

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SERUM LİPİD, LİPOPROTEİN (a) VE
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Adnan ASLAN



Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ

Trabzon - 2003

KISALTMALAR

ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
Apo A	: Apolipoprotein A
Apo B	: Apolipoprotein B
Apo C	: Apolipoprotein C
Apo E	: Apolipoprotein E
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BZD	: Benzodiazepin
CBZ	: Karbamazepin
CLN	: Klonazepam
DPH	: Difenilhidantion
EEG	: Elektroensefalografi
ETS	: Etosüksimid
FK	: Febril Konvülsiyon
GGT	: Gama Glutamin Transferaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
ILAE	: Uluslararası Epilepsi Karşıtları Derneği
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
KE	: Kolesterol Ester
LKAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
LPK	: Lipoprotein Lipaz
MMR	: Mental Motor Retardasyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PHB	: Fenobarbital
PL	: Fosfolipid
PMD	: Primidon

SE	: Status Epileptikus
SK	: Serbest Kolesterol
SP	: Serebral Palsi
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
ŞM	: Şilomikron
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VPA	: Valproat

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Sınıflama.....	2
2.1.4. Jeneralize Epilepsiler.....	4
2.1.5. Lokalize (Fokal, Parsiyel) Epilepsiler	6
2.1.6. Febril Konvülsiyonlar.....	8
2.1.7. Etyoloji	10
2.1.8. Antiepileptik Tedavi.....	12
2.2. Lipoprotein Metabolizması.....	21
2.3. Lipoprotein (a)	25
2.4. Mikrozomal Enzim İndüksiyonu, Çocukluk Çağı Ateroskerozu ve Lipoproteinler	28
3. MATERYAL METOD	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Kullanılan İstatiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	31
4.2. Biyokimyasal Parametreler ve Lipid Düzeyleri.....	32
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	43
7. ÖZET.....	45
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	46
9. KAYNAKLAR	47

1. GİRİŞ

Epilepsi, uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Tedavide en fazla tercih edilen ilaçlar fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin ve valproattır. Fenobarbital ve karbamazepin, karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek safra asitleri, kolesterol, diğer lipidler, bilirubin ve diğer bir çok endojen moleküllerin metabolizmasını etkiler. Valproat ise karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yapmamaktadır. Bu ilaçların akut toksik etkileri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, dikkatler son 20-30 yıldır kronik toksik etkilere yönelmiştir. Uzun süre kullanıma bağlı olarak sinir sistemi, hematopoetik sistem, iskelet sistemi, karaciğer ve endokrin sistem etkilenmekte, metabolik ve immunolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (1).

Çeşitli araştırmalarda aterosklerozla ilgili değişikliklerin çocukluk çağında başladığı, klinik bulguların ise geç dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (2). Hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesini artıran major risk faktörlerindedir. Yüksek trigliserid (TG), total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri ateroskleroz için risk faktörleri iken, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve apolipoprotein A (apo A) koruyucu etkiye sahiptir. Karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapan antiepileptik ilaçların karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi çok iyi bilindiği halde, lipid profili üzerine olan etkileri tartışmalıdır (3).

Lipoprotein(a) [Lp(a)] 1963 yılında Berg tarafından tanımlanan önemli aterojenik lipoproteinlerden biridir. Protein ve lipid birleşimi kısmen LDL'ye benzer, fakat plazma düzeylerinin dağılım ve metabolizması farklıdır. Lipoprotein(a)'nın miyokard infarktüsü, cerrahi ve enflamasyondan sonra dramatik olarak arttığı gösterilmiştir (3). Antiepileptiklerin lipidler üzerine etkisini araştıran çalışmaların bir kısmında, antiepileptiklerin Lp(a) düzeyini arttırdıkları ileri sürülmüştür (4,5).

Bu çalışmada, epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan fenobarbital, karbamazepin ve valproat'ın bazı biyokimyasal parametrelerle birlikte lipid metabolizması ve Lp(a) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım: Merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan yineleyici bozukluklar olarak tarif edilebilir (6).

2.1.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, 16 yaşından küçük tüm çocukların %0.5 ile 1'ini etkileyen nörolojik bir bozukluktur (7). Her yıl ABD'de sağlık kuruluşuna başvuran 100.000 kişinin yaklaşık 120'si epilepsi tanısı almaktadır. Bunların %40'nı çocuk hastalar oluşturmaktadır (7). Çocukluk çağında epilepsinin ortalama başlangıç yaşı 5 ile 6 yaş arasındadır (8). Ülkemizde ise 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışması ile prevalansı %0,7 olarak tespit edilmiştir. Bu tarama çalışmasında belirtilen hastaların %26.6'sının antiepileptik ilaç kullandığı saptanmıştır (9).

Çocukluk çağı epilepsilerinin büyük çoğunluğu medikal tedavi ile kontrol altına alınabilirken, çok nadir olarak tedavide başarısız olunabilmektedir. Epilepsi yaşlılarda da sık görölmesine rağmen, erişkinlerde kontrol altına alınamayan epilepsilerin çoğu çocukluk çağı başlangıçlıdır. Epilepsi, tüm nörolojik bozukluklar içinde mental-motor retardasyon (MMR) ve serebral palsiden (SP) sonra üçüncü sıklıkla görölmektedir (10).

2.1.3. SINIFLAMA

Çocukluk döneminde başlayan epilepsilerin klinik bulgularındaki değişkenlik, hem terminolojide hem de klinisyenler arasındaki iletişimde zorluklara neden olmaktadır. Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında International League Against Epilepsy (ILAE) birliğinin 1985 yılında önerdiği sınıflama 1989 yılında düzenlenerek rapor edilmiştir (Tablo-1) (11).

Tablo 1: Epilepsilerin uluslararası sınıflandırılması (ILAE 1989 sınıflandırması)

-
1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromlar
 - 1.1 İdiyopatik (başlangıç yaşına göre)
 - * 'Sentrotemporal spike' lı benign çocukluk epilepsisi
 - * Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi
 - * Primer okuma epilepsisi
 - 1.2 Semptomatik
 - * Kronik progressif epilepsi parsiyalis continua (Kojewnikof sendrom)
 - * Özel biçimlerde oluşan nöbetlerle karakterize sendromlar (Refleks epilepsi)
 - * Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri
 - 1.3 Kriptojenik epilepsiler
 - * Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri
 2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
 - 2.1 İdiyopatik epilepsiler
 - * Bebeklik benign myoklonik epilepsisi
 - * Çocukluk absans epilepsisi/Juvenil absans epilepsisi
 - * Juvenil myoklonik epilepsi
 - * Uyanıklıkta jeneralize tonik-klonik nöbetlerle olan epilepsi
 - * Özel şekilde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar
 - * Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
 - 2.2 Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler
 - * West Sendromu (İnfanıl spazm)
 - * Lennox- Gastaut Sendromu
 - * Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
 - * Myoklonik absansla karakterize epilepsiler
 - 2.3 Semptomatik epilepsiler
 - 2.3.1 Non-spesifik etiyolojili
 - * Erken myoklonik ensefalopati
 - * Supresyon büstleri ile giden erken infanıl epileptik ensefalopati
 - * Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
 - 2.3.2 Spesifik nörolojik hastalıklara bağlı epilepsiler
 3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
 - 3.1 Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler
 - * Ciddi bebeklik myoklonik epilepsisi
 - * Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalga gösteren epilepsiler
 - * Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromlar)
 - * Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
 - 3.2 Fokal veya generalize görünüşün belirgin olmadığı durumlar
 4. Özel sendromlar
 - 4.1 Özel duruma bağlı epilepsiler
 - * Febril konvülsiyonlar
 - * İzole nöbetler veya status epileptikus
 - * Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler
-

Bu sınıflamaya göre epilepsiler etiyolojik olarak; semptomatik, kriptojenik veya idiopatik olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır (12). Semptomatik olanlarda santral sinir sisteminde gösterilebilen bir beyin hasarı veya MMR ya da SP gibi yapısal bir bozukluk vardır. Yaygın görüntüleme tekniklerinin kullanıma girmesiyle kortikal displazili vakalar da semptomatik grubun içinde kabul edilmeye başlanmıştır. Kriptojenik olanlar, semptomatik olduğu kabul edilen, ancak etiyolojileri ve elektroklinik özellikleri iyi belirlenemeyen gruptur. İdiopatik epilepsiler ise altta yatan belirli bir nedenin olmadığı, daha çok genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu epilepsilerdir. Son yıllarda kriptojenik ve idiopatik vakalar aynı grup altında toplanmaya başlanmıştır (11).

2.1.4. JENERALİZE EPİLEPSİLER

Jeneralize nöbetler, nöbetlerin başlamasından sonlanmasına kadar olan sürede hiçbir fokal belirtinin olmadığı ve klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği izlenimini veren ve nöbet sırasında çekilen EEG’de bulguların simetrik olduğu nöbetlerdir. Bütün epilepsi vakalarının içinde jeneralize epilepsilerin yeri %24 olarak saptanmıştır. Primer jeneralize nöbetlerin ortalama %15’ini absans nöbetleri, geri kalanını tonik-klonik ve klonik nöbetler, az bir kısmını ise, myoklonik, atonik ve akinetik nöbetler oluşturur. Sıklığı erkek çocuklarda kızlara göre daha yüksek olup, absans nöbetler kızlarda daha fazladır (13).

Jeneralize nöbetlerin başlıca iki tipi vardır. Patofizyolojileri ve etyolojik nedenleri göz önüne alınarak İLEA sınıflandırmasındaki idiyopatik ve kriptojenik nöbetlere primer jeneralize epilepsiler, semptomatik olanlara ise sekonder jeneralize epilepsiler denmiştir. Primer jeneralize epilepsiler; absans epilepsileri, myoklonik epilepsiler ve tonik-klonik nöbetlerdir. Sekonder epilepsiler ise santral sinir sisteminin yapısal veya organik bozuklukları ile beraber olan jeneralize nöbetlerdir (13-15).

a. Tonik-klonik epilepsiler: En çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Grand mal nöbetler olarak da adlandırılırlar. Çocukluk döneminde sinaptik gelişim, miyelinizasyon ve interhemisferik bağlantıların tamamlanmaması nedeni ile, diğer nöbet tiplerine göre daha az görülür. Tipik olarak ileri çocukluk, ergenlik ve genç erişkin yaşlarda görülmeye başlar. Genel olarak birdenbire ortaya çıkan bilinç kaybı, yaygın tonik kasılma ve klonik hareketler ile karakterizedirler. Bazı hastalar nöbetten saatler, bazen günler önce prodromal

dönem yaşarlar. En sık rastlanan prodromal bulgular uyku bozuklukları, anksiyete, sersemlik, huzursuzluk ve konsantrasyon zorluğudur. Pek çok hastada hiçbir uyarıcı belirti olmaksızın nöbet meydana gelir. Nöbet sırasında önce kaslarda tonik bir kasılma olur, solunum kasları da etkilenirse stridor, siyanoz ve epileptik çılgılık gözlenebilir. Bu dönemde kas tonusu kaybına bağlı olarak hasta yere düşebilir ve kendini yaralayabilir. Daha sonra kaskatı bir şekilde yatar. Nöbetin bu fazı sırasında hasta çoğu zaman dilini ısırır, yutkunamadığından sekresyon artışı ve ağızda köpüklenme gözlenir. Bu dönemden sonra yavaş yavaş klonik hareketler başlar. Gevşeme dönemi uzadıkça klonik hareketler yavaş yavaş azalır ve bu dönemin sonunda mesane kasları da gevşeyeceğinden idrar inkontinansı meydana gelebilir. Daha sonra hasta derin bir nefes alır solunum normale döner ve tüm kasları gevşer. Postiktal dönemde hasta gevşek durumdadır, dış uyaranlara tam yanıt veremez. Hasta bir süre şuuru bulanık vaziyette kaldıktan sonra uyumaya başlar. Tonik-klonik dönem bir iki dakika kadar sürerken, postiktal dönem 5-20 dakika kadar devam edebilir (15-17).

b. Tonik epilepsiler: Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmakla beraber her yaşta görülür. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği nöbetlerdir. Ekstremiteleri belli pozisyonda fikse eden kas kontraksiyonları vardır (17).

c. Klonik epilepsiler: Jeneralize nöbetlerde bazen tonik dönem gözlenmeksizin tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tip nöbetlerde genellikle postiktal dönem kısadır. Çok nadir olarak klonik fazı izleyen tonik dönem olabilir (13).

d. Absans epilepsiler: Genel insidansı 1/10000 olup, prevalansı %2.3 ile %37.7 arasında değişmektedir. Okul çağında prevalansı %8'dir ve en sık 5 ile 9 yaş arasında görülür. Kız çocuklarda daha fazla izlenir. Aile öyküsü belirgindir. Genel özelliği hastanın devam eden aktivitesinin kesilmesi, etrafını fark etmeyerek sabit olarak bakmasıdır. Hasta yürüyorsa durur, konuşuyorsa konuşması kesilir. Nöbetler ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal dönem gözlenmez. Bir gün içinde yüzlerce nöbet görülebilir. Nöbet sırasında bilateral 3 (2-4) Hz'lik "burst" ler şeklinde diken-dalga deşarjları kaydedilir (13,18,20).

Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir (18).

Nöbetler tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılır. Tipik absanslar 10-20 saniye kadar sürer, bilinç kaybı tamdır, nöbet aniden başlar ve biter. Gün içinde bir çok nöbet izlenebilir. Fotosensitivite vardır ve nöbetler hiperventilasyonla provake edilebilirler. Atipik olanlar tipik olanlardan daha uzun sürer, postural tonus değişiklikleri daha sıktır, bilinç kaybı tam olmaz ve otonomik fenomenler daha sıktır. Hiperventilasyonla az uyarılır ve fotosensitivite daha nadirdir. Nörolojik anormallikler ve mental retardasyon eşlik edebilir. EEG'de anormal zemin aktivitesi ve asimetrik yavaş dalga aktiviteleri izlenir (18-20).

e. Myoklonik epilepsiler: İstemsiz, hızlı ve ani başlayan aritmik hareketlerdir. Fleksiyon veya ekstansiyon tarzında, tüm vücudu ya da vücut parçalarını, simetrik veya asimetrik etkileyebilir. En sık olarak boyun, kol ve omuzlarda görülür. İktal dönemde alınan EEG'lerde multipl diken-dalga aktiviteleri izlenir. İnfantil spazm, çocukluk çağı myoklonik-astatik epilepsisi, Lennox-Gestaut sendromu, juvenil myoklonik epilepsi ve myoklonik absans epilepsi myoklonik nöbetin görüldüğü başlıca epilepsi tipleridir (13, 21).

f. Atonik epilepsiler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kas tonusunda azalma ile karakterizedir. Kısmi olduğunda hastanın başın veya bir ekstremitenin aşağı doğru düşmesine veya çenenin açılmasına, tam kas tonusu kaybı olduğunda hastanın yere düşmesine neden olur. Bilinç kaybı olmuş ise çok kısa sürelidir (13-15).

