizol ve ghrellin iken periferik tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir.

2-Merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesi: Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamustan oluşan kısımdır. Periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini koordine eder.

3-Efferent sistem: Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık, açlığın diğer komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca

komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanmasında, parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ile insülin salınımını artırarak enerji depolanmasında rol oynar. Bu sistemlerin herhangi birisindeki bozulma obezite ile sonuçlanır.

Obezitede kilo kaybı ile düzelebilen endokrin sistem değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri de tiroid fonksiyonları üzerine etkidir. Obezlerde genel olarak tiroid fonksiyon testleri normal bulunmaktadır. Ancak bazı çalışmalar T3 düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Bu yükseklik periferik T4'ün T3'e dönüşümünün artışına bağlıdır. T3 düzeyindeki artışa hipofizer direnç söz konusudur ve bazal TSH düzeyi genelde normaldir. TRH'a TSH yanıtı ise artmış, normal veya azalmış olarak bulunur (41).

2.3. ENERJİ DEPOLANMASINDA ROL OYNAYAN ÖNEMLİ FAKTÖRLER:

2.3.1. İNSÜLİN:

Kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Adipozite ve tokluk sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir. İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanır. Obezlerde insülin düzeyi obezite şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. Obez ve hipertansiyonlu çocuğu bekleyen en önemli sonuçlardan biri metabolik sendrom X'tir. Metabolik sendrom X ilk olarak 1988 yılında Reaven tarafından obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleri ve/veya tip 2 DM birlikteliği "Sendrom X" olarak tanımlanmış (42), ilerleyen yıllarda sendromun komponentleri daha iyi belirlenmiş ve günümüzde metabolik sendrom, polimetabolik sendrom ve insülin rezistansı olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde sendrom kriterleri obezite (BMI'nin 95. persentilin üzerinde olması), hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi ya da bozulmuş oral glukoz tolerans testidir (43). İnsülinin artma nedenleri pankreastan fazla miktarda salınması, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır. Hiperinsülinemi; lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu yolu ile obezitenin devamını sağlar. İnsülin direnci oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyindeki bozulma ile birlikte glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün hücre içinde azalması rol oynar (44). İnsülin direncinde etkili diğer faktörler artan serbest yağ asitleri, TNF- α ve rezistindir. Serbest yağ asitleri glukozla yarışa girerek periferik dokuların glukoz kullanımını engeller, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe eder ve pankreastan salınımını artırır. Metabolik sendromda lipid metabolizması da bozulmuştur. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleri tespit edilir. İnsülinin karaciğerdeki etkileri sonucunda VLDL sentezi ve sonuçta trigliseridlerin dolaşıma geçmesi baskılanır. Bu sendromda insüline rezistans olduğundan VLDL'nin sentezi ve dolaşıma geçişi artar. Ayrıca insülin lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığından, direnç

olduğunda şilomikronların da klirensi azalacaktır. HDL'de VLDL'nin yıkım ürünü olduğundan yıkım azaldığında HDL düzeyleri azalmış olacaktır. Metabolik sendrom X'te hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, ve hipertansiyon gelişme riskini artırır. İnsülin direnci kahverengi hiperpigmentasyonla karakterize kadifemsi hiperkeratotik bir lezyon olan akantozis nigrigansa neden olur.

2.3.2. NÖROPEPTİT Y (NPY):

Periferik ve santral sinir sisteminde salgılanan, pankreatik polipeptit ailesinden bir hormondur. İştah açıcı faktörlerin en önemlisidir. Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını artırırken, leptin azaltır. NPY ayrıca enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasının artırır (45).

2.3.3. GHRELLİN:

Nöropeptit Y' yi aktive eder ve bu yolla enerji alımını artırarak yağ depolanmasına neden olur. Ghrelin salınımı açlıkta artar ve beslenme ile inhibe olur. Obezlerde ghrelin düzeyi düşük olarak bulunmuştur ve bunun nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir (46).

2.3.4. LEPTİN:

İlk kez 1953 yılında Kennedy vücut ağırlığının yağ dokusundan salınan bir hormon tarafından düzenlendiğini savunan lipostatik teoriyi ileri sürmüştür. Bu teoriye göre bu faktörün eksikliğinde ob/ob fareler, bu faktöre yanıtızlık durumunda ise db/db fareler oluşmaktadır. Bu iddialar klonlama yöntemi ile leptin geninin tanımlanması ile doğrulanmıştır (5). Leptin ilk olarak 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır (47).

Leptin 167 aminoasit içeren 16 kDa molekül ağırlığına sahip bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (48).

Leptin insanda başlıca beyaz yağ dokusundan, bir miktarda plasenta, mide epiteli, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından salgılanır (49). Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur ve obeziteden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artmış olarak bulunması obezite gelişiminde asıl sorunun leptin rezistansı olduğunu göstermiştir. Leptinin yarı ömrü 30 dakika olup pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salınır. Diurnal ritmi olup, sabah erken saatlerde en yüksek düzeye erişirken öğleden sonra en düşük düzeylere iner.

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut kitle indeksi ve vücut yağ dokusu olup birçok faktör leptin regülasyonunda rol oynar. Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, TNF- α ,

interlökin-1 leptin sekresyonunu artırırken, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma, uzun süreli açlık, katekolaminler leptin salınımını olumsuz etkiler (5).

Leptin reseptörleri başlıca beyinde özellikle hipotalamusta bunun dışında, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus ve beyin kapiller endotelinde bulunur. Bunun dışında akciğerler, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hematopoetik sistemde ve iskelet kasında bulunur (50). Bu reseptörlerin beyin dışında başka dokularda da bulunması, leptinin dolaşımında bir doygunluk faktörü olmaktan çok daha fazla rolü olduğunu düşündürmüştür.

Leptinin etkisini en hızlı ve güçlü olarak gösterdiği yer iki hipotalamik çekirdektedir (arkuat ve paraventriküler). Arkuat çekirdekteki NPY leptinin başlıca hedef hormonudur. Leptin başlıca NPY'yi azaltarak iştahı azalmaya ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya yol açar (51). Obezler üzerinde yapılan çalışmalarda önceleri leptin eksikliğinde obezite olup leptin verilmesi ile obezitenin düzelmesi nedeniyle obeziteden sadece leptin eksikliğinin sorumlu olduğunu düşündürmekteyken, sonraki çalışmalarda obezlerin çoğunluğunda leptin düzeyinin yüksek olması insanda obezitenin leptin direnci sonucunda oluştuğunu göstermiştir.

Leptinin diğer etkilerine baktığımızda; gerek leptin eksikliği olan gerekse de leptin direnci olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (52). Başlıca etkilenme hücrel immün sistemde olmakta ve makrofaj fonksiyonlarında da bozukluk olmaktadır. Ayrıca leptin lökosit sentezini artırır ve eritropoetin eritrositler üzerine olan etkisini artırır (53). Yine leptinin anjiyogenez üzerinde olumlu etkileri olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yara iyileşme hızını artırır ve yeni damar oluşumunu hızlandırır (54).

Leptin eksikliği olan farelerde kemik yıkımının arttığı ve hiperkalsiüri geliştiği ve leptin verilmesi ile osteoblastik aktivitede ve kemik oluşumunda artış olduğu gösterilmiştir (55).

Düşük leptin seviyelerinin hipotalamik hipogonadizm ve amenoreye yol açığının gösterilmesi leptinin üreme üzerine de etkili olduğunu göstermiştir. Leptin hipotalamusta GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını arttırmaktadır (56).

Leptin katabolik bir hormon olup, anabolizma üzerine olumsuz etkilidir. Tiroid hormonları gibi termogenezi artırarak enerji tüketimini de arttırmaktadır (57).

Özetle leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obeziteyi önlemesi yanında yara iyileşmesi, hematopoez, üreme,

termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonlar ve glukoz metabolizması bozukluğu ve kemik gelişimi gibi bir çok alanda fonksiyonu olan bir hormondur.

2.4. LİPOPROTEİN METABOLİZMA VE TRANSPORTU

2.4.1. LİPOPROTEİNLER:

İnsan vücudundaki lipidler kullanım ve depolanmak üzere çeşitli doku ve organlar arasında taşınmak için özel taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyarlar. Bu proteinler karaciğer tarafından üretilir, suda çözünme özellikleri olup küresel yapıdadırlar ve apoproteinler olarak adlandırılırlar. Lipidlerin apoproteinlerle oluşturdukları kompleks yapıya ise lipoprotein adı verilmektedir (58).

Lipoproteinlerin çekirdek (core) kısmı kolesterol esterleri ve trigliseridlerden meydana gelmektedir. Kabuk (manto) kısmı ise kolesterol, fosfolipidler ve apoproteinlerden oluşur. Lipoproteinlerin fiziksel özellikleri yapılarındaki lipid ve proteinlerin oranlarına göre değişir. Genel olarak protein miktarı arttıkça lipoprotein dansitesi ve elektrofilik hareket özelliği artar. Yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL), protein oranı % 50 iken şilomikronlarda % 2 dir (Tablo.7) (58).

Bağırsaklardan salınan şilomikronlarda ve hepatositlerden salınan VLDL' lerde bulunan başlıca lipid trigliseridlerdir. LDL ve HDL'de ise kolesterol esterleri bulunur. LDL ler VLDL metabolizmasının son ürünleridir. IDL ise VLDL den LDL oluşumu sırasında ortaya çıkarlar. Diğer lipoprotein olan Lp (a) LDL ye disülfid bağı ile bağlanan apo (a)'dan oluşmaktadır (59).

Serum LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl nin üzerinde olması aterosklerotik olayların başlamasını sağlar. HDL kolesterol ise kolesterol artıklarını kullanılmak üzere karaciğere taşır ve kardiyovasküler riski azaltan bir lipoproteindir. Kardiyovasküler riskin azaltılması için plazma düzeyinin 35 mg/dl nin üzerinde olması gerekmektedir.

Tablo-7: Lipoproteinlerin başlıca özellikleri

	Şilomikronlar	VLDL	IDL	LDL	HDL2	HDL3
Protein (%)	<2	12	20	25	40	55
Lipid (%)	98	88	80	75	60	55
Kolesterol (%)	2	7	9	8	5	47
Fosfolipid (%)	7	18	19	22	33	35
Trigliserid(%)	86	55	23	6	5	3
Kol. esterleri(%)	3	12	19	42	17	13
Apoprotein(%)	2	8	19	22	40	55
Temel lipid	Trigliserid	Trigliserid	Trigliserid+kol.	Kolesterol	Kol+fosfolipid	Kol+fosfolipid
Temel apoprotein	A, C, B48	C, B100,E		B100	A	A
Dansite(gr/ml)	0,43	0,93-1,006	1,006-1,009	1,019-1,063	1,63-1.125	1.125-1,210
Elektrofilik mobilite	Orjinde kalırlar	Pre beta	Yavaş pre beta	Beta	Alfa	Alfa
Çap(nm)	75-1200	30-80	25-35	18-25	9-12	5-9
Moleküler ağırlık	50-1000 x 10 ⁶	10-80 x 10 ⁶	5-10 x 10 ⁶	2,300,000	360,000	175,000
Temel işlev	Ekzojen trigliseridlerin taşınması	Endojen trigliseridlerin taşınması		Dokulara kolesterol taşınması	Dokulardan kolesterol taşınması	Dokularda kolesterol taşınması
Kaynağı	Bağırsak	Bağırsak-KC	VLDL-LDL oluşumunda	VLDL metabolizması	KC-bağırsak	KC-bağırsak

2.4.2. LİPOPROTEİN RESEPTÖRLERİ:

Apo B içeren lipoproteinlerin katabolizmasında son aşama reseptör aracılıklı endositozudur. Reseptörler içinde en iyi bilineni LDL reseptörüdür ve Apo B içeren lipoproteinlerin endositozunu düzenlerler. Lipoprotein partikülleri Apo B100 ve E aracılığı ile reseptörlere tutunarak endositoza uğrarlar ve lizozomlarca sindirilirler. Hücre içi kolesterol düzeyleri hem kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı rol oynarlar hem de yüzeydeki LDL reseptör sayısını ayarlarlar. HDL' nin son katabolik aşaması çok iyi bilinmemektedir. Şilomikronların terminal katabolizma aşaması da reseptör aracılığı ile olmaktadır. Reseptörlere bağlanma Apo E aracılığı ile olmaktadır (58).

