

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİEPİLEPTİK OLARAK VALPROİK ASİT VEYA
KARBAMAZEPİN KULLANAN HASTALARDA
NEFROTOKSİSİTENİN BELİRLENMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. CENGİZ HAVALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KIVILCIM GÜCÜYENER**

ANKARA MART 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
HASTALAR VE YÖNTEM	41
BULGULAR	47
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	72
KAYNAKLAR	76
ÖZET	88
SUMMARY	90
ÖZGEÇMİŞ	92

KISALTMALAR

α_1MG	: Alfa 1 mikroglobülin
β_2MG	: Beta 2 mikroglobülin
AED	: Antiepileptic Drug
AAP	: Alanin Amino Peptidaz
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AEİ	: Antiepileptik İlaç
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen=Kan Üre Azotu
CBZ	: Carbamazepine
Cr	: Kreatinin
CrCl	: Kreatinin Klirensi
Cys C	: Cystatin C
DM	: Diabetes Mellitis
DTPA	: Dietilen triamino pentaasetikasit
EDTA	: Etilen diamin tetraasetikasit
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	: Glomerular filtration rate
GİS	: Gastrointestinal sistem

GN	: Glomerülonefrit
GPT	: Gabapentin
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GÜTFH	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İNAG/Cr	: İdrar NAG/İdrar kreatinin oranı
İnK	: İnülin Klirensi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBZ	: Karbamazepin
K/DOQI	: Kidney Disease Outcome Quality Initiative
MMR	: Motor Mental Retardasyonu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAG	: N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz
NSAİİ	: NonStereoidal Antiİnflamatuvar İlaç
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VPA	: Valproik Asit

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1 : Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması	6
Tablo 2 : Epileptik sendromlar, ilgili konvulsif hastalıkların sınıflanması	7
Tablo 3 : Nefrotoksik ilaçların böbreklerde oluşturduğu değişiklikler	21
Tablo 4 : Serum Kreatinin Düzeyini Etkileyen Faktörler	29
Tablo 5 : Yaşa ve Cinsiyete Göre K Sabit Değerleri	30
Tablo 6 : Yaşa göre plazma sistatin C değerleri	32
Tablo 7 : Sistatin c ve/veya kreatinine dayalı pratik GFH formülleri	34
Tablo 8 : Hastaları çalışmaya dahil edilme ölçütleri	41
Tablo 9 : Çalışma dışında tutma ölçütleri	42
Tablo 10 : Yaşa göre serum kreatinin normal aralıkları	44
Tablo 11 : VPA ve KBZ için normal aralıklar	44
Tablo 12 : Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta gruplarının kullandıkları ilaç dozları ve süreleri	47
Tablo 13 : Serum sistatin C, Cr, GFH, ilaç düzeyi, İNAG/Cr değerleri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 : İNAG/Cr değerleri	56

1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Nöbet, merkezi sinir sisteminde (MSS) belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun paroksizmal, anormal ve hipersenkron elektriksel deşarjı sonucu oluşan davranış ve motor fonksiyon değişikliği olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi tanısı ise uyarıcı faktörlerin (ateş, elektrolit bozuklukları, MSS enfeksiyonu vs.) tetikleyici olarak bulunmadığı, iki ya da daha fazla nöbetin görülmesi ile konur. Epilepsi çocukluk döneminin nörolojik hastalıkları içinde en sık görülenlerinden biridir (1-3).

Epilepsi tedavisinde, yaşa, nöbet tipine ve EEG bulgularına göre farklı seçeneklerin olduğu birçok antiepileptik ilaç (AEİ) tek başlarına veya birkaç ilaştan oluşan kombinasyonlar halinde, genellikle en az iki yıl süreyle olmak üzere bazen daha uzun süreleri kapsayan dönemde, bazense ömür boyu kullanılmaktadırlar. Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (KBZ) geniş kullanım alanı olan birinci kuşak antiepileptiklerden ikisidir (4). Diğer AEİ'lerde de görüldüğü üzere VPA ve KBZ başta santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere, gastrointestinal sistem (GİS), kardiyovasküler, hematolojik, göz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (5, 6). AEİ'lerin uzun süre kullanıldığı ve çocukların büyümekte ve gelişmekte olan hassas bünyeleri dikkate alındığında, bu ilaçların yan etkilerini izlemenin, mümkünse önleyici tedbirler alınmanın ve tedavi etmenin önemi ortaya çıkmaktadır.

Genel olarak ilaçların birçok yan etkileri bulunmakla beraber bazı durumlarda bir ilaç herhangi bir organ sisteminde kalıcı ve geri dönüşümsüz hasara

neden olabilmektedir. Böbreklerin glomerüllerinden günde 180 litre kadar kanın geçtiği düşünülürse ilaçlarla ve onların çeşitli metabolitleriyle hangi ölçüde temas ettikleri daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca böbrekler yoluyla itrah edilen ilaçlara ve metabolitlerine ise böbrek tübüleri maruz kalmaktadır.

VPA'nın ve KBZ'nin nefrotoksik etkileri konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda özellikle böbrek tübüler fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ortaya konmuştur. Fakat her iki ilacın da glomerüller üzerine olabilecek etkileri konusunda, çalışmalarda genellikle klasik yöntemler kullanılarak, kreatinin klirensi (CrCl), kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen=BUN) ve kreatinin (Cr) düzeyi ölçümü yapılmaktadır ve bu konuda yapılmış çalışma sayısı çok azdır (7,8). Glomerüler hasarlanma sonucu proteinüri, hematüri, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma gelişebilir. GFH ölçümü için kullanılan yöntemlerin çoğu üre, Cr gibi endojen veya ekzojen maddelerin (inülin, ⁵¹Cr-EDTA vs.) böbrekler tarafından temizlenme kabiliyetini kapsamaktadır. GFH tayininde altın standart yöntem ekzojen maddelerin klirensinin ölçülmesidir. GFH hesabı klinikte genellikle 24 saatlik idrar toplanarak CrCl tespiti ile yapılmaktadır. Ayrıca kan Cr düzeyi ve hastanın boyu esas alınarak, pratik uygulamada kullanılan formül de mevcuttur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda duyarlı olan, kolayca kanda çalışılabilen, hızlı ve doğru ölçülebilen renal hasar belirteçleri tanımlanmış olup bunlardan birisi sistatin C'dir (9). Sistatin C sağlıklı böbrek glomerüllerinden serbestçe filtre olur. Proksimal tübüllerden tamamen reabsorbe olarak yıkılır ve sekrete edilmez. Kreatinin değerlerini etkilediği ortaya konmuş olan kas kütlesi,

beslenme, yaş, cinsiyet ve ırk gibi faktörlerden etkilenmez. GFH’de meydana gelen bir azalma sistatin C konsantrasyonunda bir artışa neden olur. GFH’deki küçük değişiklikleri saptama hususunda, sistatin C’nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir (9,10,11). Yapılan geniş araştırmalarda sistatin C’ye dayalı GFH ölçümü için pratik formüller geliştirilmiştir.

İlaçlar glomerüler hasar yapabileceği gibi böbrek tübülleri üzerine de toksik etki yapabilmektedir. Tübüler hasarın araştırılması amacıyla serum ve idrar elektrolitleri yanı sıra çeşitli tübüler proteinler [Beta 2 mikroglobulin (β 2-MG), Alfa1 mikroglobulin (α 1-MG), Retinol bağlayıcı protein (RBP)] ve enzimler [Glutasyon S-transferaz (GST)], çalışılmış olup bu enzimlerden birisi N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)’dır. **NAG**; böbrek tübül hücrelerinde bulunan lizozomal bir enzimdir ve normalde idrarda az miktarda bulunmaktadır. Tübül hücreleri hasarında idrara normalden fazla miktarda NAG geçmektedir. Dolayısıyla idrarda artmış NAG miktarı tübüler hasarın bir göstergesidir (12). KBZ ve VPA’nın içinde bulunduğu çalışmalarda, antiepileptik kullanan hastalarda idrarda NAG düzeyleri çalışılmış ve özellikle tedavinin süresi ile doğru orantılı olarak NAG düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (7,8).

Bu çalışmada rutin hasta izlemlerinde böbrek fonksiyonları açısından belirteç olarak kullanılan kreatininden daha hassas olan sistatin C ile, mevcut antiepileptikler içinde en sık kullanılan ilaçlardan olan KBZ ve VPA’nın glomerüller üzerine olan muhtemel etkisinin ve NAG ile ise tübüller üzerine olabilecek olası toksisitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. EPİLEPSİ:

2.1.1. Epilepside tanımlar:

Nöbet: Beyinde ani başlayan, motor, somatosensoryal, otonom, duygulanım veya diğer beyin fonksiyonlarında değişiklikler oluşturabilen, nöronların paroksizmal elektriksel deşarjlarıdır.

Konvülsiyon: Sürekli (tonik) veya aralıklı (klonik) istemsiz kas kontraksiyonlarıdır.

Epilepsi: Herhangi bir insan yaşantısının herhangi bir döneminde bir kez nöbet geçirebilir; ancak bu epilepsiyeye işaret etmez. Ancak beyinde, daha sonraki nöbetleri oluşturabilecek süregelen bir yatkınlık var ve oluşan nöbet hastada nörobiyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal sonuçlar doğuruyor ise "epilepsi" terimini kullanmak doğru olacaktır. Diğer bir deyişle iki veya daha fazla provakasyonsuz nöbet geçirme durumu epilepsi olarak tanımlanmaktadır.

Epileptik sendrom ise kendine özgü nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulgular ile karakterize belirti ve semptomlar kümesidir (3).

2.1.2. Epilepsi epidemiyolojisi:

Nöbet çocukluk çağının en sık karşılaşılan ve en çok korkulan nörolojik bozukluklarından biridir. Yaşamı boyunca bir kişinin nöbet geçirme olasılığı % 9, epilepsi tanısı alma olasılığı ise % 3 iken toplumdaki epilepsi prevalansı % 1 olarak bildirilmektedir (13). Türkiye'de 0-16 yaş çocukları içeren bir çalışmada epilepsi prevalansı % 0,8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada epilepsisi olan çocuklarda

erkek/kız oranı 1,4 olarak saptanmıştır (14). Her yıl 150.000 çocuk provakasyonsuz ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30.000 kadarında nihayetinde epilepsi gelişmektedir. Dünya çapında on beş yaşın altında olan epilepsi hastaları tüm epileptik popülasyonun % 25'ini kapsamaktadır (3).

2.1.3. Epilepsi patofizyolojisi:

Beyin, milyonlarca nörondan oluşan, çok karmaşık bir yapıdır. Mevcut nöronal ağda eksitator ve inhibitör özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır. Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır. Bu duruma eksitator yapıların, artmış deşarjı sonucunda baskın hale gelmesi yol açabileceği gibi inhibitör deşarjların etkisinin azalması da neden olabilmektedir. Sonuçta net olarak ani olarak hipereksitabilite ortaya çıkmaktadır ve bu eksitasyon hipersenkron şekilde sürmektedir. Gama-aminobütirik asit (GABA) beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat ise beyindeki ana eksitator nörotransmitterdir. Çeşitli reseptörler aracılığıyla etki eden bu nörotransmitterleri salgılayan nöronlardan başlayarak, etki ettikleri reseptörler ve reseptör aktivasyonu sonrasında hücre zarında ve içinde meydana gelen ve çeşitli proteinlerin aracılık ettiği olaylara kadar birçok noktada defekt bulunabilmektedir. Sonuç olarak defektif GABAerjik mekanizma inhibisyonunun azalmasına; artmış glutamaterjik mekanizmalar ise eksitasyonun artmasına neden olarak dengenin eksitasyon lehine bozulmasına yol açmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden

daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (13,15,16, 17).

2.1.4. Epilepside sınıflama:

Nöbetler temel olarak parsiyel ve jeneralize nöbet olmak üzere iki ana sınıfta incelenirler. Uluslararası epilepsi ile savaş derneği epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2001 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması (18, 19)

Parsiyel Konvülsiyonlar

Basit parsiyel (şuurun normal olması):

Motor

Sensoral

Otonomik

Psikişik

Komplex parsiyel (şuurun bozulduğu):

Basit parsiyel, şuur bozukluğunun takip etmesi

Şuur bozukluğunun baştan beri olması

Parsiyel başlayıp sekonder jeneralizeye dönüşen konvülsiyonlar.

Basit parsiyel başlayıp generalize olan

Komplex parsiyel başlayıp generalize olan

Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiele dönüşen

Generalize Konvülsiyonlar

Absans nöbetler

Tipik

Atipik

Myoklonik

Klonik

Tonik

Tonik-klonik

Atonik

Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Tablo 2: Epileptik sendromlar ve ilgili konvulsif hastalıkların sınıflandırılması
(18,19,20)

<p>I-Fokal (Lokal, Parsiyel) Epilepsi ve Sendromlar:</p> <p>*İdiopatik Benign çocukluk çağı epilepsisi (sentrot temporal spike) Çocukluk çağı epilepsisi (Oksipital paroksizmalı) Primer Reading Epilepsi</p> <p>*Semptomatik Kronik - progresif epilepsia parsiyelis continua (Kojewnikow sendromu) Temporal Lob Epilepsisi Frontal Lob Epilepsisi Parietal Lob Epilepsisi Oksipital Lob Epilepsisi</p> <p>*Kriptojenik</p> <p>II-Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar</p> <p>*İdiopatik Benign neonatal familyal konvulziyonlar Benign neonatal konvulziyonlar Benign myoklonik epilepsi Çocukluk çağı absans epilepsisi Juvenil myoklonik epilepsi Grand mal konvulsiyonlu epilepsi (Uyanırken) Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler Bazı spesifik aktivasyonla gelişen konvulsiyonlarla seyreden epilepsiler</p> <p>*Kriptojenik veya semptomatik West Sendromu Lennox-Gastaut Sendromu Myoklonik astatik konvulziyonla seyreden epilepsiler Myoklonik absansla seyreden epilepsiler</p> <p>*Semptomatik Erken myoklonik ensefalopati Erken infantil epileptik ensefalopati (Supresyon burstlerle seyreden) Diğer semptomatik generalize epilepsiler Spesifik Sendromlar Hastalıklarla komplike olmuş epileptik konvulziyonlar</p> <p>III-Jeneralize veya fokal olarak tanımlanamayan epilepsi ve sendromlar Jeneralize ve fokal konvulsiyonla seyreden Neonatal konvulsiyonlar Infant döneminin ciddi myoklonik konvulsiyonları Epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep(CSWS) Akkiz epileptik afazi(Landau-Kleffner sendromu) Diğerleri</p> <p>IV-Özel sendromlar Febril konvulsiyonlar Tek nöbetler veya tek status epileptikus Metabolik ve toksik olaylarla görülen konvulsiyonlar</p>

2.1.4.1. Parsiyel epilepsiler:

Parsiyel nöbetler tek bir serebral hemisferden köken alır. Bu tip nöbetler fokal nöbet olarak da tanımlanır. Parsiyel nöbetler kaynaklandıkları anatomik bölgeye göre değişik klinik ve EEG bulguları gösterir. Parsiyel nöbet sırasında hastalar şuurunu kaybediyor ise kompleks parsiyel, eğer kaybetmiyor ise basit parsiyel nöbet denir (3,19,21). Basit parsiyel nöbetler sıklıkla anormal motor aktivite seklindedir. Otonomik, somatosensoryal ve psikişik semptomlar da ortaya çıkabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin hemen öncesinde hastalar anormal algı veya halüsinasyonlardan oluşan değişik bir duygu durumu yaşarlar. Buna aura denir. Kompleks parsiyel nöbetler otomatizmler ile beraber seyredebilir. Çiğneme yalanma, yutkunma, bir şey arar gibi şaşkın bakınma görülebilir (3). Bazen basit veya kompleks parsiyel şekilde başlayan bir nöbet tüm beyne yayılarak jeneralizasyon gösterebilir. Bu durum sekonder jeneralizasyon olarak bilinmektedir (21).

2.1.4.2. Jeneralize epilepsiler:

Jeneralize nöbetler tüm beyne yayılırlar. Jeneralize nöbetler her iki serebral hemisfer boyunca, nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşur ve konvulsiyonlar her zaman eşlik etmeyebilir (3). İdiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etiyolojik neden bulunamazken; semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular daha irregüler ve hastanın klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman

spontan olarak bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olurlar. Jeneralize nöbetlerin absans (petit mal), myoklonik, atonik, tonik, klonik, ve tonik-klonik (grand mal) tipleri mevcuttur (19,21).

2.1.5. Epilepsi Tanısı:

Tanıda en önemli adım, ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde öykü alınmasıdır. Nöbet bir semptom olarak değerlendirilmeli ve neden olabilecek faktörler açısından sorgulanmalıdır. Sistemik ve nörolojik muayenede etyolojiye yönelik ipuçları yakalanmaya çalışılmalıdır. Tam kan sayımı, rutin biyokimya, amonyak çalışılmalı, olası enfeksiyon odağı için araştırma yapılmalı ve gerekirse beyin omurilik sıvısı değerlendirilmelidir. Görüntüleme; kafa içi tümör, travmatik hematom, ödem, infarkt ve kanama gibi vasküler lezyonlar, apse, lokal veya yaygın atrofiler, hidrosefali ve malformasyonların tanısı için gereklidir.

Klinik olarak epilepsi düşünülen hastaların EEG kayıtlarının yapılması gerekir. EEG nöbet tipini ve sendromunu ayırt etmede yardımcı olur. AEİ seçimini ve prognoz öngörüsünü kolaylaştırır. Nöbetlerin fokal veya jeneralize doğasını, idiyopatik veya semptomatik olup olmadığını, spesifik bir epileptik sendromunun parçası olup olmadığını ortaya koymamıza yardım eder. EEG’de izlenen epileptiform aktivite, epilepsi için özgündür ancak duyarlı değildir, çünkü geçici bilinç kaybı durumları veya diğer paroksizmal olaylar klinik olarak epilepsiye benzer özellikler gösterebilir. EEG’nin epilepside duyarlılığı % 25-56 arasındadır. Özgünlüğü ise daha iyi olmakla birlikte % 78-98 arasında değişkenlik gösterebilir. Anamnezin yeterli bilgi vermediği, rutin EEG kayıtları ile sonuç alınamayan ve

klirik olarak tanıda zorluk çekilen hastaların tanısının konulmasında uzun süreli video EEG monitörizasyon kullanılabilir (17).

