

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

ANTİEPİLEPTİK KULLANAN ÇOCUKLARDA
PLAZMA HOMOSİSTEİN, ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN (ADMA) VE SERUM NİTRİK OKSİT (NO)
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU

ANKARA
NİSAN 2009

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

ANTİEPİLEPTİK KULLANAN ÇOCUKLARDA
PLAZMA HOMOSİSTEİN, ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN (ADMA) VE SERUM NİTRİK OKSİT (NO)
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2008-34 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
NİSAN 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. EPİLEPSİ	4
2.1.1. Epilepsi Tiplerinin Sınıflandırılması	5
2.1.1.1. Parsiyel epilepsiler.....	7
2.1.1.2. Jeneralize epilepsiler.....	8
2.1.2. Epilepsi Tedavisi	9
2.1.2.1. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar	10
2.1.2.1.1. Okskarbazepin	10
2.1.2.1.2. Valproik asit	12
2.2. ATEROSKLEROZ.....	16
2.2.1. Nitrik Oksit (NO)	19
2.2.2. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA).....	21
2.2.3. Homosistein	23
2.2.4. Hiperhomosistinemi ve kardiyovasküler risk	25
2.2.4.1. Homosisteinin vasküler sistem üzerine etkileri.....	27

2.2.4.1.1. Endotelyum	27
2.2.4.1.2. Arteryal intimal-medyal kalınlaşma.....	27
2.2.4.1.3. Damar sertliği	28
2.2.4.1.4. Pıhtılaşma	28
2.2.5. Homosistein, ADMA ve NO'nun birbirleriyle olan metabolik etkileşimleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI	34
3.1.1. Plazma Homosistein Düzeyi Tayini	34
3.1.2. Plazma ADMA düzeyi Tayini.....	34
3.1.3. Serum NO düzeyi Tayini.....	34
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY	56
9. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

ADMA	:	Asimetrik DiMetilArjinin
AEİ	:	AntiEpileptik İlaç
DDAH	:	Dimetilarjinin Dimetil AminoHidrolaz
EEG	:	Elektroensefalografi
EDRF	:	Endothelium-Derived Relaxing Factor (Endotel Kökenli Gevşeme Faktörü)
eNOS	:	endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
GABA	:	γ -Amino Bütirik Asit
KVH	:	KardiyoVasküler Hastalık
mTHFR	:	5-10 metilen TetraHidroFolat Redüktaz
NO	:	Nitrik Oksit
NOS	:	Nitrik Oksit Sentaz
OXC	:	Okskarbazepin
PRMT	:	Protein arjinin N-metiltransferaz
SAH	:	S-Adenozil Homosistein
SAM	:	S-Adenozil Metiyonin
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
tHcy	:	total Homosistein
VA	:	Vücut Ağırlığı
VPA	:	Valproik asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması	5
Tablo 2: Epilepsi, epileptik sendromlar ve ilgili konvülsif hastalıkların sınıflandırılması.....	6
Tablo 3: Semiyolojik nöbet sınıflaması	7
Tablo 4: Okskarbazepin ve valproik asit'in diğer yan etkileri	15
Tablo 5: Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	17
Tablo 6: Hiperhomosisteinemi nedenleri	25
Tablo 7: Homosisteine bağlı aterosklerozun muhtemel mekanizmaları	26
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımı, kullandıkları ilaç dozu ve süresi	36
Tablo 9: Gruplar arasında Homosistein, NO ve ADMA düzeylerinin dağılımı	37
Tablo 10: Yaş ile Homosistein, NO ve ADMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.....	40
Tablo 11: Vücut Ağırlığı ile Homosistein, NO ve Adma Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	41
Tablo 12: İlaç Kullanan Olgular İçerisinde İlaç Kullanım Süresi ile Homosistein, NO ve Adma Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	42
Tablo 13: Homosistein, ADMA ve NO değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.....	42
Tablo 14: Kontrol ve vaka grubu olgularının hiperhomosistinemi yönünden karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	VPA'ya bağlı ensefalopati	14
Şekil 2.	Aterosklerozun seyri	18
Şekil 3.	NO'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri	20
Şekil 4.	ADMA sentezi ve NOS üzerine inhibitör etkisi	21
Şekil 5.	ADMA metabolizması	22
Şekil 6.	Homosistein ve ADMA arasındaki metabolik ilişki	23
Şekil 7.	Metiyonin-Homosistein döngüsü	24
Şekil 8.	Homosistein, ADMA ve NO'nun endotel fonksiyon bozukluğundaki rolleri	30
Şekil 9:	Gruplar arasında Homosistein düzeylerinin dağılımı.....	37
Şekil 10:	Gruplar arasında ADMA düzeylerinin dağılımı.....	38
Şekil 11:	Gruplar arasında NO düzeylerinin dağılımı	39
Şekil 12:	Yaş ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği	39
Şekil 13:	Vücut Ağırlığı ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği	40
Şekil 14:	İlaç Kullanan Olgular İçerisinde İlaç Kullanım Süresi ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup beyinde değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur. İki veya daha fazla ateş veya kafa travması gibi uyarıcı bir neden olmaksızın nöbet görülmesi durumunda epilepsi tanısından söz edilir (1-4).

Epilepsi tanısı konulduktan sonra ilaç tedavisi başlanmalıdır. Bu amaçla kullanılan major antiepileptik ilaçlardan ikisi okskarbazepin (OXC) ve valproat (VPA)'tır (5-9).

Antiepileptik ilaçlar başta santral sinir sistemi (SSS) (10) olmak üzere, gastrointestinal, kardiovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (11).

Tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında koroner kalp hastalığı gelmektedir. Koroner kalp hastalığının patolojik süreci çocukluk döneminde başlar ve klinik bulguları erişkin dönemde ortaya çıkar (12). Bu hastalığın etyolojisinde ateroskleroz en önemli yeri tutmaktadır. Ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi, bu hastalığın önlenmesi ve geciktirilmesi için çok önemlidir (13).

Aterosklerozun gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri nitrik oksit (NO) üzerinden gerçekleşmektedir. Nitrik oksit, stres gibi uyaranlara karşı endotel

hücrelerinden salınan, damar direnci ve doku kan akımı düzenlenmesinde, vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlikte rol oynayan kuvvetli bir endojen vazodilatatördür (14). Azalmış NO aktivitesi sonucunda endotel hücre fonksiyon kaybı olmakta, bu da aterosklerotik hastalık seyrinde erken basamağı oluşturmaktadır. Dolayısıyla, NO seviyelerinde azalmaya neden olan faktörler ateroskleroz gelişimini artırmaktadır (15,16).