2.4.3. APOLİPOPROTEİNLER:

İnsanlarda ortalama 13 apolipoprotein bulunup, bunlar arasında en önemli olanları AI, AII, B48, B100, CI, CII, CIII ve E dir. Başlangıçta apolipoproteinlerin sadece yapısal rollerinin olduğu ve lipoproteinlerin çekirdek kısmını stabilize edip, çözünür hale getirdiği düşünülürken, bugün için enzim aktivitelerinin ayarlanması ve reseptör tanıma gibi işlevlerinin olduğu bilinmektedir. Apo A; HDL' nin temel proteini iken LDL' nin temel

proteini Apo B'dir ve aynı zamanda VLDL ve şilomikronların yapısında da bulunur. İki çeşit Apo B vardır, Apo B48 bağırsaklarda ve Apo B100 karaciğerde sentezlenir. Apo C ise ufak bir polipeptittir. Apolipoproteinlerin çeşitli görevleri vardır. Apolipoproteinler lipid transfer proteinleri olarak rol oynarlar yada dokularda lipoprotein reseptörleri ile karşılıklı etkileşim için ligandlar olarak davranabilirler. Apo CII lipoprotein lipazın, Apo AI lesitin kolesterol açıl transferazın kofaktörü olarak rol oynar (58).

Tablo-8: Apolipoproteinlerin temel özellikleri

	AI	AII	B48	B100	CI	CII	CIII	E
Konsantrasyon (mg/dl)	130	40	<1	80	6	3	12	5
-Temel lipoprotein fraksiyonu	HDL	HDL	Şilomikron	VLDL, HDL	VLDL, HDL	VLDL, HDL	VLDL, HDL	VLDL, HDL
-Moleküler ağırlığı	28,300	17,000	265,000	513,000	6331	8837	8764	33,000
-Dokusal kaynağı	KC, Bağırsak	KC, Bağırsak	KC	KC	KC	KC	KC	KC
-İşlevi	LCAT Kofaktörü	Yapısal protein	Remnant reseptör bağlanması için yardımcı	Remnant reseptör bağlanması için yardımcı	?	Lipoprotein lipaz kofaktörü	?	Remnant reseptör bağlanması için yardımcı

2.4.4. PLAZMA LİPİDLERİ:

Başlıca plazma lipidleri kolesterol, trigliseridler, serbest yağ asitleri ve fosfolipidlerdir. Kolesterol vücutta bütün hücreler için gerekli bir plazma lipididir. Hücre membranında iskelet işlevi görür. Özellikle de beyin hücreleri kolesterolden zengindir. Vücutta steroid hormonlar ve vitamin D kolesterolden sentezlenir. Vücutta karaciğerde yaklaşık 1000 mg/gün kolesterol diyetle alınan satüre yağlardan ve basit şekerlerden sentezlenirken, bir miktar kolesterol 500 mg/gün diyetle alınır. Serum kolesterol düzeyinin 240 mg/dl'nin üzerinde olması koroner kalp hastalığı riskini artırır.

Trigliseridler gliserol çatisına eklenmiş yağ asitlerinden oluşur ve yağ hücrelerinde depo, diğer hücreler ve kaslar tarafından enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

2.4.5. ENZİMLER:

Lipoprotein metabolizmasında başlıca üç enzim rol oynar. Lipoprotein lipaz başlıca yağ dokusu ve çizgili kaslarda üretilir. Üretildikten sonra heparan sülfata bağlanır. Şilomikron ve VLDL deki trigliseridlerin hidrolizi için gereklidir. Aktivitesi için Apo CII gereklidir. Hepatik lipaz karaciğerde sentezlenir, heparan sülfata bağlı olarak bulunur, işlevi LDL

oluşumunun son aşamasında VLDL ve IDL lipolizinde rol oynamaktır. LKAT lipoproteinlerin yapısında bulunan kolesterol esterlerinin sentezi için gereklidir. HDL yapısındaki kolesterolü lesitinden aldığı bir yağ açıl rezidüsü ile esterifiye eder. Apo AI ve CI'in bu enzim aktivitesi için gerekli olduğu düşünülmektedir (58).

2.4.6. LİPOPROTEİNLERİN SENTEZ VE KATABOLİZMASI

Diyetle alınan trigliseridler pankreatik lipazla yağ asitleri ve monogliseridlere parçalanır sonra bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden trigliserid haline esterifiye edilir. İnce bağırsak mukozalarında sentezlenen Apo AI, AIV ve B48 ile birleşen trigliseridlere diyetle alınan kolesterolün bir kısmı, fosfolipidler ve kolesterol esterleri de katılarak şilomikronları oluşturur. Duktus torasikus aracılığı ile venöz dolaşıma katılan şilomikronlara apolipoprotein CII, CIII ve E eklenir. Ekstrahepatik şilomikron yıkımı lipoprotein lipaz ile başlar ve şilomikron kalıntıları oluşur. Kolesterol esterleri içeren bu kalıntılar hepatosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve lizozomlarca hidrolize edilir. Normal kişilerde yağların alınmasından 12 saat sonra şilomikron lipolizi ve kalıntılarının temizlenmesi işlemi tamamlanmış olur.

Hepatositlerde sentezlenen VLDL fazla trigliseridlerin karaciğerden uzaklaştırılmasını sağlar. Açlık durumunda serumda bulunan trigliseridlerin % 90'ı karaciğer tarafından sentezlenir ve VLDL'ye aktarılır. Apo B100, E ve C sentezlenip VLDL'ye katılır. VLDL kolesterol esterlerinin bir kısmı da karaciğerden uzaklaştırılır. HDL' deki kolesterol esterleri lesitin kolesterol açıl transferaz katalizörlüğünde yapılır ve VLDL'ye aktarılır. Karaciğerde sentezlenen apo B100, C ve E de VLDL ile dolaşıma verilir. VLDL'lerin büyük kısmı ekstrahepatik dokuda lipoprotein lipaz ile hidrolize edilir. Bu hidroliz sonucunda önce IDL oluşur, bu da hepatik lipaz aracılığı ile LDL'ye dönüştürülür. Kolesterol esterlerinden zengin olan ve apo B100 den oluşan LDL, LDL reseptörlerince tanınarak katabolize edilir. LDL reseptörlerinin çoğunluğu karaciğerde bulunur. Reseptöre tutunan LDL endositoza uğrar. LDL reseptörlerinde defekt olursa LDL düzeyinin artması sonucu ailevi hiperkolesterolemi oluşur. Dolaşımda artan LDL okside olarak aterosklerotik plak oluşumuna neden olan köpük hücre oluşumunda rol oynar (58,59).

Kolesterol periferik dokulardan karaciğere HDL yolu ile taşınır. Esterifiye olmamış kolesterol doğrudan hücre membranından geçer ve HDL3 tarafından alınır. Kolesterol lesitin kolesterol açıl transferaz ile esterifiye olurlar. Şilomikron ve VLDL kalıntılarının eklenmesi ile daha da büyüyen HDL3, HDL2'ye dönüşür. HDL yapısındaki kolesterol esterleri safra asidi yapımında kullandıkları karaciğere yönlendirilirler ve hepatositlerce alınırlar (58).

2.4.7. LİPOPROTEİN (a)

Lipoprotein (a) yapısında lipid transportu ve pıhtılaşma sistemi ile ilgili elementler taşıyan kompleks bir moleküldür. İlk olarak 1963 yılında LDL nin değişik bir tipi olarak tanımlanmış olsa da 1987 yılında LDL den farklı bir yapıda olduğu fark edilmiştir (5). Esas olarak karaciğerde sentezlenmekte olup testis ve beyinde de sentezlendiği gösterilmiştir. Lp (a), dansitesi 1.050-1.080 gr/ml, molekül ağırlığı 300-800 KDa arasında değişen büyük bir lipoproteindir. Kimyasal ve fiziksel yapısı ile LDL ye benzeyen kolesterolden zengin bir yapısı vardır. Yapısında iki farklı protein içerir. Apo B100 ile sarılı LDL molekülü ve ilave olarak disülfit bağı ile apo B ye bağlı olan ve farklı antijenik yapıya sahip bir glikoprotein olan apolipoprotein (a) [apo (a)] molekülünün birleşmesi ile oluşur (8).

Lipoprotein (a) protein içeriği ve lipid protein oranına göre LDL (beta) ile VLDL (prebeta) arasındaki bölgesinde yer alır (8).

Son 15 yıl içinde Lp (a) nın bu kadar çok dikkat çekmesinin nedeni plazma Lp (a) seviyesi ile koroner ateroskleroz ve prematüre kardiyovasküler hastalık arasında korelasyon ve apo (a) nın plazminojenle yapısal benzerliği nedeni ile sahip olduğu aterojenik etkidir. Apo (a) nın büyüklüğü 280-800 KDa arasında değişmekte ve sentezini kontrol eden genin 6. kromozomun kısa kolunda plazminojen geninin yanında olduğu gösterilmiştir. Apo (a) yapısında plazminojene benzeyen çok sayıda "kringle 4" birimi vardır. Bu yapı aynı zamanda koagülasyon ve fibrinolitik sisteme ait protrombin, plazminojen aktivatörleri ve ürokinaz ve fibronektinde de bulunmaktadır. Yapılan invitro çalışmalarla Lp (a)' nın doku plazminojen aktivatörleri ürokinaz ve streptokinaz ile plazminojene bağlanmada yarışmaya girdiği, doku plazminojen aktivatörleri aracılığı ile plazminojenin aktivasyonunu arttıran plazma proteini tetranektine bağlandığı, plazminojenin endotel hücreleri ve makrofajlar ile etkileşimini engellediği, fibrinojen ve fibrine bağlandığı ve sonuç olarak fibrinolizisi bozduğu gösterilmiştir (5,9).

Lp (a)' nın aterojenik etki mekanizması, Lp (a) arteriyel damarların endotelini geçip intimaya ulaşarak burada proteoglikanlar, glikozaminler, fibronektin, kollagen ve fibrin gibi doku matriks elemanları ile birleşerek intimal makrofajlar tarafından alınıp köpük hücrelerinin oluşumunu hızlandırmaktır. Daha sonra köpük hücrelerinin fibrinle birleşmesi ile ateromatöz plak oluşur. Bu etki özellikle plazma Lp (a) seviyesi arttığı durumlarda daha belirgin olur (5,9).

Lp (a)' nın primer sentez yeri karaciğerdir. Ancak parçalanma yeri ve mekanizması LDL de olduğu gibi açık değildir. Önceleri LDL ile benzerliği nedeni ile Lp (a)' nın LDL reseptörleri aracılığı ile metabolize olabileceği düşünülmüş daha sonra yapılan çalışmalar bu

reseptörlere afinitesinin LDL kadar fazla olmadığını, çöpçü hücrelerince alınıp temizlenmelerinin 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir (9).

Yüksek Lp (a) düzeyleri ile serebral damarlar, özellikle karotid arterdeki ateroskleroz arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (9). Diğer dislipidemiler dahil tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak 25-30 mg/dl üzerindeki Lp (a) seviyeleri prematür koroner arter hastalığı ve hemiparezi için önemli bir risk faktörüdür. Lp (a) düzeyi, başka bir dislipidemi ile açıklanamayan erken dönem koroner arter hastalığı olanlarda, ailesinde prematür koroner arter hastalığı olanlarda ve nedeni bilinmeyen erken ölüm öyküsü olanlarda, anne ve babalarında yüksek Lp (a) düzeyi olan çocuklarda incelenmelidir.