2.1.6. Epilepside prognoz ve uzun süreli tedavi:

Prognostik açıdan kabaca epilepsi hastaları dört ana gruba ayrılabilir. Birinci grupta birkaç yıl içinde iyileşen ve ilaç tedavisinin şart olmadığı iyi seyirli epilepsi hastaları (benign rolandik epilepsi vs.) yer alır ki bunlar tüm epilepsi hastalarının % 20-30'unu oluştururlar . İkinci grubu ilaca cevap veren epilepsi hastaları oluştururlar ki bunlar tüm epilepsi hastaları içinde % 30'luk bir paya sahiptirler, ilaçla kolaylıkla kontrol altına alınırlar ve birkaç yıl içinde spontan remisyona ulaşırlar. Üçüncü gruptaki hastalar tüm epilepsi hastalarının % 20'sini oluşturan ilaç bağımlı epilepsi hastalarıdır. İlaçla kontrol altına alınabilen nöbetleri mevcuttur fakat kendiliğinden iyileşme göstermezler. İlaç kesilince nöbetleri tekrar eder ve yaşam boyu ilaç kullanmaları gerekir (Juvenil miyoklonik epilepsi, semptomatik fokal epilepsi). Dördüncü ve son grupta ise dirençli epilepsi hastaları mevcuttur. Tüm hastaların % 13-17'sini oluştururlar. Bu hasta grubunda birden çok ilaçla bile nöbet kontrolü sağlanamaz ve kötü prognoz sözkonusudur (17).

Tek ilaçla nöbet kontrolü epileptik hastaların %37-58'inde mümkün olabilmekte, nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda, iki veya daha fazla ilaç tedavide kullanılmaktadır. Birden fazla antiepileptik ilacı uzun süre kullanan hastalarda ilaç yan etkilerin iyi takip edilmesi ve ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesini gerekmektedir (19).

Epilepsi tanısını koymadan önce gerçek nöbet ile nöbeti taklit eden durumlar birbirinden ayırt edilmeli, nöbet ise etiyolojik faktör tesbit edilmeli, klinik sınıflama yapılmalı, EEG bulguları doğru bir şekilde değerlendirilmeli; eğer tedavi başlamak için gerekli şartlar oluştu ise hastaya uygun antiepileptik ajan uygun dozda başlanmalıdır.

İlk provakasyonsuz epilepsi atağından sonra tedaviye başlanıp başlanılmaması konusundaki kanaat birçok faktöre bağlıdır. Medikal yönden bakıldığında tedavi, nöbetin tekrarlama riskini kısa vadede azaltmakla beraber (ilk nöbet sonrası 1-2 sene arası) epilepsinin uzun dönem seyrini değiştirmemektedir (22). Ayrıca ilaç başlamaya karar verirken antiepileptik ilaçların yan etkileri, hasta ve yakınlarının nöbet ya da kronik ilaç kullanımına karşı psikolojik tutumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

İlk nöbet sonrası hastaların % 40-50'sinde nöbet tekrar etmektedir. Nöbeti tekrar eden hastaların % 80-90'ı ikinci provakasyonsuz nöbet atağını, ilk nöbeti takip eden 2 sene içerisinde geçirmektedirler. Tekrar riski, anormal EEG bulguları olan veya semptomatik nöbeti olan hastalarda en yüksektir (23). Tedaviye başlama kararı alınırken hastanın yaşı, nöbet tipi, komorbid faktörler ve nöbetin tekrarlama riski göz önünde bulundurulmalıdır (24). Tedaviye başlandıktan sonra 2-4 yıl konvulziyon geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla % 70 oranında başarı sağlanmaktadır. Tedavinin 5 yıla kadar uzun devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir (25).

Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; generalize konvulziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması,

nörolojik muayenenin normal olması ve tedaviyle EEG'deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı % 20-30'a kadar düşmektedir (19).

2.1.7. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar:

İlk kez 1857 yılında, potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmış 1912 yılında fenobarbital, 1939'da hidantoinler, 1958'de süksimitler epilepsi tedavisinde kullanılmış ve bundan sonra klonozepam, VPA, KBZ gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisine girmiş son 10 yılda vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramet, levetiresetam ve zonizamid gibi yeni kuşak ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (26). Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu ilaçlar faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır. Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğu hastada hayat boyu tedaviye gerek olması, birden fazla ilaç kullanımı, epilepsili çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması, kötü beslenme, araya giren hastalıklar bu toksisiteyi artırmaktadır (6).

2.1.7.1.Sodyum valproat:

Epilepsi tedavisinde kullanılan birinci kuşak dört antiepileptik ilaçtan birisidir. Sodyum valproat, serbest asit formu olan valproik asit şeklinde kullanılmaktadır. İlk kez 1964 yılında, Carras ve ark. tarafından kullanılmış en geniş etkili antiepileptik ilaçtır (27). Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetattır. Yapı bakımından MSS'nin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'ya

benzemektedir. Antikonvülzan aktivitesi bilinen, bir dizi yağ veya karboksilik asit türevinden biridir (27).

VPA'nın ağız yoluyla verilmesinden sonrasındaki biyoyararlanımı % 100'e yakındır. Ağız yolu ile alınan ilaç sindirim sisteminden 30 dakika ile iki saat arasında emilmektedir ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır. VPA plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 9-16 saattir . Bu süre genellikle çocuklarda daha kısadır. Valproik asidin beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonu serbest plazma konsantrasyonuna yakındır. Sadece % 3'ü değişmeden atılan ilacın kalanı karaciğerde aktif metabolitlere dönüştürülmektedir. VPA, % 95 oranında karaciğerde P-450 enzim sistemi ile metabolize edilmektedir. Glukronillenmiş metabolitleri idrarla atılmaktadır. Metabolitleri de antiepileptik aktivite göstermektedir (28, 29, 30).

Valproik asit inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını artırır ve eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktifleştirir. Bir diğer etki mekanizması ise santral SSS ana inhibitor nörotransmitteri olan GABA'nın sinaptik aralıktaki miktarını arttırmasıdır. Bunu GABA'nın sentezlenmesini sağlayan glutamik asit dekarboksilaz enzimini aktive ederek ve GABA'yı yıkan transaminaz enzimini inhibe ederek sağlar (29).

VPA jeneralize tonik-klonik epilepsi, Lennox-Gastaut Sendromu, West Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi,

komplike febril konvulziyon, myoklonik astatik epilepsilerin tedavisinde kullanılır (3, 29).

Ağızdan alınan dozu başlangıçta 10-15 mg/kg/gün olup, günlük doz ikiye bölünerek verilmektedir. Çoğu hasta için 25-30 mg/kg/gün dozu uygun olmasına rağmen, 60 mg/kg/gün hatta daha yüksek doza ihtiyaç duyan hastalar da mevcuttur. Tedavi edici düzey 50-100 µg/ml arasındadır. Başlangıçta yüksek doz verilirse belirgin sedasyon, samnolans ve hatta koma oluşabilir. Bu nedenle başlangıçta düşük doz verilir ve bu doz giderek artırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu yan etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (28).

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Bunun yanı sıra doz ilişkili tremor, uyuşukluk, ataksi, nistagmus, dizatri görülebilir. Tremorlar, statik veya selim esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolmaktadır (31).

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

VPA ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitedir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir. Hepatotoksite iki farklı şekilde görülebilmektedir. Daha sık görülen; geçici, doza bağlı, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden, diğeri ise; nadir görülen, ağır seyirli ilaç dozuna bağlı olmayan, semptomatik hepatit ile giden tipidir. Birinci tip, genellikle tedavinin ilk üç ayında ve hastaların

önemli bir kısmında görülmektedir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden zaman içinde düşmektedir. İkinci tip nadir de olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir (28, 31). Bu risk özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda daha yüksektir. VPA, karaciğerde koenzim A'ya bağlanarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma (hiperamonemi) ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilmektedir (31). VPA kullanımında hepatotoksite nadir bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilmekle beraber; özellikle hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanıyor ise, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (32).

Pankreatit, VPA'nın nadir görülen ancak önemli yan etkilerindendir. Teratojenik olduğundan gebelere verilmesinden kaçınılmalıdır. Kilo alımı hastaların % 20'sinde görülmekte, özellikle adölesan dönemde daha sık görülmektedir (28).

VPA'ya bağlı ensefalopati nadir görülen bir yan etkidir. Nörotransmitterler üzerine direkt toksik etki ve glutamin sentez enzimini inhibe edip amonyak düzeyini arttırarak ensefalopatiye yol açtığı düşünülmektedir (29).

Son yıllarda VPA kullanımına bağlı ortaya çıkan renal tübüler toksisite ile ilgili çalışmalar yayımlanmaya başlamıştır. Tek başına ya da diğer AEİ'lerle

kombine kullanımlarda özellikle tedavi süresiyle doğru orantılı olarak nefrotoksitesi bildirilmiştir (7, 8, 33, 34, 35, 36).

Karbamazepin:

Karbamil grubu içeren bir iminostilben türevi olup kimyasal olarak trisiklik antidepresanlara benzer. 1960'larda keşfinden sonra önceleri trigeminal nevraljilerde, antiepileptik olarak ise 1974'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır (37). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöron depolarizasyonunda rol oynayan Na ve Ca'un hücre içine girişini azalttığı sanılmaktadır. Böylece nöron ve diğer uyarılabilir hücrelerin membranını stabilize eder. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktifleştirir.

Başlangıçta eliminasyonu yavaştır ve yarılanma ömrü 30-35 saattir. Üç-dört haftalık uygulamadan sonra otoindüksiyon nedeniyle eliminasyon hızı artmakta ve yarılanma ömrü ortalama 12 saate inmektedir (38). Albüminden daha çok diğer proteinlere olmak üzere plazma proteinlerine % 70-80 oranında bağlanır. Karbamazepin 10,11-eposidi metabolizma sırasında oluşur. Stabil ve farmakolojik olarak aktif bir madde olan karbamazepin 10,11-eposid'in antiepileptik aktivitesi de mevcuttur. Tükürük, beyin omurilik sıvısı, gözyaşı KBZ konsantrasyonu serum konsantrasyonu ile benzerdir (28).

Absans ve myoklonik epilepsiler haricinde bütün epilepsilerde etkili olup parsiyel nöbetlerde ilk tercih edilecek ilaçlardan biridir. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetlerde ve primer jeneralize nöbetlerde de etkilidir.

Günde iki ya da üç eşit dozda verilmelidir. Başlangıç dozu 5-10mg/kg/gündür. Haftalık 5-10/mg/kg doz artışlarıyla 20-30 mg/kg/gün idame dozunda kullanılır.

En sık görülen gastrointestinal yan etkileri; bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare ve kabızlıktır. Nörolojik bozukluklardan; uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus görülebilir. İlacın verilmeye başlandığı ilk dönemlerde alerjik cilt reaksiyonları görülebilir, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonları da gelişebilir ayrıca kemik iliği depresyonu ve lenfadenopati oluşturabilir. Uygunsuz vazopressin salınımı yaparak sıvı retansiyonu ve dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir. Nadir olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyak kollaps oluşabilir. Teratojenik bir ilaç olup; intrauterin yaşam sırasında karbamazepine maruz kalan bebeklerin yarısından fazlasında kraniofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği görülebilir (28).

VPA yan etkileri içinde bahsedilen nefrotoksik etki konusundaki çalışmalardaki hasta gruplarında KBZ kullanan hastalar da mevcut olup VPA'ya benzer şekilde tübülötoksik etkiler bildirilmiştir (7, 8, 33, 36).

Diğer anti epileptik ilaçlar:

Fenobarbital, fenitoin ilk kuşak antiepileptiklerden diğer ikisidir. Yanı sıra sonraki dönemlerde gün geçtikçe sayıca artan birçok yeni AEİ piyasaya sürülmüştür. Lamotrijin, gabapentin, topiramet, vigabatrin, levetirasetam,

felbamat, okskarbazepin, etosüksimid, tiagabin epilepsi tedavisinde yeni AEİ seçenekleri içerisinde (39).

2.2. NEFROTOKSİSİTE:

Böbrekler kabaca vücut ağırlığının yalnızca % 0.5-1'lik bir kısmını oluşturmakla beraber, kardiyak debinin % 25'ini alırlar. Glomerüllerce zengin olan korteksten ise böbreğe gelen kanın yaklaşık % 90'ını geçer. Glomerüllerden süzülen kanın yaklaşık % 99'u geri emilir. Geri emilmeyen ultrafiltrat kısmı ise nefronun, glomerüllerden sonraki devamı olan tübüllerden geçer. Böbreğin gerçekleştirdiği, homeostazisi sağlamaya ve sürdürmeye yönelik çok sayıda önemli işlev, nefron boyunca yapılan ultrafiltratla olan alışveriş sayesinde gerçekleştirilir ve sonuçta oluşan idrar dışarıya atılır (40).

2.2.1. İlaç Nefrotoksitesi

Böbrekler başta konjenital hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkla beraber anılmaktadır. Akut ya da kronik böbrek hastalığına yol açabilecek konjenital anomaliler ve hastalıklar, metabolik-genetik hastalıklar, immün aracılı hastalıklar, vasküler hastalıklar vs. birçok endojen ya da ekzojen kaynaklı nedenin yanında ilaçların neden olduğu böbrek hastalıkları önemli yer tutmaktadır. Böbrekleri çevresel toksinlere ve ilaçlara duyarlı kılan birçok neden vardır. Bu nedenlerden önde gelenleri şunlardır:

1. Böbrekler mevcut doku boyutları ve hacmine göre diğer organlarla kıyaslandığında çok miktarda perfüze olmaktadır. Bu durum olası bir toksik maddeye ya da ilaca maruziyet ihtimalini, süresini ve yoğunluğunu arttırmaktadır.

2. Böbrekler ultrafiltratı konsantre ederek idrar oluşturular. Dolayısıyla özellikle idrarla atılan toksinler ultrafiltratta, dolaşımında olduğundan çok daha yoğun olarak bulunur. Bu durum ise böbrek dokusunun diğer dokulara göre daha yoğun olarak toksinle karşılaşmasına neden olur

3. Ultrafiltratın glomerüllerden başlayan, tübüleri katederek mesaneye ulaşana kadarki yolculuğunda tabii tutulduğu nefrondaki işlemler esnasında kan dolaşımı ile yapılan alışverişlerin önemli bir kısmı transepitelyal yolla olmaktadır ki bu hücrelerin geçici de olsa yoğun bir şekilde, toksinle karşılaşması anlamına gelmektedir (41).

Böbreklere etki ederek fonksiyon bozukluğu veya böbrek hastalığı meydana getiren birçok ilaç mevcuttur. Nefrotoksisite akut veya kronik zehirlenme şeklinde, civa klorür, etilen glikol, karbon tetraklorür gibi maddelerin alınmasıyla meydana gelebileceği gibi, çevresel veya endüstriyel kökenli civa, kurşun, kadmiyum ve çeşitli hidrokarbonlara bağlı olarak da oluşabilir. Tanı (radyokontrast maddeler gibi) ve tedavi amaçlı kullanılan birçok ilacın nefrotoksik etkilerinin mevcut olduğu bilinmektedir. Tüm akut böbrek hasarı yapan nedenler arasında ilaçların % 18-27 arasında değişen payının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (42).

İlaçların oluşturduğu nefrotoksisite patofizyolojik olarak üç mekanizma ile meydana gelmektedir.

1. Direkt ilaç toksisitesi:

En sık görülen toksisite şeklidir. İlaçların kendileri ya da metabolitleri toksik etkilerini genellikle böbrek tübül hücreleri içinde birikerek yüksek konsantrasyonlara erişmek suretiyle gösterirler. İlaçlar bu yolla akut tübüler nekroz yapabilmektedir (örneğin; karbon tetraklorür, aminoglikozidler, amfoterisin B)

2. Alerjik ve immünolojik etki:

Direkt ilaç toksisitesine göre daha az rastlanmaktadır. Dozla ilişkisi yoktur. İmmünolojik bir olay söz konusudur. İlaçlar bu yolla akut ya da kronik interstisyel nefrit, glomerülonefrit, renal vaskülit yapabilmektedir. Bu mekanizmayla etki ederek böbrek hasarı yapan ilaçlar arasında penisilinler, sülfonamidler, rifampisin yer almaktadır.

3. Hemodinamik etki:

Bu gruptaki ilaçlar böbreğin kanlanmasını değiştirerek ikincil etki yaparlar. Renal perfüzyonu azaltırlar (ACE inhibitörleri, NSAİİ).

Çocukluk çağında ilaç nefrotoksisitesini değerlendirirken dikkate alınması gereken çocuklara mahsus durumlar da mevcuttur.

Bunlardan ilki; çocukların doğum esnasında böbreklerinin immatür oluşu ve dolayısıyla hem glomerüler hem de tübüler fonksiyonlarının bir erişkinle kıyaslayınca düşük seviyede olması ve yaşla birlikte giderek olgunlaşmasıdır.

İkincisi ise uzun dönemde düşünülünce özellikle kronik hastalığı olan çocukların kümülatif olarak daha yüksek dozda ve daha uzun süreli olarak ilaçlara maruz kalmasıdır (41).

Tablo: 3 Nefrotoksik ilaçların böbreklerde oluşturduğu değişiklikler

Renal etki	Mekanizma	Neden olan ajanlar
Akut böbrek yetmezliği (Akut tübüler nekroz)	Direkt tübüler hasar	Aminoglikozitler, sisplatin, amfoterisin-B, ağır metaller, radyokontrast maddeler
Akut böbrek yetmezliği (Prerenal)	Renal perfüzyon azalır	NSAİİ, ACE-inhibitörleri, radyokontrast maddeler, siklosporin
Akut böbrek yetmezliği (interstisyel nefrit)	İmmünolojik, inflamatuvar	Penisilinler, sülfonamidler, sefalosporinler, allopurinol, NSAİİ, diüretikler
Akut böbrek yetmezliği (Obstrüksiyon)	İnatübüler tıkanma, retroperitoneal fibrozis	Methotreksat, asiklovir, metiserjit, radyokontrast maddeler
Kronik böbrek yetmezliği	Kronik tübülointerstisyel nefrit	Analjezikler, kurşun, nitroüreler, lityum, siklosporin
Nefrotik sendrom	Primer glomerülo nefrit	Altın, penisilamin, kaptopril, NSAİİ
Hiperkalemi	Renal ve ekstrarenal K ⁺ homeostaz değişikliği	Beta-blokerler, NSAİİ, kaptopril, tiazidler, spironolakton, triamterin, kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin
Hiponatremi	Su atılımında azalması	NSAİİ, klorpropamid, tiazidler, klofibrat, vinkristin, lityum, demoklosiklin

(NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, ACE: anjiotensin dönüştürücü enzim)

Diğer taraftan ilaçların böbrekte yaptıkları özgün patolojik hasara göre ise altı farklı mekanizma sıralanabilir.

