

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Prof.Dr. Asiye NUHOĞLU

KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT KULLANAN EPİLEPSİ
HASTALARINDA TİROİD HORMONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. BETÜL AYDIN KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
Uz. Dr. İhsan KAFADAR

İSTANBUL
2011



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Prof.Dr. Asiye NUHOĞLU

KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT KULLANAN EPİLEPSİ
HASTALARINDA TİROİD HORMONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. BETÜL AYDIN KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
Uz. Dr. İhsan KAFADAR

İSTANBUL
2011

ÖNSÖZ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, katkı ve desteklerinden dolayı, hastanemiz eski başhekimimi İstanbul İl Sağlık Müdürü sayın Prof. Dr. Ali İhsan DOKUCU'ya ve yeni başhekimimiz sayın Prof.Dr.Suat TURGUT'a;

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile büyük katkıda bulunan, bizleri daima okumaya ve araştırmaya teşvik eden, eğitimimiz için üstün çaba gösteren, her zaman saygı ile anacağım Çocuk Klinikleri Koordinatörü ve Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU' na,

Tezimin hazırlık ve çalışma aşamalarında emeğini ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, disiplini, titizliği ve sabrıyla örnek olan ve birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, tez danışmanım Çocuk Nöroloji Uzmanı sayın Dr. İhsan KAFADAR 'a,

Asistanlığım boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Çocuk Hematoloji Uzmanı ve 1.Çocuk Kliniği Şefimiz sayın Doç. Dr Yıldız YILDIRMAK' a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini aktarıp, ilgi ve destek gösteren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

5 yıldır birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, zorlukları paylaştığımız, birlikte gülüp ağladığımız, hayatım boyunca unutmayacağım dostluklar edindiğim, çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Çocuk Kliniğimizin bütün hemşirelerine ve çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem, babam, kardeşim ve ablama,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan, varlığı mutluluk kaynağım sevgili eşim Dr. Mustafa KILIÇ'a,

Bana anne olma mutluluğunu yaşatan ve tezimin yazımında vaktinden çaldığım, hayatımın anlamı oğlum Kerem'e

TEŞEKKÜR VE SEVGİLERİMİ SUNARIM

DR. Betül AYDIN KILIÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epilepsi	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Nörofizyoloji.....	4
2.1.4 Sınıflama	
2.1.4.1 Nöbetlerin Semiyolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	8
2.1.4.2 Nöbetlerin Patogenetik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	
2.1.5 Tanı.....	9
2.1.6 Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.7 Prognoz.....	10
2.2 Antiepileptik Tedavi.....	10
2.2.5 Karbamazepin	
2.2.5.1 Yan etkileri.....	
2.2.6 Valproik asit	
2.2.6.1 Yan etkileri.....	
2.3 Tiroid Hormonları Fizyolojisi	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	40
KAYNAKLAR	43

ÖZET

Epilepsi çocuklarda sık görülen bir hastalık olup, temel tedavi yaklaşımı uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımıdır. Epilepsi tedavisinde amaç en az yan etkiye neden olabilecek tek bir antiepileptik ilacın kullanılarak büyümekte olan bir organizma olan çocuk hastada nöbetsizliğin sağlanabilmesidir.

Karbamazepin ve valproik asit pek çok epilepsi türünde ilk tercih olarak kullanılan antiepileptik ilaçlardır. Hastalar tarafından iyi tolere edilebilir ilaçlar olan her iki ilacın; gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem ve kognitiv sistem üzerine kısa veya uzun vadeli yan etkileri olabilmektedir. Çocukluk çağı epilepsilerinde de sık tercih edilen bu iki temel antiepileptik ilacın çocukluk çağında özellikle tiroid hormon düzeylerine olabilecek etkisini değerlendirebilmek amacıyla bu çalışma planlandı.

Bu çalışmaya Mayıs 2009 - Eylül 2011 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvurmuş olan, yaşları 2-18 arasında değişen yeni epilepsi tanısı almış ve 33'üne karbamazepin, 40'ına ise valproik asit tedavisi başlanan, tedavinin başlangıcında ve öncesinde tiroid fonksiyonları ile ilgili herhangi bir bozukluğu tesbit edilmemiş olan toplam 73 epileptik çocuk hasta ile epileptik olmayan, epileptik ilaç kullanmayan ve tiroid hastalığı olmayan 36 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır.

Hasta gruplarında; çalışmanın başlangıcında tedavinin 6. ayında ve 12. ayında tesbit edilen tiroid stimülan hormon düzeyleri, tiroid hormonları ile anamnezleri ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar kontrol grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda; karbamazepinin total tiroksin, serbest tiroksin, total triiyodotironin ve serbest triiyodotironin seviyelerini anlamlı ölçüde düşürdüğü buna rağmen tiroid stimülan hormon seviyelerinde değişiklik yapmadığı saptandı. Valproik asit tedavisinin ise tiroid hormonlarının seviyelerinde değişiklik yapmadığı ancak buna karşın tiroid stimülan hormon seviyelerinde anlamlı olarak yükselmeye neden olduğu tesbit edildi. Hastaların her kontrollerinde detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile hipotiroidi semptomları ve diğer şikayetleri sorgulandı. Her iki hasta grubunda da tedavi süresince fizik muayene bulgularında değişiklik gözlemlenmedi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların ışığında karbamazepin ve valproik asit kullanan epileptik çocuk hastalarda tiroid hormonlarının seviyesinin değişebileceği ve bunun

sonucunda subklinik hipotiroidinin oluşabileceği ve bununda orta veya uzun vadede gelişmekte olan organizmayı etkilebileceği düşünölebilir.

Bu nedenle karbamazepin ve valproik asit tedavisi başlanan hastaların hipotiroidi semptomları ve tiroid hormon düzeyleri açısından düzenli takibinin gerektiğini ve yan etkilerin belirlenmesi açısından yeni prospektif uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünöyoruz.

Anahtar kelimeler: Karbamazepin, Valproik asit, Epilepsi, Tiroid fonksiyonu, Hipotiroidi



ABSTRACT

Epilepsy most often occurs in children. Main approach in treatment of this disease is long term use of antiepileptic drugs. The aim of this treatment is provide epileptic patient not to have epilepsy seizures by using of only one antiepileptic drug. One of the treatment principles is to provide organ systems of growing child not to be affected by this antiepileptic drug and also provide to have minimum side effects from it.

Carbamazepine and valproic acid are used as antiepileptic drugs in many types of epilepsy as first choice. Although these antiepileptic drugs are well tolerated, it is known that they have some side effects on endocrine system.

In this research; total 73 patients, 33 of them have been started Karbamazepin and 40 of them have been started Valproik asit, at 2-18 ages, who newly have been diagnosed as epilepsy and 36 healthy control group. At 6th and 12th months of treatment, in the patients group thyroid stimulan hormon, thyroid hormone and liver enzyme levels has been evaluated. Carbamazepin significantly decreased free thyroxine, total thyroxin, free triiodothyronine and total triiodothyronine levels, but does not change thyroid stimulan hormone. Although Valproik asit does not change at the thyroid hormone but significantly increased at the thyroid stimulan hormone. Patients have been made a detailed physical examination and a detailed query about symptoms of hypothyroidism and other complaints. There were no complaints in both groups during treatment.

At 6th and 12th months of treatment, no significantly difference found in Valproik asit group according to control group and basal levels, although only at the level of gamma glutamyl transferase was significantly higher in the group receiving carbamazepin higher.

In consideration of findings of our research; we have concluded that, In the patients who treated with carbamazepin ve valproik asit, thyroid hormone may be change and creating the developing organism with concluded that subclinical hypothyroidism. Therefore, patients starting carbamazepine and valproik asid treatment should be monitoring for side effects of symptoms of hypothyroidism and thyroid hormone levels, and believe that in determining the need of new prospective studies for side effects.

Key words: Karbamazepine, Valproic acid, Thyroid function Hypothyroidism.

KISALTMALAR:

KBZ : Karbamazepin

VPA : Valproik asit

DPH : Difenilhidantoin

ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

AEİ : Antiepileptik İlaç

MAO : Monoamin oksidaz

ADH : Anti-diüretik hormon

ft4 : Serbest T4

ft3 : Serbest T3

T4 : Total T4

T3 : Total T3

TSH : Tiroid stimölan hormon

TRH : Tirotropin serbestleştirici hormon

GABA : Gama amino butirik asit

LDH : Laktat dehidrogenaz

TBG : Tiroksin bağlayıcı globulin

CYP : Sitokrom P

UGT : Üridin difosfat glukuronil transferaz

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo I- Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması.....	12
Tablo II-Başlıca Antiepileptikler ve etkili oldukları nöbet tipleri.....	35
Tablo III- Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	49
Tablo IV- Hastaların nöbet tiplerine göre dağılımı.....	49
Tablo V - Karbamazepin alan grubun ortalama hormon düzeyleri.....	51
Tablo VI- Valproik asit alan grubun ortalama hormon düzeyleri.....	52
Tablo VII- Hasta gruplarının günlük ortalama ilaç dozu ve ilaç kan düzeyleri.....	67
Tablo VIII - Hasta gruplarının nöbet kontrolüne göre hormon düzeyleri.....	71
Tablo IX- - Hasta gruplarının günlük ortalama ilaç dozu ve ilaç kan düzeyleri.....	66
Tablo XI- Hasta gruplarının tedavinin 6.ayındaki ilaç kan düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki korelasyon.....	71
Tablo XII- Hasta gruplarının tedavinin 12.ayındaki ilaç kan düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki korelasyon.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1: KBZ, VPA ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 2: Hastaların nöbet tiplerine göre dağılımı	50
Şekil 3: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ayda T4 değerleri.....	57
Şekil 4: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay fT4 değerleri.....	58
Şekil 5: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay T3 değerleri.....	59
Şekil 6: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay fT3 değerleri.....	61
Şekil 7: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay TSH değerleri.....	62
Şekil 8: Hasta gruplarının nöbet kontrolüne göre dağılımı.....	70

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur (1). Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış hızlı elektriksel boşalımlardan kaynaklanır. Klinik olarak ise belli bir süreye sınırlı olarak bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bozukluklar gözlenir (1). İnsan hayatı ile yaşam kalitesini etkileyen önemli nörolojik hastalıklardan olan epilepsi yaş, cins, ırk ve coğrafi farklılıklar göstermeksizin tüm dünya popülasyonunda görülür (1).

Önemli bir sağlık problemi olan epilepsi veya epileptik nöbetler; sinir yolları üzerinden hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilirler. Özellikle limbik sistemden kaynaklanan deşarjlar direkt olarak hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında değişimlere neden olabilmektedirler (2,3,4). Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra kanda prolaktin hormonu başta olmak üzere seks hormonlarının düzeylerinde artış veya azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6,7).

Epileptik nöbetlerin dışında epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar da hormonların metabolizmalarını ve fonksiyonlarını etkileyerek kan düzeylerini değiştirebilmektedir (6,7). Çocukluk çağında antiepileptik ilaçların tiroid hormonları üzerine etkilerini gösteren çalışma az sayıda olmakla birlikte; özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarda uzun süreli antiepileptik tedaviyle tiroid hormon düzeylerinin değişebileceği, hipotiroidizm gelişebileceği bildirilmiş olup antiepileptik tedavi süresince tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (5).

Hastaların nöbet kontrolü sağlanırken ilaç etkileşimleri ve yan etkileri göz önünde bulundurulmalı ve uygun maliyetli bir tedavi planı çizilmelidir. Hastanın uyum sağlayabileceği ve en az yan etki ile karşılaşacağı antiepileptik tedavinin seçimi, nöbet kontrolü kadar hastanın yaşam kalitesini de yükseltecektir (2). Konvansiyonel antiepileptikler olan karbamazepin (KBZ) ve valproik asit (VPA) halen dünyanın pek çok yerinde çeşitli nöbet tiplerinin tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır (5).

Bu çalışmada; karbamazepin veya valproik asit kullanan epileptik çocuk hastalarda bu iki ilacın tiroid hormonları ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Tanım ve tarihçe:

Epilepsi beyindeki farklı nöron gruplarının anormal ve aşırı elektriksel boşalımı sonucunda ortaya çıkan; motor, bilişsel, psikolojik ve sosyal değişiklikleri kapsayan klinik bir tablodur (11).

Nöbetin klinik bulguları bu anormal deşarjın kaynağına ve yayılımına bağlı olarak; motor, duysal, otonomik, psişik değişiklikler veya bilinç değişiklikleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Yada nöbet bu saydığımız bulguların kombinasyonları ile birlikte olabilir (8,9).

Epilepsi dediğimizde ise bu epileptik nöbetlerin, provake edilmeden, değişik etyolojilere bağlı olarak tekrarlaması ile karakterize kronik nörolojik durum anlaşılmaktadır (9). Yani tek bir epileptik nöbetin varlığında epilepsiden bahsedilemez. Aynı şekilde 24 saat içinde geçirilen birden çok nöbet de tek bir nöbet olarak değerlendirilir (9,10).

Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir. Ancak M.Ö. 460 yılında doğan Hipokrat epilepsiyi ilk kez bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye “mal caduque” adını vermiştir (12,13). 19.yüzyılın ünlü nöroloğu Huglings Jackson, epilepsiyi günümüzde kullanılan tanıma uyan bir şekilde, ‘nöronların ani, artmış ve düzensiz deşarjına bağlı olarak gelişen, sinir sisteminin intermitten bir bozukluğu’ şeklinde tanımlamıştır (14).

Epilepsi kelimesi yunanca ‘kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamına gelen “Epi” ve tutmak, tutup sarsmak anlamına gelen “lipsis” kelimelerinden türemiştir. Benzer şekilde nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi; tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seizure” fiilinden türetilmiştir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji:

Dünyada her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon epilepsi hastasının % 40’ı 15 yaşın altındadır ve bunların % 80’i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100 000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100 000 hasta arasındadır. 15 yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet insidansı % 1-1.7 arasındadır ve vakaların % 0.7’sinde tekrarlayan epileptik nöbetler mevcuttur. 10 yaşın altındaki çocuklarda en az bir kez nonfebril epileptik nöbet geçirme prevalansı % 0.52-0.81

arasındadır (13-16). Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş bir çalışmada 0-16 yaş grubu çocuklarda epilepsi prevalansı % 0.8 bulunmuştur. Aynı çalışmada mevcut epilepsi hastalarının % 55,2'si jeneralize epilepsi, % 39'u parsiyel epilepsi ve % 5,8'i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak saptanmıştır (19).

Ailesinde epileptik üyeler bulunan kişilerde epilepsi gelişme olasılığı daha yüksektir. Eğer bir ebeveynde idiyopatik epilepsi varsa çocuğun riski 1/25, semptomatik epilepsi varsa çocuktaki risk 1/67'dir. Her iki ebeveyn de etkilenmişse bu risk 1/25'den yüksektir (20).

2.1.3 Nörofizyoloji:

Nöbetin klinik görünümünü anormal epileptik deşarjın köken aldığı nöronların beyindeki lokalizasyonu, yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler belirler (21). Oluşan elektriksel aktivite beyin korteksi ve subkortikal alanlardaki nöronal ağda meydana gelen biyokimyasal olayların bir sonucudur. Hücresel düzeyde epileptiform aktivitenin tesbit edilebilmesi için nöronal hiperaktivitenin ve nöronal hipersenkronizmin olması gereklidir. Epileptik nöbetler nöbetlerin başlangıç yeri ve yayılımına göre kabaca iki gruba ayrılır:

a) Parsiyel nöbetler

Beynin lokalize bir bölgesinden kaynaklanır ve klinik bulgular tutulan bölge ile ilişkilidir. Fokal deşarjlar sinaptik ve nonsinaptik mekanizmalarla subkortikal alanlara ve kommissural yollarla tüm kortekse yayılacak olursa, sekonder jeneralize olan fokal konvülsiyon olarak tanımlanır (21).

b) Generalize nöbetler

Anormal elektriksel deşarjlar her iki hemisferden ve aynı taraftaki talamokortikal bağlantılardan kaynaklanır. Beyindeki yaygın epileptik aktivitenin kliniğe yansıması sadece bilinç kaybının görüldüğü klinik tablodan, ritmik sıçrayıcı ekstremitte atımlarının olduğu bilinç ve postür kaybının eşlik ettiği nöbet tipine kadar değişkenlik gösterir (21).

Her ne kadar parsiyel ve generalize nöbetlerin oluşum mekanizmaları birbirinden farklı olsa da genel olarak nöbetlerin, inhibitör mekanizmanın azalması ve eksitator mekanizmaların artması sonucunda eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki dengenin eksitator mekanizmalar lehine bozulması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

Santral sinir sisteminde voltaj bağımlı iyon kanalları, presinaptik ve postsinaptik reseptörler farklı yapısal değişkenler ile ilişki kurarak nöronal aktivasyonu ve inhibisyonu düzenlerler. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{++} kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken voltaja bağlı K^+ kanalları repolarizasyonu sağlar.

Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{++} kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitatör nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanır. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{++} kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaja bağlı K^+ kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Özellikle hipokampusta potasyum iyonlarının iyon kanallarından içeri akması ile aksiyon potansiyelinde depolarizasyon biter ve repolarizasyon başlar. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjı durdururken bir anlamda potansiyel bir antiepileptik görevi görür (22).

Liganda bağlı reseptörler ise, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterleri bağlar ve çeşitli kaskat sistemleri ile iyon geçiren porların açılması sonucu depolarizasyon ve hiperpolarizasyona sebep olur. En önemli inhibitör nörotransmitter GABA'dır. Tüm kortikal nöronlarda ve glial hücrelerde bulunan GABA, GABA A ve GABA B reseptörlerine bağlanır. GABA A reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunun hücre içine girişini sağlar ve membran hipereksitabilitesine neden olur. GABA B reseptörleri ise genellikle postsinaptik bölgede bulunur, kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımını engeller (22,23).

Glutamat en önemli eksitatör nörotransmitter olarak NMDA ve non-NMDA reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. NMDA reseptörleri sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişini sağlayarak yavaş etkili ve uzun süreli eksitatör postsinaptik potansiyellere neden olur. Bu da epileptik burst sinyallerinin oluşmasını sağlar. Non-NMDA reseptörlerinin en önemli alt tipi olan AMPA özellikle piramidal nöronlarda eksitatör sinaptik aktivite yapar (22,23).

Nöbet geçirme insidansı ilk dekatta özellikle de ilk yıl içinde en yüksektir. Birçok fizyolojik faktör ile gelişimini henüz tamamlamakta olan beyinin nöbet geçirmeye yatkınlığı için çeşitli faktörler sebep olarak gösterilebilir.

- I. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{++} kanallarının gelişimi erken tamamlanırken, K^+ kanallarının gelişimi daha sonradan olmaktadır. Erken dönemde aksiyon potansiyelinin uzun süre devam etmesi nöron içine kalsiyum girişinin ve nörotransmitter salınımının artmasına

neden olur. Nöron içine fazla miktarda kalsiyum girişinin beyin tarafından bilinmeyen bir mekanizma ile dengede tutulduğu düşünülmektedir.

- II. Eksitatör sinapslar inhibitör sinapslardan erken oluşur. Kritik dönemde eksitatör sinapslar baskın olarak çalışırlar. Postnatal dönemde ise NMDA reseptörleri geçici olarak gelişimde görev aldığı için baskın olarak çalışır.
- III. İnhibitör sinapsların geç oluşması nöronal uyarılmayı sağlarken fonksiyonel inhibisyonu engeller.
- IV. Substansia nigradaki immatur GABA A bağlanma paterni prokonvulziv etki gösterir.
- V. Gelişimin erken dönemlerinde elektriksel sinapslar sayıca fazladır ve dağılımı özellikle neonatal neokortex ve hipokampus bölgesindedir. Hızlı yayılan elektriksel aktivite nöronal ağda hızlı senkronizasyona sebep olarak nöbeti hazırlar (25).