Son dönemlerde asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NO sentezinin anahtar enzimi olan NO sentetazın (NOS) endojen kompetitif bir inhibitörü olarak tanımlanmaktadır (17,18). ADMA; hipertansiyon (19), hiperhomosistinemi (20), inme (21), periferel arteryal hastalıklar (22), konjestif kalp hastalığı (23), koroner arter hastalığı (24), son dönem böbrek hastalığı (25) gibi çok sayıda hastalıkta çalışılmıştır. Antiepileptik kullanımının ADMA düzeyinde artma ve dolayısıyla NO seviyesinde azalma ile ilgili olabilirliğı konusunda literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Aterosklerozun gelişiminde ADMA gibi önemli olan bir diğ r aminoasit de homosisteindir (13). Birçok çalışmada yüksek homosistein seviyesinin ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğı bildirilmektedir (26,27). Maymunlarda yapılmış bir çalışmada, ADMA'nın plazma seviyelerinin hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi durumlarında artmış olduğı bildirilmektedir. ADMA, Nitrik oksit sentaz için kompetitif bir inhibitör gibi davrandığından, bu bulgular hiperhomosisteinemide bozulmuş endotel fonksiyon bozukluğuna neden olan yeni bir mekanizmayı düşündürmektedir (14,15,18,27).

Literatürde antiepileptik ilaçların çocuklarda arteroskleroz hastalığı ile ilişkisini bildiren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada plazma homosistein seviyesinin antiepileptik ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (28).

Bu çalışmada antiepileptik kullanan çocuklarda plazma ADMA ve serum NO seviyeleri çalışılacak, ADMA, NO ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki belirlenecek, antiepileptik ilaçların arteroskleroz hastalığı gelişimi için risk oluşturup oluşturmadığı saptanmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Beyin, milyonlarca sinir hücresinden (nörondan) oluşan, çok karmaşık bir yapıdır. Nöronların aktiviteleri genellikle çok iyi düzenlenmiştir ve kendini düzenleyen mekanizmalara sahiptir. Nöronlar, bilinç, hareket, konuşma, bellek, heyecan, vücudun duruş şekli gibi çok geniş bir işlev yelpazesinden sorumludurlar. İşlevler, beyin hücreleri ile vücudun bütün kısımları arasında akan çok küçük miktardaki elektrik yükleri sayesinde gerçekleştirilmektedir (3). İşlevlerin birinde ya da birkaçında meydana gelecek geçici kesintileri veya istemsiz düzensizlikleri "nöbet" olarak tanımlamak mümkündür (1-4). Böyle bir olay beynin kendi yapısından kaynaklabileceği gibi, kimi zaman da glukoz ya da oksijen eksikliği gibi çevresel nedenlerden de meydana gelebilir (4). Herhangi bir insan yaşantısının herhangi bir döneminde bir kez nöbet geçirebilir; ancak bu epilepsiye işaret etmez. Ancak beyinde, daha sonraki nöbetleri oluşturabilecek süregelen bir yatkınlık var ve oluşan nöbet hastada nörobiyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal sonuçlar doğuruyor ise "epilepsi" terimini kullanmak doğru olacaktır. Diğer bir deyişle iki veya daha fazla provakasyonsuz nöbet geçirme epilepsi olarak tanımlanmaktadır (1). Epileptik sendrom ise kendine özgü nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulgular ile karakterize belirti ve semptomlar kümesidir. Bir nöbet söz konusu olduğunda, normal yapı, olması gerekenden çok daha yoğun, kesikli, elektrik boşalmaları ile bozulur. Bu durumsa, kişinin bilincini, vücut hareketlerini ve duygularını kısa bir süre için etkileyebilir.

Beyin, elektrik boşalmaları gerileyene ya da sonlanana kadar normal işlevine kavuşamaz (1).

Nöbet çocukluk çağının en sık karşılaşılan ve en çok korkulan nörolojik bozukluğudur. Prevalansı %1 olarak bildirilmektedir. En yüksek insidans 3 yaş altı çocuklardadır. Yaş arttıkça insidans düşer. Her yıl 150.000 çocuk provakasyonsuz ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30.000 kadarı da nihayetinde epilepsi geliştirmektedir (4).

2.1.1. Epilepsi Tiplerinin Sınıflandırılması

Uluslararası epilepsi ile savaş derneği epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2001 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması (29,30)

Parsiyel Konvulsiyonlar
Basit parsiyel (şuurun normal olması)
Motor
Sensoral
Otonomik
Psişik
Kompleks parsiyel (şuurun bozulduğu)
Basit parsiyel, şuur bozukluğunun takip etmesi
Şuur bozukluğunun baştan beri olması
Parsiyel başlayıp sekonder jeneralizeye dönüşen konvulsiyonlar
Basit parsiyel başlayıp generalize olan
Kompleks parsiyel başlayıp generalize olan
Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiyele dönüşen
Jeneralize Konvulsiyonlar
Absans nöbetler
Tipik
Atipik
Myoklonik
Klonik
Tonik
Tonik-klonik
Atonik
Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Tablo 2: Epilepsi, epileptik sendromlar ve ilgili konvulsif hastalıkların sınıflandırılması (29,30)

I-Fokal (Lokal, Parsiyel) Epilepsi ve Sendromlar:

***İdiopatik**

Benign çocukluk çağı epilepsisi (sentrotemporal spike)

Çocukluk çağı epilepsisi (Oksipital paroksizmal)

Primer Reading Epilepsi

***Semptomatik**

Kronik - progresif epilepsia parsiyelis continua (Kojewnikow sendromu)

Temporal Lob Epilepsisi

Frontal Lob Epilepsisi

Parietal Lob Epilepsisi

Oksipital Lob Epilepsisi

***Kriptojenik**

II-Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar

***İdiopatik**

Benign neonatal familyal konvulziyonlar

Benign neonatal konvulziyonlar

Benign myoklonik epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Juvenil myoklonik epilepsi

Grand mal konvulsiyonlu epilepsi (Uyanırken)

Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler

Bazı spesifik aktivasyonla gelişen konvulsiyonlarla seyreden epilepsiler

***Kriptojenik veya semptomatik**

West Sendromu

Lennox-Gastaut Sendromu

Myoklonik astatik konvulziyonla seyreden epilepsiler

Myoklonik absansla seyreden epilepsiler

***Semptomatik**

Erken myoklonik ensefalopati

Erken infantil epileptik ensefalopati (Supresyon burstlerle seyreden)

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

Spesifik Sendromlar

Hastalıklarla komplike olmuş epileptik konvulziyonlar

III-Jeneralize veya fokal olarak tanımlanamayan epilepsi ve sendromlar

Jeneralize ve fokal konvulsiyonla seyreden

Neonatal konvulsiyonlar

Infant döneminin ciddi myoklonik konvulsiyonları

Epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep(CSWS)

Akkiz epileptik afazi(Landau-Kleffner sendromu)

Diğerleri

IV-Özel sendromlar

Febril konvulsiyonlar

Tek nöbetler veya tek status epileptikus

Metabolik ve toksik olaylarla görülen konvulsiyonlar

Epilepsinin semiyolojik sınıflandırılması Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Semiyolojik nöbet sınıflaması (31)

Aura Somatik duyuusal aura Görsel aura İşitsel aura Koku aurası Tat aurası Otonomik aura Abdominal aura Psişik aura
Otonomik nöbet
Diyaleptik nöbet Tipik diyaleptik nöbet
Motor nöbet Basit motor nöbet Myoklonik nöbet Tonik nöbet Epileptik spazm Klonik nöbet Tonik-klonik nöbet Versif nöbet Karmaşık motor nöbet Hipermotor nöbet Otomotor nöbet Jelastik nöbet
Özel nöbetler Atonik nöbet Astatik nöbet Hipomotor nöbet Akinetik nöbet Negatif myoklonik nöbet Afazik nöbet
Paroksizmal olay

2.1.1.1. Parsiyel epilepsiler

Parsiyel nöbetler tek bir serebral hemisferden köken alır. Bu tip nöbetler fokal veya lokal nöbet olarak da tanımlanır. Parsiyel nöbetler kaynaklandıkları

anatomik bölgeye göre değişik klinik ve EEG bulguları gösterir. Parsiyel nöbet sırasında hastalar şuurunu kaybediyor ise kompleks parsiyel, eğer kaybetmiyor ise basit parsiyel nöbet denir (4,30,32). Basit parsiyel nöbetler sıklıkla anormal motor aktivite şeklindedir. Otonomik, somatosensöryal ve psişik semptomlar da ortaya çıkabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin hemen öncesinde hastalar anormal algı veya halüsinasyonlardan oluşan değişik bir duygu durumu yaşarlar. Buna aura denir. Kompleks parsiyel nöbetler otomatizmler ile beraber seyredebilir. Çiğneme, yalanma, yutkunma, bir şey arar gibi şaşkın bakınma görülebilir (4). Bazen basit veya kompleks parsiyel şeklinde başlayan bir nöbet tüm beyne yayılabilir. Bu durum sekonder jeneralizasyon olarak bilinmektedir (32).

2.1.1.2. Jeneralize epilepsiler

Jeneralize nöbetler tüm beyne yayılırlar. Jeneralize nöbetler her iki serebral hemisfer boyunca, nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşur, konvulsiyonları içerebilir veya içermeyebilir (4). İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etiyolojik neden bulunamazken; semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular daha irregüler ve hasta klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olurlar. Jeneralize nöbetlerin absans (petit mal), myoklonik, atonik, tonik, klonik, ve tonik-klonik (grand mal) tipleri mevcuttur (30,32).

2.1.2. Epilepsi Tedavisi

Çocuklar nöbet şikayeti ile genellikle ilk acil servise başvurmaktadırlar. Bu nedenle acil servis hekimleri nöbet ve acil tedavisi konusunda yeterli bilgi ve pratiğe sahip olmalıdırlar. Epilepsi tanısını koymadan önce gerçek nöbet ile nöbeti taklit eden durumlar birbirinden ayırt edilmeli, nöbet ise etiyolojik faktör tesbit edilmeli, klinik sınıflama yapılmalı, EEG bulguları doğru bir şekilde değerlendirilmeli; eğer tedavi başlamak için gerekli şartlar oluştu ise uygun dozda ve endike antiepileptik ajan başlanmalıdır. Unutulmaması gereken bir diğer nokta da; kesin epilepsi tanısı konulmadan başlanan antiepileptik tedavinin başarısızlıkla sonuçlanacağıdır. İlk provakasyonsuz epilepsi atağından sonra tedaviye başlanıp başlanılmaması konusundaki kanaat medikal olan ve olmayan birçok faktöre bağlıdır. Medikal perspektiften bakıldığında tedavi, nöbetin tekrarlama riskini kısa vadede azaltmakla beraber (ilk nöbet sonrası 1-2 sene arası) epilepsinin uzun dönem akibetini değiştirmemektedir (33). Karar aşamasında antiepileptik ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ilaç başlama konusunda nöbetin tekrar etmesini beklemek hekimlerce genellikle tercih edilen yoldur.

İlk nöbet sonrası hastaların %40-50'sinde nöbet tekrar etmektedir. Nöbeti tekrar eden hastaların %80-90'ı ikinci provakasyonsuz nöbet atağını ise ilk nöbeti takip eden 2 sene içerisinde geçirmektedirler. Nöbetin tekrarı ilk nöbetten sonraki ilk 1-2 hafta içinde en siktir. Tekrar riski; anormal EEG bulguları olan veya semptomatik olan hastalarda en yüksektir (34).

Tedaviye başlama kararı alınırken hastanın yaşı, nöbet tipi, komorbid faktörler ve nöbetin tekrarlama riski göz önünde bulundurulmalıdır. Tekrarlayıcı nöbeti olan hastaların %50-60'ının nöbetleri tedaviyle remisyona girmekte ve hatta bu remisyona giren hastaların yaklaşık % 50'sinin tedavisi minimum iki senelik nöbetsiz bir dönemden sonra kesilebilmektedir (35,36).

2.1.2.1. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar

2.1.2.1.1. Okskarbazepin

İkinci jenerasyon bir antiepileptik ajandır. Karbamazepinin 10 keto analogudur (7). Nötral lipofilik bir bileşiktir ve suda çözünmez. Okskarbazepinin antiepileptik etkisinin karbamazepine benzer şekilde primer olarak voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöral membranların stabilizasyonu, nöronların tekrarlayan harekete geçişlerinin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca, artmış potasyum iletimi ve yüksek-voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu, ilaçların antikonvülsan etkilerine yardım edebilir. Beyindeki nörotransmitter veya modulator reseptörleri ile anlamlı etkileşimler bulunmamıştır.