1. Hemodinamik işlergeleri etkileyerek hasar yapanlar: Bu gruptaki ilaçlar (NSAİİ, ACE inhibitörleri) renal kan akımını azaltarak, afferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak veya efferent arteriyolde vazodilatasyon yaparak etki ederler. Bu gruptaki hastalarda renal iskemiye bağlı yetmezlik tablosu ve GFH'de düşüş gözlenir

2. Glomerülonefrit (GN): Bu gruptaki ilaçlar dört tip renal hasar yapar

i. Nefrotik sendrom (NSAİİ, bazı antibiyotikler, lityum) : Glomerüler inflamasyon sonucu gelişen hasarlanma sonucu tipik nefrotik sendrom bulguları gösterirler.

ii. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (lityum, pamidronat) : Glomerüler skleroz ve interstisyel inflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Nefrotik sendrom kliniği mevcuttur.

iii. Membranöz nefropati (NSAİİ, penisillamin): En sık görülen ilaç nedenli glomerüler patolojidir. Nefrotik sendrom kliniği mevcuttur.

iiii. Membranoproliferatif glomerülonefrit: Nadir görülür. En tipik örneği hidralazine bağlı gelişen lupustur.

3. Akut tübüler nekroz: İlaç nedenli nefrotoksisite nedenleri içinde en sık görülenidir . Aminoglikozidler bu grupta en çok bilinen ilaçtır. Amfoterisin B, radyokontrast maddeler ve bazı antikanser ilaçlar diğer sık karşılaşılan nedenler arasındadır. Renal tübüller hasarın klinik bulguları; idrarla elektrolit kaybı, renal tübüler asidoz, idrar yoğunlaştırma kabiliyetinin kaybı, GFH'de azalmadır.

Glikozüri, aminoasidüri, ürik asit ve küçük moleküler ağırlıklı proteinlerin atılımda artma tübüler hasarın göstergesidir. Fanconi sendromu yaygın proksimal tübül hasarı sonucu sodyum, bikarbonat, potasyum, fosfor, ürik asit, aminoasit ve glukozun idrara atılımında artış ile karakterizedir. İdrarda artmış alanin aminopeptidaz (AAP), NAG, α 1-asid glukoprotein, β 2- MG atılımı proksimal tübüler fonksiyonlarının takibinde kullanılır.

4. Akut interstisyel nefrit: Renal tübüllerde ve interstisyumda inflamasyon mevcuttur. Antibiyotikler (beta laktam grubu, vankomisin), NSAİİ, proton pompa inhibitörleri, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin) bu tür reaksiyonlara yol açabilir. Akut böbrek yetmezliği (kreatinin yüksekliği), piyüri, proteinüri görülebilir. Genellikle geridönüşlü bir tablo yaparlar.

5. Papiller nekroz: Bu tip ilaç nefrotoksisitesine en çok analjezikler yol açmaktadır. Hematüri, proteinüri, oligüri, GFH'de (postrenal tıkanıklığa ikincil) düşüş gözlenir.

6. Obstrüktif nefropati: En bilinen ilaçlar asiklovir ve metotreksattır. İlaçların tübül lümenlerinde birikerek obstrüksiyona neden olması suretiyle akut böbrek yetmezliği yaparlar (42).

2.2.2. Valproik asit ve Karbamazepinin nefrotoksitesisi:

Hem VPA hem KBZ epilepsi tedavisinde geniş kullanım alanı olan antiepileptiklerdir. En sık olarak SSS ve GİS üzerine olan yan etkileri bilinmektedir. Ciddi toksik etkilerle sık karşılaşılmaz. Ciddi aplastik anemi, hepatit ve nefrit gibi yan etkilerinin idiosinkratik reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak bulgu veren böbrek yetmezliği beklenen bir yan etki değildir. Bu ilaçların üre ve kreatinin değerlerinde yükselmeye neden olmaksızın, klinikte birçok alanda tübüler toksisiteyi göstermek amacıyla kullanılan çeşitli enzimlerde (NAG, β - galaktosidaz, β 2-MG) yükselmeye ve bazen renal fankoni sendromuna neden olduklarını gösteren çeşitli çalışmalar son yıllarda yayımlanmıştır (7, 8, 33, 34, 35, 36). Fakat bu yan etkilerin patolojik mekanizması konusunda yeterli bilgi yoktur. Tübül hücrelerinde mitokondriyal toksisite sonucu hasarlanmaya neden oldukları düşünülmektedir (34). Zaten mitokondriyal sitopati ile giden hastalıklarda renal tübüler etkilenme bilinmektedir (43). Fakat antiepileptik alan ve renal fankoni sendromu gelişen hastaların çoğunda yapılan böbrek biyopsilerinde herhangi bir yapısal mitokondriyal patolojik bulguya rastlanmamıştır. Fakat vaka bildirimini olarak yayımlanmış, VPA kullanımına ikincil gelişen fankoni sendromu olgularının böbrek biyopsilerinde tübül hücrelerinde dev mitokondrilere, sitoplazmik granüler inklüzyonlara, glomerüller çevresinde ve interstisyel bölgede iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlandığını belirten raporlar da mevcuttur (44, 45). Antiepileptiklerin (özellikle VPA'nın) serum serbest karnitin miktarını azaltarak, mitokondriye geçip β -oksidasyonla yıkılan yağ asitlerinin transportunu sekteye uğratmak suretiyle hasara neden olabileceği yönünde hipotezler mevcuttur (34).

VPA ve KBZ'nin nefrotoksitesisi konusunda yapılan çalışmalarda genelde tübüler fonksiyonlar üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalar yürütülürken böbrek fonksiyonlarını değerlendirme hususunda genelde kan BUN, Cr düzeyi, 24 saatlik idrarda CrCl, serum ve idrar elektrolit düzeyleri, kan gazları, idrarda kan ve protein varlığı ve tübüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla idrarda NAG, β -galaktosidaz, β 2-MG vs. çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda tübüler disfonksiyon yaptıklarına dair kanıtlar bulunurken, BUN ve Cr düzeylerinde yükselmeye yol açacak böbrek (glomerüler) fonksiyon bozukluğu yaptıklarına dair bulgular elde edilmemiştir (7, 8, 33, 34, 35, 36, 46).

2.2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi:

2.2.3.1. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü:

Renal zedelenmenin erken belirlenmesi, koruyucu tedavinin başarısı için oldukça önemlidir. Kronik böbrek hastalığının erken döneminde belirti ve bulgular oldukça az olduğundan tarama ve tanı amaçlı yapılan testlerin nefrolojide önemi büyüktür (47). Bu amaçla atılması gereken ilk adım, böbrek hastalığı gelişme riski yüksek hastaları belirli aralıklarla izleyerek geri dönüşümlü dönemde tedaviye başlamak olmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarındaki anormallikleri erken belirlemede kullanılan testlerden birisi GFH'yi belirleyen test grubudur. Diğer grupta ise idrar ile atılan protein ve enzimlerin miktarını gösteren testler yer alır. Proksimal ve distal tübüler sekresyon ve reabsorbsiyonunun değerlendirilmesi için de çeşitli testler vardır (48).

GFH, birim zamanda belli bir maddeden temizlenerek glomerüler filtrata geçen plazma miktarını gösterir. 20-30 yaşlarında ortalama 120-130 ml/dk.dır. Kırk yaşından sonra glomerüler filtrasyon değeri her yıl 1 ml/dk azalır. Çocuklarda glomerüler filtrasyon miktarı erişkinlerden daha düşüktür ve vücut yüzey alanına göre hesaplamalar yapılır.

GFH tayininde kullanılan yöntemler klirens prensibine dayanır. Klirens, birim zamanda belli bir maddeden temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır. İdrar klirensi, birim zamanda idrarla atılan X maddesini içeren plazma volümüdür. Plazma klirensi ise metabolizma dahil tüm yollarla atılan X maddesini içeren plazma volümüdür. İdrar klirensi için X maddesinin idrarla atılım oranı, plazma klirensi için X maddesinin plazmadan uzaklaşma oranı ölçülür (49).

Glomerüler filtrasyon hızı tayininde kullanılan yöntemler:

a. İdrar klirensi ile GFH'nin hesaplanması

Bir maddenin idrar klirensinin hesaplanmasında $C=U \times V/P$ formülü kullanılır. (C:Klirens, U:Klirensi hesaplanan maddenin idrardaki konsantrasyonu, P:Aynı maddenin plazma konsantrasyonu, V: Bir dakikadaki idrar hacmi) Klirens birimi ml/dk.dır. İdrar klirensi endojen ve ekzojen kaynaklı maddelerle hesaplanabilir. Endojen kaynaklı maddelere örnek olarak üre ve kreatinin gösterilebilir. Ekzojen maddelere en iyi örnek inülin dir. İdrar inülin klirensi (İnK) GFH tayininde altın standart olarak kabul edilmektedir ve bu yöntem standart inülin klirensi olarak anılmaktadır (49, 50).

b. Plazma klirensi ile GFH'nin hesaplanması

Plazma klirensi ile GFH ölçümü başlıca iki yöntemle yapılır.

i. Sabit infüzyon tekniği

İnülin, ⁵¹Cr-EDTA (etilen diaimin tetraasetikasit), ⁹⁹Tc-DTPA (Dietilen triamino pentaasetikasit) gibi radyonüklid maddeler kullanılarak sabit infüzyon yöntemi ile GFH tayini yapılabilir. Bu yöntemin idrar klirens yöntemine göre avantajı zamanlı idrar toplamaya gerek olmamasıdır. Ancak verilen maddenin dengeli plazma konsantrasyonuna ulaşması için belirli bir zaman geçmesi gerekir ve bu zaman her hastada değişiklik gösterir (50, 51).

ii. Plazmadan kaybolma –tek enjeksiyon yöntemi

Ekzojen madde bolus olarak verildikten kısa süre sonra kana karışır ve plazma konsantrasyonu renal atılıma bağlı olarak azalır. Plazma konsantrasyonundaki bu değişiklikler zamana göre kaydedilir ve ortaya çıkan eğrinin analizi sonucunda verilen maddenin total plazma klirensini hesaplanır. ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA, Na-iothalamate ve inülin kullanılarak bu yöntem ile GFH hesaplanabilir. Tek enjeksiyon yöntemi ile standart inülin klirensine yakın, oldukça güvenilir sonuçlar alınmıştır (50, 51, 52).

GFH tayininde kullanılan klirens yöntemlerine örnekler

1. Üre klirensi

Renal fonksiyonların belirlenmesinde az güvenilir olması nedeniyle artık günümüzde kullanılan bir yöntem değildir.

2. Standart inülin klirensi

GFH'yi ölçmek için vücutta üretilmeyen ve bazı bitkilerin köklerinde bulunan inülin damar yolu ile vücuda verilir. İnülin klirensi (İnK) günümüzde halen altın standart olarak kabul edilmektedir (50).

3. Radyonüklid Maddeler İle GFH Ölçümü

GFH tayininde ¹²⁵I-iothalamate, Na-iothalamate, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA kullanılan maddelerdir (51). Bu maddelerin kullanımına bağlı olarak radyoaktiviteye maruz kalınması nedeniyle sabit infüzyon yöntemi sık kullanılan bir yöntem değildir. Bunun yerine maddenin vücuttan kolayca atılabileceği tek enjeksiyon yöntemi tercih edilir. ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA en sık kullanılan maddeler olup, bu maddelerle GFH tayini bugün birçok araştırmacı tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir (50, 52).

4. GFH Değerlendirilmesinde Kreatinin

Günümüzde halen GFH değerlendirilmesi için pratikte en sık kullanılan Cr temelli göstergelerdir. Kreatin kas dokusunda fosforlanmış olarak bulunmaktadır. Kas dokusunda bulunan kreatin ve fosfokreatin kendiliğinden yavaş, fakat sabit hızla halkalaşmakta ve kreatinine dönüşerek idrarla atılmaktadır (50).

Serum Cr düzeyi, renal fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde en sık kullanılan yöntemdir. Ancak renal fonksiyonların değerlendirilmesinde güvenilirliği ve tanı koydurucu etkinliği sınırlı kalmaktadır.

Serum Cr ölçümünde en sık Jaffe yöntemi kullanılmaktadır. Serum Cr düzeyi; plazmadaki bilirübin, hemoglobin, glukoz, askorbik asit ve lipid düzeylerinden ve siklosporin, sefalosporin, aspirin gibi ilaçlardan etkilenmektedir (50, 53, 54).

Tablo 4: Serum Kreatinin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Yaş
Cinsiyet
Boy
Vücut Ağırlığı/ Vücut Yüzey Alanı
Kas Kütlesi
Beslenme Durumu ve İçeriği
Fiziksel Aktivite
Kullanılan İlaçlar
Laboratuvar Ölçüm Yöntemleri

Bu sınırlayıcı faktörler nedeniyle serum Cr düzeyi ile GFH arasındaki ilişki doğru orantılı değildir (53). GFH hesaplanması için geliştirilen formüllerle bu sınırlayıcı faktörlerin etkileri azaltılmaya çalışılmıştır (53, 55). GFH hesaplanmasında idrarla Cr atılımının kas kütlesine göre değişmesinden hareket edilerek boy/ plazma Cr oranı kullanılmıştır. Ayrıca, vücut yüzeyi başına Cr atılımını ifade eden ve vücudun yapısını yansıtan bir sabit K değerine ihtiyaç duyulmuştur. Literatürdeki, yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış olan farklı K değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Bu ilişkilere bağlı oluşan ve çocukluk çağında yaygın olarak kullanılan GFH denklemi Schwartz formülü olarak adlandırılır (55).

$$SCHWARTZ FORMÜLÜ \text{ GFH } (ml/dk/1,73 \text{ m}^2) = K * L / P_{Cr}$$

(**PCr**: Plazma kreatin düzeyi **L**: cm cinsinden boyu **K**: Yaşa ve cinsiyete bağlı sabit)

Tablo 5: Yaşa ve Cinsiyete Göre K Sabit Değerleri

	<i>K Sabit Değeri</i>
<i>SGA’larda hayatın ilk bir yılı boyunca</i>	0,33
<i>AGA’larda hayatın ilk bir yılı boyunca</i>	0,45
<i>1-13 Yaş Arası Çocuklarda</i>	0,55
<i>Adölesan Kızlarda</i>	0,57
<i>Adölesan Erkeklerde</i>	0,70

Bu formüllerde vücut yapısının ve kas kütesinin değiştiği; kanser, spina bifida, anoreksia nevroza, siroz ve nöromusküler hastalıklarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (56). Ayrıca Cr ölçümünde Jaffe yöntemi dışında enzimatik yöntemler kullanılıyorsa K değerinin 0,47 olarak alınması gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (57).

Kreatin klirensi (CrCI)

Vücutta üretilen Cr'nin büyük bir kısmı glomerüler filtrasyon ile çok az bir kısımda tübüler sekresyon yoluyla atılmaktadır (58). Bu nedenle CrCI ile ölçülen GFH değeri özellikle düşük kas kütesine ve fizyolojik olarak düşük serum Cr konsantrasyonuna sahip çocuk ve adölesanlarda altın standart GFH tayininde kullanılan yöntemler ile ölçülen gerçek GFH değerinden daha yüksek bulunmaktadır. Glomerüler filtrasyon kapasitesindeki azalmaya paralel olarak tübüllerden sekrete edilen Cr düzeylerinde artış olmaktadır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran %30'lara çıkabilmektedir. Bu nedenle GFH'si azalmış kişilerde CrCI, GFH değerlendirilmesinde önemli hatalara neden olmaktadır (49, 50, 53, 54).

24 saatlik idrarda CrCI hesaplanması gün içerisinde Cr üretiminin farklılık göstermesi nedeniyle daha doğru bir yöntem olacaktır. Ancak, çocukluk çağında özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda tuvalet eğitiminin olmaması, idrar kaçırma ve uyum sorunu, doğru bir şekilde idrar toplanmasını güçleştirmekte ve CrCI hesaplanmasında önemli hatalara neden olmaktadır (50). Serum Cr düzeyini etkileyen faktörler, CrCI'ni de etkilemektedir. Bu faktörlerin sınırlayıcı etkinliğini azaltmak amacıyla birçok formül geliştirilmiştir (59). Çocukluk çağında CrCI hesaplanmasında yaygın olarak şu denklem kullanılmaktadır.

$$CrCI(ml/dk/1.73m^2)=UCrxVx1.73/SCrxTxBSA$$

(**UCr**: İdrar kreatinin konantrasyonu(mg/dl), **SCr**: Serum kreatin düzeyi (mg/dl), **V**: İdrar miktarı(ml), **T**: İdrar toplama süresi(dk), **BSA**: Vücut yüzey alanı)

Daha dikkatli ve doğru şekilde renal fonksiyonların takip edilmesinin gerektiği durumlarda altın standart yöntemlerin (inülin ve radyonüklid madde klirensleri) kullanılması gerekmektedir (50, 53). Bu yöntemlerin invaziv ve pahalı olması, gelişmiş laboratuvar şartları ve zaman gerektiren işlemler olmaları, klinikte pratik olarak kullanımlarını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Ayrıca, radyonüklid ajanların anaflaksi ve radyasyona maruziyet gibi önemli yan etkilerinin olması, inülin klirensinde ise birkaç kez idrar toplanmasının gerekliliği bu yöntemlerin dezavantajlarını artırmaktadır (50, 51, 52).

Son 15-20 yıldır GFH değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu ve etkinliği yüksek, kullanımı kolay ve hızlı olabilecek bir endojen belirteç bulabilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bir GFH belirteci olarak Sistatin C

Sistatin C, düşük molekül ağırlıklı (13343 dalton) bir proteindir. 120 aminoasit rezidüsünden oluşan glikozillenmiş bir polipeptid zinciri içeren bu protein ilk defa 1981 yılında tespit edilmiştir (53). Sistatin C insanlarda bir sistein proteinaz inhibitörü olarak görev almaktadır. Sistein proteinazlar; peptid ve proteinlerin intrasellüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik olarak parçalanmasında, kollojen katabolizmasında ve malign hücrelerin normal sağlıklı dokulara penetrasyonunda rol alır (53).