Nöbet gelişimine neden olabilecek her bir mediyatör, iyon kanalı, nörotransmitter, reseptör, gelişen beyin yapısal değişiklikleri ve iyon oranlarındaki değişiklikler beyindeki inhibitör ve eksitatör dengeyi değiştirir. Küçük çocuklarda nöbet geçirme eğilimi hücresel ve moleküler düzeydeki karmaşık dengeler ve zamanlama ile ilişkilidir. Uyarılabilirlik beyin bölgesine ve hücre tipine göre değişir (26).

2.1.4 Sınıflama

2.1.4.1 Nöbetlerin Semiyolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Epilepsi nöbetlerinin tekrarlama eğiliminin bulunduğu kronik bir durumdur. Epilepsiler idiopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak 3 ana grupta toplanabilir (43).

İdiopatik epilepsiler, mevcut araştırma yöntemleriyle altta yatan bir nedenin gösterilemediği durumlar olarak kabul edilmektedir. Oysa, son yıllarda genetik bilimindeki yoğun gelişmeler bu tür epilepsilerin kalıtsal özellikte olduğunu göstermektedir. İdiopatik epilepsilerin bir kısmı klinik özellikleri açısından iyi tanınmakta, ek olarak günümüzde, büyük ailelerde yapılan genetik çalışmalarla yeni türler tesbit edilmektedir (43).

Kriptojenik epilepsiler, idiyopatik epilepsilerin bilinen özelliklerine uymamaları nedeniyle semptomatik gibi görünen fakat, mevcut araştırma yöntemlerinin gene de etiyolojik bir bilgi vermediği epilepsi türleridir (43,44). Örneğin, öncesinde sağlıklı olan 6-9

yaşlarındaki bir çocukta klinik nöbet tipi açısından rolandik bölgenin hastalandığı düşünülen fakat magnetik rezonans görüntüleme (MR) herhangi bir anomali saptanmayan bir tablo, daha çok uykuda gelip uygun elektroensefalografi (EEG) deşarjları da tabloya eşlik ederse, pekala idyopatik bir epilepsi türü olan ‘sentotemporal dikenli, iyi-gidişli çocukluk epilepsisini’ yani rolandik epilepsiyi (RE) düşündürebilir. Puberteyle birlikte kendiliğinden kaybolması beklenen bu tür epilepside artık tedaviye başlama gereksinimi dahi duyulmamaktadır. Oysa, aynı tablo bebeklik ya da ileriki bir yaşta başlarsa bunun kriptojenik bir epilepsi olduğu ve büyük olasılıkla altta yatan lezyonu MR’ın gösteremediği düşünülür. Bu sefer olay yaşla ilişkili olarak bir serebral mikrodizgenesis, yavaş gelişen bir tümör vb. gibi semptomatik epilepsi çerçevesinde ele alınır (43). Yine benzer durum RE yaşında başlar, fakat nöbetler yeterli yanıt vermez, veya çocukta öncesinde bazı gelişimsel/nörolojik bozukluklar bulunursa ilk tanımlamada kriptojenik olarak kabul edilebilecek bu tablonun RE olup olmadığı zaman içinde belli olacaktır. Çünkü tıpta her zaman olduğu gibi, bu hastalığın spektrumunda da uç durumlar mevcuttur (43).

Semptomatik epilepsi, belki de tanımı ve anlaşılması en kolay türdür. Bu tabloda yineleyen epilepsi nöbetlerine yol açan yapısal ya da biyokimyasal bir neden vardır (43). Çok sayıdaki örnekler arasında başta tümör, abse gibi beyinde ilerleyici biçimde yer kaplayan süreçler, geçirilmiş travmalar ya da infeksiyonlar gibi sekel niteliğindeki beyin hastalıkları ve gene sıklıkla yavaş progresyon gösteren kalıtsal metabolik ve/veya yapısal hastalıklar sayılabilir (43,44).

Belki, bu noktada vurgulanması gereken bir özellik idiyopatik epilepsilerin, kural olarak, genellikle çocukluk ya da adolesansda başladıklarıdır; 20’li yaşların ikinci yarısıyla birlikte bu olasılık giderek çok azalır. Bir başka deyişle, her yaştaki epilepsi başlangıcında etiyolojik değerlendirme özenle ele alınmalı, fakat erişkin yaşta başlayan bir epilepsi tablosunda olay mutlaka semptomatik gibi düşünülmelidir (43).

Epilepsi sendromu terimi ; başlangıç yaşı, nöbet özellikleri, klinik seyri, ve EEG bulguları açısından ortak özellikler gösteren durumlar için kullanılmaktadır (43). Bu kavram etiyolojik bir benzerliği gerektirmez. Örneğin, yaşamın ilk yılında başlayan, klinikte spazmlar ve gelişimde duraklama ya da gerilemeyle şekillenen ve EEG’de ‘hipsaritmi’ olarak tanınan patognomonik bir paterne sahip olan West sendromu beyni etkileyen çok farklı nedenlerle

ilişkili olarak görülebilir. Genelde, bu kapsamda etiyolojik tanısı belirlenmiş olan durumlara ‘epilepsi’, belirlenmemiş olanlara ‘epilepsi sendromu’ olarak değinilir (43).

Basit febril nöbet daha önce hiç nöbet geçirmemiş 6 ay ile 5 yaş arasında olan çocuklarda nöbet esnasında ateşin 38,3 derece ve üzerinde olması ile karakterize, sürenin 15 dakikadan kısa ve generalize karakterde olduğu ve 24 saat içinde sadece 1 kez görülen nöbet tipidir. Febril nöbetler; fokal, çok sayıda ve nöbet süresinin 15 dakikadan uzun sürdüğü durumlarda **komplike febril nöbet** olarak kabul edilmiştir (42,45,46). Febril nöbetlerde ateş sebebi olarak santral sinir sistemi enfeksiyonu olmama koşulu vardır (47). Ateşli geçirilen nöbetlerin febril nöbet kabul edilebilmesi için hastanın yenidoğan döneminde nöbet geçirmemesi, daha önce afebril nöbet geçirmemiş olması, akut semptomatik nöbet kriterlerini taşıyor olması gerekmektedir (47,48).

Provoke olmayan nöbetler, nöbet nedeni olabilecek tanımlanabilmiş etkenlerin bulunmadığı nöbet tipidir. Fakat nöbetler önceden kestirilemeyecek faktörler ile tetiklenebilir. Bunlar genellikle uykusuzluk, stress gibi faktörlerdir (47).

Provoke nöbetlerde ise nöbete neden olabilecek fakat beyini doğrudan etkilemeyecek akut gastroenterit benzeri enfeksiyonların bulunması durumunda gelişen nöbet tipidir. Hastalık esnasında çocukta ateş olabilir, fakat nöbet esnasında ateş yoktur (47).

Afebril nöbet denebilmesi için nöbet esnasında koltuk altından ölçülen ateşin 37,8 derecenin altında olması gerekmektedir. Aynı enfeksiyon sırasında ilk nöbetin febril geçirilmesi durumunda, daha sonraki 7 gün içinde geçirilen afebril nöbetlerin hepsi provoke nöbet kabul edilmektedir (11,47).

Status epileptikus nöbetin 30 dakikadan uzun sürmesi veya 24 saatlik zaman periyodu içinde aralıklı nöbet geçirilme esnasında aralarda bilincin tam olarak açılmaması olarak tanımlanmıştır (49).

2.1.4.2 Nöbetlerin Patogenetik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Birliği'nin (İLAE) önerisiyle nöbetler genel olarak generalize ve parsiyel olarak ikiye ayrılmaktadır (27).

Tablo I- Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

I. PARSiYEL (Lokal, Fokal) NÖBETLER:
A. Basit Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu yoktur)
1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psşik semptomlu nöbetler
B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)
1. Basit parsiyel başlangıcı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler
C. Sekonder Jeneralize Olan Parsiyel Nöbetler:
1. Basit parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
3. Basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyele dönüşüp jeneralize olan nöbetler.
II. JENERALİZE NÖBETLER (Konvülsif veya Nonkonvülsif)
A. Absans nöbetleri
B. Myoklonik nöbetler
C. Tonik nöbetler
D. Klonik nöbetler
E. Atonik nöbetler
F. Tonik-klonik nöbetler
III. SINIFLANDIRILAMAYAN EPİLEPTİK NÖBETLER
(Veri yetersizliği, ya da olgunun özelliği içinde nöbetlerin yukarıdaki formlara benzemediği durumlar için geçerlidir. Yenidoğan döneminin çiğneme, pedal çevirme gibi nöbet tipleri de günümüzde halen bu başlık altında ele alınmaktadır)

I. PARSİYEL (Lokal, Fokal) NÖBETLER

Bir serebral hemisferin lokal bir bölgesindeki nöronların anormal deşarjları sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografik bulgusu anatomik lokalizasyonla ilgili olan nöbetlerdir (31). Nöbet sırasında bilinç değişikliği olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç değişikliği olmazsa basit parsiyel nöbet, bilinç değişikliği olursa kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır (29,30). Parsiyel bir nöbet yayılım göstermeden sona erebilir, korteksin diğer bölgelerine yayılabilir veya deşarjlar yaygınlaşarak jeneralize tonik- klonik nöbete dönüşebilir. Parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbete dönüşürse tam bilinç kaybı olur (29,30)

A. Basit Parsiyel Nöbetler:

1. Motor semptomlu nöbetler:

a) Fokal motor nöbetler:

Motor alandaki deşarjın başladığı yere göre, vücudun herhangi bir kısmından başlayabilirler. Sıklıkla bir yüz yarısından, ağız kenarından, bir elden özellikle de başparmaktan başlar. İstemsiz kasılmalar, sıçramalar şeklindedir Bu kasılmalar lokalize kalabildiği gibi bir sıra takip ederek de yayılabilir. Bu duruma "Jacksonien march" denir. Bazen tüm vücut yarısına yayılabilir. Nöbetler genellikle birkaç dakika sürer. Fokal motor nöbetin uzun süre devam etmesi haline "epilepsia parsiyalis continua" adı verilir (31,32,33).

b) Versif nöbetler:

Motor semptomlu nöbetler, baş ve gözlerin bir tarafa (genellikle deşarjın karşı tarafına) dönmesi ile karakterize olabilir. Bunlara versif nöbetler denir. Baş ve gözlerde klonik hareketler görülür (29,30).

c) Fonator nöbetler:

Epileptik deşarjlar konuşma merkezine yayılırsa, konuşmanın ani durması (speech arrest) veya vokalizasyon görülebilir (30,31).

d) Postural nöbetler:

Genellikle ek motor alandan kaynaklanan nöbetlerde görülür. Baş ve gövdenin bir tarafa dönmesi şeklinde kaba postural hareketler şeklinde ortaya çıkar (31).

2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler:

Somatosensoriyel nöbetler, postsantral giristan kaynaklanan fokal deşarjlar sonucu ortaya çıkar. Karşı vücut yarısında, deşarjın başladığı alana uyan bölgelerde, sıklıkla el ve yüzde uyuşma, karıncalanma, elektriklenme, yanma gibi duygular algılanır (31,33). Motor

nöbetlerde olduğu gibi bir sıra takip ederek yayılabilir, tüm beden yarısını tutabilir, yaygınlaşarak kompleks parsiyel nöbete veya jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşebilir. Bu tür nöbetler psikosomatik yakınmalarla ve geçici iskemik ataklarla karışabilir (30).

Özel duysal nöbetlerden vizuel yani görsel semptomlu olanlar oksipital korteksten kaynaklanırlar. Primer veya assosiyasyon korteksinin tutuluşuna göre, değişik görsel semptomlar ortaya çıkabilir. Tutulan korteksin karşı görme alanında parlayan ışık, şimşek çakması veya skotomlar en sık rastlanan semptomlardır. Manzara veya figüratif hallusinyasyonlar da olabilir. Objeler olduğundan yakın veya uzakta, olduğundan büyük veya küçük görülebilir (29,30).

Odituar yani işitsel semptomlu nöbetler, işitme korteksi olan 41.alandan kaynaklanırlar. Genellikle vızıltı, tıktırtı, çınlama şeklinde basit ses hallusinyasyonları ile seyrederek. Nadiren müzikal varsanılar şeklinde daha integre hallusinyasyonlar olabilir (29,30).

Olfaktör semptomlar genellikle hoşça gitmeyen kötü kokuların algılanması şeklindedir. Girus unsinatus'tan başlayan nöbetlerde görülür (29,30).

Gustatuar yani tatla ilgili nöbetler, haz verici veya tiksinti verici tat hallusinyasyonları şeklinde olabilir. En çok metalik tat şeklinde tarif edilirler. Periinsuler korteks ve unkustan başlayan nöbetlerde görülür (29,30).

Vertijinoz semptomlu nöbetlerde kısa süreli baş dönmesi atakları, boşlukta yüzüyormuş gibi olma duygusu şeklinde ataklar görülebilir. Temporal operkulumdan kaynaklananlarda subjektif yakınmalar hakimdir. Paryetal operkulumdan kaynaklananlarda ise subjektif semptomlara ek olarak, atak sırasında denge bozukluğu, sendeleme ve düşme de görülebilir (31,32,33).

3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler:

Hipotalamus, amigdal, hipokampus, insula, meziyal ve orbitofrontal bölgeden kaynaklanan veya bu bölgelere yayılan nöbetler sırasında görülür. En sık rastlanan otonomik belirtiler şunlardır: bulantı, kusma, karın ağrısı, terleme, taşikardi veya bradikardi, pupil değişiklikleri, lakrimasyon, salivasyon, yüzde kızarma veya solukluk (30).

4. Psişik semptomlu nöbetler:

Psişik semptomlar daha çok bilinç bulanıklığı ile birlikte olup, kompleks parsiyel epilepsilerde görülürler. Seyrek olarak bilinç değişikliği olmadan da görülebilirler. Bu semptomlar dreamy state denen rüya hali, ilk kez gördüğü kişi veya çevreyi önceden görmüş gibi olma yani deja vu veya bildiği kişi veya çevreyi ilk kez görüyor gibi olma yani jamais vu, eski yaşadığı olayların film şeridi gibi gözünün önünden geçmesi; depersonalizasyon, dış

dünyayı gerçek değilmiş gibi algılama; korku, öfke, endişe hali; makropsi, mikropsi veya makroakuzi, mikroakuzi gibi illüzyonlar ile somatosensoriyel, visuel, odituar, olfaktor ve gustatuar hallusinasyonlar gibi ilginç tablolar şeklinde olabilir (30,31).

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler:

Kompleks parsiyel nöbetleri basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özellik, nöbet sırasında genellikle bilinç bulanıklığı şeklinde olan bilinç değişikliğinin olmasıdır (32). Bilinç değişikliği nöbetin başlangıcında olabilir veya nöbet basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyel nöbete dönüşebilir. Çoğu temporal lob kaynaklıdır. Limbik sistem yanında, neokortikal yapıları da tutarlar. Deşarjların karşı taraf hipokampusa yayılması ile birlikte dış uyaranlara yanıt vermez olurlar. Kompleks parsiyel nöbetler daha seyrek olarak frontal lob kökenli de olabilirler (32).

Kompleks parsiyel nöbetlerin klinik tablosu çok değişken olabilir. İktal fenomen psişik, motor, otonomik ve sensoriyel belirtilerle seyredebilir. Epileptik aktivite temporo-okspital bölgeden başlarsa visuel semptomlar, temporoparyetal bölgeden başlarsa somestetik semptomlar, superior temporal bölgeden başlarsa odituar semptomlar, girus unsinatustan başlarsa olfaktor semptomlar, insula veya periinsular bölgeden başlarsa gustatuar semptomlar, superior temporal yani operkular bölgeden başlarsa vertijinoz semptomlar ortaya çıkar (29,32). Epileptik aktivite hipokampus ve amigdaloid kompleksi içine alırsa agnozik ilüzyonlar yani déjà vu, jamais vu ve rüya hali yani dreamy state tablosu görülür (29).

Sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte olan psikomotor otomatizmalar görülür (32). Otomatizma bilincin sislenmesi sırasında ortaya çıkan, az veya çok koordine istemsiz hareketlerdir. Otomatizma nöbet sırasında veya nöbetten sonra görülebilir ve genellikle amnezi takip eder. Postural fonksiyonlar genellikle iyi korunmuştur, düşmeler enderdir. Otomatik hareketler sırasında hasta ayakta durmaya veya yürümeğe devam edebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin süresi 30 saniye ile birkaç dakika arasında değişir, genellikle bir dakikadan fazladır (30).

El hareketleriyle birlikte olan otomatizmalar, kural olarak epileptik aktivite ile ipsilateral taraftadır. Ele geçen bir obje ile oynama, giyinme veya soyunma, amaçsız koşma, gülme yani gelastik epilepsi nisbeten sık rastlanan bazı otomatizma tipleridir. Adversif baş ve göz hareketleri ile distonik postür (epileptik aktivitenin karşı tarafında) sık görülen motor fenomenlerdir. Taşikardi, hipertansiyon, pupil dilatasyonu, salivasyon, yüzde kızarma veya solma gibi otonomik belirtiler de oldukça sık görülmektedir (31,32). Kompleks parsiyel

nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hipokampal orijinli meziyal temporal nöbet olarak adlandırılan nöbetlerdir. Bu nöbetlerin başlangıcında hastaların iyi tanımlayamadıkları yabancı bir duygu, yaşantısal hallusinasyonlar ve illüzyonlar olabilir (32).

Anksiyete ve korku şeklinde affekt değişikliklerine sıkça rastlanır. Bunu starring olarak da bilinen kısa süreli donma kalma ve ardından yutkunma, yalanma, çiğneme gibi oroalimanter otomatizmalar izler. Ayrıca yükselen epigastrik his ile, bulantı, karın ağrısı, mide barsak hareketlerinde artma, lakrimasyon ve salivasyon gibi otonomik belirtiler nöbete eşlik edebilir. Ek olarak yüzde solukluk veya kızarma, pupil dilatasyonu, öğürme gibi otonomik belirtiler de görülebilir (32).

Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler daha kısa sürelidir. Çabuk jeneralize olurlar (32). Küme şeklinde peşi sıra nöbetler daha sık görülür (29,32). Postiktal konfüzyon olmaz. Tonik veya yüzüstü dönme, bacaklarda pedal çevirme şeklinde postural motor belirtiler ve en çok öğürme şeklinde olan vokalizasyon siktir (31,32). Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler, psikojenik nöbetlerle sıklıkla karışır. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu ile ayırıcı tanı yapılması çok değerlidir (29,30,32).

Otomatizma absans nöbetleri sırasında da görülebilir. Ancak absans nöbetleri ani başlangıçlı olup çoğu 20 saniyeden az kısa sürelidir. Absans nöbetlerinde duraklama, bir noktaya bakma, göz kapaklarında miyokloni şeklinde titremeler siktir. Ender olarak oral otomatizmalar veya komplike absanslarda ellerde otomatik hareketler görülebilir. EEG kompleks parsiyel epilepsi ile absans epilepsinin ayırıcı tanısında çok yardımcıdır (29,30,31,32,33).

II. JENERALİZE NÖBETLER:

A. Absans nöbetleri (petit mal) :

Esas olarak çocukluk çağı nöbetleridir. Sıklıkla üç yaştan büyük çocuklarda görülür. Büyük çoğunluğunda nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Bazen de jeneralize tonik-klonik nöbetlere yani grand mal nöbetlere dönüşebilir. Çok kısa süreli nöbetlerdir. Süre birkaç saniye ile bir dakika arasında değişir. En sık 5-20 saniye sürelidir. Kısa süreli olmasına karşın, bazen bir gün içinde 40-50 kez tekrarlayabilir. Nöbet başlangıç anidir. Yapılmakta olan aktivite aniden durur, hasta boş bakışlı hareketsiz hale gelir. Gözler yukarı doğru kayabilir. Bu sırada sorulara cevap vermez. Uzun süren nöbetlerde etrafla tam bir iletişim kaybı olmaksızın, sadece konfüzyona giren hasta, az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında postural tonus korunduğu için düşme olmaz (34).

Yukarıda özetlenen basit absanslar dışında başka klinik belirtilerin eşlik ettiği kompleks absans nöbetleri de vardır. Klonik komponentli kompleks absanslar sırasında, göz kapaklarında, ağız köşesinde veya diğer kaslarda miyoklonik jerkler vardır. Otomatizma ile giden kompleks absanslarda yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi otomatik el hareketleri görülebilir. Tonik ve atonik belirtili kompleks absanslar daha enderdir. Absans nöbetlerine de otonomik belirtiler eşlik edebilir (34).