Lp (a) metabolizması başlıca genetik faktörler ve eksojen faktörlerin etkisi altındadır. İlk olarak Mauro ve arkadaşları (60) hamileliğin seyrinde Lp (a) konsantrasyonundaki değişiklikleri gözleyerek Lp (a)'nın hormon bağımlı metabolik kontrol altında olduğunu göstermişlerdir. Bu bilgidен yola çıkarak steroid yapıdaki gonadal hormonların Lp (a) düzeylerini etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada antiepileptik ilaçların östrojen seviyelerini düşürerek Lp (a) seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (61). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda plazma tiroksin, testosteron ve insülin düzeyleri ile Lp (a) düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastalara tiroid hormon replasmanı sonrası Lp (a) düzeylerinde anlamlı düşme saptanırken (62), obez kişilerde kilo verilmesi ile Lp (a) düzeylerinde farklılık saptanmaması diyet ile çok ilişkili olmadığını göstermiştir. Tiroid hormonlarının ve insülinin Lp (a) düzeylerine etkili olduğu gösterilmiş ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğerde apolipoprotein sentezini etkileyerek Lp (a) ve diğer lipidlerin düzeyini arttırdığı ileri sürülmüştür (63). Yapılan çalışmalar insülin growth faktör 1 seviyesi yüksek olan hastalarda Lp (a) düzeylerinin de yüksek olduğunu göstermiştir (8). Yenidoğan döneminde Lp (a) seviyesinin çok düşük olduğu ve yaşamın ilk haftasından itibaren yavaş yavaş artarak birkaç ay içinde erişkin düzeye ulaştığı gösterilmiştir (64).

Genetik olarak yüksek Lp (a) düzeylerine sahip kişilerin yanı sıra heterozigot familial hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve böbrek hastalıklarında da plazma Lp (a) seviyesi yükselir. Yüksek Lp (a) düzeyi diyet ile, fizik aktivite ve ilaçlarla kolaylıkla düşürülemez. Safra asidi bağlayan reçinelerin HMG-COA redüktaz inhibitörleri gibi farmakolojik ajanların faydasız oldukları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar niasin, gemfibrozil ve omega 3 balık yağının belli bir dereceye kadar Lp (a) seviyelerini düşürebildiğini göstermiştir (9).

Sonuç olarak Lp (a) ateroskleroz ile kuvvetli ilişkide olup myokardiyal infarktüs için bağımsız bir risk faktörü, aynı zamanda plazminojenle benzerliği nedeni ile aterogenez

olduğu kadar trombojenik bir faktördür. Bu etkileri plazma seviyesi ile ilişkili olduğu kadar sigara içme, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve obezite ile artmaktadır.

3. MATERYAL-METOD

Çalışmaya Haziran 2002 ile Haziran 2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konulup okskarbazepin başlanan 15 hasta alındı.

3.1. HASTALAR:

Epilepsi dışında diğer organlara ait (karaciğer, endokrin, renal) semptom ve bulguları ve ailesinde ateroskleroz öyküsü olanlar, mental motor retardasyonu olup immobil olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca hikayesinde önceden herhangi bir antiepileptik ilaç tedavisi ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşları 3-14 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $8,47 \pm 3,09$ yıl idi. Tüm hastaların nöbet öyküsü alınıp fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların nöbet ve EEG bulgularına göre ILAE 1989 sınıflaması kullanılarak epilepsi tipleri belirlendi. Hastalara okskarbazepin tedavisi 15 mg/kg dan başlanarak 30mg/kg' a çıkarıldı. Tedavi sırasında diyet ve fiziksel aktivite kısıtlaması yapılmadı. Takip süresince iki hasta nöbetleri kontrol altına alınamayıp ek antiepileptik tedaviye geçildiği ve bir hasta düzensiz ilaç kullanımı olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Tüm hastaların boy ve kiloları tedavi başlangıcında ve takiplerinde ölçülerek vücut kitle indeksleri (Body-mass indeksleri BMI)=Kilo (kg)/Boy² (m) formülüyle hesaplandı.

Hastalardan tedavi başlangıcında, tedavinin 3., 6., ve 12. aylarında 12 saatlik gece açlığını takiben sabah alınan kan örneklerinden hemogram, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), inorganik fosfat (P_i), glukoz, kan üre azotu (BUN), alkalen fosfataz (ALP), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), gama glutamin transferaz (GGT), triiyodotirozin (T_3), tetraiyodotirozin (T_4), serbest triiyodotirozin (fT_3), serbest tetraiyodotirozin (fT_4), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), apolipoprotein-A (Apo-A), apolipoprotein B (Apo-B), Lp (a), leptin, insülin, C-peptit, folik asit ve B12 vitamin düzeyleri bakıldı.

Venöz kan örneklerinden 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar ölçüm için kullanıldı. Kan lökosit, trombosit sayımı ve hemoglobin düzeyleri LH 750 Bechan Coulter otomatik kan sayımı sistemi ile belirlendi. Na, K, iyon selektif elektrot ile, Ca, P_i kalorimetrik test ile glukoz, BUN, kreatin, ALT, AST, ALP, GGT düzeyleri enzimatik kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Serum total kolesterol düzeyleri kolesterol oksidaz enzimatik yöntemi ile, total trigliserid düzeyi gliserol oksidaz enzimatik yöntemi ile ve HDL-K düzeyi fosfotungstik asit-MgCl₂ ile çökteldikten sonra süpernatant kısmı kolesterol oksidaz

enzimatik yöntem ile ölçüldü. Ölçümler Roche Modüler otoanalizöründe yapıldı. LDL-K düzeyleri Friedewald formülü kullanılarak $[TK-(TG/5 + HDL-K)]$ hesaplandı. Apo A ve B düzeyleri Behring nefelometre kullanılarak immunonefelometrik metod ile ölçüldü. Lp (a) için antikoagülanlı (EDTA) tüplere alınan kan 2800 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazmadan çalışıldı. Plazmalar $-70^{\circ}C$ 'de saklandı ve 1 yıl sonunda oda sıcaklığında çözülerek aynı günde ölçüm yapıldı. Lp (a) düzeyi Tint Elize Lp (a) kiti kullanılarak antijen antikor reaksiyonu ile bakıldı. Leptin düzeyi Leptin Elisa kiti kullanılarak enzim immunoassay yöntemi ile, C-peptit ve insulin, T_3 , T_4 , TSH, fT_3 , fT_4 , B12 vitamini, folik asit düzeyleri elektrokemiluminesans immun tayin yöntemi ile otoanalizörde (Roche E 170) çalışıldı.

Tedavi başlangıcında tüm hastaların elektroensefalografi (EEG) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri yapıldı.

Ayrıca çalışma başlangıcında hastaların anne ve babalarının lipid profilleri genetik etkiler açısından değerlendirildi.

3.2. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Ölçümler sırasında elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından SPSS 13.01 versiyon, 9069728 lisans numaralı istatistik paket programı kullanıldı. Tekrarlayan ölçümler arasında farklılık açısından Friedman 2 yönlü varyans analizi kullanıldı, anlamlılık düzeyi $< 0,05$ olarak alındı. Anlamlı farklılık tespit edildiğinde post hoc karşılaştırma için yanılma düzeyi aşağıya çekilerek Wilcoxon testi kullanıldı, $P < 0,05$ /ikili karşılaştırma sayısı olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ:

Çalışmaya alınan 15 hastanın yaşları 3-14 yıl arasında değişmekte (8.47 ± 3.09) olup, 10'u (%66.6) kız, 5'i (%33.3) erkek idi. Hastaların bir yıllık izlemlerinde iki hasta nöbetleri kontrol altına alınamayıp ek anti-epileptik ilaç başlandığı ve bir hasta düzensiz ilaç kullandığı için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 12 hastanın yaşları 3-10 yıl arasında değişmekte olup, 7'si kız (%58.3), 5'i erkek (41.7) idi. On hastaya (%83.3) kompleks parsiyel epilepsi, iki hastaya (%16.7) basit parsiyel epilepsi tanısı konuldu.

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER:

Okskarbazepin kullanan hastaların beyaz küre, hemoglobin ve trombosit sayılarında böbrek fonksiyon testlerinde, Na, K, Ca ve P_i , ALP değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo-9).

Tablo-9: Okskarbazepinin hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler üzerine etkisi [Median (min-max)]:

PARAMETRELER	BAŞLANGIÇTA	3.AY	6.AY	12.AY
Lökosit sayısı (/uL)	8900 (5200-14600)	7350 (5100-13100)	7850 (6300-10300)	9000 (5100-10700)
Hemoglobin (g/dL)	12.1 (11-13)	12.2 (11.7-12.9)	12.1 (11.3-14.4)	12.2 (11.7-12.9)
Trombosit sayısı (/uL)	320000 (195000-553000)	322000 (191000-515000)	292000 (191000-481000)	310500 (165000-551000)
Na (mEq/L)	140 (135-149)	137 (135-147)	139 (135-140)	138 (134-147)
K (mEq/L)	4.3 (3.4-5)	4 (4-5)	4.4 (3-5)	4.2 (3.4-5)
Ca (mg/dL)	9.9 (9.3-11)	10 (9.5-10.6)	9.9 (9.5-10.4)	9.8 (9.5-10.5)
P_i (mg/dL)	5 (3.6-6.1)	5.4 (4-6)	5.2 (4.7-5.8)	5.4 (4.5-6.1)
ALP (U/L)	413 (184-760)	385 (42-728)	597 (63-898)	570 (252-850)
BUN (mg/dL)	11 (7-17)	10.5 (7-14)	10 (8-14)	11 (7-19)
Kreatinin (mg/dL)	0.4 (0.2-0.5)	0.4 (0.2-0.6)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.2-0.5)

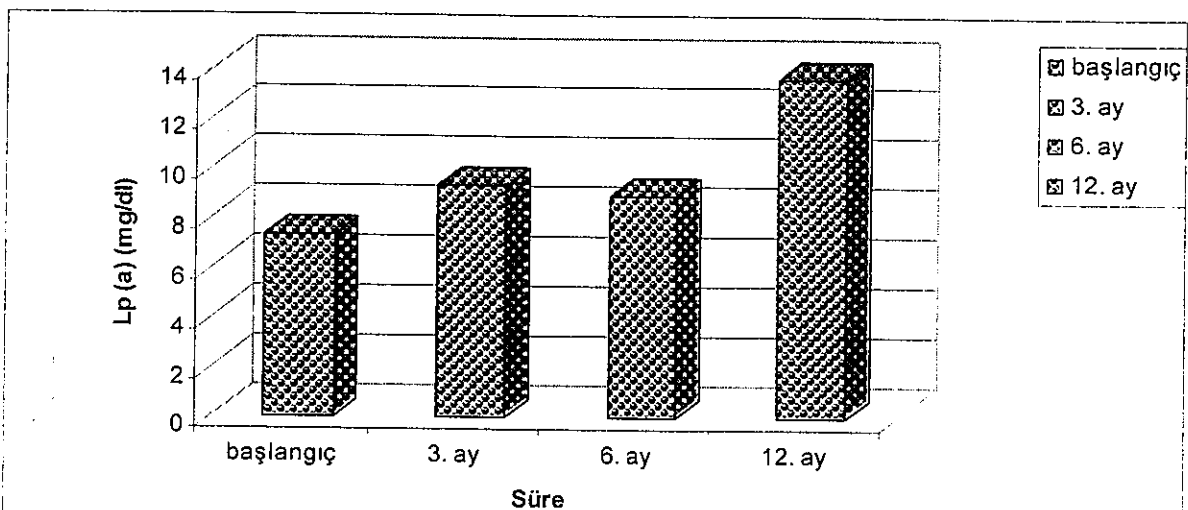
Okskarbazepin kullanan hastaların takibinde 3., 6. ve 12. aylarda ALT ve AST değerlerinde başlangıca göre değişiklik saptanmazken, GGT düzeylerinde yükselme olduğu gözlemlendi. Ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo-10). Lipid parametreleri incelendiğinde; TK, LDL-K, HDL-K düzeylerinde, TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K, Apo-B/Apo-A oranlarında 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre değişiklik bulunmazken, Apo B düzeylerinin 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ($p < 0.05$), sonraki aylarda ise başlangıç değere gerilediği ve 12. ayda düşüş gösterdiği saptandı. Bir hastamızın Apo B düzeyleri diğer hastalara göre başlangıç ve takipte yüksek

olup bu değerlerin standart sapmayı etkilemiş olabileceğini ve Apo B düzeylerinin yükselmesine rağmen LDL düzeyinin yükselmemesinin buna bağlı olabileceğini düşündük. TG düzeylerinde 12. ayda başlangıç, 3., ve 6. aylara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş belirlendi ($p>0.05$). Lp(a) düzeylerinde 12. ayda başlangıç ve 6. ay değerlerine göre istatistiksel anlamlı yükselme saptandı ($p<0.05$) (Grafik-1). Üç ve 6. aylardaki değerlerde başlangıca göre yükselme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-10: Okskarbazepinin karaciğer fonksiyon testleri ve lipid metabolizması üzerine etkileri [Median (min-max)]:

PARAMETRELER	BAŞLANGIÇTA	3.AY	6.AY	12.AY
T.K (mg/dl)	163 (120-234)	166 (135-204)	177 (68-296)	173 (137-230)
TG (mg/dl)	104 (31-138)	104 (94-175)	108 (45-148)	74 (33-137)
LDL-K (mg/dl)	97 (56-152)	95 (48-159)	107 (67-188)	111 (65-145)
HDL-K (mg/dl)	51 (38-83)	56 (29-122)	59 (46-73)	54 (5-87)
LDL-K/HDL-K	0.53 (0.28-1.08)	0.56 (0.19-2.54)	0.55 (0.29-0.9)	0.61 (0.04-0.9)
TK/HDL-K	3.32 (1.84-5.1)	2.74 (1.14-6.75)	3.04 (1.09-4.4)	2.8 (2.25-37.8)
Apo A (mg/dl)	152 (80-230)	154 (68-194)	155 (124-215)	153 (120-213)
Apo B (mg/dl)	78 (7-116) ^a	88 (40-125) ^b	79 (11-103)	69 (9-104)
Apo-B/Apo-A	0.5 (0.04-1.25)	0.51 (0.26-1.83)	0.5 (0.04-0.76)	0.43 (0.04-0.8)
Lp (a) (mg/dL)	7.3 (2.8-23.8) ^c	9.3 (3.6-24.4)	8.9 (3.8-25.3) ^d	13.6 (4-55) ^e
ALT (U/L)	20.5 (12-40)	21 (13-44)	19 (10-36)	16 (11-27)
AST (U/L)	27 (9-35)	26 (10-30)	24 (16-35)	26 (17-33)
GGT (U/L)	12.5 (9-20)	18 (10-30)	17 (10-49)	18 (11-40)

$P<0.05$: a-b, c-d, c-e.



Grafik-1: Lp (a) düzeyindeki değişimler.

Leptin düzeylerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). İnsülin, C-peptit, glukoz düzeylerinde değişiklik saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-11). Hastaların BMI' larında tüm aylarda başlangıca göre ve aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo-11: Okskarbazepinin vücut kitle indeksi, insülin, glukoz ve leptin üzerine etkileri [Median (min-max)]:

PARAMETRELER	BAŞLANGIÇTA	3.AY	6.AY	12.AY
Leptin (ng/ml)	1.51 (0.7-4.8)	17 (1.13-3.7)	1.67 (0.4-20.5)	1.84 (0.54-7.5)
C-peptit (ng/ml)	0.5 (0.5-2)	0.75 (0.5-2)	0.5 (0.5-2.3)	1.05 (0.5-3.5)
İnsülin (uIU/ml)	3.45 (2-12)	2.35 (2-13)	2 (1-7)	3.25 (0.8-23.9)
Glukoz (mg/dl)	81 (71-113)	78 (65-90)	83 (77-98)	80 (66-100)
BMI	15.5 (13-19) ^f	16.8 (14-19) ^g	17.6 (14-19) ^h	17.4 (14-21) ⁱ

$P<0,05$: f-g, f-h, f-i, g-h, g-i

Hastaların serbest T₄ düzeylerinde başlangıç değerlere göre düşme gözlenirken bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tiroid fonksiyon testlerinin diğer parametrelerinde ve B12 vitamini, folik asit değerlerinde de anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Okskarbazepinin tiroid fonksiyonları, B12, folik asit üzerine etkileri [Median (min-max)]:

PARAMETRELER	BAŞLANGIÇTA	3.AY	6.AY	12.AY
B12 (pg/ml)	297 (180-1253)	428 (212-829)	423 (179-765)	376 (176-840)
Folik asit (ng/ml)	5.9 (4.1-12)	8.5 (4.2-12.9)	7.9 (5-12.4)	8 (4-11)
T ₃ (ng/mL)	1.5 (1.1-2.2)	1.7 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (1.2-1.7)
T ₄ (ug/dl)	6.7 (3.2-10)	7.3 (6-9.73)	6.8 (5.1-10)	6.7 (4.2-8.6)
TSH (IU/ml)	2 (0.3-3.9)	2.2 (1.6-5.9)	3 (1.44-4.72)	2.4 (0.9-5.02)
fT ₃ (pg/ml)	3.7 (2.5-4.8)	3.9 (3.6-4.5)	3.7 (3.3-4.5)	4.06 (1.21-4.6)
fT ₄ (ng/dl)	1.2 (0.8-1.5)	1.1 (0.9-1.4)	0.9 (0.8-1.6)	0.9 (0.8-3.42)

Hastaların EEG bulguları göz önüne alındığında 10 (%83,3) hastada fokal epileptiform anomali, 2 (%16,7) hastada fokal paroksizmal anomali saptandı (Tablo-13). Hastaların MRG incelemesinde bir hastada kistik ensefalomalazik alan, bir hastada periventriküler lokomalazi saptandı. Diğer 10 hastanın MR'ları normal sınırlarda değerlendirildi.

Tablo-13: Hastaların EEG bulgularının sınıflaması

EEG	N	%
Epileptiform Aktivite	10	83,3
-Sentrotemporal	5	41,5
-Frontosentral	1	8,3
-Sentroparietal	1	8,3
-Parietooksipital	3	24,9
Paroksismal Anomali	2	16,7
-Frontotemporal	1	8,3
-Sentrotemporal	1	8,3
Toplam	12	100

5.TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımında birçok sistemi etkileyerek yan etkiler oluştuğu bilinmektedir. Bu etkilerden en önemlisi karaciğer enzim indüksiyonu nedeniyle, metabolik kemik hastalığı, serum B12 vitamini ve folik asit eksikliği, lipid metabolizmasında, tiroid fonksiyon testlerinde, eksojen ilaç metabolizmasında değişiklikler oluşmasıdır. Vücutta ilaçların metabolizması iki fazda gerçekleşir. Faz 1'de ilacın yapısında kimyasal bir değişiklik gerçekleştirilerek biyolojik etkileri değiştirilmekte ve oksidasyon, indirgenme ve kopma işlemleri oluşmaktadır. Oksidasyon olaylarının çoğu karaciğer parankim hücrelerinin mikrozomal sitokrom P 450 enzimleri (monooksijenazlar) tarafından yapılır. Sitokrom P 450 enzim sistemi ilaç ve ksenobiyotiklerden başka steroid, yağ asitleri, safra asitleri, prostaglandinler, biyojenik aminler gibi endojen maddelerin oksidatif metabolizması ve/veya biosentezinde de rol alır. Sitokrom P 450 enzim sisteminin alt grup üyesi CYP3A4 ilaçların %55-60' ının oksidasyonundan sorumludur. Bazı endojen moleküller ve ilaçlar tarafından sitokrom P 450 sisteminin uyarılması sonucu düz endoplazmik retikulumda hipertrofi oluşur ve artan hidroksilasyon ilaçların inaktivasyonunu, atılım hızını arttırarak etkinliklerinde değişikliğe yol açarken steroid, yağ asitlerinin metabolizmasında da değişiklikler meydana getirir. Faz 2 tepkimeleri ise faz 1'de oluşan metabolitin konjuge edilerek daha polar ve çözünür hale gelmesini sağlar (65).

Karbamazepin epilepside yaygın kullanılan ilk seçenek ilaçlardan olup, karaciğerde en fazla sitokrom P-450 enzim indüksiyonunu yapan ilaçlardan biridir (3). Okskarbazepin hem parsiyel hem de generalize nöbetlerde, gerek monoterapi gerekse de adjuvan tedavide kullanılan modern antiepileptik ilaçlardandır (66-69). Karbamazepinin ketoanaloğu olup, kimyasal yapıları benzer olmakla birlikte metabolik profilleri farklıdır. Başlıca etki mekanizması karbamazepinde olduğu gibi sodyum voltaj kanallarında blokaj, potasyum akımını arttırarak hiperpolarizasyonu ve karbamazepinden farklı olarak nöronlarda voltaj bağımlı kalsiyum akımını azaltmaktır. Karbamazepinden en önemli farkı hafif düzeyde karaciğer enzim indüksiyonu yapmasıdır. Ancak yeni çalışmalarda okskarbazepinin bilindiği kadar masum bir ilaç olmadığı gösterilmiştir (3). Okskarbazepinin karbamazepinden daha az olmakla birlikte sitokrom P 450 enzimlerini indükleyici etkisi yanında metabolize olduğu enzim olan üridin difosfat glukuronil transferaz sistemi üzerine de hafif derecede indükleyici etkisi mevcuttur ve bu indükleyici etki doza bağımlıdır (3). Okskarbazepin karaciğerde glukorinize olup idrarla atılır, böylece karaciğer ile ilgili hastalıklarda kullanımı çok fazla kısıtlanmaz. GGT tüm hepatobiliyer olayların tanısında diagnostik duyarlılığı yüksek bir enzim olup hepatik dokuların hücre membranlarında (mikrozomal lokalizasyonda)

bulunmaktadır. Hepatik enzim indüksiyonunu gösteren değerli göstergelerden biri olarak bilinir. Yapılan bir çalışmada yeni antiepileptik ilaçlardan okskarbazepinin karbamazepine göre daha az olmak üzere GGT düzeylerini etkilediğini göstermiştir (70). Çalışmamızda hastaların GGT düzeylerinde başlangıca göre yükselme tespit etmiş olup, bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürdeki çalışmalar okskarbazepinin gerek monoterapi gerekse de adjuvan terapide etkili ve iyi tolere edilebilen bir antiepileptik olduğunu (66-69). absorpsiyon, etkinlik ve yan etkilerinin daha az olması açısından karbamazepinden daha avantajlı bir antiepileptik olduğunu göstermiştir (71-74). Okskarbazepin generalize ve parsiyel nöbetlerde etkin iken absans ve myoklonik epilepsilerde etkisizdir, hatta bu nöbet tiplerini agra ve edebileceği gösterilmiştir (75). Çalışmamızda 15 hastanın 12 tanesinde bir yıllık izlemleri boyunca nöbet tekrarı olmamış (%80), 2 hastanın nöbetleri devam edince tedaviye yeni bir antiepileptik eklenmiştir.

Artmış Lp (a), TK, TG, VLDL düzeyleri ile artmış TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K, Apo B/Apo A oranları ve düşük HDL-K düzeyleri aterosklerozdaki başlıca risk faktörleridir (76,77). Karbamazepinin uzun süreli kullanımının karaciğer fonksiyonlarında ve lipid düzeylerinde çeşitli değişiklikler yaptığı literatürde bir çok çalışmada gösterilmiştir (78-81). Karbamazepin ve diğer karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaçların lipid metabolizmasına etki mekanizmaları şu şekilde açıklanmaktadır; karaciğer enzim indüksiyonu sonucu karaciğer mikrozomlarında hipertrofi ve endoplazmik retikulumda proliferasyon sonucu lipoprotein sentezi artar (78). Özellikle karaciğerde sentezlenen Apo-A seviyesi artar, Apo-A1 de HDL'nin major komponenti olduğu için HDL seviyesi de artmış olur. Hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz enzimi kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Karaciğer enzim indüksiyonu sonucu hepatik HMG CoA redüktaz düzeyi artar ve böylece kolesterol sentezi de artar (3). Bu konudaki diğer bir teoride karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaçların tiroid hormon düzeylerini düşürerek kolesterol düzeylerini arttırdığı şeklindedir. Isojarvi ve arkadaşları (79) karbamazepin tedavisi sonrası serum kolesterol ve HDL-K seviyesinde artış olurken, trigliserid ve LDL-K düzeyinde de geçici yükselmeler olduğunu bildirmişlerdir. Verotti ve arkadaşları (78) karbamazepinin lipid ve lipoprotein seviyeleri üzerine etkileri olduğunu, ancak bu etkilerin ateroskleroz riskini arttıracak kadar güçlü olmadığını göstermişlerdir. Bazı araştırmalar LDL-K düzeylerinde belirgin artışlar saptamışken (80,81), diğer bazı çalışmalarda ise uzun süreli karbamazepin kullanan hastalarda LDL-K düzeylerinin etkilenmediği gösterilmiştir (82-84). HDL-K düzeyinde ise bir çok çalışmada artış saptanmıştır (85,86). Karbamazepinin lipoprotein (a) düzeyi üzerine etkileri

ile ilgili literatürde çalışma sayısı az olup, bölümümüzde Aynacı ve arkadaşları (87) tarafından yapılan çalışmada, Lp (a) düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmalarda da bu yönde sonuçlar alınmıştır (88,89).