Sistatin C salınımı vücutta önemli oranda sabittir (53, 60). Doğumda plazma sistatin C düzeyi 2,8 mg/L gibi oldukça yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır . Ancak, hayatın ilk yılında renal fonksiyonların maturasyonuna paralel olarak plazma sistatin C seviyesi azalır (60, 61). Yapılan çalışmalarda 1 -50 yaş arasında plazma sistatin C konsantrasyonunun sabit olduğu, 50 yaşın üzerinde ise hafif artış gösterdiği belirlenmiştir (53). İleri yaşlarda görülen bu artışın renal fonksiyonlardaki fizyolojik azalma sonucu olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı referans plazma sistatin C düzeyleri yaşlara göre (özellikle ilk bir yaş içinde) farklılık göstermektedir. Aynı zamanda ölçüm tekniğine göre de farklılıklar gösterdiğinden ölçüm yöntemine göre belirlenmiş referans aralıkları kullanılmalıdır (62). Aşağıda nefeleometrik yöntemle göre belirlenmiş aralıklar verilmiştir (60).

Tablo 6: Yaşa göre plazma sistatin C değerleri

<i>Yaş grubu</i>	<i>Ortalama değer(mg/litre)</i>	<i>-2SD</i>	<i>+2SD</i>
<i>Prematüre</i>	1.56	0.43 –	2.77
<i>0-1 yaş</i>	1.20	0.59 –	1.97
<i>1-17 yaş</i>	0.80	0.50 –	1.27

Sistatin C'nin plazma yarılanma süresi 20 dakikadır ve böbrekler yolu ile atılmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı ve pozitif yüklü olması nedeniyle sistatin C glomerüllerden serbest olarak filtre edilir. Ultrafiltrata geçen sistatin C düzeyinin %99'u proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilir ve burada yıkılır (53).

Sistatin C'nin kan düzeyinin kararlı olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmesi, proksimal tübüllerden tamamına yakın miktarının reabsorbe edilip burada katabolize olması ve tübülüslerden sekrete edilmemesi nedeniyle GFH tayininde iyi bir belirteç olacağı düşünülmüş ve yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemiştir (53).

Çocukluk çağında sistatin C düzeyinin altın standart GFH yöntemleri ve serum Cr düzeyleri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sistatin C'nin serum Cr'e göre üstün olduğu gösterilmiştir (53, 63, 64,). Aynı zamanda sistatin C'nin serum Cr düzeylerini etkileyen kişisel vücut yapı özelliklerinden etkilenmemesi glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde serum Cr yerine kullanılması düşüncesini kuvvetlendirmektedir (53, 60).

Renal fonksiyonların hafif ve orta dereceli bozulmalarında ve yavaş ilerleme gösteren patolojilerde serum Cr ve CrCl₂'ne göre sistatin C'nin tanı koydurucu duyarlılığının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (65, 66 , 67). Serum Cr düzeyi GFH 40 ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde anlamlı oranda artış göstermekte iken, serum sistatin C düzeyindeki artış GFH 80ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde ortaya çıkmaktadır (68). Sistatin C'nin tanı koydurucu etkinliğinin serum Cr düzeyi ile karşılaştırıldığı 46 çalışmayı içeren meta analizde sistatin C ile GFH arasındaki korelasyonun daha iyi olduğu ve

GFH'deki bozukluğun gösterilmesinde serum Cr'e göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (65).

Sistatin C düzeyi esas alınarak erişkinlerde ve çocuklarda birçok formül geliştirilmiştir. Çocuklarda nefelometrik yöntemle ölçülen sistatin C düzeyine dayalı, Filler ve arkadaşları tarafından 2003 yılında 536 çocuk esas alınarak yapılan çalışmada geliştirilmiş olan formül aşağıda gösterilmiştir (69).

$$GFH (mL/min/1.73 m^2) = 91.62 \times (1/CysC)^{1.123}$$

Sonraki yıllarda Zappitelli ve arkadaşları tarafından bu formül normalden yüksek sonuçlar verdiği söylenerek modifiye edilmiş (yeni Filler formülü) ve aynı çalışmada, yeni Filler formülüne göre daha hassas ve özgülüğü olan farklı iki formül geliştirmişlerdir. Bu formüllerden birisinde sadece sistatin C (CysEq GFH), diğerinde ise kreatinin ve sistatin C (Cys-crEq GFH) kullanılmıştır. Sırasıyla bu formüller aşağıda (Tablo 7) belirtilmiştir (57).

Tablo 7: sistatin c ve/veya kreatinine dayalı pratik GFH formülleri

$$\text{Yeni Filler formülü : } GFH (mL/min/1.73m^2) = 79 \times (1/CysC)^{1.156}$$

$$CysEq GFH(mL/min/1.73m^2) = 75.94/[CysC^{1.17}]$$

$$Cys-crEq GFH:(507.76 \times e^{0.003 \times boy}) / (CysC^{0.635} \times SCr^{0.547}),$$

eğer renal transplant ise: $\times 1.165$,

eğer spina bifida ise: $\times (SCr^{0.925} / 40.45)$

(Serum cr: $\mu mol/L$, e: 2,718)

2.2.3.2 Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi

Tübüler fonksiyon testleri, proksimal tübüllerin işlevlerinin (sodyum, glukoz, potasyum, kalsiyum, bikarbonat ve amino asitlerin tübüler tutulumu) değerlendirilmesini içerir. Tübüler fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülen bir çocukta, kan sodyum, potasyum, fosfat, pH ve bikarbonat değerleri ile idrar pH, osmolalite, elektrolitler, proteinler, şeker ve kalsiyum yönünden incelenmelidir. Bu testler, sodyum, potasyum, bikarbonat ve kalsiyumun renal tübüler tutulumunu ve böbreklerin konsantrasyon ve asidifikasyon fonksiyonları açısından değerlendirilebilmesini sağlar. Ayrıca böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek zedelenmesinin ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü basit, ucuz, hızlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Tübüler fonksiyonları değerlendirmede idrar enzimleri:

a. Beta -2 Mikroglobülin (β_2 -MG)

β_2 -MG, 100 aminoasit rezidüsünden meydana gelen tek polipeptid zincirden oluşan düşük moleküler ağırlıklı proteindir . Plazma, serum, idrar, tükürük, serobrospinal sıvı, sinovial sıvı ve diğer vücut sıvılarında tesbit edilmiştir (70).

Serbest β_2 -MG'nin yaklaşık %95'i bütün düşük ağırlıklı proteinler gibi glomerüllerden serbestçe filtre olmaktadır. Bu şekilde ultrafiltrata geçen β_2 -MG miktarının hemen hemen tamamına yakın kısmı (%99,9) proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilir ve lizozomlarda aminoasitlere kadar parçalanır. Proksimal tübül dışında hiçbir segmentte β_2 -MG'nin geri emilimi olmaz (70).

İdrarla atılan β_2 -MG düzeylerinin artması, birincil olarak tübüler geri emilimde hasar olduğunu ve/veya plazma artmış β_2 -MG düzeyine (lenfoproliferatif hastalıklarda, Sjörger Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, sarkoidoz vs.) bağlı olarak tübüler geri emilim eşiğinin aşıldığını göstermektedir. İdrar β_2 -MG düzeylerinin ölçümü proksimal tübüler hasarın erken tanısı için en duyarlı ve en özgül testlerden birisidir (70).

AEİ kullanan hastalarda gelişen tübüler hasarın gösterilmesinde de bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Özellikle VPA kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda idrarda β_2 -MG düzeyleri çalışılmıştır (34,35).

b. Alfa -1 Mikroglobülin (α_1 -MG)

α_1 mikroglobülin (α_1 -MG), 26 kD molekül ağırlığında bir glikoproteindir (71). α_1 -MG, tüm dokularda bulunmakla birlikte karaciğer, böbrek ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Plazmada serbest formda bulunan α_1 -MG böbreklerden glomerüler filtrasyon yolu ile idrara atılır. İdrara geçen α_1 -MG'in tamamına yakını proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilmekte ve burada parçalanmaktadır. Bu nedenle normal idrar α_1 -MG düzeyi oldukça düşüktür. Çocukluk çağında idrar α_1 -MG konsantrasyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Bu azalma proksimal tübül hücrelerinin maturasyonu sonucunda reabsorbsiyon kapasitesinin artmasına bağlanmaktadır. İdrar serbest α_1 -MG düzeyinin artması proksimal tübüler fonksiyon bozukluğunu ve/veya plazma artmış serbest α_1 -MG düzeyini gösterir . Ancak, plazma serbest α_1 -MG düzeyini yükselten durumların kısıtlı olması

nedeniyle kliniksel çalışmalarda idrar serbest α_1 -MG düzeyi proksimal hasarın bir belirteci olarak kullanılmaktadır (71). α_1 -MG AEİ'lere bağlı gelişebilecek subklinik tübülopatinin araştırılmasında kullanılmıştır (36, 46)

c. N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz (NAG)

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde idrar enzim düzeylerinin ölçümü 1990 yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. İdrarda ellinin üstünde enzim tipi tespit edilmiş olup bunların büyük bir kısmı renal tübül hücrelerinin lizozom, sitoplazma ve fırçamsı kenar membranına lokalizedir (72).

Normal idrarda düşük yoğunlukta bulunan bu enzimlerin farklı renal patolojiler ve nefrotoksisite durumlarında idrar konsantrasyonlarında artış olmaktadır. İdrar enzim düzeylerindeki artış hasara uğramış hücrelerdeki enzimlerin salınımına ya da rejenarasyona uğramış hücrelerdeki enzim üretiminin artmasına bağlanmaktadır. Renal bozuklukların tanısında ve takibinde NAG ve AAP gibi idrar enzim düzeyleri kolay, hızlı ve invaziv olmayan yöntemler olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (12, 72, 73 , 74).

Böbrekler tarafından idrara birçok enzim salınmasına karşın, bu enzimlerin bir çoğu stabil değildir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. NAG, idrar enzimleri arasında renal tübüler zedelenmenin çok duyarlı bir belirteci olarak en çok araştırılanıdır ve geniş bir kullanım alanına sahiptir.

NAG, birçok doku hücresinin lizozomunda aktivite gösteren 130 Kd ağırlığında bir enzimdir. NAG böbreklerde esas olarak yüksek lizozomal aktiviteye sahip proksimal tübül hücrelerinde bulunur ve hücre fizyolojisinde

glikoproteinlerin parçalanmasında görev alır. Plazmada bulunan NAG enzimi glomerüler filtrasyon yolu ile idrara geçemez. Sonuç olarak idrarda bulunan NAG esas olarak proksimal tubül hücrelerinden sekrete edilir ve normalde sağlıklı bireylerin idrarında çok az miktarda bulunur (12, 72, 74).

NAG'ın esas olarak karaciğer ve böbreklerde lokalize olan iki izoenzim formu vardır. Karaciğerde bazik formu olan B, böbreklerde ise asidik formu olan A izoenzim tipi bulunur. Sağlıklı insan idrarında en yüksek oranda A izoenzim tipi bulunur. Normal idrarda A izoenziminin B izoenzimine oranı 4/1 ile 10/1 arasında değişmektedir (74).

Tübüler ve intertisyel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda B formu en belirgin olacak şekilde idrar NAG aktivitesi artmaktadır. Bu aktivite değişikliği sonucunda idrardaki A:B izoenzim oranı değişir. Normalde idrarda bulunan NAG miktarı, renal tubül hücrelerindeki ekzositoz ve pinositoz yollarının aktivitesi sonucunda oluşmaktadır. Farklı patolojik durumlarda idrarda farklı izoenzim düzeylerinde artış olması, hasarı oluşturan nedenin hücrelerde farklı yollar vasıtasıyla farklı mekanizmalar üzerinden hasar yaptıklarını desteklemektedir (12, 74).

Artmış idrar NAG aktivitesinin, GFH belirteçlerine göre erken dönem renal parankimal hasarın gösterilmesinde daha duyarlı bir belirteç olduğu bilinmektedir. Çünkü böbreklerin rezerv fonksiyon kapasitesi oldukça yüksektir ve ağır renal hasar durumunda GFH belirteçlerinde anlamlı değişiklikler oluşmaktadır. Renal fonksiyon kaybına bağlı serum Cr düzeyinde ve CrCl'de meydana gelecek değişikliklerden önce idrar NAG aktivitesinde artış gözlenir (72, 73, 74).

Nefrotoksik yan etkisi olan ilaçların (ifosfamid, sisplatin, metotreksat, gentamisin, tobramisin, seftazidim, valporoik asit, etosüksimid, fenitoin, karbamezepin, siklosporin, penisilamin v.b) klinik kullanımı sonrasında gelişebilen geçici veya kalıcı tübüler fonksiyon bozukluklarında idrar NAG düzeyinde artış gösterilmiştir (12, 72, 75, 76).

İdrar NAG düzeyleri yaş, vücut ağırlığı, boy ve idrar akım hızı gibi bireysel faktörlerden etkilenmektedir. Hayatın ilk üç yılı boyunca idrar NAG düzeylerinde azalma görülür. İdrar NAG düzeyindeki bu azalma doğumla birlikte başlayan renal tübüler hücre maturasyonu ile ilişkilidir (73). Ancak idrar NAG düzeyi büyümenin en hızlı olduğu pubertal dönemde erkeklerde 14 yaşında, kızlarda 13 yaşında en yüksek düzeye ulaşır. Özellikle çocuk ve adölesan dönemde Cr düzeyinin de boy, vücut ağırlığı ve yaş gibi faktörlere bağlı değişkenlik göstermesi nedeni ile idrar NAG düzeyinin değerlendirilmesinde idrar NAG/ idrar Cr (İNAG/Cr) oranının kullanılması daha doğru ve güvenilir bir yöntemdir. (12, 73, 77). Yapılan geniş çaplı araştırmalarda çocukluk çağında yaşa bağımlı idrar NAG düzeylerinin normal referans aralıkları belirlenmiştir. Ancak idrar NAG düzeyinin değerlendirileceği farklı renal patolojilerde laboratuvar standardizasyonunun sağlanması amacıyla kontrol grupları ile karşılaştırma önerilmektedir (77).

İdrar NAG düzeyi idrar ph ve ısısından etkilenmez. Ayrıca normal idrar içeriğinde üre, askorbik asit gibi onun yapısını koruyan endojen inhibitörler bulunmaktadır. İdrarda NAG enzimi, 4°C'de iki gün ve -20°C'de aylarca yapı bütünlüğünü korur. Günümüzde idrar NAG aktivitesinin değerlendirilmesinde florometrik, spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır (12).

Çeşitli AEİ'leri kullanan hastalarda yapılmış birçok çalışmada en çok kullanılan tübüler enzimlerden birisi olup özellikle KBZ ve VPA kullanan hastalarda anlamlı artışların saptandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda İNAG/Cr oranları kullanılmıştır (7, 8, 33, 35, 36)

3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GÜTFH) Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda, Ağustos 2009- Şubat 2010 tarihleri arasında, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik İlaç Araştırmaları Şube Müdürlüğünden 29.06.2009 tarihinde alınan 45484 sayılı etik kurul izniyle ve yaşa göre çocukların kendilerinden ve/veya ailelerinden onam alınarak yürütülmüştür.

3.1. Çalışma grubu olarak alınan hastalar:

GÜTFH Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda en az 3 ay, en fazla 2 yıl öncesinden epilepsi tanısı konarak KBZ veya VPA başlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. VPA kullanmakta olan 30, KBZ kullanmakta olan 24 ve kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran 26 hasta çalışmaya katılmıştır. Hasta grubunda yer alan çocukların çalışmaya dahil edilme ölçütleri (Tablo 8) ve çalışma dışında tutma ölçütleri (Tablo 9) şunlardır:

Tablo 8: Hastaları çalışmaya dahil edilme ölçütleri

Epilepsi hastası olmaları

Antiepileptik olarak en az 3 ay, en fazla 2 yıldır

düzenli ve monoterapi şeklinde

valproik asit veya

karbamazepin

kullanmakta olan ve nöbetleri tek ilaçla kontrol altına alınmış hastalar olmaları

Tablo 9: Çalışmaya dışında tutma ölçütleri:

*Daha önce tanı koyulmuş böbrek yetmezliği/hastalığı olanlar,
Sürekli başka ilaç kullanımı olan hastalar (stereoid gibi),
Kardiovasküler hastalığı olanlar,
Vücut kitle indeksi >35 olanlar,
Bilinen başka kronik hastalığı olanlar (DM, tiroid hastalığı vs.),
Sigara içenler,
Öncesinde başka bir antiepileptik kullanmış olan hastalar,
Son 2 hafta içinde nefrotoksik etkisi olduğu bilinen herhangi bir ilaç kullanan hastalar*

Kontrol grubu olarak ise genel pediatri polikliniğine başvuran hastalardan seçilen bir grup oluşturulmuştur. Bu grupta da çalışma grubu için belirtilen, çalışma dışında tutma ölçütleri gözetilmiştir.

3.2. Veri toplama:

Rutin poliklinik kontrollerine gelen epilepsi hastalarından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlardan, tıbbi öykü alınarak antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy) ve muayeneleri yapılmış, kullanmakta oldukları ilacın süresi ve dozu kaydedilmiştir. geldiği günün sabahında ilaç dozunu almadan gelmiş olan hastalardan;

1. Kan ilaç düzeyleri,
2. Kan Cr ve sistatin C düzeyleri,

3. İdrar kreatinin düzeyleri için, gerekli numuneler alınarak rutin biyokimya laboratuvarında aynı gün bekletilmeden çalışılmıştır.

4. İdrar NAG düzeyi için 2 ml idrar ayrılarak -80 °C'de saklanmıştır. Alınan idrar örneklerinde tam idrar tetkikinde kullanılan hızlı test stripleri ile protein ve eritrosit reaksiyonu varlığı bakılmış ve pozitiflik saptanan hastalar NAG düzeyinin sağlıklı tayini açısından çalışmaya dahil edilmemiştir.

Aynı hastalardan ilaçlarını düzenli olarak aynı şekilde kullanmaya devam edenlerden aynı örnekler üç ay sonra tekrar alınmıştır. Kontrol grubu hastalardan ise bir defaya mahsus olarak kan ilaç düzeyleri hariç diğer örnekler aynı şekilde alınmıştır.

3.3. Numunelerin çalışılması:

3.3.1. Serum sistatin C düzeyi: GÜTFH Merkez Biyokimya Laboratuvarında nefelometrik yöntemle Siemens BN ProSpec marka cihazda hazır kitler kullanılarak analiz edildi. Mevcut kit için belirlenen 1 yaşından büyük sağlıklı kişilerde referans aralığı: **0,53-0,95 mg/L** idi.