Çocukluk çağı absansı 4-8 yaş arasında görülür. Nöbetler gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir. Birlikte jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler görülebilir. 10-12 yaş dolayında görülen juvenil absansta JTK nöbetler daha sık görülür (34).

Basit absanslarda EEG'de 3 Hz bilateral senkron ve simetrik diken-dalga kompleksi (SW deşarjı) görülmesi tipiktir (34). Kompleks absanslarda ise irregüler diken dalga deşarjları, multiple diken-dalga deşarjları (PSW) görülür.

Absanslarda deşarjlar hiperventilasyona çok duyarlıdır. Bir kısmında fotosensitivite de görülür (34,35).

B. Miyoklonik Nöbetler:

Miyokloni kas gruplarının, istem dışı, ani ve hızlı kasılmalarıdır. Sadece yüzde, gövdede bir veya birkaç ekstremitede veya jeneralize olabilirler. Aslında normal kişilerde de ani ses veya ışık uyararı ile ortaya çıkan sıçrama veya irkilmeler bir tür miyoklonik kasılmalardır. Ayrıca yine normal kişilerde uykuya dalarken ortaya çıkabilen sıçramalar absans ve tonik-klonik nöbetlerle birlikte olabilir (35).

Miyoklonus epilepsi dışında birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Miyoklonik epilepsi nöbetleri ise ekstremitelerde özellikle üst ekstremitede hakim ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir (35). Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Senkron veya asenkron olabilirler. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sıktır (35).

Miyoklonik epilepsiler arasında en sık görüleni 6p-15q kromozomlarına bağlı (36) genetik geçişli olan juvenil miyoklonik epilepsidir (JME). Birinci derece akrabalarda yaklaşık %5,5 oranında aynı epilepsi görülmektedir (37). Üst ekstremitelerde hakim, sıçrama, irkilme şeklindeki kasılmalar, alt ekstremitelerde tutarsa, ani kısa süreli düşmeler görülür. Uykusuz geçen bir gecenin sabahında miyoklonik kasılmaların yani jerklerin artması oldukça tipiktir. Hastaların yarısından çoğunda jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTK) eşlik eder. Bazan JTK nöbetler miyoklonik jerklerden yıllar sonra ortaya çıkar (35). EEG'de zemin aktivitesinin normal olması, kısa süreli jeneralize dikenler ile multiple diken-dalga komplekslerinin ortaya

çıkması oldukça tipiktir. Fotik uyarı ile deşarjların aktive olması yani fotosensitivite de sık görüldüğünden parlak ışıklı uyaranlardan kaçınmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (35).

C. Tonik Nöbetler:

Klonik faz olmadan, hastanın saniyeler süren opistotonus postürü almasıdır. Bu sırada genellikle gözler yukarı kayar ve siyanoz görülebilir. Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Tutulan kaslara göre tonik aksiyel, aksorizomelik vs. gibi sınıflandırılırlar. EEG'de düşük amplitüdlü hızlı aktivite veya 10 Hz'lik ritmik aktivite yani rekruting ritm görülür. Unilateral tonik nöbetler daha ender olup, nöronal hipereksitabilite durumlarında yanihipokalsemi vs. ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür (35).

D. Klonik Nöbetler:

Jeneralize klonik kasılmalar, tonik fazın olmadığı jeneralize epilepsilerde görülebilir. Tekrarlayıcı klonik jerklerle karakterizedir. Bazen vücudun bir yarısında bir veya iki ekstremitede, fokal kalabilir. Ardı sıra fokal sıçramalar şeklinde olabilir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür (35).

E. Atonik Nöbetler:

Atonik nöbetlerde ani tonus kaybı sonucu dizler bükülür, baş ve gövde öne eğilir, ani düşmeler olur (38,39). Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklindeki nöbetlerdir. Bu tür nöbetler daha çok Lennox-Gastaut sendromu olan çocuklarda görülür (40). Bu tür nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz, olursa da çok kısa sürelidir. Hasta düşmenin ardından hemen yerden kalkar (40).

F. Tonik-Klonik Nöbetler

Jeneralize tonik-klonik nöbetler grand mal nöbet olarak da adlandırılır, en ağır ve en çok bilinen nöbet tipidir (41). Bu çeşit nöbetler primer olarak başlayabildiği gibi (primer jeneralize nöbet), basit veya kompleks parsiyel tipteki nöbetlerin yayılmasıyla oluşabilir (sekonder jeneralize nöbet). Jeneralize tonik-klonik nöbetlerden önce bazen huzursuzluk, sinirlilik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler görülebilir (41). Ayrıca parsiyel nöbetleri izliyorsa aura olarak adlandırılan motor, duysal veya psişik semptomlar nöbetin hemen öncesinde gelebilir. Nöbet başlarken hasta çılgılık şeklinde “epileptic cry “ denen ani bir ses çıkarabilir. Bu ses, akciğerlerdeki havanın, kapalı olan pilika vokalisler arasından basınçla çıkması sırasında duyulur. Bu sırada tüm çizgili kasların ani ve tonik kasılması sonucunda hasta yere yıkılır, yaralanabilir. Kol ve bacaklar gerilir, gözler bir tarafa deviye olabilir, baş-boyun geriye doğru kasılabilir, veya bir yana doğru dönebilir. Çoğu kez dişlerini sıkar, dilini

veya dudağını ısırabilir. Solunum inhibe olduğundan siyanoz oluşabilir. Ağızda salivasyon veya köpük görülebilir. Tonik faz ortalama 10-20 saniye sürdükten sonra klonik hareketler ve hırıltılı solunum başlar. Kasılmalar azalır, gevşeme dönemleri arttıkça klonik hareketler giderek azalır. Klonik dönem ortalama 40-60 saniye kadar sürer. Bu sırada mesane ve anal kontrolün ortadan kalkması nedeniyle idrar, daha seyrek olarak da dışkı inkontinansı olabilir. Klonik kasılmaların bitmesinden sonra hasta postiktal dönem olarak bilinen derin bir uykuya dalabilir veya konfüzyon ve ajitasyon gösterebilir. Bu dönem dakikalar, nadiren saatlerce sürebilir (41).

Nöbet parsiyel motor şeklinde başlayıp jeneralize olmuşsa, bir ekstremitede veya vücudun bir yarısında kuvvet azlığı oluşabilir. Todd paralizi denen bu durum dakikalarca nadiren saatlerce sürebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra hasta yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı ve kas ağrılarından şikayet eder. EEG'de tonik fazda yaygın ve senkron diken deşarjları görülür (41).

Klonik fazda dikenler yavaş dalgalarla kesilir. Postiktal dönemde EEG'de yaygın yavaşlama görülür. Yavaşlamanın bir hemisferde veya hemisferin belirli bir bölgesinde hakimiyet göstermesi, nöbetin fokal başlangıçlı olduğunun göstergesi olabilir (41).

2.1.5 Tanı:

Çocuk çağı epilepsilerinin tanısında öykü çok önemlidir. Öykü aileden, çocuktan ve mümkünse nöbeti gören kişiden alınır. Özellikle nöbet sırasında çocuğun hissettikleri nöbet tipinin tanımlanmasında çok önemlidir (61). Eğer çocuğun sık nöbeti varsa ancak anlatılanlar nöbet tipi hakkında aydınlatıcı değilse aileye nöbeti videoya çekmesi önerilir. Epilepsi tanısında ikinci adım ayrıntılı fizik muayenedir. Öncelikle çocuğun boyu, kilosu tesbit edilir ve bu ölçüm sonuçlarının yaşa göre uygunluğuna bakılır. Hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, aşırı kıllı bölgeler gibi deri lezyonları, göz bulguları, kulak deformiteleri, organomegali, genital anormallikler araştırılmalıdır. Hastanın nöromotor gelişimi ayrıntılı değerlendirilmeli ve ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Tanıda üçüncü adım, EEG bulgularıdır. Standart EEG çekimleri çoğunlukla yeterlidir. Çocuklarda mümkün olduğunca hem uyku, hem de uyanıklık EEG çekimleri yapılmalıdır. Özellikle nörolojik defisiti olan, parsiyel konvulziyon geçiren veya fokal EEG bulgusu olan yeni tanı konulmuş epilepsili çocuklarda kraniyal görüntüleme ve mümkünse kraniyal MRG (manyetik rezonans görüntüleme) planlanmalıdır (51). Ayrıca nöbet tipi, nöbetin sıklığı, günün hangi saatinde

nöbetin olduğu, nöbeti kolaylaştırıcı faktörler ve konvulsif hastalığın kliniğindeki değişiklikler tanıda önemli bir yer tutmaktadır (66).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Yanlış olarak epilepsi tanısı alan hastaların başında senkop geçiren hastalar gelmektedir, bunu psikiyatrik bozukluklar, migren ve gece korkuları izlemektedir (24). Ayrıca bazı anoksik durumlar (katılma nöbeti, uyku apnesi) paroksizmal hareket bozuklukları, periyodik sendromlar, uyku bozuklukları epilepsi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır (28).

2.1.7 Prognoz:

Çocukluk çağı epilepsisi dört ana prognostik gruba ayrılır. İlk grup benign epilepsi grubudur. Hastaların %20-30'unu oluşturan benign rolandik epilepsi bu gruba örnek olarak verilebilir. Bu grupta epilepsi birkaç yıl içinde remisyona uğrar ve tedavi gerektirmez. İkinci grup farmakosensitif gruptur. Örnek olarak çocukluk çağının absans nöbetleri (hastaların % 30'u) verilebilir. Nöbetler medikal tedavi ile kolayca kontrol altına alınabilir ve birkaç yıl içinde spontan remisyon görülür. Üçüncü grup farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyan gruptur. İlaç tedavisi epilepsi kontrolünü sağlasa da spontan remisyon görülmez. Örnek olarak juvenil miyoklonik nöbetler ve semptomatik fokal nöbetler (hastaların % 20'si) verilebilir. Medikal tedavinin kesilmesini takiben epilepsi nöbetinde relaps görülmesi nedeni ile ilaç tedavisi ömür boyu sürdürülür. Dördüncü grup ise ilaca dirençli ve kötü prognozu olan gruptur (hastaların %13-17'si).

Benign epilepsi ve birçok ilaca duyarlı idiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin ilaca duyarlılığı ya da bağımlılığı erkenden tesbit edilebildiği halde fokal semptomatik ve bazı idiyopatik jeneralize epilepsi türlerinde ilaca duyarlılık yada bağımlılık ancak tedavi sonrası retrospektif olarak tanımlanabilir (50-52).

2.2 Antiepileptik Tedavi

Antiepileptik tedavi hastaların önemli bir bölümünde yaşam boyu sürdürülen bir uygulamadır. Epilepsi tedavisinin ana parçası ilaç tedavisidir. Antiepileptik ilaç seçimi anamnez ve EEG bulgularıyla belirlenen nöbet tipine göre yapılır. Antiepileptik ilaç seçiminde amaç tedaviye yan etkisi en az olan tek bir ilaç ile devam etmektir.

Antiepileptik ilaçlar üç şekilde etki gösterir (53,54).

a- Voltaj duyarlı iyon kanalları üzerinden modülasyon (Na^+ , K^+ ve Ca^{++})

b- İnhibitör mekanizmaları güçlendirenler (GABA⁻ erjik sistem)

c- Eksitator mekanizmaları zayıflatanlar (Glutamaterjik sistem)

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar:

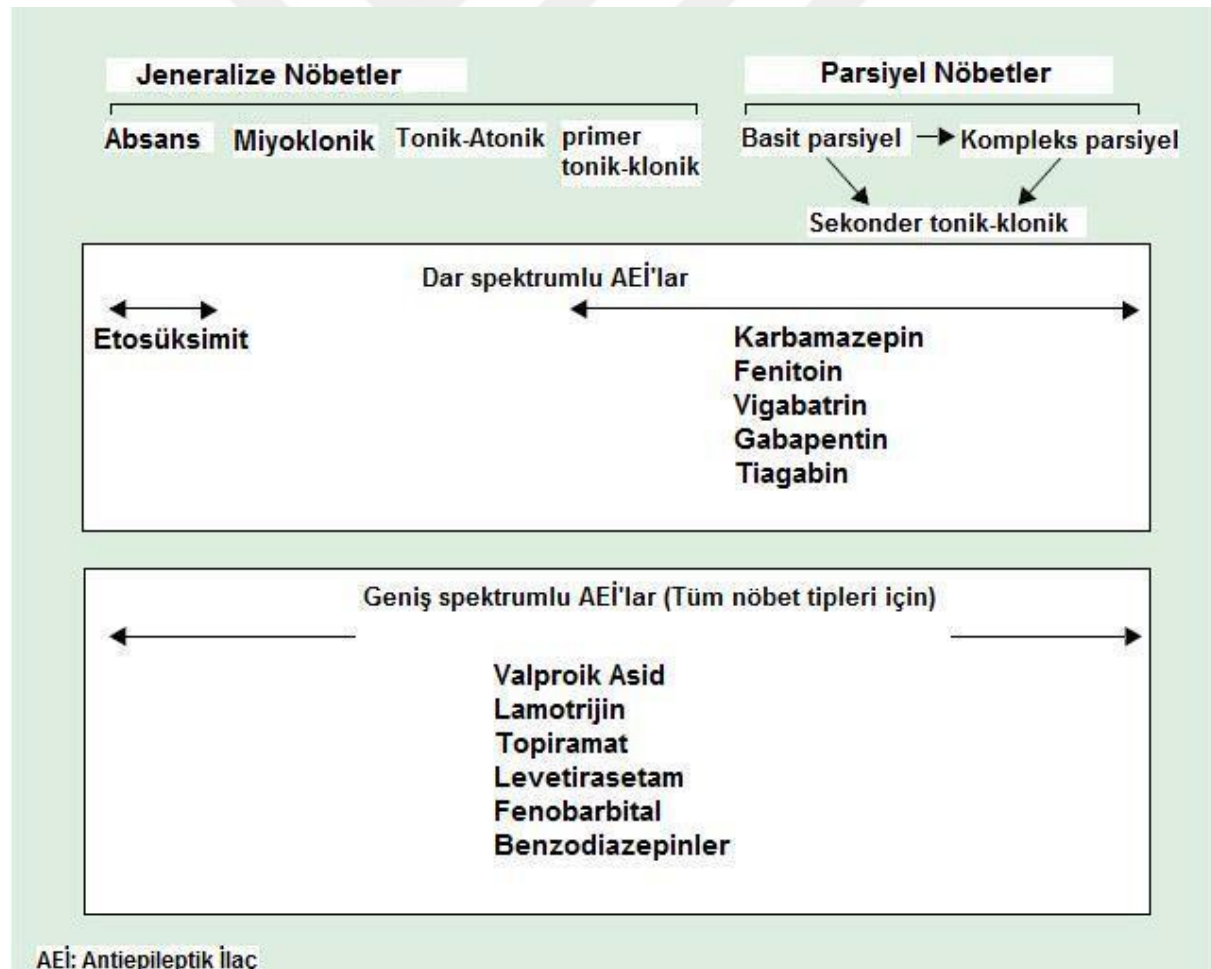
Majör ilaçlar: Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve valproik asit .

Minör ilaçlar: Diazepam, klonazepam, lorazepam ve etosüksimid.

Yeni antiepileptik ilaçlar: Vigabatrın, tiagabin, gabapentin, topiramet, felbamat, lamotrijin, zonisamid, okskarbamazepin.

Tablo II'de başlıca antiepileptikler ve etkili oldukları epilepsi türleri gösterilmiştir.

Tablo II-Başlıca Antiepileptikler ve etkili oldukları nöbet tipleri (55)



İlk kez nonfebril nöbet geçiren hastaların en az % 50'sinde nöbet bir daha tekrarlamayacağından ilk nöbet sonrası antiepileptik tedaviye genelde gerek duyulmaz. Kraniyal MR görüntüleme sonrası saptanan bir yapısal anomali, EEG'de saptanılan epileptik deşarjlar ya da nörogelişimsel bir gerilik durumunda nöbetin tekrarlama olasılığının yüksek olması nedeni ile bu durumlarda sıklıkla antiepileptik tedavi başlanır. İki ya da fazla epileptik nöbet geçiren hastalarda nöbet tekrarlama riski % 70'den fazladır. Bu hastalara antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Birçok ebeveyn yine de tedavi başlanması konusunda çekingen kalır. Ailelere her nöbetin status epileptikus için bir risk olduğu ve bu durumun beyinde hasar ve hatta ölüme neden olabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca sık tekrarlayan kompleks parsiyel nöbetlerin ilerleyici hafıza bozukluğuna neden olduğu bilinmelidir (51).

Çocukluk çağında epilepsi nöbetinin sebebi ve prognozu kişiden kişiye değiştiğinden her hastanın kendi içinde ayrı değerlendirilmesi gerekir. Çocuklarda epilepsi iki gruba ayrılabilir. İlk grup antiepileptik ilaçlara (AEİ) çok iyi yanıt veren idiyopatik fokal ve jeneralize nöbeti olan hastalardır. Kognitif ve davranışsal kötüleşme bu grupta nadirdir. İkinci grup nöbeti olan hastalarda epilepsinin bilinen bir sebebi (semptomatik) olabileceği gibi, ayrıntılı değerlendirilmeye rağmen sebebin teşhis edilemediği durumlar da olabilir. Bu grubun prognozu çok daha kötü olmakla birlikte AEİ tedavisine yanıt da daha azdır (50-52). Yeni tanı konan epileptik çocukların % 60–70'i, AEİ tedavisine gerek duymadan ya da yalnızca ilk tercih ilaçlardan biri ile yapılan monoterapi sonrası bir daha nöbet geçirmez. Geri kalan %30-40'lık grup ise AEİ tedavisi ile başlangıçta nöbet kontrolü zor olan fakat zamanla iyi sonuçlar elde edilen ve birçok AEİ kombinasyonuna rağmen tam nöbet kontrolü sağlanamayan hastaları içerir. AEİ tedavisine refrakter olan grupta amaç maksimum nöbet kontrolü ile minimum yan etkinin elde edildiği ilaç birleşimi sağlanarak tedavide bir denge oluşturmaya çalışmaktır (51,52). Monoterapi, epilepsi tedavisinde altın standarttır. Epilepsi nöbetinin devam etmesi durumunda ilk ilacın tolere edilebilir maksimum dozuna ulaşılan kadar ikinci AEİ başlanmaz. İlk monoterapinin etkisiz olması sıklıkla hastanın tedaviyi kendi isteği ile bırakması ile ilişkilidir. Dravet ve Lennox-Gastaut sendromu gibi hastalıklarda politerapi direkt olarak başlanabilir. Yine de bahsedilen sendromlarda politerapinin etkinliği kısıtlıdır (56).

İlk ilaç seçimi önemlidir çünkü birçok çocuk hasta bu kararla kısa sürede remisyona girecek ve uzun bir dönem mevcut ilacı kullanmak zorunda kalacaktır. Yeni nesil AEİ'ların, klasik AEİ'lara oranla daha tolere edilebilir olduğunu belirten yayınlara rağmen jeneralize başlangıçlı epilepside VPA, fokal başlangıçlı epilepside karbamazepin halen ilk tercihtir.

Fokal epilepside karbamazepinin, VPA'ya oranla daha etkili olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Fokal epilepside, lamotrijin ve okskarbamazepin tercih edilebilir çünkü karbamazepine oranla daha tolere edilebilir AEİ'lardır (56).

Yan etkileri azaltmak amacı ile antiepileptik ilaç, tedavi dozunun $\frac{1}{4}$ ile $\frac{1}{2}$ 'si kadar başlanır ve giderek artırılır. AEİ'nin hedef dozuna ulaşıldığı halde epileptik nöbet kontrol altına alınamamışsa yan etkilerin görülmediği doza kadar ilaç dozu artırılabilir. İlaç dozunun artırılmasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamazsa mevcut AEİ kesilerek yeni ilaç tedavisi başlanmalıdır. İyi bir epileptik nöbet kontrolünden aylar sonra nöbet tekrarlırsa AEİ dozu artırılabilir. Ayrıca süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde büyüme ve gelişmenin AEİ vücut dağılımını etkilemesine bağlı olarak rekürren epileptik nöbetler görülebilir. Bu yüzden 6 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde plazma AEİ konsantrasyonu veya vücut ağırlığına bakılarak ilaç doz ayarlaması yapılmalıdır (50-52).