Okskarbazepinin lipidler üzerine etkileri ile ilgili literatürde çalışma sayısı sınırlı iken lipoprotein (a) üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Isojarvi ve arkadaşlarının (90) çalışmasında karbamazepin tedavisi alan hastaların ilaçları okskarbazepin ile değiştirilmiş, sonuçlara göre hastaların izleminde TK ve LDL-K seviyelerinde düşme tespit edilmişken, trigliserid ve HDL-K düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç mikrozomal enzim düzeyinin okskarbazepinle normale dönmesine bağlanmıştır. Bu hastaların ekokardiyografilerinde okskarbazepinden önceki ve sonraki sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında okskarbazepin sonrasında fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptanmıştır. Böylelikle düşen lipid seviyeleri ve düzelen miyokard fonksiyonları sonucunda aterosklerotik kalp hastalığı riski düşmesi nedeniyle okskarbazepinin karbamazepine göre avantajlı bir antiepileptik ilaç olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışma sonuçları ile ters olarak Papacostas ve arkadaşlarının (91) çalışmasında bir vakada serum HDL-K ve LDL-K düzeylerinde hem karbamazepin hemde okskarbazepin tedavisi alanlarda yükselme saptanmışken, TK ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Serdaroğlu ve arkadaşlarının (67) çalışmasında TK ve LDL-K düzeylerinde anlamlı artış saptanmışken TG ve HDL-K düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Antiepileptik ilaçların Lp (a) düzeylerini arttırma mekanizmaları ile ilgili beş teori ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi Lp (a) konsantrasyonunun plazma lipoprotein sentez hızı ile korele olduğu, Lp (a)'nın transportunun LDL ile birlikte yapılması sebebi ile artmış LDL sentezi ile Lp (a) seviyesinde artacağıdır. İkinci teori Apo B100'ün sentezinin artması sonucu yapısında bulunduğu Lp (a) düzeyinin artacağıdır. Diğer bir teori Lp (a) katabolizmasında aktif rol oynayan böbreğin etkilenmesidir ki, okskarbazepin etkisi ile renal sodyum ve su ekskresyonunun azalması sonucu böbrek kan akımı azalır ve Lp(a) atılımı azalmış olur. Dördüncü teori düşen serbest tiroksin düzeyleri ve oluşan subklinik hipotiroidi sonucu Lp (a) düzeylerinde artış olması ve son teori ise enzim indüksiyonu ile Lp (a) düzeylerinde artış olmasıdır (89). Çalışmamızda Lp (a) düzeylerinde 12. ayda başlangıca ve 6. aya göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme, Apo-B düzeylerinde 3. ayda başlangıca göre anlamlı artış saptanmıştır. Artan Lp (a) seviyeleri okskarbazepinin doz bağımlı olarak hafif düzeyde de olsa sitokrom P 450 ve uridin difosfogliserat redüktaz enzim indüksiyonu yapması sonucu artmış olabilir. Ancak GGT düzeylerinde yükselme olmasına rağmen ALT ve AST değerlerinin yükselmemesi nedeni ile bu etkisi sadece enzim indüksiyonuna bağlamak mümkün değildir. Ayrıca düşen serbest tiroksin değerleri de Lp (a)

düzeylerini arttırmış olabilir. Ancak Lp (a) üzerine enzim indüksiyonu ve tiroid fonksiyon testlerindeki değişimin etkisini belirleyebilmek daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarla ve uzun süreli takip ile mümkün olabilir. Hastalarımızın böbrek fonksiyon ve elektrolit düzeylerinde değişiklik olmaması bizi üçüncü teoriden uzaklaştırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipoprotein ve kolesterol değerlerinin yorumlanmasında TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K veya HDL-K/LDL-K oranlarının önemine dikkat çekilmiştir (92). Aterosklerozda TK/HDL-K veya HDL-K/LDL-K oranının düşük, HDL-K/LDL-K oranının yüksek olması koruyucu faktörlerdir. Yapılan çalışmalar Apo B'nin LDL yapısındaki apoprotein olması nedeni ile Apo B/Apo A oranında yükselmesinin aterosklerozda önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda TK/HDL-K, HDL-K/LDL-K, LDL-K/HDL-K ve Apo B/ApoA oranlarında başlangıca göre anlamlı farklılık saptanmadı. Lp (a) seviyesi genetik, çevresel, hormonal ve yaşa bağlı olarak kişiler arası farklılık göstermekle birlikte aterosklerotik damar hastalığı yönünden 30 mg/dl'nin üzerinde risk olduğu bildirilmektedir (93-95). Özellikle 50 mg/dl'nin üzerinde miyokard infarktüsü riski 2-3 kat artmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızdan birinde 12. ayda Lp (a) değerinin 54 mg/dl değerine yükseldiği, bir hastada ise 28,1 mg/dl seviyesine ulaştığı gözlenmiştir.

Leptin vücutta başlıca yağ dokusundan salgılanan, beyin üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen ve obezite gelişimini engelleyen bir hormondur. Obez kişilerde serbest leptin düzeyinin artmış olarak saptanması bilinenin aksine obezitede leptin eksikliğinin değil, leptin direncinin rol oynadığını göstermektedir. Leptinin enerji metabolizması dışında diğer fonksiyonları cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sistem aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogeneziste de rol oynamasıdır (96). Vücut kitle indeksinin artması obezite, hipertansiyon, kızlarda polikistik over sendromu, ve hiperandrojenizm için risk faktörüdür. Son yıllarda çok tartışılan konulardan biri de obez ve hipertansiyonlu hastaları bekleyen önemli bir sorun olan metabolik sendrom X'tir. Metabolik sendrom X'in patogenetik mekanizması insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir. Bu sendromda hiperinsülinemiye bağlı olarak lipid metabolizması da bozulur ve serumda hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, artmış VLDL düzeyleri saptanır (97). Yapılan çalışmalar antikonvülzanlardan bir kısmının (özellikle valproat ve karbamazepin) kilo alımına yol açtığını göstermiştir. Karbamazepinin kilo artışına yol açması iştah artışına, yağ depolanmasının artışına, su retansiyonu ve ödem gibi nedenlere bağlanmıştır (98). Bu nedenle antiepileptiklerin leptin, kilo alımı, insülin üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar artmıştır. Literatürde okskarbazepin ve leptin ile ilgili çalışma yoktur. Karbamazepinin leptin düzeyine

etkisi ile ilgili bir çalışmada karbamazepin kullanan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında kilo ve leptin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (99). Literatürdeki bir çok çalışma valproat kullanan hastalarda anlamlı kilo artışı olduğunu ve valproatın insülin ve leptin düzeylerini arttırdığını göstermiştir (100,101). Leptin artışı kilo alımına sekonder olarak artmış adipoz dokudan fazla leptin salgılanmasına ve leptin direncine bağlanmışken, valproatın direk olarak pankreas β hücrelerini uyarması sonucu insülin salındığı ileri sürülmüştür (102,103). Pylvanen ve arkadaşlarının (104) yaptığı diğer bir çalışmada ise valproat kullanan hastalarda belirgin kilo artışı ve hiperinsülinemi saptanmışken, leptin düzeylerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada okskarbazepin, karbamazepin ve valproat kullanan hasta gruplarının vücut kitle indeksi ve insülin seviyeleri karşılaştırılmış, sonuçlarda valproat kullanan hasta grubunda anlamlı kilo artışı, hiperinsülinemi ve hiperlipidemi saptanmışken, karbamazepin ve okskarbazepinde kilo, insülin ve lipid profillerinde artış saptanmamıştır (6). Topiramet ile ilgili yapılan çalışmada ise topirametin leptin seviyesini arttırdığı ve kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir (7). Çalışmamızda hastalarımızda aylar içinde vücut kitle indekslerinde anlamlı artış olmuşken, leptin ve insülin seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Ancak hastalarımızın hiçbirinin vücut kitle indeksleri obezite sınırlarında bulunmadı.

Antiepileptik ilaçların kısa ve uzun dönem kullanımları sonucu endokrin sistem üzerine kilo alımı dışındaki diğer etkileri; kemik mineralizasyonu, üreme fonksiyonları ve tiroid fonksiyonları üzerinedir. Özellikle valproatın kadınlarda hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, kilo alımı ve menstrual bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (105). Antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonları üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Verrotti ve arkadaşlarının (106) yaptıkları çalışmada karbamazepin ve valproat alan grup, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, karbamazepin alan grupta T_4 ve fT_4 düzeyleri düşük bulunmuşken T_3 ve fT_3 ile TSH düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Karbamazepinin bu etkisi karaciğer enzim indüksiyonu sonucu tiroksinin karaciğerdeki metabolizmasını arttırmasına ve periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü hızlandırmasına bağlanmıştır. T_3 düzeyinin değişmemesi de bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca TSH düzeyinin değişmemesi de yine hipotalamo-hipofizer sistemin etkilenmediğini göstermiştir. Sonuç olarak karbamazepinin karaciğer enzim indüksiyonu ile sublinik hipotiroidiye yol açtığı ve karaciğer enzim indüksiyonu yapmayan valproatın bu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada uzun dönem karbamazepin kullanan hastaların takiplerinde T_4 , fT_4 düzeylerinde düşme ile birlikte serum TSH düzeylerinde de düşme tespit edilmiş, bu değişikliklerin hipotalamo-hipofizer aksta etkilenmeye bağlı olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır

(107). Okskarbazepinin tiroid fonksiyonlarına etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada karbamazepin, okskarbazepin ve valproat kullanan gruplar karşılaştırılmış, okskarbazepin ve karbamazepin kullanan hastalarda serum T_4 , fT_4 , ve TSH düzeylerinde düşme tespit edilmişken valproat kullanan hastaların serum düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda karbamazepinin karaciğer enzim indüksiyonu ile bu değişiklikler açıklanmışken bu çalışmada GGT düzeylerine ve antitroponin (anti-TPO) ve antitroglobulin (anti-TGB) düzeyleri bakılmıştır. Hastalarda fT_4 ve T_4 düzeyleri düşük iken GGT düzeylerinin bu düşüş ile korele artmaması, karaciğer enzim indüksiyonu hipotezini çürütmüştür. Anti-TPO ve anti-TGB düzeylerinin normal olup, TSH'nin yükselmemesi otoimmün teoriyi ekarte ettirmiştir. Tiroid fonksiyon testlerindeki bu değişiklikler okskarbazepin ve karbamazepinin hipotalamo-hipofizer sistemi etkilemesine bağlanmıştır (108). Diğer bir çalışmada yine karbamazepin, okskarbazepin ve valproat tedavisi alan kız hasta grupları karşılaştırılmış, karbamazepin ve okskarbazepin alan hastalarda fT_4 ve T_4 düzeylerinde düşme tespit edilmişken TSH düzeyleri normal olarak saptanmış, valproat alan grupta ise sadece TSH düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir, bu yükselmenin mekanizması ise açıklanamamıştır. Her üç grupta da hastalar ötiroid olarak takip edilmiş ve tiroid fonksiyonlarındaki bu değişiklikler hastaların kilo alımını, lineer büyümelerini ve puberte gelişimlerini etkilememiştir (109). Bu çalışmada minimal düzeyde karaciğer enzim indüksiyonu yapan okskarbazepinin serbest T_4 seviyesini düşürme mekanizması açıklanamamış ve bu düşüşün nedeninin karaciğer enzim indüksiyonu olduğu görüşünden de uzaklaşmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları literatürdeki sonuçlarla korele olarak, serbest tiroksin düzeylerinde istatistiksel anlamlı olmayan bir düşme tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda okskarbazepinin bu düşüşe hangi mekanizma ile yol açtığı açıklanamamış olsa da biz bu düşüşün GGT düzeylerindeki yükselme nedeni ile okskarbazepinin karaciğer enzim indüksiyonu yapma etkisine bağlı olabileceğini düşündük.