Oral olarak alındıktan sonra, okskarbazepin tamamen emilir ve karaciğerde geniş ölçüde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevine indirgenir (7). Okskarbazepinin tamamen emilmesi karbamazepine olan üstünlüğüdür. Yemekten etkilenmez ve tok karna alınabilir.

10-monohidroksi türevinin yaklaşık %40'ı başlıca albümine olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Beyin ve diğer yağ dokularına geniş ölçüde yayılır. Maksimum serum konsantrasyonuna 4-6 saatte ulaşır. Plazma yarı ömrü 8-10 saat kadardır. Okskarbazepin, vücuttan çoğunlukla metabolitleri (başlıca böbreklerden atılan) şeklinde atılır. Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Okskarbazepin hepatik sitokrom P450 enzim indüksiyonunu düşük düzeyde yapmaktadır. Bu durum karbamazepine karşı önemli bir üstünlüktür. Yine sitokrom P450 enzimlerinden pek azını inhibe etmektedir.

Yan etki profili karbamazepine benzemektedir fakat daha seyrek ve daha az şiddetlidir. En sık görülen doz bağımlı yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, sersemlik ve ataksidir. Diğer yan etkiler ise kusma ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Antidiüretik benzeri etkisinden dolayı hiponatremi yapabilir. Mukayeseli monoterapi çalışmalarında ilacı en önemli bırakma sebebi deri döküntüsüdür (11,32).

Çocuklarda monoterapi ve destekleyici tedavide, okskarbazepin günde 8-10 mg/kg doz ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir (7). Destekleyici tedavide, iyi terapötik etkiler ortalama idame dozu, günde yaklaşık 30 mg/kg olarak görülmüştür. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günde en fazla 10 mg/kg artışlarla doz en fazla 46 mg/kg'a çıkarılabilir.

Okskarbazepin adölesan ve çocukluk çağında parsiyel epilepsilerde monoterapi veya ilave tedavi olarak kullanılmaktadır. Parsiyel ve sekonder

jeneralize nöbetlerde önemli etkisi vardır. OXC karbamazepinin kullanıldığı her durumda etkilidir. OXC'nin yan etkilerinin az olması ve parsiyel epilepsi tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kadar nöbet kontrolü sağlaması avantaj olarak gösterilmektedir (4,7).

2.1.2.1.2. Valproik asit

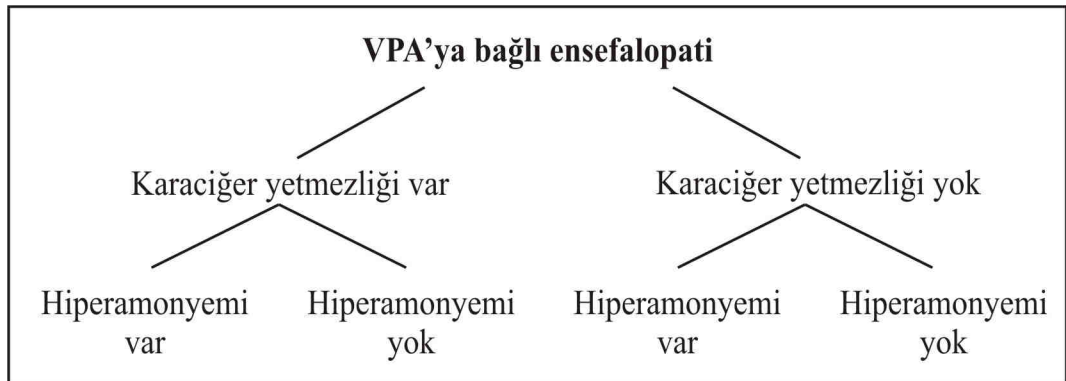
Epilepsi tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon dört antiepileptik ilaçtan birisidir. Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır. İlk kez 1881 senesinde Amerikalı kimyager Burton tarafından organik çözücü olarak sentezlenmiştir. 1962 senesinde Meunier bazı kimyasalların antikonvülzan etkilerini sınarken çözücü araç olarak kullandığı VPA'nın potansiyel nöbet önleyici etkisini tesadüfen keşfetmiştir (37). Valproik asit inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını artırır ve eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktifleştirir (38). Bir diğer etki mekanizması ise santral SSS ana inhibitor nörotransmitteri olan γ -amino bütirik asitin (GABA) sinaptik aralıktaki miktarını arttırmasıdır. Bunu GABA'nın sentezlenmesini sağlayan glutamik asit dekarboksilaz enzimini aktive ederek ve GABA'yı yıkan transaminaz enzimini inhibe ederek sağlar (8).

Valproik asitin oral uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır. Valproik asit plazma proteinlerine yüksek oranda

bağlanır; proteinlere bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özelliktedir. Yarılanma ömrü yaklaşık 9-16 saattir (8). Bu süre genellikle çocuklarda daha kısadır. Valproik asidin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu serbest plazma konsantrasyonuna yakındır (39). Valproik asit glurokonjugasyon ve beta-oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır.

1990'lerden önce VPA'nın yan etkileri epilepsi hastalarının klinik gözlemlerine bağlı olarak büyük ölçüde tanımlanmıştır. Sonuç olarak erken klinik çalışmalar o dönemde mevcut olan diğer antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırıldığında akut veya kronik VPA tedavisinin mükemmel bir toleransı olduğunu göstermiştir (40). Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) onayından önce en sık görülen yan etkiler yorgunluk, iştah artışı ve kilo alımı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, alopesi, doz bağımlı tremor olarak belirtilmiştir (39,40). Daha nadir görülen; doz bağımlı trombositopeni, idiyopatik hepatit/ karaciğer yetmezliği, hemorajik pankreatit, akut-kronik stupor/ensefalopati, hiperamonyemi gibi yan etkiler ise yaygın kullanıma geçtikten sonraki ilk on yılda tanımlanmıştır. Kilo alımı hastaların %20 sinde görülmekte, özellikle adölesan döneminde karşımıza daha sık çıkmaktadır (37). Vücut kütle indeksine göre artmış insülin konsantrasyonu, artmış ürik asit ve trigliserit düzeyleri; artmış yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir. Alopesi ise uzun dönem farmakoterapi alan hastalarda doza bağımlı olarak ortaya çıkar. VPA kullanan annelerin yenidoğan bebeklerinde gözlenen spina bifida ile ilgili mektuplar akademik dergilere gönderilmiş ve seksenli yılların sonlarında ilk trimester VPA maruziyeti ile nöral tüp defektleri arasındaki ilişki yaygın olarak kabul görmüştür (41). Yine VPA kullanan bayan hastalarda görülen polikistik overler ve hiperandrojenizm ve