AEİ ilaca genellikle en az iki yıl süre ile tam nöbet kontrolü elde edilene kadar devam edilir. Yine de AEİ tedavisinin tam olarak ne zaman kesileceğini öngören optimum bir süre yoktur. Fokal epilepsili çocuklarda AEİ dozunun azaltılması halinde yüksek oranda nöbet rekürrens riski vardır. Çocukluk döneminde jeneralize epilepsi nedeniyle kullanılan AEİ'nin kesilmesinin nöbet tekrarı üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Benzodiazepin ve fenobarbital gibi ilaçların 3-12 ay gibi uzun dönem kullanılması sonrası bırakılması rekürren nöbetler oluşturabilir (50-52).

Tek bir AEİ tedavisi ile nöbetlerin % 70'i kontrol altına alınmaktadır. Geri kalan %30'luk grupta epileptik nöbet kontrolü daha zordur. Uygun dozda verilen üç ayrı AEİ tedavisine rağmen epilepsi kontrolü sağlanamayan hastalara ek olarak ikinci ilaç tedavisi başlanmalıdır. Gabapentin, levetirasetam ya da topiramatin ikinci ilaç olarak antiepileptik tedaviye eklenmesi oldukça güvenilirdir. Bahsedilen üç ilaç dışında başka bir AEİ'nin tedaviye eklenmesi ana ilacın plazma seviyesini değiştirebilir. VPA ve fenobarbitalin beraber kullanılması yüksek sıklıkla toksiteye neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan hastaların yaklaşık yarısında tedaviye ikinci ilacın eklenmesi ile nöbet kontrolü tam olarak sağlanır. Tedaviye üçüncü bir ilacın eklenmesi çoğu zaman yararsız olur. Bu nedenle iki ilahtan fazla AEİ gereksinimi olan hastalarda epilepsi cerrahisi veya ketojenik diyet düşünülmelidir (50-52).

2.2.5 Karbamazepin

Karbamazepin, nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke edip aksiyon potansiyeli oluşmasını engelleyerek etkisini gösterir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerin ilk seçenek tedavisi olarak kabul görmüştür. Ancak jeneralize absans nöbetleri ve myoklonik nöbetleri olan hastalarda nöbetleri tetikleyebilir (57).

Hepatik otoindüksiyon mekanizmasıyla kendi metabolizmasını indükler. Bu nedenle tedavinin ilk birkaç haftasında dozunun giderek artırılması gerekmektedir. Yarı ömrü tek dozla 24-45 saat iken kronik kullanımda bu süre 8-24 saate düşer. %70-80 oranında serum proteinlerine bağlanır ve karaciğerde 10-11 epoksite dönüşerek idrarla atılır (57).

AV blok, karaciğer hastalığı, akut intermitant porfiri veya ciddi kan hastalığı olanlar ile kemik iliği depresyonu hikayesi olanlar, karbamazepin veya trisiklik hipersensitivitesi olanlar, 14 gün içinde monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri kullanmış olan kişilere KBZ başlanmamalıdır (57,64).

2.2.5.1 Yan etkileri

a) Nörotoksik yan etkiler: Bulantı, kusma, baş dönmesi, ataksi, diplopi, başağrısı en sık gözlenen nörotoksik yan etkileridir (64). Ayrıca davranış değişiklikleri, asteriksis, orofasial diskineziler, uykusuzluk, canlı rüyalar ve kabuslar görülebilir (57).

c) Hematolojik yan etkiler: Lökopeni, trombositopeni, nadiren lökositoz ve lenfadenopatiye yol açabilir. Sınırlı vakalarda agranülositoz, aplastik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, makrositik anemi, akut intermitant porfiri, retikülositoz, folik asit defisiti, trombositopenik purpura ve hemolitik anemi bildirilmiştir. Birkaç vakada ölüm meydana gelmiştir (64,57).

b) Gastrointestinal yan etkiler : Bulantı, kusma ve gastrointestinal intolerans görülebilir. Hepatik enzim indüksiyonundan dolayı klinik belirti vermeksizin gama glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artışa , bazen alkalen fosfataz seviyesinde artışa yol açar, daha az sıklıkla transaminazlarda artışa yol açar. Nadiren de kolestatik, hepatosellüler veya mikst tip hepatite yol açıp sarılığa neden olabilir. Sınırlı birkaç vakada granülamatoz hepatit bildirilmiştir (57).

e) Endokrinolojik yan etkiler: Antidiüretik hormon (ADH) benzeri etkilerinden dolayı ödem, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve plazma osmolalitesinde azalmaya yol açabilir. Sınırlı vakalarda letarji, kusma, başağrısı, mental konfüzyon ve nörolojik anormalliklerle birlikte olan su intoksikasyonu bildirilmiştir (57). Bazı vakalarda jinekomasti veya galaktore

bildirilmiştir. Klinik bulgu vermeksizin L-Tiroksinde azalma yani; serbest-T4 (fT4), T4, T3' de azalma ve TSH düzeyinde artış şeklinde tiroid fonksiyonlarında bozulma, plazma kalsiyum ve 25-OH kalsiferol seviyesinde azalma nedeniyle kemik metabolizması bozuklukları ve izole vakalarda osteomalazi bildirilmiştir. Ayrıca HDL kolesterolü de içeren kolesterol seviyelerinde ve trigliserit seviyelerinde artışa yol açabilmektedir (64,57).

f) Dermatolojik yan etkiler: İdiosinkrazik reaksiyonlara da yol açabilir, en sık morbiliform döküntülere neden olur (64).

f) Diğer: Teratojen bir ajandır ve %0,5 oranında spina bifida'ya neden olur (57).

2.2.6 Valproik Asit

Yapı bakımından diğer antiepileptiklerden farklıdır. VPA bir yağ asididir (58). Kimyasal olarak ise yapısı sodyum dipropilasetattır. Burton tarafından ilk kez 1881 yılında sentezlenmiş ancak 1963 yılına dek antiepileptik özelliği anlaşılamamıştır (59). Antikonvülzan özelliği Pierre Eymard'ın diğer bazı bileşikleri çözmek amacı ile bu ilacı kullanmasıyla tesadüfen bulunmuştur (57).

İki ayrı etki mekanizması vardır:

-Nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eder.

-İnhibitör etkili nörotransmitter gamma amino bütirik asit (GABA)'ın beyindeki düzeyini arttırarak GABA bağımlı potsinaptik inhibisyonu kuvvetlendirir. Süksinik semialdehid dehidrogenaz ve GABA transaminaz ile kompetitif inhibisyona girerek, ayrıca glutamik asit dehidrogenaz gibi GABA sentezleyen enzimleri stimüle ederek GABA konsantrasyonunu arttırır (60). GABA , nöronlarda hiperpolarizasyon oluşturarak eksitator stimulusları inhibe eder (60). T tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder, potasyum kanallarını açar. VPA geniş spektrumlu antiepileptik etkiye sahiptir. Primer ve sekonder tonik-klonik nöbetler (62), myoklonik nöbetler, kompleks (63) ve basit parsiyel nöbetler, absans ve atipik absans nöbetlerin tedavilerinde kullanılabilir.

Valproat veya trisiklik antidepresanlara hipersensitivitesi olanlarda, karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda, üre siklus enzim eksikliği, pankreas hastalıklarında, akut intermitant porfiri veya ciddi kan hastalığı olanlar ile kemik iliği depresyonu hikayesi olanlarda kullanımı önerilmez (64).

2.2.6.1 Yan etkileri:

a) Nörolojik yan etkiler: Sedasyon VPA tek başına alındığında nadiren görülürken diğer antiepileptiklerle kombine edildiğinde bu etki ön plana çıkabilir. Ataksi, başağrısı, diplopi, asteriksiz, doza bağımlı tremor, dizatri, baş dönmesi ve inkoordinasyon nadiren görülebilir (64,65).

b) Gastrointestinal yan etkiler : En sık bulantı, kusma ve gastrointestinal intolerans şeklinde belirtiler görülür. Bu etkiler genellikle geçicidir ve tedavinin başlangıç dönemlerinde görülür. Diyare, abdominal kramplar ve konstipasyon da rapor edilmiştir. Biraz kilo kaybıyla giden anoreksi ve iştah artışıyla birlikte olan kilo artışı da gözlenebilir (64,65).

Transaminazlarda ufak yükselmelere yol açar. Laktat dehidrogenaz da daha sık ve doza bağlı olarak artış meydana gelir. Hepatotoksisite ve nadiren de fatal hepatit yapabilir (64,65). Hepatotoksisite özellikle bebek ve çocuklarda daha yaygın görülmektedir. 1/20.000 oranında Reye Sendromunda görülene benzer mikroveziküler steatoza bağlı hepatotoksite görülebilir (57). Nadiren erişkinlerde de görülebilir. Pankreatit nadiren görülebilir ancak fatal seyirlidir (64)

c) Hematolojik yan etkiler: Transaminazlarda ufak yükselmelere yol açar. Laktat dehidrogenaz (LDH)'da daha sık ve doza bağlı olarak artış meydana gelir. Hepatotoksisite ve nadiren de fatal hepatit yapabilir (64,65). Hepatotoksisite özellikle bebek ve çocuklarda daha yaygın görülmektedir. 1/20.000 oranında Reye Sendromunda görülene benzer mikroveziküler steatoza bağlı hepatotoksite görülebilir (57). Bu klinik tablo nadiren erişkinlerde de görülebilir. Pankreatit nadiren görülebilir ancak fatal seyirlidir (64)

d) Endokrinolojik yan etkiler:: Düzensiz adet görme ve sekonder amenore ile tiroid fonksiyon testlerinde anormallik gözlenebilir (64).

e) Psikiyatrik yan etkiler: Depresyon, psikoz, agresyon, hiperaktivite ve davranış sorunları bildirilmiştir (64,65).

f) Dermatolojik yan etkiler: Özellikle temporal bölgede belirgin saç dökülmesi , nadiren raş ve peteşiler gözlenebilir (64,65)

g) Metabolik yan etkiler: Karaciğerde üre sentezini inhibe ederek hiperamonyemiye ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilir. Yine karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe eder, sonucunda ketoasidoza yol açabilir. Serum serbest karnitin düzeyini de düşürür (64).

h) Diğer: Teratojenite oranı %4-6 arasındadır (64). Yenidoğanda nöral tüp defektine yol açabilir.

2.3 Tiroid Hormonları Fizyolojisi

Tiroid bezi boynun önünde isthmusla birbirine bağlanan iki loblu büyük bir endokrin organdır. Tiroglobulin adlı glikoproteini sentezleyen foliküllerden oluşur. Tiroid hormonlarının öncülü olan kolloid (tiroglobulin + iyot) foliküllerin lümenini doldurur.

Tiroid hormonları tirozin amino asitinden türerler, bağlı olan iyotun sayısı ve pozisyonu hormon tipini belirler. Buna göre T4 (tiroksin=tetraiyodotironin) ve T3 (triiodotironin) olmak üzere iki ana hormon üretilir. Dolaşımda %93 oranında T4 (tiroksin) ve %7 oranında T3 (triiodotironin) bulunur. Tiroksinin hemen tamamı dokularda triiodotironine dönüşür. T3, T4'ün dört katı güçtedir ve kanda daha uzun süre kalır. Dolaşımda T3 ve T4 serbest ve bağlı olarak iki formda taşınır. T4 ve T3'ün %99'undan fazlası serumda üç major taşıyıcı proteine bağlı olarak taşınır. Başlıca taşıyıcı plazma proteini **Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG)** 'dir, az miktarlarda da transtiretin ve albümine bağlanır (67,68).

Hormonlar bağlı olduklarında aktif değildirler. Bağlayıcı proteinler hormonları yıkılmaktan koruyarak ve böbrekten atılımlarını önleyerek plazmada kalma sürelerini uzatırlar. Tiroid hormonları da steroid hormonlar gibi serbest forma geçtiklerinde aktiftirler ve hipotalamo-hipofizer aks üzerine negatif feedback etkiyle sabit bir konsantrasyonda tutulurlar. T4 bir prohormondur ve hedef dokularda 5'iyonidaz enzimi ile bir iyot atomunu kaybederek T3'e dönüşür. Tiroid hormonlarının reseptörleri nükleer DNA proteinleridir. Reseptörlere en yüksek ilgiyi T3 gösterir.

Tiroid hormonları;

- 1) Genlerin nükleer transkripsiyonunu artırır ve tüm vücutta metabolik aktivitede genel artışa neden olur.
- 2) Mitokondri sayısı, büyüklüğü, toplam yüzey alanı, aktivitesinde ve hücre zarında iyonların aktif taşınımında artış olur. Sonuç olarak bazal metabolizma hızı artar ve beden ağırlığında azalmaya neden olabilir.
- 3) Protein sentez hızı ve eşzamanlı protein katabolizma hızını artırır.
- 4) Büyüme hormonu ve somatomedinlerle sinerjistik etki gösterir. Büyüme hızı artar.
- 5) Enzim aktivitelerini arttırdıklarından dolayı vitaminlere olan ihtiyacı da artırır.
- 6) Karbonhidrat metabolizmasını her yönüyle uyarırlar. Bunun sonucunda hücrelerin glukoz alımında, glikolizde, glikoneogeneze, glukozun emiliminde ve insülin salgısında artma meydana gelir.

- 7) Yağ metabolizmasını artırır ve böylece lipolizi uyarır, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırır, hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır sonuçta plazma kolesterol, fosfolipid, trigliserid miktarı azalır.
- 8) Kardiyovasküler sistemde; kan akımı ve kalp debisinde, deri kan akım hızında, kalp hızında, kalbin atım gücünde ve sistolik basınçta artışla diyastolik basınçta azalma yani nabız basıncında artış meydana gelir.
- 9) Solunum sisteminde ; solunum derinliğinde ve hızında artışa neden olurlar.
- 10) Sindirim sisteminde; sindirim salgılarının salgılanma hızında artış ve motilitede artışa neden olurlar.
- 11) Kas-iskelet sisteminde; kas cevabında, gücünde artış / azalmaya ve yüksek frekanslı kas tremorlarına yol açarlar.
- 12) Santral sinir sisteminde; merkezi sinir sisteminde uyarıcı etkileri vardır ve bunun sonucunda sinirlilik, anksiyeteye yol açabilirler. Sinaptik uyarılamada artış sonucu yorgunluğa rağmen uykusuzluğa yol açarlar.
- 13) Endokrin sistemde; bez aktivitelerinde artışa ve dokuların hormon ihtiyacında azalmaya yol açarlar.
- 14) Üreme sisteminde; erkeklerde eksikliğinde libido kaybı, fazlalığında impotansa yol açarlarken kadınlarda eksikliğinde menoraji, polimenore ve amenoreye fazlalığında ise oligomenore ve amenoreye neden olabilirler.
- 15) Fetal dönemde ve doğumdan sonraki birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlarlar.

TRH (Tirotropin Serbestleştirici Hormon) hipotalamusta yapılır ve adenohipofizden TSH salınımını stimüle eder. Soğukta hipotalamustaki termoregülatör merkez uyarımı TRH salınımını artırır. TSH sekresyonu hipotalamik TRH'nın tonik stimülasyonu ile tiroid hormonlarının tonik inhibisyonu altındadır (69) ve normalde serum tiroid hormonlarındaki bir azalma feed-back mekanizmanın aktiflenmesine yol açarak pituitier TSH sekresyonunda artışa neden olur. Neticede latent hipotiroidili bir hastada tiroid hormon seviyeleri normal düzeyde iken TSH konsantrasyonu artmış olarak bulunur.

TSH tiroid hücreleri yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığıyla protein kinazları aktifler ve tiroid bezi follikülerinde iyodür pompa aktivitesini, tirozinin iyotlanması ve tiroid hormonlarının sentez ile salınımını artırır. Tiroid hormonlarının kan düzeylerinin TRH ve TSH üzerine negatif feedback etkisi vardır.

TSH, hipotalamik TRH ile uyarılır diğer yandan soğuk TSH'yı uyarır, duygusal reaksiyonlar TSH ve TRH salgısını etkiler.

Otoimmünite (Graves Hastalığı), tiroid adenomu, tiroid nodülü, hipofiz tümörü, tiroiditler, dışarıdan T3-T4 verilmesi ve ektopik tiroid dokusu sebebiyle hipertiroidi gelişebilir.

Otoimmünite, tiroidit, guatrojenik ilaçlar-besinler, cerrahi çıkarım, radyasyona maruziyet, endemik iyot eksikliği, enzim yetersizlikleri, konjenital yetmezlikler ve otoantikörler gibi sebeplerden hipotiroidi meydana gelebilir.

Hipertiroidi kliniğinde hastada uyarılabilirlikte artış, ısıya dayanıksızlık, terlemede artış, az ya da çok kilo kaybı, ishal, kas zayıflığı, taşikardi, aşırı yorgunluk ve uykusuzluk, tremor, egzoftalmus, sinirlilik ve psikik bozukluklar görülür. Tiroid hormonlarının plazma düzeyleri yükselmiştir. TSH düzeyleri, T4 ve T3'ün hipofiz bezini baskılaması sonucu düşüktür.

Hipotiroidi kliniğinde hastada zihinsel yavaşlık, üşüme, deride pullanma, kilo artışı, kabızlık, kas güçsüzlüğü, kalın-kaba ses, bradikardi, yorgunluk ve uyku hali, saç uzamasında yavaşlama ve miksödem görülür. Hastalığın erken evrelerinde tiroid hormonundaki azalmaya bağlı olarak TSH düzeyleri yükselir.

Yüksek TSH tiroid bezini uyararak normale yakın bir hormon düzeyini sağlar ancak daha ileri aşamalarda tiroid bezi tamamen durur.

Serum TSH düzeyinin ölçülmesi tiroid fonksiyonun değerlendirilmesi için tek başına en iyi metoddur çünkü serum T4 ve T3 düzeylerindeki çok küçük değişikliklere bile TSH sekresyonu sensitivitesi bulunmaktadır (70).

TSH serum düzeyi hipertiroidide düşük iken primer hipotiroidide yüksek düzeydedir. Ancak hipotiroidi, hipotalamik veya hipofizer kökenli olursa TSH miktarı genellikle normal ya da düşük düzeyde olmasına rağmen bazen de biyolojik olarak inaktif TSH sekresyonundan dolayı yüksek olarak da saptanabilir (70).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2009-2011 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Nöroloji Polikliniğine konvulsiyon nedeniyle başvuran ve ilk kez antiepileptik ilaç tedavisi başlanması planlanan yaşları 2-18 yaş arası değişen yeni epilepsi tanısı almış hastalar alındı. Hastalara epilepsi tanısı; öykü, klinik ve EEG bulgularıyla konuldu. Epilepsi sınıflandırması International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasına göre yapıldı (Tablo I). Kontrol grubu olarak Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Nöroloji Polikliniğine konvulsiyon harici nedenlerle başvurmuş ve epilepsi tanısı almamış yaşları 2-18 yaş arası değişen çocuklar alındı. Çalışmamız prospektif yapılmış olup, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alınmıştır (11.05.2009 tarihli 71 no'lu yazı). Çalışmaya dahil edilen vakalar üç ana grupta sınıflanarak incelemeye alındı. Buna göre:

- 1.Grup:** VPA monoterapisi alacak 14 kız ve 26 erkek hasta (n=40)
- 2.Grup:** KBZ monoterapisi alacak 11 kız ve 22 erkek hasta (n=33)
- 3.Grup:** Kontrol grubu olarak 16 kız ve 20 erkek çocuk (n=36) olarak oluşturuldu.