2.1.5. LOKALİZE (FOKAL, PARSİYEL) EPİLEPSİLER

Lokalize epilepsiler, beynin belirli bir bölgesinden kaynaklanan nöbetlerdir. Basit ve kompleks olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu ayırımdaki en önemli faktör bilinçtir. Basit nöbetlerde bilinç korunur, hasta nöbet anında çevreyi duyar, konuşabilir ve çevrenin farkındadır. Kompleks nöbetlerde ise bilinç kaybolur ve hasta nöbeti hatırlamaz. Basit ya da kompleks olsun parsiyel nöbetler sekonder jeneralize nöbetlere dönüşebilir (13).

a. Basit Parsiyel Epilepsiler: Hastalarda bilinç kaybı olmadan lokalize motor ve duyuusal semptomlar vardır. Bu motor ve duyu semptomları genellikle uygun kortikal alanın lezyonunu gösterir. Otonomik ve psişik semptomlar ise genellikle limbik sistemin lezyonları ile birliktedir. Motor belirtiler ise motor homonkulustaki vücut parçasının hacmi ile direkt ilişkili vücut bölgesini etkilemektedir. Bu hastalarda interiktal EEG, çoğunlukla uygun kortikal bölgede fokal diken dalga deşarjları gösterir (22).

a.1. Duyusal semptomlu nöbetler: Somatosensorial semptomlar ile birlikte olanlar genellikle postsentral veya presantral sahadan kaynaklanırlar. Uyuşma, huzursuzluk ve karıncalanma gibi pozitif semptomların yanında nadir olarak bir vücut parçasının yokluğu şeklinde negatif semptomlar görülebilir. Görsel nöbetler duyusal nöbetlerin en sık görülen ikinci tipidir. Genellikle beyaz veya renkli noktalar ve ışık çarpmaları şeklindedir. Bu görüntüler hareketli ve durgun olabilir. Küçük skotomlar, görme alanı defektleri veya körlük şeklinde negatif görsel semptomlar oluşabilir. İşitsel nöbetler sıklıkla lateral temporal lobdaki lezyonlarla birlikte olur. Tıslama, çınlama, vızıldama ve seslerde artma şeklinde pozitif semptomlar olabileceği gibi nadiren sağırılık şeklinde negatif semptomlar da görülebilir. Olfaktör nöbetler genellikle anterior mezial temporal ve orbital frontal yapılarıdaki lezyonlarda görülür. Nöbetler sırasında ise genellikle hoş gitmeyen kokular duyulur. Nadiren anosmi görülür. Gustator nöbetler, tat ile ilgili nöbetler olup deşarjların çıktığı yer, parietal operkulum ve insula yakınlarındadır. Vertijinöz nöbetler ise, temporo-parieto-okspital bileşke ve superior temporal girus lezyonlarında oluşur. Baş dönmesi, dengesizlik ve sendeleme hissi gibi yakınmalar vardır (22).

a.2. Motor semptomlarla beraber olan nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı gibi kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyebilir. Bu şekilde yayılan nöbetlere Jacksonian nöbetler denir. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir, bu tabloya Todd paralizi denir (23,24).

a.3. Otonomik belirtilerle seyreden nöbetler sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik parçalarının epileptiform deşarjları ile birlikte dir. En sık abdominal huzursuzluk , bulantı epigastrik yükselme, geğirme, gaz çıkarma gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Diğer otonomik semptomlar; solukluk, terleme, yüzde kızarma, pupil dilatasyonu, kalp hızı ve solunumda değişme, idrar kaçırma, seksüel uyanma ve penil ereksiyondur (13,15,23,24).

a.4. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler: Bilinç bozukluğu olmaksızın oluşmaları nadirdir. Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetlere eşlik eder. Genellikle mezial temporal veya diğer limbik yapılarıdaki epileptiform aktiviteyi gösterir. Disfazik, dismnezik (hafızadaki tecrübelerin unutulması veya yabancılaşması v.b), kognitif (zaman duygusunda bozulma, hoşnutsuzluk, depresyon), affektif (öfke, ani gülme ve şaşkınlık) semptomlarla beraber olabilir (13,15,23,24).

b. Kompleks Parsiyel Epilepsiler: Şuur kaybı ile birlikte olan bütün parsiyel nöbetleri kapsar. Çocukluk yaş grubundaki bütün nöbet tiplerinin %20-40'nı oluşturur. Diğer nöbet tipleriyle kıyaslandığında tıbbi tedaviye direnç göstermeye daha eğilimlidirler (13).

Vakaların çoğunda temporal lob lezyonları saptanmış olmasına rağmen, bir kısım vakada frontal ve oksipital loblara ait lezyonlar saptanmıştır. En sık saptanan lezyon mezial temporal sklerozdur (%47). Bunun dışında hamartomlar, küçük gliomatöz nodüller, hemanjiomlar da saptanmıştır. Eğer mezial temporal skleroz erken yaşta gelişmişse hastada konuşma ve adaptasyon bozuklukları saptanabilir. Delgado-Escueta ve ark.(25) kompleks parsiyel epilepsileri klinik temel özelliklerini göz önüne alarak iki gruba ayırmıştır. Tip 1 nöbetler daha yaygın olanıdır ve temporal lobdan kaynaklanır. Auradan sonra hastalarda donuk bakış ve hareketsizlik başlar. Bunu minor motor hareketler (otomatizmalar) takip eder. Uzamış postiktal konfüzyon bu hastalarda sıktır. Tip 2 ise temporal lobun dışındaki alanlardan, özellikle de frontal lobdan kaynaklanır. Duraklama reaksiyonu ve otomatizma görülmez. Nöbet yarı amaçlı motor aktivite ile başlar. Kompleks parsiyel nöbetlerde otomatizmaların yanında bazen tonik ve versif karakterde motor hareketler, anterograd amnezi ve afazi gibi kognitif semptomlar görülebilir. İktal EEG'lerde bir temporal lobda lokalize fokal bulgulardan diffüz yavaşlamaya kadar değişen anormalliklere rastlanabilir (13, 15, 25).

b.1. Otomatizmalar : Şuur bozulduğu anda ortaya çıkan istem dışı, otomatik motor hareketlerdir. En sık görülen tipi orolimentar (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma vb.) otomatizmalardır. Gestural (elbisenin toplanması, giyinme, soyunma), ambulatuvar (aniden ayağa kalkarak yürüme veya koşma), verbal (sürekli bazı kelimelerin söylenmesi), pelvik sıkıştırma ve masturbasyon şeklinde de olabilir (13).

2.1.6 FEBRİL KONVÜLSİYONLAR

ILAE tarafından febril konvülsiyonlar; üç aylıktan büyük çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonu veya elektrolit inbalansının bulunmaması koşulu ile ateş sırasında ortaya çıkan konvülsiyonlar olarak tanımlanmıştır (26). En sık 6 ay ile 5 yaş arasında görülmektedir ve 18. ayda pik yapmaktadır. Üç ayın altında ve 7 yaşın üzerinde çok nadir görülmektedir (27). Çocukluk çağı epilepsilerin en sık görülen formudur ve tüm epileptik

sendromların %50'sini oluşturur (27). Prevelansı %3-14 arasında olmakla beraber bölgesel farklılıklar gösterir (28-31).

Nöbetler basit ve komplike olarak sınıflandırılır. Basit tipinde nöbetler jeneralize, 15 dakikadan kısa süreli ve ateş 38°C'nin üzerindedir. Aynı gün içinde tekrarlamaz ve ailede febril konvülsiyon öyküsü vardır. Komplike tip febril konvülsiyonlarda ise nöbet 15 dakikadan uzun sürer, fokal veya generalize karakterdedir ve aynı gün içinde tekrarlamaktadır. Ateş hafif yüksek iken ortaya çıkar ve genellikle 6 aydan küçük ve 6 yaşından büyük çocuklarda ortaya çıkabilir (27).

Febril konvülsiyonların en sık görüldüğü hastalıklar; üst solunum yolu enfeksiyonu, bağırsak enfeksiyonu, otit, kızamık ve roseola infantumdur. Aşı ve şigella enfeksiyonları da konvülsiyon eşiğini düşürmektedir. Febril konvülsiyon tanısı koymak için menejit, ensefalit ve elektrolit bozukluklarıyla beraber santral sinir sisteminin diğer hastalıkları ekarte edilmelidir (27).

İlk nöbetlerin üçte biri tekrarlama eğilimindedir. Hastaların %10'unda iki veya daha fazla nöbet görülür. Tekrarlaması için en önemli risk faktörleri; ailede febril konvülsiyon hikayesi olması ve ilk atağın 18 aylıktan önce geçirilmiş olmasıdır. Diğer risk faktörleri ise yüksek ateş ve nöbet öncesi ateşin uzun süre yüksek olmasıdır. İki veya daha fazla risk faktörü içeren hastalarda rekürrens riski %30 iken üç veya daha fazla risk faktörü içerenlerde bu risk %60'dır (32).

Febril konvülsiyonlu hastalarda %2 ile %10 arasında epilepsi gelişme riski vardır. Epilepsi gelişimi için en önemli risk faktörleri; ailede epilepsi öyküsü olması, hastanın nörolojik gelişiminin anormal olması ve febril konvülsiyon atağının komplike karakterde olmasıdır. Tekrarlayan febril konvülsiyonların mezial temporal skleroza yol açıp açmadığı hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda mezial temporal lob epilepsisi olan vakalarda sıklıkla tekrarlayan ve komplike febril konvülsiyon öyküsü olduğu saptanmıştır. Fakat uzun dönemli febril konvülsiyonlu hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda bu ilişki tam olarak gösterilememiştir. Bazı epilepsi türlerinde de yüksek oranda febril konvülsiyon öyküsü bulunmaktadır. Bunlardan çocukluk çağı absans epilepsisi bulunanlarda %15-25 oranında febril konvülsiyon geçirme öyküsü saptanmıştır (33).

2.1.7. ETYOLOJİ

Epilepsilerin etyolojisinde üç faktör rol oynamaktadır. Bunlar; genetik predispozisyon, yapısal nörolojik bozukluklar ve sinir hücreleri ya da onların bağlantı yerlerinde meydana gelen değişikliklerdir (34)

Son yıllarda tıptaki gelişmelerin önemli bir kısmı insan genetiği ile ilgili bilgilerin artmasına yol açmış, moleküller genetik çalışmalardaki yeni tekniklerin uygulamaya girmesi ile epilepsilerin genetik temelinin anlaşılmasında ilerlemeler kaydedilmiştir. Epilepsi etiolojisinde yaklaşık % 50 olguda genetik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genetik epilepsiler kalıtım mekanizmalarına göre başlıca Mendelian, kompleks ve kromozomal bozukluklar olarak üç grupta sınıflandırılır. Çoğu epileptik sendromlar kompleks kalıtım şekilleri gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi, genel hastalık tablosunun bir parçasıdır (34, 36).

İdiyopatik jeneralize epilepsilerin çoğunda kompleks kalıtım paterni vardır. Otozomal dominant geçiş gösteren benign familyal yenidoğan konvülsiyonları genetik analizi ilk belirlenen jeneralize epileptik sendromdur. Juvenil myoklonik, juvenil absans epilepsi, ailesel erişkin myoklonik epilepsi ve çocukluk çağı absans epilepsilerinin de genetik defektleri belirlenmiştir (35-37).

Parsiyel epilepsilerin genetik temeli üzerinde son yıllarda büyük gelişmeler elde edilmiş ve ciddi genetik komponenti olan çeşitli epileptik sendromlar saptanmıştır. Bunlar benign infantil familial konvülsiyon, otozomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi ve çocukluk çağının sentrotemporal odaklı benign rolandik epilepsisidir (38,39).

Febril konvülsiyonların genetik zemini olduğunun güçlü kanıtları olmasına karşın kesin bir geçiş şekli tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda febril konvülsiyon için üç lokus 8q 13-21, 19p 13.3 ve 5q 14-15 kromozom bölgelerinde tanımlanmıştır (40).

Epilepsi hastalarında santral sinir sisteminde iki tür yapısal bozukluğa rastlanır. Bunların birincisi epilepsiye neden olan yapısal bozukluklar, ikincisi ise epilepsi sonucu gelişen yapısal bozukluklardır. Epilepsiye neden olan en önemli yapısal bozukluklar konjenital anomaliler ve anoksi sonrası gelişen değişikliklerdir. Periventriküler heterotopiler, band heterotopileri ve anjiomlar gibi konjenital bozuklukların genetik zeminleri belirlenmiştir. Bundan başka tümöral oluşumlar, travma, vasküler nedenler ve beyin cerrahisi sonucunda da epilepsi gelişebilmektedir. Santral sinir sisteminin bakteriyel,

viral ve fungal enfeksiyonları, toksik ve metabolik olaylar, dejeneratif beyin hastalıkları ve nörokutanöz hastalıklar da epilepsiye neden olabilmektedir (34). Epilepsi etyolojisi tablo-II'de özetlenmiştir (13).

Tablo-II : Nöbetlerin etyolojik sınıflaması

-
- I-Prenatal faktörler
- 1- Genetik epilepsi
 - Otozomal resesif
 - Otozomal dominant
 - 2- Metabolik hastalıklar
 - 3- Konjenital yapısal anormallikler
 - a- Nörokutanöz sendromlar (Tüberoskleroz vb.)
 - b- SSS maldevelopmanları (Porencefali, AV malformasyon vb.)
 - 4- İntrauterin enfeksiyonlar (TORCH vb.)
 - 5- İntrauterin anoksi (Radyasyon, toksemi, Diabetes Mellitus vb.)
- II- Perinatal faktörler
- 1- Hipoksi
 - 2- Enfeksiyon
 - 3- Sarılık (Nadiren epilepsi nedenidir)
 - 4- Prematurite
- III- Postnatal faktörler
- 1- SSS primer enfeksiyonları (Bakteriyel, viral, fungal)
 - 2- Kafa travması
 - 3- İntrakranial kanamalar (K avitaminozu vb.)
 - 4- Serebrovasküler olaylar
 - 5- Hipertansif ensefalopati
 - 6- Ensefalopatiler
 - a- Toksik , allerjik
 - b- Metabolik
 - c- Hiperpireksi (Febril konvülsiyon)
 - d- Anoksi
 - e- Elektrolit imbalansı
 - f- Hipokalemi , hipoglisemi
 - g- Hipomagnezemi
 - h- Piridoksin yetersizliği
 - ı- Piridoksin bağımlılığı
 - i- Dejeneratif hastalıklar
 - j- Depo hastalıkları
 - k- Mitokondrial hastalıklar
 - l- Peroksizomal hastalıklar
 - m-Tümörler
-

2.1.8. ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ

1857'de bromidlerin bulunması antikonvülsan tedavinin başlangıcı olmuştur. Yapılan araştırmalar sonucu, antiepileptik tedavinin küratif tedaviden çok bir palyatif tedavi olduğu kabul edilmiştir. Epilepsi tedavisinin üç temel amacı bulunmaktadır. Bunlar; nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği derecede sıklığını azaltmak, uzun süreli tedavi ile ortaya çıkabilecek yan etkileri önlemek ve hasta çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmaktır. Yeni antiepileptik ilaçların tedaviye girmesine rağmen bazı epileptik sendromların tedavisinde halen başarı sağlanamamıştır (13, 41).

Antiepileptik ilaçlar 4 farklı mekanizma ile etki ederler.

A) Sodyum kanallarından sodyumun geçişi aksiyon potansiyeli meydana getirir. Bazı antiepileptik ilaçlar sodyum kanallarından sodyum geçişini engelleyen inaktif formu aktive ederek aksiyon potansiyeli oluşumunu (depolarizasyonu) engellerler.

B) GABA nörotransmitterlerinin GABA_A reseptörlerine bağlanması klor iyonlarının klor kanalları boyunca hücre içine geçişini kolaylaştırır. Klor iyonları negatif yüklü olup bu iyonların hücre içine geçişi istirahat membran potansiyelini daha da negatif hale getirerek depolarizasyonu güçleştirir. Bazı antiepileptik ilaçlar GABA bağımlı klor geçişini artırır.

C) Kalsiyum kanalları küçük ve hızlı inaktive olan, özellikle talamusta normal ritmik beyin aktivitesinde pacemaker olarak rol oynayan kanallardır. Ayrıca kalsiyum kanalları absans nöbetlerde görülen 3 Hz.'lik diken dalga aktivitesi oluşumunda rol oynar.

D) İnsan sinir sisteminin eksitasyonu, eksitator nörotransmitter olan glutamatın glutamat reseptörlerine bağlanması ile sağlanır. Glutamat sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişini, potasyumun ise hücre dışına çıkışını artırır. Bazı antiepileptik ilaçlar glutamat reseptörlerine karşı etki gösterir (42).

Antiepileptik ilaçlar etkinliği göz önüne alınarak majör ve minör antikonvülsan olmak üzere iki alt grupta toplanmaktadırlar (13). Son yıllarda bunlara yeni antikonvülsanlar ve antikonvülsan olmadığı halde nöbet kontrolünde etkin diğer ilaçlar eklenmiştir.

Majör ilaçlar: Fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin, valproat

Minör ilaçlar: Diazepam, klonezepam, lorazepam, clobazam, etosüksimit, sultiam

Yeni antikonvülsanlar: Vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid, okskarbazepin, levetirasetam, topiramat, tiagabin

Diğer ilaçlar: Adrenokortikotrop hormon, asetazolamid, B₆ vitamini, gamma globulin, sultiam, flunarizin. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri tablo-III'de görülmektedir (13, 44).

1. Fenobarbital: 1912'den bu yana epilepsi tedavinde kullanılan bir barbitürik asit türevidir. Sedatif, anestezik, antikonvülsan ve hipotansif etkileri vardır. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA cevabında artış yaratarak ve GABA'nın reseptöre bağlanmasını kolaylaştırarak etki gösterir. Ayrıca eksitator nörotransmitter olan glutamatin eksitasyonunda azalma yaptığı da düşünülmektedir (45-47). Farmaokinetik özellikleri ve dozu tablo-III'de belirtilmiştir.

Fenobarbital bilinen en güçlü enzim indükleyicisidir. Karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek hem kendi metabolizmasını hem de aynı sistemde metabolize olan diğer ilaçların metabolizmasını hızlandırır. Çocuk hastalar enzim indüksiyonuna daha duyarlıdır (45).

