

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**EPİLEPSİ TANISI ALAN OLGULARDA KAROTİS MEDIA VE
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU HASTALARDA ARTMIŞ
KARDİYOYASKÜLER RİSK VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice (ÖZKAN) YILDIZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**EPILEPSİ TANISI ALAN OLGULARDA KAROTİS MEDİA VE
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU HASTALARDA ARTMIŞ
KARDİYOVASKÜLER RİSK VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice (ÖZKAN) YILDIZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütölmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Mustafa ÇALIK'a teŐekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniėindeki uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde büyük emei geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok Şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C. Dost ZEYREK, Prof. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Ali ATAŐ, Doç. Dr. Bülent KOCA, Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Tez alıŐmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Doç. Dr. Dilek ŐEN DOKUMACI ve çalıŐmalarım esnasında yardımlarından dolayı Radyoloji A.D. asistanları ve çalıŐanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki alıŐlarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaŐtığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemŐirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bana her konuda destek olan anneme, babama, biricik oğluma ve yakın dostlarım Dr. Emine DİN ile Dr. Nurettin KARACAN'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice (ÖZKAN) YILDIZ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.2. Nöbetler/Epileptik Sendromların Sınıflaması	6
2.2.1. Epilepsi Nedenleri (Etyoloji)	7
2.2.2. Epilepsi Sınıflandırılması	8
2.2.3. Epilepsi ve Epileptik Sendromların ILAE Sınıflaması	10
2.2.4. Epilepside Fizyopatoloji	12
2.2.5. Epilepsilerde Tanı-Ayırıcı Tanı	13
2.2.6. Jeneralize Nöbetler	15
2.2.6.1. Absans Nöbetler	15
2.2.6.2. Miyoklonik Nöbetler	17
2.2.6.3. Jeneralize Tonik -Klonik Nöbetler	17
2.2.6.4. Jeneralize Tonik Nöbetler	18
2.2.6.5. Jeneralize Klonik Nöbetler	18
2.2.6.6. Atonik Nöbetler	18

2.2.7. Fokal Nöbetler	19
2.2.7.1. Basit Fokal Nöbetler	19
2.2.7.2. Kompleks Fokal Nöbetler	19
2.2.8. Lokalizasyonla İlişkili Nöbetlerin Özellikleri	20
2.2.8.1. Temporal Lob Nöbetleri	20
2.2.8.2. Frontal Lob Nöbetleri	21
2.2.8.3. Parietal Lob Nöbetleri	22
2.2.8.4. Oksipital Lob Nöbetleri	23
2.2.9. Epilepsi İle Karışan Paroksizmal Olaylar	23
2.2.10. Antikonvulzif Tedavi	24
2.2.10.1. Fenobarbital	25
2.2.10.2. Primidon	25
2.2.10.3. Etosüksimid	25
2.2.10.4. Karbamazepin	26
2.2.10.5. Klonazepam	26
2.2.10.6. Valproat	26
2.2.10.7. Fenitoin	26
2.2.10.8. Lamotrijin	26
2.2.10.9. Vigabatrin	27
2.3. Ateroskleroz	29
2.3.1. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Oynayan Hücre Tipleri ve Lezyondaki Fonksiyonları	32
2.3.1.1 Endotel Hücreleri	32
2.3.1.2. Düz Kas Hücreleri	33
2.3.1.3. Makrofajlar	34
2.3.1.4. Trombositler	35
2.3.1.5. T Lenfositler	35
2.3.2. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri	36
2.3.3. Aterosklerozun Fizyopatolojisi	40
2.3.3.1. Endotel İşlev Bozukluğu	41
2.3.3.2. LDL Oksidasyonu	43
2.3.3.3. Köpük Hücre Oluşumu	44
2.3.3.4. Lipit Çekiredek Oluşumu	44

2.3.4. Fibröz Başlık ve Stabilitesi	45
2.4. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	47
2.5. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Görevleri	49
2.6. Çocukluk Çağında Ateroskleroz	52
2.7. Epilepsi ve Ateroskleroz	52
3. MATERYAL ve METOD	54
3.1. Hasta Seçimi	54
3.2. Dışlama Kriterleri	54
3.3. Kan Örnekleri	55
3.4. Ultrasonografik İnceleme	55
3.5. Karotis İntima-Media Kalınlık Tayini	55
3.6. Antropometrik Ölçüm Yöntemleri	55
3.7. Ekokardiyografik Değerlendirme	56
3.7.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Yöntem İle Belirlenmesi	56
3.8. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	71
6. KAYNAKLAR	79
7. EKLER	92

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo-1: Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması	9
Tablo-2: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması	10
Tablo-3: Nöbet tipleri ve ilaç tercihleri	27
Tablo-4: Arteriyel endotel tarafından salgılanan başlıca faktörler	33
Tablo-5: Epilepsili çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	57
Tablo-6: Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre dağılımı	58
Tablo-7: Epilepsi olgularında ortalama antiepileptik ilaç sayısı ve ilaç kullanım süresi	59
Tablo-8: Monoterapi, politerapi alan çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların BMI ölçümlerinin karşılaştırılması	60
Tablo-9: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması	62
Tablo-10: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubunda serum HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo-11: Hasta grubu ile kontrol grubundaki olguların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	64
Tablo-12: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubundaki hastaların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	66
Tablo-13: Hasta grubu ile kontrol grubundaki çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Aterosklerozda rol oynayan hücre tipleri	36
Şekil-2: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL-C birikimi	38
Şekil-3: Oksidatif modifikasyon hipotezi	39
Şekil-4: Normal arter duvarının tabakaları	41
Şekil-5: Endotel disfonksiyonda nitrik oksitin rolü	43
Şekil-6: Aterosklerotik lezyon başlangıcı ve ilerlemiş lezyon	45
Şekil-7: Stabil ve stabil olmayan plaklar	47
Şekil-8: İntima media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü	49
Şekil-9: Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik görüntüsü	51

Grafik-1: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	65
Grafik-2: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubundaki hastaların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	67
Grafik-3: Hasta grubu ile kontrol grubundaki çocukların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	68
Grafik-4: Hasta grubu ile kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması	69
Grafik-5: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.	70

KISALTMALAR VE SİMGELER

EEG	: Elektroensefalogram
GABA	: Gama amino bütirik asit
ILAE	: Uluslararası epilepsi ile savaş derneği
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ACh	: Asetilkolin
JTKN	: Jeneralize tonik-klonik nöbetler
BFN	: Basit fokal nöbetler
KFN	: Kompleks fokal nöbetler
MTLE	: Meziyal temporal lob yapılarından kaynaklanan temporal lob nöbetleri
LTLE	: Lateral (neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lob nöbetleri
FB	: Fenobarbital
FT	: Fenitoin
CBZ	: Karbamazepin
VPA	: Valproat
CLN	: Klonazepam
CLB	: Clobazam
ETH	: Etosuksimid
VGB	: Vigabatrin
GBP	: Gabapentin
LTG	: Lamotrijin
FLB	: Felbamat
TPM	: Topiramet
OXZ	: Okskarbazepin
LVT	: Levetirasetam
PG	: Pregabalin
TGB	: Tiagabine
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
IVIG	: Intravenöz immunglobulin
IMK	: İntima-media kalınlığı
KIMK	: Karotis intima-media kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı

NO	: Nitrik oksit
SMC	: Düz kas hücreleri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
ONOO	: Peroksinitrit
ICAM-1	: İntersellüler adhezyon molekülü-1
VCAM-1	: Damar hücre adhezyon molekülü-1
APO-E	: Apolipoprotein E
APO-B	: Apolipoprotein B
TNF-α	: Tümör nekroz faktör α
VA	: Vücut ağırlığı
USG	: Ultrasonografi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
BMI	: Vücut kitle indeksi
NCEP ATP	: The national cholesterol education program, adult treatment panel guidelines
Kg	: Kilogram
m²	: Metrekare
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
PDGF	: Platelet kökenli büyüme faktörü
mg/dl	: miligram/desilitre
gr/dl	: gram/desilitre
mm	: milimetre
Ark	: Arkadaşları
NMDA	: N-metil D-aspartik asit
REM	: Rapid eye movement
MMP	: Matrix metalloproteinase

ÖZET

Epilepsi Tanısı Alan Olgularda Karotis Media ve Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi ve Bu Hastalarda Artmış Kardiyovasküler Risk Varlığının Araştırılması

Dr. Hatice (ÖZKAN) YILDIZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Antiepileptik tedavinin uzun dönemde yan etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerden biri de aterosklerozdur. Bu çalışmada epilepsi tanısı alan olgularda karotis media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi ve bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk varlığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanan epilepsi tanısı almış toplam 52 olgu ve 34 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Lipit profili (HDL, LDL, total kolesterol, TG) kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Vakaların KİMK ölçümleri klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından ve aynı b-mode USG cihazı ile yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile epikardiyal yağ dokusu ölçümü tayini yapıldı.

İstatistiksel analizler yapıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grup ile kontrol grubu arasında HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara ve kontrol grubundaki olgulara göre LDL ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca hasta grup ile kontrol grubu arasında trigilserid düzeyleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Politerapi alan hastaların ortalama KİMK değerleri monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Monoterapi alan hastaların KİMK değerleri ile kontrol grubunun KİMK değerleri karşılaştırıldığında

istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu. Hasta grup ile kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak politerapi alan hastaların KİMK değerleri, trigliserid ve LDLdüzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı diğer gruplarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bu durum antiepileptik tedavi alan hastaların ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olduklarını bize düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Epilepsi, Karotis intima media, Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, Ateroskleroz,

SUMMARY

Evaluation of Carotis Media and Epicardial Adipose Tissue Thickness and Research of Increased Cardiovascular Risk Presence in Cases Diagnosed with Epilepsy

Hatice (ÖZKAN) YILDIZ, MD

Specialty Thesis, Department Of Child Health and Diseases

Objective: : It is a known fact that antiepileptic treatment causes side effects in the long term and atherosclerosis is one of these side effects. In this study, it is aimed to evaluate the thickness of carotis media and epicardial adipose tissue in cases with epilepsy and analyze the presence of increased cardiovascular risk in these patients.

Methods: 52 cases that used one or more antiepileptic agent after diagnosis of epilepsy and 34 healthy children as control group were included in the study. Lipid profile (HDL, LDL, Cholesterol, TG) was measured with colorimetric method. K-IMK measurements of cases were made with same b-mode USG device by a radiologist who is blind to clinical diagnosis. Epicardial adipose tissue was measured with tissue Doppler echocardiographic examination. Statistical analysis was made and $p<0,05$ was accepted significant.

Findings: While there was no statistically significant difference in HDL values between groups; a statistically significant difference was found in LDL and cholesterol levels of patients who received polytherapy comparing to patients who received monotherapy and control group ($p<0,05$). Also there was a significant difference in triglyceride levels between patients group and control group ($p<0,05$). When mean KIMK values of patients who received polytherapy were compared with monotherapy patients and control group, they were found statistically significantly increased. There was no statistical significant when we compared KIMK values between monotherapy patients and control group. Also, a statistically

significant difference was found when epicardial adipose tissue thickness was compared between patient group and control group ($p < 0,05$).

Conclusion: In conclusion, KIMK, triglyceride and LDL levels and epicardial adipose tissue thickness of patients who received polytherapy were found higher than other groups. This finding made us think that patients who receive antiepileptic treatment might be under risk in terms of atherosclerosis development.

Key Words: Children, Epilepsy, Carotis intima media, Epicardial adipose tissue thickness, Atherosclerosis



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütünce epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesan dönemde 50-100/100000 civarında olmakla birlikte adolesan döneme kadar genel popülasyonun %4-10 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir.

Çocukluk çağında epilepsi gelişen olguların birçoğunun nöbet yatkınlıkları kısa sürelidir ve antiepileptik ilaç tedavisi sonrası kısa süre içinde remisyona girerler. Bununla birlikte, epilepsi geçirmiş hastaların %20-30'unda antiepileptik ilaç tedavisine kısmen yanıt veren dirençli epilepsi söz konusudur. Parsiyel epilepsilerin %30'unda ilk seçenek ilaçlara yanıt alınamazken, idiopatik jeneralize epilepsilerde ilk basamak farmakolojik tedaviye direnç oranı yaklaşık olarak %10-20'dir. Günümüzde, çok sayıda yeni antiepileptik ilacın kullanıma girmesine rağmen ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların dağılımında anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görülmüştür (1,2).

Dirençli epilepsi tanısıyla izlenen bu olgularda günümüzde çoğunlukla kombine tedavi modelleri denenmektedir. Çoklu ilaç başlanan ve uzun süre kullanmak zorunda kalan bu hastalar mevcut ilaçların metabolik, hematolojik, endokrinolojik ve vasküler birçok potansiyel yan etkileri ile karşı karşıya kalabilmektedir (3,4).

Bazı deneysel ve klinik çalışmalarda epilepsinin artmış oksidatif stres düzeyi ve ateroskleroz riski ile birlikte olduğu bildirilmiştir (5,6). Epilepsili çocuklarda ateroskleroz gelişimini araştıran bu çalışmalarda, biyokimyasal, hormonal ve radyolojik görüntüleme yöntemlerini de içeren çeşitli teknikler kullanılmıştır. Önceki çalışmalarda, büyük bir hasta grubunda, valproat ile tedavi edilen çocuklarda karotis media kalınlığının belirgin olarak

arttığı, farklı bir çalışmada ise kontrol grubu ile aralarında bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (7,8).

Literatürde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü obese hasta grubunda değerlendirilmesine rağmen çocukluk yaş grubu epilepsi hastalarında daha önce hiç değerlendirilmemiştir (9).

Bu çalışmada epilepsi tanısı alan olgularda karotis media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi ve bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk varlığının araştırılması amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi; çocuk nörolojisinin en önemli kronik hastalıklarından biri olup genel prevalansı yaklaşık %0.5-1 olarak kabul edilmektedir (10-13). Epilepsi terimi Yunanca tutmak yakalamak manasına gelen $\epsilon\pi\lambda\alpha\mu\beta\alpha\nu\epsilon\upsilon\nu$ -epilambanein kelimesinden gelmektedir. Bu kelimenin iki anlamı olduğu kabul edilir. Birincisi, hastalığın şeytanların yakalaması sonucunda saldırı, atak, hamle şeklinde oluşan bir kavram olduğu inancıdır. Bu kavram, özellikle hastaların bilinçlerinin kaybolduğu vücutlarının sarsıldığı ve sanki başka biri tarafından kontrol ediliyormuşçasına hareket ettiği epileptik nöbetler için kullanılmıştır. İkinci anlamı olan yakalanmak ise aniden oluşan hastaya nöbet ve sonrası olaylardan kaçma şansı vermeden yakalayan hastalık olarak yorumlanmaktadır.

Epilepsi tarihi eskilere dayanmaktadır. Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye milattan önce Hammurabi Kanunları'nda rastlanır. Bu kanunda ateş ile konvulziyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (14).

Epilepsinin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Epilepsi konusuna ilk bilimsel yaklaşım Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat epilepsinin beyinden kaynaklanabileceğini bildirmiş, kutsal hastalık anlamına gelen "On the Sacred Disease" tanımını kullanmıştır. Hipokrat ayrıca epilepsinin tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan bahsetmiştir. Hipokrat yirmi beş asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiş, fakat yaklaşık bir asır öncesine kadar insanların bu hastalığa karşı tutumlarında büyük bir değişiklik görülmemiştir. Epilepsi tıp terminolojisine ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve "Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur" şeklinde tariflemiştir.

Eski çağlarda ise Tanrı tarafından gönderilen tehlikeli büyük bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Mukaddes bir hastalık olup kötü ruhlarla bağlantılı olma şeklinde tariflenmiştir. Tedavide, bağış, kurban kesme, dua, dini ayinler, türbe ziyareti, kutsal obje kullanma (zincir, kolye, şapka), fitoterapi (kedi otu, ayı gülü, beyaz şeytan otu, kınakına, güzel avrat otu) kullanılmıştır. Akşemsettin (1390-1459) epilepsi için özel ilaç hazırlamış ve müzik tedavisi (Rast makamı) uygulamıştır. İbn-i Şerif epilepsiyi “Epilepsi gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi” şeklinde tarifleyerek, tedavide afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoğlu (1385-1470) epilepsi de ilk kez cerrahi teknikler tanımlamıştır. Paracelsus (1493-1541) epilepsiyi ‘Epilepsi mistik bir hastalık değil, organik bir hastalıktır, hayvanlarda da epilepsisi olabilir, hastalık ortadan kalkmaz, ancak semptomlar önenebilir’ şeklinde tariflemiştir (15-19).

Epilepsi terimi ilk defa 1874 yılında Jackson tarafından “epilepsi gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmalarının adıdır.” şeklinde tarif edilmiştir (20).

Klinik ayrımlarını yapmak güç olsa da bu tanım modern epileptik fenomenleri anlamının temeli olarak kalmıştır. 1920 yılında elektroensefalogram (EEG) kullanımı ile epileptik nöbetler anlaşılmaya başlanmıştır (21). Gibbs ve ark. (22) EEG ile epilepsi tiplerini Grandmal, psikomotor, petitmal diye gruplandırmışlardır. Penfield and Jasper (23) anatomik başlangıç ve cerrahi gereksinimi ifade etmişlerdir.

Lennox; elektroklinik sınıflama (24, 25) yaparak epileptik nöbetleri:

Petitmal triadı (saf petitmal, myoklonik, atonik)

Konvulsif triad (jeneralize, fokal, jaksonien)

Temporal lob triadı (otomatik, subjektif, tonik fokal, otonomik) olarak tanımlamıştır.

Gastaut (26,27): Fokal veya jeneralize ayırımı, EEG bulguları, yaş, etyoloji ve anatomik bölgeye göre sınıflama yapmıştır. Epileptik nöbet ile epileptik sendrom arasındaki farkı vurgulamıştır.

Epilepsi ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütüncce epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanda 50-100/100000 civarında olmakla birlikte adolesan döneme kadar genel populasyonun %4-10 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemektedir. Bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90'ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir. Lord Byron, Dostoevsky, Napoleon, Julius Sezar, Vincent van Gogh, Alfred Nobel, Tchaikovsky gibi ünlülerin de muzdarip olduğu epilepsi tarih boyunca insanları etkilemiştir (10-19).

Dünyada her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon epilepsi hastasının %40'ı 15 yaşın altındadır ve bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi prevalansı 61-121/100000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100000 hasta arasındadır. On beş yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet insidansı %1-1.7 arasındadır ve %0.7'sinde tekrarlayan epileptik nöbetler mevcuttur. Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş bir çalışmada 0-16 yaş grubu çocuklarda epilepsi prevalansı %0.8 bulunmuştur. Aynı çalışmada mevcut epilepsi hastalarının %55,2'si jeneralize epilepsi, %39'u parsiyel epilepsi ve %5,8'i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak saptanmıştır (28).

Nöbet ve epilepsi farklı durumlar olup iki terim birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Epilepsi teriminin tam karşılığı "nöbet" değildir ancak "nöbet hastalığı" olabilir. Nöbetler bulgudur, oysa epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler nöronların anormal istemsiz, ritmik deşarjlarından kaynaklanan zaman sınırlı paroksizmal belirtileridir. Konvülsiyonlar, nöbet esnasında oluşan kas kontraksiyonlarını ifade eder. Tüm nöbetler

konvülsif olmadığı gibi tüm konvülsiyonlarda nöbet değildir. Konvülsiyonlar sürekli (tonik) veya kesintili (klonik) istemsiz kas kontraksiyonları ile giden ataklardır. Presipite edici faktörlerin varlığında oluşan ve rekürrens göstermeyen nöbetler konvülsiyon olarak kabul edilir. Epilepsi konvülsiyonların belli bir paroksizm içinde tekrarlaması olayıdır. Epileptik nöbetler az ya da çok yaygın bir grup serebral nöronun anormal veya aşırı aktivitesi sonucu ortaya çıkan geçici klinik olaylardır. Uygun koşullarda normal insan beyninin epileptik nöbet yaratabilme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi dışından kaynaklanan birçok değişiklik (özellikle çocuklarda) epileptik nöbetleri uyarabilir.

Klinik bulgular elektriksel aktivasyonun başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre farklılık gösterir. Nöbet sırasında bilinç kaybı, anormal sensoriyal veya motor aktivite (tonik veya klonik kasılma), tekrarlayıcı nitelikte (paroksizmal) ise “epilepsi” terimi kullanılır. Nöbet bazı farklı presipitan faktörlere bağlı oluşabilir. Yüksek ateş, enfeksiyon, senkop, kafa travması, hipoksi, toksinler veya kardiyak aritmi gibi nedenlere bağlı oluşabilir. Epilepside nöbetler tekrarlama eğilimindedir. Çocuklarda iki veya daha fazla provake edilmemiş nöbet geçirdikten sonra epilepsi tanısı konabilir. Ayrıca tek provake olmayan nöbeti olmasına rağmen tekrarlama olasılığı yüksek ise de epilepsi tanısı konabilir. Provake edilmemiş teriminden kastedilen eş zamanlı hastalık, ateş gibi yukarıda daha önce sayılan nedenlerin olmamasıdır. Sonuçta çocuklardaki nöbetlerin üçte birinden azı epilepsiye bağlıdır.

2.2. Nöbetler/Epileptik Sendromların Sınıflaması

Bir hastalığa ait ortak bir sınıflamanın kabul edilmesi o hastalığa ait altta yatan nedenlerin araştırılabilmesi, uygun tedavi ve takibin yapılabilmesi için gerekli ve önemli bir adımdır.

Epileptik sendromlar; nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, aile hikâyesi, fizik inceleme, iktal, interiktal EEG ve görüntüleme tetkikleri gibi pek çok faktörle tanımlanır. Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Epileptik sendromların

terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımda iletişimi kolaylaştırır, prognoz ve tedavide yol gosterici olabilir. Sendromik sınıflamada; nöbet tipi, nöbetlerin başlangıç yaşı, aile hikayesi, fizik inceleme, iktal ve interiktal EEG, görüntüleme çalışmaları (etyolojik faktörler) rol oynamaktadır (29-36).