3.3.2. Serum ve idrar kreatinin: GÜTFH Merkez Biyokimya Laboratuvarında Abbott-Architect marka otoanalizörde hazır kitler kullanılarak 'geliştirilmiş Jaffe' yöntemiyle ölçüldü. Bu kit için tespit edilmiş serum kreatinin referans aralığı tablo 10'da verilmiştir (78).

Tablo 10: yaşa göre serum kreatinin normal aralıkları

<i>Yaş</i>	<i>Normal aralık (mg/dl)</i>
<i>İnfanlar için:</i>	<i>0,2-0,4</i>
<i>1-13 yaş:</i>	<i>0,3-0,7</i>
<i>13-18 yaş</i>	<i>0,5-1</i>

3.3.3. Serum VPA ve KBZ düzeyleri: Abbott- Axiym marka otoanalizatörde hazır kitler kullanılarak analiz edildi. Normal aralıklar için uluslararası olarak kullanılan referans aralıkları ölçüt alınmış olup bu değerler aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 11: VPA ve KBZ için normal aralıklar

<i>İlaç</i>	<i>Serum düzeyi (µg/ml)</i>
<i>VPA</i>	<i>50-100</i>
<i>KBZ</i>	<i>4-10</i>

3.3.4. İdrar NAG düzeyi:

Çalışma gününe kadar -80⁰C’de muhafaza edilen spot idrar örneklerinde NAG enzim düzeyleri, özel kit kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Bu yöntem, NAG’ın 2-methoxy-4-(2’nitrovinyl)-phenyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (MNP-GlcNAc) adlı substratı, 2-methoxy-4-(2’-nitrovinyl)-phenol bileşiğine dönüştürmesi ve bu oluşan bileşiğin oluşturduğu rengin spektrofotometrede 505 nm dalga boyunda okunması esasına dayalı bir yöntemdir.

Kit içindeki standarttan hesaplanan eğri üzerinden idrar örneklerindeki NAG aktivitesi ünite/litre olarak hesaplanmıştır.

3.3.5. İdrar NAG/Cr oranı:

İdrar hacmi, akımı, konsantrasyonu ve zaman açısından standardizasyonu sağlamak amacıyla spot idrar NAG düzeyinin, spot idrar kreatinine oranlanması yapılmıştır. Bir litre idrardaki kreatinin miktarı gram olarak hesaplanmış ve İNAG/Cr oranları U/gr olarak ifade edilmiştir.

3.4. Değerlendirme ölçütleri ve yapılan hesaplamalar:

Elde edilen veriler ışığında glomerüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla serum kreatinine ve sistatin C'ye göre GFH hesapları yapılmıştır. Tübüler fonksiyonlar değerlendirmek amacıyla ise idrar NAG/idrar kreatinin değerleri hesaplanmıştır.

Serum sistatin C'ye göre GFH hesaplanması için **CysEq GFH** ve **Cys-crEq GFH** (Tablo 7) formülleri kullanılmıştır (57). Serum kreatinine göre GFH hesaplanması için kullanılan Schwartz formülü kullanılmıştır.

Schwartz formülü :

$$GFH (ml/dk/1,73 m^2) = KxL /P_{Cr} \quad (L= Boy, K sabiti tablo 6'ya göre alınmıştır)$$

GFH değerleri açısından referans olarak, inülin klirensi (İnK) (çocuklarda GFH açısından referans yöntem olarak kabul edilir) (49, 50, 79) ile belirlenmiş 2 yaş üstü çocuklardaki değerler dikkate alınmıştır. Burada ortalama 127 ml/dk/1,73 m², alt ve üst sınırlar ise sırasıyla 89-165 ml/dk/1,73 m² dir (80, 81). Kidney

Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) tarafından 2002'de yayımlanan kronik böbrek hastalığının sınıflaması, derecelendirilmesine ilişkin rehberde GFH değeri 90 ml/dk/1,73 m² nin üzerinde olup herhangi bir böbrek hasarlanması bulgusu olmayan hastalar (hematüri, proteinüri vs.) normal kabul edilirken eğer böbrek hasarlanma bulgusu varsa aynı hastalar evre 1 kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak kabul edilmektedir (82)

Elde edilen sonuçlara göre hastalar:

Valproik asit kullananlar (VPA grubu),

Karbamazepin kullananlar (KBZ grubu),

Kontrol grubu, olarak sınıflanarak tüm bu parametrelerin yaşa, cinsiyete, kullanılan ilaca ve ilaç süresine göre ve kontrol grubu ve referans değerlere göre mukayesesi yapılmıştır. Çalışmaya alınan epilepsi hastalarında 3 ay arayla bu ölçümler tekrarlanarak iki ölçüm arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analizler:

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 12 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Verilere ilişkin frekans ve yüzdeler verilmiştir. Grup içi öncesi ve sonrası değer karşılaştırmalarda Nonparametrik testlerden Wilcoxon işaret testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise iki grup olması durumunda Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 değeri kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ikisi ilaç grubu birisi kontrol grubu olmak üzere toplam 3 grup yer almıştır. İlaç grupları VPA tedavisi alan 30 çocuk ve KBZ tedavisi alan 24 çocuktan; kontrol grubu ise sağlıklı 26 çocuktan oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hasta gruplarında, kendi aralarında ve kontrol grubu ile aralarında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca ilaç kullanım süreleri açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. İlaçlar arasında zaten veriliş dozu açısından fark olduğundan dolayı doz bakımından karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta gruplarının kullandıkları ilaç dozları ve süreleri

<i>Değişkenler</i>	<i>VPA grubu</i>	<i>KBZ grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>P değeri</i>
	<i>(N=30)</i>	<i>(N=24)</i>	<i>(N=26)</i>	
Yaş (ortalama,±SD)	10,4 (±3,5)	10,7 (±3,7)	8,7 (±2,6)	0,059
Cinsiyet				
Erkek (%)	15 (50)	15(62,5)	12 (46,15)	0,479
Kız (%)	15 (50)	9(37,5)	14 (53,85)	
VA (kg) (ortalama,±SD)	35,57 (±14,54)	37,81 (±14,65)	31,27 (±12,25)	0,275
Boy (cm) (ortalama, ±SD)	136,3 (±20,4)	139,3 (±19)	132 (±15,1)	0,288
Tedavi Süresi (ay)	12,7 (±7,4)	11,2 (±8,3)	-	0,354
İlaç dozu (mg/kg)	21,7±6,5	16,2±5,1	-	-

VA: Vücut ağırlığı, p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta gruplarında çalışmaya dahil edildikleri esnada (Bu değerler grup adlarının yanına '1' eklenerek belirtilmiştir) ve ilaçlarını aynı şekilde kullanmaya devam edenlerde üç ay sonra olmak üzere (grup adlarının yanına '2' eklenerek belirtilmiştir) serum kreatinin, sistatin C, VPA ve KBZ düzeyi değerleri, serum

Cr'e göre (Schwartz formülü ile), sistatin C'ye göre (GFH sistatin) ve her ikisinin beraber kullanarak (GFH sis-cr) hesaplanmış GFH değerleri ve spot idrar NAG/Cr (İNAG/Cr) değerleri Tablo 13'te belirtilmiştir. Her parametreye ikinci kez her hastada tam ulaşılamamış olduğundan her parametre için kaç hastadan örnek alınabildiğinin belirtilmesi amacıyla hasta sayıları (n) ayrı ayrı verilmiştir. Bu parametreler kendi aralarında karşılaştırılırken bir parametrede hem başlangıçta hem üç ay sonrasında ulaşılabilen hastalar dikkate alınmıştır.

Tablo 13: Serum sistatin C, Cr, GFH, ilaç düzeyi, İNAG/Cr değerleri

<i>Değişken</i>	<i>VPA₁</i>	<i>VPA₂</i>	<i>KBZ₁</i>	<i>KBZ₂</i>	<i>Kontrol grubu</i>
<i>Sistatin C (mg/L)</i>	0,64±0,08	0,66±0,08	0,66±0,08	0,68±0,11	0,68±0,06
(ort±, min-max, n)	0,49-0,82	0,52-0,84	0,45-0,80	0,44-0,84	0,58-,84
	n=30	n=23	n=24	n=18	n=26
<i>Serum Cr (mg/dl)</i>	0,56±0,09	0,57±0,09	0,57±0,08	06±0,09	0,59±0,07
(ort±, min-max, n)	0,41-0,86	0,41-0,83	0,4-0,76	0,45-0,8	0,49-0,79
	n=30	n=23	n=24	n=18	n=26
<i>GFH sistatin</i>	130±19,8	124,8±17	125,5±20,8	122,2±25,6	119,3±11,9
(ml/dk/1,73 m ²)	95-176	93-163	98-187	93-192	93-143
(ort±, min-max, n)	n=30	n=23	n=24	n=18	n=26
<i>GFH sis-Cr</i>	121,9±13	118,1±12,1	119,4±10,9	115,6±14,6	113±8,2
(ml/dk/1,73 m ²)	103-152	102-148	100-150	94-149	101-131
(ort±, min-max, n)	n=30	n=23	n=24	n=18	n=26
<i>Schwartz</i>	138,6±19,2	135,8±17,4	142,2±20	139,7±20	122±9,7
(ml/dk/1,73 m ²)	97-180	101-177	117-97	112-186	93-140
(ort±, min-max, n)	n=30	n=23	n=24	n=18	n=26
<i>İlaç düzeyi (µg/ml)</i>	75,2±22,4	71,4±28	7±2,46	6,7±1,6	-
(ort±, min-max, n)	40-131	9-126	2,6-10,5	4,3-9,8	
	n=30	n=23	n=24	n=18	
<i>İNAG/Cr (U/gr)</i>	6,1±5	4,4±2,7	3,13±1,97	4,8±3,9	2,65±1,39
(ort±, min-max, n)	0,3-23	0,3-10	0,3-11	1,7-14,7	0,7-7,20
	n=27	n=23	n=23	n=14	n=26

4.1. Çalışma Başlangıcında Alınan Örneklerin Değerlendirilmesi:

Sistatin C düzeyleri:

Çalışma başlangıcında alınan sistatin C değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0,1$). Tüm gruplarda alınan tüm değerler normal referans değerleri içinde belirtilen üst sınırın altındaydı. VPA₁ grubunda iki, KBZ₁ grubunda ise bir hastada sistatin C değerleri alt sınırın hafif altındaydı.

GFH sistatin:

Sistatin C'ye dayalı **CysEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerleri (GFH sistatin) VPA₁ grubunda $130\pm 19,8$ ml/dk/1,73 m², KBZ₁ grubunda $125,5\pm 20,8$ ml/dk/1,73 m², kontrol grubunda ise $119,3\pm 11,9$ ml/dk/1,73 m² idi. En küçük değer 93 ml/dk/1,73 m² ile kontrol grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında hiçbir değer yoktu. Referans olarak alınan İnK değerlerine göre ($89-165$ ml/dk/1,73 m²) maksimum değer olan 165 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde VPA₁ grubunda üç, KBZ₁ grubunda ise bir değer mevcuttu. Gruplar arasında GFH sistatin değerleri açısından farklılık yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilaç gruplarının değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,1$).

Serum Cr düzeyleri:

Yine çalışma başlangıcında, hastalardan alınan Cr değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0,215$).

Her üç grupta alınan tüm Cr değerleri yaşa göre belirlenmiş referans aralıkları içindeydi.

Schwartz ile hesaplanan GFH:

Cr değerleri ve boy esas alınarak Schwartz formülü ile hesaplanan GFH değerleri VPA₁ grubunda 138,6±19,2 ml/dk/1,73 m², KBZ₁ grubunda 142,2±20 ml/dk/1,73 m², kontrol grubunda ise 122±9,7 ml/dk/1,73 m² idi. En küçük değer yine 93 ml/dk/1,73 m² ile kontrol grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında hiçbir değer yoktu. 165 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde VPA₁ grubunda üç, KBZ₁ grubunda üç değer mevcuttu. İnK değerleri açısından normal sınırları içinde olmakla beraber, üç grup değerleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarının değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05).

GFH sis-Cr değerleri:

Sistatin C, Cr ve boy esas alınarak **Cys-crEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerleri (GFH sis-Cr) VPA₁ grubunda 121,9±13 ml/dk/1,73 m², KBZ₁ grubunda 119,4±10,9 ml/dk/1,73 m², kontrol grubunda ise 113,1±8,2 ml/dk/1,73 m² idi. En küçük değer 100 ml/dk/1,73 m² ile KBZ₁ grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında ya da 165 ml/dk/1,73 m² nin üstünde hiçbir değer yoktu. İlaç gruplarındanda hesaplanan değerler kontrol grubunda hesaplanan değerlere göre anlamlı derecede yüksek (p<0,05) fakat referans İnK değerlerine göre normal aralıktaydı.

İNAG/Cr değerleri:

VPA₁ grubunda 6,1±5 U/gr, KBZ₁ grubunda 3,13±1,97 U/gr, kontrol grubunda ise 2,65±1,39 U/gr idi. Hem KBZ₁ grubunda hem VPA₁ grubunda İNAG/Cr değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Ayrıca VPA₁ grubunda elde edilen İNAG/Cr değerleri KBZ₁ grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05).

İlaç düzeyleri:

VPA₁ grubunda 75,2±22,4 µg/ml, KBZ₁ grubunda 7±2,46 µg/ml idi. VPA₁ grubunda normal aralık olan 50-100 µg/ml değerleri dikkate alınınca alt sınırın hafif altında üç ve üst sınırın hafif üstünde üç değer dışında tüm değerler normal aralıktaydı. KBZ₁ grubunda ise normal aralık olan 4-10 µg/ml değerlerine göre alt sınırın altında iki ve üst sınırın üstünde bir değer mevcuttu.

4.2. Çalışmanın 3. Ayında Tekrar Alınan rneklerin Değerlendirilmesi

Sistatin C düzeyleri:

Çalışma başlangıcından üç ay sonra, alınan sistatin C değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu (p=0,393). Tüm gruplarda, alınan tüm değerler normal referans değerleri içinde belirtilen üst sınırın altındaydı. KBZ₂ grubunda bir hastada sistatin C değerleri alt sınırın hafif altında bulunurken, VPA₂ grubunda tüm değerler normal aralıktaydı.

GFH sistatin:

Sistatin C'ye dayalı **CysEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerleri (GFH sistatin) VPA₂ grubunda 124,8±17 ml/dk/1,73 m², KBZ₂ grubunda 122,2±25,6 ml/dk/1,73 m² idi. Kontrol grubunda ise bir defaya mahsus yapılmış ve önceden belirtildiği üzere 119,3±11,9 ml/dk/1,73 m² bulunmuş idi. En küçük değer 93 ml/dk/1,73 m² ile VPA₂ ve kontrol grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında hiçbir değer yoktu. Referans olarak alınan inülin klirensi değerlerine göre (89-165 ml/dk/1,73 m²) maksimum değer olan 165 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde KBZ₂ grubunda bir değer mevcutken VPA₂ grubunda tüm değerler normal aralıktaydı. Gruplar arasında GFH sistatin değerleri açısından farklılık yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilaç gruplarının değerleri kontrol grubuna göre yüksekti (p=0,1).

Serum Cr düzeyleri:

Yine çalışma başlangıcından üç ay sonra, hastalardan alınan Cr değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu (p=0,123). Her üç grupta alınan tüm değerler yaşa göre belirlenmiş referans aralıkları içindeydi.

Schwartz ile hesaplanan GFH:

Cr değerleri ve boy esas alınarak Schwartz formülü ile hesaplanan GFH değerleri VPA₂ grubunda 135,8±17,4 ml/dk/1,73 m², KBZ₂ grubunda 139,7±20 ml/dk/1,73 m², kontrol grubunda ise bir defaya mahsus alınmış olan ve daha

önceden belirtilen değer $122\pm 9,7$ ml/dk/1,73 m² idi. En küçük değer değer yine 93 ml/dk/1,73 m² ile kontrol grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında hiçbir değer yoktu. 165 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde VPA₂ grubunda bir, KBZ₂ grubunda iki değer mevcuttu.

GFH sis-Cr:

Sistatin C, Cr ve boy esas alınarak **Cys-crEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerleri (GFH sis-Cr) VPA₂ grubunda $118,1\pm 12,1$ ml/dk/1,73 m², KBZ₂ grubunda $115,6\pm 14,6$ ml/dk/1,73 m², kontrol grubunda ise $113,1\pm 8,2$ ml/dk/1,73 m² idi. En küçük değer 94 ml/dk/1,73 m² ile KBZ₂ grubunda idi. 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında ya da 165 ml/dk/1,73 m² nin üstünde hiçbir değer yoktu. İlaç gruplarında hesaplanan değerler ile kontrol grubunda hesaplanan değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,420)

İNAG/Cr değerleri:

VPA₂ grubunda $4,4\pm 2,7$ U/gr, KBZ₂ grubunda $4,8\pm 3,9$ U/gr, kontrol grubunda ise $2,65\pm 1,39$ U/gr idi. Hem KBZ₂ grubunda hem VPA₂ grubunda İNAG/Cr değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Fakat ilaç gruplarının kendi aralarında bu dönemde fark bulunamadı (p=0,63).

İlaç düzeyleri:

VPA₂ grubunda $71,4\pm 28$ µg/ml, KBZ₂ grubunda $6,7\pm 1,6$ µg/ml idi. VPA₂ grubunda normal aralık olan 50-100 µg/ml değerleri dikkate alınınca alt sınırın

altında beş ve üst sınırın hafif üstünde iki değer dışında tüm değerler normal aralıktaydı. KBZ₂ grubunda tüm değerler normal aralık olan 4-10 µg/ml değerleri arasındaydı.

4.3. Mevcut Parametrelerin Birbirleriyle Karşılaştırılması:

Her grubun parametreleri kendi aralarında ve her parametre çalışma başlangıcı ve üç ay sonrası değerler açısından kendi arasında karşılaştırılmıştır.

Sistatin C düzeyleri:

Yaş, vücut ağırlığı, boy, ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, serum Cr , İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ayrıca çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi içlerinde karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktu.

Serum Cr değerleri:

Yaş, vücut ağırlığı, boy parametreleri ile serum Cr arasında beklenildiği üzere tüm gruplarda pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,6-0,8$, $p<0,01$). Cr ile ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, İNAG/Cr düzeyleri ile karşılaştırıldığında ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi

içlerinde karşılaştırıldığında VPA grubunda fark saptanmazken, KBZ grubunda referans değerleri içinde normal olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış saptanmıştır ($p<0,05$).