Fenobarbital hem parsiyel hem de jeneralize nöbetlerde etkindir. Epileptik nöbetler yanında febril konvülsiyonlar ile katılma nöbetlerinin önlenmesinde ve status epileptikusta başarı ile kullanılmaktadır. Yenidoğan konvülsiyonlarında antikonvülsan olarak ilk tercih edilen ilaçtır (43-45).

Yan Etkileri : Sedasyon en sık görülen yan etkisidir. Yüksek konsantrasyonlarda nistagmus, ataksi, dizartri görülebilir. Kognitif fonksiyonlarda bozulma ve davranış bozukluklarına neden olabilir. Ani kesilme durumlarında yoksunluk sendromuna neden olur. Anksiyete, uykusuzluk, konfüzyon ve nöbetler bu sendromun belirtileridir. Tiroid hormonu T4'ün periferik metabolizmasını hızlandırır. Tiroid bezinden fazla T4 salgılanmasına neden olur. Böylece hastalar ötiroidik durumunu korur. Nadir olarak hafif makulopapulardan morbiliform döküntülere kadar değişebilen cilt döküntüleri görülebilir. Agranülositoz, aplastik anemi ve hepatit oldukça nadir idiosenkrazik reaksiyonlarıdır. Eksfoliyatif dermatit gibi daha ciddi cilt bulguları oldukça nadirdir. Uzun dönemde folik asit, vitamin K ve vitamin D eksikliği oluşturabilir (13, 43-46).

Tablo III: Antikonvülsanların biyokimyasal ve farmakokinetik özellikleri

İlaç	Etki Mekanizması	Etkin Olduğu Nöbet Tipi	Günlük Dozu, Kaç Dozda Alınacağı	Proteine Bağlanma %, Metabolize Olma Yeri	Yarılanma Ömrü (saat)	Kan Düzeyi * Etkin ** Toksik *** Letal (mg/ml)	Diğer ilaçlara etkisi y: yükselir d: değişmez a: azalır
Fenobarbital	A,B	Parsiyel JTK FK SE	<6 yaş 5 mg/kg >6 yaş 3 mg/kg (2dozda bölünerek)	48-59 K.C. %25'i değişmeden atılır	1-86	* 10-30 ** 40-60 *** 80-150	DPH (a,y,d) CBZ (a) VPA (a) CLN (a)
Karbamazepin	A	Parsiyel JTK	10-20 mg/kg (2 veya 3 dozda)	90-95 K.C. %0,65-2'si değişmeden atılır	8-10	* 3-12 ** >20 *** değişken	DPH (y?,a) PHB (y?,a) PMD (y?a) VPA (a) ETS (a)
Sodyum Valproat	A,B	Parsiyel JTK Tonik Klonik Atonik Absans FK profilaksi	15-40 mg/kg (2 dozda)	88-95 K.C. %7'si değişmeden atılır.	7-17	* 50-100 ** >100 *** 1000	PHB (y) DPH (y,a?) PMD (y) CBZ (y) ETS (y) BZD (y) LTG (y)
Difenil hidantoin	A	Parsiyel JTK SE	5-10 mg/kg (1 veya 2 dozda)	88-93 K.C. %5'i değişmeden atılır.	8-60	* 10-20 ** >20 *** >90(?) (değişken)	PHB (y) CBZ (a) VPA (a) CLN (a)
Klonazepam	A,B	Myoklonik JTK SE	0.05-0.3 mg/kg (2 veya 3 dozda)	30-90 K.C.	10-50	* 0.050-0.110 ** 5-20 *** >20	
Diazepam	A,B	SE Direçli epilepsi (Ek ilaç)	Yeni doğanda : 0,2-0,3 mg/kg Adölesan: 0,5-0,6 mg/kg	40	8-14		
Etosüksimid	C	Absans	20-30 mg/mg (1 veya 2 dozda)	11-60 K.C. %17-38'i değişmeden atılır.	20-60	* 40-100 ** değişken ***?	DPH (y)
Gabapentin	E	Vigabatrine benzer	3x100, 300mg (12yaşın üstünde kullanılır)	0(5?) değişmeden atılır.	5-7	Etkinliği kan düzeyi ile bağlantılı değil.	PHB (a) DPH (y, a?) PMD (d,a) VPA (y)

İlaç	Etki Mekanizması	Etkin Olduğu Nöbet Tipi	Günlük Dozu, Kaç Dozda Alınacağı	Proteine Bağlanma %, Metabolize Olma Yeri	Yarılanma Ömrü (saat)	Kan Düzeyi			Diğer ilaçlara etkisi y: yükselir d: değişmez a: azalır
						*	**	***	
Lomotrijin	A,D	Parsiyel (absans benzeri kompleks) Jeneralize (absans, atonik, JTK)	Tek olarak 2-15 mg/kg VPA ile 0,2-5 mg/kg	55 K.C.	Tek olarak 24 VPA ile 60	* 0.5-4.5	** ?	*** ?	
Okskarbazepin	A	Parsiyel Jeneralize, TK	10mg/kg/gün (2 dozda)	40-60 K.C.	7-11	-			DPH (y) PHB (y) CBZ (a)
Topiramet	A,B,D	Parsiyel Jeneralize (Sekonder)	5-9 mg/kg/gün (2 dozda)	15 K.C.	20-30				DPH (y) CBZ (d) PHB (d)
Zonizamid	A,C	Dirençli JTK (Primer veya sekonder)	8-11 mg/kg	40 K.C.	27-30	* 0.5-12 mg/ml	** >30	*** ?	DPH (d) CBZ (d) VPA (d)
Primidon	A,B	Parsiyel JTK	7-12 mg/kg (1veya2 dozda)	0-22 K.C.	4-11 Metabolit 29-36	* 5-15	** >90	*** değişken	DPH (a) CBZ (a) VPA (a)
Tiagabin	A	Parsiyel	1-2 mg/kg/gün (2veya3 dozda)	96 K.C.	4-7				CBZ (d) DPH (d) PHB (d) VPA (a)
Sultiam		JTK (Primer veya sekonder)	200-1200 mg/gün	29 %80'i değişmeden atılır.	30	*0.5-12	**>30	***?	DPH (y)
Flunarizin		Dirençli epilepsiler	<20 kg: 5mg >20 kg: 10mg	99 (oksidasyonla metabolize olur.) 2-3 ay	19	*12-50 µgr/ml	**>50 µgr/ml		
Vigabatrin	C	Parsiyel Kompleks ve diğer dirençli epilepsiler	40-80 mg/kg (2 dozda)	0 değişmeden atılır.	5-6	Etkinliği kan düzeyi ile bağlantılı değil.			PHB (a) DPH(y, a?) PMD(d,a) VPA (y)
Felbamat	A,B,D	Parsiyel Jeneralize Sekonder jeneralize		K.C.	16-22				
Levatirasetam		Parsiyel Jeneralize	40-60 mg/kg	40 değişmeden atılır.					

PHB: Fenobarbital, CBZ: Karbamazepin, DPH: Difenilhidantoin, VPA: Sodyum Valproat, PMD: Primidon, CLN: Klonazepam, ETS: Etosüksimid, BZD: Benzodiazepin, LTG: Lamotrijin
JTK: Jeneralize tonik klonik, FK : Febril konvülsiyon, SE: Status epileptikus, KC: Karaciğer

2. Fenitoin: İlk kez 1908 yılında sentez edilmiş olup 1938 yılında Merritt ve Putnam tarafından antiepileptik ilaç olarak kullanıma girmiştir. Antiepileptik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte voltaja-bağımlı sodyum kanallarını inhibe edici etkisi belirgindir. Aynı zamanda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını da inhibe etmektedir (45-47).

Fenitoin başlıca karaciğerde metabolize edilmektedir. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde parahidroksilasyonu takiben glukuronik asit ile konjüge edilir. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk gelişen hastalarda doz tekrar ayarlanmalıdır. Genel olarak parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkindir (47). Fenitoinin farmakokinetik özellikleri tablo-III'de verilmiştir.

Yan etkiler: Nörotoksisite doza bağımlı olarak gelişir. İlk bulgusu nistagmustur. Daha yüksek konsantrasyonlarda ataksi, dizartri ve çift görme gelişir. Daha az görülen yan etkileri Steven-Jhonson sendromu, lenfadenopati, gingiva hiperplazisi ve kıllanmadır. Vitamin D metabolizmasını etkileyerek hipokalsemi ve osteomalaziye sebep olabilir. İştahsızlık, akne, yüzde kabalaşma, kıllanma artışı, deri döküntüsü görülebilir. Ayrıca öğrenme güçlüğü, davranış değişikliği ve serebellar atrofiye neden olabilir. Folik asit eksikliğine bağlı olarak megaloblastik anemi gelişebilmektedir. Teratojenik etkisi vardır ve gebeliğin ilk üç ayında ilaç kullanımı malformasyonlu bebek doğum riskini artırır (46,47).

3. Karbamazepin: Karbamazepin yapı bakımından trisiklik antidepresanların yapısına çok benzeyen iminostilbendin yapısında bir ilaçtır. 1974 yılından beri antiepileptik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca trigeminal nevralsi tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (46). Etkisini fenitoine benzer şekilde voltaja-bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek gösterir. Ayrıca antikonvülzan etkisinden bağımsız olarak adenozin reseptörlerine yüksek afinite göstermektedir. Farmakokinetik özellikleri ve dozu tablo-III'de verildiği gibidir. Ana metaboliti karbamazepin 10,11-epoksittir. Bu formun zayıf antikonvulzif etkisi vardır ve daha çok nörotoksisiteden sorumludur (45).

Karbamazepin diğer antikonvülzanlardan farklı olarak hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak kendi metabolizmasını hızlandırmaktadır (otoindüksiyon). Diğer major antikonvülzanlar gibi parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkindir. Kompleks parsiyel nöbetlerde etkinliği diğerlerine göre biraz daha fazladır (45).

Yan etkiler: Tedaviye yüksek dozlarda başlandığında akut disequilibrium sendromu, dikkatsizlik ve halsizlik görülebilir. Nistagmus, baş ağrısı, inkoordinasyon ve görme bozuklukları doza bağımlı olarak gelişen geri dönüşümlü nörotoksisitelerdir. Çoklu antikonvülzan tedavisi alan hastalarda nadir olarak karbamazepine bağlı distoni ve kore tanımlanmıştır. İlacın kesilmesini gerektiren en sık yan etki aşırı duyarlılığa bağlı Steven Johnson sendromu benzeri deri döküntüleridir. İmipramine benzediği için ağızda kuruluk, midriyazis, idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler de görülebilir. Hafif derecede karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir. Hastalarda %20-25 oranında geçici lökopenilere rastlanmıştır. Çok nadir olarak aplastik anemi yapabilmektedir. Ayrıca hiponatremiye veya tuz retansiyonuna sebep olmaktadır. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. ADH salınımında artış olduğuna dair bazı veriler bulunmakla beraber, bazı araştırmacılar ADH'a artmış renal duyarlılıkla ilgili olduğunu göstermişlerdir. Bunun sonucunda kardiyak fonksiyonları bozuk olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (46,47).

Karbamazepin karaciğerde mikrozomal enzimlerin aktivitesini indükler, safra asitleri ve kolesterol metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğer enzim sistemini aktive etmesi ile hiperlipidemiye yol açar (48). Biyokimyasal olarak osteomalaziye yol açabilir (46,47).

4. Valproat: İlk kez 1882'de organik solvent olarak kullanılmaya başlanan valproat, 1964 yılından itibaren antikonvülsan olarak kullanılmaktadır (46). Antikonvülsan etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Merkezi sinir sisteminin başlıca inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın intersinaptik alanda seviyesini artırmaktadır. Fakat bu etkisinin antikonvülsan etkisi ile korele olmadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı son zamanlarda antikonvülsan etkisini daha çok fenitoine benzer şekilde voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek gösterdiğine inanılmaktadır. Ayrıca nöronal membranlarda potasyum geçişini değiştirmek yoluyla da etki göstermektedir. Farmakokinetik özellikleri tablo-III'de verilmiştir (3,46,47).

Metabolizması kompleks olup birçok minör metaboliti mevcuttur. Bu minör metabolitler ilacın antikonvülsan etkisinden çok özellikle hepatotoksik etkisinin oluşmasından sorumludurlar. Metabolize edilen valproat glukoronidile konjuge edilerek idrarla atılır. Özellikle çocuk hastalar için en önemli metabolitlerinden biri karnitinle

esterleşmesi sonucu oluşan valproatkarnitindir. Bunun sonucunda sekonder karnitin eksikliği oluşmaktadır. Kullandığı diğer metabolik yol ise yağ asitlerinin beta oksidasyon yoludur. Bu yol için valproat endojen lipidlerle özellikle mitokondride bulunan enzimler için yarışır. Başlıca glukuronik asit ve beta oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bunun sonucu olarak da lipid metabolizması ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisini önceden kestirmek zordur (45,46).

Yan etkileri: Oral kullanımla bulantı, kusma, dispepsi, anoreksi, diare ve konstipasyon gibi GİS bozukluklarına neden olabilir. Bu yan etkileri enterik kaplı tabletlerin kullanılması ya da tok karnına alınmasıyla azaltılabilir. Kilo artışı, saç dökülmesi ve benign esansiyel tipte tremor yapabilir. Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi azdır. Ama çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda sedasyon görülebilir. Karaciğeri etkileyerek doza bağımlı olarak geçici enzim yüksekliği ve hepatik fonksiyonlarda bozukluk yapar. İdiyosenkratik hepatotoksisite ciddi bir yan etkidir. Genellikle iki yaşın altında çoklu ilaç tedavisi alan çocuklarda 1/500 sıklığında izlenir. Tek ilaç tedavisi alanlarda ise bu oran 1/7000'dir. Anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, letarji, sarılık, kanama ve nöbet artışı şeklinde kendini gösterir. En çok tedavinin ilk 6 ayında görülür. Erken fark edilirse geri dönüşümlüdür. Kan amonyak seviyesinde artış nadiren fatal sonuçlanan ensefalopati ve pankreatite de sebep olabilmektedir (46-49). Valproat karaciğer enzim aktivitesine etki etmez (48).

5. Gabapentin: Gabapentin inhibitör nörotransmitter olan GABA'ya sikloheksil grubu eklenmesiyle elde edilir. GABA reseptörleriyle veya GABA taşıyıcılarıyla etkileşmektedir. Sekonder jeneralizasyonlu parsiyel nöbetlerde oldukça etkili, basit parsiyelerde ise az etkili olup jeneralize tonik klonik nöbetlerde etkisi tartışmalıdır (50). Farmakokinetik özellikleri ve dozu tablo-III'de verilmiştir.

Genel olarak iyi tolere edilmektedir. En sık rastlanan yan etkileri baş ağrısı, kusma ve somnolansdır. Ciddi yan etkisi tanımlanmamıştır (46-50).

6. Lamotrijin: Glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler'in sinir uçlarından salınımını bloke ederek sodyum kanallarının inaktivasyonunu uzatır. Diazepam kadar etkilidir. Metabolizması başlıca karaciğerde uridine 5'-difosfat (UDP) glukuronosil tranferaz enzimiyle olur. Hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla alındığında yarı ömrü

azalır. Hem parsiyel hem de jeneralize dirençli epilepsilerde (Lennox-Gastaut sendromu) etkin olan lamotrijin kompleks parsiyel, absans, atonik, jeneralize tonik klonik nöbetleri büyük ölçüde kontrol eder (50). Farmakokinetik özellikleri tablo-III'de verilmiştir. Yan etkileri uykusuzluk, panik atakları, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, nadir olarak çift görme ve ataksidir. Ciddi olarak döküntü yapabilir. Çoklu ilaç kullanımında yan etkileri daha düşük dozlarda görülür. Kalp sorunu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (50).

7. Topiramet: 1996 yılında kullanıma girmiştir. Zayıf karbonik anhidraz inhibitörüdür. GABA reseptörlerine agonist, non-NMDA (n-metil-d-aspartat) glutamat reseptörlerine de antagonist etki gösterir. Başlıca parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde kullanılmaktadır. İlacın farmakokinetik özellikleri Tablo-III'de verilmiştir. Genellikle iyi tolere edilir. Halsizlik, baş ağrısı ve somnolans, kognitif bozukluklar ve konuşma bozuklukları yapabilir. Ayrıca nefrolitiazis ve glokom riski de vardır (45).

8. Tiagabin: 1997'de kullanıma girmiştir. Presinaptik sinir uçlarında GABA'nın geri alımını bloke eder. İlacın farmakokinetik özellikleri ve dozu Tablo-III'de özetlendiği gibidir. Sinirlilik, baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, tremor, ataksi, depresyon, döküntü yapabilir (45).