2.2.1. Epilepsi Nedenleri (Etyoloji)

Epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde nöbetlere neden olabilecek nörolojik bir bozukluk saptanmaz. Santral sinir sistemi patolojisi olmaksızın ortaya çıkan, olası herediter yatkınlık gösteren epilepsiler primer/idiopatik epilepsiler olarak adlandırılır. Uluslararası sınıflamada esas olarak primer terimi kullanılmıştır. İdiopatik terimi, sağlam genetik temelleri olan ve araştırmaların spesifik gen defektleri ve gen ürünlerine işaret ettiği human GABA BRI reseptörü ve ilişkili sendromlar gibi durumlar için kullanılmıştır (37).

Epilepsiler, klinik veya laboratuvar bulgularıyla saptanabilen bir etkenin varlığında sekonder (semptomatik) olarak tanımlanır. Semptomatik olduğu varsayılan ancak sebebin açıkça ortaya konamadığı durumlarda kriptojenik epilepsi tanımı kullanılır. Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin tüm yaş gruplarındaki dağılımı řu şekilde sıralanabilir: idiopatik ve/veya kriptojenik %65.5, vasküler %10.9, konjenital %8, travma %5.5, neoplastik %4.1, dejeneratif %3.5, enfeksiyon %2.5 (38).

Hipoksik iskemik ensefalopati, beyin içine kanama ve infarkt, travma, ensefalit, menenjit, abse, intrauterin enfeksiyonlar, postnatal enfeksiyonlar, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, selenyum eksikliği, glikojen depo hastalıkları, metabolik hastalıklar, piridoksin eksikliği, polimikrogri, heterotopiler, lisensefali, holoprosensefali, hidransefali, kortikal displaziler, annenin kullandığı ilaçların ani kesilmesine bağlı yenidoğanlarda görülen yoksunluk sendromu, idyopatik benign neonatal nöbetler, tubero sklerozis, incontinentia pigmenti nörofibromatozis, intrakraniyal tümörler, porfiri,

hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, toksinler, ilaç tedavisinin kesilmesi epilepsiye neden olabilir (39-43).

2.2.2. Epilepsi sınıflandırılması

Epilepsi çok eski zamanlardan beri çok uğraşılan konulardan biridir. İlk insan EEG'sinin 1934'te kaydından bu yana nöbet ve epilepsi sendromlarının sınıflaması için pek çok çalışma yapılmıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 2010 yılında, epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflamasını tekrar düzenlemiştir (44-45).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2010 yılında yaptığı sınıflamada epileptik nöbetler fokal ve generalize olarak iki ana grupta incelenir. Generalize nöbetler tüm korteksin tutulması nedeniyle nöbet başlangıcında tam şuur kaybı ile görülmektedir. Fokal nöbetlerde başlangıç sınırlı beyin bölgesinden olduğu için şuur korunabilir. Bu nedenle şuurun nöbet başlangıcında kaybolup kaybolmamasına göre ilk ayırım yapılabilir. Fokal nöbetler daha sonra generalize olabilir (46-47).

Tablo-1: Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması (Commision 2010) (Berg ve ark 2010).

I. Jenaralize nöbetler

1. Tonik-klonik
2. Absans
 - 2.1. Tipik
 - 2.2. Atipik
 - 2.3. Özel belirtisi olan absans
 - 2.4. Miyoklonik absans
 - 2.5. Göz kapağı miyoklonisi
3. Miyoklonik
 - 3.1. Miyoklonik
 - 3.2. Miyoklonik atonik
 - 3.3. Miyoklonik tonik
4. Klonik
5. Tonik
6. Atonik

II. Fokal nöbetler

III. Bilinmeyen

1. Epileptik spazm

Tablo-2: International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması.

<p><u>1. Yenidoğan dönemi</u></p> <p>1.1. Selim ailesel yenidoğan epilepsisi</p> <p>1.2. Ohtahara sendromu</p>
<p><u>2. Süt çocuğu</u></p> <p>2.1. West sendromu</p> <p>2.2. Süt çocuğundaki miyoklonik epilepsi</p> <p>2.3. Selim süt çocuğu epilepsisi</p> <p>2.4. Selim ailesel süt çocuğu epilepsisi</p> <p>2.5. Dravet sendromu</p>
<p><u>3. Çocukluk dönemi</u></p> <p>3.1. Febril plus nöbet</p> <p>3.2. Panayiotopoulos sendromu</p> <p>3.3. Miyoklonik atonik nöbetle giden epilepsi</p> <p>3.4. Sentrotemporal spike görülen selim epilepsi</p> <p>3.5. Otozomal dominant gece frontal lob epilepsisi</p> <p>3.6. Miyoklonik absans ile giden epilepsi</p> <p>3.7. Lennox-Gestaut sendromu</p> <p>3.8. Uyku sırasında spike ve dalgalarla giden epileptik ensefalopati</p> <p>3.9. Landau-Kleffner sendromu</p> <p>3.10. Çocukluk çağı absans epilepsisi</p>
<p><u>4. Adölesan-yetişkin</u></p> <p>4.1. Juvenil absans epilepsi</p> <p>4.2. Juvenil miyoklonik epilepsi</p> <p>4.3. Progresif miyoklonik epilepsiler</p>

5. Distintive (özel) grup

- 5.1. Hipokampal skleroz ile birlikte olan mesial temporal lob epilepsisi
- 5.2. Rasmussen sendromu
- 5.3. Hipotalamik hemartom ile giden gelastik nöbetler

6. Yapısal ve metabolik sebeplerden kaynaklanan epilepsiler

- 6.1. Kortikal gelişim malformasyonları, nörokutanöz sendrom, tümör, enfeksiyon, travma, anjiom, perinatal sebepler, inme vb.

7. Sebebi bilinmeyen epilepsiler

8. Epileptik nöbetle giden ancak epilepsi çeşidi olarak tanı konmayan durumlar

- 8.1. Selim yenidoğan nöbetleri
- 8.2. Febril nöbetler

İdiopatik epilepsiler: Epilepsi tanısında epilepsi türlerinin belirlenmesi esastır. İdiopatik epilepsi altta yatan gösterilebilen bir nedenin olmadığı, muhtemelen kalıtsal yatkınlığın rolü olduğu düşünülen epilepsi ve epileptik sendromlardır. Moleküler biyoloji ve genetikteki son gelişmeler çoğu idiyopatik epilepsinin genetik geçişli nörotransmisyon anormalliğine bağlı olduğunu göstermiştir. Tüm epilepsi vakalarının %60'ında bir neden bulunamaz. İdiopatik epilepsilerde nöbetler genellikle 15 yaşından önce başlar.

Semptomatik epilepsiler: Semptomatik epilepsi bilinen bir yapısal neden veya bilinen bir hastalık sonucu oluşur. Yapısal nedenler; malformasyon, tümör, travma olabilir ve görüntüleme yöntemleri ile neden gösterilebilir. Yapısal anomali dışında perinatal anoksi, metabolik anormallikler ve kromozom defektleri de semptomatik epilepsiye neden olabilir.

Kriptojenik epilepsiler: Kriptojenik epilepside yapısal bir kaynaktan şüphelenilir ancak gösterilebilir bir hastalık ve neden yoktur. Bazı vakalarda mental retardasyon, silik hemiparezi gibi nörolojik bulguların varlığı nedeniyle yapısal beyin hastalığı düşünülür. Yüksek rezolüsyonlu Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) inceleme ile pek çok

kriptojenik epilepsi nedeni saptanmakta ve bu vakalar semptomatik gruba kaymaktadır (36, 40,42).

2.2.4. Epilepside Fizyopatoloji

Epileptik nöbetleri başlatan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber öne sürülen görüşler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1- Voltaja bağlı Na kanalları gibi iyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri.

2- Gama Amino Butirik Asit (GABA) gibi inhibitör nörotransmitterlerde yetersizlik ya da glutamat gibi eksitator olanlarda fazlalığa yol açacak anormal nörotransmitter sentezi.

3- Nöronların, glial hücrelerin elektron alış-verişi ve repolarizasyonlarını düzenleyen genetik faktörler ve hücre içi enzim yetersizliği.

4- Epileptik nöbete sebep olan odaklarda “pacemaker” hücreler yer almaktadır ve bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle artmış uyarılma özelliği gösterirler, etraflarındaki hücreleri de beraber uyarırlar. Epilepsili kişilerdeki muhtemel pacemaker merkezlerinin hipokampus piramidal hücrelerinin CA1, CA2 ve CA4 nöronlarının olduğu düşünülmektedir (48).

Hücre membranındaki oluşan aksiyon potansiyeli ve sinaps yoluyla diğer nöronlara yayılmasında rol oynayan kimyasal, hormonal ileticilerin epileptik aktivitenin başlamasında rol oynamaları muhtemeldir.

Eksitator nörotransmitterlerden Asetilkolinin (ACh) epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılandığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ACh'nin ventriküle injeksiyonu nöbetlere sebep olmuştur. Endojen ACh salınımının NMDA reseptörleri ile modüle edildiği ve GABA agonistleri ile inhibe edildiği bildirilmiştir (49). Ayrıca epileptik nöbetlerin patogenezinde sorumlu tutulan mekanizma bilinen en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın eksikliğidir. Deneysel oluşturulmuş epileptik nöbetlerde GABA'nın azaldığı,

GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odak oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir. GABA'nın iki mekanizma ile nöbetten sorumlu olabileceği düşünülmektedir:

Birinci mekanizma GABA konsantrasyonunda düşmeye bağlı olarak nöronal inhibisyonda azalma, ikincisi mekanizma ise GABA'nın konsantrasyonunun normal olmasına karşın kullanılamamasıdır.

Epileptik nöbetler ile ilgili yapılan bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan GABA'nın fazlalığı GABA'nın geri alınımı veya metabolize olamaması nedeniyle GABA düzeyinin artmış olabileceği şeklinde açıklanmıştır (50).

Epileptik nöbet oluşumunda öne sürülen diğer bir mekanizma inhibitör aminoasitlerden taurinin konsantrasyonunun azalmış, glisinin ise artmış olduğudur. Glisin, glutamatın NMDA reseptörlerine cevabını artırır. Böylece ekstrasellüler alanda artmış olan glisin glutamatın eksitator etkisini daha da artırmaktadır. Fakat Guilarte ve ark. yaptıkları çalışmada, pridoksin eksikliğiyle oluşturulmuş nöbetlerde korteks ve hipokampusta glutamatın düşmüş olduğunu, glisinin ise artmış olduğunu belirlenmiştir (51).

Epileptik nöbet oluşumunda önemli olan diğer sorumlu mekanizmalar iskemi ve hipoglisemidir. Glukoz hem Na⁺ K⁺ATPaz enzimi hem de nörotransmitter yapımı için gereklidir. İskemide metabolizmanın bozulması sonucu iskemik alanda daha fazla kan akımı ihtiyacı doğmakta ve o bölgenin eksitabilite eşiği düşmektedir.

2.2.5. Epilepsilerde Tanı-Ayırıcı Tanı

Hekimler çoğunlukla nöbeti gözlemleyemediği için nöbet hakkındaki bilgiyi hasta veya hasta yakınlarından alır. Epilepsi tanısında meselenin nasıl ele alınması gerektiği yolundaki karar aşamalarında anamnez bilgilerinin yeri, nörolojik muayene verileri ve laboratuvar araştırmalarından daha önemlidir. Yanlış tanı alan olgular, gelişmiş merkezlerde dahi %30'lara varan oranlarda bildirilmekte ve bu durumların başında konversiyonlar ve

senkoplar gelmektedir. Tam bir fizik ve nörolojik muayene, sistemik bir hastalığın veya yapısal nörolojik bir bozukluğun olup olmadığını göstermesi açısından önem taşır. Laboratuvar incelemeleri birçok hastada gerekebilir. Menenjit ve ensefalit şüphesi taşıyan hastalarda lomber ponksiyonuda içermelidir. Anamnezin, muayene bulgularının ve EEG'nin fokal bir bozukluğu işaret ettiği hastalarda görüntüleme yapılmalıdır. EEG tanı ve tedavide çok önemli bir yer tutar. Ancak klinik olarak epilepsisi olan hastaların %20 kadarında EEG normal bulunur. Ayrıca daha önce nöbet geçirmemiş sağlıklı insanların %2-5'inin EEG'lerinde epilepsiye benzer değişiklikler görülür (11,52).

Epilepside Ayırıcı Tanı:

a) Çocukluk Çağı:

- Psikiyatrik kökenli nöbetler
- Hipnagogik miyokloniler
- Benign paroksizmal koreatetoz
- Yalancı nöbetler
- Gastroözofageal reflü
- Çocukluğun benign miyoklonisi
- Senkop
- Siyanotik nefes tutma atakları
- Gece korkuları (3-5 yaş; uyuduktan 1-3 saat sonra; terleme, taşikardi)
- Metabolik nedenlere bağlı şuur kaybı
- Migren (konfüzyonel durum, baziller migren)
- Kardiyak ritim bozuklukları (özellikle supraventriküler taşikardi)
- Tikler
- Titreme atakları (yenidoğan döneminde)

b) Erişkin dönem

- Yalancı nöbet
- Panik atak
- Hiperventilasyon
- Geçici iskemik atak
- Migren
- Narkolepsi
- Hipoglisemi başta olmak üzere metabolik nedenler
- Senkop
- **Refleks:** postüral, valsolvaya bağlı, miksiyona bağlı vb.
- **Kardiak:** disritmi (kalp bloğu, taşikardi vb), valvüler (en sık aort stenozu), kardiyomiyopati, şantlı hastalıklar vb.
- Perfüzyon yetmezliği: hipovolemi, otonom yetmezlik
- Psikojenik ataklar (53,54).

2.2.6. Jeneralize Nöbetler

2.2.6.1. Absans nöbetler

Absans nöbetlerinin ayırt edici özellikleri süregelen aktivitenin kesintiye uğraması, ani bilinç kaybı ile kendini göstermesi, boş bir bakış ve olasılıkla gözlerin yukarıya doğru kısa deviyasyonudur. Petit mal olarak da isimlendirilir. Hasta konuşuyorsa konuşma yavaşlar veya kesintiye uğrar, yürüyorsa donup kalır, yemek yiyorsa lokma ağzında kalır. Hastalık 2-13 yaşları arasında ortaya çıkar, 6-7 yaşlarında pik yapar.

Bu nöbet türünün çok tipik bir EEG paterni vardır; 3 cyc/sn diken-yavaş dalga kompleks deşarjları bilateral senkron ve jeneralize olarak ortaya çıkar. Bu bulgu en iyi hiperventilasyon sırasında gözlenir.

Absans epilepsi çok yaygın görülen bir nöbet türü değildir. Okul döneminde görülen nöbetlerin %8'ini oluşturur. Ancak en sık atlanan nöbet tipidir. Absans nöbetleri kızlarda daha

fazla görülmektedir, prevalansı hayatın ilk 10 yılında en fazladır. Tipik absans 2 yaşından önce ve 10 yaşından sonra başlamaz (55). Sato ve ark. 83 absanslı hastada ortalama başlama yaşını 3,8 yıl olarak bulmuşlardır (56).

Absans nöbetleri tipik ve atipik olarak sınıflandırılabilir. Tipik nöbetler de basit ve kompleks olarak iki gruba ayrılmıştır. Tipik basit absans; postural tonusta değişiklik olmaksızın bilinç bozulmasıyla seyrederek. Bu sırada göz kapaklarında flutter tarzında hareketler, hasta karşıdaki bir noktaya dalgın dalgın bakar ve ağız çevresinde hafif çekilmeler görülür. Bu hareketler 5 ile 20 saniye, nadiren 30 saniye kadar sürebilir.

Aynı gün içinde çok sayıda absans nöbeti görülebilir. Nöbetlerin sonunda hasta aniden normale döner ve hiçbir şey olmamış gibi nöbet başlamadan önce yaptığı işe aynen devam eder. Postiktal konfüzyon ve halsizlik görülmez. Kompleks absans basit olanından daha sık görülür. Penry ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 347 absans epilepsili hastayı incelemişler, %9,6'sının basit, %90,4'unun kompleks absans olduğunu saptamışlardır. Kompleks absans vakalarının %63,1'nin otomatizmlili, %45,4'nin klonik komponentli ve %22,5'nin de atonik komponentli oldukları gözlenmiştir. Göz kapağının flutter hareketi klonik komponenti, ağız şapırdatma, çiğneme, parmak, el, kol, omuz hareketleri ise otomatizmi oluşturur. Atonik komponent elde tutulan nesneyi yere düşürme, baş ve kollarda ani düşme şeklindedir. Tonik komponent postural tonusta hafif artma, göz ve başın yukarı deviasyonu şeklindedir. Otonomik komponentte ise absans nöbetleri ile birlikte idrar kaçırma, solukluk, midriazis, taşikardi gibi bulgular vardır. Otomatizm ve diğer komponentler, kompleks parsiyel nöbetlerle karışabilir. Prognozu iyidir. Atipik absans nöbetleri hem klinik, hem de EEG bulgusu olarak tipik absanstan farklıdır. Elektroensefalografide 3 Hz'lik deşarjlar yerine 2-2,5 Hz'lik deşarjlar ortaya çıkar. Başlangıç ve bitiş ani değildir. Tonus değişiklikleri daha belirgindir.

2.2.6.2. Miyoklonik Nöbetler

Miyoklonik nöbet, çocukluk ve adolesan çağda görülebilir, vücudun bir veya her iki tarafındaki kol ve bacakta kısa süreli jerkler şeklinde hareketlerdir. Kısa süreli, sıklıkla simetrik kas kasılmaları ile vücut tonusunun kaybı ve düşme veya öne doğru yığılma şeklinde tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir (57).

Elektroensefalografide senkronize diken, çoklu deşarjlarla karakterizedir. Selim gidişli olabileceği gibi progresif nörolojik bir sendromun komponenti şeklinde de olabilir. Miyoklonik nöbetlerin ön planda olduğu epileptik sendromlar içinde, Lennox-Gastaut sendromu, juvenil miyoklonik epilepsi infantil spazm (West sendromu), benign infantil miyoklonik epilepsi, malign infantil miyoklonik epilepsi ve progresif miyoklonik epilepsi sayılabilir.

2.2.6.3. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler (JTKN)

Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) grand mal nöbetler olarak da bilinir ve epileptik nöbetlerin bir proto-tipidir. Çeşitli klinik durumlarda gözlenir. Diğer nöbetlerle birlikte olabilir ya da bunları takiben görülebilir. JTKN'in tonik ve klonik olmak üzere iki evresi vardır. Genellikle bilinç kaybı olur. Fleksör ve ekstansör kasların kasılmasından oluşan tonik faz ile başlar. Tonik fazda genelde sırt, boyun ve ekstremitelerde zorlu bir ekstansiyon mevcuttur. Hasta bu halde yere düşer. Bazen düşerken kendini yaralar. Gözler açıktır, göğüs kaslarının kasılmasına bağlı bir çığlık duyulur. Nöbet esnasında idrar ve gaita inkontinansı olabilir. Tonik faz tipik olarak 10-30 saniye sürer. Klonik faz hızlı bir tremor ile başlar. Ekstremiteler ve gövdede yaygın jerkler görülür. Jerkler giderek azalır. Klonik faz ise tipik olarak 30-60 saniye sürer (58).

Jeneralize tonik klonik nöbetlerde interiktal EEG normal olabilir veya değişik sıklıkta bilateral epileptiform deşarjlar görülebilir. İktal EEG'de nöbet başlangıcında tonik fazla korelasyon gösteren bilateral senkron jeneralize diken burstleri görülür. Tonik fazın

sonuna doğru diken dalga sıklığı giderek azalır ve yerini klonik faza eşlik eden bilateral senkron ve jeneralize yavaş dalga aktivitesine bırakır. Bu deşarjlar bitip klinik olarak nöbet sona erdiğinde EEG’de de jeneralize voltaj supresyonu görülür.

2.2.6.4. Jeneralize Tonik Nöbetler

Sadece tonik komponentin hakim olduğu nöbetlerdir ve genellikle 60 saniyeden kısa sürelidirler. Ani ekstansör kas tonusu artışı ile bulgu verirler. Sıklıkla boyun kaslarının kasılması ile başlar. Baş dik ve sabit bir pozisyon alır, çene kilitlenir ve gözler açılır. Hasta opistotonus posturu alır. Bunu solunum ve abdominal kasların kasılması takip eder ve kısa süreli apneye neden olur. Postiktal bilinç kapanması, konfüzyon, yorgunluk ve baş ağrısı sık görülür. Tonik nöbetler tipik olarak uyku ile aktive olur ve uykunun non-REM fazında sıklırlar (59-60).

EEG’de düşük voltajlı hızlı aktivite veya 10-25 Hz’lik frekansı azalırken amplitüdü artan ritmik aktivite görülür.

2.2.6.5. Jeneralize Klonik Nöbetler

Tekrarlayıcı, ritmik klonik atımlar ile karakterizedir. Süt çocuklarında daha sık görülür. En fazla ekstremitelerde, boyun ve yüz kaslarında görülürler. Genellikle asimetric ve irregülerdir. Postiktal faz genellikle kısadır. Bazı jeneralize konvulzif nöbetler klonik faz ile başlar ve tonik faza geçer, böylece ‘klonik-tonik-klonik’ nöbetler oluşur. Miyoklonik nöbetleri, klonik nöbetlerden ayırt etmek güç olabilir. Ancak klonik nöbetlerin çoğunda bilinç kaybı vardır. Klonik nöbetlerin JTK nöbetlere göre semptomatik olma olasılığı yüksektir. EEG’de 10 Hz’lik veya daha hızlı ritmik aktivite ortaya çıkar.

2.2.6.6. Atonik Nöbetler (Astatik, Drop Atak)

Kas tonusunda ani bir azalma, başın düşmesine, çenenin gevşemesine, bir ekstremitenin sarkmasına yol açabilir veya tüm kas tonusu etkilenerek ani yere düşmeye neden olabilir. Tonik nöbetlerin aksine bu hastalar öne doğru düşerler. Bu tür nöbetlerde

genellikle bilinç bozulmaz. Baş ve gövdedeki ani postural tonus kaybı özellikle yüzde yaralanmalara neden olabilir.