Hasta Grubunun Çalışmaya Alınma Kriterleri

- *2-18 yaş arasında olmak,
- *İlk kez epilepsi tanısı almak,
- *Fizik ve nörolojik muayenesi normal olmak,
- *Kranial MR görüntülemeleri normal olmak,

Hasta Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

- *Sistemik veya psikiyatrik, epilepsi dışında herhangi bir hastalığı olan hastalar,
- *Daha önce herhangi bir antiepileptik kullanım öyküsü olan hastalar,
- *Antiepileptik ilaç dışında başka bir ek ilaç kullanan hastalar,
- *Birden fazla antiepileptik kullanacak hastalar,
- *Fizik ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanan hastalar,
- *Hastalığın takibi sırasında ek bir antiepileptik ilaç başlanan hastalar,
- *Tedavi başlangıcında anormal tiroid hormonu veya biyokimyasal değerleri olan hastalar ,
- *Kranial MR görüntülemelerinde semptomatik epilepsiye neden olabilecek lezyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak ise herhangi sistemik bir rahatsızlığı ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde anormal tiroid hormonu veya biyokimyasal değerleri tesbit edilmeyen benzer yaş ve cinsiyette 36 kişi çalışmaya alındı.

Çalışma Protokolü

Hasta gruplarında, hastaların yaşları, cinsiyetleri, epilepsi süresi, nöbet tipi, 12.ayda halen nöbetlerin kontrol altında olup olmadığı, kullanılan antiepileptik dozu, antiepileptik ilacın tedavinin 6. ay ve 12. aydaki kan düzeyleri, bazal, 6.ay ve 12.ay TSH ve tiroid hormon seviyeleri değerlendirildi. KBZ ve VPA kullanan hastaların tiroid değerleri kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırıldı.

Antiepileptik ilaç kan düzeyi VPA için 50-100 ug/mL ve KBZ için 4-12 ug/mL olarak kabul edildi. Hormon düzeyleri total-T3 (TT3) için 0.80-1.7 ng/mL, total-T4 (TT4) için 5,5-13 ug/dL, serbest-T3 (fT3) için 2-5 pg/mL, serbest-T4 (fT4) için 0.8-2,3 ng/dL ve TSH için 0.7-5 uIU/mL olarak kabul edildi.

Laboratuvar Analiz Yöntemleri

T3, T4, fT3, fT4 ve TSH tetkiklerine Siemens Healthcare firmasının ADVIA Centaur XP cihazıyla chemiluminescent immunoassay metoduyla; VPA ve KBZ kan düzeyleri Boehringer Mannheim firmasının Hitachi 912 oto analizatöründe bakılmıştır.

Çalışmanın İstatistik Yöntemi

Veriler SPSS 13.0 ile değerlendirilmiştir: İkiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey ve Tamhane testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher's Exact testinden yararlanılmıştır. Tedavinin başlangısındaki ve 6.ay ile 12.ay ölçümler ve iki hasta grubu arasındaki ilişki için genel lineer modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi ile ikili karşılaştırmalarda Benforroni testi kullanıldı. Hasta gruplarının kendi içindeki değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı p değerine bakılarak yorumlanmıştır. Buna göre p değeri 0.05'ten küçük olan karşılaştırmalar "anamlı", p değeri 0.001'den küçük olan karşılaştırmalar "çok anamlı" olarak kabul edilmiştir. P değeri 0.05'ten büyük olanlar istatistiksel olarak anlamsızdır.

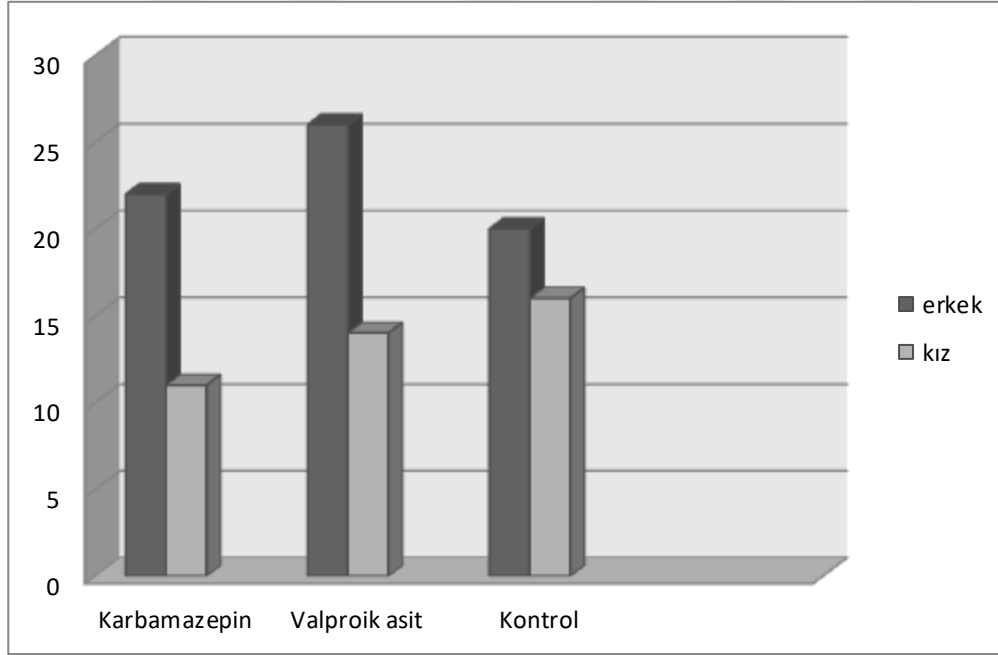
BULGULAR

KBZ alan hastaların ortalama yaşı 10,3 ($\pm 3,70$), VPA alan hastaların ortalama yaşı 9,7 ($\pm 4,16$), kontrol grubunun ortalama yaşı 10,1 yıl ($\pm 3,17$) idi. Yaş ortalaması bakımından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

KBZ kullanan 33 hastanın, %33,3'ü ($n=11$) kız, %66,7'si ($n=22$) erkek, VPA kullanan 40 hastanın, %35'i ($n=14$) kız, %65'i ($n=26$) erkek ve 36 kişiden oluşan kontrol grubunun, %44,4'ü ($n=16$) kız, %55,6'sı ($n=20$) erkektir.

Cinsiyet dağılımları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Şekil 1: KBZ, VPA ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı



Tablo III- Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

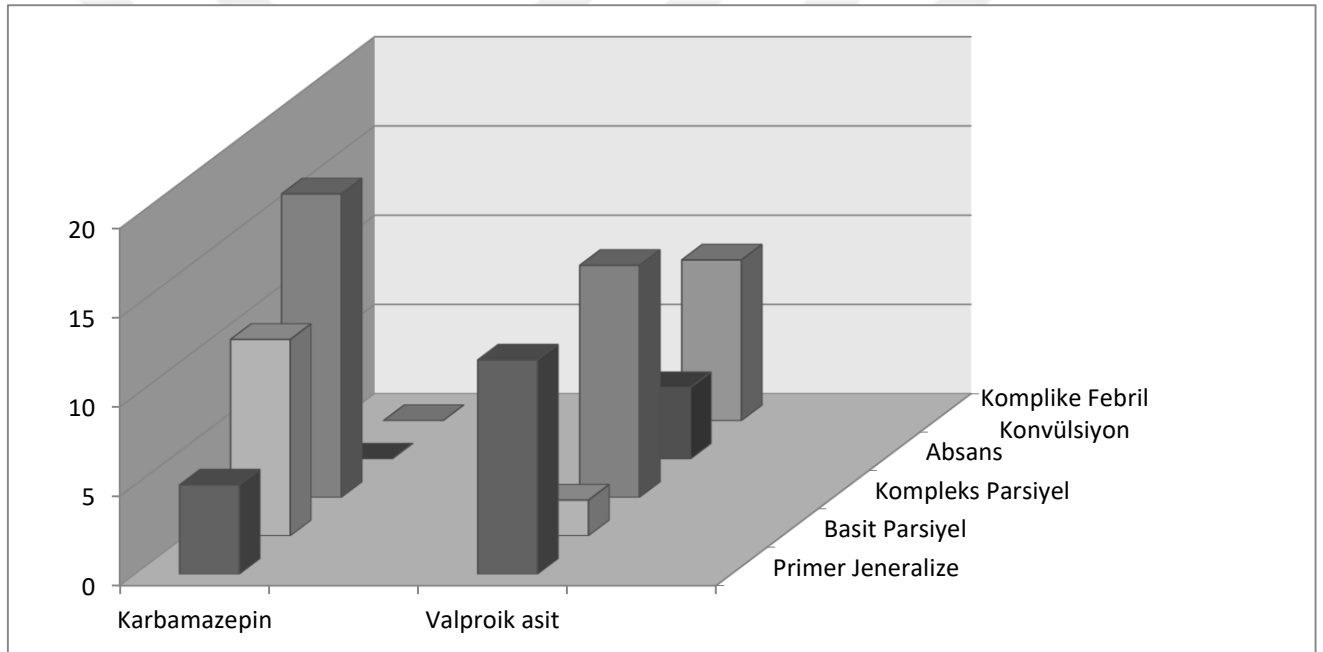
Grup	Yaş	Cinsiyet (E/K)
KBZ alan($n=33$)	10,3 ($\pm 3,7$) *	11/22
VPA alan($n=40$)	9,7 ($\pm 4,16$) *	14/26
Kontrol ($n=36$)	10,1 ($\pm 3,17$)	16/20

* $p>0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo IV- Hastaların nöbet tiplerine göre dağılımı

	Primer GTKN	Basit Parsiyel	Kompleks Parsiyel	Absans	Komplike Febril konvülsiyon	Toplam
KBZ alan grup	5 (%15,2)	11 (%33,3)	17 (%51,5)	0 (%0)	0 (%0)	33 (%100)
VPA alan grup	12 (%30)	2 (%5)	13 (%32,5)	4 (%10)	9 (%22,5)	40 (%100)

Şekil 2: Hastaların nöbet tiplerine göre dağılımı



Nöbet tipi açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel fark oldukça anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Hastalık süresi

KBZ alan hastalarda ortalama 31,5 ay ($\pm 7,4$)

VPA alan hastalarda ortalama 34 ay ($\pm 9,5$) idi.

Hastalık süresi bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo V- Karbamazepin alan grubun ortalama hormon düzeyleri

	Kontrol	Başlangıç	Tedavinin 6.ay	Tedavinin 12.ay	p değeri
T4	8,51(±1,62)	8,38(±1,85)	7,06(±2,14)	6,94(±2,04)	p0 >0,05 p1 <0,01 * p10 <0,001* p2 <0,001* p20 <0,001* p3 >0,05
ft4	1,36(±0,14)	1,38(±0,23)	1,24(±0,28)	1,26(±0,31)	p0 >0,05 p1 <0,001* p10 <0,01 * p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05
T3	1,37(±0,21)	1,32(±0,19)	1,26(±0,19)	1,24(±0,22)	p0 >0,05 p1 <0,05 * p10 <0,001* p2 <0,01 * p20 <0,001* p3 >0,05
ft3	3,15(±0,38)	3,07(±0,46)	2,91(±0,59)	2,85(±0,54)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 <0,05 * p20 <0,01 * p3 >0,05
TSH	2,46(±0,99)	2,48(±1,17)	2,48(±0,97)	2,49(±1,99)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05

P0: Kontrol grubuna göre başlangıç değerleri

P1: Başlangıca göre 6. ay değerleri

P10: Kontrol grubuna göre 6.ay değerleri

P2: Başlangıca göre 12. ay değerleri

P20: Kontrol grubuna göre 12.ay değerleri

P3: 6. aya göre 12. ay değerleri

* İstatistiksel anlamlı değer

Tablo VI- Valproik asit alan grubun ortalama hormon düzeyleri

	Kontrol Grubu	Valproik asit alan grup			p değeri
		Başlangıç	Tedavinin 6.ay	Tedavinin 12.ay	
T4	8,51(±1,62)	8,72(±2,03)	8,25(±1,76)	8,32(±1,81)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05
fT4	1,36(±0,14)	1,37(±0,21)	1,29(±0,2)	1,29(±0,25)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05
T3	1,37(±0,21)	1,40(±0,29)	1,32(±0,25)	1,31(±0,38)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05
fT3	3,15(±0,38)	3,29(±0,69)	3,21(±0,78)	3,16(±0,74)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 >0,05 p20 >0,05 p3 >0,05
TSH	2,46(±0,99)	2,46(±1,07)	2,98(±1,38)	3,17(±1,5)	p0 >0,05 p1 >0,05 p10 >0,05 p2 <0,05 * p20 <0,05 * p3 >0,05

P0: Kontrol grubuna göre başlangıç değerleri

P1: Başlangıca göre 6. ay değerleri

P10: Kontrol grubuna göre 6.ay değerleri

P2: Başlangıca göre 12. ay değerleri

P20: Kontrol grubuna göre 12.ay değerleri

P3: 6. aya göre 12. ay değerleri

* İstatistiksel anlamlı değer

Bazal Değerler

İki hasta grubunda ve kontrol grubunda bazal tiroid hormon değerleri normal sınırlarda bulundu. Gruplar arasında bazal hormon değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavinin 6. ayında elde edilen değerler

T4;

KBZ alan hastaların %87,8'inde ($n=29$) T4 düzeyi normal, %12,2'sinde ($n=4$) düşük bulunmuştur. VPA alan hastaların %100'ünde ($n=40$) T4 düzeyi normal bulunmuş, hiçbir hastada düşük veya yüksek bulunmamıştır.

- KBZ alan hastalarda, tedavinin 6. ayındaki ortalama T4 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$).
- VPA alan hastalarda, tedavinin 6. ayındaki ortalama T4 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Hasta grupları arasında; KBZ alan grupta tedavinin 6. ayındaki ortalama T4 değerleri VPA alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

fT4;

KBZ alan hastaların %81,8'inde ($n=27$) fT4 düzeyi normal %18,2'sinde ($n=6$) fT4 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada fT4 düzeyi yüksek değildi. VPA alan hastaların %97,5'inde ($n=39$) fT4 düzeyi normal, %2,5'inde ($n=1$) fT4 düzeyi düşük saptanmıştır.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 6. ayındaki ortalama fT4 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 6. ayındaki ortalama fT4 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Hasta grupları arasında; KBZ alan grupta tedavinin 6. ayındaki ortalama fT4 değerleri VPA alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

T3;

KBZ alan hastaların %87,8'inde (n=29) T3 düzeyi normal, %12,2 'sinde (n=4) T3 düzeyi düşük bulunmuştur.VPA alan hastaların %97,5'inde (n=39) T3 düzeyi normal, %2,5' inde (n=2) T3 düzeyi düşük saptanmıştır, hiçbir hastada T3 düzeyi yüksek bulunmamıştır.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayındaki ortalama T3 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayındaki ortalama T3 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Hasta grupları arasında ; KBZ alan grupta tedavinin 6.ayındaki ortalama T3 değerleri VPA alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

ft3;

KBZ alan hastaların %93,9' unda (n=33) ft3 düzeyi normal, % 6,1' inde (n=2) ft3 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada ft3 düzeyi yüksek bulunmadı.VPA alan hastaların %100' ünde (n=40) ft3 düzeyi normal saptanmıştır.

- Her iki grup arasında ft3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Her iki grup için tedavinin 6.ayındaki ortalama ft3 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

TSH;

KBZ alan hastaların %100'ünde (n=33) TSH düzeyi normal bulunmuş, hiçbir hastada düşük veya yüksek bulunmamıştır.VPA alan hastaların %92,5'inde (n=37) TSH düzeyi normal, %7,5'inde (n=3) TSH düzeyi yüksek saptanmıştır.

- Her iki grup arasında ortalama TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Her iki grup için tedavinin 6.ayındaki ortalama TSH değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

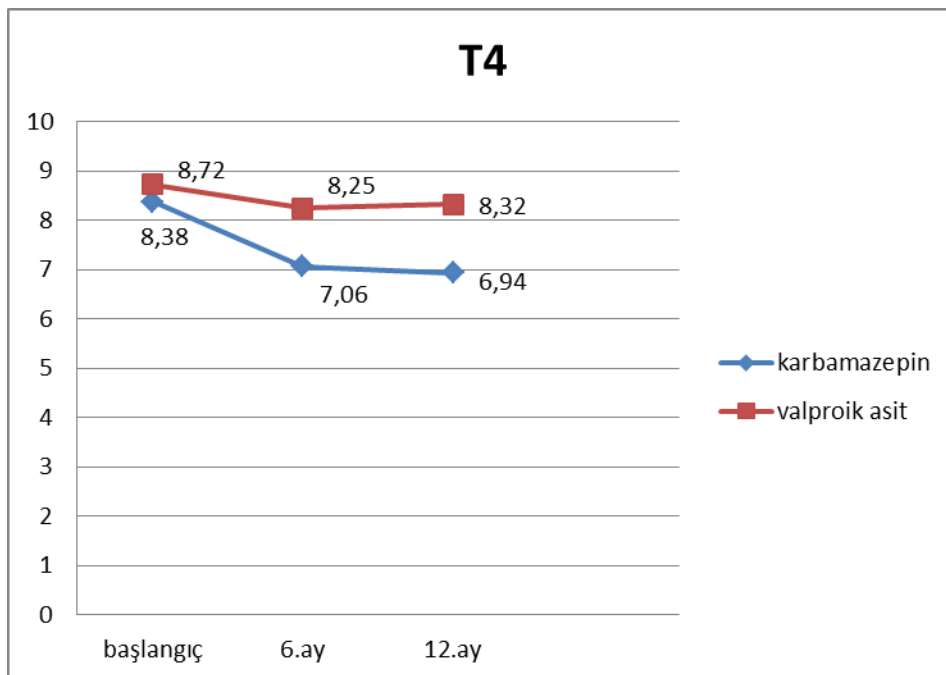
Tedavinin 12.ayında elde edilen değerler

T4;

KBZ alan hastaların %69,6' sında (n=23) T4 düzeyi normal, %30,4'ünde (n=10) düşük bulunmuştur. VPA alan hastaların %97,5'inde (n=39) T4 düzeyi normal, %2,5'inde (n=1) T4 düzeyi düşük saptanmıştır.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T4 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay T4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T4 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay T4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- KBZ alan grubun VPA alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki ortalama T4 değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Şekil 3: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay T4 değerleri

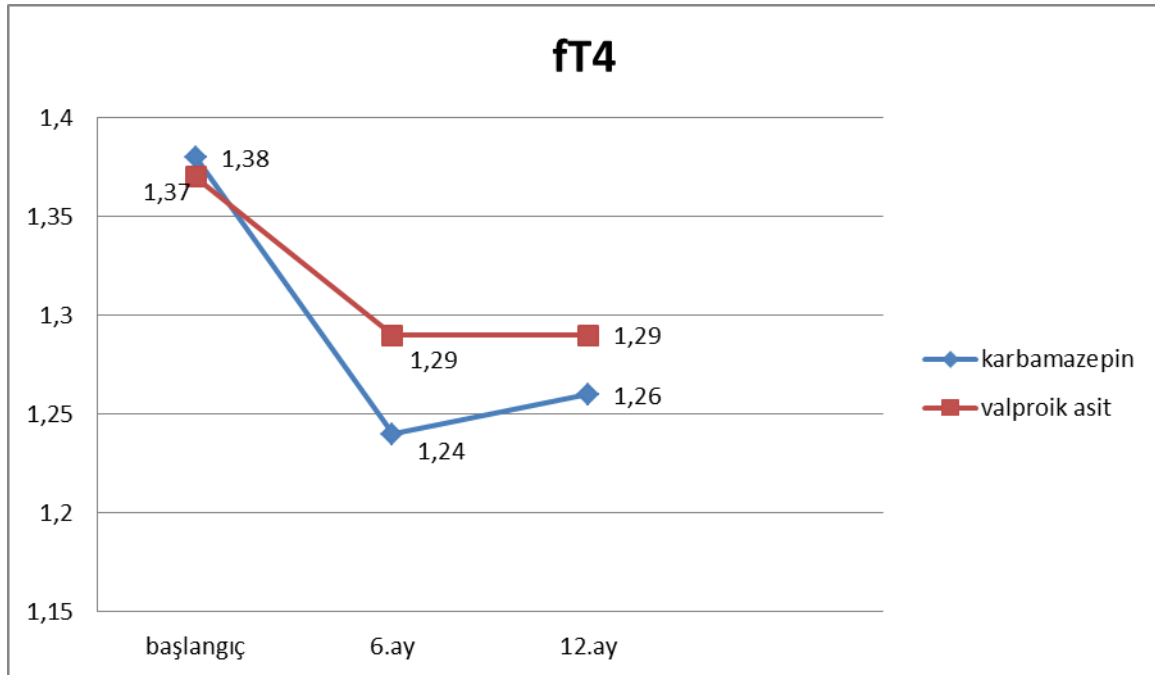


ft4;