9. Vigabatrin: Bir GABA analogu olan gama vinil GABA, GABA'nın başlıca yıkım enzimi olan GABA transaminazın en selektif ve irreversibl inhibitörüdür. Transaminaza bağlandığından enzim yıkıldığında etkisi yeni enzim yapılıncaya kadar devam eder. GABA terminallerini etkileyerek nöbetlerin yayılmasını engellediği düşünülmektedir. Kompleks parsiyel epilepside en etkili olduğu gösterilmekle birlikte myoklonik, atonik, absans ve tonik-klonik nöbetlerde bir veya birkaçının bir arada bulunduğu primer jeneralize epilepsilerde de etkin olduğu bildirilmiştir. Farmakokinetik özellikleri ve dozu Tablo-III'de verilmiştir. Yan etkileri; uyuşukluk, ajitasyon, ataksi, bulantı, baş ağrısı, çift görme, konstipasyon ve deri döküntüsüdür (45).

10. Felbamet: Etkisini NMDA reseptörleri üzerinde bulunan glisin reseptörlerini bloke ederek gösterir. Böylece kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek nöbet eşikini

yükseltir. Ayrıca GABA'nın etkisini güçlendirdiğine dair bulgular da vardır. Sodyum kanalları üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm bu etkileri göz önüne alındığında geniş spektrumlu bir antikonvülzandır. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin yanında değişik tipteki jeneralize nöbetlerde kullanılır (45). İlacın farmakokinetik özellikleri tablo-III'de özetlendiği gibidir.

Yan etkileri; baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, kusma, baş dönmesi, kabızlık gibi tolere edilebilecek yan etkileri yanında stupor, deri döküntüsü, ataksi gibi ciddi yan etkileri vardır. Seyrek de olsa aplastik anemi ve karaciğer yetmezliğine neden olur (45).

11. Zonizamid: 1,2 benzizaksolun sentetik derivesidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etmektedir. Sekonder jeneralize epilepsilerde ve atipik absans nöbetlerde valproat kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında birçok çocukluk çağı epileptik sendromlarda etkili olduğu gösterilmiştir (51). Farmakokinetik özellikleri tablo-III'de belirtilmiştir.

Yan etkileri; sıklıkla baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, mide bulantısı, çift görme, ataksi, mental yavaşlama, depresyon, huzursuzluk, uykusuzluk, konuşmada yavaşlama ve konuşma güçlüğüne yol açmaktadır. %1-2 oranında böbrek taşlarına sebep olduğu bildirilmiştir (51).

12. Okskarbazepin: Karbamazepinin 10 keto analogudur. Okskarbazepinin kendisinin santral sinir sistemine etkisi çok azken, metaboliti olan 10-hidroksi-10,11-dihidro-5H-dibenzazepin-5-karboksamid karbamazepin gibi özellikle sodyuma bağımlı iyon kanallarını bloke ederek antikonvulsif etki göstermektedir. Aynı zamanda eksitator aminoasitlerin salınımını da etkilemektedir. Karbamazepin gibi parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Absans ve myoklonik nöbetlerde etkin değildir. Farmakokinetik özellikleri ve dozu tablo-III'de verilmiştir (51).

Yan etkileri; karbamazepin gibi hepatik indüksiyon yapmaz ve otoindüksiyon etkisi de yoktur. Yorgunluk, görme bozukluğu, ataksi, baş ağrısı, mide bulantısı, amnezi ve vertigo gibi yan etkileri vardır. Ayrıca asemptomatik veya hafif hiponatremiye neden olur (51).

13. Levatirasetam: Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkili olduğu gösterilmiştir. İlacın farmakokinetik özellikleri ve doz uygulaması Tablo-III'de verilmiştir. Hepatik metabolizması yoktur ve ilaç etkileşimi bilinmemektedir. Yan etkileri; sersemlik, uyku hali, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır (51, 53).

14. Diazepam: İntravenöz yol ile verildiğinde en kısa sürede etki eden ve nöbet kontrol gücü en yüksek olan antikonvülsandır. Diazepam yenidoğan dışında status epileptikus tedavisinde ilk kullanılan ilaçtır. İntravenöz uygulamadan 1-5 dakika sonra beyinde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Karaciğerde metabolize edildikten sonra, oluşan metabolitleri de farmakolojik olarak aktiftirler (13). Farmakokinetik özellikleri ve dozu Tablo-III'de verilmiştir.

Yan etkileri; sıklıkla rastlanan yan etkiler, uyuşukluk ve sedasyondur. Daha az sıklıkla baş ağrısı, baş dönmesi, ağrı, sinirlilik, vazodilatasyon, ishal, ataksi, öfori, inkoordinasyon, astım, rinit ve döküntü meydana gelir. Özellikle hızlı uygulamalarda solunum merkezini deprese eder. Uzun süreli kullanımda bağımlılık yapabilir (13).

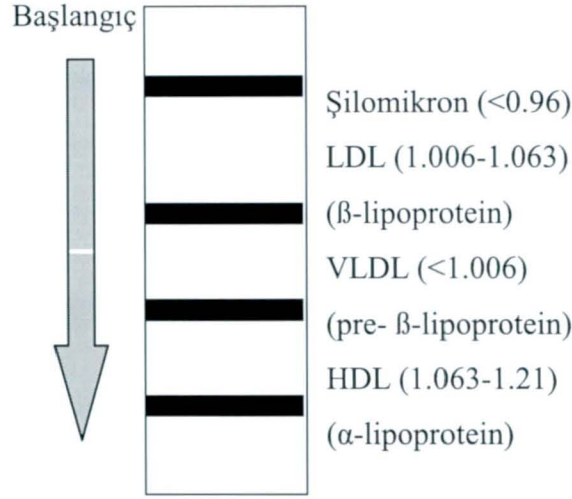
2.2. LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Gastrointestinal sistemden absorbe edilerek alınan yağlar ve karaciğer ile yağ dokusu tarafından sentezlenen lipidler, kullanım ve depolanmak üzere çeşitli doku ve organlar arasında taşınmaktadır. Bu lipidler suda çözünmediklerinden plazmada apoprotein (apo) olarak adlandırılan özel taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınırlar. Lipidlerin apo ile oluşturdukları bu kompleks yapıya lipoprotein denir (53).

Plazma Lipidleri: Plazma lipidleri trigliserid, kolesterol, fosfolipidler, kolesterol esterleri ve az miktarda da esterleşmemiş uzun zincirli yağ asitlerinden (serbest yağ asitleri) oluşmaktadır. Lipoproteinler içindeki lipid oranının oluşturduğu yoğunluğa göre sınıflandırılırlar. İçeriğindeki lipid oranı arttıkça yoğunluğu ve elektrofilik hareket özelliği de azalır (Şekil 1) (54).

Şilomikron (ŞM) veya VLDL gibi tipik lipoproteinler, başlıca polar olmayan trigliserid ve kolesterol esterlerinden oluşan lipid çekirdeği ve bunu çevreleyen apolipoprotein, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan oluşur. Şilomikronlar yoğunluğu en düşük, boyut açısından da en büyük partiküllerdir ve lipid

içeriği en fazla, protein oranı en az olan lipoproteinlerdir. VLDL ve LDL şilomikrona göre daha yoğundurlar ve protein içeriği daha yüksek, lipid içeriği daha düşük moleküllerdir. Protein içeriği en yoğun olan ise HDL'dir (53-55).



Şekil 1: Plazma lipoproteinlerinin elektroforetik hareket özellikleri

İnsan plazmasında bulunan lipoproteinlerin genel özellikleri tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV: Lipoproteinlerin genel özellikleri

Fraksiyon	Kaynak	Protein içeriği(%)	Total lipid(%)	Total lipid yüzdeleri				
				TG	PL	KE	SK	SYA
Şilomikronlar	Barsak	1-2	98	88	8	3	1	-
VLDL	KC ve Barsak	7-10	90-93	56	20	15	8	1
IDL	VLDL ve şilomikronlar	11	89	29	26	34	9	1
LDL	VLDL	21	79	13	28	48	10	1
HDL	KC, barsak	40	60	15	40	35	5	5
Alb-SYA	Adipoz doku	99	1	-	-	-	-	100

TG: Trigliserid, PL: Fosfolipid, KE: Kolesterol ester, SK: Serbest kolesterol; SYA: Serbest yağ asitleri, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoproteinler, IDL: Ara dansiteli lipoproteinler, LDL : Düşük dansiteli lipoproteinler, HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinler, Alb: Albümin

Apolipoproteinler ise lipoproteinlerin protein kısmını oluşturur ve hücre yüzey reseptörleri için uygun tanıma bölgeleri taşırlar. Her bir lipoproteinde bir ya da daha fazla apolipoprotein bulunur. HDL (α -lipoprotein)'nin temel apolipoproteini apo A'dır. LDL (β -lipoprotein)'nin ana lipoproteini aynı zamanda VLDL ve ŞM'larda da bulunan apo B'dir. İki çeşit apo B vardır; apo B-48 bağırsaklarda (ŞM yapısında) ve apo B-100 karaciğerde sentezlenir. Apo C ise birkaç farklı lipoprotein arasında serbestçe transfer olabilen ufak bir polipeptiddir. Bunlardan başka plazma lipoproteinlerinde birkaç apolipoprotein daha bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi VLDL ve HDL'den izole edilen argininden zengin apo E'dir (53). Apolipoproteinlerin çeşitli görevleri vardır. Enzim kofaktörüdürler; örneğin apo C-II, lipoprotein lipazın (LPL), apo A-I ise lesitin kolesterol açıl transferaz (LKAT)'in kofaktörüdür. Lipid transfer proteinleri olarak rol oynarlar. HDL'deki apo D buna en iyi örnektir. Dokularda, lipoprotein reseptörleri ile karşılıklı etkileşim için ligandlar olarak davranabilirler. LDL reseptörü için apo B-100 buna bir örnektir (53-55).

Lipoprotein Metabolizması

Şilomikronlar, bağırsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel trigliserid, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşımakla görevlidir. Apo B-48 şilomikronun esas apolipoproteinidir. Granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen Apo daha sonra granülsüz endoplazmik retikulumda hidroksillenerek hücre yüzeyine geçer. Bağırsak mukoza hücrelerinden salıverilen şilomikronlar apo B-48 içermektedirler. Bu haliyle duktus torasikus yoluyla plazmaya geçen şilomikronların plazma yarı ömrü 5-15 dakika arasındadır. Plazmada HDL'den apo E ve apo C'yi alarak değişime uğrarlar. Yüzeydeki apo E ve apo B-48 şilomikronun karaciğer reseptörleri tarafından tanınmasını sağlar. Yüzeyde bulunan diğer bir apo olan apo C ise bileşeninde bulunan apo C-II ile LPL'ı aktive eder. Lipoprotein lipaz ŞM yapısında bulunan trigliseridleri parçalayarak serbest yağ asitleri mono ve diaçilgliserol oluştururlar. Hidrolize edilmiş ŞM'un boyutları küçülür, yoğunluğu artar ve kalıntı şeklini alır. Bu haldeki ŞM kalıntıları hücre yüzeyindeki reseptör aracılığıyla endositozla alınarak temizlenir (Şekil-II) (53). Oluşan serbest yağ asitleri, ya enerji üretimi için kullanılır veya depolanır (53). VLDL karaciğerde sentezlenir. Sentezinde apo B-100 önemli rol oynar. Apo B-100'de granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenerek, düz endoplazmik retikuluma taşınır. VLDL'de karaciğer parankim hücrelerinde golgi aygıtında paketlenerek disse aralığına, oradan da endotel

örtülü boşluklar yoluyla karaciğer sinüzoidlerine salgılanır. Daha sonra dolaşıma geçen VLDL, HDL'den apo C-II ile apo E'yi alır. VLDL'nin majör görevi endojen trigliseridlerin karaciğerden periferik dokulara taşınmasıdır. Daha sonra bu trigliseridler aynen ŞM metabolizmasında olduğu gibi LPL ile intravasküler endotel yüzeyinde hidrolize uğramaktadır. Bu durum VLDL'nin boyutlarının küçülmesine ve daha yüksek dansiteli olmasına neden olur. Başlangıçta HDL'den aldığı apo C ve apo E tekrar HDL'ye transfer edilir. Bu sırada kolesterol esterleri, kolesterol ester transfer protein (KETP) vasıtasıyla HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Bu değişiklikten sonra VLDL, LDL'ye dönüştürülür. Yapılan çalışmalarda bu dönüşüm sırasında VLDL önce IDL'ye dönüştüğü, IDL'inde daha sonra da LDL'ye dönüştüğü gösterilmiştir (53,54).

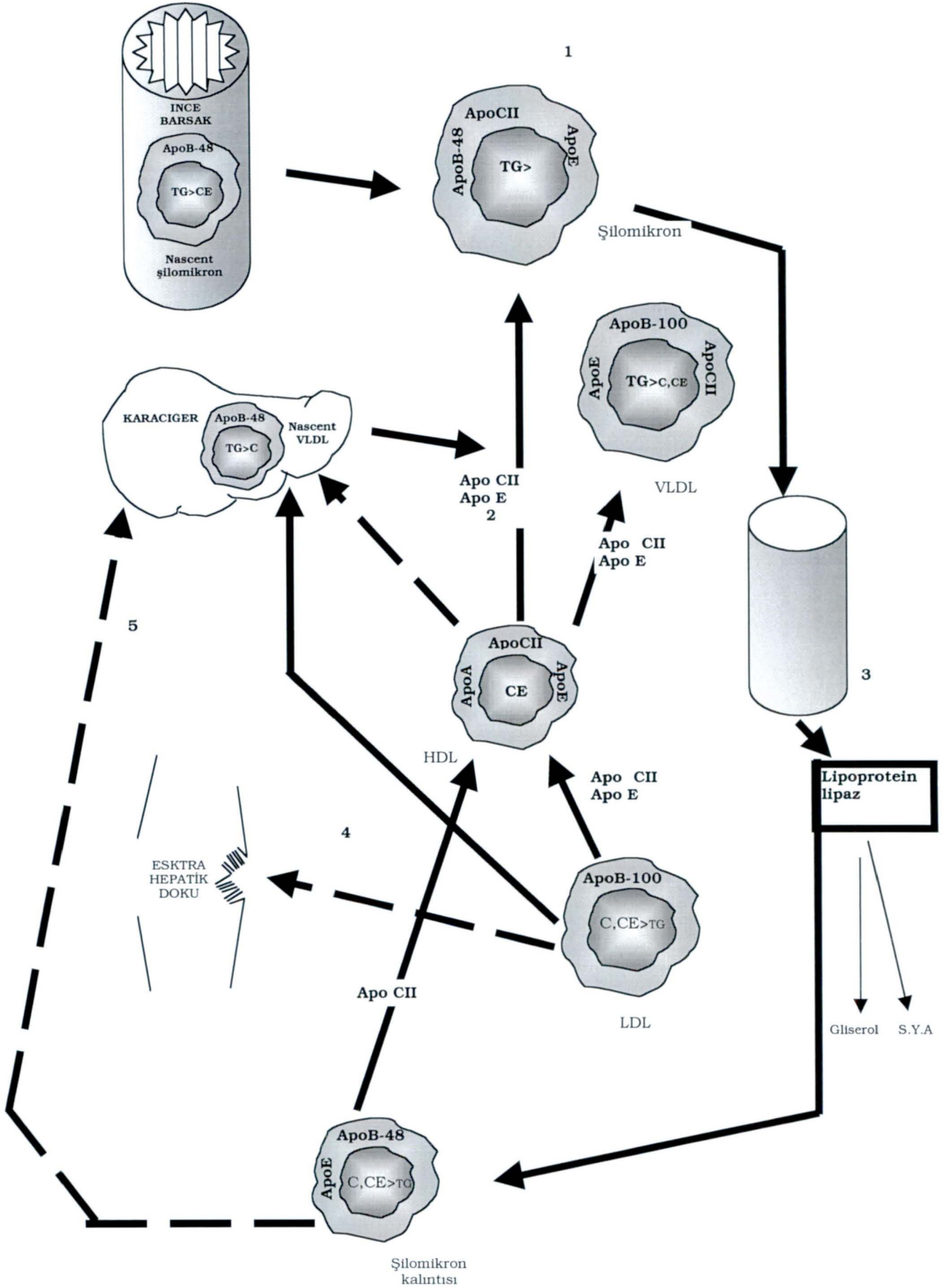
Karaciğerde VLDL sentez ve salgılanması birçok faktörün kontrolü altındadır. Beslenme durumu, insülin, glukagon ve epinefrin bunların başlıcalarıdır. VLDL'nin ana yapı maddesi trigliserid olduğundan karaciğerde trigliserid sentez ve depolanmasını etkileyen faktörler de VLDL oluşumunu etkilemektedir. Karaciğerde sentezlenen trigliserid için gerekli serbest yağ asidi iki kaynaktan elde edilmektedir. Bunların bir tanesi, karaciğerde karbonhidratların yıkımı ile oluşan asetil-CoA'dan sentez edilen serbest yağ asitleri, diğeri ise plazmada bulunan ve karaciğer tarafından alınan serbest yağ asitleridir. Birinci durum, yağ asit sentezinin yüksek ve dolaşan serbest yağ asit düzeyinin düşük olduğu iyi beslenme durumunda ortaya çıkan durumdur. İkinci durum ise açlık halinde, yağdan zengin diet ile beslenildiğinde veya diabetes mellitusta dolaşan serbest yağ asitlerinin düzeyi yüksek olduğu durumlarda devreye girer. Bu durumda karaciğer dolaşımında bulunan serbest yağ asitlerini toplayarak VLDL sentezini ilk durumdan çok daha fazla artırır. Yani karaciğerde VLDL sentez ve salgısı; açlık, yağdan zengin dietle beslenme, etanol alımı, yağ asit sentezini artıran yüksek insülin ve düşük glukagon durumlarında artmaktadır (53,54). LDL, VLDL'nin metabolizmasının son ürünüdür. VLDL'den çok daha az trigliserid içerir ama kolesterol ve kolesterol ester içeriği VLDL'den yüksektir. Direkt olarak bir miktar karaciğerde sentezlendiğine dair kanıtlar vardır. Ana görevi; steroid hormonu ve hücre membran sentezi için gerekli kolesterolü hücrelere taşımaktır. Bunu hem temas ettiklerinde hücrelerin membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak, hem de apo B-100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar. LDL hücre yüzeyine bağlandıktan sonra endositozla hücre içine alınır. LDL ile hücre içine alınan kolesterol, hücrenin kolesterol ihtiyacına göre