2.2.7. Fokal Nöbetler

Basit fokal nöbetler (BFN) ile kompleks fokal nöbetler (KFN) arasındaki temel fark, bilincin varlığı veya bilinçlilik halinin bozulmasıdır (61,62).

Basit fokal nöbetler kompleks hal alabilir ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilir. Basit veya kompleks fokal nöbetler, kaynaklandıkları anatomik bölgeye göre (temporal, frontal, parietal ve oksipital lob) klinik belirti ve elektroensefalik bulgular oluştururlar.

2.2.7.1. Basit Fokal Nöbetler

Nöbetlerin lokalize bir kaynağa bağlı olduğu epilepsi türüdür. Basit fokal nöbetlerde motor ve duysal semptomlar genellikle uygun kortikal sahanın yakınında veya içindeki lezyonu gösterir. Motor belirtiler klonik veya tonik olabilir, vücudun herhangi bir bölümünü tutabilir. Klonik motor nöbetler, motor homonkulustaki vücut parçasının hacmi ile direkt ilişkili spesifik vücut bölgesini etkiler. Fokal klonik nöbetlerin çoğu yüz ve eli tutar. Tonik motor nöbetler ise daha az anatomik korelasyon gösterir. Bunlar genellikle gözler, baş ve bütün vücudun bir tarafa yavaş dönmesini içeren versif hareketlerdir.

Basit fokal nöbetlerde deşarjların çıktığı lokalizasyonla ilişkili olarak duysal, işitsel, otonomik ve psişik semptomlar görülebilir.

2.2.7.2. Kompleks Fokal Nöbetler

Kompleks fokal nöbetlere şuur bozulması da eşlik eder. Çocuk yaş grubunda tüm nöbetlerin %20-40'ını oluşturur. Tipik KFN'lerin çoğunun kaynağı temporal lobdaki epileptojenik odaktır. Bununla beraber, bu tür nöbetler frontal lateral temporal ve ekstraportal non-limbik bölgelerden kaynaklanıp temporal limbik yapılara yayılma ile de ortaya çıkabilir. Bununla beraber KFN'li epilepsilerin çoğunun kaynağı temporal lobdadır.

KFN'ler izole olarak gelişebilir. Ayrıca çoğunlukla basit fokal nöbetlerden sonra gelişir. KFN'lerde klinik özellikleri temel alınarak, iki farklı tipten bahsedilmektedir (63,64).

En sık tip I olanı görülür. Sıklıkla bir duraklama reaksiyonu ve/veya hareketsiz donuk bakış ile başlar. Bunu, stereotipik otomatizmler (özellikle oroalimenter) takip eder. Bu esnada şuur bozukluğu meydana gelebilir. Tip II nöbetlerde ise duraklama reaksiyonu ve stereotip otomatizma görülmez, nöbet yarı amaçlı motor aktivite ile başlar.

Temporal lob kaynaklı fokal nöbetlerin %70-90'ında auralar bildirilmiştir. Genelde epigastrik yükselme hissi şeklindedir ve temporebazal limbik yapıların tutulduğunu gösterir. Otomatizmalar, şuur bozulduğu anda ortaya çıkan istem dışı, otomatik motor hareketleri içerir. Spontan veya reaktif formda olabilen otomatizmler, iktal veya postiktal dönemde görülebilir. Otomatizmalar, stereotip göstermeye meyillidir ve hastanın nöbetlerinin değişmez bir parçasını oluşturur. Spontan otomatizmlerin en yaygın örneği oroalimenter otomatizmlerdir (dudak emme, çiğneme, yutkunma gibi hareketler). Elbisenin toplanması, giyinme, soyunma veya objelerin yeniden düzenlenmesi şeklinde gestural, aniden ayağa kalkarak yürüme veya koşma şeklinde ambulatuar, sürekli bazı kelime veya cümlelerin tekrarlanması şeklinde verbal, pelvik sıkıştırma ve masturbasyon şeklinde seksüel otomatizmler de görülebilir. Seksüel otomatizmlerin frontal lobla ilişkili olduğuna dair deliller vardır.

2.2.8. Lokalizasyonla İlişkili Nöbetlerin Özellikleri

2.2.8.1. Temporal Lob Nöbetleri

Temporal lob nöbetleri, genel olarak BFN, KFN veya sekonder jeneralize nöbetler şeklindedir. Beynin diğer loblarına göre temporal lobun epileptik aktivitesi yüksektir.

Temporal lob nöbetleri, iki alt gruba ayrılarak incelenebilir:

1. Amigdala-hipokampal nöbetlerle olan ve meziyal temporal lob yapılarından kaynaklanan temporal lob nöbetleri (MTLE).

2. Meziyal temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lob nöbetleri (LTLE).

MTLE'ler genellikle bilinç bozukluğu ile kendini gösterir. Sıklıkla donakalma “motor arrest (donma)” dalma ve pupiller dilatasyonla başlar. Bu aşamada kalırsa “temporal lob absansı” olarak adlandırılır. Daha sık olarak ise yarı istemli koordine motor aktiviteler (otomatizmler) gelişir. Oroalimenter otomatizmalar MTLE'ne özgü olmamakla beraber oldukça karakteristiktir ve dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma ve diş gıcırdatma şeklindedir. Birşeyler toplama şeklinde değişik el hareketleri gibi stereotipik otomatizmalar MTLE'nin diğer sık görülen özellikleridir.

Çevresel duruma ve objeye karşı gelişen otomatizmalar da sıktır. Elektroklinik formu MTLE ile benzeşmeyen tüm lokalizasyonla ilişkili epilepsiler LTLE kategorisinde incelenmektedir. Patolojik nedenleri MTLE'ye göre çok çeşitlidir, başlangıç yaşı değişkendir ve nöbetler genellikle hayatın üçüncü dekadında veya daha sonrasında başlar. LTLE'leri tanımlamaya yönelik iktal bulgular belirgin olmasa da yine de bazı özelliklerin varlığı yardımcı olabilir. Örneğin, deneyimsel auralar LTLE'nde daha sıkken, epigastrik aura MTLE'nde daha fazladır. İşitsel, vertijinöz ve kompleks görsel varsanıların sıklıkla lateral temporal bölgeden kaynaklandığı bilinirken, saf MTLE'li hastaların hiçbirinde bu auralara rastlanmamıştır (65,66).

2.2.8.2. Frontal Lob Nöbetleri

Genellikle geceleri ve uyku sırasında ani olarak ortaya çıkan ve ani olarak sonlanan garip motor hareketleri (aksiyal- pelvik torsiyon, bimanuel bipedal hareketler), garip postür ve vokalizasyonları (bağırma ve küfür etme gibi), yarı amaçlı şiddet eylemlerini içerir. Başlangıçta pedal çevirme, koşma, tekme atma vb. şeklinde otomatizmalar sık görülür. Tonik ve postural olabilen motor belirtiler sıktır (%50-60). Bilinç bozulmasının olmaması ve

beraberinde tonik baş donmesi frontal lob nöbeti için tipik kabul edilir. Stereotipik özellikler taşıyan bu nöbetler kısa sürer ancak peşpeşe gelebilir ve hızla jeneralize olabilir (67).

Frontal lob nöbetlerinde auralar somatosensoryel, otonom, emosyonel ve bilişsel olabilir. Frontal epilepsi nöbetlerinde, status gelişme riskinin yüksek olduğu ve uzamış konfüzyon epizodlarının olabileceği bildirilmektedir.

Frontal lob nöbetlerinde EEG %40-60 oranında normaldir. Lateral frontal lob epilepsilerinde ise interiktal epileptiform deşarjlar daha sık olarak izlenir. Frontal lob nöbetlerinde iktal skalp EEG'si sıklıkla klinik nöbetin yoğun hareket ve motor gösterilerle başlaması nedeniyle bilgi verici olmamaktadır (68).

2.2.8.3. Parietal Lob Nöbetleri

Parietal lob nöbetleri nadir olarak görülür, bu nedenle klinik görünümleri hakkında fazla bilgi yoktur. Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler görülebilir. Parietal loba özgü auralar sıklık sırasına göre somatosensoryel, somatik illüzyon, vertijinöz, görsel illüzyon veya kompleks görsel halüsinasyonlar, lisan bozuklukları şeklinde sıralanabilir (69).

Ayrıca ekstremitte ağrısı, hatta abdominal ağrı parietal nöbetlere öncelik eder (70). Negatif duysal fenomen mümkündür. Bir vücut bölümünü hareket ettirme isteği ya da bir bölümün hareket ediyor illüzyonu yaşanabilir (71).

Motor belirtiler nöbetin yayılımına bağlı olarak ortaya çıkar. Tonik, klonik, postural, hipermotor nöbetler görülür. İnteriktal EEG normal olabilir. Spesifik olmayan fokal yavaşlamalar görülebilir. İnteriktal EEG bulguları yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenle EEG'yi değerlendirirken dikkat etmek gerekir. İktal EEG normal kalabilir ya da yaygın paternler gösterir.

2.2.8.4. Oksipital Lob Nöbetleri

Görme ile ilgili bulgular şeklinde sekonder jeneralizasyon gösterebilen basit fokal nöbetlerdir. Görsel auralar bu nöbetler için tipiktir. Parietal lob ya da posterior temporal lob nöbetlerinde olan kompleks halusinasyonların tersine daha basittir (ışık çakmaları, renkler ya da şekiller gibi). Görme alanı defektleri, skotomlar, illuzyonlar izlenebilir ve iktal körlük dahi olabilir. Oksipital loba özgün belirtileri tanımlamak güçtür. Çoğu nöbet oksipital lobdan çok yayılıma bağlı olarak belirti verir (71,72).

Gözlerin tonik deviyasyonu oksipital lob nöbetlerinin en sık motor semptomudur. Okulo-klonik hareketler veya nistagmus veya göz kapağında hızlı kırpmalar diğer okulomotor belirtilerdir. Bunlar nöbetin erken evrelerinde izlendiğinde oksipital orijini düşündürür (73).

Kontrlaterale konjuge göz hareketlerine nistagmus eşlik eder. Oksipital lob nöbetlerinde interiktal EEG değişken olabilmektedir. Kriptojenik/semptomatik oksipital lob epilepsilerinde bulgular biyoelektrik lokal yavaşlamalar, diken-dalgalar şeklindedir. Bunların lokalizasyonları ipsilateral, kontrlaterale veya bilateral olabilir.

2.2.9. Epilepsi ile Karışan Paroksizmal Olaylar

Epilepsi, pediatrik nöroloji pratiğinde görülen en sık paroksizmal bozukluktur. Yine de diğer paroksizmal olaylar epilepsiyle karışabilir (74).

Epilepsi Dışındaki Paroksizmal Bozukluklar:

- Senkop
- Diğer non- epileptik paroksizmal bozukluklar
- Benign paroksizmal vertigo
- Paroksizmal distonik koreatotozis
- Paroksizmal kinesinejik koreatotozis
- Diurnal varyasyonla birlikte dopa duyarlı distoni
- Asetozolamid duyarlı paroksizmal ataksi

- Benign paroksizmal tonik yukarı bakış
- Benign paroksizmal tortikollis
- Sandifer sendromu
- Siklik kusma
- Erken süt çocukluğunun benign miyoklonusu
- Hiperekspleksia
- Spasmus nutans
- Titreme (ürperme) atakları
- Hiperventilasyon sendromu
- Ritmik hareketler
- Stereotipler
- Haz fenomeni
- Masturbasyon

2.2.10. Antikonvulzif Tedavi

Günümüze kadar epileptik aktivitenin oluşmasını önleyecek ilaçların geliştirilememiş olmasına rağmen tedavide nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen anikonvulsanlardan yararlanılmaktadır (75-83).

Kullanımdaki ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak major ve minor antikonvulsanlar olmak üzere iki grupta toplanabilirler.

Major ilaçlar: Fenobarbital (FB), fenitoin (FT), karbamazepin (CBZ), valproat (VPA),

Minor ilaçlar: Diazepam, klonazepam (CLN), lorazepam, clobazam (CLB), etosuksimid (ETH)

Yeni ilaçlar: Vigabatrin (VGB), gabapentin (GBP), lamotrijin (LTG), felbamat (FLB), zonizamid, topiramet (TPM), okskarbazepin (OXZ), levetirasetam (LVT), pregabalin (PG), tiagabine (TGB)

Diğer ilaçlar: Adrenokortikotropik hormon (ACTH), asetazolamid, B6 vitamini, intravenöz immunglobulin (IVIG), pridoksal fosfat Etki mekanizmasına göre antiepileptiklerin sınıflandırılması

Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke edenler: CBZ, FT, LTG

Kalsiyum akımını değiştirenler: ETH

GABA metabolizmasını değiştirenler: FB, GBP, TGB, VGB

Birden çok mekanizma ile etkili olanlar: VPA, TPM, FLB

2.2.10.1. Fenobarbital

Jeneralize tonik/klonik, fokal ve status epileptikusta kullanılabilir. 3-5 mg/kg/gün dozunda başlanır. Yan etkileri: Hiperaktivite, huzursuzluk, dikkat eksikliği, uyku bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu, bilişsel işlevlerde bozukluk.

2.2.10.2. Primidon

Jeneralize tonik klonik ve fokal nöbetlerde kullanılır. 8 yaşın altında 10-25 mg/kg/gün 2-3 dozda başlanır. Agresif davranışlar ve fenobarbitale benzeyen yan etkileri bulunmaktadır.

2.2.10.3. Etosüksimid

Daha çok absans epilepside kullanılır. 20 mg/kg/gün'den başlanır. Dozu 40 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Yan etkileri: Tonik/klonik nöbetleri artırabilir. Karın ağrısı, döküntü, karaciğer disfonksiyonu, lökopeni.

2.2.10.4. Karbamazepin

Jeneralize tonik/klonik ve fokal nöbetlerde kullanılır. 10 mg/kg/gün dozunda başlanır ve 20-30 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Yan etki: Baş dönmesi, uyku hali, diplopi, karaciğer difonksiyonu, anemi, nötropeni, uygunsuz ADH sendromu.

2.2.10.5. Klonazepam

Absans, miyoklonik, İnfanıl spazmda, Lennox- Gestaut sendromunda, akinetik ve fokal nöbetlerde kullanılabilir. 30 kg'ın altında 0.05 mg/kg dozunda başlanır ve her hafta dozu artırılır. 30 kg'ın üstünde 1.5 mg/kg/gün üç eşit dozda başlanır.

Yan etkileri: Uyku hali, huzursuzluk, ajitasyon, davranış bozuklukları, depresyon, hipersalivasyon.

2.2.10.6. Valproat

Jeneralize tonik/klonik, absans, miyoklonik ve fokal nöbetlerde kullanılır. 10 mg/kg/gün dozunda başlanır. 30-60 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir.

Yan etkileri: Bulantı-kusma, iştahsızlık, uyku hali, amenore, ağırlık artması, saç dökülmesi, hepatotoksisite.

2.2.10.7. Fenitoin

Status epileptikus, fokal, jeneralize tonik/klonik nöbetlerde kullanılır. Oral dozu 3-9 mg/kg/gün, i.v. dozu ise 15-20 mg/kg/dozdur. Yan etkileri: Hirsutizm, diş eti hiperplazisi, ataksi, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, nistagmus, bulantı, kusma, hematolojik bozukluklar.

2.2.10.8. Lamotrijin

Diğer ilaçlara yanıtıız tüm konvulziyon türlerinde kullanılabilir. 2 mg/kg/gün dozunda başlanır ve 5-15 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir.

Yan etkileri: Döküntü, baş dönmesi, ataksi, uyku hali, diplopi, baş ağrısı, kusma.

2.2.10.9. Vigabatrin

Diğer ilaçlara yanıtızsız konvulziyon türlerinde, infantil spazmda kullanılır. 30 mg/kg/gün dozunda başlanır.

Yan etkileri: Hiperaktivite, ajitasyon, uyku hali, ağırlık artması, optik nörit.

Tablo-3: Nöbet tipleri ve ilaç tercihleri.

Nöbet şekli	İlk sıra ilaçlar	İkinci tercihler
Fokal±sekonder	CBZ, VPA, OXC, FB	BZD, LTG, TPM, LVT,
Jeneralizasyon		VGB
Jeneralize tonik, tonik- klonik	VPA, CBZ, FB, OXC	LTG, TPM, LVT
Kompleks parsiyel	CBZ, OXC, LTG, LVT	TPM, TGB
Myoklonik	VPA, LTG, TPM, LVT	BZD, FB, LVT, ETH, Asetozolamid
Absans	VPA, ETH	LTG, CLN
JTK+absans	VPA, LTG	
Juvenil absans	VPA, LTG	CLN
Epileptik spazm	ACTH, VGB, VPA	CLN, Pridoksin, TPM, ketojenik diyet
Lennox-Gastaut	VPA, TPM, LTG	FLB, ketojenik diyet
Juvenil myoklonik	♂ VPA, LTG ♀ LTG, TPM LVT	TPM VPA

Antikonvülzan tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını yükseltir. Bunlar ilaç seçiminin nöbet tipine göre yapılması, tedaviye tek ilaç ile başlanması, ilaç prepratlarının seçiminde hastanın yaşı, mental durumu ve ailenin sosyoekonomik düzeyinin dikkate alınması, antikonvülsanların farmokinetikleri el verdiği ölçüde seyrek aralıklarla verilmesi, kan düzeyinin sağlanması, hesaplanan doza yavaş ulaşılması, nöbetler kontrol altına alınmaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmadan bir ilaçtan vazgeçilmemesi, nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi

yapılmaması, plazma düzeylerinin gerekmedikçe belirlenmemesidir. Hastaların en az 6 ayda bir kontrol edilmesi gerekmektedir.

Monoterapi ile ilaca ait yan etkiler daha az görülür. İlaç etkileşim sorunu ile karşılaşılmaz. Bilişsel işlevler daha az etkilenir ve daha ucuz tedavi olanağı sağlanır. İlaç sayısı arttıkça hastaların ilaçları düzenli kullanma olanağı azalır, yan etkiler artar. Monoterapi ile çocuk vakaların %75'inden fazlasında uzun süreli remisyon sağlanabilir. Antikonvulsanlar tek tek verildiğinde nöbetlerin kontrol altına alınamadığı durumlarda veya hastanın farklı antikonvulzanlara yanıt veren farklı tipte nöbetlerinin bulunduğu durumlarda politerapi uygulanabilir. Sinerjistik kombinasyonu yakalamak güçtür. İlaç kombinasyonlarının yararlı olması için etkinliğinin toksisiteden fazla, etkileşimlerinin en az, etki biçimleri ile toksitelerinin farklı ve alınmalarının kolay olması aranılan özelliklerdir.

Ancak dirençli epilepsilerde bu bilgiler gözardı edilerek hastaların klinik durumları ve ilaç kan düzeyleri yakından izlenerek değişik kombinasyonlar denenebilir. Tek ilaç etkili değilse ikinci ilacı eklemek yerine etkili olabilecek bir başka ilacı denemek gerekir. İkinci ilaç etkili olunca ilk ilaç azaltılarak kesilir. İlk ilaç 6-8 haftada azaltılarak kesilmeli ve ilaç kesimine de ikinci başlanan ilacın etkili düzeye çıkması ile başlanmalıdır (81-83).

Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak üçte biri pek çok antiepileptik ilaçla tek başına veya kombine olarak tedavi edilsede ilaca dirençli olabilmektedir. Bu durum son 10 yılda çıkan ilaçlarla da değişmemiştir. Bir ilaca yanıt vermeyen hastanın farklı etki mekanizmasına sahip başka bir ilaçlada nöbet geçirme şansı en az %20 olmaktadır. Epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde antiepileptik ilaçlar yeterli nöbet kontrolü sağlayamamaktadır. Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında sıklıkla kullanılan antiepileptik ilaçlar sayı ve dozunun yüksek olması ve tekrarlayan nöbetler nedeniyle ilaç toksitesi artmakta, kognitif ve psikososyal disfonksiyon gelişebilmektedir. Dirençli epilepsi

hastalarında cerrahi, ketojenik diyet, vagal sinir stimulasyonu gibi tedavi seçenekleride uygulanabilmektedir (83-86).

Dirençli epilepsi hastanın nöbet tipine uygun ilaçları yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetlerin sürmesi olarak tanımlanır. Bu tanım için kullanılması gereken antiepileptik sayısı, nöbet sıklığı ve hastalık süresi üzerine görüş birliği sağlanamamıştır. İlk antiepileptik ilaca yanıt vermeyen hastaların sadece %11'inde daha sonraki tedavilerle nöbetsizlik sağlanabilmesi ve antiepileptik ilaçlara direnç gelişiminde genetik faktörlerin rolunun gösterilmesi epilepsinin başlangıcından itibaren dirençli olduğunu düşündürmektedir. Sık nöbetlerin ilerleyici nöronal disfonksiyon veya kayıp nedeni olabileceğinin gösterilmesi ise alternatif tedavilerden yaralanacak hastaların erken evrede belirlenmesi gerekmektedir.

Epilepsili hastalarda dirençli epilepsi gelişme ile ilişkili olabilecek faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erkek cinsiyet, nöbetlerin erken yaşta başlaması, nöbet başlangıcının bir yaşından önce olması, hastalık süresinin uzun olması, tedavi öncesi ve tedavi sırasında nöbet sayı ve sıklığının yüksek olması, nöbet tipi, tedavi süresince veya hastalık süresi boyunca statusta kalması, EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu veya fokal /jeneralize aktivite bozukluğu, zeka geriliği ve motor kayıp olması, nöroradyolojik bulgu olması, dirençli epilepsi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Febril konvulsiyon veya ailede epilepsili birey bulunması dirençli epilepsi gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (87-90).

2.3. Ateroskleroz

Gelişmiş batı ülkelerinde ölümlerin en başta gelen sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Bu yüzden çok sayıda araştırmaya konu olmakta ve gün geçtikçe bu konuda yeni gelişmeler sağlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan asıl olay ateroskleroz olup etiyopatogenezinde çok sayıda genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar

hastalıklarını da içine alan farklı hastalık gruplarını kapsar. Fakat bütün bu hastalıkların tümünün altında yatan patoloji aterosklerozdur. Aterosklerozun fizyopatolojisi oldukça komplekstir. Kan damarlarının subendotelial aralığında, arter duvarının tüm yapısal elemanları, trombosit, lökosit ve özellikle monosit, makrofaj gibi çeşitli inflamatuvar hücreler ile lipid ve lipoproteinlerin birikimini içeren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (91,92). Bu süreçte merkezi rol oynayan vasküler endotel, arteriyel duvar ve kan dolaşımı arasında dinamik bir geçiş bölgesidir.