IGFBP-3 düşüklüğü son 15 yıldır bilinmektedir (42). VPA'nın overlerde androjen sentezini indükleyerek (43) ve aromataz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek (44) bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. VPA ile ilgili 2 tip karaciğer toksisitesi bildirilmiştir (45). Tip I doz bağımlıdır ve VPA kesildikten veya karnitin desteği yapıldıktan sonra düzelir. VPA ile ilişkili Tip II hepatotoksite ise nadirdir, genellikle ölümcüldür, geriye dönüşümsüz idiosenkratik reaksiyondur. VPA karaciğerde mikroveziküler steatoza ve bazen de hücre nekrozuna yol açar (46). Hücre içi koenzim A'nın azalmasının VPA ilişkili hepatotoksisitede temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (47). İlacın önerilen dozlamasında yapılan değişiklikler fulminan hepatit riskini oldukça azaltmıştır (8). VPA kazanılmış von Willebrand hastalığı, faktör XIII eksikliği, trombositopeni ve trombopati gibi birçok doz bağımlı koagülasyon bozukluğuna yol açabilir. VPA'ya bağlı ensefalopati nadir görülen bir yan etkidir. Dört tipi mevcuttur. Şekil 1'de gösterilmiştir:



Şekil 1. VPA'ya bağlı ensefalopati (7,8,11)

Nörotransmitterler üzerine direkt toksik etki ve glutamin sentez enzimini inhibe edip amonyak düzeyini arttırarak ensefalopatiye yol açtığı düşünülmektedir (8).

VPA jeneralize tonik-klonik epilepsi, Lennox-Gastaut Sendromu, West Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi, komplike febril konvulziyon, myoklonik astatik epilepsilerin tedavisinde kullanılır (4,8).

Okskarbazepin ve valproik asite bağlı diğer yan etkiler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Okskarbazepin ve valproik asit'in diğer yan etkileri (22)

İlaç		Yan etki
	Doz bağımlı	İdiyosenkrazik
Okskarbazepin	Halsizlik Bulantı Kusma Viral enfeksiyon Bas ağrısı Diplopi Hiponatremi	Egzema Döküntü Vitiligo Akne
Valproik asit	Tremor Kilo artışı Dispepsi Kusma Alopesi Periferik ödem	Akut pankreatit Hepatotoksisite Ensefalopati Teratojenite Trombositopeni

2.2. ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) en sık bulunan patogenezi aterosklerozdur (13). KVH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en sık sebebidir (12). Genellikle KVH' nın klinik belirtileri orta yaşlarda başlar. Ne var ki yeni yapılan çalışmalar aterosklerotik gelişimin çocukluk döneminde başladığını ortaya koymuştur. Aterosklerotik plakların yağlı çizgilenmelerinin öncülleri, aortik intimada 3 yaşında; koroner arterlerde ise adölesan dönemde ortaya çıkmaktadır (48).

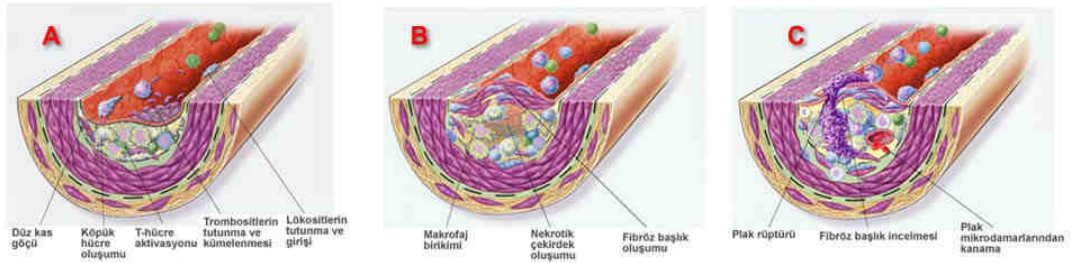
Russell Ross ilk kez 1976 yılında aterosklerotik lezyonların gelişimine dair hala geçerli olan hipotezlerden biri olan “hasara yanıt” teorisini (49) ileri sürmüştür (Şekil 2). Bu hipotezdeki erken anahtar hadise arteriyel sistemdeki endotel hasarının, sitokin ve büyüme faktörleri ile uyarılmış proliferatif lezyonlara neden oluşudur (12). Sözü geçen endotel hasarına ise ateroskleroz için bildirilmiş olan risk faktörleri yol açmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Aterosklerotik Risk Faktörleri (50-52)

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ	
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Sigara içme
Dislipidemi	Diabetes mellitus
Sedanter yaşam şekli	Obesite
PREDİSPOZAN RİSK FAKTÖRLERİ	
Homosistein	Erkek cinsiyet
Psikososyal değişkenler	Etnik köken
Ailede erken başlangıçlı koroner arter hastalığı öyküsü.	
KONDİSYONEL RİSK FAKTÖRLERİ	
Homosistein	Lipoprotein(a)
Fibrinojen	CRP
Küçük LDL Partikülleri	
POTANSİYEL RİSK FAKTÖRLERİ	
Asimetrik dimetil arjinin	
Myeloperoksidaz	
Nitrotirozin	

Bu risk faktörleri ile karşılaşan endotelde meydana gelen hasar sonrasında, plateletlerin hasarlı endotele artmış adezyonu ve agregasyonu ve bunu takiben monositlerin damar duvarının içine (intima) nüfus etmesi ve proliferasyonu gelmektedir (13). Mononükleer hücrelerin endotele adezyonu yağlı