GFH sistatin ve GFH sis-Cr değerleri:

Her iki formülle hesaplanan GFH değerleri yaş, ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, serum Cr , İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ayrıca çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi aralarında karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktu. Beklenildiği üzere bu iki formülle hesaplanan GFH değerleri bakımından kendi aralarında pozitif ilişki mevcuttu.

Schwartz formülü ile hesaplanan GFH:

Yaş ile VPA₁ grubunda ($r=0,453$, $p<0,05$), KBZ₁ ve KBZ₂ grubunda ($r=0,6$, $p<0,05$) pozitif ilişki saptanırken diğer gruplarda anlamlı bir ilişki saptanmadı. İlaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ise ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

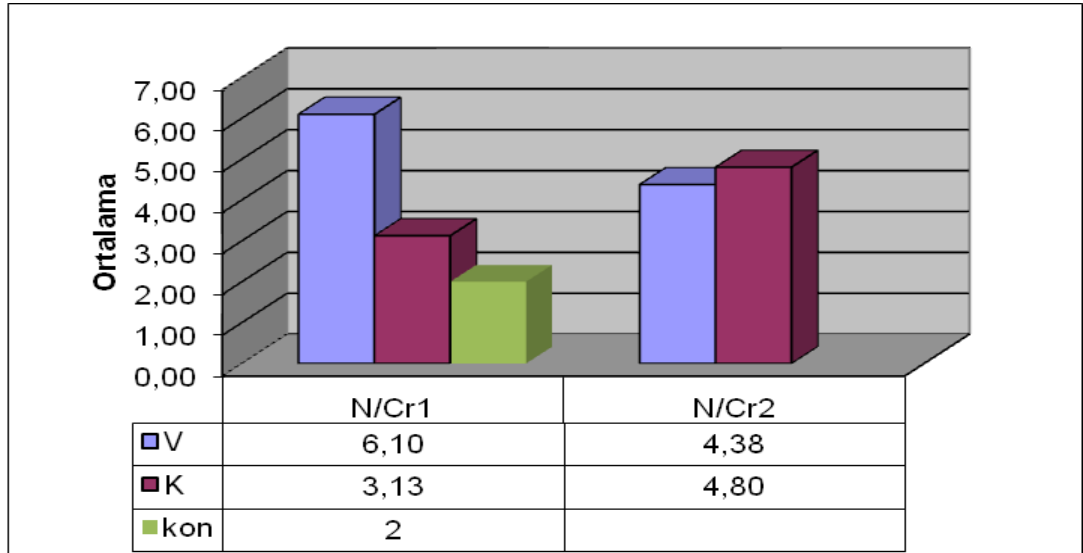
Ayrıca çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece KBZ grubunda çalışmanın üçüncü ayında alınan değerler başlangıçta alınan değerlere göre normal aralıkta

olmak suretiyle hafif düşüş göstermiştir ($p<0,05$). Diğer ilaç grubunda ise fark saptanamadı.

İNAG/Cr değerleri:

Çalışma başlangıcında alınan değerler ile üç ay sonrasındaki değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Ayrıca yaş, vücut ağırlığı, boy, ilaç dozu, serum ilaç, sistatin C, Cr düzeyleri ve her üç formülle hesaplanan GFH değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Sadece KBZ₁ grubunda ilaç kullanım süresi ile pozitif bir ilişki saptanırken ($r=0,479$, $p<0,05$) diğer gruplarda böyle bir ilişki saptanamadı.

Şekil 1: İNAG/Cr değerleri



N/Cr1: Çalışma başlangıç İNAG/Cr değerleri, V: VPA grubu, K: KBZ grubu

N/Cr2: Çalışmanın üçüncü ayındaki değerler, kon: kontrol

5. TARTIŞMA

Epilepsi değişik nedenlerle beyindeki nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalması sonucu gelişen motor, duyuşal, otonomik ya da psişik bulgularla sonuçlanan serebral disfonksiyondur. Çocukluk çağında prevalansı yaklaşık % 1'dir ve sık görülen çocukluk çağı nörolojik hastalıkları içinde yer alır (1-3, 15). Epilepsi kronik bir hastalık olup tedavisinde bir ya da birkaç AEİ en az iki yıl boyunca bazense ömür boyu kullanılmaktadır. Çocukların büyüyen ve gelişen hassas bünyeleri göz önünde bulundurulduğunda , beslenme, çevresel faktörler, ruhsal etkenler konularında olduğu kadar herhangi bir nedenle kullanılmak zorunda kalınan ilaçlar konusunda da azami dikkat sarfedilmelidir (41). Pediatrik yaklaşımın ana düşturlarından olan 'Çocuklar küçük erişkinler değildir' ilkesi özellikle ilaç kullanımı söz konusu olduğunda sürekli akılda tutulması gereken bir gerçektir (83). İlaç endikasyonu, dozu, farmakokinetiği, yan etkileri konusunda, özellikle uzun süreli kullanılacak ilaçlarda, yaşam boyu kullanım göz önüne alındığında ilacın kümülatif dozunun, yine ömrünün sonuna kadar ilaç kullanması gereken bir erişkinden daha yüksek olacağı hesaplanarak oldukça dikkatli olunmalıdır (41).

İlaçların çeşitli yan etkileri nedeniyle, bazen ilacın dozu azaltılmakta, bazen bu yan etkiye yönelik ikinci bir ilacın, söz konusu ilaçla birlikte kullanılması gerekmekte, bazı durumlarda yan etki yapan ilacın tamamıyla kesilmesi ihtiyacı doğmaktadır. Bazı durumlarda ise bir ilaç herhangi bir organ sisteminde kalıcı ve geri dönüşümsüz hasarlara neden olabilmektedir. Böbreklerin diğer organlara

kıyasla çok miktarda kanlandığı düşünülecek olunursa, çoğunlukla kan dolaşımı aracılığıyla hedef dokulara ulaşan ilaçlarla, onların çeşitli metabolitleri ve vücuttan atılmadan önceki son ürünleriyle hangi ölçüde temas ettikleri daha iyi anlaşılabilir (41). İlaçlar nedeniyle akut ya da kronik olarak böbrek hasarlanması gelişebilir. Böbreğin vasküler yapıları, nefronun her birimi, toplayıcı kanallar ve nihayetinde renal pelvis ve üreter düzeylerinin bir ya da birkaçında aynı anda zedelenme yapan birçok ilaç mevcuttur (42). Burada önemli olan öncelikle ilacın endikasyonunu doğru belirleyerek gereksiz ilaç kullanımından kaçınılması gerekliliğidir. Eğer ilaç kullanımı zorunlu ise altta yatan hastalıklar ve hassasiyetler göz önünde bulundurularak doz ayarlanmalı ve olası yan etkiler açısından dikkatle takip yapılmalıdır.

Epilepsi söz konusu olunca çocuklarda iyi seyirli epilepsi grubu (tüm çocukluk çağı epilepsi hastalarının % 20-30'u) hariç tümüne ilaç başlanmaktadır. Yine epilepsi hastaları içinde yaklaşık % 40'lık grubu oluşturan ilaç bağımlı ve dirençli epilepsi grubu ömür boyu bir ya da birkaç ilacı kullanmak zorunda kalmaktadır (17). VPA ve KBZ epilepsi tedavisinde monoterapi ya da politerapi dahilinde sık kullanılan ilaçlardan başlıca olanlarındandır (4). VPA yaklaşık kırk beş (27), KBZ ise otuz beş yıldır (37) epilepsi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Şimdiye kadar bu ilaçların vücutta birçok sistemde yan etkiye neden olduğu bilinmekle beraber en çok SSS üzerine olan etkileri, hastaları ve hasta yakınlarını uğraştırmaktadır . Ciddi organ etkileniminin olması ya da hastanın baş edemediği bir yan etki söz konusu olduğunda ilaç veya doz değişikliğine gidilebilmektedir (84).

Böbrekler geniş rezervi olan ve dolayısıyla hasarlanmasına rağmen geç belirti ve bulgu veren organlardan bir tanesidir. Bu nedenle nefrotoksisitenin, mümkünse belirti ve bulgu açısından sessiz olduğu dönemde belirlenmesi ve gereken önlemlerin alınması son derece önemlidir (12, 72, 73, 74). Böbrek fonksiyonlarının ve mevcut böbrek hastalığının seyrinin değerlendirilmesi amacıyla GFH değerini saptamak en çok kullanılan yöntemlerden birisidir (47). Klinik uygulamalarda, glomerüler hasarlanmayı tespit etmek açısından kreatinine dayalı CrCl (24 saatlik idrar toplanarak veya pratik formüller kullanarak), tam idrar tahlili ile protein ve kan araştırılması; tübüler hasarı tespit etmek için ise serum ve idrar elektrolitleri, kan gazları ve yine tam idrar tahlili ile idrar dansitesi, pH'sı değerlendirme amaçlı kullanılmaktadır (48). Son yıllarda 24 saatlik idrar toplanmasının güçlüğü ve kreatininin bir çok faktörden etkilenmesi durumları düşünülerek, GFH ölçümünde doğru, hızlı ve güvenilir şekilde kullanılabilen belirteçler bulmak amacıyla birçok araştırma yapılmıştır (50). Bu belirteçlerden biri olan sistatin C üzerinde oldukça çok miktarda yayın mevcuttur. Kreatinine göre daha erken safhalarda mevcut hasarlanmayı belirlediği, yaş, boy, kas kitlesi gibi faktörlerden daha az etkilendiği ortaya konmuş (65, 66, 67) ve kreatininde olduğu gibi GFH hesaplanması için formüller geliştirilmiştir (63, 64, 65). Epilepsi hastalarında böbrek fonksiyonlarının takibi açısından klinikte kreatinin kullanımı yaygındır. Fakat yapılan çalışmalarda GFH $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ düzeyinin altına inmedikçe kreatinin değerlerinde yükselme olmadığı ortaya konmuştur. Sistatin C ise GFH $80 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ düzeyinin altına indiğinde yükselmeye başlamaktadır (68).

Klinik uygulamalarda GFH ölçümü birçok hasta grubunda yapılagelmektedir. Çeşitli hasta gruplarında hastaların böbrek hastalığını sınıflamak, dializ endikasyonu koymak, transplantasyon bekleyen hastalarda öncelik belirlemek, hastalara verilen ilaçların dozunu ayarlamak, ilaç verilen hastalarda uygulama sonrasında olası nefrotoksik etkilenimi belirlemek gibi daha birçok nedenle GFH'nin belirlenmesi gerekmektedir. Yine özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve kritik durumda olan hasta grubunda gerek hastaların multisistemik olarak nonstabil olması ve her an bir organ yetmezliğiyle karşı karşıya kalma olasılığı nedeniyle gerekse de bu hasta grubunda nefrotoksik olabilecek ya da renal klirensi olan ilaçların çok sayıda ve uzun süreli kullanılıyor olması nedeniyle GFH önem kazanmaktadır (47, 85). GFH tespiti için kullanılan altın standart yöntemler (İnülin klirensi, ¹²⁵I-iothalamate, Na-iothalamate, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA) hem çok zaman tüketici olması hem pahalı olması nedeniyle pratik uygulamalarda kullanılamamaktadırlar (50, 51). Yine 24 saatlik idrarda CrCl ile GFH belirlenmesinin de zaman alıcı ve hasta açısından zahmetli olması, idrar toplanmasında yapılan hatalar ve kreatininin birçok faktörden etkilenmesi gibi sakıncaları mevcuttur. Tüm bu nedenlerle klinisyenler hastanın yatağı başında hızlıca ve kolayca GFH saptamanın yollarını aradılar. İlk kez 1970'li yıllarda Schwartz ve arkadaşları (86) çocuklarda boy ve serum kreatinine dayalı bir formül geliştirdiler. Uzun yıllar bu formül kullanılmış sonraki dönemlerde GFH'yi olduğundan yüksek olarak saptadığı fark edilmiştir. Bu durum, serum kreatinin değerinin önceleri Jaffe yöntemiyle nonenzimatik prensibe dayalı ölçülürken, yeni geliştirilen enzimatik kreatinin ölçüm metodlarıyla Jaffe

yöntemiyle kıyaslanınca kreatinin değerinin % 10-20 nispetinde daha düşük olarak saptanmasına bağlanmıştır. Zapitelli ve arkadaşları (57) tarafından formülde kullanılan K sabiti 0,47'ye çekilmiş daha sonraları ise yine Schwartz ve arkadaşları (87) tarafından 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada 0,413 olarak alınması gerektiği vurgulanmıştır. Formül belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kullanılan altın standart GFH ölçüm yöntemi, kreatinin ölçüm yöntemi ve hasta popülasyonu arasındaki farklar nedeniyle farklı birçok K sabiti belirlenmiştir. Hatta kreatinin ölçüm metodu yanında laboratuvarın kendi kreatinin sonuçlarına göre K değerini saptamasının en sağlıklı yol olacağı vurgulanmıştır (87, 88).

GFH saptanmasında kreatininin esas alındığı yöntemlerde ve geliştirilen formüllerdeki bu zorluklar nedeniyle son yıllarda gündeme gelen sistatin C üzerine de birçok çalışmalar yapılmış ve yeni formüller geliştirilmiştir. Birçok araştırmacı tarafından çok sayıda formül geliştirilmiştir ve hala bu çalışmalar devam etmektedir. Sadece sistatin C' nin değişken olarak kullanıldığı formüllerin yanı sıra sistatin C, kreatinin, BUN, boy, cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş parametrelerinin iki ya da daha fazlasını içeren birçok formül geliştirilmiştir (87). Zapitelli ve arkadaşları tarafından geliştirilen sadece sistatin C'nin kullanıldığı formülün (**CysEqGFR**) daha önceleri kullanılan Schwartz, Filler , Grubb, Bockenamp formüllerine göre gerçek GFH'yi saptamada daha hassas olduğu vurgulanmıştır (57). 2009 yılında yayımlanan bir derlemede, sistatin C, kreatinin ve bu ikisine dayalı pratik GFH formülleriyle ilgili 2009 yılına kadar geçen sürede yayımlanan çalışmalar ve meta-analiz düzeyindeki değerlendirmeler gözden geçirilmiştir (88). Bu derleme

yazısında sistatin C ve kreatininin konu edildiği on üç çalışmanın beşinde sistatin C'nin üstünlüğü vurgulanmış, dört çalışmada aralarında fark olmadığı, kalan beş çalışmada ise karşılaştırma yapılmadığı belirtilmiştir. Pratik GFH formülleri açısından ise Schwartz formülü ile sistatin C'ye dayalı formüllerin karşılaştırmasının yapıldığı yedi çalışmanın ikisinde sistatin C'nin üstünlüğü gösterilirken, iki çalışmada fark olmadığı, bir çalışmada Schwartz formülünün üstün olduğu, diğer iki çalışmada ise mukayese yapılmadığı vurgulanmıştır. Yine bu derlemede Zapitelli ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüllerin (özellikle **Cys-crEq GFH** formülünün) şu ana kadar kullanılan formüller içinde hem gerçek GFH ölçümüne yakınlığı hem de çalışılan hasta popülasyonunun özellikleri dikkate alındığında en güvenilir formül olduğu vurgulanmıştır (88).

Bu çalışmada yaşları 4-16 yaş arasında değişen toplam 54 hasta alınmış olup bunlardan 30'u (% 55,5) VPA, kalan 24'ü (% 44,5) KBZ kullanmakta idi. Bu hasta grupları çalışma başlangıcında (VPA_1 , KBZ_1) ve müteakiben üç ay sonrasında (VPA_2 , KBZ_2) değerlendirilmiştir. İlaçların olası nefrotoksitesisi açısından değerlendirilen hastalar hem glomerüler hem de tübüler toksisite açısından incelenmiştir. Glomerüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastaların serum Cr, sistatin C düzeyleri tespit edilmiş ve bu parametreler esas alınarak geliştirilmiş pratik formüller ile GFH değerleri hesaplanmıştır. Serum Cr, boy ve yaşa göre belirlenmiş K sabitinin değişken olarak kullanıldığı **Schwartz** formülü; sadece sistatin C düzeyinin değişken olarak kullanıldığı **CysEq GFH** formülü; sistatin C, serum Cr ve boy parametresinin değişken olarak kullanıldığı **Cys-crEq GFH** formülü ile üç farklı GFH değeri tespit edilmiştir.

Glomerüler toksisite sonra gelişen GFH azalmasına bağlı olarak serum Cr ve sistatin C düzeylerinin yükselmesi beklenmektedir. Bu çalışmada tespit edilen değerlerin (hem Cr hem sistatin C) hiçbiri yaşa göre normal üst sınıırın üzerinde değildi ve kontrol grubu değerleri ile aralarında fark yoktu.

Sistatin C değeri ile hastaların kullanmakta oldukları ilaçların süreleri, dozları, serum ilaç düzeyleri, boyları, yaşları ve vücut ağırlıkları arasında herhangi bir ilişki saptanamadı. Çalışmaya dahil edildiği sırada tespit edilen sistatin C düzeyi ile aynı ilaç dozu ve klinik özelliklerle takip edilen hastaların üç ay sonraki değerleri arasında fark bulunamadı.

Serum Cr düzeyleriyle ise beklendiği gibi yaş, vücut ağırlığı ve boy ile tüm gruplarda pozitif ilişki saptandı ($r=0,6-0,8$, $p<0,01$). Çalışma başlangıcından üç ay sonra saptanan değerler ise yaşa göre normal aralıkta olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı hafif yükselme göstermiştir ($p<0,05$). Serum Cr değerleri ile ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

Diğer birçok hasta grubunda olduğu gibi epilepsi hastalarında da böbrek fonksiyonlar takibi açısından BUN ve Cr düzeyleri kullanılmaktadır. AEİ'lerin olası nefrotoksitesinin araştırıldığı çalışmalarda da glomerüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla genelde BUN, Cr düzeyleri ve bazen 24 saatlik idrarda CrCl çalışılmıştır (7, 8, 35). Fakat sistatin C düzeyleri incelenerek glomerüler toksisitenin araştırıldığı, literatürde yayımlanmış çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada GFH düzeyi ancak $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ nin altına düşünce yükselmeye başlayan Cr değerinin yanı sıra GFH düzeyi $80 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ nin altına düşünce

yükselmeye başlayan sistatin C değeri beraberce ölçülmüş ve olası bir glomerüller hasarlanma mevcutsa, daha yüksek hassasiyetle ve erken dönemde tespit edilmesi amaçlanmıştır. Nitekim son yıllarda diğer hasta gruplarında nefrotoksisitenin belirlenmesi amacıyla 24 saatlik idrarda CrCl ve diğer altın standart kabul edilen GFH ölçüm yöntemleri kullanılmadan sadece serum Cr ve sistatin C değerlerinin ölçüldüğü ve bu iki parametreye dayalı pratik formüllerle GFH'nin belirlendiği çalışmalar yayımlanmaya başlanmıştır (90, 91, 92, 93, 94, 95).