Damar duvarındaki değişiklikler yaşam boyunca oluşurken, ateroskleroz yaşlanmadan farklı patolojik bir süreçtir. Aterosklerozun öncü lezyonları; yağ izleri (fatty streak) ve fibröz plaktır. Yağ izleri, aterosklerozun en erken görülen bulgusudur. Batı tipi diyetle beslenen çoğu kişiler 20 yaş civarında bir kısım yağ izlerine sahip olurlar. Yağ izleri mikroskobik olarak; köpük görünümü veren intrasellüler lipidlerle dolu büyük hücrelerin (köpük hücreleri, foam cells) subendotelial bölgeye toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas olarak lipidlerle yüklü makrofajlardır. Fibröz plak, aterosklerotik hastalıkların kliniğinde önemli rol oynar. Yağ izleri arteriyel damarlarda yaygın plak gelişmeyen bölgelerde bile oluşabilir. Mikroskobik olarak, fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir ve burada monosit, lenfosit, köpük hücreleri ve konnektif doku toplanmıştır. Bazı lezyonlarda, hücre yıkıntılarının nekrotik çekirdeği, köpük hücreleri ve kolesterol kristalleri görülür. Bazılarında da konnektif matriks içinde düz kas hücrelerinden ibaret fibröz bir başlık bulunur. Yağ izlerinden farklı olarak, fibröz plak içindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orijinlidir (93).

Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis

edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (94). Halbu ki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskleroza erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (95). Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardial koroner arterlerdeki ateroskleroza komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bire bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

Ateroskleroza erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media

kalınlığı (IMK) bir çok çalışmada koroner arter hastalığını (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (96,97). Ayrıca karotis arter IMK kalınlığı koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir. Diğer yandan birincil ve/veya ikincil korunma yöntemlerini ve KAH'ın prognozunu ele alan çalışmalarda, IMK çok sık sonlanım noktası olarak kullanılmıştır (98). Hem endotel disfonksiyonun hemde karotis arter IMK kalınlığındaki artmanın teşhisi, halen yeterli derecede rutin kullanıma girmemistir. Bunun sebeplerinden biri de her iki parametrenin özellikle koroner arter hastalığı açısından 'var ile yok' arasında ayırım yapmasıdır. Fakat koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili yeterli çalıma yoktur.

2.3.1. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Oynayan Hücre Tipleri ve Lezyondaki Fonksiyonları

2.3.1.1. Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri arter duvarı ile kan arasında düzgün kesintisiz tek sıra halinde dizilmiş hücrelerdir. Normal endotel yapısı seçici geçirgen özelliğe sahip ve trombojenik durumlara karşı vazoaaktif madde vasıtasıyla cidarı kayganlaştırmaktadır (99). Endotel tarafından salgılanan başlıca faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir (100). Endotel tarafından salgılanan en önemli moleküllerden biri nitrik oksit (NO)'tir. NO'nun damar duvarına birçok etkileri vardır; düz kas hücrelerinin çoğalması, göçü ve kontraksiyonu, trombosit aktivasyonu ve birikimi ve lökosit-endotel adezyonu üzerinde baskılayıcı (inhibitör) etki göstermektedir (101,102). Zedelenmiş endotel tabakasının her iki yöne permeabilitesi (geçirgenliği) artar, prokoagülan bir özellik kazanır, hücrelerin adezyonuna uygun hale gelir ve vazodilatör özelliklerini kaybederler. Bu değişimler büyük oranda endotelin NO biyoaktivitesinin kaybından kaynaklanır (100).

Tablo-4: Arteriyel endotel tarafından salgılanan başlıca faktörler (102).

Endotel Tarafından Salınan Faktörler					
Vazodilatörler	Vazokonstriktörler	Düz kas büyüme uyarıcıları	Trombolitik faktörler	Adezyon molekülleri	Düz kas büyüme inhibitörleri
-Nitrik oksit	-Angiotensin 1 ve 2	-Trombosit kökenli büyüme faktörü	-Doku tipi plazminojen aktivatörü	-Lökosit adezyon molekülü	-Nitrik oksit
-Bradikinin	-Endotelin	-Temel fibroblast büyüme faktörü	-Plazminojen aktivatör inhibitör 1	-İntersellüler adezyon molekülü	-Prostasiklin
-Prostasiklin	-Tromboksan A		-Trombomodulin	-Kan hücreleri adezyon molekülü	-Bradikinin
-Endotelyal hiperpolarizan faktör	-Araşidonik Asit				-Heparin sülfat
-Serotonin	-Prostaglandin H2				
-Histamin	-Trombin				
	-P maddesi (SP)				
	-Nikotin				

2.3.1.2. Düz Kas Hücreleri

Düz kas hücreleri (SMC) normal arter duvarının media tabakasında yer alırlar ve kollajen ve elastik lifler ve çeşitli proteoglikanları sentezleyerek fibroblastlarla birlikte damar duvarındaki bağ dokusunun yapımına katılırlar. SMC damar tonusu dolayısıyla kan basıncının belirlenmesinde kilit rol oynamaktadırlar. Bu hücrelerin aterosklerotik damarda iki ayrı fenotipi bulunmaktadır. Birinci fenotipteki hücreler, medya tabakasına yerleşmiştir ve endotelin, katekolamin, anjiotensin, prostaglandin E, nitrik oksit, nöropeptitler gibi

vazodilatörlere cevap verirler. Uyarıldığı zaman bu fenotipteki hücrelerin miyofibrilleri azalır ve endoplazmik retikulum, golgi cisimciği çoğalarak ikincil tip fenotipe dönüşürler. Ateroskleroz lezyonunda rol oynayan tip daha sıklıkla ikincil fenotipteki düz kas hücreleridir. Mitojenik ajanlara cevap verme özelliğine sahip bu hücreler aterosklerotik lezyonun gelişiminde rol oynamaktadırlar. Makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite ederek kolesterolü, kolesterol esterleri şeklinde depolar ve köpük hücrelerine dönüşebilirler (99).

2.3.1.3. Makrofajlar

Kemik iliğinde üretilip kan dolaşımına katılan monositler, damar duvarındaki okside LDL'ye yanıt olarak üretilen kemokin gibi kimyasal sinyaller, inflamasyon alanında (intimada) birikmesiyle makrofajlara dönüşürler.

Genetiği değiştirilmiş farede kimyasal sinyal inhibisyonu sonucunda makrofaj birikiminin ve ateroskleroz gelişiminin oluşmaması (103), monosit kökenli makrofajların aterogenezdeki kritik rolünü desteklemektedir.

Makrofajlar okside LDL'yi fagositoz yoluyla hücre içine alarak okside LDL'yi hidroliz edilmeye çalışırlar. Bu sırada en az 6 değişik büyüme faktörü, oksijen serbest radikalleri gibi toksik maddeler ve mediatörler de açığa çıkmasıyla dokudaki inflamasyon ve LDL oksidasyonu artar.

Okside LDL lipid dolu granüller halinde hücre içinde birikir ve hücrenin köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar. Bu şekilde fonksiyon kaybeden makrofaj bir süre sonra nekroza uğrayarak içindeki lipid açığa çıkar ve üst üste yığılarak aterosklerotik plağın en önemli elemanlarından biri olan endotel altındaki lipid birikintilerini meydana getirir (100,104).

2.3.1.4. Trombositler

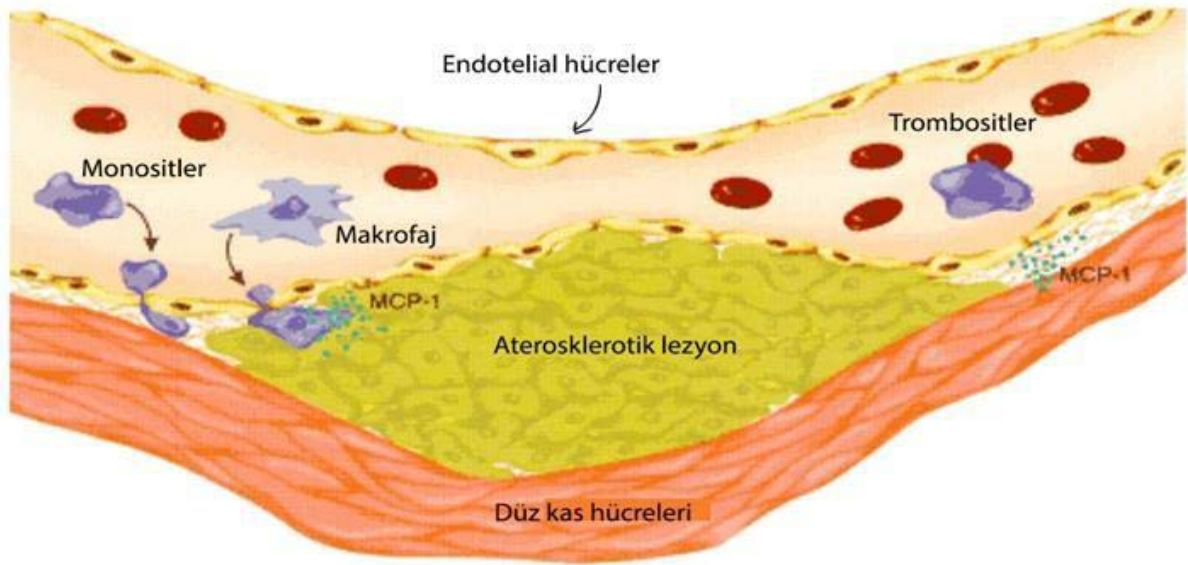
Trombositler içlerindeki granüllerde mitojenik faktörler, sitokinler ve vazoaaktif maddeleri içermektedir. Endotel hasarı sonucu veya herhangi bir uyarın, trombositlerin aktivasyonuna ve hasar bölgesinde kümelenmelerine ve trombüs oluşumuna yol açmaktadır (100).

2.3.1.5. T Lenfositler

T hücreleri lenfositlerin alt ünitesidir, sağlıklı arterlerin adventisya tabakasında bulunur. Hücreye bağımlı bağışıklıkta merkezi rol oynamaktadır (102). Okside LDL'nin makrofaj-T hücre etkileşimine yol açan en önemli antijen olduğu bildirilmiştir (100). Pro-inflamatuvar yardımcı T hücreleri (Th/T4), sitotoksik T hücreleri (Tc/T8) ve düzenleyicileri T hücreleri (Treg) olmak üzere farklı alt birimleri bulunmaktadır ve aterosklerozda dominantlardır.

Aterosklerozun erken aşamasında T yardımcı hücreleri tarafından inflamatuvar proaterojenik sitokinler salgılanmaktadır. Buna karşılık, regulator (düzenleyici) T hücreleri özellikle immün yanıtın baskılanması ve kontrolünde rol oynarlar. Genetiği değiştirilmiş farede düzenleyici T hücrelerinin azalması sonucunda, aterosklerozun ve lezyon inflamasyonunu hızlandırdığınının gösterilmesi (102,105) bu hücrelerin aterogenezdeki baskılayıcı rolünü göstermektedir.

Şekil-1: Aterosklerozda rol oynayan hücre tipleri.



Endotelial hasar sonucu monosit, T- hücreleri, trombositler dokuya göç eder. Dokuya göç eden monositler burada makrofaj hücrelerine dönüşerek lezyonun ileri aşamasında trombus oluşuma neden olmaktadır.

2.3.2. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri

Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (106). Bunlar;

- Hasara yanıt hipotezi
- Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- Oksidatif modifikasyon hipotezi

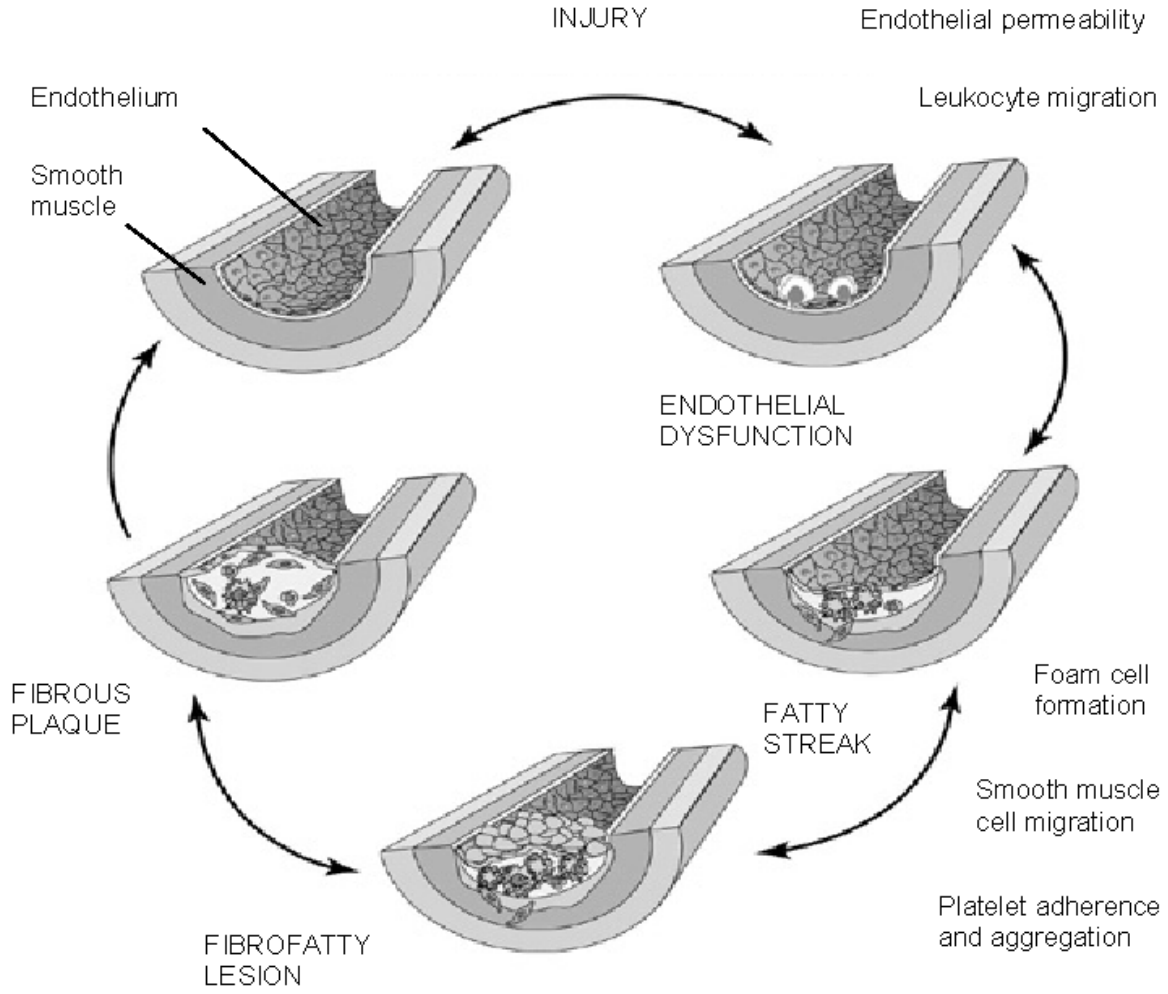
a) Hasara Yanıt Hipotezi: Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki (“response to injury”) hipotezidir. Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (107). Endotel hasarı, normal vasküler özellikleri değiştiren bir takım kompensatuvar cevaplara yol açar. Örneğin hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine

düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı arttırırlar (106).

İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisine makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C) partiküllerini alarak içi lipid dolu köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayını, sitokin, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile birlikte olan hücresel nekroz izler. Lezyonun otokatalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümenine doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (106).



Şekil-2: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL-C birikimi.

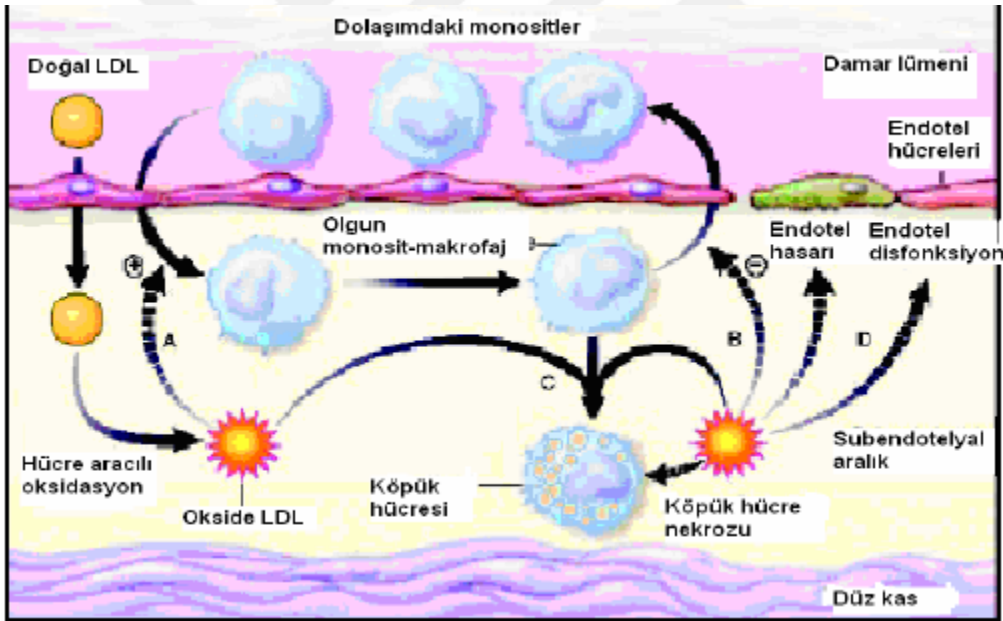


Endotele lökosit adezyonu ve transmigrasyonu, T hücre aktivasyonu, lökosit adezyonu, trombosit adezyonu ve agregasyonu ile köpük hücre oluşumu, süregelen makrofaj birikimi, fibröz kapsül oluşumu.

b) Retansiyona Yanıt Hipotezi: Bu hipoteze göre ateroskerozu başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks komponentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (106).

c) **Oksidatif Modifikasyon Hipotezi:** Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi, Goldstein ve arkadaşlarının kültüre makrofajların kimyasal olarak modifiye olmuş LDL-C (okside LDL-C) varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (108). Modifiye LDL-C'ün in vitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Okside LDL-C, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir. Okside LDL-C'ün düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir. Okside LDL-C, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumu için daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca okside LDL-C, endotelial hücreler gibi bir takım hücelere sitotoksiktir.

Şekil-3: Oksidatif modifikasyon hipotezi.



A: Okside LDL-C monositlerin kemotaksisini uyarır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: Okside LDL-C endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: Okside LDL-C birikiminden dolayı köpük hücre nekrozu oluşur.

2.3.3. Aterosklerozun Fizyopatolojisi

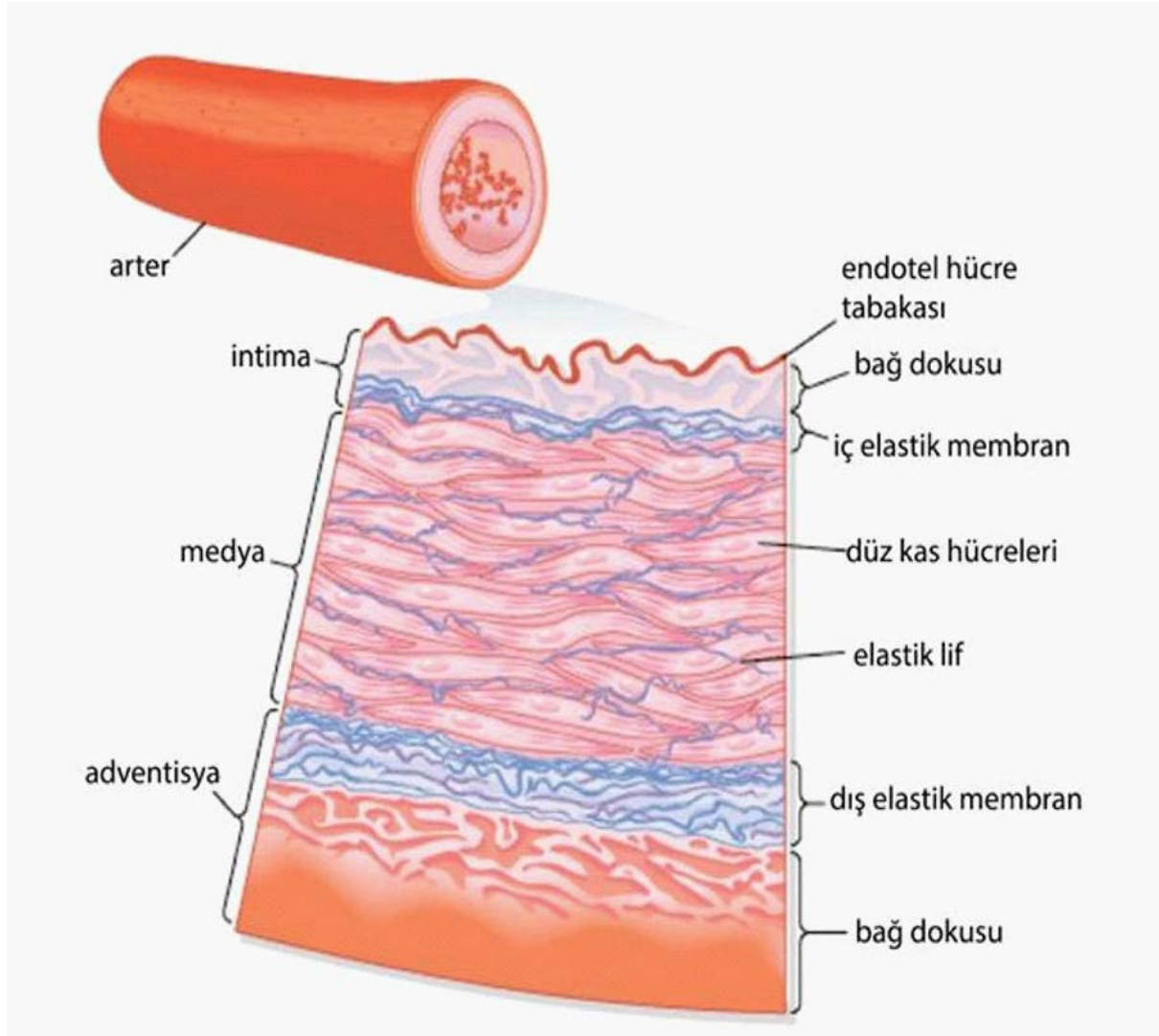
Ateroskleroz, arterlerin intima ve media tabakasını etkileyen, köpük hücre oluşumu ve intima düz kas hücre proliferasyonu ile devam eden, iltihabi nitelikte, kronik bir oluşumdur (109).