çizgilenmelerin öncesinde gelişen anahtar başlangıç hadisesidir (53). Damar duvarı içine giren monositler lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşüp yağlı çizgilenmeleri oluştururlar. (54). Yağlı çizgilenmeler aterosklerozun erken lezyonlarıdır ve zararsızdırlar (55). Ancak bazı bireylerde ve belirli arter bölgelerinde lipid birikmeye devam eder ve ekstrasellüler hale gelir. Bu aşamada makrofajların sayısı artar, düz kas ile bağ dokusu proliferasyonunu fibromusküler bir başlık oluşturmaya çalışır (şekil 2A). İntimanın üzerine çıkan bu lezyona fibröz plak veya kabarık lezyon denir (Şekil 2B). Monositler ve T lenfositler gelişen aterosklerotik plaklarda baskın olarak bulunan inflamatuvar hücrelerdir. Daha sonraki yıllarda kabarık lezyonlar boyut ve uzanım olarak büyürler ve arterin lümenine ulaşırlar. Fibromusküler başlık kırılabilir hale gelir ve yırtılmaya yüz tutar, altındaki lipitten zengin nekrotik debris kanamaya başlar (şekil 2C). Bu plak yırtıldığında trombus oluşur ve lümeni tıkayarak tutulan organın iskemisine neden olur. Bu hadise koroner arterlerde oluşursa koroner arter hastalığına (anjina, miyokard enfarktı, ani kardiyak ölüm), karotis veya serebral arterlerde oluşursa inme, bacaklardaki arterlerde oluşursa gangrene neden olur (56).



Şekil 2. Aterosklerozun seyri (56)

Endotel kaynaklı nitrik oksit bilinen en güçlü endojen vazodilatördür. Hiperhomosistinemi gibi zemin hazırlayan risk faktörlerinin varlığında NO'nun biyolojik aktivitesinin kaybı aterosklerotik hastalığı tetikleyen temel olay olabilir ve ateroskleroz riski için erken belirteç olarak değerlendirilebilir (14,16).

2.2.1. Nitrik Oksit (NO)

NO birçok dokuda hücrel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sinyalizasyon molekülüdür (57). Bu molekülün rolü ilk olarak vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumlu ajanların tanımlanması çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. Bu ajan başlangıçta endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilmiş ve EDRF'nin diğer birçok sinyalizasyon molekülü gibi protein benzeri bir yapıya sahip olabileceği düşünülmüştür. Son 15 senede bu konu bilimsel alandaki popülaritesini katlayarak arttırmıştır. Nihayetinde; EDRF'nin aslında bir protein değil, oldukça reaktif bir gaz olan nitrik oksit olduğu gerçeğinin keşfi, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a 1998 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (58,59).

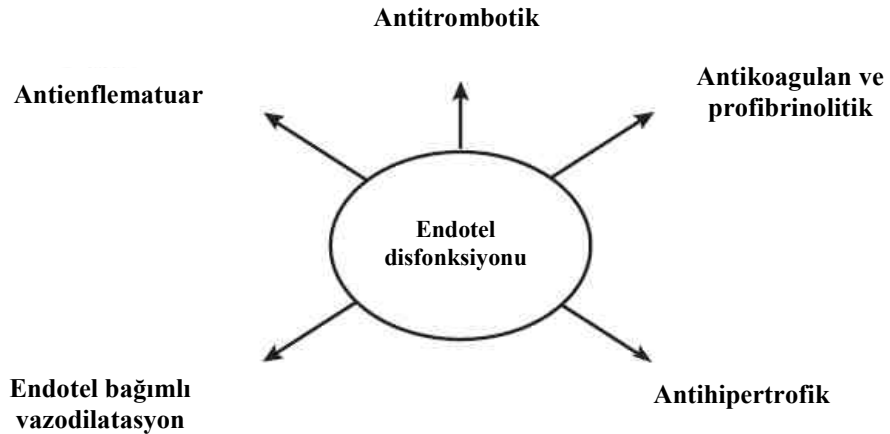
Nitrik oksit çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük ve yüksüz bir moleküldür. NO'nun bu özellikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO, oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, küçük bir molekül olması nedeniyle membranlardan serbestçe difüze olabilir. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda

çok az çözünebilen bir gazdır. NO'nun dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (60,61).

Kardiyovasküler koruyucu etkisi olan NO; nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-arjininden sentezlenir. Aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre NOS'un üç izoformu tespit edilmiştir (16,57):

- 1-endotelyal NOS (eNOS)
- 2-nöronal NOS (nNOS)
- 3-indüklenebilir NOS (iNOS).

Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. eNOS tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. NO, endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır (şekil 3).

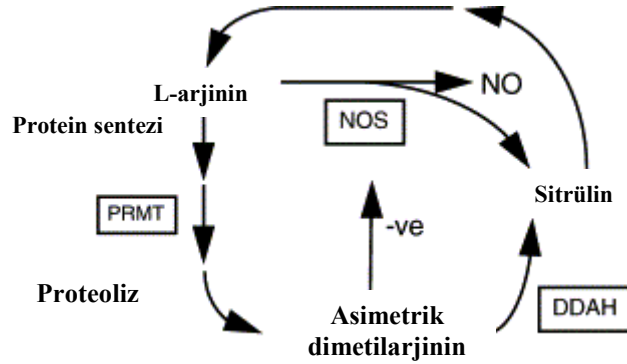


Şekil 3. NO'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri (14,16)

Sonuç olarak endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkısı sağlayan molekül NO'dur. Hiperhomosistinemide olduğu gibi aterosklerotik lezyonların gelişiminde kilit mekanizmalardan biri olan endotelial fonksiyonunun bozulmasında, bu fonksiyonların devamını sağlayan NO'nun miktarında veya biyoyararlanımında bir azalma olacağı aşıkardır. eNOS'u inhibe etmek yoluyla NO miktarını azaltan ve böylece endotelin koruyucu etkisini ortadan kaldırarak ateroskleroza yol açan temel madde asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'dır. (14,16,62).

2.2.2. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

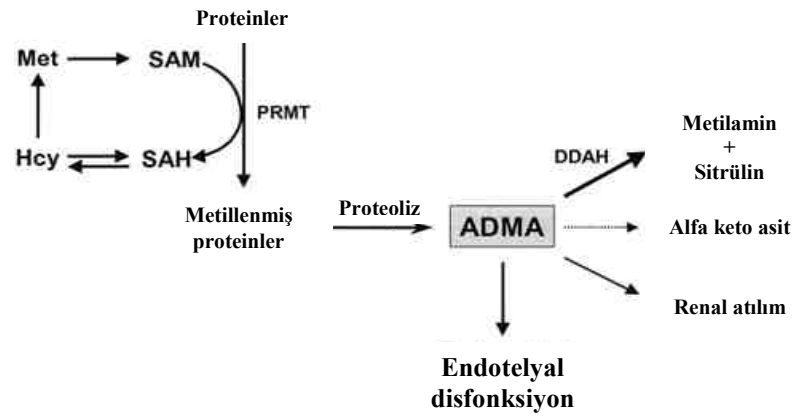
Bir L-arjinin analogu olup eNOS' un kompetetif inhibitörüdür (Şekil 4).