Bu çalışmada pratik formüllerle hesaplanan GFH değerleri tüm gruplarda normal bulunmuştur. Fakat hastaların ve kontrol grubunun GFH değerleri tespitinde altın standart herhangi bir yöntem (İnülin klirensi, ¹²⁵I-iothalamate, Na-iothalamate, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA) kullanılmamıştır. Kontrol grubunda **CysEq GFH** formülü ile (GFH sistatin), Schwartz formülü ile ve **Cys-crEq GFH** formülü ile (GFH sis-Cr) hesaplanan GFH değerleri ortalamaları sırasıyla 119,3±11,9 ml/dk/1,73 m², 122±9,7 ml/dk/1,73 m², 113,1±8,2 ml/dk/1,73 m² olup bu çalışmada referans olarak alınan sağlıklı çocuklarda tespit edilmiş olan inülin klirensi değerleriyle (80, 81) kıyaslandığında GFH sistatin ve Schwartz formülü ile hesaplanan değerlerin referans değerlere daha yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. Yine bu iki formülle hesaplanan ilaç grupları değerlerinde de en yüksek ortalamala değerler Schwartz formülüyle hesaplanan değerlerde görülmüş olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,05) fakat referans değerler içinde saptanmıştır. İlaç gruplarında GFH sistatin değerleri; Schwartz formülüyle hesaplanan değerlerden daha düşük, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmayan ve referans değer ortalamasına en

yakın sonuçlar olarak bulunmuştur. GFH sis-Cr değerleri ise ilaç gruplarında diğer iki formüle göre en düşük sonuçlar olarak bulunmuş ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubunda her üç formülle hesaplanan değerlerin hepsi ve GFH sis-Cr formülü ile hesaplanan ilaç gruplarındaki değerler referans aralık olan 89-165 ml/dk/1,73 m² içinde kalırken; Schwartz formülüyle hesaplanmış GFH değerlerinde ve GFH sistatin değerlerinde her ilaç grubunda birkaç hastada üst sınırın hafif üzerinde sonuçlar elde edilmiştir. Bu noktada formüller arasında anlamlı bir karşılaştırma yapabilmek, ancak aynı hasta grubunda ve kontrol grubunda altın standart bir yöntemle ölçülmüş ve tespit edilmiş GFH değerleriyle mümkündür ki bu ölçümler bu çalışmada yapılamamıştır. Ancak kontrol grubunda referans değerlere en yakın sonuçları veren formülün tespiti ile kısmen, en doğru ve yakın GFH değerlerini tahmin ediciliği en yüksek formüle ulaşılabilir. Bu çalışmada kontrol grubunda ortalama referans değere en yakın sonuçlara **CysEq GFH** ve Schwartz formülleriyle ulaşılmıştır.

Schwartz formülüyle hesaplanan GFH değerlerinde normalden yüksek sonuçlarla karşılaşıncı bu durumun nedenleri araştırılmış ve kreatinin değerlerinin, eskiden kullanılan non-enzimatik yöntemden (Jaffe yöntemi) farklı olarak kullanılan yeni enzimatik ölçüm yöntemleriyle eskiye nazaran daha düşük (% 10-20) saptanmasına bağlanmıştır. K sabitinin değerleri aşağı çekilmiş ve farklı merkezlerde farklı değerler önerilmiştir. Hatta Cr ölçümü açısından uluslar arası olarak laboratuvarlar arasında bir standardizasyonun sağlanması gerekliliği vurgulanmış ve bu durum sağlanıncaya kadar her laboratuvarın kendi K sabitini belirlemesi önerilmiştir (57, 87, 88). Bu çalışmada Cr ölçümü non-enzimatik bir

ilkeye dayanan ‘modifiye jaffe’ yöntemiyle ölçülmüş ve K sabiti eski değerlere göre alınmıştır. İlaç gruplarında birkaç hastada normalden yüksek hesaplanan değerler, hastaların beslenme içeriği , kas kitlesi, fiziksel aktivite gibi Cr düzeyini etkileyerek düşük ölçülmesine neden olan etkenlere bağlı olabileceği gibi o hastalarda laboratuvar ölçüm yöntemlerine de bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada sistatin C, Cr, değerleri ve GFH değerleri konusunda sonuç olarak bu çalışmadaki hasta grupları açısından şunlar söylenebilir: glomerüler etkilenimi düşündürecek herhangi bir sonuca ulaşılamamıştır. Tüm sistatin C ve Cr değerleri yaşa göre normal üst sınırın altında; tüm GFH değerleri ise referans değerlerle kıyaslanınca alt sınırın üstünde saptanmıştır. Ayrıca Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) tarafından 2002’de yayımlanan KBH sınıflaması ve derecelendirilmesine ilişkin rehberde (82) belirlenen $90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ sınır değeri dikkate alınınca bu çalışmadaki hasta grubundaki GFH değerlerinin tümü bu sınırın üzerindeydi. Aynı rehberde GFH, $90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ sınır değerinin üzerinde olsa bile bilinen bir böbrek hasarlanma bulgusu olanlar (hematüri, proteinüri vs.) evre 1 KBH olarak kabul edilmektedir. Yine bu çalışma grubundaki hastalarda çalışma başlangıcında hızlı strip yöntemiyle, idrarda kan ve protein varlığı, idrar NAG düzeylerinin sağlıklı ölçülmesi amacıyla değerlendirilmiş ve pozitiflik saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle ölçülen GFH değerleri sonucunda KBH sınıfına giren hasta tespit edilememiştir.

Tübüler hasarlanma açısından ise yine idrarda birçok enzim ve proteinin düzeylerinin belirleyiciliği konusunda araştırmalar yapılmış olup bunlardan birisi NAG’dır. VPA, KBZ ve diğer birkaç AEİ’yi kullanan hastalarda nefrotoksisite

açısından özellikle tübüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla NAG düzeyleri çalışılmış ve tübüler hasarı gösteren anlamlı yükseklikler saptanmıştır (7, 8, 33, 34, 35, 36).

İdrar NAG düzeyi B₂-MG ve α_1 -MG'ye benzer şekilde subklinik tübüler hasarın gösterilmesinde oldukça duyarlı bir belirteçtir. NAG esas olarak proksimal tübül hücrelerine lokalize olan aynı zamanda distal tübül hücrelerinde de bulunan lizozomal bir enzimdir. İdrarda bulunan NAG düzeyinin % 70'i proksimal % 30'u distal tübül hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (12,72). Literatürde bu konuda, AEİ kullanan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur (7, 8, 33, 35, 36, 46, 89). AEİ kullanan hastalarda renal tübüler disfonksiyonu göstermek amacıyla NAG ilk kez 1993 yılında Novo ve arkadaşları (89) tarafından kullanılmıştır. VPA ve KBZ kullanan hastalarda NAG düzeyinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Csathy ve arkadaşlarının (7) uzun süreli monoterapi ve politerapi olarak antiepileptik kullanan epilepsi hastalarında (ağırlıklı olarak VPA ve KBZ kullanan 72 çocuk) nefrotoksisiteyi araştırmak amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada kombine tedavi alanlarda ve daha uzun süre ilaç kullanan çocuklarda idrar NAG düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bunu tübüler toksisite lehine yorumlamış, idrar NAG düzeylerini takip etmek ve gerekirse ilacın dozunda değişiklik yapmak gerektiğini vurgulamışlardır. Yine Unay ve arkadaşları (8) benzer özellikte ilaç kullanımı olan 114 çocuk hastada yaptıkları çalışmada idrar NAG düzeylerini değerlendirmişler ve ilaç kullanım süresi ve ilaçların kan serum seviyesi ile doğru orantılı olarak kontrol grubuna göre anlamlı yükseklikler saptamışlardır. Yukarıda bahsi geçen her iki çalışmada da diğer benzer

çalışmalarda olduğu gibi BUN ve kreatinin değerleri GFH değerlendirmek amacıyla çalışılmış ve patolojik bulguya rastlanmamıştır. Bu nedenle Unay ve arkadaşları BUN ve Cr değerleri normal olsa dahi tübüler toksisiteyi tespit için kullanılan enzimlerle, özellikle uzun süredir AEİ kullanan epileptik hastaların takibini önermektedirler. Yüksel ve arkadaşları (33) ise VPA ve KBZ verilmesi planlanan epilepsi hastalarında ilaç başlamadan hemen önce ve sekiz ay sonra idrar NAG düzeylerini saptamışlar ve VPA alan hastaların % 50'sinde KBZ kullanan hastaların ise % 17,6'sında anlamlı artışlar kaydetmişlerdir. Altunbaşak ve arkadaşları (35) VPA kullanan 15 hastada idrar NAG ve yine tübüler hasar belirteci olan Malondialdehid düzeyi ölçümü yapmış ve % 95 hastada NAG/cr düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada GFH belirlenmesine yönelik 24 saatlik idrarda CrCl ölçümü yapılmış ve kan kreatinin ve BUN düzeyi belirlenmiş ve kontrol grubuna göre fark bulunamamıştır. Verrotti ve arkadaşları (36) ise KBZ, VPA, fenobarbital tedavilerini monoterapi olarak kullanan toplam 58 hastada idrarda NAG, β -Galaktosidaz, AAP, α_1 -MG düzeylerini tedavinin başlangıcında ve 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl sonrasında ölçmüşlerdir. NAG, β -Galaktosidaz düzeylerinin KBZ ve VPA grubunda VPA grubunda daha fazla olmak kaydıyla tedavinin 6. ayında, tedavinin başlangıcına ve kontrol grubuna göre artış gösterdiğini ve bu durumun 1 ve 2. yılda sebat ettiğini tespit etmişlerdir. AAP, α_1 -MG düzeylerinde VPA alan grupta fark bulunamazken KBZ alan grupta α_1 -MG düzeylerinde de anlamlı artışlar saptamışlardır. Bu tespit edilen artışların süreyle ve ilaçların serum düzeyiyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Fenobarbital alan grupta ise hiçbir parametrede anlamlı değişiklik saptayamamışlardır. Çalışmada

GFH açısından serum BUN ve Cr düzeyleri takip edilmiş ve anlamlı patoloji saptanamamıştır. Yine Korinthenberg ve arkadaşları (46) bu çalışmaya benzer bir çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Bu çalışmada tübüler toksisitenin araştırılması için spot idrarda NAG düzeyi ölçülmüş ve NAG/Cr oranları belirlenmiştir. Bu parametrelerin yaşa, cinsiyete, kullanılan ilaca ve ilaç süresine göre ve kontrol grubu ve referans değerlere göre mukayesesi yapılmıştır. Çalışmaya alınan epilepsi hastalarında üç ay arayla bu ölçümler tekrarlanarak iki ölçüm arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

İNAG/Cr değerleri literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca çalışma başlangıcında VPA grubunda elde edilen İNAG/Cr değerleri KBZ grubuna göre de anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Üç ay sonra elde edilen İNAG/Cr değerlerinde ise yine her iki ilaç grubunda İNAG/Cr değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Fakat ilaç gruplarının kendi aralarında bu dönemde fark bulunamadı ($p=0,63$). Çalışma başlangıcında alınan değerler ile üç ay sonrasındaki değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Ayrıca yaş, vücut ağırlığı, boy, ilaç dozu, serum ilaç , sistatin C, Cr düzeyleri ve her üç formülle hesaplanan GFH değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Daha önceki bir çalışmada (7, 8) ilaç kullanım süresi ve serum seviyesi ile doğru orantının saptandığı bulgular elde edilirken bu çalışmada sadece KBZ₁ grubunda ilaç kullanım süresi ile zayıf derecede pozitif bir ilişki saptanırken ($r=0,479$, $p<0,05$) diğer gruplarda böyle bir ilişki saptanamadı.

Prospektif yürütülen başka bir çalışmada tedavinin altıncı ayında yükseklikler saptanmış 1 ve 2. yıllarda ise bu yüksekliklerin sebat ettiği bulunmuştur (36). Bu çalışmada çalışmanın üçüncü ayında alınan değerlerde başlangıca göre kayda değer bir artış saptanmamıştır.

Artmış idrar NAG aktivitesinin, GFH belirteçlerine göre erken dönem renal parankimal hasarın gösterilmesinde daha duyarlı bir belirteç olduğu bilinmektedir. Çünkü böbreklerin rezerv fonksiyon kapasitesi oldukça yüksektir ve hasar görmeyen alanların kompanzasyonu nedeniyle ancak ağır renal hasar durumunda GFH belirteçlerinde anlamlı değişiklikler oluşmaktadır. Renal fonksiyon kaybına bağlı serum Cr düzeyinde ve CrCl'de meydana gelecek değişikliklerden önce idrar NAG aktivitesinde artış gözlenir (12, 72, 73, 74).

Tübülotoksik etkiye neden olan ya da bu etkiye zemin hazırlayan birçok neden olmakla birlikte epilepsi hastası olan çocuklar açısından düşünülecek olursa bazı faktörler göz önünde tutulmalıdır. Kırk yaşında bir erişkine epilepsi nedeniyle ilaç başlandığı ve ortalama yetmiş yıl yaşayacağı düşünülecek olunursa ve aynı bireyin ömrünün sonuna kadar ilaç kullanmasının gerekli olduğu kabul edilirse otuz yıl boyunca ilaca maruz kalacağı aşıkardır. Fakat beş yaşında ve ilaca bağımlı epilepsi grubundaki bir hasta aynı şartlarda düşünülürse altmış beş yıl boyunca ilaca maruz kalacaktır. Çocuklar daha uzun süreli ve kümülatif olarak daha yüksek doz ilaçlarla karşı karşıyadırlar. Yine bir epilepsi hastası çocuğun eşlik eden başka organ hastalıkları (renal anomaliler dahil) , motor mental retardasyonu (MMR) mevcutsa nefrotoksik diğer etkenlerle karşılaşma ihtimali daha da artmaktadır. Herhangi bir nedenle anestezi alması (sevofloran), intravenöz kontrast maddenin

kullanıldığı bir görüntüleme yöntemi ile tetkik edilmesi (kranial MRI), MMR nedeniyle beslenmesinin bir başkasına bağımlı olması (dehidratasyon), yine aynı nedenle idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlığının artmış olması (piyelonefrit, aminoglikozit grubu ilaçlar), uzun sürebilen nöbet geçirmesi (hipoksi, rabdomyoliz) gibi nedenlerle nefrotoksik etki yapabilecek durumlarla karşılaşma ihtimali oldukça artmaktadır.

Bu nedenlerle VPA ve KBZ başlanması düşünülen epilepsi hastalarında, herhangi bir nefrotoksik ilacı başlamadan önce yapıldığı gibi, GFH düzeyleri bilinmelidir. Ve bu ilaçları sürekli olarak kullanmakta olan hastalarda sinerjistik olarak nefrotoksisite yapabilecek diğer ilaçları kullanmaktan kaçınılmalı mümkünse nefrotoksik olmadığı bilinen alternatif ilaçlar seçilmelidir. Nöbetler mümkün olduğunca kontrol altında tutulmalıdır. Dehidratsyondan ve dolayısıyla intravasküler sıvı hacmini azaltan hususlardan hasta mümkün olduğunca uzak tutulmalıdır. Anestezi ya da kontrast maddeye maruz kalacağı işlemler konusunda dikkatli olunmalı mümkünse nefrotoksik olan anestezik ajanlardan kaçınılmalıdır (42, 96).

Bu çalışmada saptanamamakla beraber diğer çalışmalarda saptanan, idrar NAG düzeyleri ile kan ilaç düzeyi ve tedavi süresi arasındaki pozitif ilişki düşünülünce serum ilaç düzeyi takibinin, nöbetsiz izlenen ve EEG'si normal olan ve ilaç kullanımının sonlandırılması düşünülen hastalarda, mümkün olan en kısa sürede ilaçların kesilmesinin önemi vurgulanması gereken diğer bir noktadır.

6. SONUÇLAR

Antiepileptik olarak valproik asit veya karbamazepin kullanan hastalarda nefrotoksisitenin değerlendirilmeye çalışıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar özetle şöyledir;

- Çalışmaya alınan hasta gruplarında kendi aralarında ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca ilaç kullanım süreleri açısından iki grup arasında fark bulunamadı.
- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra elde edilen sistatin C değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0,1$, $p=0,393$). Tüm gruplarda alınan tüm değerler normal referans değerleri içinde belirtilen üst sınırın altındaydı
- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra , sistatin C'ye dayalı **CysEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu. GFH değerlerinde $90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altında hiçbir değer yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilaç gruplarının değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,1$).
- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra, hastalardan elde edilen Cr değerleri açısından gruplar arasında ve her iki grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0,215$, $p=0,123$). Her üç grupta da alınan tüm Cr değerleri yaşa göre belirlenmiş referans aralıkları içindeydi.

- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra elde edilen, Cr değerleri ve boy esas alınarak Schwartz formülü ile hesaplanan GFH değerlerinde 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında hiçbir değer yoktu. Çalışma başlangıcında, referans olarak alınan İnk değerleri açısından normal sınırlar içinde olmakla beraber, üç grup değerleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarının değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p<0,05) saptanırken, üç ay sonrası değerlerde böyle bir fark bulunamadı.
- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra elde edilen, Sistatin C, Cr ve boy esas alınarak **Cys-crEq GFH** formülü ile hesaplanan GFH değerlerinde 90 ml/dk/1,73 m²'nin altında ya da 165 ml/dk/1,73 m² nin üstünde hiçbir değer yoktu. Çalışma başlangıcında ilaç gruplarında hesaplanan değerler, kontrol grubunda hesaplanan değerlere göre anlamlı derecede yüksek (p<0,05) fakat referans İnk değerlerine göre normal aralıkta iken üç ay sonrası değerlerde bu fark saptanamadı (p=0,420).
- Çalışma başlangıcında ve üç ay sonra elde edilen, İNAG/Cr değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Ayrıca çalışma başlangıcında VPA grubunda elde edilen İNAG/Cr değerleri KBZ grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05). Üç ay sonrası değerlerde ilaç gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık devam ederken (p<0,05), ilaç grupları arasında fark yoktu (p=0,63).
- Sistatin C düzeyleri ile yaş, vücut ağırlığı, boy, ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, serum Cr , İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında, ilaç gruplarında, hem çalışma başlangıcı hem üç ay

sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Ayrıca alışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi aralarında karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktu.