Ateroskleroz koroner arterler, karotis, serebral ve renal arterler ile aorta ve alt ekstremitte arterlerinde daha sık görünür. Diğer taraftan internal mammarian arter başta olmak üzere kimi arterler de bu süreçten hemen hemen hiç etkilenmemektedir. Ana karnında başlayan bir süreç olan ateroskleroz, yıllar içinde gelişir. Histolojik olarak, en erken lezyon, yağlı çizgi (fatty streak) olarak bilinen lipid yüklü makrofaj hücrelerinin ve T lenfositlerin subendotelial birikimidir. Asemptomatik ve nonstenotik lezyonlar olan yağlı çizgiler yaşamın ilk dekadının sonunda aortda, ikinci dekatta koroner arterlerde ve üçüncü dekatta serebral arterlerde görülmeye başlanmaktadır (100,110,111).

Koroner Arter: Koroner arterler kalbi besleyen ve kalbin epikardiyal yüzeyi üzerinde bulunan damarlardır (100). Sağlıklı bir arter histolojik olarak; intima, media ve adventisya olmak üzere üç ayrı tabakadan meydana gelmektedir (Şekil-4).

Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan intima, tek sıra şeklinde endotel hücre tabakası ve endotel hücreleri destekleyen sub-endotelial matriks ve bazal membrandan; orta tabaka media, kolajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan meydana gelen matriks içerisinde düz kas hücrelerinden ve en dış tabaka adventisya ise gevşek bağ dokusu yapısında ve kolajen lifler, vaza vazorumlar ve sinir uçlarından oluşmaktadır (99).

Şekil-4: Normal arter duvarının tabakaları.



Normal bir damar yapısı üç tabakadan meydana gelir, bu tabakaları içten dışa doğru sırasıyla endotel tabakanın bulunduğu intima tabakası, düz kas hücreleri ve elastik liflerin bulunduğu medya tabakası, bağ dokusuna zengin adventisya tabakasından oluşur.

(<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/vascular/vascular.htm> sitesinden ulaşılmıştır.)

2.3.3.1. Endotel İşlev Bozukluğu

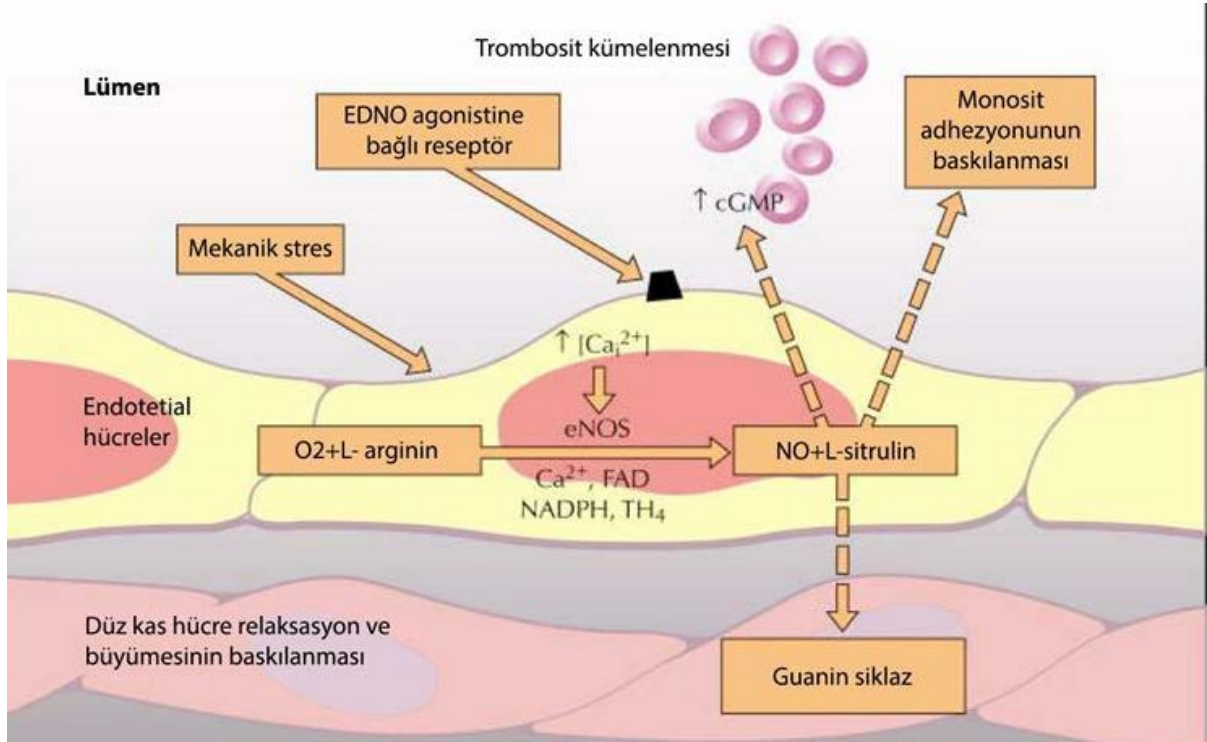
Endotel hücre katmanının zedelenmesinde veya mekanik stres altında endotelial disfonksiyon meydana gelmektedir (104). Endotel disfonksiyonu (ya da endotelial disfonksiyon/endotel işlev bozukluğu) reaktif oksijen alanlarını ve özellikle süperoksit

oluşumunu artırmaktadır. NO, hızlı bir şekilde süperoksit radikalleri ile reaksiyona girer ve ortaya çıkan peroksinitrit (ONOO), protein ve lipid peroksidasyonu ve nitrasyonu ile moleküler düzeyde hasara neden olur (Şekil 2-3). Diğer yönden normal vasküler fonksiyonda süperoksit önemli role sahip sinyali moleküldür. Süperoksitin fazla oranda üretimi, ateroskleroz oluşumuna yol açmaktadır (102,112).

Ayrıca endotelyumun yapısının bozulmasıyla dolaşımda bulunan monositler için kemotaktik olan bu etki, endotel hücrelerdeki intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve damar hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) sentezini uyararak dolaşımdaki monosit ve T-lenfoitlerin bölgeye kümelenmelerini sağlamaktadır (109).

Klinik olarak, endotel disfonksiyonu sonucu damar vazodilatasyon özeliğini kaybeder, arterin dilatasyon veya paradoksal daralmasına ve asetil kolin salgılanmasına neden olmaktadır. Endotel vazodilatasyon aterosklerozla ilişkilendirilmesine rağmen, klinik olarak ateroskleroz görünmeden önce diabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyonda da endotel vazodilasyonun azaldığı görülmektedir (102,113).

Şekil-5: Endotel disfonksiyonda nitrik oksitin rolü.



Endotel tabakada meydana gelen mekanik stres endotel hücrelerini uyararak nitrik oksit sentezinin baskılanmasına yol açar. Bu durum da, trombosit aktivasyonuna ve endotel tabaka üstünde trombosit kümelenmesine neden olur. (<http://medicalmyths.wordpress.com/atherosclerosis/> sitesinden alınmıştır.)

2.3.3.2. LDL Oksidasyonu

Aterosklerozda LDL subendotelial tabakada birikmektedir. Oksitlenme sonucu LDL modifikasyona uğrar ve okside LDL formunu meydana getirir. Okside LDL damardaki proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu uyarırken (örneğin adhezyon molekülleri gibi), monositlerin ve düz kas hücrelerinin de intimaya göç etmelerine neden olur (102).

Arter duvarı içinde biriken lipidler arterde inflamatuvar sürecin başlamasında rol oynamaktadır. Bununla birlikte diğer ana risk faktörlerinin (diyabet, hipertansiyon) inflamatuvar sürece katkıda bulunduğu gösterilmiştir (101).

LDL normal koşullarda hücrelere, taşıdığı APO-E'nin LDL reseptörü tarafından tanınmasıyla alınır. LDL reseptörü, oksidasyon sonucu modifikasyona uğrayan LDL'yi tanıyamadığı için hücreler tarafından alınamaz. Biriken okside LDL ise makrofajlardaki çöpçü reseptörler (SR-A ve CD36) tarafından tanınarak uzaklaştırılmaya çalışılır (104,114).

Makrofajlarda okside LDL'yi uzaklaştırma çabasına girişirler ve bu arada makrofajlardan salgılanan lipoksijenaz enzimleri, reaktif oksijen türleri, malondialdehit etkisiyle, APO-B zincirinin lizin halkasında ikinci kez oksidasyona maruz kalmaktadırlar. İkinci oksidasyona maruz kalan makrofajlar daha hızlı bir şekilde okside lipidleri hücre içerisine almaya daha meyilli hale gelmektedirler (99,104).

2.3.3.3. Köpük Hücre Oluşumu

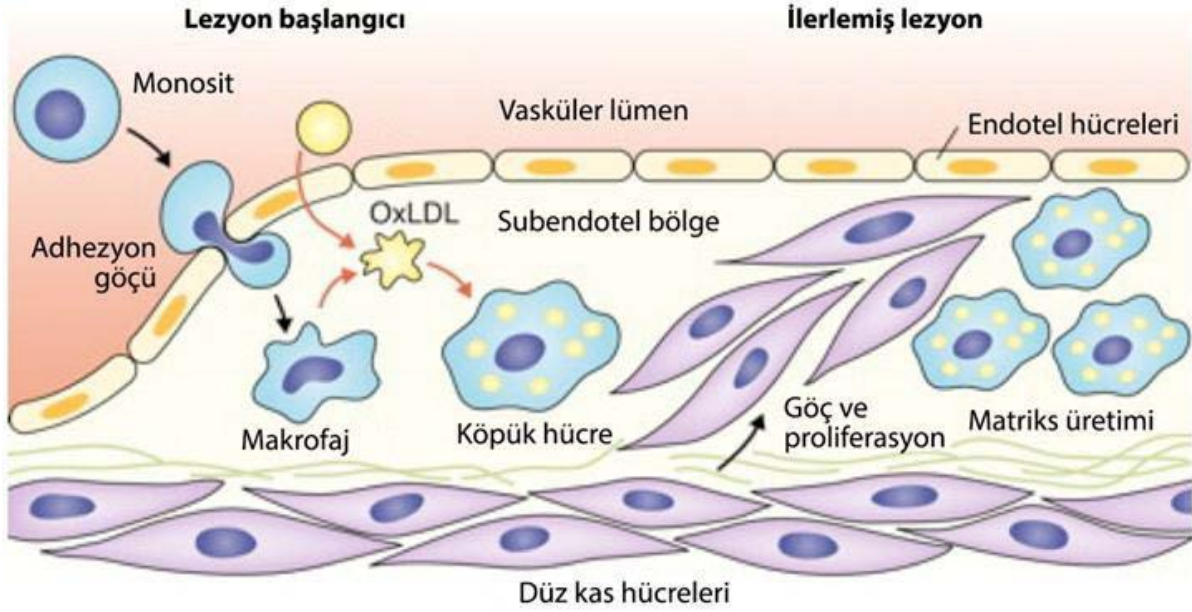
Hızlı şekilde makrofajlara alınan okside LDL, makrofajları daha doymun hale getirir ve hacmen genişleyerek köpük hücre adı verilen hücre tipine dönüşmektedir. Makrofajlarda meydana gelen bu süreç düz kas hücrelerinde de benzer mekanizmalar ile köpük hücre oluşumuna neden olabilmektedir. Köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar TNF- α , MMP gibi enflamatuvar moleküller ve hücre dışı matriksi yıkan enzimleri sentezlemeye başlamaktadırlar (99,109,104). Bu süreçte TNF- α , endotel tabakada hücre adezyon molekül ekspresyonunu arttırarak monosit adezyonunu, sitokinlerin salgılanmasını tetikleyerek hücre göçünü hızlandırır. Damar duvarındaki monosit adezyonu ve hücre göçü de aterosklerozun başlangıcındaki en önemli hücresele olaylardır (115).

2.3.3.4. Lipid Çekirdek Oluşumu

Lezyonun erken aşamasında fagosite edilen lipidler, hücre içinde fazlaca birikmekte ve sonuç olarak hücre ölümü ve dış ortama lipid bazlı moleküllerin sekresyonuna neden olmaktadır. Sitokin ve büyüme faktörlerin salgılanmasıyla aterosklerotik plak, intimadaki VSMC (vasküler düz kas hücreleri)'lerin artışına bağlı olarak medya tabakasına doğru

ilerlemektedir (Şekil 2.4). Ekstraselüler matriks bağ doku yapısını artırarak (kollojen ve elastik doku) lipid çekirdeğinin üstünü fibröz bir tabaka şeklinde örtmektedir (99,102).

Şekil-6: Aterosklerotik lezyon başlangıcı ve ilerlemiş lezyon.



LDL molekülleri endotel tabakadan geçerek medya tabakasına gelir ve oksidasyona maruz kalır. Okside olmuş LDL (OxLDL), makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlere tarafından tanınarak hücre içine alınır. Hüce içinde oxLDL biriken makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür. Sitokin ve büyüme faktörlerin salgılanmasıyla intimadaki VSMC (vasküler düz kas hücreleri)'lerin artmasına ve media tabakasına doğru ilerlemesine neden olur. Ekstraselüler matriks bağ doku yapısını artırarak (kollojen ve elastik doku) lipid çekirdeğinin üstünü fibröz bir tabaka şeklinde örter.

2.3.4. Fibröz Başlık ve Stabilitesi

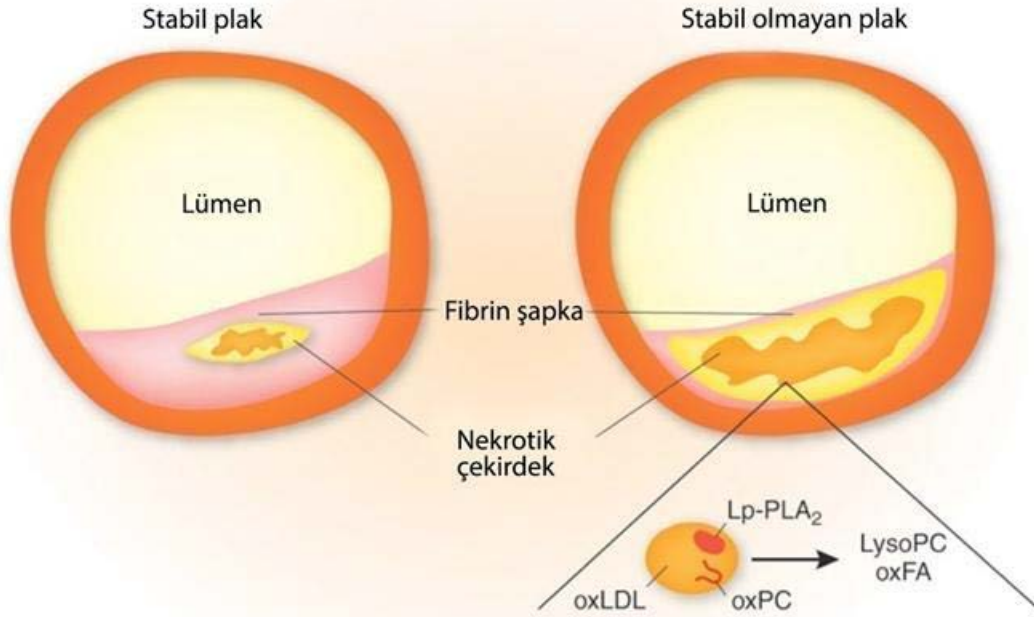
İlerlemiş bir lezyonla karakterize olan fibröz başlık yapısı, lezyonda rol oynayan hücreler tarafından salgılanan PDGF ve FGF gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle meydana gelmektedir. Bu faktörlerle bölünen düz kas hücreleri, başlığın oluşacağı bölgeye ilerlemekte ve bağ doku elemanları ile birlikte yapıyı şekillendirmektedirler (99).

Aterosklerotik plak statik, sabit bir lezyon değildir ve farklı hücre tipleri için dinamik bir ortamdır. Plağın stabil olması için fibröz başlığın kalın ve kalınlığının tüm yüzeyde eşit olarak dağılması gerekmektedir. Plak, arterde eksternal olarak genişleyerek, lümeninde önemli bir daralmaya neden olmadan, lezyonun sessiz ve asemptomatik ilerlemesine neden olmaktadır (116).

Plaklar her zaman stabil kalmayabilir ve hızlı bir şekilde birleşenlerini ve yapısını değiştirebilir. Stabil olmayan plakta; lipit çekirdeği büyük ve fibröz şapka incedir, VSMC makrofajları ve kollejen içeriği azalmıştır. Stabil olmayan plaklarda omuz bölgesi olarak adlandırılan fibröz başlık ile endotel hücrelerinin birleştiği bir alan meydana gelmektedir (Şekil 2-5) (116,117).

Plaklardaki infamatuar hücreler, bir dizi sinerjik mekanizma ile plak rüptürünü uyuracak şekilde etki eder; birincisi pro-inflamatuar sitokinlerin ve sentezlenen prokoagulikan moleküllerin salgılanmasının artması; ikincisi, endotel, inflamatuvar, VSMC'den üretilen matriks metalloproteinlerin, fibrin şapka ve taban membranında kollejen degradasyonuna neden olması, üçüncüsü; interlökin-1 γ ve tümör nekroz faktör-alfa makrofaj kaynaklı inflamatuvar sitokinler, T hücrelerinden kaynaklanan interferon gama ile birlikte VSMC'ler için sinerjik bir şekilde sitotoksiktir ve son olarak VSMC apoptozu direkt hücre-hücre teması ile uyarmaktadır (102).

Şekil-7: Stabil ve stabil olmayan plaklar.



Stabil aterosklerotik plakların, fibröz başlık kalınlığı tüm yüzeye eşit dağılmaktadır, stabil olmayan plakta lipid çekirdeği büyük ve fibröz şapka incedir.

2.4. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (95). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelenmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK)

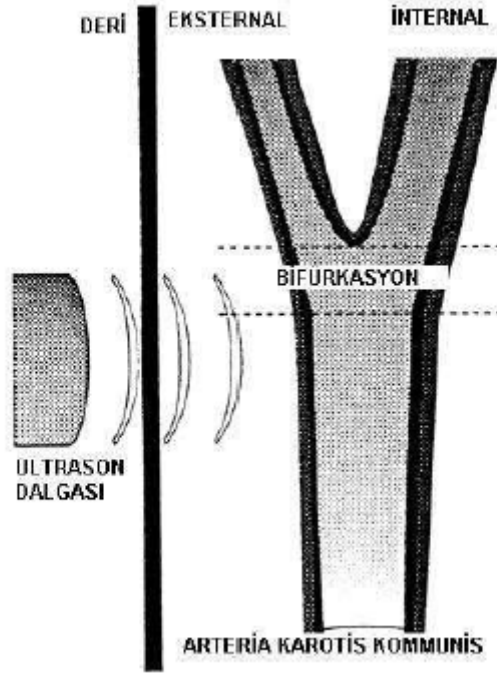
en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve gain ayarı bağımlı değildir (118).

Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin gain ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine öncül sınır yöntemi denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (45).

Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (119). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil 1,2 ve 3).

Şekil-8: İntima media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (120,121).

Artmış karotis arter İMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter İMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (122).

Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter İMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

2.5. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Görevleri

Epikardiyal yağ dokusu, miyokardiyum ve visseral perikart arasında bulunan visseral yağ dokusu olarak tanımlanır (123,124). Epikardiyal yağ dokusu hücreleri mezenterik veya omental mezoderm hücrelerinden köken alırlar (118,123-127). Epikardiyal yağ dokusu

sıklıkla her iki ventrikülün atrioventriküler ve interventriküler septum seviyelerinde yer alıp kalp apeksine doğru büyür (118,123,124,127).

Postmortem yapılan çalışmalar insan kalp ventrikül ağırlığının %20 kadarını epikardiyal yağ dokusunun oluşturduğunu göstermiştir (129). Genel olarak sağ ve sol ventrikül çevresinde biriken epikardiyal yağ dokusu eşit miktardadır. Ancak, ventrikül kasının gram ağırlığı başına düşen epikardiyal yağ dokusu miktarı sol ventrikül için hesaplanandan üç kat daha fazladır (124). Sağ ventrikül için epikardiyal yağ dokusu, lateral serbest duvarda daha belirgindir. Epikardiyal yağ dokusu ve hemen altında yer alan miyokardiyum aynı koroner damarlar ile beslenir ve arada iki dokuyu birbirinden ayıran fasiya benzeri bir yapı da bulunmaz (123,124,127,128).