Şekil 4. ADMA sentezi ve NOS üzerine inhibitör etkisi (17)

ADMA; proteinlerin arjinin rezidülerinden protein arjinin *N*-metiltransferaz (PRMT) tip 1 sayesinde sentezlenmektedir (15,16). PRMT tip 1 metil donörü olarak *S*-adenozilmetiyonini (SAM) kullanmaktadır. ADMA

vücuttan ya böbrekler yoluyla ya da dimetilarjinindimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilamine metabolize olarak uzaklaştırılır (Şekil 5). Böbrek yetmezliğinin geliştiği durumlarda ADMA'nın renal itrahi azalır ve dolayısıyla plazma ADMA seviyesi yükselir.

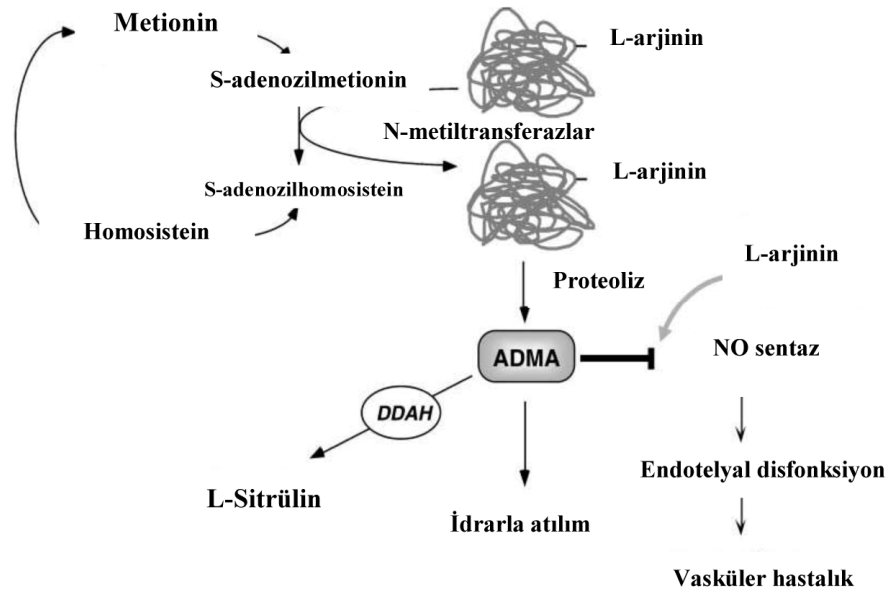


Şekil 5. ADMA metabolizması (14)

ADMA yüksekliği ateroskleroz gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür (50,64). 3-15 $\mu\text{mol/l}$ gibi patofizyolojik düzeylerde vasküler NO sentezini, eNOS enzimi üzerinden inhibe eder (18). ADMA bu majör etkisinin yanı sıra eNOS'un aktivitesini bu enzimin ayrışmasına neden olarak da bozar; eNOS'un 2 domenine olağan elektron akışı bozulur ve enzim NO yerine süperoksit radikalleri üretmeye başlar (65). Bu durum enzimin kofaktörü tetrahidrobiopterin veya substratı arjinin eksikliğinde de görülür (64). Yüksek ADMA düzeyi varlığında bloke olan bir diğer mekanizma ise substrat arjininin hücre içine alımıdır.

ADMA ve homosistein yüksekliği ateroskleroz gelişimi açısından iki ayrı risk faktörüdür (50). İlginç olan nokta ise bu iki aterojenik molekülün metabolik

yolaklarının ortak bir noktada kesişmesidir (Şekil 6). Çünkü ADMA'nın metil grupları metiyonin homosistein döngüsünden gelmektedir. Nihayetinde hiperhomosistineminin hem kendisi hem de dolaylı olarak yol açtığı ADMA yüksekliği ateroskleroz gelişimini daha da hızlandırmaktadır (14,15).

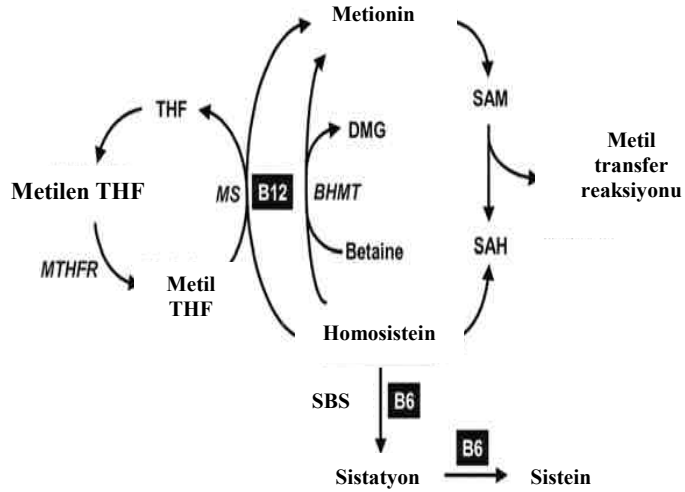


Şekil 6. Homosistein ve ADMA arasındaki metabolik ilişki (63)

2.2.3. Homosistein

Homosist(e)in 1932’de Vigneaud tarafından bulunmuştur. Yapısında sülfür içerir. Metiyonin metabolizmasının birçok yolağının birleştiği yerde anahtar bir ara üründür (Şekil 7). Birçok dokuda metiyonin, SAM oluşturmak için ATP ile aktive edilir. Oluşan SAM, PRMT gibi birçok metil transferaza metilarjinin sentezi için metil grubunu verir. SAM-bağımlı metil transferaz reaksiyonlarının ana ürünü ise geri dönüşümlü olarak homosisteine hidrolize edilebilen *S*-adenozil

homosistein (SAH)'dır. Homosistein hücre içinde bir kere oluşumu ya sistatyonine metabolize edilir ya da metiyonin oluşturmak için remetilasyon reaksiyonuna girer. Homosisteinin sistatyonine dönüşümü vitamin B6-bağımlı bir enzim olan sistatyonin β -sentaz (SBS) tarafından katalize edilir. Birçok dokuda, homosistein remetilasyonunu ise kofaktörü vitamin B12 olan metiyonin sentaz (MS) enzimi gerçekleştirir. Bu reaksiyon 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından üretilen 5-metiltetrahidrofolatı kullanır. Karaciğer ve böbrekte bir miktar homosistein; betain: homosistein metiltransferaz enzimi sayesinde metiyonine tekrar remetile edilir. Homosistein aynı zamanda plazma proteinleri ile oksidasyon ve disülfid değişim reaksiyonlarına gidebileceği ekstraselüler sıvı ve kana taşınabilir (14,15,66).