Folik asit ve B12 vitamini başlıca hematopoezde ve homosistein metabolizmasında rol oynayan vitaminlerdir. Eksikliklerinde megaloblastik anemi ve hiperhomosisteinemi gelişir. Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olup metionin metabolizmasında rol oynar. B12 vitamini ve folik asit homosisteinin metionine remetilasyonunu sağlayan vitaminlerdir. Eksikliklerinde homosistein birikir ve metionin düzeyi azalır. Homosistein birikimi vasküler endotelde ateromatöz değişikliklere ve ateroskleroza zemin hazırlar. Yapılan çalışmalarda özellikle valproat ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaç kullanımı sonrası folik asit eksikliği bilinen bir durumdur, ancak mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İleri sürülen mekanizmalar; folik asitin bağırsak absorpsiyonunda bozukluk olması ya da karaciğer enzim

indüksiyonu ile metabolizmasının hızlanmasıdır (110). B12 düzeyinin ise antiepileptik kullanımı sonrası normal (111,112), artmış (113,114) ve azalmış (115) olduğunu gösteren yayınlar vardır. Karabiber ve arkadaşlarının (110) yaptıkları çalışmada karbamazepin kullanan hastalarda B12, folik asit düzeyleri düşük, homosistein düzeyi yüksek saptanmıştır. Isojarvi ve arkadaşlarının (116) yaptıkları çalışmada karbamazepin tedavisi ile düşen folik asit, B12 vitamini, beyaz küre, artan MCV düzeyleri okskarbazepin tedavisine geçildikten sonra normale dönmüştür. Caksen ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada karbamazepin alan grupta (117) ve valproik asit tedavisi alan grupta (118) B12 ve folik asit düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Çalışmamızda folik asit, B12 vitamin düzeylerinde, hemoglobin ve lökosit sayılarında değişiklik tespit edilmedi.

Bindokuzyüzaltmışlı yıllardan beri yapılan çalışmalar kronik antiepileptik kullanımı ile kemik metabolizması arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koymuştur. Epilepsili hastalarda, özellikle semptomatik epilepsi grubundaki hastalarda fiziksel aktivite kısıtlılığı, güneş ışığına az maruziyet, kötü beslenme, antikonvülzan kullanımı, özellikle politerapi kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olan etkenlerdir (119). Kemik metabolizmasındaki değişiklikler; raşitizm, osteomalazi, kemik kırıkları ve kemik turnoverında hızlanmadır. Biyokimyasal anormallikler ise; hipokalsemi, hipofosfatem, alkalin fosfatazda yükselme, vitamin D düzeyinde düşme, parathormon düzeyinde yükselmedir. Dinamik kemik mineralizasyonu çocukluktan adölesan çağa doğru artış gösterir ve 20 yaşında pik yapar, sonra uzun bir plato çizer ve 40 yaşından sonra mineralizasyon gittikçe azalır.

Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasında yaptığı değişikliklerin mekanizması ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür; 1-) Vitamin D kemik mineralizasyonu için esansiyel bir vitamindir. Antiepileptikler sitokrom P 450 enzim indüksiyonu yaparak vitamin D hidroksilasyonunu ve katabolizmasını hızlandırırlar. Vitamin D düzeyinin düşmesi hipokalsemiye ve hiperparatiroidiye yol açarak, kemikten kalsiyum mobilizasyonuna ve kemik turnoverının hızlanmasına neden olur (120-121). 2-) Antiepileptik ilaçlar kalsiyumun intestinal emilimini bozarak hipokalsemiye ve sekonder olarak hiperparatiroidiye yol açarak kemik döngüsünü hızlandırırlar (122). 3-) Parathormona kalsiyum cevabının bozulması ileri sürülen diğer bir teoridir. Bunun sonucu olarak hiperparatiroidi gelişir (123). 4-) Antiepileptik ilaçların direkt parathormon düzeyini arttırmaları (124). 5-) Antiepileptik ilaçlar direk kemik hücrelerine etkisi ile kalsiyum rezorbsiyonunu bozar ve sekonder hiperparatiroidiye yol açarlar (125). 6-) Son mekanizma ise; kalsitonin düzeyinde düşmeye neden olmalarıdır. Kalsitonin tiroid hormonundan salgılanan ve kemikte osteoklast rezorbsiyonunu inhibe eden hormondur. İnhibe olması ile kemik döngüsünde hızlanma gerçekleşir (126). Yapılan

çalışmalar karaciğerde enzim indüksiyonu yapan fenobarbital, fenitoin ve primidonun vitamin D katabolizmasını hızlandırarak osteomalaziye neden olduklarını göstermiştir (127,128). Karaciğerde enzim indüksiyonu yapan diğer bir ilaç olan karbamazepin epilepsili erişkinlerde kemik metabolizmasında belirgin değişikliğe neden olurken, çocuklarda kemik metabolizmasına etkileri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalarda karbamazepin kullanan hastalarda kontrol grubuna göre kemik dansitesinde % 5 azalma saptanmış ama bu azalma istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmamıştır (129). Karaciğer enzim indüksiyonu yapmayan valproik asitin pediatrik hastalarda kemik metabolizmasına etkileri ile ilgili çalışmalarda kemik dansitesinde düşmeye yol açtığı (130,131) ve bu etkileri direk kemikteki osteoblastik fonsiyonları etkileyerek kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak yaptığı ileri sürülmüştür. Ancak kemik dansitesinde değişikliğe yol açmadığına dair de çalışmalar vardır (132). Yeni kuşak antiepileptikler ile ilgili literatürde çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup, lamotrijin kullanan çocuklarda da kemik dansitesinde azalma saptanmıştır (133). Bazı çalışmalarda antiepileptiklerin uzun kullanımı sonrası D vitamini veya kemik dansitesini etkilemeden kalsiyum seviyesinde düşme, alkalin fosfataz seviyesinde artma tespit edilmiştir. Hipokalsemi antiepileptik kullanan hastalarda % 4-30 oranında ortaya çıkabilmektedir. Bu etki antiepileptiklerin kalsiyumun bağırsaktan emilimini veya kemik hücrelerini etkilemesine bağlanmıştır (134). Yine kronik antikonvülzan kullanımı sonrası alkalin fosfataz seviyesinde yükselmeler saptanmış ve bu yükselmeye genelde GGT' nin eşlik etmesi hepatik ALP yüksekliği olduğunu düşündürmüştür (124). Bu çalışmada hastalarımıza kemik dansitometri yaptırılmakla birlikte Ca, P_i, AP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan çalışmalar okskarbazepinin yan etkiler açısından karbamazepinden daha tolere edilebilir bir ilaç olduğunu göstermiştir (135,136). Okskarbazepinin yan etki sıklığı açısından yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. En sık yan etkiler santral sinir sistemi (baş dönmesi, diplopi, ataksi, baş ağrısı, kilo kaybı, nistagmus, koordinasyon bozukluğu) ve gastrointestinal sisteme ait yan etkiler (kusma, mide bulantısı, epigastrik ağrı, diyare) olarak gösterilmiştir. Yan etki insidansı %2-8 olarak tespit edilmiştir. Tecoma ve arkadaşlarının (137) çalışmasında görülen en sık yan etkiler baş ağrısı, uyku hali, kilo alımı ve kusma iken daha az görülen yan etkiler ise lipid düzeylerinde yükselme, lökopeni, hiponatremi olarak saptanmıştır. Parys ve arkadaşlarının (138) çalışmasına göre en sık yan etki raş olarak saptanmış, Serdaroğlu ve arkadaşlarının (67) çalışmasında en sık yan etki uyku hali olup, 2 hasta ise lökopeni ve şiddetli baş ağrısı nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Kramer ve arkadaşlarının (139) plasebo kontrollü çalışmalarında görülen baş ağrısı, baş dönmesi, kusma,

somnolans, kusma ve diplopi gibi yan etkilerden biri okskarbazepinde %82, plaseboda %74 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hiponatreminin doz bağımlı olarak görüldüğü ve primer olarak yaşlı hastalarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yine raş okskarbazepin alan hastalarda %3 oranında görülürken, karbamazepin alan hastalarda %7 oranında saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada asemptomatik, kronik hiponatreminin karbamazepin ve okskarbazepinde sık görülen bir yan etki olduğunu göstermiştir. Okskarbazepin tedavisindeki hastalarda bu oran %29 iken karbamazepinde %14,4 olarak saptanmıştır (140). Çocuklarda ise bu oran çok daha düşük olup %0,2 olarak tespit edilmiştir (141). Hiponatreminin mekanizması için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür, bunlardan biri idrar konsantrasyonunu bozarak arginin-vazopressin düzeyini artırması, bir diğeri ise renal tübüllerin ADH'a yanıtızsızlığıdır (142). Çalışmamızda hastalarımızda klinik olarak herhangi bir yan etki gözlenmedi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR:

Haziran 2002 ile Haziran 2004 tarihleri arasında pediatric nöroloji bilim dalında epilepsi tanısı konulan ve okskarbazepin tedavisi başlanan 12 hastada tedavinin başlangıcında, 3., 6. ve 12. aylarındaki hemogram, elektrolit, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, lipitler, Lp (a), B12 vitamini, folik asit, vücut kitle indeksi, insülin, leptin düzeylerinin başlangıç değerlerine göre değişimi incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

- 1- Çalışmaya alınan 12 hastanın yaşları 3-10 yıl arası değişmekte olup, yaş ortalaması $7,42 \pm 2,3$ idi. Hastaların hepsi izlendikleri bir yıl boyunca nöbetsiz idi. On hastaya kompleks parsiyel epilepsi, 2'sine basit parsiyel epilepsi tanısı konuldu.
- 2- Hastaların hemogram, elektrolit ve böbrek fonksiyon testlerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12 aylarda anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0,05$).
- 3- Okskarbazepin kullanan hastaların takibinde 3., 6. ve 12. aylarda ALT ve AST değerlerinde başlangıca göre değişiklik saptanmazken, GGT düzeylerinde yükselme olduğu gözlemlendi. Ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
- 4- TK, LDL-K, HDL-K düzeylerinde ve TK/HDL, LDL/HDL, Apo-B/Apo-A oranlarında 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre değişiklik bulunmazken, Apo B düzeylerinin 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği ($p < 0,05$), sonraki aylarda ise başlangıç düzeylerine gerilediği ve 12. ayda başlangıç düzeylerinin altına düştüğü saptandı. Lp (a) düzeylerinde 12. ayda başlangıç ve 6. ay değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı ($p < 0,05$).
- 5- Hastaların vücut kitle indekslerinde başlangıca göre tüm aylarda istatistiksel olarak artma saptandı ($p < 0,05$), ancak hastaların hiçbirinin vücut kitle indeksleri obezite sınırlarında değildi. Leptin düzeylerinde başlangıca göre yükselme olmakla birlikte bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). İnsülin ve C-peptit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.
- 6- Hastaların tiroid fonksiyon testlerinden sadece FT4 düzeylerinde düşme gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
- 7- B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde başlangıca göre anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).
- 8- EEG incelemesinde; on hastada epileptiform anomali, 2 hastada paroksizmal anomali saptandı. Hastaların MRG incelemesinde; 1 hastada kistik ensefalomalazik alan, 1 hastada periventriküler lokomalazi saptandı, diğer 10 hastanın MR 'ları normal sınırlarda değerlendirildi.