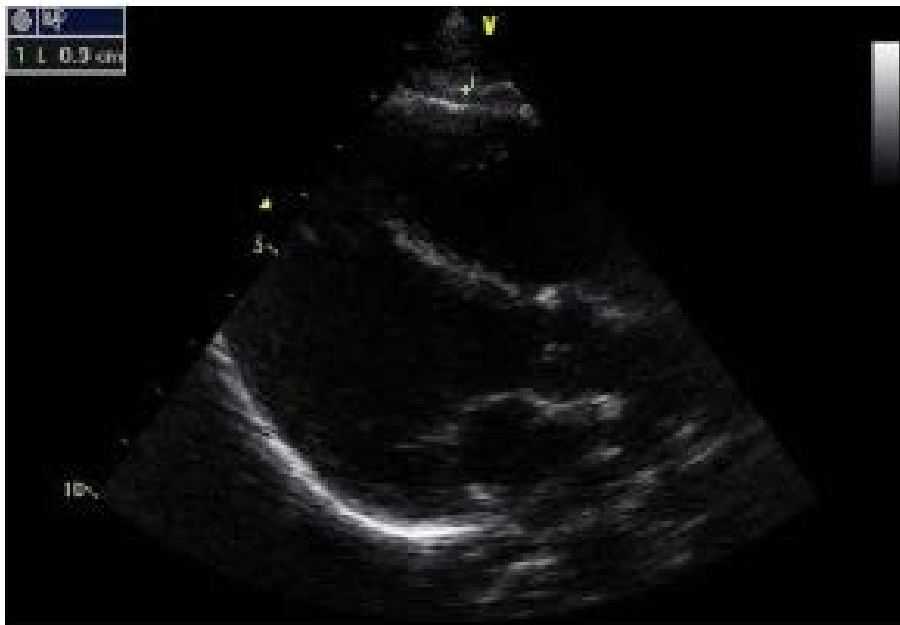
Bu nedenle, epikardiyal yağ dokusu kalbin gerçek visseral yağ deposu olarak tanımlanabilir. Epikardiyal yağ dokusu hücreleri, vücudun diğer bölgelerinde yer alanlara göre daha küçük ancak sayı olarak daha fazladır (124,129). Bu yağ dokusunu diğerlerinden ayıran önemli bir özelliği de beyin kaynaklı nörotropik faktör, kemik morfojenik protein 4, interlökin 1 β , 6, 17 monosit kemotaktik protein 1, omentin ve tümör-nekrozis faktör- α gibi mediatörlerin salınımıdır (123,124,127,128).

Yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun çok çeşitli görevlerinin olduğunu ortaya koymuştur. Bilindiği gibi yağ asitleri sağlıklı bir kalpte en büyük enerji kaynağıdır. Epikardiyal yağ dokusu bu nedenle kalbin lokal enerji deposu olarak görev yapar (124,125). Hayvan deneylerinde, epikardiyal yağ dokunun yüksek miktarda ve hızda yağ asidi alması ve sentez etmesi nedeniyle koroner damarları yüksek yağ asidi seviyelerinden koruduğu gösterilmiştir (123,124). İnsanlarda ise salgıladığı çeşitli mediatörler aracılığı ile miyokart ve koroner damarları hipotermiden korumaktadır (123,124). Sonuç olarak, epikardiyal yağ dokusundan salınan çeşitli mediatörler aracılığı ile miyokart ve damarlarının enerji ve kalsiyum regülasyonu yapılmaktadır (123,124,127,128).

Perikardiyal yağ dokusu, yerleşim yeri ve görevleri açısından farklılıkları nedeniyle epikardiyal yağ dokusundan ayırt edilmesi gereken bir dokudur. Perikardiyal yağ dokusu kalp yüzeyinin yaklaşık %80'ini çevreler (124,130). Yerleşim yeri parietal perikardın dış yüzeyidir ve epikardiyal yağ dokusundan hem embriyolojik köken olarak hem de besleyen vasküler yapılar açısından farklıdır (124,130). Perikardiyal yağ dokusu primitif torasik mezansimden köken alır ve esas olarak perikardiyofrenik arterler ile internal mammarial arter ve dalları tarafından beslenir (124,130,).

Epikardiyal yağ dokusunun invaziv olmayan yöntemlerle görüntülenmesinde ve ölçülmesinde ekokardiyografi, magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli teknikler kullanılabilir (124,125,127,128,131-135). Ekokardiyografi kalbin hem yapısı hem de fonksiyonları hakkında bilgi veren invaziv olmayan, güvenilir, kolay ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. Ventriküllerin anatomik boyutları, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma gibi sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sol ventrikül kitle indeksinin belirlenmesinde M-mode veya iki boyutlu ekokardiyografi, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları değerlendirilmesinde ise pulsed ve doku Doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılmaktadır.

Şekil-9: Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik görüntüsü.



2.6. Çocukluk Çağında Ateroskleroz

Ateroskleroz, kardiovasküler hastalıkların ortaya çıkmasının ana sorumlusu olan, damar duvarlarında aterosklerotik plak olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize, kronik inflamatuvar bir süreçtir. Damar duvarındaki değişiklikler yaşam boyunca oluşurken, ateroskleroz yaşlanmadan farklı patolojik bir süreçtir. Aterosklerozun öncü lezyonları; yağ izleri (fatty streak) ve fibröz plaktır. Yağ izleri, aterosklerozun en erken görülen bulgusu olup, daha çok çocuklarda bulunmaktadır.

Çocuklarda ateroskleroz ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Alpsy ve ark. (136) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre trigiserid düzeyleri yüksek, K-İMK değerlerindeki artmış olduğunu bulmuşlardır. Yamasaki ve ark. (137) diyabetik çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada K-İMK değerlerinin özellikle diyabet yaşı ve süresi ile ilişkili olarak arttığını bildirmişlerdir. Tonstad ve ark. (138,139) hiperlipidemili hastalarda yaptıkları çalışmalarında K-İMK değerinin normal kontrollere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Serebral palsili çocuk hastalar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada ise serum lipid düzeylerinde normal kontrollere göre fark bulunmazken, K-İMK değerleri yüksek bulunmuştur (140). Bu artışın aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bilinmektedir.

2.7. Epilepsi ve Ateroskleroz

Epileptik hastalarda nadir görülen yan etkilerden biri de beklenmeyen ani ölümlerdir. Bu vakalarda ani ölüm olayları araştırıldığında çalışmaların bir çoğunda koroner arterler ile ilgili nedenler saptanmıştır (141,142). Etyolojide kan lipit düzeyleri, oksidan, antioksidan kapasite ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir (143). Ayrıca aterosklerozun erken bir belirteci olarak düşünülen K-İMK ölçümü, invazif olmayan bir tetkik olması dolayısıyla bu çalışmalarda yerini almıştır (144-146).

Yapılan farklı çalışmalarda antiepileptiklerin lipid profili üzerinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Net veriler olmamasına karşın özellikle uzun dönem antiepileptik kullanımının total kolesterol ve LDL seviyesinde artışa neden olması artmış ateroskleroz riski ile ilişkili bulunmuştur (147). Aynı şekilde bu hastalarda uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımını sonrası bakılan K-İMK ölçümlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda antiepileptiklerin uzun dönemde antioksidan kapasiteyi düşürdüğü, düşük antioksidan kapasitenin ateroskleroz gelişimine neden olduğu da çıkarılan sonuçlar arasındadır (143).



3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Mart 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında takip edilen bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanan epilepsi tanısı almış toplam 52 olgu alındı.

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, nonspesifik yakınmalarla polikliniğe başvurup fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan 34 olgu alındı.

Araştırma grubuna seçilen bireylerin, aç olarak hastaneye gelmeleri istendi. Kan basıncı, vücut ağırlığı (VA) ve boy ölçümleri yapıldı. Rutin biyokimyasal incelemeler için kan alındı. Kan alımını takiben hasta ve kontrollere USG ile aterosklerozu değerlendirmede kullanılan K-İMK ve ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu ölçümü tayini yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Epilepsi tanısı için bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanan olgular seçildi. Hastaların tanısı klinik nöbet semiyolojisi, video EEG monitörizasyonu ve yüksek rezolüsyonlu beyin manyetik rezonans görüntüleme bulgularına göre konuldu. Tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirildi ve kan numunelerinin alınması için kendilerinden ve ailelerden izin alındı.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmada metabolik ve nörodejeneratif hastalıkların neden olduğu semptomatik epilepsiler ve non epileptik paroksizmal bozukluklar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca obez olan, antiepileptik ilaç harici farklı ilaç ve vitamin preparatları kullanan epilepsi hastaları çalışmaya alınmadı.

3.3 Kan Örnekleri

Kan örnekleri çalışmanın başında tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile tam kan sayımları yapıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Kalan serum örnekleri ile elektolitler, lipit profili (HDL, LDL, Kolesterol, TG), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) için aynı gün kolorimetrik olarak ölçüldü.

3.4. Ultrasonografik İnceleme

K-İMK ölçümünde yüksek rezolusyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (broadband) özelliğinde 12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan USG cihazı (General Electrics, Logiq P9, Milwaukee, USA) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi.

3.5. Karotis İntima-Media Kalınlık Tayini

Ölçümlerde sağ ve sol ana karotis arter kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde sağ, sol ve ortalama K-İMK kullanıldı.

3.6. Antropometrik Ölçüm Yöntemleri

Hasta ve kontrol grubunun standart yöntemler ile boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksi [*vücut kitle indeksi (kg/m²) = ağırlık (kg)/boy (m²)*] formülü ile hesaplandı.

Vücut kitle indeksi ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil kartları kullanılarak değerlendirildi (Bundak ve ark 2006).

3.7. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol ventrikül fonksiyonları M-mode, pulsed ve doku Doppler yöntemleri ile incelendi. Ekokardiyografik incelemeler Hawlett-Packard Sonos 5500 ekokardiyografi cihazı ve 5 MHz'lik proplar kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler, Amerikan Ekokardiyografi Derneği Pediatrik ve Konjenital Kalp Hastalıkları Konseyi'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (Lopez ve ark 2010). Ölçümler, hastalar sol yanına yatırılarak yapıldı ve her hasta için üç kez tekrarlanarak ortalamaları alındı. Doku Doppler ekokardiyografik incelemeler, pulsed Doppler ile apikal dört boşluk pozisyonunda yapıldı.

3.7.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Yöntem İle Belirlenmesi

Epikardiyal yağ dokusu ölçümü 2D ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen bakıda sağ ventrikül serbest duvarına komşu ekojen olmayan alan olarak görüntülendi. Bu pozisyonunda sistol esnasında en geniş uzunluk mm cinsinden üç kez ölçüldü ve ortalaması alındı (124-126,128,131,132,134,135,148).

3.8. İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 22 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanılarak yapıldı. Hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanıldı. Ayrıca, politerapi ve monoterapi alan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında One Way ANOVA Post Hoc Tukey testi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. P değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 32'si erkek, 20'si kız toplam 52 hasta alındı. Kontrol grubu 16'sı erkek, 18'i kız olmak üzere toplam 34 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubunun yaş ortalaması $8,92\pm 4,09$ yıl, kontrol grubunun ise $8,58\pm 4,49$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P>0.05$).

Çalışmaya alınan epilepsili hastaların ortalama ağırlıkları $31,41\pm 17,60$ kg, kontrol grubunun ortalama ağırlıkları ise $30,20\pm 15,75$ kg idi. Ayrıca, çalışmaya alınan epilepsili hastaların ortalama boyları $127,03\pm 27,74$ cm ve kontrol grubunun ortalama boyları ise $126,53\pm 30,13$ cm bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında boy ve ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P>0.05$).

Tablo-5: Epilepsili çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n: 52)	Kontrol Grubu (n: 34)	P değeri
Yaş (yıl)	$8,92\pm 4,09$	$8,58\pm 4,49$	>0.05
Cinsiyet (K/E)	K: 20, E: 32	K: 18, E: 16	>0.05
Boy (cm)	$127,03\pm 27,74$	$126,53\pm 30,13$	>0.05
Ağırlık (kg)	$31,41\pm 17,60$	$30,20\pm 15,75$	>0.05
BMI (kg/m^2)	$17,47\pm 3,37$	$17,04\pm 3,49$	0,002

* student t testi ** X^2 testinin exact yönteminden elde edilen değer

Hasta grubunda 26 hasta (%50) jeneralize epilepsi, 17 hasta (%32,7) fokal epilepsi ve 9 hasta (%17,3) özel epileptik sendrom olarak tespit edildi. Jeneralize epilepsi kliniğine sahip olan olguların çoğunluğunu çocukluk çağı jeneralize tonik klonik epilepsinin oluşturduğu, bunu absans epilepsi, juvenil absans epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsi olgularının izlediği gözlemlendi. Fokal epilepsi kliniğine sahip olguların çoğunluğunu sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisinin oluşturduğu, bunu temporal lob epilepsisi, frontal lob epilepsisi ve oksipital lob epilepsisi olgularının izlediği gözlemlendi. Ayrıca, çalışmada Lennox Gastaut sendromu, Doose sendromu ve West sendromu tanısı almış olan olgularda mevcuttu (Tablo-6).

Tablo-6: Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre dağılımı.

Epilepsi	Sayı (n=52)
<u>Jeneralize Epilepsi</u>	26
Jeneralize tonik klonik epilepsi	7
Çocukluk çağı absans epilepsi	5
Juvenil absans epilepsi	3
Juvenil miyoklonik epilepsi	1
<u>Fokal Epilepsi</u>	17
Temporal lob epilepsi	6
Ekstra temporal lob epilepsi	4
Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi	7
<u>Bilinmeyen</u>	9

Hasta grubunda 22 hastanın (%42,3) monoterapi, 30 hastanın ise (%57,7) politerapi kullandığı tespit edildi. Politerapi alan 21 olgu (%40,3) 2, 6 olgu (%11,5) 3 ve 3 olgu ise (%5,7) 4 adet antiepileptik kullanmakta idi. Kullanılan antiepileptik ilaçlar VPA, CBZ, TPM, LTG, OXZ, LVT, CLB, FB, FE idi. En çok kullanılan ilaç VPA ve CBZ olarak tespit edildi. Hastalar ilaç kullanım süreleri açısından incelendiğinde ortalama süre $3,23 \pm 2,45$ yıl olarak bulundu (Tablo-7).

Tablo-7: Epilepsi olgularında ortalama antiepileptik ilaç sayısı ve ilaç kullanım süresi.

	Ort±SD
Antiepileptik İlaç Sayısı (n)*	1,81 ± 0,86
İlaç Kullanım Süresi (yıl)*	3,23±2,45

Çalışmamızda hasta grubunda BMI $17,95 \pm 2,33$ kg/m², kontrol grubunda BMI ise $17,04 \pm 2,49$ kg/m² olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında BMI bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P > 0,05$). BMI monoterapi alan epilepsili hastalarında $17,47 \pm 3,37$ kg/m², politerapi alan epilepsi hastalarında $18,30 \pm 2,60$ kg/m², kontrol grubunda ise $17,04 \pm 2,49$ kg/m² olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$) (Tablo-8).

Tablo-8: Monoterapi ve politerapi alan epilepsi hastaları ile kontrol grubunda BMI düzeylerinin karşılaştırılması.

	Monoterapi Grubu^a (n=22)	Politerapi Grubu^b (n=30)	Kontrol Grubu^c (n=34)
BMI (kg/m²) *	17,47±3,37	18,30±2,60	17,04±2,49

(a)p=0,899 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında, (b) p=0,548 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, (c) p=0,259 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

Çalışmamızda epilepsi hastalarının serum HDL düzeyleri 42.96±8.33 mg/dl, kontrol grubunun serum HDL düzeyleri ise 44.54±15.39 mg/dl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında serum HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P=0.219$). Mevcut çalışmada, serum HDL düzeyleri monoterapi alan epilepsili hastalarında 43,53±8,35 mg/dl, politerapi alanlarda 41,21±8,29 mg/dl ve kontrol grubunda ise 44,54±15,39 mg/dl idi. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu serum HDL düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=0.939$). Politerapi alan hastalar ve kontrol grubu serum HDL düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=0.509$). Monoterapi alan hastalar ile politerapi alan hastalar arasında da serum HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,677$).

Hasta grubunda serum LDL düzeyleri 85,32±16,13 mg/dl, kontrol grubunda ise 82,06±19,06 mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum LDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.041$). Çalışmamızda serum LDL düzeyleri monoterapi alan hastalarda 87,71±13,40 mg/dl, politerapi alan hastalarda 94,04±20,99 mg/dl ve kontrol grubunda ise 82,06±19,06 mg/dl idi. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu

serum LDL düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,049$). Politerapi alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). Monoterapi alan hastalar ile politerapi alan hastalar arasında da serum LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,045$).

Mevcut çalışmamızda serum trigliserid düzeyleri hasta grubunda $123,71\pm 42,62$ mg/dl, kontrol grubunda ise $86,02\pm 34,44$ mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum trigliserid düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,000$).

Hasta grubunda, serum trigliserid düzeyleri monoterapi alan hastalarda $112,74\pm 35,90$ mg/dl, politerapi alan hastalarda $138,66\pm 47,18$ mg/dl ve kontrol grubunda ise $86,02\pm 34,44$ mg/dl bulundu. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu trigliserit düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,025$). Politerapi alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,000$). Monoterapi alan hastalar ve politerapi alan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,041$).

Hasta grubunda serum total kolesterol düzeyleri $148,09\pm 21,54$ mg/dl, kontrol grubunda ise $146,72\pm 20,79$ mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum total kolesterol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,004$). Çalışmamızda serum total kolesterol düzeyleri monoterapi alan epilepsi hastalarında $149,22\pm 20,21$ mg/dl, politerapi alanlarda $151,95\pm 24,63$ mg/dl ve kontrol grubunda ise $146,72\pm 20,79$ mg/dl idi. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu total kolestrol düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,043$). Politerapi alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,021$). Monoterapi alan hastalar ve politerapi alan hastalar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,037$).

Çalışmaya alınan tüm gruplar arasında total kolestrol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunda serum HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n=52)	Kontrol Grubu (n=34)	P değeri
HDL (mg/dl)	42.37±8.33	44.54±15.39	0.219
LDL (mg/dl)	85,32±16,13	82,06±19,06	0.041
Kollesterol (mg/dl)	148,09±21,5	146,72±20,79	0.004
Trigliserid (mg/dl)	123,71±42,62	86,02±34,44	0,000

Tablo-10: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubunda serum HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması.

	Monoterapi Grubu (n=22)	Politerapi Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=34)
HDL^{abc} (mg/dl)	43,53±8,35	41,21±8,29	44.54±15.39
LDL^{xyz} (mg/dl)	87,71±13,40	94,04±20,99	82,06±19,06
Kolesterol^{k l m} (mg/dl)	149,22±20,21	151,95±24,63	146,72±20,79
Trigliserid^{n r s} (mg/dl)	112,74±35,90	138,66±47,18	86,02±34,44

(a) p=0,677 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında ortalama HDL (mg/dl), (b) p=0,939 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama HDL (mg/dl) , (c) p=0,509 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama HDL (mg/dl)

(x) p=0,045 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında ortalama LDL (mg/dl), (y) p=0,049 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama LDL (mg/dl), (z) p=0,027 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama karotis intima kalınlığı,

(k) p=0,037 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında ortalama kolesterol (mg/dl), (L) p=0,043 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama kolesterol (mg/dl), (m) p=0,021 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama kolesterol (mg/dl),

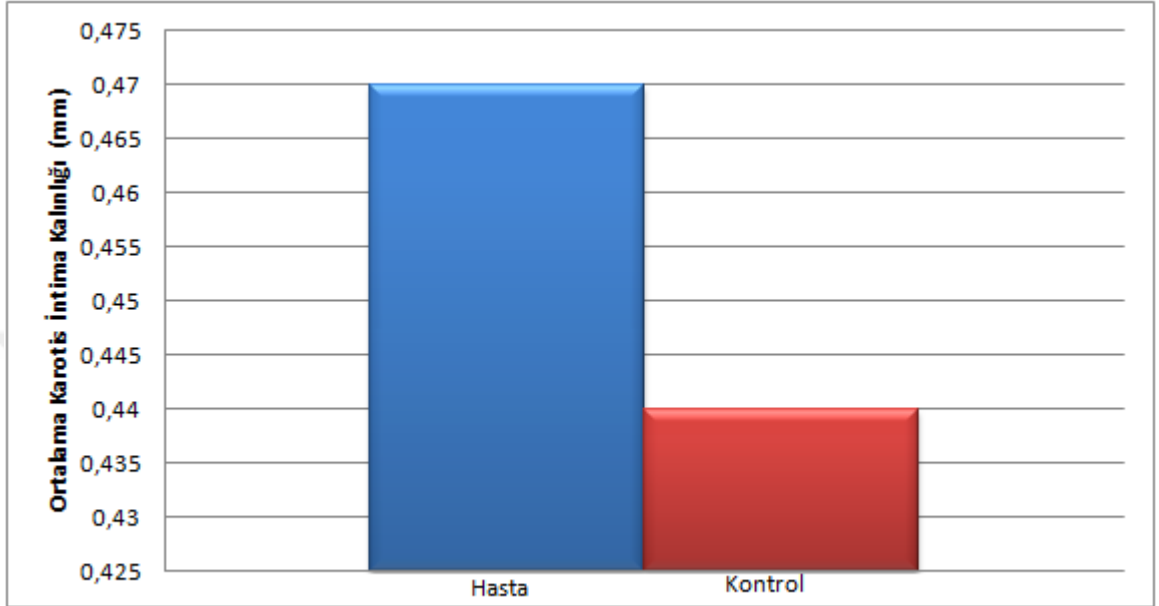
(n) p=0,041 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında ortalama trigliserid (mg/dl), (r) p=0,025 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama trigliserid (mg/dl), (s) p=0,000 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama trigliseri (mg/dl),

Çalışmamızda, ortalama karotis intima kalınlığı (sağ+sol)_{ort} hasta grubunda $0,47\pm0,05$ mm ve kontrol grubunda ise $0,44\pm0,04$ mm idi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama karotis intima kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,028$).

Tablo-11: Hasta ve kontrol grubunda karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n=52)	Kontrol Grubu (n=34)	P değeri
Sağ karotis intima kalınlığı (mm)	$0,47\pm0,05$	$0,44\pm0,04$	0,024
Sol karotis intima kalınlığı (mm)	$0,47\pm0,05$	$0,44\pm0,05$	0,032
Ortalama karotis intima kalınlığı (mm)	$0,47\pm0,05$	$0,44\pm0,04$	0,028

Grafik-1: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.