KBZ alan hastaların %75,75' inde (n=25) ft4 düzeyi normal, %24,25'inde (n=8) ft4 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada ft4 düzeyi yüksek değildi. VPA alan hastaların %90'ında (n=36) ft4 düzeyi normal, %10'unda (n=4) ft4 düzeyi düşük saptanmıştır.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama ft4 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay ft4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama ft4 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay TT4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- KBZ alan grubun VPA alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki ortalama ft4 değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Şekil 4: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay ft4 değerleri

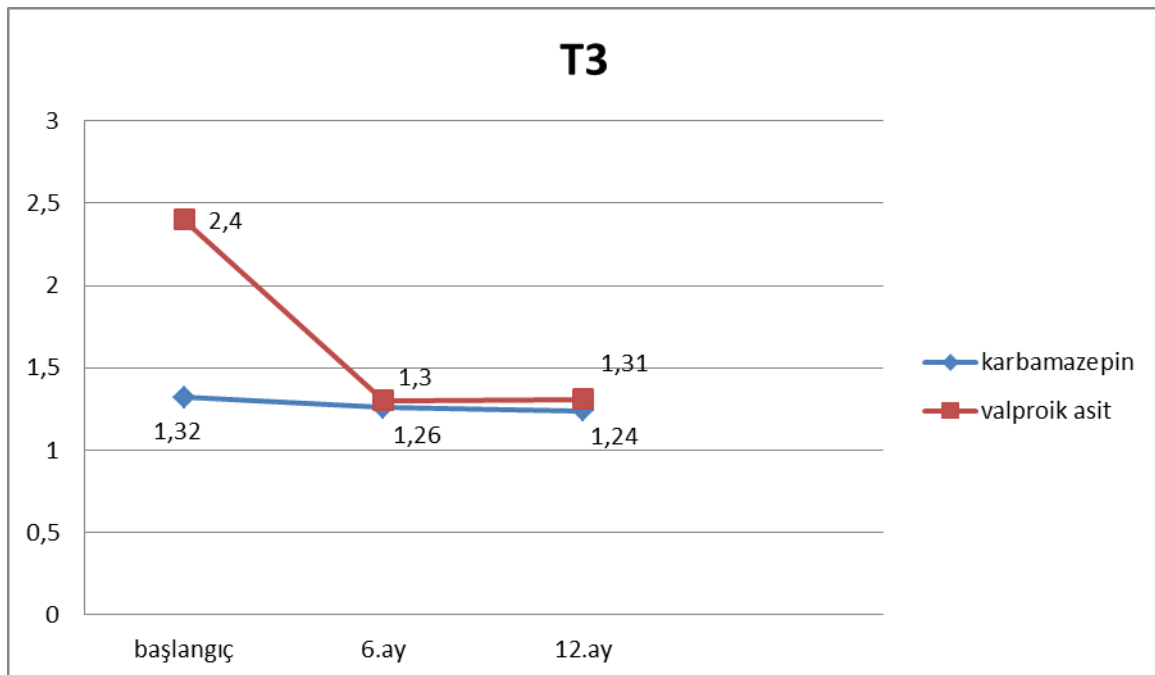


T3;

KBZ alan hastaların %84,8'inde (n=28) T3 düzeyi normal, %15,2'sinde (n=5) düşük bulunmuştur. VPA alan hastaların %97,5' inde (n=39) T3 düzeyi normal, %2,5'inde (n=1) T3 düzeyi düşük saptanmıştır, hiçbir hastada T3 düzeyi yüksek bulunmadı.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T3 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$). KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay T3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T3 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde, VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay T3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- KBZ alan grubun VPA alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki ortalama T3 değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Şekil 5: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay T3 değerleri

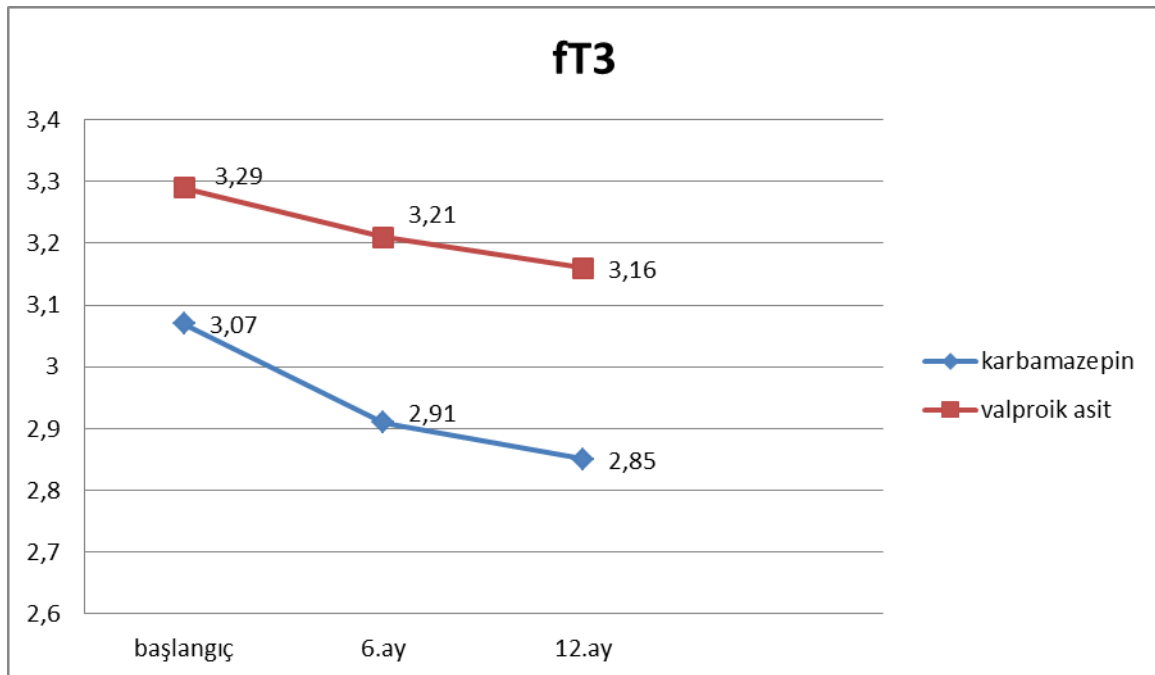


ft3;

KBZ alan hastaların %90'ında (n=30) ft3 düzeyi normal, %10'unda (n=3) ft3 düzeyi düşük bulundu, VPA alan hastaların %95'inde (n=38) ft3 düzeyi normal, %5'inde (n=2) ft3 düzeyi düşük bulundu, hiçbir hastada ft3 düzeyi yüksek bulunmadı.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama ft3 değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay ft3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama ft3 değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde, VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay ft3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- KBZ alan grubun VPA alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki ortalama ft3 değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Şekil 6: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay ft3 değerleri

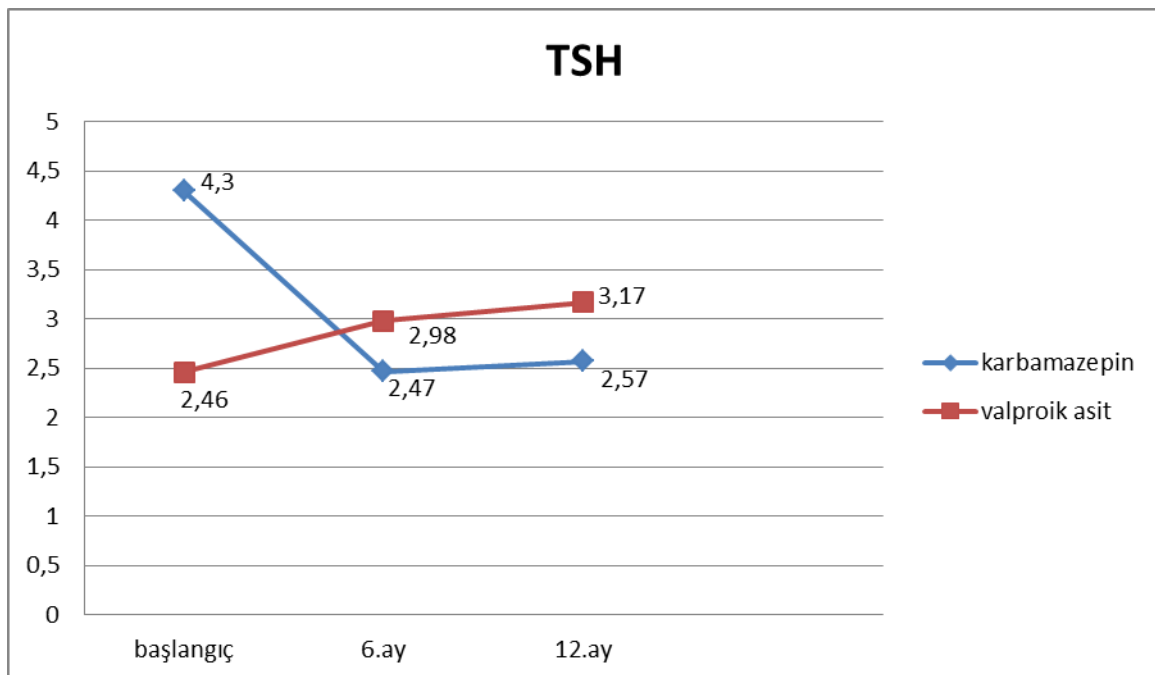


TSH;

KBZ alan hastaların %93,9'unda (n=31) TSH normal, %6,1'inde (n=2) TSH yüksek bulunmuştur. VPA alan hastaların %87,5'inde (n=35) TSH normal, %12,5'inde (n=5) TSH yüksek bulunmuştur. Hiçbir hastada düşük bulunmamıştır.

- KBZ alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama TSH değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde, KBZ alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama TSH değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). VPA alan hastalarda tedavinin 6.ayına göre 12.ay TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- VPA alan grubun KBZ alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki ortalama TSH değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Şekil 7: KBZ ve VPA grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 6.ay ve 12.ay TSH değerleri



Tablo IX- Hasta gruplarının günlük ortalama ilaç dozu ve ilaç kan düzeyleri

	KBZ alan grup		VPA alan grup	
	Tedavinin6.ay	Tedavinin12.ay	Tedavinin 6.ay	Tedavinin12.ay
İlaç Dozu (mg/kg/gün)	25,9 (±7,1)	26,6 (±8,7)	27,2 (±7,4)	30,2 (±9,3)
İlaç kan düzeyi (ug/ml)	7,2 (±1,8)	7,4 (±1,8)	72,8 (±14,5)	68,7 (±16,1)

Tedavinin 6.ayında;

- KBZ alan hastaların % 84,85' inde (n=25) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %6,06'sında (n=2) ilaç kan düzeyi düşük ve %9,09' unda (n=3) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. KBZ kan düzeyi ile tiroid hormonları ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).
- VPA alan hastaların ise %75'inde (n=30) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %17,5'inde (n=7) ilaç kan düzeyi düşük ve %7,5'inde (n=3) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. VPA kan düzeyi ile tiroid hormonları ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). VPA kan düzeyi ile tedavinin 6.ayındaki tiroid hormonları ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo X- Hasta gruplarının tedavinin 6.ayındaki ilaç kan düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki korelasyon

	6.aydaki T4r değeri	6.aydaki fT4 rdeğeri	6.aydaki T3 r değeri	6.aydaki fT3r değeri	6.aydaki TSHrdeğeri
KBZ alan grupta 6.ay ilaç kan düzeyi	0,25 (p<0,05)	0,20 (p<0,05)	0,051 (p<0,05)	0,126 (p<0,05)	0,21 (p<0,05)
VPA alan grupta 6.ay ilaç kan düzeyi	0,184 (p<0,05)	0,204 (p<0,05)	0,182 (p<0,05)	0,12 (p<0,05)	0,278 (p<0,05)

Tedavinin 12.ayında;

- KBZ alan hastaların % 87,8' inde (n=29) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %3,03'ünde (n=1) ilaç kan düzeyi düşük ve %9,09' unda (n=3) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. KBZ kan düzeyi ile tiroid hormonları ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

- VPA alan hastaların ise %87,5'inde (n=35) ilaç kan düzeyi terapötik sınırlarda, %2,5'inde (n=1) ilaç kan düzeyi düşük ve %10'unda (n=4) ilaç kan düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. VPA kan düzeyi ile tedavinin 12.ayındaki tiroid hormonları ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo XI- Hasta gruplarının tedavinin 12.ayındaki ilaç kan düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki korelasyon

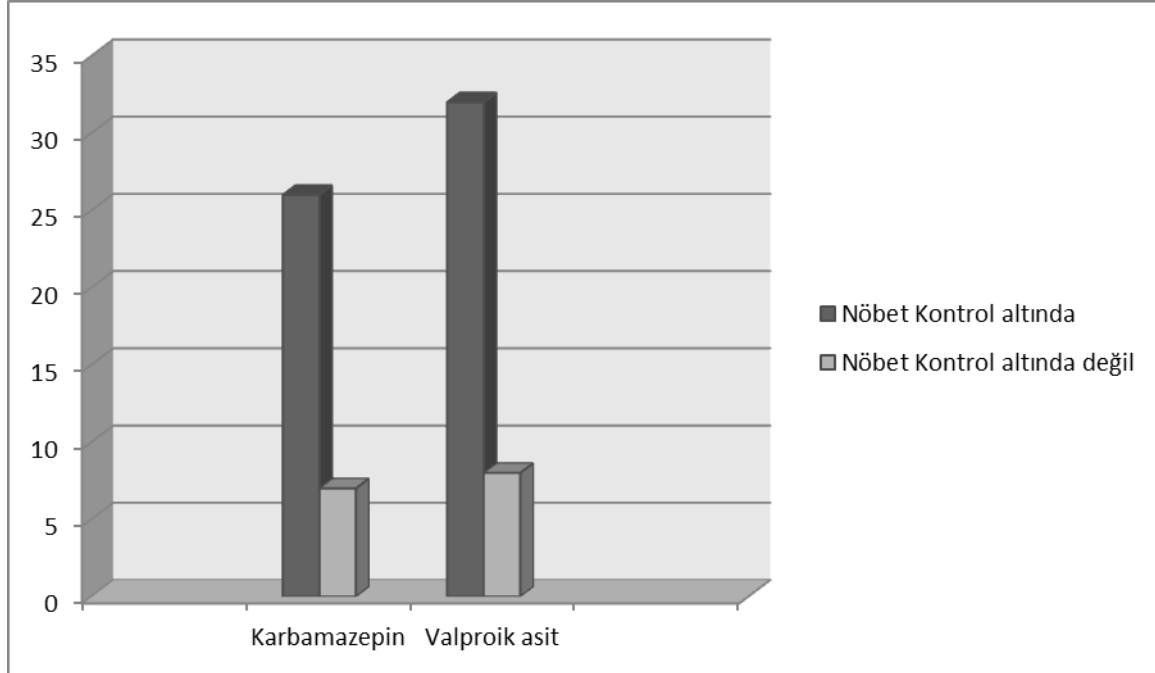
	12.aydaki T4r değeri	12.aydaki fT4 r değeri	12.aydaki T3 r değeri	12.aydaki fT3r değeri	12.aydaki TSHr değeri
KBZ alan grupta 6.ay ilaç kan düzeyi	0,303	0,12	0,134	0,162	0,211
	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
VPA alan grupta 6.ay ilaç kan düzeyi	0,20	0,227	0,245	0,067	0,234
	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)

İlaç kullanan hastaların Tiroid Fonksiyon Testleri ile cinsiyet ve ortalama ilaç dozları arasındaki fark karşılaştırıldığında ise aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır. Buna göre;

- Ortalama kan T4 düzeyi kızlarda erkek hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her iki grupta da ortalama kan T4 düzeyi normal sınırlardadır.
- Ortalama kan T3 düzeyi kızlarda erkek hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her iki grupta da ortalama kan T3 düzeyi normal sınırlardadır.
- Ortalama kan fT3, fT4 ve TSH düzeyleri arasında cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).
- Hastalık süresi ile tiroid hormon ve TSH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).
- KBZ ve VPA kan düzeyi cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (p>0,05).
- Nöbet tipleriyle hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, nöbet tipleriyle hormon seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tedavinin 12.ayında; KBZ kullanan hastaların %78,8'inde (n=26) nöbetlerin kontrol altında olduğu ve %21,2 hastada (n=7) nöbetlerin halen devam ettiği saptandı. Bununla birlikte VPA kullanan hastaların %80'inde (n=32) nöbetler kontrol altındaydı ve %20 hastada (n=8) nöbetler halen devam ediyordu.

Şekil 10: Hasta gruplarının nöbet kontrolüne göre dağılımı



İki grup arasında nöbet kontrolü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo XII- Hasta gruplarının nöbet kontrolüne göre hormon düzeyleri

N: Normal , D: Düşük, Y: Yüksek

İLAÇ	Nöbet kontrol altında mı?	T4			fT4			T3			fT3			TSH			TOPLAM
		N	D	Y	N	D	Y	N	D	Y	N	D	Y	N	D	Y	
KBZ	EVET	18	8	-	22	4	-	22	4	-	25	1	-	25	-	1	26
	HAYIR	5	2	-	3	4	-	6	1	-	5	2	-	6	-	1	7
VPA	EVET	32		-	32	-	-	32	-	-	32	-	-	29	-	3	32
	HAYIR	7	1	-	4	4	-	7	1	-	6	2	-	6	-	2	8

- Nöbetleri kontrol altında olan 58 hastanın 50'sinde (%86,2) T4 düzeyi normal, 8 'inde (%13,8) T4 düzeyi düşük saptanmıştır. Nöbetleri kontrol altında olmayan 15 hastanın 12'sinde (%80) T4 düzeyi normal, 3'ünde (%20) T4 düzeyi düşük düzeyde saptanmıştır. T4 düzeyi açısından nöbeti kontrol altında olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Nöbet kontrolü ile kullanılan antiepileptikler

karşılaştırıldığında gruplar arasında T4 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

- Nöbeti kontrol altında olan 58 hastanın 54'ünde (%93,1) fT4 düzeyi normal, 4'ünde (%6,9) fT4 düzeyi düşük saptanmıştır. Nöbeti kontrol altında olmayan 15 hastanın 7'sinde (%46,6) fT4 düzeyi normal iken 8 hastada (%53,4) fT4 düzeyi düşük saptanmıştır. fT4 düzeyi nöbeti kontrol altında olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Nöbet kontrolü ile kullanılan antiepileptikler karşılaştırıldığında gruplar arasında fT4 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Nöbetleri kontrol altında olan 58 hastanın 52'sinde (%89,7) T3 düzeyi normal düzeyde, 6 hastada (%10,3) T3 düzeyi düşük olarak saptanmıştır. 15 hastanın 13'ünde (%86,6) T4 düzeyi normal, 2'sinde (%13,4) T3 düzeyi düşük düzeyde saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Nöbet kontrolü ile kullanılan antiepileptikler karşılaştırıldığında gruplar arasında T3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Nöbeti kontrol altında olan 58 hastanın 57'sinde (%98,2) T3 düzeyi normal düzeyde, 6 hastada (%3,48) T3 düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Nöbeti kontrol altında olmayan 15 hastanın 11'inde (%73,3) fT3 düzeyi normal iken 5 hastada (%26,7) fT3 düzeyi düşük saptanmıştır. fT3 düzeyi nöbeti kontrol altında olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Nöbet kontrolü ile kullanılan antiepileptikler karşılaştırıldığında gruplar arasında fT3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Nöbeti kontrol altında olan 58 hastanın 53'ünde (%91,3) TSH düzeyi normal, 5'inde (%8,7) TSH düzeyi yüksek saptanmıştır. Nöbeti kontrol altında olmayan 15 hastanın 10'unda (%66,6) TSH düzeyi normal iken 5 hastanın (%33,4) TSH düzeyi yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Nöbet kontrolü ile kullanılan antiepileptikler karşılaştırıldığında gruplar arasında TSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Epilepsi ve antiepileptiklerle endokrin sistem arasındaki ilişkiler oldukça karışıktır (71). Karşılıklı olarak epilepsinin kendisi hormon dengesini etkileyebilirken hormonların kendileri de nöbet aktivitesi üzerine etkili olabilmektedir (72,73). Özellikle temporal lob epilepsili hastalarda hipotalamohipofizer aksın etkilenmesi sonucu endokrin bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (74). Ayrıca antiepileptik ilaçlar da dolaşan hormon konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyon değişikliklerine sebep olabilirler (6,7). Biz de çalışmamızda epilepsinin kendisinin neden olduğu hormonal değişikliği (75,76) ekarte edebilmek ve olası tiroid fonksiyon anomalilerini saptamak amacıyla hasta gruplarının bazal hormon değerlerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$).