birkaç mekanizmayla denetlenmektedir. Eğer hücre içi kolesterol fazlaysa hücre içi HMG CoA redüktaz enzim aktivitesi azaltılarak hücre içi kolesterol sentezi azaltılır. Yine LDL'de bulunan serbest kolesterol, bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için kullanılmayacaksa Açıl CoA Kolesterol Açıl Transferaz (AKAT) tarafından esterleştirilerek depolanır. Ayrıca hücre içine LDL'nin girişini sınırlamak için, hücre yüzeyindeki LDL reseptörü azaltılmaktadır (53,54). Diğer önemli bir nokta ise; hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin eksikliği sonucu plazma LDL düzeyinin artmasıdır. Dolaşımda aşırı miktarda bulunan LDL süperoksit, nitrik oksit, hidrojen peroksit gibi ajanlarla okside edilerek okside-LDL (oksi-LDL) halini alır. Değişikliğe uğramış LDL'ler makrofajlar tarafından alınarak aterosklerotik plak oluşumunda çok önemli bir basamak olan köpük hücre oluşumuna katılmaktadırlar (53,54).

HDL, karaciğerde ve bağırsakta sentez edilerek salgılanırlar. Ana görevleri; ekstrahepatik dokulardan kolesterolü alarak karaciğere taşımaktır. Karaciğerden yeni salınan HDL'ler ağırlıklı olarak esterleşmemiş kolesterol, fosfolipid ve apo E, apo A ve apo C içerirler. Dolaşımda bulunan esterleşmemiş kolesterolü alarak hızla küresel partikül haline dönerler. Esterleşmemiş kolesterol HDL tarafından alındıktan sonra LKAT enzimi sayesinde esterleştirilir. Bu enzimin aktivatörü HDL yüzeyinde bulunan apo A-1'dir. HDL esterleştirdiği kolesterolün bir kısmını VLDL'ye transfer eder, bir kısmını da karaciğere taşımaktadır. Karaciğere alındıktan sonra kolesterol ya lipoprotein bünyesinde tekrar paketlenir, ya da safra asitlerine dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılmak için safraya salgılanırlar. Apo C-II'nin dolaşımdaki kaynağı HDL'dir. Apo C-II HDL'den VLDL ve şilomikronlara transfer edilmektedir (Şekil-II) (53,54).

2.3. LİPOPROTEİN (a)

İlk kez 1963'de Berg tarafından LDL'nin değişik bir şekli olarak tanımlanmasına karşın 1987 yılında LDL'den farklı bir yapıda olduğu bildirilmiştir (55). Lipoprotein (a), bir glikoprotein olan apo (a) molekülünün sülfidril bağıyla apo B-100 ile sarılmış LDL molekülüyle birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Primer sentez yeri karaciğerdir. Yapılan çalışmalarda; küçük miktarlardaki Lp(a)'nın testis ve beyinde de sentezlendiği gösterilmiştir. Kolesterolde zengin çekirdek yapısına sahiptir. Molekül ağırlığı 300 ile



ŞEKİL II: Plazma lipoprotein metabolizması

800 KDa arasında değişmekte olup %30'u karbonhidrattan oluşmaktadır. Metabolizması tam olarak aydınlatılmamakla birlikte LDL reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan temizlenmektedir. Ayrıca böbreğin de Lp(a) düzeyinin ayarlanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Kandaki seviyesinin gonadal hormonlardan da etkilenebileceği düşünülmektedir. Yine yapılan hayvan deneylerinde, plazma Lp(a) seviyesinin, plazma troksin, testosteron ve insülin değişiklikleri ile paralel olarak mevsimsel değişikliğe uğradığı gözlenmiştir (3, 55-57). Yapılan çalışmalarda yenidoğan döneminde seviyesinin çok düşük olduğu ve yaşamın ilk haftasından itibaren yavaş yavaş artarak birkaç ay içinde erişkin seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Plazma Lp(a) normal değerleri 1.9-100 mg/dl arasında değişmekle birlikte, eğer bu değer 30 mg/dl üzerinde olursa aterosklerotik damar hastalıkları riskinin arttığı bildirilmiştir (58). Lipoprotein a düzeyleri diğer lipoproteinlere göre yaş, cins, ağırlık ve diet gibi faktörlerden daha az etkilenir ve yaşam boyunca oldukça stabil düzeylerde kalır (4). Pek çok çalışmada plazma Lp(a) konsantrasyonlarının kalıtsal olduğu ve primer olarak apo(a) geni vasıtasıyla tesbit edildiği gösterilmiştir (67). Apo(a)'nın büyüklüğü 280-800 KDa arasında değişen heterojen bir glikoproteindir. Sentezini kontrol eden genin 6. kromozomun kısa kolunda plazminojen geninin yanında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle plazminojenle yapısal benzerlik gösterdiği ve plazminojen reseptörlerine bağlandığı bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak Lp(a)'nın hem proaterojenik hem de protrombojenik özelliği olduğu ileri sürülmüştür. Proaterojenik mekanizma, damar intimasında biriken Lp(a) molekülünün glikozaminoglikan, proteoglikan gibi bağ dokusu elemanlarıyla reaksiyona girdikten sonra intimal makrofajlar tarafından alınıp köpük hücrelerinin oluşumunu artırmasıyla açıklanmaktadır. Daha sonra köpük hücrelerinin fibrinle birleşip immobilize olmasından sonra ateromatöz plak gelişmesi meydana gelmektedir. Protrombotik mekanizma ise, plazminojene yapısal benzerliğinden dolayı plazminojenin fizyolojik fonksiyonlarını taklit ederek, fibrine bağlanma sırasında plazminojenle yarışmasıyla açıklanmaktadır. Bu nedenle endotel ve dolaşımdaki makrofaj hücrelerindeki plazminojen reseptörlerine bağlandıktan sonra, endotelial yüzeydeki fibrin-plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizisi engellediği gösterilmiş olup invitro çalışmalarda bu durum desteklenmiştir. Ayrıca Lp(a)'nın homosisteinle reaksiyona girmesi sonucunda yapısının değiştiği ve aterotrombojenitenin arttığı gösterilmiştir (59-61).

Sonuç olarak, plazma Lp(a) seviyesi, apolipoprotein a (apo a)'nın polimorfizmi ile yakın ilişkisi ve apo(a)'nın plazminojene yapısal benzerliği nedeniyle hem aterogenez hem de trombogenez alanında risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda Lp(a)'nın aterojenik ve trombojenik rolü yalnız plazma seviyesiyle ilgili olmayıp sigara içme, hipertansiyon, obezite, diabet ve ilaç alımı gibi risk faktörleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,62,63).

2.4. MİKROZOMAL ENZİM İNDÜKSİYONU, ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZU ve LİPOPROTEİNLER

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, ateroskleroza bağlı hastalıkların özellikle koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların, serum lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bazı serum lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler aterojenik olduğu halde, bazıları da antiaterojenik etkiye sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda serum lipoprotein düzeylerinin mikrozomal enzim aktivitesi ve karaciğerdeki lipid ve protein konsantrasyonu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mikrozomal enzim indüksiyonu, indükleyici maddenin sitoplazmadaki bir reseptörle kompleks yapmasıyla başlar. Bu kompleks hücre çekirdeğine geçerek ve çekirdekte DNA'ya bağlanarak uygun genler üzerinden mRNA sentezini artırır. Bilgi mRNA aracılığıyla sitoplazmaya ve dolayısıyla proteinin yapıldığı yer olan endoplazmik retikuluma döner. Endoplazmik retikulum aynı zamanda lipoproteinlerin lipid ve protein içeriklerinin major yeridir. Dolayısıyla karaciğer mikrozomal enzimleri indüklendiğinde serum lipid ve Apo konsantrasyonları da etkilenmektedir. Karaciğerde en fazla bulunan mikrozomal protein sitokrom p-450'dir. Sitokrom p-450 yoluyla dışarıdan alınan maddelerle birlikte yağ asitleri, prostaglandinler, steroidler, kolesterol ve vitaminler gibi fizyolojik önemi olan birçok madde tarafından indüklenebilir. Bunun sonucu olarak, hepatositlerde endoplazmik retikulum profilerasyonu meydana gelerek, protein ve lipid sentezi artmaktadır (64). Ateroskleroz hayatın erken yıllarında başlamaktadır. Ateroskleroz lipidlerin, çoğu kez de kolesterolün arter duvarında birikmesi ile ortaya çıkan bir kronik patolojik tablodur. Kolesterol serumda major lipoprotein olan HDL, LDL ve VLDL'de bulunmaktadır. Yüksek HDL ve Apo A-I düzeyleri yüksek olan hastalarda koroner kalp hastalığı riski düşük, yüksek serum kolesterol, LDL ya da Apo B düzeyleri olanlarda ise bu riskin fazla olduğu gösterilmiştir (64,65).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Temmuz 2000 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı konulan 70 hasta alındı.

3.1. HASTALAR:

Epilepsi dışında diğer hastalıklara ait (karaciğer, endokrin, renal) semptom ve bulguları olanlar, ailesinde ateroskleroz öyküsü olanlar, mental motor retardasyon olup immobilize olan hastalar ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) patolojik bulgusu olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca hikayesinde geçirilmiş status epileptikus tanımlanan ya da önceden herhangi bir nedenle antiepileptik ilaç tedavisi ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıçta çalışmaya alınan tüm hastaların yaşları 1-17 yıl arasında değişmekte idi (Ortalama 6.8 ± 4.3 yıl). Tüm hastaların nöbet öyküsü ayrıntılı alınarak fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların öykü ve EEG bulgularına göre ILAE 1989 sınıflaması kullanılarak epilepsi tipleri belirlendi ve hastalara antiepileptik tedavi başlandı. Hastalarda diyet ve fiziksel aktivite kısıtlaması yapılmadı.

Takip süresince üç hasta konvülsiyonları tekli ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamadığı ve ikili ilaç tedavisine geçildiği için, üç hasta da ilaçlarını düzenli kullanmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 64 hastanın yaşları 1-15 yıl arasında değişmekte olup ortalama 6.7 ± 4.3 yıl idi. Epilepsi tipine göre antiepileptik ilaç seçimi yapıldı. Aldıkları ilaç tedavisine göre hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci grupta 18 hastaya fenobarbital tedavisi, 5 mg/kg/gün, iki dozda; ikinci grupta 22 hastaya karbamazepin tedavisi, 10 mg/kg/gün, iki dozda; üçüncü grupta ise 24 hastaya valproat tedavisi, 20 mg/kg/gün, iki dozda başlandı.

Tüm hastalardan tedavi başlangıcında, tedavinin 3., 6., ve 12. aylarında TK, TG, LDL, HDL, apo A-I ve B, Lp(a), kalsiyum, fosfat, ALP, ALT, AST, GGT düzeylerini

değerlendirmek amacı ile 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 8:30'da alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlardan bu parametreler ölçüldü. Ölçümler Roche Moduler Sistem Otoanalizöründe yapıldı. Serum TK düzeyleri kolesterol oksidaz enzimatik metodu ile, TG düzeyleri gliserol oksidaz enzimatik metodu ile ve HDL düzeyi de fosfotungstik asit-MgCl₂ ile çöktildikten sonra süpernatant kısmı kolesterol oksidaz enzimatik metodu ile ölçüldü. LDL düzeyleri Friedewald formülü [(TK - (TG/5 + HDL Kolesterol)] ile hesaplandı. Apo(A) ve Apo(B) düzeyleri Behring nefelometre kullanılarak immunonefalometrik metod ile ölçüldü. Lp(a) için EDTA'lı veya sitratlı tüplere alınan kan 2800 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmalardan çalışıldı. Plazmalar -70 °C'de saklandı ve 12. ay sonunda oda sıcaklığında çözülerek aynı günde ölçüldü. Lipoprotein(a) tayininde Tint Elize Lp(a) kiti kullanılarak antijen antikor reaksiyonuyla ölçüldü.

Tedavi başlangıcında tüm hastalarda elektroensefalografi ve kranial MRG tetkikleri yapıldı.

3.2. KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Ölçümler sonucu elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Her bir ilaç grubunda zamansal değişimler; normal dağılıma uyan tekrarlı ölçüm verilerinde Varyans Analizi (post hoc olarak Paired t testi), normal dağılıma uymayan tekrarlı ölçüm verilerinde ise Friedman testi (post hoc olarak Wilcoxon testi) ile karşılaştırıldı.

İlaç gruplarına göre veriler karşılaştırılırken normal dağılım varlığında Varyans Analizi (post hoc olarak Bonferroni testi), normal dağılıma uymayan veriler ise Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc olarak Mann Whitney U testi) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart hata, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak alınmıştır. Post hoc analizlerde ise " $P < 0.05$ / karşılaştırma sayısı" olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 64 hastanın yaşları 1 - 15 (6.7 ± 4.3) yıl arasında değişmekte olup; 30'u (%46.8) erkek, 34'ü (%53.2) kız idi. Hastaların yaş ortalamaları fenobarbital grubunda 2.1 ± 0.1 (6 ay-4 yıl) yıl, karbamazepin grubunda 9.7 ± 3.5 (4-15) yıl, valproat grubunda 7.5 ± 3.6 (2.2 - 15) yıl olarak bulundu. Hastalara nöbet tipi ve EEG bulguları göz önüne alınarak antiepileptik tedavi başlandı ve hastalar aldığı antiepileptik tedaviye göre üç gruba ayrıldı. Grup 1, ortalama yaşları 2.1 ± 0.1 yıl olan ve fenobarbital tedavisi alan 18 hastadan (%28), Grup 2, ortalama yaşları 9.7 ± 3.5 yıl olan ve karbamazepin tedavisi alan 22 hastadan (%34) ve Grup 3, ortalama yaşları 7.5 ± 3.6 yıl olan ve valproat tedavisi alan 24 hastadan (%38) oluştu. Tüm hastalarda nöbet kontrolü oranları benzerdi. Grup 2 ve Grup 3'teki hastaların ortalama yaşı Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Hastaların en sık görülen nöbet şekilleri jeneralize tonik klonik nöbet (%69) ve kompleks parsiyel nöbet (%17) idi. Hastaların EEG bulguları gözden geçirildiğinde en sık fokal epileptiform aktivite (%39) saptandı (tablo VI).