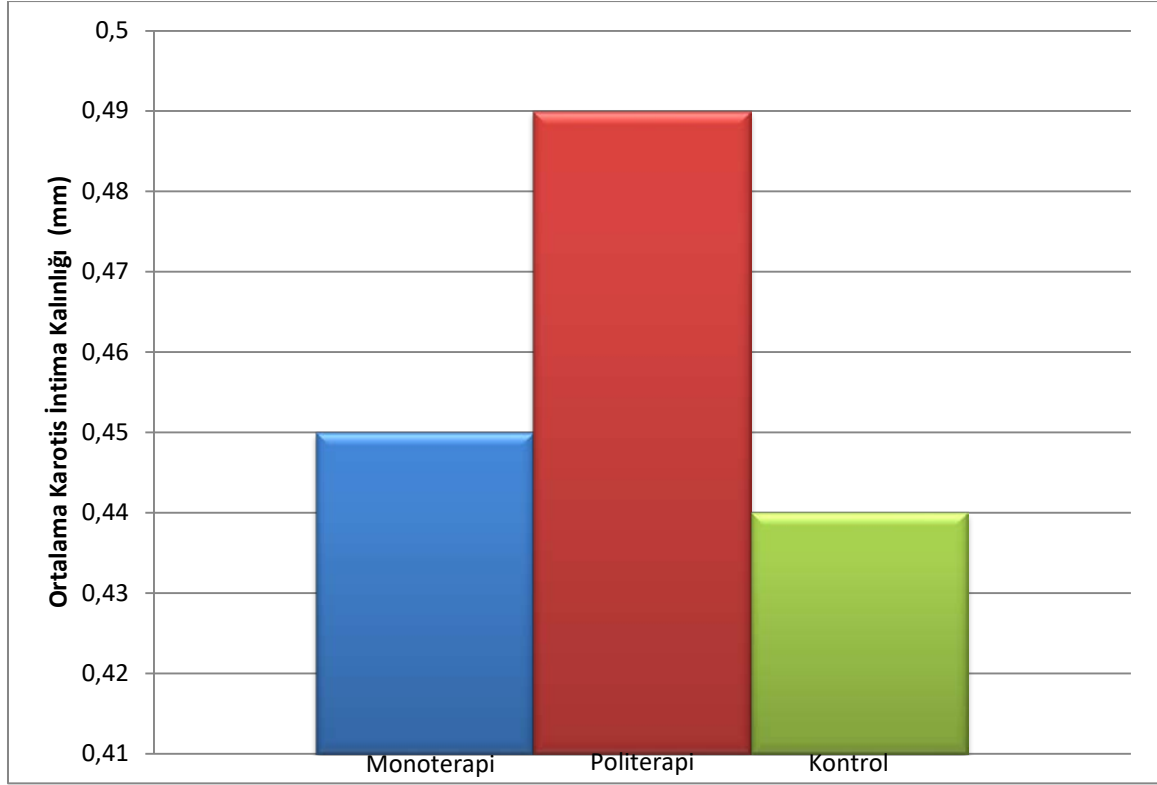
Ortalama karotis intima kalınlığı (sağ+sol)_{ort} monoterapi alan epilepsi hastalarında $0,45 \pm 0,05$ mm, politerapi alanlarda $0,49 \pm 0,04$ mm ve kontrol grubunda ise $0,44 \pm 0,04$ mm idi. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu ortalama karotis intima kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,802$). Politerapi alan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,002$). Monoterapi ve politerapi alan hastalar karşılaştırıldığında da aralarında ortalama karotis intima kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,003$).

Tablo-12: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubundaki hastaların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.

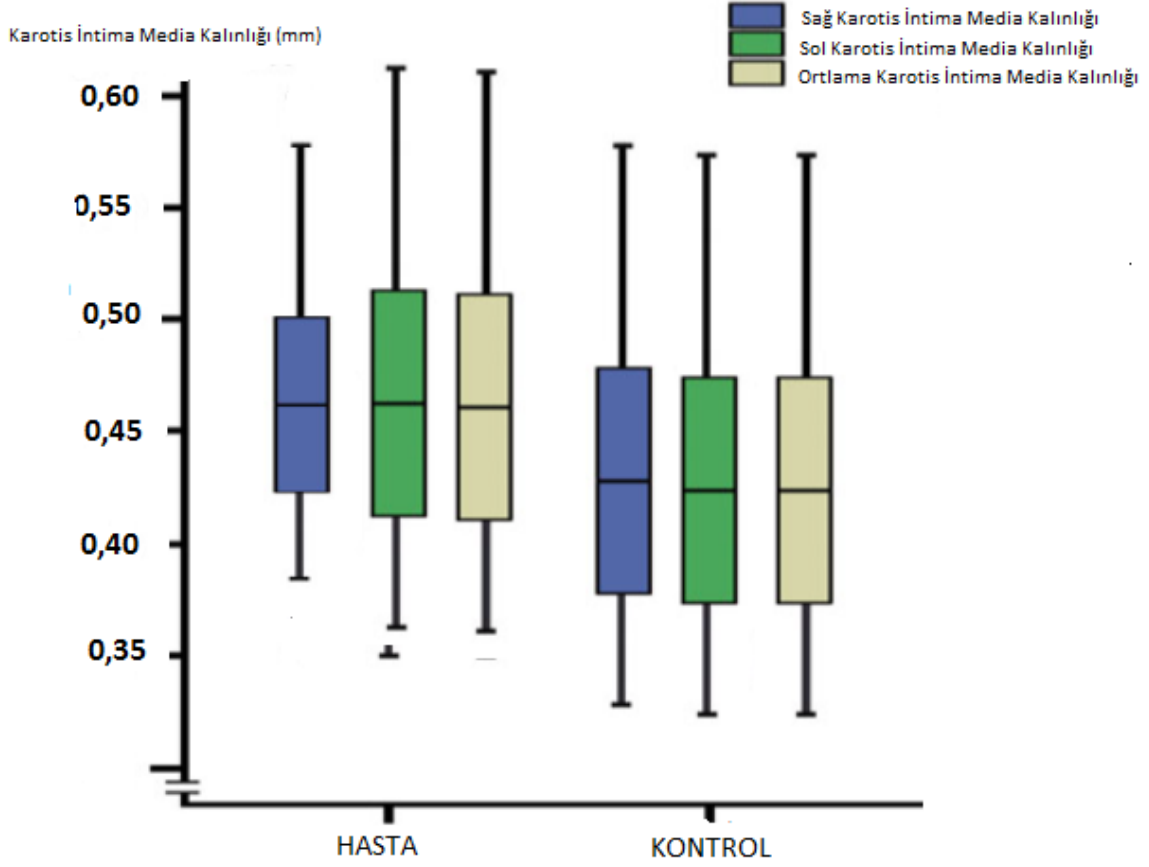
	Monoterapi Grubu^a (n=22)	Politerapi Grubu^b (n=30)	Kontrol Grubu^c (n=34)
Sağ Karotis İntima Kalınlığı (mm)	0,45±0,05	0,49±0,05	0,44±0,04
Sol Karotis İntima Kalınlığı (mm)	0,45±0,06	0,49±0,04	0,44±0,05
Karotis intima kalınlığı_{ort} (mm)	0,45±0,05	0,49±0,04	0,44±0,04

(a)p=0,003 monoterapi alan epilepsi ve politerapi alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında ortalama karotis intima kalınlığı, (b) p=0,802 monoterapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama karotis intima kalınlığı, (c) p=0,002 politerapi alan epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama karotis intima kalınlığı,

Grafik-2: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubu ortalama karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.



Grafik-3: Hasta grubu ile kontrol grubundaki çocukların karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.

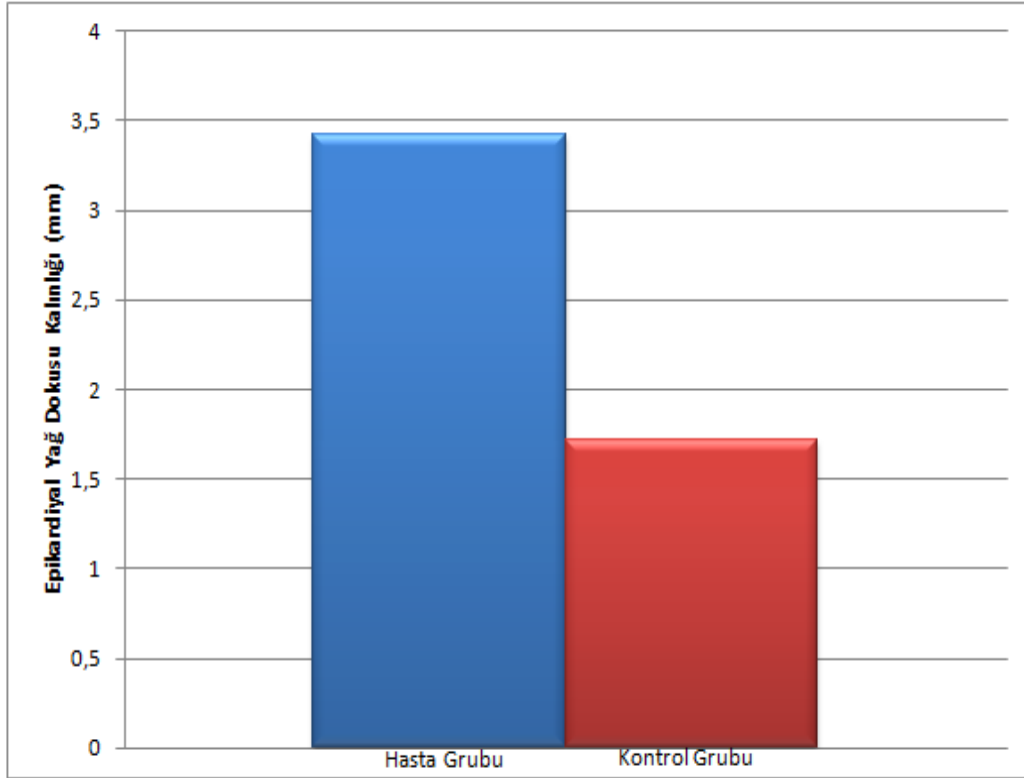


Çalışmamızda, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hasta grubunda $3,42 \pm 0,90$ mm ve kontrol grubunda ise $1,72 \pm 0,90$ mm idi. Hasta ve kontrol grubu arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,000$).

Tablo 13: Hasta grubu ile kontrol grubundaki çocukların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.

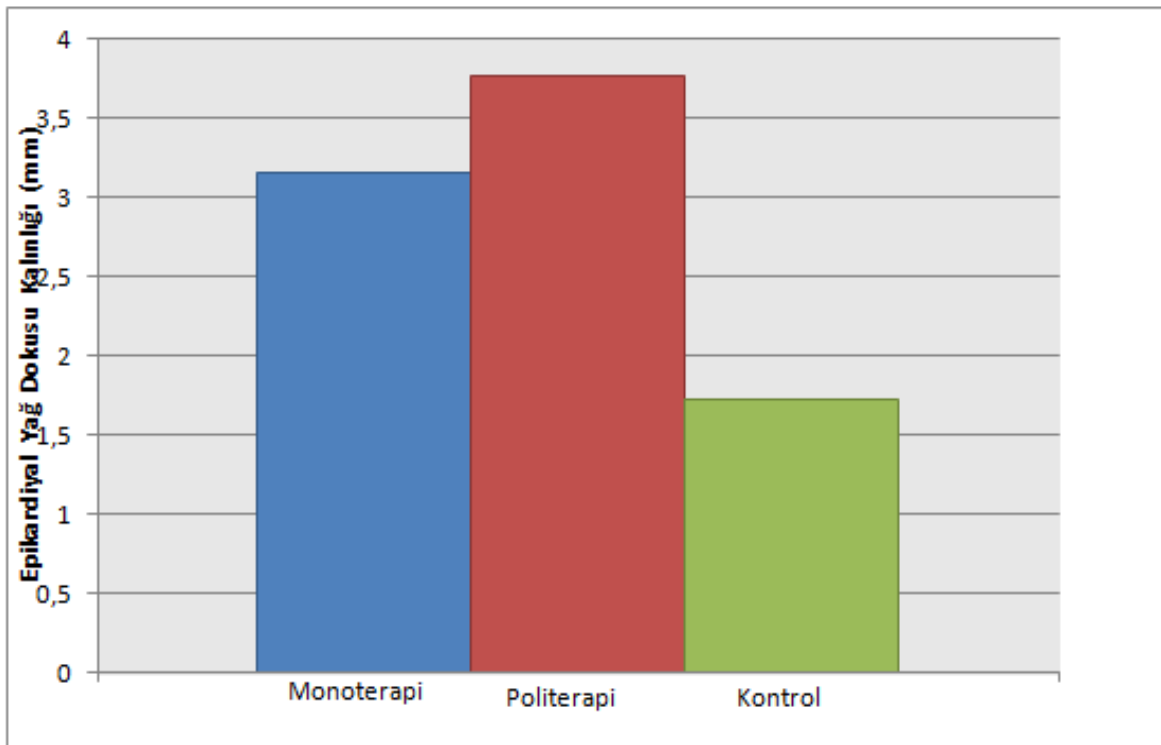
	Hasta Grubu (n=52)	Kontrol Grubu (n=34)	P değeri
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm)	3,42±0,90	1,72±0,90	0,000

Grafik-4: Hasta grubu ile kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.



Çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı monoterapi alan epilepsi hastalarında $3,16 \pm 0,87$ mm, politerapi alan epilepsi hastalarında $3,77 \pm 0,83$ mm ve kontrol grubunda ise $1,72 \pm 0,90$ mm idi. Monoterapi alan epilepsi hastaları ve kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,000$). Politerapi alan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi. ($p=0,000$). Ayrıca, yine monoterapi ve politerapi alan hastalar epikardiyal yağ dokusu kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,041$).

Grafik-5: Monoterapi ve politerapi alan hastalar ile kontrol grubu epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması.



5.TARTIŞMA

Epilepsi ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemektedir. Bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90'ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir. Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda konvulsiyonlar uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Nöbetlerin durdurulamadığı ve kontrol altına alınamadığı durumlarda ders başarısında düşme (psödoretardasyon) mental retardasyon, fiziksel yaralanmalar, nadiren ölüm, hasta ve ailesinde duygusal bozukluklar (anksiyete, depresyon, kızgınlık, suçluluk, yetersizlik vs) gibi komplikasyonlar oluşturabileceğinden dolayı uygun zamanda uygun antiepileptiklerle tedavi edilmek zorundadır. Antiepileptik tedavinin kronik kullanımı epileptik çocuklarda birçok sistemi etkileyerek yan etkiler oluşturmaktadır (143).

Ateroskleroz, kardiovasküler hastalıkların ortaya çıkmasının ana sorumlusu olan, damar duvarlarında aterosklerotik plak olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize, kronik inflamatuvar bir süreçtir. Ateroskleroza neden olan çok çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (149). Bu risk faktörleri lipid ve lipid olmayan risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Dünyada koroner arter hastalıklarına yaklaşımlarda en sık kullanılan kılavuzlardan biri olan NCEP ATP III klavuzunun en son final raporuna göre lipid risk faktörlerinden serum trigliserid seviyeleri ile koroner kalp hastalığı insidansı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ortaya koymuştur (150,151). Ayrıca lipoprotein (a), homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri de klavuza girmiştir (150,152).

Antiepileptik tedavilerin kronik dönemde kullanımının ateroskleroza yatkınlık oluşturduğunu bildiren radyolojik çalışmaların bulunması (144), bu hastalarda lipid profilinin de değerlendirildiği çeşitli metabolik çalışmalar yapılmasının önünü açmıştır. Monoterapi ve

politerapi alan epilepsi hastalarında karotis media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının birlikte incelendiği bu çalışmamız, bizim bilgilerimize göre, çocukluk çağında ilk kez yapılan bir bilimsel araştırmadır.

Hamed ve ark. (153) aterosklerozun prelinik bulgularının belirlenmesi için vasküler risk faktörlerini ve oksidatif stres düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, erişkin epileptik hasta grubunda karotis intima media kalınlığı değerleri ve lipid panelinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar saptamışlardır. Bu sonuçları da antiepileptik tedavi alan epilepsi grubunda ciddi vasküler risk faktörlerinin gelişmesi olarak yorumlamışlardır. Sözüer ve ark. (154) uzun süreli valproik asit ve karbamazepin kullanan epilepsi tanılı çocuklarda serum lipid düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında valproat kullanan grupta anlamlı değişiklik saptamazken, karbamazepin kullanan grupta serum lipid düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır. Kronik dönemde karbamazepin kullanımının valproat kullanımına göre lipid panelinde meydana getirdiği bozulma dolayısıyla aterosklerotik hastalıklar açısından daha riskli olduğu sonucuna varmışlardır.

Tekgül ve ark. (155) yeni tanı almış epilepsi hastaları üzerinde yaptıkları farklı bir çalışmada ise valproat, fenobarbital ve karbamazepin monoterapisi alan hastaların, tedavi öncesi ve tedaviden 2 yıl sonra lipid profilinde oluşabilecek değişiklikleri araştırmışlar ve hiçbir grupta anlamlı değişiklik tespit edememişlerdir. Sonuç olarak bu çalışmada hasta grubunda takipte 2 yıl sonrasında aterojenik bir değişiklik oluşmadığı bildirilmiştir. Voudris ve ark. (156) antiepileptik tedavi alan hastalarda lipoprotein a seviyesini araştırdıkları çalışmalarında, 3 ay kadar kısa sürede bile serum lipoprotein a seviyesinde ısrarcı yükselme olduğunu, bunun da ateroskleroz için risk oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Harit ve ark. (157) tarafından yapılan ve epileptik çocuklarda karbamazepin ve valproat monoterapisinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada bu hastalarda; tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden 3 ay sonra bakılan lipid profilinde anlamlı bir

değişiklik bulunmamıştır. Bu bilgiler doğrultusunda antiepileptik ilaçların ve onların kardiyovasküler riskleri için geri dönüşümlü veya kalıcı etkileri açısından uzun dönem takip edilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir. Çalık ve ark. (158) çoklu antiepileptik alan dirençli epilepsili çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada oksidatif stres düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlar ve serum lipid düzeyinde anlamlı artış olduğunu göstererek bu hastaların ateroskleroza eğilimli oldukları sonucuna varmışlardır. Varoğlu ve ark. (143) karbamazepin, valproat ve levetiresetam tedavisi alan erişkin epileptik hasta gruplarında antiepileptik ilaçların oksidan, antioksidan kapasite ve lipid profili üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarında oksidan kapasitede artma, antioksidan kapasitede azalma ve lipid parametrelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Bu değişikliklerin antiepileptik ilaç kullanma süresi ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Chuang ve ark. (159) uzun süreli antiepileptik monoterapisinin vasküler risk faktörleri ve ateroskleroz üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; lipid panelindeki anlamlı yüksekliğin artmış K-İMK ile pozitif korele olduğu sonucuna varılmıştır. Bu hastalarda, artmış K-İMK ile birlikte olan aterosklerotik sürecin antiepileptik kullanım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. El-Farahaty ve ark. (160) uzun dönem eski ve yeni nesil antiepileptik monoterapisinin ateroskleroz üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları kesitsel karşılaştırmalı çalışmada özellikle LDL düzeyinde yükseklik tespit ederek bu hastalarda dislipidemi geliştiğini göstermişlerdir. Özellikle LDL'nin endotelial permeabilityyi artırarak ateroskleroz için önemli risk faktörü olması nedeniyle, seçilen antiepileptik türü ile de bağlantılı olarak bu hastaları kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takip etmek gerektiği sonucunu çıkarmışlardır. Mintzer ve ark. (147) uzun dönem antiepileptik kullanımının lipid profilinde oluşturduğu değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında özellikle karbamazepin alan grupta lipid profilinin anlamlı olarak değiştiğini saptamışlardır. Ayrıca artmış K-İMK artışının özellikle karbamazepin monoterapi alan hastalarda hiperlipidemi ile ilişkili olabileceği

düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda, uzun süreli antiepileptik kullanımının artmış vasküler risk ile birlikte olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim mevcut çalışmamızda hastaların serum HDL düzeyi bakımından kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte, antiepileptik tedavi alan hasta grubunda, serum trigliserit, LDL ve total kolestrol düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptandı ($p=0,000$, $p=0,040$, $p=0,004$). Mevcut çalışmamızda kan lipid parametrelerinde anlamlı artış bulunması daha önce yapılan benzer çalışmaları desteklemekte idi. Hasta grubunda serum trigliserit, kolesterol ve LDL düzeylerinde birlikte anlamlı yükseklik tespit edilmesinin, aterosklerotik süreci gösteren bir bulgu olduğu ve lipid parametrelerindeki anlamlı artışın ilerleyen dönemde yakın takip edilmesi gerektiği düşünüldü.

Dünya Sağlık Örgütü, ateroskerozu "arterlerin media ve intima tabakalarında lipid, kompleks karbonhidratlar, kan ve kan ürünlerinin birikmesi, bağ doku reaksiyonunun gelişmesi ve bunların üzerine kalsiyum çökmesi" şeklinde tanımlamaktadır. Aterosklerozda en erken görülen lezyon yağlı şeritler olup, daha çok çocuklarda bulunmaktadır. Bu yapılar mikroskopik olarak makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmakta, yaş ilerledikçe fibromusküler lezyonlar eklenmektedir (153).