- Yaş, vücut ağırlığı, boy parametreleri ile serum Cr arasında beklenildiği üzere tüm gruplarda pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,6-0,8$, $p<0,01$). Serum Cr ile ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi aralarında karşılaştırıldığında VPA grubunda fark saptanmazken, KBZ grubunda referans değerleri içinde normal olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış saptanmıştır ($p<0,05$).
- **Cys-crEq GFH ve CysEq GFH** formülleriyle hesaplanan GFH değerleri ile yaş, ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, serum Cr , İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler arasında da fark yoktu.
- **Schwartz** formülü ile hesaplanan GFH ile, ilaç dozu, ilaç kullanım süresi, serum ilaç düzeyleri, İNAG/Cr düzeyleri karşılaştırıldığında ise ilaç gruplarında hem çalışma başlangıcı hem üç ay sonrası değerlerde ve kontrol

grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma başlangıcındaki ve üç ay sonrasındaki değerler her iki ilaç grubunda kendi içlerinde karşılaştırıldığında sadece KBZ grubunda çalışmanın üçüncü ayında alınan değerler başlangıçta alınan değerlere göre normal aralıkta kalmak suretiyle hafif düşüş göstermiştir ($p<0,05$).

- İNAG/Cr değerleri ile yaş, vücut ağırlığı, boy, ilaç dozu, serum ilaç , sistatin C, Cr düzeyleri ve her üç formülle hesaplanan GFH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Sadece KBZ₁ grubunda ilaç kullanım süresi ile pozitif bir ilişki saptanırken ($r=0,479$, $p<0,05$) diğer gruplarda böyle bir ilişki saptanamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Fuchs S. Seizures. In: Barkin R, Caputo G, Jaffe D, et al. editors. Pediatric emergency medicine. 2nd edition. St.Louis (MO): Mosby; 1997. p. 1009–17.
2. McAbee GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. *Am Fam Physician* 2000; 62 (5): 1109–16
3. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood Seizures. *Emerg Med Clin N Am* 25 (2007) 1061–1086
4. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009
5. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001;42:46-9
6. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of Antiepileptics a review. *Pain Pract* 2004;4(3):194-203.
7. Csathy L, Olah AV, Clemens B, György I, Varga J. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in epileptic children treated with antiepileptic drugs. *Arch Dis Child* 2000; 83: 420–2.
8. Unay B, Akın R, Sarıcı SU, Gök F, Kurt İ, Gökçay E. Evaluation of renal tubular function in children taking Antiepileptic treatment. *Nephrology* 2006;11, 485–488

9. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology Educational Feature Nephrology and Hypertension*, MLC 7022, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.
10. Vania F. Cordeiro et al. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clinica Chimica Acta* 391 (2008) 46–50
11. Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical Biochemistry* 40 (2007) 153–161
12. Skalova S .The Diagnostic Role Of Urinary N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase Activity In The Detection Of Renal Tubular Impairment. *Acta Medica* 2005; 48 (2): 75–80
13. Cavazos JE , Spitz M. Seizures and Epilepsy, Overview and Classification. Updated: Nov 10, 2009. emedicine.medscape.com. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview>
14. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19(4):271-4
15. Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. *Epilepsy: Scientific Foundations of Clinical Practice*. New York, NY: Marcel Dekker; 2004. page: 5-21
16. Kabakuş N. Konvülziyonlu çocuğa yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 101- 5

17. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524
18. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(1):5-10.
19. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology Principles&Practice* (4thEd). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, pp 981-989.
20. Lüders H, Najm I, Wyllie E. "Reply to Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts". *Epilepsia* 2003; 44:6-8.
21. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy Dis Mon* 2003;49(7):426-78
22. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008;62(12):1920-5
23. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49(1):13-8
24. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):93-101.
25. Johnston MV. Seizure in childhood. In: Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: saunders;2004,vol. 2,pp.1993-2005.

26. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *J Clin Pharmacol* 2002;53:123-131.
27. Porter RJ, Meldrum B. In: Katzung BG, editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 8 th ed. McGraw Hills Co 2001; 24:395-418.
28. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, editors. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9 . Baskı*, 2000; 68:1076-93
29. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy-long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):285-92
30. Gugler R, Von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5(1):67-83
31. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(5):529-52
32. Bryant AE , Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46(2):465-9
33. Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Cengiz S, Cenani A. N-Acetyl- β -Glucosaminidase and β -Galactosidase Activity in Children Receiving Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol* 1999;20:24-26
34. Watanabe T, Yoshikawa H , Yamazaki S , Abe Y , Abe T. Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy. *Pediatr Nephrol* (2005) 20:814–817

35. Altunbaşak Ş , Yıldızdaş D , Anarat A, Burgut HR. Renal tubular dysfunction in epileptic children on valproic acid therapy. *Pediatr Nephrol* 16:256–259(2001)
36. Verrotti A, Greco R, Pascarella R, Matera V, Morgese G, Chiarelli F. Renal Tubular Function in Patients Receiving Anticonvulsant Therapy: A Long-Term Study. *Epilepsia* 41(11):1432-1435, 2000
37. Eadie MJ, Tyrer JH. Anticonvulsant therapy. In: *Drug therapy in neurology*, Eadie MJ (ed). Churchill-livingstone, Brisbane 1992,97–173
38. Callahan DJ, Noetzel MJ. Prolonged absence status associated with carbamazepine therapy, increased intracranial pressure, and transient MRI abnormalities. *Neurology* 1992;42:2198-2201.
39. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004 ;3:618-621
40. Koren G. The nephrotoxic potential of drugs and chemicals. *Med Toxicol* 4:59–72,1989
41. Sekine T, Endou H. Children's Toxicology from bench to bed- Drug induced renal injury. Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *The journal of toxicological sciences*. Vol. 34. Special issue 2. 2009
42. Taber S, Pasko D. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf* (2008) 7(6):679-690

43. Niaudet P, Rötig A. The kidney in mitochondrial cytopaties. *Kidney Int* 51:1000–1007(1997)
44. Lenoir GR, Perignon JL, Broyer M. Valproic acid: a possible cause of proximal tubular renal syndrome. *J Pediatr* 98:503–504(1981)
45. Hawkins E, Brewer E. Renal toxicity induced by valproic acid (Depakene). *Pediatric Pathol* 13:863–868(1993)
46. Korinthenberg R, Wehrle L, Zimmerhackl LB. Renal tubular dysfunction following treatment with antiepileptic drugs. *Eur J Pediatr* (1994) 153:855-858
47. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:2151–2157
48. Tiryaki Ö. ve Usalan C. Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of International Medical Sciences*, 2(38), 1-7(2006)
49. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Chronic Renal Failure, Physiology and Management. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 1155-1182
50. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Laboratory Investigation. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 343-364
51. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE. Quantitative Assesment of the Urinary Tract with Radionucides. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 365-376

52. Zubal IG, Caride VJ. The technetium 99m-DTPA renal uptake-plasma volume product: A quantitative estimation of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 33:1712-1716,1992
53. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin-C as a marker of GFR-history, indications and future research. *Clin Biochem* 38:1-8, 2005
54. Perrone A, Madia NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953,1992
55. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 34:571-590,1987
56. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B, Nussbaum MP, Schwartz GJ. Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol* 3:16-21,1989
57. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey, Lau S V et al. Derivation and validation of cystatin C based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221–230
58. Perrone A, Madia NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953,1992
59. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barrat TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51:875-878,1976

60. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell J M E, Price C P. Reference ranges for plasma cystatin C and Creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82:71–75
61. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen S, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 45:1856-1858,1999
62. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 105-108
63. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schmann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 101:875-881,1998
64. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K: Diagnostic sensitivity of cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 13:501-505,1999
65. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221-226,2002
66. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 21:235-238, 2006
67. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699-707,2002

68. Medicule A, Bustamante J, Martin D, Santos M, Bustamante R, Pascual P, Jabary NS, Castanade A, Munoz MF. Cystatin-C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 37:3844-3847,2005
69. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz Formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981-5
70. Sardaş O, Koç H ve Konuk H. Beta₂ mikroglobülin: Yapısı, fonksiyonu, klinik anlam ve önemi. *Türkiye Klinikleri* 4:208-210,1994
71. Penders J, Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 346:107-118,2004
72. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:639-43,2003
73. Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama* 56:7-11,2002
74. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 38:14-9, 1992
75. Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, Mignot L, Jacobs C. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol* 14:81-84,1994
76. Rossi R, Kist C, Wurster U, Külpmann W, Ehrich JHH. Estimation of ifosfamide/cisplatinum induced renal toxicity by urinary protein analysis. *Pediatr Nephrol* 8:151-156,1994

77. Skinner R, Addison GM, Price DA. Changes in the urinary excretion of creatinine, albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with increasing age and maturity in healthy schoolchildren. *Eur J Pediatr* 155:596-602,1996
78. Burtis CA, Ashwood ER, editörs. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001:975
79. Delanghe JR. How to estimate GFR in children. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24:714–716
80. Holliday MA, Barratt TM, Avner ED. Glomerular filtration rate, inulin clearance. In: *Pediatric nephrology*. 3th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1994: p:1306
81. Heilbron DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* (1991) 5: 5-11
82. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 :S1–246
83. Tayman C, Allegaert K. Gelişimsel Farmakoloji: Çocuklar Küçük Erişkinler Değildir. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26: 198-204
84. Gates JR. Side Effect Profiles and Behavioral Consequences of Antiepileptic Medications. *Epilepsy Behavior* 2000;1:153-159.
85. Lemley KV. Pediatric nephrology: Estimating GFR in children: Schwartz redux. *Nat Rev Nephrol* 2009 Jun;5(6):310-1.
86. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58, 259–263 (1976)

87. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629–637, 2009
88. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:929–941
89. Novo M de L, Izumi T, Yokota K, Fukuyama Y. Urinary excretion of *N*-acetyl-beta-glucosaminidase and betagalactosidase by patients with epilepsy. *Brain Dev* (1993) 15:157–160
90. Ünal E, Çalışkan Ü, Köksal Y. Çocukluk Çağı Akut Lösemi ve Hodgkin-Dışı Lenfoma Hastalarında Sistatin C'nin Nefrotoksisteyi Değerlendirmedeki Önemi. *International Journal of Hematology and Oncology* 2009, Vol 19, Num 2 Page(s): 069-074
91. Franco MCP, Nishida SK, Sesso R. GFR Estimated From Cystatin C Versus Creatinine in Children Born Small for Gestational Age. *American Journal of Kidney Diseases* Vol 51, No 6(June), 2008:pp 925-932
92. Halacova M, Kotaska K, Kukacka J, Vavrova V, Kuzelova M, Ticha J, Prusa R. Serum cystatin C level for beter assessment of glomerular filtration rate in cystic fibrosis patients treated by amikacin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2008) 33,409–417
93. Lee BS, Byun SY, Chung ML, Chang JY, Kim HY, Kim EA, Kim KS, Pi SY. Effect of Furosemide on Ductal Closure and Renal Function in Indomethacin-

- Treated Preterm Infants during the Early Neonatal Period. *Neonatology* 2010 Mar 16;98(2):191-199
94. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL. Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2010 Jan 11;170(1):75-82.
95. Viollet L, Gailey S, Thornton DJ, Friedman NR, Flanigan KM, Mahan JD, Mendell JR. Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2009 Sep;40(3):438-42.
96. Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78(6):743-750

8. ÖZET

ANTİEPİLEPTİK OLARAK VALPROİK ASİT VEYA KARBAMAZEPİN KULLANAN EPİLEPSİ HASTALARINDA NEFROTOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI

Epilepsi çocukluk çağının sık görülen kronik nörolojik hastalıklarından biri olup tedavisinde bir ya da birkaç AEİ en az iki yıl bazense ömür boyu kullanılır. Birçok ilaçta olduğu gibi AEİ ile de birçok organ sistemi üzerinde çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Fakat AEİ'lerin renal yan etkileri son zamanlarda gündeme gelmeye başlamıştır. Sık kullanılan ilaçlar arasında olmaları nedeniyle VPA ve KBZ'nin nefrotoksitesisi açısından çeşitli çalışmalar yayımlanmış ve özellikle tübülötoksik olduklarına dair bulgulara ulaşılmıştır.

Glomerüler hasarlanma açısından önemli olan belirteçlerden birisi GFH ölçümüdür. GFH tespitinde altın standart yöntem radyonüklid maddeler (inülin, iotalamate, EDTA, DTPA) kullanılarak yapılan çalışmalardır. 24 saatlik idrarda CrCl ile ve Cr değerine dayalı pratikte kullanılan formüllerle hesaplanan GFH ölçümleri klinikte sık kullanılan yöntemlerdendir. Fakat Cr'nin birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle yerine daha hassas ve güvenilir belirteçler aranmaya başlanmıştır. Sistatin C son yıllarda gündeme gelen ve giderek Cr yerine, daha yüksek duyarlılık özelliği nedeniyle güvenle kullanılabilmesine dair birçok çalışmanın yayımlandığı bir parametredir. Ve tıpkı Cr'de olduğu gibi GFH saptanmasına yönelik pratik formüller geliştirilmiştir. Tübüler hasar belirteçleri açısından ise yine son yıllarda birçok yeni enzimler ve proteinler keşfedilmiş olup

bunlardan birisi tübüler hücre lizozomlarında bulunan NAG enzimidir ki tübüler zedelenme ile idrara normalden fazla miktarda geçmektedir

Bu çalışmada en az 3 ay, en fazla 2 yıl öncesinden epilepsi tanısı konarak KBZ (24 hasta) veya VPA (30 hasta) başlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında ve aynı ilaçla ve klinik tabloyla takibine devam edilen hastalarda üç ay sonrasında serum Cr, sistatin C, spot idrarda İNAG/Cr değerleri saptanmış, Cr, sistatin C ve her ikisinde beraber kullanıldığı üç ayrı formülle GFH değeri tespit edilmiştir.

Elde edilen sonuçlarda: serum Cr, sistatin C, hesaplanan GFH değerlerinde anlamlı bir patolojik değer saptanamazken İNAG/Cr düzeylerinin her iki ilaç grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış gösterdiği bulunmuştur. Sonuçta nefrotoksik ilaçlar söz konusu olunca önemli oranda karaciğerde metabolize olan VPA ve KBZ ilk aşamada akla gelmeyen ilaçlardır. Fakat bu ilaçların, giderek artan sayıda çalışmayla desteklenen ve bu çalışmayla da teyid edilen tübülotoksik etkileri, klinisyenleri artık bu yan etki açısından da dikkatli davranmaya, belli aralıklarla özellikle yüksek dozda ve/veya çoklu ilaç rejimi dahilinde ilaç kullanan ve bilinen herhangi başka bir nefrotoksisite riski ya da renal hassasiyeti olan hastalarda temel böbrek fonksiyon testleriyle kontrole teşvik etmelidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, İlaç nefrotoksisitesi, tübülotoksisite

9. SUMMARY

RESEARCH OF NEPHROTOXICITY IN EPILEPTIC PATIENTS WHO ARE USED VALPROIC ACID OR CARBAMAZEPINE

Epilepsy is a common neurologic disorder of children. One or multiple antiepileptic drugs (AED) are prescribed at least two years long, occasionally lifelong in treatment of epilepsy. Various side effects of AEDs may appear during treatment in many organ systems as well as other drugs. But recently nephrotoxicity of AEDs has been to come to order. Valproic acid (VPA) and carbamazepine (CBZ) is frequently to be administered in epilepsy treatment. In terms of nephrotoxicity of VPA and CBZ, various studies has been published. These investigations have been especially revealed about tubulotoxic effects.

Glomerular filtration rate (GFR) measurement is a marker of glomerular damage. Gold standart method of GFR measurement is measured as the urinary or plasma clearance of an ideal filtration marker such as inulin or of alternative exogenous markers such as iothalamate, EDTA, DTPA and iohexol. Measurements with 24- hour CrCl and practical formulae based on serum Cr level are widely used for to determine GFR. But creatinin levels are to be influenced several factors. In recent years plasma Cystatin C (Cys C) has been proposed as a better marker of GFR than serum creatinine. And practical formulas based Cys C for GFR measurements have also been enhanced. In recent years several tubular enzymes and proteins have been investigated for determine tubular cell damage. NAG is a

tubular cell lysosomal enzymes. If tubular damage is revealed NAG is delivered to urine more than normal amounts .

In this study, the patients who are prescribed VPA (30 patients) and CBZ (24 patients) as diagnosed epilepsy (minimum three months, maximum two years ago) were included. Serum Cr, Cys C, spot urine NAG/Cr (UNAG/Cr) levels of patients who are in same clinical prognose were researched at initiation of study and after three months from beginning of study .Three GFR formulae with Cr, Cys C and combination of together were used for to determine GFR. Consequently, Serum Cr, Cys C and GFR values were stated normal range according to patient ages. However UNAG/Cr levels were stated more elevated than control group in both drug taking groups. Recognized realities regarding nephrotoxicity of VPA and CBZ are a few. Because VPA and CBZ are being metabolizes predominantly by liver. But tubulotoxic side effects of these drugs were verified with several studies and supported with this study. After this time clinicians must take into consideration these side effects probability and supervision for with essential kidney function tests intermittently for the patients who take high and/or multiple AEDs and has additional nephrotoxic risky

Keywords: Epilepsy, drug nephrotoxicity, tubulotoxicity

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI: Cengiz

SOYADI: Havalı

Doğum Yeri: Kırıkhan/Hatay

Doğum Tarihi: 06.05.1979

Eğitim:

2004- : GÜTF Pediatri Anabilim Dalında, Uzmanlık Eğitimi

1998-2004: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

1990-1996: Kırıkhan Lisesi

1985-1990: Özkızılkaya Köyü İlkokulu, Kırıkhan/Hatay

Yabancı Dil: İngilizce

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Prof. Dr. Kıvılcım Gücüyener'e ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Necla Buyan'a, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'ya, Öğr. Gör. Dr. Özlem Gülbahar'a, hastaların takibi, numunelerin toplanması ve çalışılması esnasında emeği geçen tüm sağlık çalışanı arkadaşlara en içten dileklerle teşekkür ederim.