Tablo- VI: Hastaların nöbet şekli ve EEG bulguları

EEG	n	%	Nöbet Şekli	n	%
Epileptiform Aktivite			Basit Parsiyel	4	6
Fokal	5	39	Komplex Parsiyel	11	17
Jeneralize	14	22	Jeneralize T.K	44	69
Paroksizmal Anomali			Myoklonik	1	2
Fokal	3	5	Atonik	4	6
Jeneralize	4	6			
ZeminRitmi Düzensizliği	2	3			
Normal	16	25			
Toplam	64	100	Toplam	64	100

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE LİPİD DÜZEYLERİ

Fenobarbital alan grupta; TK, HDL ve LDL düzeylerinde başlangıca göre 3., 6., ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Ancak TK ve LDL düzeylerinin 3. ayda görülen artıştan sonra 6. ve 12. aylarda 3. aya göre düştüğü ve sabit düzeylerde kaldığı gözlemlendi. Trigliserid düzeylerinin 3., 6. ve 12. aylarda başlangıç değerlere göre düştüğü gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Apo B düzeylerinde değişim saptanmaz iken, Apo A düzeyinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Lp(a) düzeyinde ise başlangıca göre tüm aylarda anlamlı artış olduğu, 3., 6. ve 12. aylardaki değerler birbiri ile karşılaştırıldığında dönemler arasında istatistiki olarak anlamlı artışın devam ettiği belirlendi ($p<0.05$). TK/HDL ve LDL/HDL değerlerin de başlangıca göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo-VII).

Fenobarbital alan grupta; karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve GGT değerlerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Buna karşın 3., 6. ve 12. aylar birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi. ALP değerlerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda artış saptanmışken ($p<0,05$), Ca değerlerinde ise 3., 6., 12. aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma belirlendi. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadı (tablo VII).

Tablo VII: Fenobarbital grubunda (n=18) biyokimyasal parametreler ve lipid düzeyleri

	Başlangıçta	3. ay	6. ay	12. ay
TK (mg/dl)	136.6 ± 33.8 ^a	161.1 ± 42.9 ^b	157.6 ± 31.6 ^c	157.2 ± 28.2 ^d
TG (mg/dl)	116.6 ± 40.3	107.2 ± 40.8	99.8 ± 32.3	99.9 ± 43.6
LDL (mg/dl)	74.8 ± 29.6 ^e	92.7 ± 37.6 ^f	89.1 ± 25.8 ^g	89.7 ± 25.3 ^h
HDL (mg/dl)	37.8 ± 11.6 ⁱ	45.1 ± 10.1 ⁱ	49.5 ± 9.0 ^j	46.9 ± 13.7 ^k
TK/HDL	3.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0	3.1 ± 0.6	3.3 ± 1.1
LDL/HDL	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.7	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.6
Apo A (mg/dl)	91.5 ± 24.2 ^l	124.6 ± 15.8 ^m	120.4 ± 21.9 ⁿ	126.5 ± 20.2 ^o
Apo B (mg/dl)	82.0 ± 27.3	82.0 ± 22.2	84.1 ± 28.4	79.5 ± 28.6
Lp (a)(mg/L)	10.4 ± 10.4 ^o	14.5 ± 13.4 ^p	22.7 ± 18.4 ^r	29.8 ± 20.2 ^s
ALT (U/L)	22.1 ± 6.9 ^s	28.1 ± 6.1 ^t	28.3 ± 3.9 ^u	33.2 ± 6.2 ^u
AST (U/L)	29.6 ± 6.9	31.0 ± 7.8	30.8 ± 8.6	29.1 ± 6.7
GGT (U/L)	15.7 ± 5.9 ^v	25.4 ± 4.7 ^y	26.3 ± 7.2 ^z	28.1 ± 9.2 ^x
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.6 ± 0.6	9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.2	9.4 ± 0.3
PO ₄ ⁼ (mg/dl)	5.0 ± 0.9	5.6 ± 0.6	5.0 ± 0.6	5.0 ± 0.8
ALP (U/L)	369.7 ± 129.2 ^w	528.6 ± 165.8 ^q	559.2 ± 127.8 ^a	522.1 ± 109.0 ^β

($p<0,05$) :a-b, a-c, a-d, e-f, e-g, e-h, i-i, i-j, i-k, l-m, l-n, l-o, ö-p, ö-r, ö-s, p-r, p-s, r-s ş-t, ş-u, ş-ü, v-y, v-z, v-x, w-q, w-α, w-β

Karbamazepin alan grupta; lipid parametrelerinden HDL ve Apo A düzeylerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda artış olmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). TK/HDL, LDL/HDL düzeylerinde başlangıca göre farklılık belirlenmedi. Lp(a) seviyesinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı artış olduğu ve bu anlamlı artışın 3., 6. ve 12. aylar birbirleriyle karşılaştırıldığında da devam ettiği saptandı ($p<0.05$) (tablo VIII).

ALT ve ALP değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). GGT değerlerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Diğer parametrelerde ise anlamlı değişiklik saptanmadı (tablo-VIII).

Tablo VIII: Karbamazepin grubunda (n=22) biyokimyasal parametreler ve lipid düzeyleri

	Başlangıçta	3. ay	6. ay	12. ay
TK (mg/dl)	151.3 ± 17.1	153.2 ± 18.1	154.7 ± 19.5	156.7 ± 17.1
TG (mg/dl)	89.7 ± 53.4	89.4 ± 40.4	85.0 ± 37.0	94.2 ± 32.8
LDL (mg/dl)	85.6 ± 18.6	84.7 ± 14.7	88.8 ± 17.1	83.9 ± 14.5
HDL (mg/dl)	47.7 ± 4.3	50.6 ± 7.2	51.3 ± 4.8	50.9 ± 4.1
TK/HDL	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.3
LDL/HDL	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2
Apo A (mg/dl)	134.9 ± 11.0	142.1 ± 10.5	144.0 ± 21.5	136.7 ± 15.4
Apo B (mg/dl)	76.7 ± 25.2	74.3 ± 28.6	79.5 ± 40.9	86.1 ± 40.4
Lp (a) (mg/L)	18.5 ± 15.4 ^a	26.1 ± 22.8 ^b	32.2 ± 25.6 ^c	44.3 ± 31.8 ^d
ALT (U/L)	27.1 ± 8.0	28.4 ± 9.8	32.5 ± 8.2	34.9 ± 7.3
AST (U/L)	27.7 ± 3.9	30.8 ± 9.8	29.5 ± 10.9	28.7 ± 7.2
GGT (U/L)	13.5 ± 3.9 ^e	16.5 ± 6.6 ^f	18.6 ± 8.9 ^g	19.1 ± 10.9 ^h
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.6 ± 0.4	9.5 ± 0.2	9.5 ± 0.4	9.5 ± 0.3
PO ₄ ⁼ (mg/dl)	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.3	5.0 ± 0.5	4.9 ± 0.5
ALP (U/L)	548.0 ± 217.8	650.9 ± 197.5	625.4 ± 209.5	667.1 ± 226.7

($p<0,05$) :a-b, a-c, a-d, b-c, b-d, c-d, e-f, e-g, e-h

Valproat alan grupta; lipid parametrelerinden TK'ün 3. ayda yükselerek 12. ayda başlangıç değerlerinin altına düştüğü, LDL'nin 3. ayda yükselerek, 6. ve 12. aylarda başlangıca göre düşük düzeylere indiği, HDL'nin ve Apo A'nın 3. ve 6. aylarda başlangıca göre yükseldiği gözlemlendi. Ancak bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). TK/HDL ve LDL/HDL düzeylerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı olmayan azalma olduğu saptandı ($p>0.05$). Lp(a) düzeylerinde ise başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda giderek artan istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu belirlendi ($p<0.05$) (tablo IX).

Alkalin fosfataz değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre artış belirlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo-IX) diğer parametrelerde ise değişiklik saptanmadı.

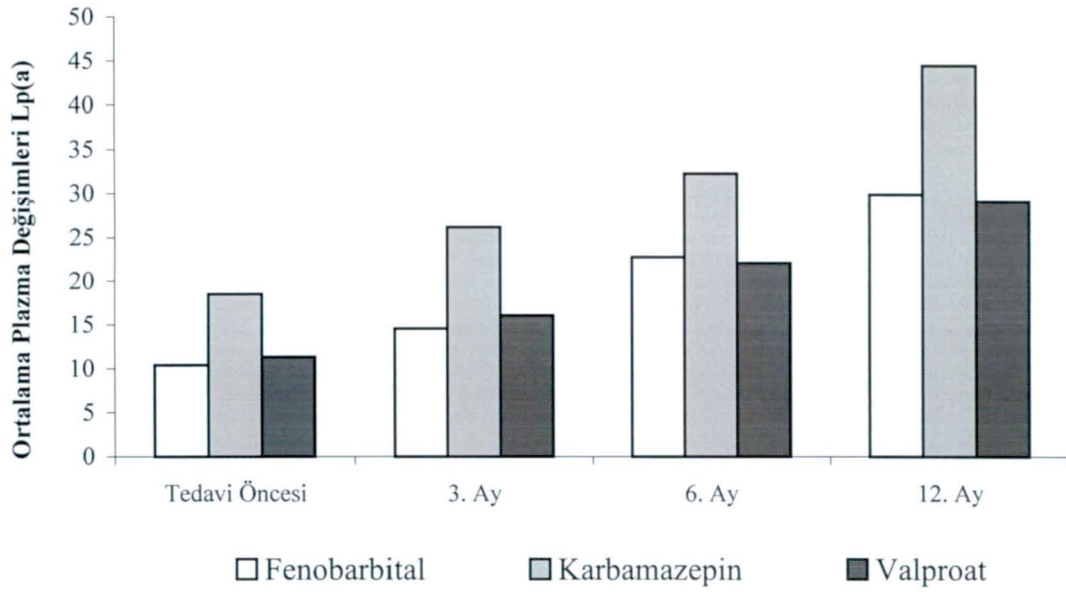
Tablo IX: Valproat alan hastalardaki (n=24) biyokimyasal parametreler

	Başlangıçta	3. ay	6. ay	12. ay
TK (mg/dl)	154.7 ± 33.4	161.7 ± 33.8	155.2 ± 33.7	147.0 ± 26.4
TG (mg/dl)	91.4 ± 41.8	89.1 ± 36.8	96.7 ± 43.8	94.2 ± 39.5
LDL (mg/dl)	88.1 ± 26.5	90.3 ± 27.9	80.1 ± 26.7	78.4 ± 20.0
HDL (mg/dl)	48.2 ± 15.0	53.5 ± 13.3	55.7 ± 17.9	50.8 ± 11.8
TK/HDL	3.2 ± 1.1	3.0 ± 0.9	2.7 ± 0.7	2.8 ± 0.5
LDL/HDL	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.4
Apo A (mg/dl)	128.6 ± 36.8	131.8 ± 32.9	135.4 ± 46.0	128.1 ± 34.3
Apo B (mg/dl)	76.2 ± 27.1	80.0 ± 33.8	77.5 ± 34.2	74.1 ± 32.1
Lp (a) (mg/l)	11.3 ± 8.9 ^a	16.0 ± 12.6 ^b	22.0 ± 15.1 ^c	29.0 ± 20.6 ^d
ALT (U/L)	20.1 ± 9.0	22.6 ± 7.9	22.9 ± 6.9	21.1 ± 7.0
AST (U/L)	30.1 ± 7.1	31.5 ± 11.6	30.5 ± 7.5	32.3 ± 8.1
GGT (U/L)	13.4 ± 5.7	14.4 ± 6.2	15.8 ± 9.9	14.3 ± 5.3
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.5 ± 0.4	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.4
PO ₄ ⁼ (mg/dl)	5.4 ± 1.1	5.3 ± 0.5	4.9 ± 0.4	5.4 ± 0.5
ALP (U/L)	471.2 ± 141.7	508.3 ± 196.5	533.2 ± 128.1	500.6 ± 152.7

($p<0.05$) : a-b, a-c, a-d, b-c, b-d, c-d

Ateroskleroz için risk olarak kabul edilen 30 mg/L üzerinde Lp (a) düzeyine sahip olan vaka sayısı fenobarbital grubunda 8, karbamazepin grubunda 14 ve valproat grubunda 8 olarak belirlendi. Tüm ilaç gruplarında Lp (a) düzeylerinde artış olmakla birlikte sadece karbamazepin alan grupta 6. ve 12. aylardaki ortalama değerin 30 mg/L'nin üzerine çıktığı saptandı.

Hastaların takip aylarına ve anti epileptik ilaç türlerine göre Lp(a) seviyelerindeki değişimler şekil III' te gösterilmiştir.



Şekil-III: Hastaların Lp(a) seviyesindeki değişiklikler

5. TARTIŞMA

Epilepsi, çocukluk çağının önde gelen santral sinir sistemi hastalıklarından biridir. Tedavideki amaç, nöbetleri tek bir antiepileptik ilaç ile yan etki oluşturmadan ya da minimal yan etki ile tam olarak kontrol edebilmektir. Yeterli tedavi edilmez ise gelişmekte olan beyin üzerine kalıcı zararlı etkiler yapmakta ve mental bozukluklara sebep olabilmektedir. Bu nedenle tedavisi önem kazanmakta ve nöbet tipine göre uzun süren tedavi gerektirmektedir. Uzun süre antiepileptik ilaç alan hastalarda, serebral atrofi, periferik nöropati, metabolik kemik hastalığı, diş eti hipertrofisi, kıllanma ve pigmentasyon artışı, akne, koagülasyon defektleri, serum folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği gibi yan etkiler görülmektedir (66). Ayrıca antiepileptik ilaçlar karaciğer fonksiyonlarında değişiklik oluşturabilmekte ve hepatik mikrozomal enzim sisteminin aktivitesini artırmaktadır (76). Mikrozomal enzim indüksiyonu safra asitleri, kolesterol, diğer lipidler, bilirubin ve pek çok diğer endojen moleküller ile ekzojen ilaçların metabolizmasında değişiklikler oluşturmaktadır (99)

Karaciğerde indüklenme gücüne paralel olarak protein ve fosfolipid konsantrasyonu artmaktadır. Bunun sonucu olarak HDL-fosfolipid kompleksi ve indükleyici ajanlarla stimüle olan LKAT enzim salınımı artar. HDL ve LKAT aktivitesinin artması sonucu kolesterolün HDL'ye transferi artmaktadır. İndüklenme ayrıca hepatosellüler membranda proliferasyona yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak karaciğerin kolesterol alımı ve LDL reseptör sentezi artmaktadır. Böylece serum LDL eliminasyonu kolaylaşır ve konsantrasyonu azalır. Ayrıca HDL'nin artışı periferik dokularda LDL reseptör sentezini artırabilir, bu da serumda LDL konsantrasyonunun azalmasına yol açmaktadır (75). Bu ilaçlar hepatik mikrozomal enzim sistemine bağlı olan oksidaz enzim sistemini de indükleyerek aktif vitamin D'nin hızla metabolize olmasını sağlarlar. Bunun sonucu olarak; hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperkalsiüri ve ALP seviyesinde artış oluştururlar. Nadir olarak düşük kalsitonin seviyesi ve metabolik asidoz oluşturarak, kemikte demineralizasyona neden olmakta, uzun süreli kullanım sonucunda rikets ve osteomalaziye neden olabilmektedirler (76).

Fenobarbital ve karbamazepin güçlü birer karaciğer mikrozomal enzim indükleyicisidir. Karaciğer enzim uyarımı yapan antiepileptik ilaçların serum lipid profili üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (4,66-70). Bazı yazarlar bu ilaçların; TK, HDL, LDL ve TG seviyelerini artırdığını bildirirken (67-71), diğer çalışmalarda ise kısa süreli tedavinin TK seviyelerini artırdığı, ancak HDL düzeyine etki etmediği öne sürülmüştür (73).

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı ile serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Yüksek serum HDL ve apo A-1 seviyesi olan olgularda koroner kalp hastalığı riski düşük, yüksek serum total kolesterol, LDL veya apo B seviyeleri olanlarda ise bu risk yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan prospektif çalışmalarda da Lp(a)'nın koroner aterosklerozun varlığı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (74, 75).