Gerstner ve ark. (161) valproat ve karbamazepin monoterapisi alan çocuklarda yaptıkları çalışmada her iki grupta da terminal vasküler yatakta meydana gelen mikro sirkülasyon değişikliklerinin endotelde dejenerasyon yaptığını saptamışlar, bu durumda aterosklerotik hastalıklara meyil oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Teknolojinin gelişmesine paralel aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Yüksek rezolusyonlu B-mod USG ile K-İMK'da artma, damar duvarında sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, prelinik aterosklerozun en erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (162,163). Karotis intima-media kalınlığındaki artış erken dönemde

aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Genel toplumda B-mode US ile ölçülen K-İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılan çalışmaların (144,145,146) ortak sonucu olarak K-İMK'nın ölçülmesinde non invazif bir yöntem olan B-mode US'nun prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte, çocukluk çağı epilepsilerinde K-İMK ölçen az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Hamed ve ark. (153) epilepside aterosklerozun nedenlerini ve etkilerini araştırdığı çalışmalarında antiepileptik tedavi alan hastalarda kontrol gruba göre K-İMK'da anlamlı artış saptamıştır. Bu artışın aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bildirilmiştir. El Farahaty ve ark. (160) uzun dönem eski ve yeni nesil antiepileptik kullanımının aterosklerotik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, lipid profilinde anlamlı değişiklik buldukları epilepsi hastalarında aynı zamanda birlikte K-İMK'da belirgin artış saptamışlardır. Bu çalışmada K-İMK artışının, karbamazepin monoterapisinde total kolesterol ve LDL artışı ile ilişkili olabileceği ve sonuç olarak uzun süre antiepileptik kullanımının bu hastalarda ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Talaat ve ark. (164) ateroskleroz riski açısından epilepsili erişkin hastalarda antiepileptik kullanımının incelendiği çalışmalarında hastalarda K-İMK anlamlı ölçüde artmış bulmuşlardır. Chuang ve ark. (159) yaptığı retrospektif, uzun dönem antiepileptik kullanımının vasküler risk faktörleri ve ateroskleroza etkisinin incelendiği çalışmada, tüm hasta gruplarında K-İMK artmış olarak saptanmıştır. Bu çalışmada erkek hastalarda ve uzun süre antiepileptik tedavi alanlarda sonucun daha anlamlı çıkması nedeniyle, aterosklerotik süreçte antiepileptik ilacın türü, kullanım süresi, yaş ve cinsiyetin K-İMK üzerine önemli belirleyiciler olduğu yönünde sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda K-İMK'nın hastalarda artmış olarak bulunması, daha önce yapılan çalışmaları desteklemekte idi. Monoterapi alan hastalar ve kontrol grubu K-İMK açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$),

politerapi alan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlam bir farklılık gözlemlendi) ($p=0,002$). Aynı zamanda monoterapi ve politerapi alan hastalar K-İMK değerleri bakımından karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Bu sonuçlar ışığında bizim çalışmamızda politerapi alan hastalarda K-İMK değerlerinde artış gösterilmesi, bizlere epilepsili hastalarında uzun süre çoklu ilaç kullanımının ateroskleroz için artmış bir risk oluşturduğunu düşündürmüştür. Böylece, K-İMK artışının aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu yeniden teyit edilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi, artmış visseral yağ dokusu, obezite, artmış plazma glukozu, insülin direnci, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz, kalp ve koronerleri çevreleyen yağ dokusundaki artış ile ilişkilidir (124,126,148). Epikardiyal yağ dokusu yaş ile birlikte artış göstermekle birlikte miktarı yaşa bağlı değildir (125,126). Obez erişkinlerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalar koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (148). Ancak, çocuk ve adölesanlarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Epikardiyal yağ dokusundan salınan bir takım adipokinler de koroner kalp hastalığı patogenezinde rol oynamaktadır (123,165). Koroner kalp hastalığı bulunan erişkinlerde epikardiyal yağ dokusu içinde artmış inflamatuvar inflamasyonun olduğu gösterilmiştir (166). Ayrıca, aterogeneizde rol alan oksidatif stresinde epikardiyal yağ dokusunda artmış olduğu gösterilmiştir (166). Böylece, günümüzde artık artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (124-127,148). Djaberi ve ark. (131) bilgisayarlı tomografi kullanarak tespit ettikleri epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermişler ve koroner kalp hastalığı riski olan hastaların tanınmasında faydalı olabileceğini savunmuşlardır. Iacobellis ve ark. (127,132) erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ekokardiyografik olarak tespit edilen epikardiyal yağ dokusu

kalınlığının magnetik rezonans ile yapılan ölçümle benzer olduğunu ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık plazma insülin, LDL kolesterol ve plazma adiponektin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Iacobellis ve ark.'nın (133) farklı bir çalışmalarında ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile serebrovasküler hastalık arasında doğrusal bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmalarında (148) ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu, ancak koroner arter hastalığının vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Mazur ve ark. (134) 52 obez çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada epikardiyal yağ dokusu kalınlığını vücut kitle indeksi, z skoru ve bel çevresi ile ilişkili bulmuşlardır. Abacı ve ark.'nın (167) yine obez çocuklarda yaptıkları çalışmada, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını yaş, vücut kitle indeksi ve ana karotis arter intima-media kalınlık değeri ile ilişkili bulurken, insülin rezistansı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı epilepsi hasta grunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı. Monoterapi alan grup ile politerapi alan grup arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı açısından istatistiksel bir anlamlılık mevcuttu. Ayrıca, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı arasında pozitif bir ilişki vardı ($p=0,000$ ve $r= 0,924$). Daha önceki veriler ışığında, bizim çalışmamız, özellikle uzun süreli çoklu antiepileptik tedavi alan epilepsili hastalarda ileride gelişebilecek olası bir koroner kalp hastalığının erken tanısında invaziv olmayan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün iyi bir gösterge olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda antiepileptik tedavi alan ve özellikle politerapi alan hastaların serum lipid düzeyleri, K-İMK ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Serum trigliserit, kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artış gözlenmesi bu hastaların ilerleyen dönemlerde aterojenik dislipidemi açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Günümüzde, artmış

epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve K-İMK değerlerinin epilepsi hastalarında belirgin olarak yüksek saptanması, özellikle uzun süre çoklu ilaç kullanan hastaların ateroskleroz gelişimi için risk altında olabileceğini gösterebilir. Tüm bu bilgiler ışında bizim çalışmamızda olduğu gibi, antiepileptik tedavi başlanan hastaların izleminde rutin biyokimyasal tetkikler ile birlikte, total lipid düzeyi, K-İMK ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün birlikte değerlendirilmesi bu hastalarda ilerleyen dönemde gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonlar için erken bir uyarıcı gösterge olabilir. Bununla birlikte, bu konuda, uzun dönemli ve daha geniş hasta popülasyonlu farklı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. *Epilepsia*. 2001;42:27-30.
2. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:125-32.
3. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13:3-9.
4. Carpenter RO, Vining EPG. *Antiepileptics (anticonvulsants)*. New York: Plenum. 1993; 119:192-7.
5. Hamed, S.A. Hamed, E.A., Hamdy, R., Nabeshima, T., Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74:183-92.
6. Jakubus T, Michalska-Jakubus, M. Lukawski, K. Janowska, A. Czuczwar, S.J, Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep*. 2009;6:411-23.
7. Miltyk W, Surazynski A, Grabowska, J. et al, Prolidase Dependent Inhibition of Collagen Biosynthesis in Chinese Hamster Ovary Cells. *Journal of Biochemistry*. 2008; 144:409-14.
8. Surazynski A, Liu Y, Miltyk W. et al, Nitric Oxide Regulates Prolidase Activity by Serine/Threonine Phosphorylation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2005;96:1086-94.
9. An evaluation of serum paraoxonasetogether with arylesterase activities andoxidative stress in children with intractableepilepsy: A cross-sectional study Mustafa Calik, Elif Oguz, Suna Sarikaya, Ozcan Kocaturk, Bulent Koca, Hatice Eke Gungora, Nurten Aksoy, Tahır Kurtulus Yoldas, Akin Iscan.
10. Durá TT, Yoldi ME, Gallinas VF. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An Pediatr*. 2007;67:37-43.
11. Engel J. JR. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia; F.A. Davis Company. 1989;38:536-480.
12. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol*. 2001;24:276-82.

13. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997;38:1275-82.
14. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia*. 1991;32:798-809.
15. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN: Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise "Al-Qanun fial-Tibb" (The Canons of Medicine). *Neurosurgery*. 2003;52:1449-53.
16. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg*. 2006;102:28-9.
17. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav*. 2004;5:945-8.
18. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease'. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad*. 1998;28:111-8.
19. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh*. 1997;51:21-3.
20. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St. Andrews Med Grad Assoc* 1870;3:1-45.
21. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. 1st report. *Arch Psychiat. Nervenkr*. 1929;87:527-70.
22. Gibbs FA, Lennox WC, Cibbs EL. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiatry*. 1936;36:1225-35.
23. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Mass: Little, Brown. 1954;32:320-8.
24. Lennox WG. In Lennox WG, Lennox MS, eds *Epilepsy and related disorders*. Vol 1 Boston: Little, Brown and Company. 1988;36:532-74.
25. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*. 1950;5:626-44.
26. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1969;11:102-13.
27. Gastaut H, Broughton R. *Epileptic seizures*. Charles C Thomas Publisher. Springfield IL. 1972;28:128-35.
28. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004; 19:271-4.
29. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62:112-20.

30. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48:1652-63.
31. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:342-47.
32. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:533-43.
33. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13:208-21.
34. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:409-18.
35. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:15-20.
36. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;181:52-6.
37. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav*. 2004;5:14-20.
38. Lewis P, Rowland, Timothy A, Pedley. Merritt's Neurology. 12. edition Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3:421-30.
39. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3:421-30.
40. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. *Br J Radiol*. 2001;74:575-89.
41. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000;57:1689-92.
42. Schwartzkroin PA, Walsh CA. Cortical malformations and epilepsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6:268-80.
43. Thiele EA, Gonzalez-Heydrich J, Riviello JJ Jr. Epilepsy in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8:671-94.
44. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.

45. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
46. Mattson RH. Overview: Idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2003;44:2-6.
47. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takahashi I, Aso K, Maehara M. Benign infantile epilepsy with complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol*. 1990;7:409-16.
48. Zaidel D.W. Esiri M. Oxbury J.M.: Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. *J Neurol*. 1993;240:322.
49. Alberch J, Arenas E., Arroyos A.R., Marsal J.: Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. *Neurochem Int*. 1990;1:107-8.
50. Cain D.H. Boon P., Bevan M.: Failure of Aspartame to Affect Seizuresusceptibility in kindled rats *Neuropharmacology*. 1989;28:433-4.
51. Guilarte T.R: Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research*. 1989;14:889-90.
52. Roger J, Dravet C, Bureau M., et al: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood Adolescence*. London, John Libbey Eurotext. 1985;32:15.
53. Yeni N, *Epilepsi ve Acil Sorunlar, İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi* No:29 Mart 2002;28:219-36.
54. Baykan B, Gürses C. *Epilepsi. Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları*. Ed: A. Emre Öge. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2004;36:279-309.
55. Halsam RHA, Seizures in childhood. In: Nelson WE. Ed. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 15 th Ed. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1996;14:1686-99.
56. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK: Prognosis factors in absence seizures. *Nerology*. 1976; 26:788-9.
57. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB And Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18 th Edition. Philadelphia: Saunders. 2009;28:2457-93.
58. Laidlaw J, Richens A, Oxley J. *Textbook of Epilepsy*. 3th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1998;32:78-136.
59. Camfield PR, Camfield CS. *Pediatric Epilepsy*. In: Swaiman KF, Ashwal S. Eds. *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 3th Ed. St. Louis: Mosby. 1999;28:629-60.

60. Trescher WH, Lesser RP. The Epilepsy. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. 3th Ed. Boston: Butterworth Heinemann. 2000;36:1745-79.
61. Fisch BJ. Spehnamann'nın EEG El Kitabı. 6. Baskı, İstanbul: Net Matbacılık. 1997; 28:591-605.
62. Chokroverty S. Management of Epilepsy. 1st Ed. Boston: Butterworth- Heinemann. 1996;36:287-289.
63. Williamson PD, Weiser HG, Delgado- Escuata AV. Clinical characteristics of partial seizures, In: Engel J ed. Surgical Treatment of the Epilepsies, New York: Raven Pres. 1987;32:101-20.
64. Turanlı G. Parsiyel Epilepsiler. Katkı. 1994;15:476-86.
65. Özkara Ç. Temporal Lob Epilepsileri, In: Bora I, Naz S, Gurses C. Epilepsi 1th Ed. Nobel tıp kitapevleri. 2008;28:301-30.
66. Gil Nagel A, Risinger MW. İctal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsiy. Brain 1997;120:183-92.
67. McGonigal A, Chauvel P. Frontal lobe epilepsy; seizure semiology and presurgical evaluation. Practical Neurology. 2004;4:260-73.
68. Yeni SN. Ekstratemporal Epilepsiler. In: Bora I, Naz S, Gurses C. Epilepsi 1th Ed. Nobel tıp kitapevleri. 2008;28:317-30.
69. Foley CM, Legido A, Miles DK, Grover WD. Diagnostic value of pediatric outpatient video- EEG. Pediatr Neurol. 1995;12:120-4.
70. Cascino GD, Hulihan JF, Sharburgh FW et al. Parietal lobe lesional epilepsy: Electroclinical correlation and operative outcome. Epilepsia. 1993;34:522-7.
71. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: A review. Epilepsia. 1993;34:493-521.
72. Guerrini R, Parmeggiani L, Berta E, et al. Occipital seizures. In: Intractable focal epilepsy. Oxbury J, Pockey C, Duchowny M, Eds. London: WB Saunders. 2000;32: 77-88.
73. Blume WT, Wiebe S, Tapsell LM. Occipital epilepsy: Lateral versus mesial. Brain. 2005;128:1209-25.
74. Chaves- Carballo E. Syncope and Paroxysmal Disorders Other than Epilepsy, In: Swaiman KF, Ashwal S. Eds. Pediatric Neurology: Principles and Practice. 4th Ed., Philadelphia: Mosby Elsevier. 2006;32:1209-24.

75. Roger J, Rogawski P, Rogawski M. New antiepileptic drugs. From serendipity to rational discovery. *Epilepsia*. 1992;33:1-6.
76. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology*. 1998;51:2-7.
77. Cramer JA, Fisher R, Ben-Mencehem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia*. 1999;40:598-601.
78. O'Dell C, Shinnar S, Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin*. 2001;19:289-91.
79. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams. 2008;36:315-24.
80. Pellock JM, Montouris GD, Ramsay RE. New developments in the treatment of epilepsy. *CNS Spectr*. 2000;5:1-8.
81. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology*. 2007;69:17-22.
82. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-62.
83. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidencebased analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
84. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L, Sartori I, Tassi L, Citterio A, Colombo N, Bramerio M, Galli C, Castana L, Cardinale F. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*. 2008;49:65-72.
85. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:13-7.
86. Kim DY, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:113-20.
87. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2008;28:112-23.
88. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:899-916.
89. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2012; 56:1445-52.

90. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1996;37:14-27.
91. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and diabetes incidence in a national sample of U.S. adults. *Am J Epidemiol*. 2002;155:57-64.
92. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care*. 1993;16:57-60.
93. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.
94. Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et al. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997;28:665-71.
95. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
96. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project).
97. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A, et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*. 1994;235:431-3.
98. Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population.
99. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In Weatherall DJ ve arkadaşları *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK. 1996;2:2295-300.
100. Mannarino E. ve Pirro M. Molecular biology of atherosclerosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5:57-62.
101. Napoli C. de Nigris F., Williams-Ignarro S. ve ark. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric oxide*. 2006;15:265-79.
102. Douglas G. ve Channon K. M. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 2010;38:397-402.
103. Combadière C., Potteaux S., Rodero M. ve ark. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6Chi and Ly6Clo monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation*. 2008;117:1649-57.

104. Lusic A.J. Atherosclerosis Nature. 2000;14:233–41.
105. Mallat Z., Taleb S., Ait-Oufella H. ve ark. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. Journal of lipid research. 2009;50:364-9.
106. Gu K, Cowie C, Haris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA. 1999;281:1291-7.
107. Payzin S. Diyabetik dislipidemide statinlerin yeri. Türkiye Klinikleri Kard. 2004;32: 9-12.
108. King H, Aubert AU, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21,1414-31.
109. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease, N Engl J Med. 1999;340:115–26.
110. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis NEJM. 1986;28:324:488.
111. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. Journal of internal medicine. 2000; 247:349-358.
112. Vallance P. ve Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart 2001;85:342-50.
113. Chatzizisis Y. S., Coskun A. U., Jonas M. ve ark. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodelingmolecular, cellular, and vascular behavior. Journal of the American College of Cardiology. 2007; 49:2379-93.
114. Fazio S, Babaev V. R., Murray A. B. ve ark. Increased atherosclerosis in mice reconstituted with apolipoprotein E null macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94:4647-52.
115. Epstein F. H. ve Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. New England Journal of Medicine. 1999;340:115-26.
116. Kadar A. ve Glasz T. Development of atherosclerosis and plaque biology. Cardiovascular Surgery. 2001;9:109-21.
117. Keaney J. F. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. Molecular aspects of medicine. 2000;21:99-166.
118. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74: 1399- 406.

119. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:482-486.
120. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med.* 1989;86:33-36.
121. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J.* 1994;72:501-3.
122. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994;236:567-73.
123. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011(a);43:1651-4.
124. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2010;14:2223-34.
125. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:536-43.
126. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007;8:253-61.
127. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011(b);22:450-7.
128. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1311-9.
129. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:313-6.
130. Ruberg FL, Chen Z, Hua N, Bigornia S, Guo Z, Hallock K, et al. The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome. *Obesity. (Silver Spring).* 2010;18:1116-21.
131. Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation Of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2008;102:1602-7.

- 132.** Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003(a);88:5163-8.
- 133.** Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94:1084-7.
- 134.** Mazur A, Ostański M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis.* 2010;211:596-600.
- 135.** Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003(b);11:304-10.
- 136.** Alpsoy S, Akyuz aydın, Akkoyun Dursun C, Nalbantoglu B, Topcu B, Donma M. Effect of Obesity on Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis in Children. *Eur J Gen Med.* 2014;11:141-7.
- 137.** Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes.* 1994;43:634-9.
- 138.** Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:984-91.
- 139.** Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Slimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr.* 1997;86:1203-7.
- 140.** Yetişgin A. Serebral palsili çocuk hastalarda subklinik ateroskleroz bulgularından karotid arterin intima-media kalınlığının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa. 2011;36:30-31.
- 141.** Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology.* 1971;21:682-690.
- 142.** Terrence CF, Wisotzkey HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology.* 1975;25:594-598.
- 143.** Varoglu AO, Yildirim A, Aygul R, Gundogdu OL, Şahin YN. Effects of valproate,

- carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:155-157.
- 144.** O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
- 145.** Van der Meer I.M, Bots M.L, Hofman A, del Sol A.I, van der Kuip D. A. M and Witteman J.C.M. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction The Rotterdam Stud *Circulation.* 2004;109:1089-94.
- 146.** Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.
- 147.** Mintzer S, Miller R, Shah K, Chervoneva I, Nei M, Skidmore C, et al. Longterm Effect Of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsi Behav.* 2016;58:127-32.
- 148.** Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol.* 2011(c); 146:452-4.
- 149.** Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2013;424:245-52.
- 150.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
- 151.** Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *European heart journal.* 1998;19:8-14.
- 152.** Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity reviews.* 2010;9:830-4.
- 153.** Hamed SA. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav.* 2014;41:290-6.
- 154.** Sözüer DT, Atakil D, Dogu O, Baybas S, Arpacı B. Serum lipids in epileptic

- children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr.* 1997;156:565-567.
- 155.** Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19:1151-5.
- 156.** Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res.* 2006;70:211-7.
- 157.** Harit D, Agganval A, Kalra S, Chhillar N. Effect of carbamazepine and valproate monotherapy on cardiovascular risks in epileptic children. *Pediatr Neurol.* 2015;53: 88-90.
- 158.** Calik M, Oğuz E, Sarikaya S, Kocaturk O, Koca B, Gungor HE, et al. An evaluation of serum paraoxonase together with arylesterase activities and oxidative stress in children with intractable epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsy Res.* 2014;108:1591-6.
- 159.** Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012;53:120-8.
- 160.** El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: a cross-sectional comparative study. *J Child Neurol.* 2015;30:451-7.
- 161.** Gerstner T, Woelfing C, Witsch M, Longin E, Bell N, König S. Capillary microscopy and hemorheology in children during antiepileptic monotherapy with carbamazepine and valproate. *Seizure.* 2006;15:606-9.
- 162.** Yildiz M, Simsek G, Uzun H, Uysal S, Şahin S, Balci H. Assessment flow-density lipoprotein oxidation, paraoxonase activity, and arterial distensibility in epileptic children who were treated with anti-epileptic drugs. *Cardiol Young.* 2010;20:547-54.
- 163.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-5.
- 164.** Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, Ahmed SM, El-Jaafary SI, Abdelaziz GH.

Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *Int J Neurosci.* 2015;125:507-11.

- 165.** Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:115-30.
- 166.** Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Rubio J, Couso E, González-Juanatey JR, Eiras S. Coronary artery disease is associated with higher epicardial Retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:51-8.
- 167.** Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes. (Lond)* 2009;33:440-6.

7. EKLER

Ek.1

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Epilepsi Tanısı Alan Olgularda Karotis Media ve Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi ve Bu Hastalarda Artmış Kardiyovasküler Risk Varlığının Araştırılması.

1.1- HASTA ADI: _____

Çocuğumun ebeveyni (yasal sorumlusu) olarak bu çalışmada epilepsi tanısı alan olgularda karotis media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi ve bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk varlığının araştırılması amaçlandığını bilincindeyim.

Bu çalışmada çocuğumdan küçük bir enjektör ile 4 cc kadar venöz kan alınacak. Çocuğumda herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 52 hasta ve 34 kontroldür. Kan alınmasına bağlı korku, kan alıma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden çocuğumdan hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile çocuğumun hastalığı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Bu araştırma süresinde çocuğum gebelik planlamamakta ve çalışmaya katılmasında herhangi bir sakınca görmeyip katılmasını kabul ediyorum.

Etik kurul onayından itibaren bir yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir. 52 hasta 34 kontrol grubu toplam 86 olgu katılacağını biliyorum.

Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni ve çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Dr. Hatice Yıldız, Doç: Dr Mustafa Çalık, Telefon: 05054317956 / 05052841568
Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Hatice Yıldız, Doç. Dr Mustafa Çalık ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ilacın kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Çocuğumun masrafları Dr. Hatice Yıldız, Doç. Dr Mustafa Çalık tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın ve çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan çocuğumu istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana ve çocuğuma açıklandı. Benim ve çocuğumun aklına gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularımıza tatminkar cevaplar aldık. Bu çalışmaya çocuğum katılmadığında ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Çocuğumun bu çalışmada yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım

Hastanın Adı-İmzası (Veli veya vasisinin)	Tarih
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası Hatice Yıldız	Tarih
Tanığın Adı-İmzası	Tarih