6.2. ÖNERİLER:

- 1- Çalışmamızda okskarbazepin kullanan hastalarda tüm aylarda GGT düzeylerinde başlangıca göre yükselme saptanmış olup bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların Apo-B düzeylerinde 3. ayda, Lp (a) düzeylerinde 12. ayda başlangıca göre anlamlı yükselme tespit edildi. LDL ve Lp (a) yapısında bulunan Apo B ve Lp (a) nın aterosklerozda rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Bu çalışma okskarbazepinin lipid fraksiyonlarını etkilediğini ve ateroskleroz için risk oluşturduğunu göstermektedir. Ancak çalışmanın daha fazla sayıda vakada ve daha uzun süreli yapılırsa daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini bu yönden okskarbazepin alan hastaların takibinde karaciğer fonksiyonları ve ateroskleroz riskini belirlemek için lipid, Lp (a) düzeylerinin monitörize edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.
- 2- Epileptik hastalarda antiepileptik tedaviye başlamadan önce Lp (a) düzeyine ve Lp (a) fenotipine bakarak riskli (yüksek Lp (a)) düzeyi olanlarda tedavi sırasındaki takiplerde karaciğer fonksiyon testleri ve ateroskleroz gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.
- 3- Hastaların vücut kitle indekslerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış olup, leptin düzeylerindeki artış ise anlamlı bulunmamıştır. Okskarbazepin kullanan hastaların kilo alımlarının uzun süreli izlemlerde leptin ve insülin direnci gelişebilme riski açısından takip edilmesi gerektiği kanısındayız.
- 4- Çalışmamızda FT₄ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptandı. Çalışmanın daha fazla sayıda hasta içerecek şekilde ve daha uzun süreli yapılması durumunda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini, okskarbazepin kullanan hastaların tiroid hormonlarının da monitörize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.ÖZET

OKSKARBAZEPİNİN HEMOGRAM, KARACİĞER VE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ, LİPİD, LİPOPROTEİN (a), LEPTİN, İNSÜLİN, B12 VE FOLAT ÜZERİNE ETKİLERİ

Giriş ve amaç: Epilepsi; beyindeki nöronların artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan, klinikte belirli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bozukluk olup, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalıktır. Antiepileptiklerin kronik kullanımına bağlı olarak sinir sistemi, hematopoetik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma yeni antiepileptik ilaçlardan okskarbazepinin hemogram, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, lipit profili, Lp (a), leptin, insülin, B12 vitamini, folat ve vücut kitle indeksi üzerine olan etkilerinin incelenmesi amacı ile yapıldı.

Hastalar ve metod: Çalışmaya Haziran 2002-2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konulan 15 hasta alındı. Takipte 3 hasta nöbetlerinin devam etmesi ve düzensiz ilaç kullanımı nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Kalan 12 hastanın 5'i erkek, 7'si kız olup, yaşları 3-10 yıl arasında değişmekte idi. Hastalara okskarbazepin 15 mg/kg'dan başlanarak 30 mg/kg'a çıkartıldı. Hastalardan tedavi başlangıcında, tedavinin 3., 6., ve 12. aylarında 12 saatlik gece açlığını takiben sabah alınan kan örneklerinden hemogram, Na, K, Ca, P, ALP, glukoz, BUN, AST, ALT, GGT, T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH düzeyleri, TK, TG, LDL, HDL, Apo-A, Apo-B, Lp (a), leptin, insülin, C-peptit, folik asit ve B12 vitamin düzeyleri bakıldı ve BMI'ları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların hemogram, Na, K, Ca, P, glukoz, BUN, ALP, AST, ALT, TK, TG, LDL-K, HDL-K, TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K, Apo-B/Apo-A oranlarında, Apo-A, insülin, C-peptit, T₃, T₄, TSH, fT₃, folik asit ve B12 değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05). GGT değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı olmayan bir yükselme olduğu belirlendi (p>0,05). Apo B düzeyinde 3. ayda başlangıca göre, Lp (a) düzeylerinde ise 12. ayda başlangıca ve 6. aya göre anlamlı yükselme olduğu (p<0,05), bir olguda Lp (a) düzeyinin 12. ayda 54mg/dl düzeyine ulaştığı belirlendi. Leptin düzeylerinde tüm aylarda başlangıca göre artış gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BMI'larında tüm aylarda başlangıca göre ve aylar arasında istatistiksel anlamlı yükselme saptandı (p<0,05). fT₄ değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı olmayan düşme saptandı (p>0,05).

Yorum: Yeni bir antiepileptik ilaç olan okskarbazepinin eski antiepileptiklere göre daha az karaciğer enzim indüksiyonu yapması nedeni ile daha avantajlı bir ilaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda bağımsız aterojenik risk faktörü olan Lp (a) değerleri ile birlikte Apo B düzeyinde ve GGT düzeylerinde artış yaptığının saptanmış olması ve özellikle bir hastada 54 mg/dl düzeyine erişen değerlere çıkması nedeniyle, okskarbazepin alan hastaların lipid parametrelerinde ve leptin düzeylerindeki değişikliklerin gözlenmesi açısından yakın takip edilmesi ve daha geniş hasta serilerini içeren çalışmaların yapılması gerektiği kararına varıldı.

8.SUMMARY

EFFECT OF OXCARBAZEPINE ON HAEMATOLOGIC PARAMETERS, HEPATIC AND THYROID FUNCTION, PLASMA LIPID, LP (a), LEPTIN, INSULIN, VITAMIN B12 AND FOLIC ACID

Introduction: Epilepsy is a chronic disease with result from increase stimulation of the neurons in the brain, requiring long term drug intake and a disorder clinically limited to a certain period and related to conscious, behavior, emotion, moment or perception. In the studies done it was pointed out that antiepileptics have negative effects on nervous system, haematopoetic and skeleton system, liver and endocrin system related to their chronic intake. The aim of this study was to determine the effects of oxcarbazepine on haematological parameters, renal, hepatic and thyroid function tests, plasma electrolytes, lipid, lipoprotein (a), leptin, insulin, vitamin B12, folic acid level and body-mass index.

Subjects and Method: The study was performed in the Pediatric Neurology Department of the Medical Faculty, Karadeniz Technical University, Turkey. Fifteen patients with idiopathic partial epilepsy were included in the study. Three patients were excluded from the study- one due to irregular drug use and the others due to adding another antiepileptic drug for intractable seizures. Oxcarbazepine was first given with the dose of 10 mg/kg/day and the dose increased to 20 and 30 mg/kg/day respectively in the second and third weeks. Blood samples were taken in the morning and after fasting periods of 8-12 hours. Serum samples for haematologic parameters, Na, K, Ca, P, glucose, BUN, ALP, AST, ALT, T3, T4, FT3, FT4, TSH levels, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A and B, lipoprotein (a) levels, leptin, insulin, C-peptit, folic acid and vitamin B12 levels were determined before initiation of the treatment and at 3rd, 6th and 12th months of the treatment.

Results: The haematologic parameters, Na, K, Ca, P, glucose, BUN, ALP, AST, ALT, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein cholesterol, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, apolipoprotein A levels, Apo-B/Apo-A, T3, T4, FT3, TSH levels, insulin, C-peptit, folic acid and vitamin B12 levels did not show any significant increase after the 3rd, 6th and 12th months ($p>0.05$). An increase in GGT levels was reported at the 3rd, 6th and 12th months; however, this increase was not found statistically significant. The study revealed a statistically significant increase in Apo B levels in the 3rd month of the therapy. An increase in Lp (a) level was also reported in the 12th month in comparison with the beginning and the 6th month. In one of the cases it was recorded that the level of Lp (a) reached up to 54 mg/kg/dl in the 12th month of the therapy. There was an increase in leptin levels in all stages of the study when compared to the beginning, but this was not statistically significant. The study also reported a statistically significant increase in BMI in all months and between months ($p<0.05$)

Conclusion: Although not expected, oxcarbazepine significantly increased plasma Lp (a) levels. Therefore, we suggest further studies with larger groups in order to make a statement as to whether careful monitoring of plasma levels of Lp (a) in epileptic children treated with oxcarbazepine is important for producted atherosclerotic risk.

9.KAYNAKLAR:

- 1-Shneker BF, Fountain NB: Epilepsy. Dis Mon. 49(7): 426-478, 2003.
- 2-Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. Epilepsia, 16(2): 319-352,1975.
- 3-Strolin Benedetti M, Ruty B, Baltes E: Induction of endogenous pathways by antiepileptics and clinical implications. Fundam Clin Pharmacol, 19(5): 511-529, 2005.
- 4-Rambeck B, Specht U, Wolf P: Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet, 31(4): 309-324,1996.
- 5-Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B: Leptin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 44(4): 382-390,2001.
- 6-Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ, Turkka J, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV, Isojarvi JI: Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. Neurology, 60(4): 571-574. 2003.
- 7-Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G et all: Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. Neuropsychopharmacology, 28(7): 1292-1299, 2003.
- 8-Dahlen GH: Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis, 108(2): 111-126. 1994.
- 9-Örem. A, Değer O: Lipoprotein (a). MN Kardiyoloji Dergisi, 189-195,1994.
- 10-Browne T.R, Holmes G.L: Handbook of Epilepsy. Second ed., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp.1-197, 2000.
- 11-Hauser WA. Rich SS, Annegers JF, Anderson VE: Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. Neurology, 40(8): 1163-1170, 1990.
- 12- Özkara Ç, Ataklı D: Epilepsi. Birinci baskı. 5us yayınları, İstanbul, s 1-419, 2001.

9.KAYNAKLAR:

- 1-Shneker BF, Fountain NB: Epilepsy. Dis Mon. 49(7): 426-478, 2003.
- 2-Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. Epilepsia, 16(2): 319-352,1975.
- 3-Strolin Benedetti M, Ruty B, Baltes E: Induction of endogenous pathways by antiepileptics and clinical implications. Fundam Clin Pharmacol, 19(5): 511-529, 2005.
- 4-Rambeck B, Specht U, Wolf P: Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet, 31(4): 309-324,1996.
- 5-Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B: Leptin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 44(4): 382-390,2001.
- 6-Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ, Turkka J, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV, Isojarvi JI: Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. Neurology, 60(4): 571-574. 2003.
- 7-Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G et all: Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. Neuropsychopharmacology, 28(7): 1292-1299, 2003.
- 8-Dahlen GH: Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis, 108(2): 111-126. 1994.
- 9-Örem. A, Değer O: Lipoprotein (a). MN Kardiyoloji Dergisi, 189-195,1994.
- 10-Browne T.R, Holmes G.L: Handbook of Epilepsy. Second ed., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp.1-197, 2000.
- 11-Hauser WA. Rich SS, Annegers JF, Anderson VE: Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. Neurology, 40(8): 1163-1170, 1990.
- 12- Özkara Ç, Ataklı D: Epilepsi. Birinci baskı. 5us yayınları, İstanbul, s 1-419, 2001.

13- Engel J Jr: International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6): 796-803, 2001.

14-Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, Theodore WH: Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. *Neurology*, 38(9): 1347-1352, 1988.

15-Yeni N: Epilepsi ve acil sorunlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 219-236, 2002.

16-Niedermeyer E: Epilepsi rehberi, epilepsi nöbetlerinin tanı ve tedavisi (T. Zileli, A. Ciğer, M. F. Öztekin). Hacettepe Üniversitesi Yayınları/B-29, Ankara, s 7-26, 2003.

17-Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*, 5(1):3-14, 2005.

18-Neyzi O. Ertuğrul O: Pediatri. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s670-671, 2002.

19-Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*, 26(1): 38-52, 2003.

20-Nelson LP, Savelli-Castillo I: New antiepileptic agents. *Pediatr Dent*, 26(1): 58-62, 2004.

21-French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 45(5): 401-409, 2004.

22-LaRoche SM, Helmers SL: The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*, 291(5): 605-614, 2004.

23-Beydoun A: Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy*, 20(8): 152-158, 2000.

24-Kalis MM. Huff NA: Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. *Clin Ther*, 23(5): 680-700, 2001.