Çalışmamızda fenobarbital ile tedavi edilen hastalarda 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre ALT, GGT, TK, HDL, LDL ve apo A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, TG seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı. Literatürde fenobarbital tekli tedavisi alan hastalarda, lipid ve lipoprotein seviyesi ile ilgili yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Heldenberg ve arkadaşlarının (77) 3 ile 13 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı 15 vakalık çalışmada tedaviden ortalama 16.8 ay (6-36) sonra fenobarbital alan hastalarda kontrol grubuna göre HDL seviyesinde artış, TG seviyesinde ise azalma saptanmıştır. Diğer parametrelerdeki değişiklikler anlamlı bulunmamıştır (77). Reddy ve ark. (78) 6-18 yaş arasındaki fenobarbital tedavisi alan 15 çocukla yaptığı çalışmada tedavinin 3. ayında TK, HDL, apo A seviyelerinde kontrol grubuna göre artış saptamışlardır. Eiris ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada, uzun süre tekli fenobarbital tedavisi alan (ortalama 5.8 yıl) 22 hastada kontrol grubuna göre TK ve HDL seviyelerinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (67). En az 6 ay boyunca tekli fenobarbital tedavisi alan 64 epileptik çocukla yapılan başka bir çalışmada ise TK ve LDL seviyelerinde kontrol grubuna göre artış saptanırken, apo A-1 seviyesinde düşüklük saptanmıştır (79). Tüm bu çalışmalar kesitsel olarak yapılmış çalışmalardır. Literatürde çocukluk çağında bu konuda prospektif olarak yapılmış çalışma sayısı azdır (2,4,69). Verotti ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada fenobarbital tedavisi alan 20 çocukta tedavi başlangıcından ortalama 3.5 yıl sonra serum TK ve LDL seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, tedavi kesildikten sonra alınan kontrol

değerlerin normale döndüğü gözlenmiş, diğer parametrelerde ise anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (69). Yılmaz ve ark. (2) fenobarbital tedavisi sonrası 3. ayda TG seviyesindeki artışın başlangıca göre anlamlı olduğunu, 12. aydaki parametrelerde ise hem TG hem de diğer lipid parametrelerindeki değişikliklerin anlamlı olmadığını belirlemişlerdir. Aynacı ve ark. (4) fenobarbital tedavisi alan hastalarda tedavinin 6. ayında TG hariç tüm lipid parametrelerinde artış olduğunu ancak istatistiksel anlamlı artışın yalnızca 6. aydaki HDL düzeylerinde saptandığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda fenobarbital alan grubun Ca değerlerinde başlangıca göre azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ojinnaka ve ark.(80) tekli fenobarbital tedavisi alan hastalarda tedavinin 6. ve 12. ayında Ca seviyelerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik oluşmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda hipokalseminin tekli ilaç tedavisinden çok, çoklu ilaç tedavisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81, 82).

Karbamazepin alan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinden sadece GGT değerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. ALT ve ALP değerlerinde tüm dönemlerde başlangıca göre yükselme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lipid ve lipoprotein ile ilgili parametrelerden ise sadece Lp(a) seviyesinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı artış vardı. HDL ve apo A seviyelerinde birbiriyle paralel olarak başlangıç değerlere göre artma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde karbamazepinin lipid değerleri üzerine etkisi konusunda değişik çalışmalar rapor edilmiştir. Demircioğlu ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmada, karbamazepin kullanan 34 hastada tedavinin 2. ve 6. ayında karaciğer fonksiyon testleri ve lipid parametrelerine bakılmış ve karaciğer fonksiyon testlerinden sadece GGT seviyesinde 2. ve 6. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Lipid parametrelerinde ise TK ve LDL seviyelerinde başlangıca göre 2. ayda anlamlı artış saptanırken, 6. aydaki artış 2. aya göre anlamlı bulunmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise karbamazepin tedavisi sonucu TK ve HDL seviyelerinde artış saptanmıştır (67,68,79).

Apo A HDL'nin major komponentidir. Antikonvülsan ilaçlarla oluşan güçlü mikrozomal enzim indüksiyonu ile karaciğerde apo A sentezi artar. Bu da bizim çalışmamızda olduğu gibi, apo A seviyesi ile paralel olarak HDL seviyesinin artmasını sağlar. Karbamazepinin LDL seviyesi üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Louma ve ark. (70) karbamazepin tedavisi sonucu LDL seviyesinde azalma

olduğunu bildirmiş olmasına karşın, Berlit ve Isorjarvi (83) artış olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye’den yapılan üç çalışmada ise LDL’nin karbamazepin tedavisi ile etkilenmediğini gösteren sonuçlar bildirilmiştir (84-86). Aynacı ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada Lp(a) seviyesinin karbamazepin tedavisinin 3. ve 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışı ve TG düzeylerinin düşüşü dışında diğer lipid parametrelerinde değişiklik tanımlanmamıştır.

Valproat, karbamazepin ve fenobarbitalden farklı olarak mikrozomal enzim indüksiyonu yapmamaktadır. Başlıca glukuronik asit ve beta oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bunun sonucu olarak lipid metabolizması ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisini önceden saptamak zordur. Çalışmamızda valproatın karaciğer fonksiyonları, kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. ALP değerlerinde başlangıca göre tüm aylarda artış gözlenmekle birlikte artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Daha önce rapor edilen çalışmalarda genelde karbamazepin kullanan hastalarda kalsiyum seviyelerinde anlamlı düşüş ve ALP seviyelerinde ise anlamlı artışlar saptanmıştır (87, 88). Sheth ve ark. (89) tarafından yapılan bir çalışmada karbamazepin tedavisi alan hastaların kemik dansitometrelerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada ise lipid parametrelerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LDL’nin 6. ve 12. aylarda başlangıca göre düşük seviyelere indiği, HDL ve apo A’nın 3. ve 6. aylarda başlangıca göre yükseldiği, TK’un 3. ayda yükselerek sonraki aylarda düştüğü gözlemlendi. Lp(a) seviyesinde ise diğer antikonvulzanlar gibi başlangıca göre 3., 6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Valproatın lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine etkisi konusunda literatürde rapor edilmiş değişik çalışmalar vardır. Aynacı ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmada TG, TK, LDL ve apo B seviyeleri valproat tedavisi ile düşerken, Lp(a) seviyelerinde yükselme saptanmış, ama bu değişikliklerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada ise tedavi sırasında TG ve LDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, apo A seviyesinde artış saptanmış ve bu değerlerin tedavi sonrası normal değerlere indiği belirtilmiştir (69). Birkaç çalışmada ise valproat alan hastalarda lipid parametrelerinin hiçbirinde anlamlı değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (48, 79 ,84, 90).

Serum TK, TG, LDL, HDL, apo A ve apo B değerleri göz önüne alındığında hastalarımızda aterosklerotik damar hastalığı gelişim riski en az olan grup valproat

kullanan grup idi. Hem TK seviyesinde azalma hem de HDL seviyesinde artış saptanmıştı. Çalışmamıza benzer olarak daha önce yapılan çalışmalarda TK ve LDL düzeylerini en çok yükselten ilaçlar sırası ile karbamazepin, fenobarbital ve valproat olarak bulunmuştur (55). Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipoprotein ve kolesterol değerlerinin yorumlanmasında TK/HDL, LDL/HDL veya HDL/LDL oranlarının önemine dikkat çekilmiştir (59). Ateroskleroziste TK/HDL veya LDL/HDL oranının düşük, HDL/LDL oranının yüksek olması koruyucu faktördür. Çalışmamızda TK/HDL ve LDL/HDL oranları yönünden hasta grupları içerisinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda tedavinin 12. ayına bakıldığında TK/HDL oranının valproat alan grupta en düşük, fenobarbital alan grupta ise en yüksek olduğu belirlenmiştir.

Dahlen ve ark. (91) prospektif bir çalışmada Lp(a)'nın koroner aterosklerozun varlığı için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Austin ve ark. (63) 11 yıllık izlem sonunda rastgele seçilen serumlarda en yüksek Lp(a) düzeylerine sahip olanlarda diğer kişilere göre şiddetli kardiyovasküler hastalık riskinin 4 kez fazla olduğunu bildirmişlerdir. Kostner ve ark. (5) bir ebeveyninde koroner arter hastalığı olan 18 yaş altı çocuklarda kontrol gruplarına göre Lp(a) değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Antiepileptik ilaçların Lp(a) düzeyine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma olup prospektif nitelikte yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Yakın geçmişte yapılan bazı prospektif çalışmalarda fenobarbital, valproat ve karbamazepin monoterapisi alan çocuk hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Lp (a) düzeyine bakılmış ve anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir (68,69). Aynacı ve ark. (4) ise fenobarbital alan hastalarda tedavinin 3. ve 6. aylarında Lp(a) düzeylerinde anlamlı yükselme olduğunu, karbamazepin ve valproat alan gruplarda da artış gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadığını ve daha geniş hasta serilerinde incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Tümer ve ark. (74) tarafından çocuklarda yapılan kesitsel çalışmada antiepileptik alanlarda Lp (a) düzeyinin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamız Aynacı ve ark. (4) öncü çalışması sonrası vaka sayısı artırılarak yapılmış olup, tüm gruplarda Lp (a) düzeyinin başlangıca göre anlamlı arttığını ve bu artışın değişen aylar süresince de anlamlı olarak devam ettiğini göstermiştir. 2003 yılında karbamazepin tedavisi alan erişkinlerle yapılan çalışmada ise başlangıca ve 69 ± 19 gün

sonra bakılan Lp(a) değerlerinde anlamlı artış olduğu (98) ve bu artışın azalmış serbest tiroksin konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Karbamazepin tedavisi alanlarda Lp(a) artışını açıklamak için 4 mekanizma ileri sürülmüştür (98).

1- Lipoprotein(a) plazmada LDL fraksiyonu ile birlikte transport edildiği için, artmış LDL sekresyon hızı yüksek Lp(a) düzeyinden sorumlu olabilir. Çalışmamızda karbamazepin tedavisi alanlarda LDL'de anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile bunu iddia etmek mümkün değildir.

2- Böbrek, Lp(a) metabolizmasında aktif rol oynamaktadır. Karbamazepin antidiüretik hormonu direkt veya indirekt etkileyerek su tutan özelliği ile direkt renal Na ve su atılımını etkileyebilir veya prostoglandin benzeri aktivitede azalma ile renal kan akımı ve Na atılımında azalma oluşturabilir. Çalışmamızda karbamazepinin kreatinin değerini etkilemediği gözlenmiştir.

3- Lipoprotein(a) düzeylerinin hipertiroid hastalarda azaldığı bildirilmiştir (98). Karbamazepin subklinik hipotroidizme neden olabilir ve bu durum Lp (a) artışından sorumlu olabilir. Çalışmamızda tiroid testleri değerlendirilmediğinden bu konuda yorum yapmamız mümkün olmamıştır.

4- Lipoprotein(a) metabolizması üzerine etki enzim indüklenme özelliği sonucu oluşabilir ki, bu en muhtemel hipotezdir. Biz, fenobarbital ve karbamazepin alan hastalarda Lp (a) düzeylerindeki yükselmenin her iki ilacın mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlı olabileceğini düşündük.

Valproat biyotransformasyonu glukuronik asit konfigürasyonu ve β -oksidasyon yolu ile oluşmaktadır. Bu nedenle Lp (a) dahil lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik beklenmemektedir. Bu çalışmada valproat grubunda lipid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlememekle birlikte Lp (a) düzeyinde anlamlı artış olduğu saptandı. Bu artışın nedeni açıklanamadı.

Çalışmamızda her üç antikonvülzanı alan grupta da Lp(a) düzeylerinin başlangıca göre yükseldiği ve oluşabilecek aterosklerotik kalp hastalığı yönünden risk altında olduğu söylenebilir. Lipoprotein (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 (92-94). Plazma Lp(a) düzeyi 50 mg/dl'nin üzerinde olanlarda, miyokard infarktüs riski 50 mg/dl'nin altında olanlara göre

2-3 misli fazla iken, 35 mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise miyokard infarktüsü görülme riski 1.76 misli fazla olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda özellikle karbamazepin alan grupta 6. ve 12. ayda 30 mg/L'nin üzerinde değerler saptanmıştır. 30 mg/L üzeri Lp (a) değeri olan vaka sayısı fenobarbital ve valproat alan grupta 8 (sırası ile vakaların %44 ve %33'ü) iken karbamazepin alan grupta 14 (%63) olarak belirlenmiştir. Bu nedenle karbamazepinin riskli Lp (a) düzeyleri oluşturma özelliğinin daha fazla olduğu söylenebilir.

Lipoprotein(a) düzeyi 30 mg/L'nin üzerinde olan hastalarda, Lp(a) seviyesini düşürmeye yönelik diyet rejimleri ve farmakolojik ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (96,97). Yapılan bir çalışmada yüksek Lp(a) seviyesi ile beraber hiperkolesteremisi olan vakalara kolesterol düşürücü diyet verilmiş ancak çalışmanın sonunda Lp(a) seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (96). Diğer bir çalışmada ise yüksek Lp(a) seviyesi olan hastalara omega-3 yağ asitleri verilmiş ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir (97). Tüm bu çalışmalar sonucunda Lp(a) seviyesinin çevresel faktörlerden çok kalıtsal olarak belirlendiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bu hastalarda östrojen, nikotinik asit ve egzersizin yararlı olabileceği bildirilmiştir (80, 97).

Sonuç olarak; fenobarbital, karbamazepin ve valproat tedavisi alan epileptik hastalarda Lp (a) düzeyleri belirgin olarak yükselmekte ve bu yükseklik uzun süreli tedavi kullanan hastalarda kardiovasküler ve aterosklerotik hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Bu nedenle antiepileptik tedavi gören epileptik çocuklarda diğer lipid parametreleri değişkenlik gösterdiğinden özellikle Lp (a) düzeylerinin monitorize edilmesinin ateroskleroz riskini saptamak ve önlemek açısından önemli olduğu söylenebilir.

Plazma Lp(a) düzeyi genetik faktörlere bağlı olup bireyler arasında 1000 kata varan değişiklikler gösterdiğinden, antiepileptik ilaç tedavisini alacak olan çocukların en azından başlangıçta plazma lipidleri ve özellikle Lp(a) düzeyi belirlenmeli ve genetik olarak yüksek olanlar yakın takibe alınmalıdır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Temmuz 2000 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında epilepsi tanısı konulan ve yaşları 1-15 (6.7 ± 4.3) yıl arasında değişmekte olan 64 hastada tedavinin 3., 6. ve 12. aylarındaki ALT, AST, Ca, P, ALP, TK, TG, LDL, HDL, apo A, apo B, TK/HDL, LDL/HDL, Lp(a) düzeylerinin başlangıç değerlerine göre değişimi incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Fenobarbital grubundaki 18 hastanın yaş ortalaması 2.1 ± 0.1 yıl , karbamazepin grubundaki 22 hastanın yaş ortalaması 9.7 ± 3.5 yıl ve valproat grubundaki 24 hastanın yaş ortalaması 7.5 ± 3.6 yıl idi. Fenobarbital grubuna göre karbamazepin ve valproat grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).
2. En sık nöbet tipleri JTK (%69) ve kompleks parsiyel nöbetler idi (%15).
3. EEG incelemesinde en sık rastlanan nöbet bulgusu fokal epileptiform anomali (%39) idi.
4. Fenobarbital alan grupta ALT, GGT ve ALP değerlerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı artış olduğu belirlendi ($p<0.05$).
5. Fenobarbital alan grupta TK, HDL, LDL, apo A ve Lp (a) düzeylerinde başlangıca göre 3, 6 ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p<0.05$).
TK ve LDL düzeylerinin 6. ve 12. aylarda 3. aya göre düştüğü ve sabit düzeylerde kaldığı belirlendi. Serum TG'de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme saptandı.
6. Karbamazepin alan grupta GGT ve Lp (a) düzeylerinde başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). HDL ve apo A düzeylerinde 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı olmayan artış gözlemlendi ($p>0.05$).
7. Valproat alan grupta Lp (a) düzeyinin başlangıca göre 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel anlamlı artışı dışında ($p<0.05$) diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadı.
8. Tüm ilaç gruplarında Lp (a) düzeylerinin 3., 6. ve 12. aylarda giderek yükselmeye devam ettiği ve dönemler arasındaki artışın da istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi. ($p<0.05$)

9. Fenobarbital tedavisi alan 8 hastada (%44), karbamazepin tedavisi alan 14 hastada (%63) ve valproat tedavisi alan 8 hastada (%33) Lp (a) değerlerinin risk düzeyi kabul edilen 30 mg/L üzerine yükseldiği belirlendi. Ayrıca 6. ve 12. ay ortalama Lp (a) değerleri karbamazepin grubunda 30 mg/L'nin üzerine yükseldi. Tüm ilaçlar içinde karbamazepinin Lp (a) düzeyini en fazla yükselttiđi belirlendi.
10. TK/HDL ve LDL/HDL oranları incelendiğinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

ÖNERİLER

1. Çalışmamızda fenobarbital karbamazepin ve valproat tedavisi alan epileptik hastalarda Lp (a) düzeylerinin belirgin olarak arttığını belirledik. Diğer lipid parametrelerinde değişken sonuç saptandığından antiepileptik tedavi alan hastalarda Lp (a) düzeylerinin monitörize edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Böylece ateroskleroz riskini saptamak ve önlemek mümkün olabilecektir.
2. Antiepileptik ilaçların Lp (a) düzeylerini artırıcı etkisinin ilaç kesiminden sonra da devam edip etmediğinin belirlenmesi önemlidir ve bu konuda ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünürüz.
3. Özellikle dirençli epilepsisi olan ve uzun süreli çoklu antiepileptik tedavi almak zorunda olan hastalarda da Lp (a) düzeylerini belirleyen ileri çalışmalar yapılarak risk faktörlerinin takip edilmesi gereklidir.