Günümüzde epileptik hastalarda ortaya çıkan tiroid hormon değişikliklerinin nöbetlerden daha çok kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir (77,78). Antiepileptik ilaçların tiroid bezi üzerindeki toksik etkileri daha önce yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda bildirilmiştir (79,80,81,82). Bu çalışmaların çoğu adolosan yaş grubunda yapılmış olup (83,84,85,86), çok az bir kısmı çocukluk yaş grubunu kapsamaktadır (5,87,88,89,90,91).

Antiepileptik ajanların tiroid bezi üzerindeki etkileri hakkındaki ilk çalışma 1961 yılında Oppenheimer ve ark. tarafından yapılmıştır ve sonuç olarak fenitoinin serum proteinine bağlı iodine miktarında azalmaya yol açtığı, tiroksin bağlayıcı globülinden tiroksin sekresyonunda bozulmaya sebep olduğunu bulmuşlardır (92).

Bu çalışmaların sonucunda bazı antiepileptiklerin tiroid fonksiyonlarını belirgin ölçüde azalttıkları tesbit edilmiştir. 1970’li yıllardan itibaren KBZ tedavisinin de epileptik hastalarda tiroid hormon dengesini değiştirdiği saptanmıştır (92,93,94).

Herhangi bir tiroid hastalığı olmayan hastalarda fenitoin veya KBZ kullanıldığında serum total ve serbest T4 düzeyinin %20-40 arasında azaldığı tesbit edilirken T3 serbest ve total düzeylerinde daha düşük oranda bir azalma saptanmıştır (78,87,95,96,97,98).

KBZ’nin özellikle serum serbest tiroksin (fT4) konsantrasyonlarını azalttığı, bununla birlikte serum serbest triiyodotironin (fT3) ve TSH düzeylerini değiştirmediği saptanmıştır (5,7,80,81,82,83,86,88,99,100). Bazı çalışmalarda T3 düzeyinde önemli ölçüde azalma (89,92), bazılarında ise, %10 oranında kompensatuvar TSH yüksekliğinden bahsedilmiştir (83,84,87).

Antiepileptik ilaçların tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizmaları da araştırılmıştır. Metabolik enzimler steroidler gibi endojen ajanlarla eksojen olarak alınan ilaçları metabolize

etmektedirler. Antiepileptikler için metabolik reaksiyon başlıca sitokrom-P450 (CYP) ve UDP-glukuronil transferaz (UGT) enzimleri tarafından katalizlenir. T4, hem glukuronidasyon hem de sülfatasyon ile metabolize edilir. Esas olarak UGT1A2 daha az bir oranda da UGT1A9, T4'ün karaciğerde primer konjugasyonundan sorumludur (88,101). UGT1A2 bilirubinin konjugasyonundan sorumlu olan primer izoenzimdir. Bilirubin glukuronidasyon aktivitesi fenobarbital tipi indükleyicilerle belirgin bir şekilde artar (102).

Genel olarak fenobarbital , fenitoin ve karbamazepin hepatik mikrozomal enzim sistemini aktive ettiklerinden dolayı , enzim indükleyici antiepileptik ajanlar olarak bilinirler (79,80).

Böylece T4'ün UGT1A2 tarafından metabolizması da bu antiepileptikler tarafından indüklenmektedir (102,103). Yapılan son çalışmalarda T3'ün karaciğer veya böbrekte önemli ölçüde glukuronidasyona uğramadığını, primer olarak deiyonidasyon ve sülfatasyonla metabolize edildiğini akla getirmektedir (101).

Antiepileptikler enzim indüksiyonunun yanı sıra hormon bağlayıcı protein düzeyini yükselterek de serbest dolaşan hormon düzeylerini düşürmektedirler (104). Ayrıca özellikle KBZ'in tiroid hormon bağlayıcı proteine bağlanmak için tiroid hormonu ile yarışarak total tiroid hormon seviyelerini de düşürebileceği öne sürülmüştür (105,106).

Yapılan çalışmalarda KBZ alan hastalarda fT4 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasının diğer bir sebebi de T4'ün periferde T3'e dönüşümünde artış sebebiyle olabilir (78,108).

KBZ ayrıca hepatik plazma klirensini hızlandırarak da tiroid hormon seviyesini azaltabilir (70,108). Yapılan bir çalışmada KBZ'nin tiroid bezindeki iyot alımı ve hormon sentezi üzerine doğrudan inhibitör etkili olabileceği de rapor edilmiştir (109).

KBZ'le yapılan araştırmaların birçoğu retrospektiftir (2,4,6,78,86,91). Yapılan iki prospektif çalışmada yeni tanı konulmuş epilepsi hastalarına KBZ tedavisi başlanmış ve tedavinin en erken 1 ila 2. ayından sonra T4 ve fT4 değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. İki çalışmada da bu sonuç bir yıldan uzun süredir KBZ alan hastaların sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir.(79,110)

Bu prospektif ve yapılan diğer retrospektif çalışmaların çoğunda tiroid hormonlarındaki düşmeye rağmen hastaların kliniği ötiroid olarak kalmış ve ortalama TSH konsantrasyonlarında belirgin yükselme gözlenmemiştir (111). Bununla birlikte tiroksinle tedavi edilen hipotiroidili hastalarda KBZ veya fenitoinle tedaviye başlandığı zaman hormon dozunun bazen arttırılması gerekebilir (110,112).

Bizim çalışmamızda KBZ kullanan hastalarda , ortalama T4, fT4, T3 ve fT3 düzeyleri başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**T4 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,01$, tedavinin 12.ayındaki $p<0,001$, **fT4 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,001$, **T3 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,05$, tedavinin 12.ayındaki $p<0,01$, **fT3 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,05$). T4, fT4, T3 ve fT3 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**T4 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,001$, tedavinin 12.ayındaki $p<0,001$, **fT4 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,01$, **T3 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,001$, tedavinin 12.ayındaki $p<0,001$, **fT3 için** tedavinin 6.ayındaki $p<0,01$). TSH düzeyleri için ise başlangıç değerlerine ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bizim sonuçlarımız Strondjord ve ark.larının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Bu çalışmada hastaların serum T4 , fT4 ve T3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (81,86,106).

Hipofiz-tiroid aksı sağlam olan hastalarda tiroid hormon seviyelerindeki düşüklüğe cevap olarak feed-back etkiyle bu hormonların üretimi artarak hastalar ötiroidik olarak kalırlar (114). Bizim çalışmamızda da KBZ kullanan hastalardaki kontrol grubuna göre anlamlı tiroid hormon düşüklüklerine rağmen klinik olarak hipotiroidi tablosu gözlenmemiştir. Bu sonuç da literatürle uyumludur (7,78,79,88,95,100,104,113,114).

KBZ kullanan hastalardaki T4 ve fT4 düzeylerindeki azalmanın (5,7,78,79,86,88,94,95,100,104,107,109,113,115) yanı sıra, yapılan bazı çalışmalarda T3 ve fT3 düzeyinin değişmediği (78,81,86,95,100,107), bir kısım çalışmada ise T3 ve fT3 düzeylerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (73,79,87,92,98,116).

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, KBZ alan hastalarda kontrol grubuna ve bazal değerlere göre tiroid hormonlarında anlamlı bir azalma saptanmasına karşın TSH çoğunlukla normal düzeydedir ve bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur (5,7,78,79,81,86,88, 94,95,98,100,116,117).

TSH düzeylerinin değişmemesinin nedenlerinden birinin T4 ve fT4'deki azalmayla birlikte normal T3 düzeylerinin TSH artışını engellemesi olabilir (79).

Ancak bizim çalışmamızda KBZ kullanan hastalarda T3 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük saptanmakla birlikte ortalama T3 düzeyleri normal sınırlardaydı ($p<0,05$).

Diğer yandan KBZ'nin hipotalamus veya ön hipofiz fonksiyonu üzerinde TRH-TSH aksını bloke eden bir etkiye de bağlı olabileceği düşünülebilir (7). Bir başka görüş de,

KBZ'nin uzun süreli kullanımı sonrası, hipofiz ve/veya dolaylı olarak hipotalamusta pozitif feed back mekanizmasının uyarılabilirliği için gerekli sınır değerini değiştirebileceğidir (5).

KBZ'nin serebral tiroid hormon değişimine etkisi olabilir. KBZ hipokampal 5'iyonidaz aktivitesini arttırarak T4'ün metabolik olarak daha aktif T3'e dönüşümünü hızlandırır (118).Teorik olarak bu dönüşüm serebral intrasellüler T3'ün artmasını sağlar.Hipokampal bölgede meydana gelen bu değişiklikler de KBZ tedavisi sırasında neden TSH artışı olmayabileceğini açıklamaktadır (117).Bir başka görüş ise, KBZ 'nin T4'ün bazı dokulara (özellikle hipotalamus/hipofiz) aktif transmembran taşınmasını etkileyerek ötiroid durumun korunmasını sağlayabileceğidir (100).

Genellikle hastalar ötiroid olarak kalmakla beraber (7,78,79,95,104,113) literatürde KBZ tedavisi esnasında ciddi hipotiroidi tablosu bildirilmiştir (86,87,119). Bir çalışmada KBZ ve KBZ-difenilhidantoin (DPH) kullanan iki hastada klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidinin ortaya çıktığı da rapor edilmiştir. Bu hastaların ilaçlarının kesilmesinden sonra klinikleri ötiroid hale gelmiştir ve tiroid fonksiyonları normal konsantrasyonlara dönmüştür. Bu çalışmanın neticesinde tiroid patolojisi olduğu bilinen hastalara KBZ veya KBZ+DPH verilmemesinin gerektiği antiepileptik tedavinin sadece tiroid hormonlarını değiştirmekle kalmayıp, klinik olarak manifest hipotiroidizme yol açabileceği de rapor edilmiştir (119).

Yine daha önce rapor edilen Hashimoto tiroiditi sonucu primer hipotiroidizmi olan , tedavi olarak levotiroksin tedavisi alan , epileptik nöbetlerle komplike olan ve akut iskemik inme sonucu yoğun bakım servisinde izlenen hastaya fenitoin infüzyonu ile KBZ tedavisi başladıktan sonra tiroid hormonlarında ciddi bir azalma olduğu ve hastanın klinik olarak da ağır hipotiroidi tablosuna girdiği belirtilmiştir (119).

Bunun yanı sıra özellikle çocukluk çağında; tiroid hormon değerleri normal olan veya tiroid metabolizmasında minimal değişim olup 'subklinik hipotiroidi' tanısı ile izlenen hastalarda motivasyonda azalma, güçsüzlük, yorgunluk, konstipasyon gibi şikayetlerin hipotiroidinin ilk bulguları şeklinde yorumlanması ve bu semptomlara sahip hastaların yakın izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (121,122).

Antiepileptik kullanan çocuklarda dikkat eksikliği,okul başarısında azalma gibi negatif bilişsel durumlar için dikkatli olunması gerektiği belirtilmiş olup, özellikle KBZ kullanan hastalarda kognitif fonksiyonlarda gerileme bildirilmiştir (117,123)

Yapılan bir çalışmada tiroid hormonlarının azalması sonucu özellikle gelişmekte olan serebral doku dioxine maruz kalmakta ve sinaptik plastisite ile nöron rejenerasyonu negatif

yönde etkilenmekte, böylece ‘epileptik’ beyin bu durumdan çok daha fazla zarar görmektedir (117,124).

Ayrıca, KBZ’nin tiroid hormon düzeylerini azaltarak sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu (125); böylece SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy) olarak bilinen ani ölüme neden olabildiği belirtilmiştir (126).

Yine yapılan çalışmalarda, KBZ alan hastalarda tiroid hacminin arttığı saptanmış ve bunun tiroid hormon düzeylerindeki azalmaya sekonder geliştiği belirtilmiştir (98,115).

Yapılan birçok çalışmada VPA’nın tiroid hormon düzeylerine etkisi tam açıklanamamıştır (7,86,87,93,95,107,127). VPA, tiroid hormon düzeylerini arttırabilir (119), hormonları azaltabilir (95) veya değiştirmeyebilir (7,83,84,93,95,128,129,130).

Bizim çalışmamızda VPA kullanan hastalarda T4, fT4, T3, fT3 hormon düzeyleri başlangıç değerlerine ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Bununla birlikte ortalama hormon seviyeleri her iki grupta da normal sınırlardaydı. Diğer yandan TSH düzeyleri tedavinin 12. ayında, bazal değerler ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Yapılan bir çalışmada VPA alan hastalarda tiroid hormonları normal sınırlardayken TSH istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (88,131), diğer çalışmalarda çoğunlukla TSH düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur (7,84,86,93,95,107,113). Başka bir çalışmada VPA tedavisi altındaki 143 hastanın 36’sında TSH $> 5\text{mIU/L}$ (subklinik hipotiroidi için indeks değeri), 10 hastada ise fT4 düşük seviyede bulunmuştur. Bu 36 hastanın 9’unda hipotiroidi semptomlarının varlığı gözlenmiştir (132).

VPA’nın GABA mimerjik özelliğinden dolayı VPA tedavisinin TSH seviyesini arttırabileceği belirtilmiştir (108,133) , çünkü GABA somatostatin salınımının inhibitörüdür ve somatostatin TSH sekresyonunu inhibe etmektedir (111).

VPA proteinlere yüksek oranda bağlanmasına rağmen enzim indükleyici aktivitesinin olmadığı yapılan çoğu çalışmada gösterilmiştir (135). VPA’nın tiroid hormonları üzerindeki etkisinin ilacın hepatik mikrozomal enzimleri indükleyici etkisinden çok enzimatik inhibitör etkisinden dolayı olabileceği bunun sonucunda VPA’ya bağlı tiroid hormon düzeylerinin arttırabileceği de belirtilmiştir (86). VPA aynı zamanda yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanarak T4’ün bağlandığı yerden ayrılmasına neden olur (72,134).

Bizim çalışmamızda, KBZ alan grup ile VPA alan grup kıyaslandığında;

- Tedavinin 6. ayında KBZ kullanan hasta grubunda ortalama T4, fT4 ve T3 düzeyleri VPA kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte ortalama tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içindedir. Tedavinin 6. ayındaki ortalama fT3 ve TSH düzeyleri için iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır.
- Tedavinin 12. ayında KBZ kullanan hasta grubunda ortalama T4, fT4 ve T3 ve fT3 düzeyleri VPA kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. VPA kullanan hasta grubunda ise tedavinin 12. ayındaki ortalama TSH düzeyleri KBZ kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte ortalama tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içindedir.

VPA alan grupta tiroid hormon düzeylerinin daha yüksek konsantrasyonda saptanmasının sebebi KBZ'nin tiroid hormonlarını birçok mekanizmayla azaltıcı etkisiyle (70,78,104,107,108,109) birlikte VPA'nın enzim inhibisyonu yaparak (84) veya proteinlere yüksek oranda bağlanıp tiroid hormonlarını bağlı bulunduğu yerden ayırarak (72,134) hormonları arttırmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda Verroti ve ark.larının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde tiroid hormon düzeyleri ile KBZ ve VPA'nın günlük ilaç dozu ve kan ilaç düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (100).

Yapılan çalışmalarda hem KBZ hem de VPA alan grupta tiroid hormon değerlerinin tedavi kesildikten sonra normal sınırlara döndüğü belirtilmiştir (88,100).

İlaç kullanan hastaların nöbetlerinin kontrol altında olup olmamasıyla, kan tiroid hormonu ve TSH düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında; nöbetleri kontrol altında olmayan grupta diğer gruba göre fT4 ve TT4 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Böylece hastaların tiroid hormon düzeyleri ne kadar normal seviyelerde olursa nöbetlerin daha iyi kontrol altında olabileceği iddia edilebilir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalarda özellikle hipotiroidinin konvulsiyonu tetiklemediği ancak ön planda ensefalopatik tablolara neden olabileceğinden yola çıkar isek nöbetleri ne kadar kontrol altına alırsak tiroid hormonlarının o kadar normal seviyelerde olabileceği hipotezinin de olası olabileceğini düşünmekteyiz (136). Bu nedenle bu konunun gözetilerek araştırılmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tiroid hormonlarının kan lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri ve buna bağlı olarak ateroskleroza neden olabileceği bilinmektedir (137). Ayrıca gelişen bir organizma olan

çocukluk çağındaki subklinik hipotiroidinin bu aterosklerotik etkiye negatif bir tepkide bulunabileceği düşünülebilir. Bu nedenledirki çocukluk çağında uzun süre antiepileptik kullanan hastaların ilerde ne tarz vasküler problemler ve sonuçları ile karşılaşılacağı da üzerinde durulması gereken önemli bir husustur (87).

Epileptik hastaların önemli bir kısmında kognitif bozukluklarında olabileceği bilinen bir gerçekliktir (123). Ayrıca kullanılan antiepileptiklerin de hastaların kognitif fonksiyonları üzerine etkileri olabileceği bilinmektedir (123). Ancak özellikle dikkat çekici olan nokta antiepileptik kullanımı sırasında subklinik hipotiroidi gelişen çocukların, yani gelişmekte olan bu organizmaların erişkin yaşamında bilişsel fonksiyonlarının, psişik durumunun ve davranışlarının bu subklinik hipotiroidi sürecinden nasıl etkilenebileceğidir. Bu konuda uzun süreli ve fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çocukluk çağında da özellikle karbamazepin kullanımından subklinik hipotiroidinin gelişmesinin belirttiğimiz nedenler nedeniyle uzun vadeli sonuçları olabileceğini düşünebiliriz. Gerek hasta ve ailesi gerekse tedavi eden hekimin özellikle konvulsiyon kontrolüne odaklanması ve/veya konvulsiyonun yeterince kontrol altına alınamamasının uzun dönemde hasta açısından olumsuz sonuçlar doğurabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü bizim çalışmamızın sonucu da diğer erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarını destekler şekilde hipertiroidi değil subklinik bir hipotiroidi ortaya çıkarmakta olup bu tablo konvulsiyon sıklığının artmasını tetiklemektedir (87). Bu yüzden hastaların orta ve uzun dönem yaşamı ve yaşam kalitesi açısından bu tarz çalışmaların genişletilerek yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çocukluk çağı epilepsilerinde de sık tercih edilen KBZ ve VPA'nın çocukluk çağında özellikle tiroid hormon düzeylerine etkisini değerlendirebilmek planlanan bu çalışmamızda, tüm epileptik hasta ve kontrol grubunun bazal tiroid hormon değerleri normal sınırlardaydı. KBZ kullanan hastalarda tedavinin 6.ayındaki ortalama T4, fT4 ve T3 düzeyleri başlangıç değerleri ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşük konsantrasyonda saptanmıştır.Yine KBZ kullanan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T4, fT4, T3 ve fT3 düzeyleri başlangıç değerleri ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı ölçüde düşük konsantrasyonda saptanmıştır. KBZ alan grupta, tedavinin 6.ay ve 12.ayındaki TSH düzeyleri ile başlangıç değerleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

VPA kullanan hastalarda ise tedavinin 6.ayındaki ortalama T4, fT4, T3, fT3 ve TSH düzeyleri açısından başlangıç değerleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine VPA kullanan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama T4, fT4, T3 ve fT3 düzeyleri açısından başlangıç değerleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.Ancak; VPA kullanan hastalarda tedavinin 12.ayındaki ortalama TSH düzeyleri kontrol grubuna ve başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde yüksek düzeyde bulunmuştur.