25-Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al: for the oxcarbazepine pediatric study Group. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children partial seizures. *Neurology*, 54(2): 2237-2244, 2000.

26-Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfold WE, et al: Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. *Neurology*, 54 (2): 2245-2251, 2000.

27-Stefani A, Spadoni F, Bernardi G: Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy. *Epilepsia*, 38(9): 959-965,1997.

28-Tecoma ES: Oxcarbazepine. *Epilepsia*, 40 (5): 37-46,1999.

29- Dam M: Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia*, 35 (3): 23-25,1994.

30-Grant SM, Faulds D: Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs*, 43(6): 873-888, 1992.

31-Schutz H, Feldmann KF, Faigle JW, Kriemler HP et al: The metabolism of 14C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica*, 16(8): 769-778, 1986.

32-Benes J, Parada A, Figueiredo AA, Alves PC et al: Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *J Med Chem*, 42(14): 2582-2587, 1999.

33-White HS: Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 40(5): 2-10, 1999.

34-Dunn RT, Frye MS, Kimbrell TA, Denicoff KD, Leverich GS, Post RM: The efficacy and use of anticonvulsants in mood disorders. *Clin Neuropharmacol*, 21(4):215-35, 1998.

35- Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia*, 35(1): 181-188, 1994.

36-Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO: Obesity. In: *Practical Endocrinology and Diabetes in children*. United Kingdom: Blackwell Science, 23(1):161-171, 2001.

- 37-Foster DW: Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. In : Wilson JD, Williams Textbook of Endocrinology 8th ed, Philadelphia: W.B Saunders Company, pp 1335-1365, 1992.
- 38-Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR et al: BMI rebound, childhood height and obesity among adults: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(4): 543-549, 2001.
- 39- Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM: Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. *Am J Dis Child*, 145(3): 259-263, 1991.
- 40- Lustig RH: The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*, 48(4): 909-930, 2001
- 41-Alemzadeh R, Lifshitz F: Childhood obesity in: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F(ed) 4th ed, Newyork: Marcel Dekker, 823-858, 2003.
- 42-Reaven GM, Olefsky JM: The role of insulin resistance in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Adv Metab Disord*, 9(2):313-31,1978
- 43-Tabel Y, Mir S: Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları bekleyen Önemli bir sorun: Metabolik Sendrom. *Nefroloji Dergisi*, 13(3): 140-143, 2004.
- 44-Stumvoll M, Haring H: Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res*, 55(2): 3-13, 2001.
- 45-Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*, 20(1): 68-100.1991.
- 46-Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y et al: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10): 4753-4758, 2001.
- 47- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505): 425-432,1994.

- 48- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269(5223): 540-543, 1995.
- 49- Sinha MK: Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*, 136(5): 461-464, 1997.
- 50-Tartaglia LA: The leptin receptor. *J Biol Chem*, 272(10): 6093-6096, 1997.
- 51-Spitzweg C, Heufelder AE: More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuro peptide Y system. *Eur J Endocrinol*, 136(6): 590-591, 1997.
- 52-Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ et al: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394(6696): 897-901, 1998.
- 53- Lee FY, Li Y, Yang EK, Yang SQ et al: Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *Am J Physiol*, 276(2): 386-394, 1999.
- 54-Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG: A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 4(2): 211-232, 1997.
- 55-Foldes J, Shih MS, Levy J: Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16(2): 95-102, 1992.
- 56-Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94(3): 1023-1028, 1997.
- 57-Hukshorn CJ, Saris WH: Leptin and energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 7(6): 629-633, 2004.
- 58.Coşkun T: Lipoprotein metabolizmasına genel bakış. *Katkı pediatri dergisi*, 19: 421-433, 1988.
59. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW: Harper'ın biyokimyası. (Çev. G. Menteş, B. Ersöz) Barış Kitabevi, pp 273-310, 1993.

60-Panteghini M, Pagani F: Serum concentrations of Lp (a) during pregnancy and postpartum. *Clin Chem*,37(1): 2009,1991.

61-Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R et al: Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol*. 247(9): 687-690, 2000.

62-Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR et al: Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 76(1):121-126, 1993.

63- Lee WY, Suh JY, Rhee EJ: Plasma CRP , apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp a levels according to thyroid function status. *Arch Med Res*. 35 (6): 540-545, 2004.

64- Orem A, Deger O, Onder E, Karahan SC, Efe H, Uzunosmanoğlu D: Distribution of serum lipoprotein (a) concentrations in healthy Turkish population. *Ann Clin Biochem*, 31: 343-346,1994.

65-Onat T, Emerk K, Sözmen E: İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, S 659-663, 2002.

66- Reinikainen KJ, Keranen T, Halonen T, Komulainen H et al: Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res*, 1(5):284-289, 1987.

67-Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, Dirik E et al: Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*, 28(1):37-41, 2003.

68-Beydoun A: Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 38(9):21-31, 1997.

69-Kramer L: Clinical expert report on the clinical documentation: Trileptal, Novartis, Basel 1998.

70- Van-Parys J.A.P., Meijer J.W.A., Edelbroek P.M: Comparison of enzyme induction by various antiepileptic drugs including oxcarbazepine and vigabatrin. *Epilepsia*, 36(3): 161-166,1995.

71-Wamil AW, Schmutz M, Portet C, Feldmann KF et al: Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *Eur J Pharmacol*. 271(2):301-308, 1994.

72-Brodie MJ: Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia*, 40(6):17-22, 1999.

73-Schmidt D, Elger CE: What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*, 5(5):627-635, 2004.

74-Rey E, Bulteau C, Motte J, Tran A et al: Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy. *J Clin Pharmacol*, 44(11):1290-1300, 2004.

75-Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A et al: Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 45(10):1282-1286, 2004.

76-Luoma PV: Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol*, 62(5):243-249, 1988.

77-Walldius G, Jungner I: Apolipoprotein B and apolipoprotein A-1: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *Journal of International Medicine*, 255(3): 188-205, 2004.

78-Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G et al: Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health*, 33(3):242-245, 1997.

79-Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV: Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol*, 50(6):590-593, 1993.

80-Berlit P, Krause KH, Heuck CC, Schellenberg B: Serum lipids and anti-convulsants. *Acta Neurol Scand*, 65(3):328-334, 1982.

81- Mahmoudian T, Iranpour R, Messri N: Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav*, 6(2):257-259, 2005.

82-Tekgöl H, Demir N, Dizdärer G, Tütüncüoğlu S: Karbamazepin ve valproik asit monoterapisi alan epileptik çocuklarda serum lipid profili. *Epilepsi*, 4(1): 342-345, 1998.

83-Uslu M: Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid metabolizmasına etkileri. SSK Tepecik Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, İzmir 1995.

- 84- Ünal S, Köse G, Çakmak N, Ergül P, Eriş Ş: Çocuklarda valproik asit ve karbamazepin tedavisinin serum lipidlerine etkisi. *Ege Pediatri Bülteni* 6(1): 31-36,1999.
- 85-Calandre EP, Rodriquez-López C, Blazquez A, Cano D: Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand*, 83(4):250-253, 1991.
- 86-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*, 180(2):359-363, 1985.
- 87- Aynaci FM, Orhan F, Orem A, Yildirmis S et all: Effect of Antiepileptic drugs on plasma lipoprotein (a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neurol*, 16(5):367-369, 2001.
- 88-Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R et all: Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol*, 247(9):687-690, 2000.
- 89-Bramswig S, Sudhop T, Luers C, von Bergmann K et all: Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia*, 44(3):457-460, 2003.
- 90-Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O et all: Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia*, 35(6):1217-1220,1994.
- 91- Papacostas S: Oxcarbazepine versus carbamazepine treatment and induction of serum lipid abnormalities. *J Child Neurol*, 15(2):138-140, 2000.
- 92-Scanu AM: Lipoprotein (a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*, 112(10):1045-1047, 1988.
- 93-Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F: Effect of physical activity and diet on lipoprotein (a). *Med Sci Sports Exerc*, 29 (11): 1429-1436, 1997.
- 94-Elseid M, Elseid K, Fatania HR, Sharma PN et all: Serum lipoprotein (a) concentrations among Arab children: a hospital-based study in Kuwait. *Ann Trop Paediatr*. 18 (3): 243-248, 1998.

95- Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*, 37(5):333-43, 2004.

96- Aslan K, Serdar Z, Yokulluğil H: Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2): 113-118, 2004.

97- Tabel Y, Mir S: Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları Bekleyen Önemli Bir Sorun: metabolik Sendrom. *Nefroloji Dergisi*, 13 (3): 140-143, 2004.

98- Pijl H, Meinders AE: Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf*, 14(5):329-342, 1996.

99- Caksen H, Deda G, Berberoglu M, Icagasioglu D et all: Serum leptin levels in children receiving long-term carbamazepine. *Acta Paediatr Taiwan*, 44(2): 82-83, 2003.

100- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M et all: Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology*: 53(1): 230-2, 1999.

101- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J et all: Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*, 5(1):28-35, 2003.

102- Sahu A: Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 145(6):2613-2620, 2004.

103- Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkka E: Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 55(2):53-58, 2003.

104- Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M et all: Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia*, 43(5):514-517, 2002.

105- Pack A: Effects of Treatment on Endocrine Function in Patients with Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 7(4):273-280, 2005.

106- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F: Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol*, 25(1):43-46, 2001.

107- Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O et al: Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *Int J Neurosci*. 113(9):1213-1217, 2003.

108-Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M et al: Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*, 42(7):930-934, 2001.

109-Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M: Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 45(3): 197-203, 2004.

110-Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C et al: Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev*, 25(2):113-115, 2003.

111-Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B et al: Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*, 40(3):345-350, 1999.

112-Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T et al: Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res*, 41(3):253-257, 2000.

113-Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L: Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res*, 40(1):7-15, 2000.

114- May RB, Sunder TR: Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia*, 34(6):1098-1101, 1993.

115- Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kynast G et al: Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. *Drug Nutr Interact* 5(4):317-343, 1988.

116-Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbazepine therapy. *Seizure*, 6(3):207-311, 1997.

117-Deda G, Caksen H, Icagasioglu D: Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(2):193-196, 2003.

118-Deda G, Caksen H, Icagasioglu D: Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. *Acta Neurol Belg*, 102(3):122-126, 2002.

119-Pack AM: The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr*, 3(3):91-95, 2003.

120-Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R: Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res*, 9(5):631-637, 1994.

121- Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H: Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*, 57(3):445-449, 2001.

122-Koch HU, Kraft D, von Herrath D, Schaefer K: Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia*, 13(6):829-834, 1972.

123-Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG Jr: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med*, 287(18):900-904, 1972.

124-Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW et al: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 58(6):1003-1009, 1984.

125- Pack AM, Morrell MJ: Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15(8):633-642, 2001.

126-Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV: Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone*, 11(5):309-312, 1990.

127- Lifshitz F, Maclaren NK: Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J Pediatr*, 83(4):612-620, 1973.

128- Hahn TJ, Scharp CR, Halstead LR, Haddad JG et al: Parathyroid hormone status and renal responsiveness in familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 41(5):926-937, 1975.

129- Sheth RD: Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5 (2):30-35, 2004.

- 130- Kafali G, Erselcan T, Tanzer F: Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)*, 38(2):93-98, 1999.
- 131- Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S et al: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr*, 127(2):256-262, 1995.
- 132- Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A et al: Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*, 19(2):129-131, 1998.
- 133- Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA: Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia*, 42(9):1141-1147, 2001.
- 134- Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF: Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr*, 58(3A):616-620, 2000.
- 135- Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, Goedhart DM et al: Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia*, 28(6):693-698, 1987.
- 136- Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL et al: Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology*, 54(12):2245-2251, 2000.
- 137- Mogensen PH, Jorgensen L, Boas J, Dam M, et al: Effects of dextropropoxyphene on the steady-state kinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Acta Neurol Scand*, 85(1):14-17, 1992.
- 138- Van Parys JA, Meinardi H: Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res*, 19(1):79-85, 1994.
- 139- Schmidt D, Sachdeo R: Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use. *Epilepsy Behav*, 1(6):396-405, 2000.
- 140- Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*, 65(12):1976-1978, 2005
- 141- Schmidt D, Elger CE: What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*, 5(5):627-635, 2004.

142-Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J: Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol*, 51(5):613-620, 2002.