7. ÖZET

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SERUM LİPİD, LİPOPROTEİN(a) VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş ve amaç: Epilepsi, uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Tedavide en fazla tercih edilen ilaçlar fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin ve valproattır. Safra asitleri, kolesterol, diğer lipidler, bilirubin ve diğer birçok endojen moleküllerin metabolizmasında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma antiepileptik ilaçların serum lipid profili ve Lp (a) düzeyine etkisinin incelenmesi amacı ile gerçekleştirildi.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya Temmuz 2000 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konulan 64 hasta alındı. Hastaların yaşları 1-15 yıl arasında değişmekte olup 30'u (%46.8) kız 34'ü (%53.2) erkek idi. Hastalar, aldıkları antiepileptik tedaviye göre üç gruba ayrıldı. Grup 1; ortalama yaşı 2.1 ± 0.1 yıl olan ve 5 mg/kg/gün fenobarbital tedavisi alan 18 hastadan, Grup 2; yaş ortalaması 9.7 ± 3.5 olan ve 10-15 mg/kg/gün karbamazepin tedavisi alan 22 hastadan ve Grup 3; ortalama yaşı 7.5 ± 3.6 olan ve 20 mg/kg/gün valproat tedavisi alan 24 hastadan oluştu. Tedavinin başlangıcında ve 3., 6. ve 12. aylarında 8-12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinde; ALT, AST, GGT, Ca, P, ALP, TK, TG, LDL, HDL, apo A, apo B, Lp (a) düzeyleri incelendi. TK/HDL, LDL/HDL oranları saptandı.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet yönünden farklılık saptanmadı. Grup 2 ve 3'ün yaş ortalaması Grup 1'e göre belirgin yüksek bulundu. Grup 1'de incelenen parametrelerden ALT, GGT, ALP, TK, HDL, LDL ve Lp (a) düzeylerinin 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı artış gösterdiği, Grup 2 ve 3'te ise yalnızca Lp (a) düzeylerinin 3., 6. ve 12. aylarda başlangıca göre anlamlı arttığı saptandı. Lp (a) düzeyleri tüm gruplarda tedavinin başlangıcına göre yüksek bulunurken bu artışın ilerleyen aylarda da devam ettiği ve dönemler arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi. Yalnızca karbamazepin alan grupta ortalama Lp (a) düzeylerinin 6 ve 12. aylarda 30 mg/L üzerine yükseldiği ve karbamazepin alan hastaların 14'ünde (%63), fenobarbital alanların 8'inde (%44) ve valproat alanların 8'inde (%33) risk düzeyini aştığı saptandı.

Yorum: Antiepileptik ilaçlar, aterosjenik riski yüksek olan Lp (a) düzeylerinde belirgin artmaya neden olurken diğer lipid parametrelerinde değişken etkilere neden olur. Bu nedenle antiepileptik tedavi alan hastalarda özellikle Lp (a) düzeylerinin dikkatle monitörize edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

8. SUMMARY

EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON PLASMA LIPID LEVELS, LIPOPROTEIN(a) AND HEPATIC FUNCTION TESTS

Introduction: Antiepileptic drugs, may alter plasma lipid status in epileptic patients. We conducted a study to assess the effect of phenobarbital, carbamazepine, and valproate on serum lipid profiles and Lp (a) in 64 epileptic children (age between 1-15 years; 30 (46.8%) females and 34 (53.2%) males) admitted to KTU Faculty of Medicine Child Neurology outpatient clinic between July 2000 and July 2002.

Subjects and methods: The children were separated as group I, including 18 children, mean age 2.1 ± 0.1 years, treated with phenobarbital, 5 mg/kg/day, twice daily; 22 children in group II, mean age 9.7 ± 3.5 years, treated with carbamazepine, 10-15 mg/kg/day, twice daily; and 24 children in group III, mean age 7.5 ± 3.6 years, treated with valproate, 20 mg/kg/day, twice daily. Plasma lipoprotein (a) and other lipid levels were determined before initiation of the treatment and at 3, 6 and 12 months of the treatment.

Results: The mean age of children in group I was significantly low compared with group II and, III ($p < 0.05$). The mean pretreatment lipid levels among the groups were not significant. The increase in ALT, GGT, ALP, TK, HDL and LDL at 3, 6 and 12 months was statistically significant in group I ($p < 0.05$). The increase in Lp (a) at 3, 6 and 12 months was statistically significant in group I, II and III ($p < 0.05$). The higher levels in Lp (a) (mean > 30 mg/L) were observed only in carbamazepine treated patients at 6 and 12 months. The percent of children whose Lp (a) levels over 30 mg/L were 44%, 63% and 33% in phenobarbital, carbamazepine and, valproate treated children respectively.

Conclusion: Antiepileptic drugs significantly increase the level of Lp(a) which is a major risk factor for atherosclerosis and also have variable effects on other lipid parameters. Lp (a) levels should be closely followed in patients receiving antiepileptic drugs.

9.KAYNAKLAR

1. Reynolds EH: Chronic antiepileptic toxicity a review. *Epilepsia* 1975; 16(2): 319-52.
2. Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gungor S: Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001; 101(4): 217-20.
3. Berger K: A new serum system in man the Lp(a) system: *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-378.
4. Aynaci FM, Orhan F, Orem A, Yildirmis S, Gedik Y: Effect of Antiepileptic drugs on plasma lipoprotein (a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neurol* 2001; 16(5): 367-9.
5. Kostner GM, Czinner A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M: Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991; 66(9): 1054-6.
6. Browne TR, Holmes GL: Epilepsy:Definitions and Background. In *Handbook of epilepsy*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed. 2000, pp: 1-18
7. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM: Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37(1):19-23.
8. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S: The epidemiology of epilepsy. Past, present, and future. *Neurol Clin* 1996;14(2): 383-398.
9. Serdaroğlu A, Gucüyeber K: Türkiye’de epilepsi prevelansi: Re-codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü ve Çocuk Nörolojisi derneği, XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı Ankara 1997; S:44-45.
10. Shinnar S, Pellock JM: Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002 ;17 Suppl 1: S:4-17.
11. Commisison on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30: 389-399.

12. Wada JA, Sino M: Recent classification of seiures and epilepsies. In Wada JA, Ellingson RJ (Eds): Clinical neurophysiology of Epilepsy. Netherlands, 1st ed., 1990; P: 3-36.
13. Yalaz K, Renda Y, Turanlı G: Katkı Pediatri Dergisi 1994; 447-493.
14. O'Donohoe NV: Epilepsies of childhood 3rd edition. Oxford: butterworth-heinemann; 1994
15. Yalaz K, Renda Y: Konvüsiyon, Katkı Pediatri Dergisi, 1994(6): 447-475.
16. Zifkin B, Daver C: Generalized convulsive seizures. In Engel J JR, Pedley TA. (Eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philedelphia, Lipincott_Raven, 1997, 567-577.
17. Vigevano F, fusco L, Yagi K, Seino M: Tonic seizures. In Engel J JR, Pedley TA. (Eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philedelphia, Lipincott_Raven, 1997, 567-577.
18. Stefan H, Snead III OC: Absance seizures. In Engel J JR, Pedley TA. (Eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philedelphia, Lipincott_Raven, 1997, 567-577.
19. Kenneth F, Swaiman: Pediatric neurology Principles and Practise, 1989;
20. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P: Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? Neurology 1987;37(6):993-1000.
21. Janz D: Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). Acta Neurol Scand 1985;72(5):449-59.
22. Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, Theodore WH: Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. Neurology 1988, 38(9):1347-52.
23. Livingston S, Eisner V, Pauli L: Minor motor epilepsy; diagnosis, treatment and prognosis. Pediatrics 1958; 21(6):916-28.
24. Menkes JH: Diagnosis and treatment of minor motor seizures. Pediatr Clin North Am 1976;23(3):435-42.
25. Neurologic Clinics: Epilepsy Diagnosis and Treatment. 1993; 1. Vol 11, Number 4.
26. Commission on Epidemiology and Prognosis, International league Against Epilepsy: Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. Epilepsia 1993;34: 592-596.

27. Shinnar S, Glauser TA: Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002 ;17 Suppl 1:S44-52.
28. Verity CM, Butler NR, Golding J: Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 (4); 290(6478): 1307-1310.
29. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA: Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36(4):334-41.
30. Tsuboi T: Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984; 34(2):175-81.
31. Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE: Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana islands. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol* 1972; 95(3):299-304.
32. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, Annegers JF, el-Radhi AS, Habbema JD, Derksen-Lubsen G: Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994 ;124(4):574-84.
33. Verity CM, Golding J: Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991; 30; 303(6814):1373-1376.
34. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, El-Shanti H: Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure* 2003 ;12(3):171-4.
35. Willmore LJ, Ueda Y: Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 1: S18-27.
36. Willmore LJ, Ueda Y: Molecular biology and genetics of epilepsy. *Acta Med Okayama* 2002;56(2):57-68.
37. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, Park MS, Terasaki PI: Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988; 31(1):185-92.
38. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Andermann F, Desbiens R, Keene D, Cendes F: Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 61-73.
39. Loiseau P, Duche B, Cordova S, Dartigues JF, Cohadon S: Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia* 1988 ;29(3):229-35.

40. Tsuboi T: Genetic analysis of febrile convulsions: twin and family studies. *Hum Genet* 1987; 75(1):7-14.
41. Pedley TA, Scheuer ML, Walczak TS: Epilepsies: Meritt's Textbook of Neurology. Rowland LP (ed.), New York 1995, pp: 884-869.
42. Browne TR, Holmes GL: Handbook of Epilepsy. Second ed., Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2000; pp: 163-196
43. Dodson WE: Medical treatment and pharmacology of antiepileptic drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(2): 421-33.
44. Loscher W: New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 19;342(1): 1-13.
45. Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(1): 38-52.
46. Bazil CW, Pedley TA: Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* 1998;49: 135-62.
47. Browne TR, Kugler AR, Eldon MA: Pharmacology and pharmacokinetics of fosphenytoin. *Neurology* 1996; 46 (6 Suppl 1): S3-7.
48. Demircioglu S, Soylu A, Dirik E: Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol* 2000; 23(2):142-6.
49. Dichter MA, Brodie MJ: New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 13, 334(24): 1583-1590
50. Bazil CW: New antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1 (4): 369-75.
51. Leppik IE: Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol* 2002 ;17 Suppl 1: S53-7.
52. Glauser TA: Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002 ;17 Suppl 1: S85-93.
53. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW: Harper' in *Biyokimyası*. (Çev. G. Menteş, B. Ersöz) Barış Kitabevi, 1993, s:273-310.
54. Champe PC, Harvey RA: *Biyokimya (A Tokullugil) ikinci baskı*, Lippincott's Illustrated reviews serisinden, Nobel Tıp Kitabevi 1997; 20:205-228.
55. Uterman G: The Mysteries of Lipoprotein (a). *Science* 1989; 249:904.
56. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW: Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma

concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;76(1): 121-6.

57. Brewer HB: Effectiveness of diet and during in the treatment of patients with elevated Lp(a). In: Scanu AM(ed). *Lipoprotein (a)*. San Diego Academic Pres Inc 1990; 211.
58. Orem A, Deger O, Onder E, Karahan SC, Efe H, Uzunosmanoglu D: Distribution of serum lipoprotein (a) concentrations in a healthy Turkish population. *Ann Clin Biochem* 1994;31: 343-6.
59. Scanu AM: Lipoprotein(a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988 ;112(10):1045-7.
60. Schwartz JC, Valente JA, Sprague AE: A modern view of atherogenesis *Am J Cardiol* 1993; 71:9B.
61. Ehnholm C, Jauhiainen M, Metso J: Interaction of lipoprotein(a) with fibronectin and its potential role in atherogenesis. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E:190-195.
62. Loscalzo J: Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10(5):672-679.
63. Austin MA, Hokanson JE: Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1994; 78(1): 99-115.
64. Luoma PV: Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol* 1988; 62(5):243-9.
65. Luoma PV, Sotaniemi EA, Pelkonen RO, Pirttiaho HI: Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol, and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28(6):615-8.
66. Reynold's EH: Chronic antiepileptic toxicity. *Epilepsia* 1975; 16: 319-352.
67. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, Novo I, Bravo M, Pavon P, Castro-Gago M: Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995; 45(6): 1155-1157.
68. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F: Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health* 1997; 33(3): 242-245.
69. Verrotti A, Basciani F, Domizio S, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F: Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19(5): 364-367.

70. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV: Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol* 1993; 50(6): 590-593.
71. Luoma PV, Sotainemi EA, Arranto AJ: Serum LDL-cholesterol, the LDL/HDL cholesterol ratio and liver microsomal enzyme induction evaluated by antipyrine kinetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 671-675.
72. O Neill B, Callaghan N, Stepleton M, Molloy W: Serum elevation of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. *Acta Neurol Scandinav* 1982; 65: 104-109.
73. Franzoni E, Govoni M, D' Addato S, et al: Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving anti-epileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33: 932-935.
74. Tumer L, Serdaroglu A, Hasanoglu A, Biberoglu G, Aksoy E: Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr* 2002; 91(9): 923-926.
75. Çakmak G, Apak I, Yayla V, Muhan A: Uzun süreli karbamazepin kullanımının serum lipidleri üzerine etkisi. *Epilepsi* 1996; 2(1): 23-27.
76. Matsuda I, Higashi A, Inotsume N: Physiologic and metabolic aspects of anticonvulsants. *Ped Clin North Am* 1989; 36: 1099-1109
77. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtoiw O, Tamir I: The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983; 33(4): 510-513.
78. Reddy MN: Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 180(2): 359-363.
79. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio MC, Castro-Gago M: The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000; 41(1): 1-7.
80. Ojinnaka NC, Iloeje SO: Serum calcium phosphate and alkaline phosphate levels in epileptic children treated with phenobarbitone. *East Afr Med J* 1997; 74(11): 723-726
81. Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA: Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. *J Fam Pract* 1984; 18(6): 873-877

82. Apantaku JB, Afonja OA, Boyo AE: The Effect of long term anticonvulsant therapy on serum calcium, phosphate and alkaline phosphatase in Nigerian epileptik patients. *Trop Geogr Med* 1975; 27(4): 418-421
83. Berlitz P, Krause KH, Heuck CC, Schellenberg B: Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurol Scand.* 1982 ;66(3): 328-334.
84. Ünal S, Köse G, Çakmak N, Ergül P, Eriş Ş: Çocuklarda valproik asit ve karbamazepin tedavisinin serum lipidlerine etkisi. *Ege Pediatri Bülteni* 1999; 6 (1): 31-36.
85. Tekgül H, Demir N, Dizdärer G, Tütüncüoğlu S: Karbamazepin ve valproik monoterapisi alan epileptik çocuklarda serum lipid profili. *Epilepsi* 1998; 4(1): 47-48.
86. Uslu M: Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid metabolizmasına etkileri. SSK Tepecik hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık tezi, İzmir, 1995.
87. Joffe RT, Post RM, Uhde TW: Effects of carbamazepine on serum electrolytes in affectively ill patients. *Psychol Med* 1986; 16(2) 331-335.
88. Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tümer L, Gucuyener K, Hasanoğlu A: Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(7): 933-939.
89. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127(2):256-262.
90. Sozuer DT, Atakil D, Dogu O, Baybas S, Arpacı B: Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997 ;156(7): 565-567.
91. Dahlen GH: Lp (a) Lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111-126.
92. Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F: Effects of physical activity and diet on lipoprotein(a). *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(11):1429-1436.
93. Alsaeid M, Alsaeid K, Fatania HR, Sharma PN, Abd-Elsalam R: Serum lipoprotein (a) concentrations among Arab children: a hospital-based study in Kuwait. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18(3):243-248.
94. Örem A, Değer O: Lipoprotein (a). *MN Kardiyoloji* 1994; 189-194.

95. Hunninghake DB, Stein EA, Mellies MJ: Effects of one year of treatment with pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on lipoprotein a. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(6): 574-580.
96. Fless GM, Fischer-Dzoga K, Juhn DJ, Bates S, Scanu AM: Structural and functional changes of rhesus serum low density lipoproteins during cycles of diet-induced hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1982; 2(6):475-486.
97. Malle E, Sattler W, Prenner E, Leis HJ, Hermetter A, Gries A, Kostner GM: Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations. *Atherosclerosis* 1991; 88(2-3):193-201.
98. Bramsvig S, Sudhop T, Luers C, von Bergmann K, Berthold HK: Lipoprotein (a) Concentration Increases During Treatment with Carbamazepine. *Epilepsia* 2003; 44(3): 457-460
99. Havel RJ, Kane JP: Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed, Vol II. New York 1995; 1841-1851