KBZ ve VPA kendi arasında kıyaslandığında tedavinin 6.ayındaki ortalama T4, fT4, ve T3 düzeyleri VPA alan grupta KBZ alan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek konsantrasyonda saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önceki erişkin ve çocukluk çağı çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. KBZ enzim indüksiyonu yaparak, VPA da enzim inhibisyonu yaparak tiroid hormon düzeylerini değiştirmektedir. Bu hormon değişikliklerine rağmen KBZ alan grupta TSH düzeyinin normal sınırlarda kalması pek çok hormonal , nöronal ve metabolik mekanizma ile sağlanmakta olduğu öngörülmektedir. VPA alan grupta ise tiroid hormon seviyelerinin normal olmasına karşın TSH düzeyinin yüksek olması GABA mimerjik etkinliğine bağlanmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre bu antiepileptikleri kullanan hastalarda oluşabilecek tiroid disfonksiyonu olasılığına yönelik tiroid hormon düzeyleri düzenli olarak takip edilmelidir. Yorgunluk, kilo alımı, bilişsel fonksiyonlarda değişiklik gibi semptomları olan hastalarda hipotiroidi olasılığı akla gelmelidir.Tiroid patolojisi olan hastalarda enzim indüksiyonu yapan KBZ gibi bir AEİ yerine diğer AEİ'ler tercih edilmelidir. Hipotiroidili hastalara KBZ ve VPA vermek gerektiğinde dışarıdan eksojen tiroid hormonu verilmesi gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji Oğul E (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi.Bursa-1996; 171-188.
- 2) Bauer J, Isojärvi J, Herzog A. G , Reuber M , Polson D . Reproductive dysfunction in women with epilepsy : recommendations for evaluation and management. Journal of Neurology Neurosurgery and Pscychiatry 2002 ; 73:121-25.
- 3) Shih T. T , Flynn K. L ,Morrell M . Menarche in women with epilepsy (Abstract). Neurology 1999; 53 (1) : 542-48.
- 4) Zahn C. A , Morrell M. J , Collins S.D and Yerby M. S . Management issues for women with epilepsy, Neurology 1998 ; 51: 949-956.
- 5) Verrotti A, Basciani F, Morrresi S, Morgese G & Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. Pediatric Neurology.2001;25 43–46.
- 6) Dana-Heari J , Oxley J , Richens A . Pituitary Responsiveness to gonadotrophin releasing and thyrotropin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. Clin. Endocrinol. 1984 ; 20:163-168.
- 7) Fiscsel H ,Knopfle Q . Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. Epilepsia 1978 ; 19 : 323-335.
- 8) Engel J Jr; ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001 ;42(6):796-803.
- 9) Erdiñç Oğuz; Nöbetlerin semiyolojisi ve sınıflaması. Epilepsi 5US yayın 2001-Syf:17-18.
- 10) Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr.Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(9):1212-8.
- 11) Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures andepilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), Epilepsia 2005 ; 46 (4) : 470-2.
- 12) Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arsivi, 1965; 6(2): 57-65.
- 13) Elçioğlu Ö. Geçmiste, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.
- 14) Adams RD, Victor M, Principles of neurology. McGraw-Hill, _nc: 271-275, 1993.

- 15)** Alan Guberman, J. Bruni. Essentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology. Second edition-USA-1999.p:3.
- 16)** Walter G. Bradley,Robert B. Daroff,Gerald M. Fenichel,C. David Marsden.Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745.
- 17)** Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 433-443.
- 18)** Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J. Hist. Neurosci. 2000; 9(3) 286-293.
- 19)** Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. J Child Neurol. 2004 Apr; 19(4):271-4
- 20)** Mark mumenthaler,Heinrich Mattle with Ethan Taub.Neurology.Epilepsy,Other Episodic Disorders of Neurologic Function, and Sleep Disorders.4th edition-Germany-2004.p:495.
- 21)** Swaiman KS, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology Principles and Practice. New York: Mosby Press, 2005: 989-1181.
- 22)** Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul: 5Us Yayın, 2002:63-107.
- 23)** Majeda M, Margineanu DG, Gorji A, Siep E. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action?Neuropharmacology. 2003 Oct; 45(5): 661-71.
- 24)** Fogarasi A, Tuxhorn I,Hegyi M, Jansky. Predictive clinical factors fort he differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. Epilepsia 2005;46: 280-285
- 25)** Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA. Models for epilepsy and epileptogenesis:report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland.Epilepsia. 2002 Nov; 43(11):1410-20.
- 26)** Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006:317-399.
- 27)** Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy.Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1996;38(11):1051-1059
- 28)** Gibbs J.Appleton RE. False diagnosis of epilepsy in children. Seizure 1992;1992;1:15-18.
- 29)** Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al: Semiological seizure classification.Epilepsia 1998 Sep; 39(9): 1006-13

- 30)** Engel J: Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998 Sep; 39(9): 1014-7.
- 31)** Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. in: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 5 i 7-24.
- 32)** Williamson PD, Engel J Jr. Complex partial seizures. in: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 557-66
- 33)** Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):553-60.
- 34)** Stefan H, Snead III OC. Absence seizures. in: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 579-90.
- 35)** Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 2001;19:251-270.
- 36)** Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol*. 2000 May;247(5):327-34.
- 37)** Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR: Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy [see comments]. *Neurology* 1996 Oct; 47(4): 912-8
- 38)** Gastaut H, Tassinari CA, Bureau-Pallias M. Etude polygraphique et clinique des "effondrements atoniques épileptiques." *Rev Neurol* 1966;36:5-21.
- 39)** Pazzaglia P, D'Alessandro R, Ambrosetto G, et al. Drop attacks: an ominous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology* 1985;35:1725-30.
- 40)** Egli M, Mothersill I, O'Kane M, et al. The axial spasm: the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:401-15
- 41)** Adams RD, Ropper VM: Epilepsy and other seizure disorders. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997: 315-328.
- 42)** Greenwood R, Golding J. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1998; 12: 176-95.
- 43)** Dervent A, Kavram olarak epileptik nöbet ve epilepsiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu, 9 Ekim 1998, İstanbul, s. 7-21
- 44)** Stroink H, Donselaar CA. Interrater agreement of the diagnosis and classification of a first seizure in childhood. *The Dutch of Epilepsy in Childhood. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 241-245.

- 45) Berg A, Shinnar S, Levy S. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999; 53:1742-1748.
- 46) Baumann R. Technical Report: Treatment of the Child with Simple Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics . *Pediatrics* 1999; 103: 6-86.
- 47) Lee W, Ong HT. Afebrile seizures associated with minor infections: Comparison with febrile seizures and provoke olmayand seizures. *J. Pediatr Neurol.* 2004; 31:157-164.
- 48) Verity C. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 1998; 78: 78-84.
- 49) Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859.
- 50) Guerrini R. Epilepsy in children. (Review). *Lancet* 2006; 367: 499–524 49.
- 51) Heilbroner PL, Castaneda GY. Pediatric Neurology: Essentials for General Practice: in: Seizures, Epilepsy, and Related Disorders. 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007: page: 148-87
- 52) Menkes HJ, Sarnat BH, Maria LB. Child Neurology,in: Sankar R et al. Paroxysmal Disorders. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; page: 857-940
- 53) Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
- 54) Günter Kramer. Vigabatrin. In: Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. Eds: John M. Pellock, W. Edwin Dodson, Blaise F.D.Bourgeois. Second edition. DEMOS Medical, New York, 2001, pp.499-506.
- 55) McCorry D, Chadwick D, and Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults (review) *Lancet Neurol* 2004; 3: 729–35.
- 56) Raspall-Chaure M, Neville GB, Scott CD. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. (Review) *Lancet Neurol* 2008; 7: 57-69.
- 57) Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsia* 2002 : 36-37.
- 58) Gugler R , Von Unruh G . Clinical pharmacokinetics of valproic acid. ADIS pres Australasia Pty Ltd. *Clinical Pharmacokinetics* 5 , 1980 : 67-83.
- 59) Grant R.H.E , Barot M . The use of sodium valproate (Epilim) in severely handicapped patient with epilepsy. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate (Epilim) in treatment of epilepsy. Published by MCS Consultants, England. Sept. 1975 ; Session 1: 14-22.
- 60) Marks WA , Morris MP ,Badensteiner JB et al: Gastritis with valproate therapy. *Arch Neurol.* 1988 ; 45 : 903.

- 61)** Arzimanoglu A, Guerrini R, Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. In : Aicardi's Epilepsy in children. Lippincott Williams & Wilkins 3th edition. Philadelphia: 325-341, 2004.
- 62)** Richens A , Davidson DL , Cartledge NE et al : A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Study J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994 ; 57 : 682.
- 63)** Beydoun A , Sackellares JC , Shu V : Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy : a double-blind concentration response design clinical trial. Neurology 1997 ; 48 :182.
- 64)** Menkes HJ, Sarnat BH, Maria LB. Child Neurology, in: Sankar R et al. Paroxysmal Disorders. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; page 857-940
- 65)** Jeavons P.M . Non-dose related side effects of valproate. Epilepsia 25 (1):1984 ; 550-555.
- 66)** Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. Neurol Clin 2001;19: 251-270
- 67)** Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. Endocr Rev 1990 ; 11: 47-64.
- 68)** Bartalena L , Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. Thyroid 1992 ; 2: 237-45.
- 69)** Foord SM , Peters JR , Dieguez C et al. Thyroid stimulating hormone . In: Lightman SL, Everitt BJ eds. Neuroendocrinology. Boston : Blackwell Scientific Publications , 1986 : 450-71.
- 70)** Martin I. Surks , M.D , and Rubens Sievert , M.D. Drugs and thyroid function. The New England Journal of Medicine. Dec. 1995 ;21 : 1688-1694.
- 71)** Timiras PS , Hill HF : Antiepileptic drugs, hormone and epilepsy. Antiepileptic drugs mechanisms of Action 1980 : 655-666.
- 72)** Mattson BH , Cramer JA : Epilepsy , sex hormones and antiepileptic drugs. Epilepsia 1985 ; 26 : 40-51.
- 73)** Sundaram MBM , Hill A , Lowry N : Thyroxine-induced petit mal status epilepticus. Neurology 1985 ; 35 : 1792-1793.
- 74)** Stoffel-Wagner B , Bauer J , Flugel D et al. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. Epilepsia 1998 ; 39 : 1164-1173.
- 75)** Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ & Schomer DL. Interictal EEG discharge, reproductive hormones disorders in epilepsy. Annals of Neurology 2003 54 625–637.

- 76)** Kuba R, Pohanka M, Za`kopcan J, Novatna` I & Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia* 2006 47 2135–2140.
- 77)** Isojärvi JIT , Pakarinen AJ , Myllylä VV : Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia* 1988 ; 29:781-786.
- 78)** Isojärvi JIT , Pakarinen AJ ,Myllylä VV : Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 1175-1178.
- 79)** Isojärvi J.I.T , Pakarinen A. J , Myllylä V.V : Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992 ; 33 : 142-148.
- 80)** Rousso I , Pharmakiotis A , Gatzola M ,Karatzos E , Tourkantonis A : Effects of phenobarbital , diphenylhydantoin and carbamazepine on thyroid function in epileptic children. *Acta Endocrinologia Suppl.* 1984 ; 265 : 48-49.
- 81)** Strondjord R. E , Aanderud S , Myking O. L , Johannessen S. L : Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scan.* 1981 ; 63 : 111-121.
- 82)** Deda G , Akıncı A , Teziç T , Karagöl U : Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *The Turkish Journal Of Pediatrics* 1992;34 : 239-244.
- 83)** Connacher AA,Borsey DQ,Browning MC et al.The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin,carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic.*Postgrad.Med.J.*1987;63:841-5.
- 84)** Larkin J. G , Macphée G. J. A , Beastall G. H , Brodie M. J : Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur . J Clin. Pharmacol.* 1989 ; 36 : 213-216.
- 85)** Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive endocrine effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001;56:31–6.
- 86)** Isojärvi JIT , Turkka J ,Pakarinen AJ et al. Thyroid function in men taking carbamazepine ,oxcarbazepine or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 930-934.
- 87)** Eiris-Punal J, Del Rio-García M, Del Rio-García MC et al. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 1761-6.
- 88)** Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knap M, Pakarinen AJ, Myllylä VV & Isojärvi JIT. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004 45 197–203

- 89)** Tanaka K, Koda Ma S, Yokoyama S, Komatsu M, Konishi H, Momota K & Matsuo T. Thyroid function in children with longterm anticonvulsant treatment. *Journal of Pediatric Neurosciences* 1987 13 90–94.
- 90)** Caksen H, Dulger H, Cesur Y et al. Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *Int.J.Neurosci.* 2003; 113: 1213-17.
- 91)** Caksen H, Dulger H, Cesur Y et al. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid function in children. *Int.J.Neurosci.* 2002; 112: 1371-4.
- 92)** Oppenheimer JH , Fisher LV , Nelson KM , Jailer JW : Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 ; 21 : 252-262.
- 93)** Liewendahl K , Majuri H , Helenius T : Thyroid function tests in patients on long term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocrinol* 1978 ; 8: 185-191.
- 94)** Rootwelt K , Ganes T , Johannessen S.I : Effect of carbamazepine , phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin. Lab Invest* 1978 ; 38 : 731-736.
- 95)** Bentsen KD , Gram L , Veje A : Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983 ; 67: 235-241.
- 96)** Smith PJ , Surks MI. Multiple effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocr Rev* 1984 ; 5 : 514-24.
- 97)** Liewendahl K , Tikanoja S , Helenius T , Majuri H. Free thyroxine and free triiodothyronine as measured by equilibrium dialysis and analog radioimmunoassay in serum of patients taking phenytoin and carbamazepine. *Clin Chem* 1985 ; 31: 1993-6.
- 98)** Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Çamurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, Gücüyener K. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbamazepine and valproate. *Pediatrics International* 2007; 49: 822-826.
- 99)** Haidukewych D , Rodin E. A : Chronic antiepileptic drug therapy : Classification by medication regimen and incidence of decreases in serum thyroxine and free thyroxine index. *Therapeutic Drug Monitoring* 1987 ; 9 : 392-398.
- 100)** Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate, *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 81–86.

- 101)** Findlay KA , Kaptein E , Visser TJ , Burchell B. Characterization of the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase catalyzing thyroid hormone glucuronidation in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85 : 2879-2883.
- 102)** Bock KW , Bock-Hennig BS. Differential induction of human liver UDPglucuronosyltransferase activities by phenobarbital-type inducers. *Biochem Pharmacol.* 1987 ; 36 : 4137-4143
- 103)** Benedetti MS, Whomsley R, Baltes E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 863-72.
- 104)** Beastall GH , Cowan RA , Gray JM , Fogelman I : Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J* 1985; 30 : 101-105.
- 105)** Harden CL. Therapeutic safety monitoring: What to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 8): 37-44
- 106)** Simko J, Horacek J, Carbamazepine and the risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317-21
- 107)** Isojärvi JT, Pakarinen AJ , Ylipalosaari PJ , Myllylä VV : Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 670-676.
- 108)** Connell JMC , Rapeport WG , Gordon S , Brodie MJ . Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984 ; 26: 453-456.
- 109)** Yeo PPB , Bates D , Howe JG et al : Anticonvulsants and thyroid function. *Br Med J.* 1978 ; 1 : 1581-1583.
- 110)** De Luca F , Arrigo T , Pandulla E, Siracusana MF , Benvega S , Trimarchi F. Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-Thyroxine substituted hypothyroid children. *Eur J Pediatr* 1986 ; 145 : 77-9.
- 111)** Apak İ , Tamam Y , Sevim M , Tamam B. : Antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeylerine etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2006 , 33 ; 3 : 145-152.
- 112)** Blackshear JL , Schultz AL , Naiper JS , Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med* 1983; 99 : 341-2.
- 113)** Verna NP , Haidukewych D : Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol* 1994 ; 51: 381-384.

- 114)** Tiihonen M , Liewendahl K ,Waltimo O et al. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters :A placebo controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia* 1995 ; 36 : 1118-25.
- 115)** Hegedus L , Hansen JM , Lundorff K et al. Increased frequency of goitre in epileptic patient on long term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol* 1985 ; 23 : 423-429.
- 116)** Löscher W , Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980 ; 21 : 611-615.
- 117)** Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav.* 2009 Sep;16(1):64-8. Epub 2009 Jul 30
- 118)** Baumgartner A,,Campos-Barros A,Gaio U,Hessenius C,Flecher A,Meinhold H.Carbamazepine affects triiodothyronine production and metabolism in rat hippocampus.*Life Sci* 1994;54:401-7
- 119)** Aanderud S , Stranjord RE. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980 ; 61 : 330-333.
- 120)** Simlo J , Horacek J and Waberszinek G . Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 2004; 45 (3) : 292-293.
- 121)** Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. (2002) Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 36:115–122.
- 122)** Schindler AE. (2003) Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 17:79–85.
- 123)** Lossius MI,Hessen E,Mowinckel P,et al.Consequences of antiepileptic drug withdrawal; a randomized,double-blind study(Akershus Study).*Epilepsia* 2008;49:455-63
- 124)** Pluim HJ,Koppe JG,Olie K,et al.Effects of dioxins on thyroid function in newborn babies.*Lancet* 1992;339:1303
- 125)** Isojärvi JIT, Airaksinen KEJ, Mustonen JN, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O & Myllylä VV. Thyroid and myocardial function after replacing carbamazepine by oxcarbazepine. *Epilepsia* 1995, 36:810–816.
- 126)** Lossius MI,Erikssen JE,Mowinckel P,Gulbrandsen P,Gjerstad L.Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs:a randomized controlled withdrawal study.*Eur J Neurol* 2007;14:1022-8

- 127)** Ericsson U.B , Bjerme I , Forsgren M , Ivarsson S. A : Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long term treatment with phenytoin , carbazapine and valproic acid. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 594-596.
- 128)** Zhu SQ , Liu XM , Ruan XZ , Cai Z. Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients. *J Tongji Med Univ* 1994 ; 14 : 119-23.
- 129)** Yüksel A , Katal A ,Cezani A , Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving antiepileptic medication. *Acta Pediatr Jpn* 1993 ; 35 : 108-12.
- 130)** Lüdorf K, Christiansen P , Hansen JM , Lund M. The influence of phenytoin and carbamazepine on endocrine function : preliminary results. In: Penry KI ,ed. *Epileps. The Eighth International Symposium*. New York Raven Pres , 1977: 209-13.
- 131)** Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A & Gücüyener K. The evaluation of thyroid function, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate.*Epilepsia* 2007 47 1855–1859.
- 132)** Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D & Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *Journal of Pediatrics* 2007 151 178–181.
- 133)** Löscher W. Effect of inhibitors of GABA-transaminase on the synthesis , binding uptake and metabolism of GABA. *J Neurochem* 1980 ; 34 : 1603-8
- 134)** Mattson RH , Cramer JA. Valproic Acid (Depakene, Valontin). In: Browne TR , Feldman RG , eds. *Epilepsy , Diagnosis and Management* , Boston : Little , Brown , 1983 : 225-33.
- 135)** Fariella RG , Varasi M , Smith MC. Valproic acid : mechanism of action. In:Levy RH , Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs* . 4th ed. New York : Raven Pres 1995 : 581-8.
- 136)** Wada A, Suzuki Y, Midorikawa S, Takeuchi S, Kunii Y, Yabe H, Niwa SI. Thyroid-stimulating hormone elevation misdiagnosed as subclinical hypothyroidism following non-convulsive status epilepticus: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 Sep 5;5(1):432.
- 137)** Tumbridge WMG, Evered DC, Hall R. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin endocrinol (Oxford)* 1977;7:495-508.