Şekil 7. Metiyonin-Homosistein döngüsü (14).

2.2.4. Hiperhomosistinemi ve kardiyovasküler risk

Hiperhomosistinemi plazma total homosisteinin (tHcy) yükselmesi ile karakterize patolojik durumdur. Normal plazma tHcy düzeyi 12 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındadır. Sağlıklı çocuklar erişkinlere göre yaklaşık %30 daha düşük plazma homosistein düzeyine sahiptirler (14). Hiperhomosistinemiye, homosistein veya metiyonin metabolizmasındaki genetik defektler, folik asit, pridoksin (vitamin B6) veya kobalamin (vitamin B12) eksikliği sebep olabilir. Plazma tHcy, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipotiroidide, alkoliklerde ve birtakım ilaçlar (niasin, metotreksat, izoniazid, l-dopa, teofilin, fenitoin, nitroz oksit ve trimetoprim gibi) alan hastalarda da yükselebilir (Tablo 6).

Tablo 6: Hiperhomosisteinemi nedenleri (67)

I-Kalıtsal nedenler (Homosistinüri) a) Sistation b sentaz eksikliği b) 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği c) Metionin sentetaz bozukluğu	e) Hipotiroidizm f) Psoriazis g) Alkolizm
II-Kazanılmış nedenler 1- Sistemik hastalıklar a) Kronik böbrek yetmezliği b) Akut lenfoblastik lösemi c) Pernisyöz anemi d) Diabetes mellitus	2- Vitamin B6, B12 veya folik asit eksikliği 3- İlaçlar a) Nitroz oksit b) Niasin c) Metotreksat d) Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, primidon)

Hiperhomosistineminin KVH'lar açısından risk faktörü olduğu yaklaşık 35 sene evvel McCully tarafından ortaya atılmıştır (68). McCully, doğuştan metiyonin metabolizması bozukluğuna bağlı ağır hiperhomosistinemisi (plazma tHcy > 200 µmol/L) olan çocuk hastalarda ilerlemiş vasküler lezyonlar gözlemlemiştir. O zamandan bu zamana yapılan birçok geniş serili epidemiyolojik çalışmada orta dereceli hiperhomosistineminin (12-50 µmol/L arası tHcy) artmış inme ve KVH riski ile ilişkisinin olduğu tesbit edilmiştir (69-71). Hiperhomosistinemi vasküler sistemde birçok mekanizma üzerinden ateroskleroza zemin hazırlar (Tablo 7).

Tablo 7. Homosisteine bağlı aterosklerozun muhtemel mekanizmaları (13,66)

I. Vasküler endotele etkileri

1. Oksidan stresi arttırarak direkt sitotoksik etki
2. Düz kas hücresi üzerine büyümeyi uyarıcı etki ve endotelial DNA sentezinde azalma
3. Anormal endotel fonksiyonu
4. Anormal prostasiklin sentezi

II. Plateletlere etkileri

1. Plateletlerin adezyon ve agregasyonunun artması
2. Plateletlerin ömrünün azalması
3. Tromboksan B2 sentezinin artması
4. Platelet kaynaklı tromboksan A2 düzeylerinin artması

III. Pıhtılaşma faktörlerine etkileri

1. Homosistein aracılığıyla uyarılmış endotelial hücre faktörü tarafından faktör V aktivasyonu
2. Faktor XII aktivasyonu
3. von-Willebrand faktörün etkisi ve sekresyonunun inhibisyonu
4. Antitrombin III düzeylerinde azalma
5. Protein C aktivasyonunda azalma
6. Trombomodulin yapımı ve aktivitesinin inaktivasyonu
7. Lp (a)'nın plazmin-modifiye fibrine afinitesinde artma
8. Doku plazminojen aktivatörünün endotel hücrelerine bağlanmasının inhibisyonu

2.2.4.1. Homosisteinin vasküler sistem üzerine etkileri

2.2.4.1.1. Endotelyum

Homosistein akut ve kronik endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansiyon, hiperlipidemi, diabet ve hiperhomosistinemi gibi durumlarda bozulmuş endotel bağımlı gevşemeyi ifade etmek için kullanılır (14). Bu duruma hidrojen peroksit sentezi, süperoksit anyon radikallerinin oluşumu, NO sentezinin azalması, hücre adezyon moleküllerinin upregülasyonu, stres cevabı olarak hücre içindeki redoks durumundaki değişiklikler ile sebep olur. Homosisteine maruz kalan endotel hücrelerinde gen ekspresyonunda değişiklikler de tanımlanmıştır. Stres ile aktive olan protein kinazın aktivasyonu bu süreçte primer rol oynayabilir (72).

Homosistein, deneysel hayvan modellerinde ve in vitro olarak endotel fonksiyonunu bozmaktadır. Sağlıklı orta yaşlı bireylerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, vitamin B12 ve kolesterol seviyesinden bağımsız olarak endotel fonksiyon bozukluğunun en kuvvetli habercisidir (73).

2.2.4.1.2. Arteryal intimal-medyal kalınlaşma

Homosistein intimal-medyal kalınlaşmaya sebep olan vasküler düz kas hücre büyümesini ve kollajen sentezini uyarır (74). Muhtemel mekanizmalar; sessiz düz kas hücrelerinin tekrardan hücre döngüsüne girmesini sağlayan artmış siklin A sentezi (74), platelet bağımlı büyüme faktörünün artması (75), artmış fosfolipid üretimi, protein kinaz C aktivasyonu, reseptör/taşıyıcı benzeri faktör

aracılığı ile düz kas hücrelerinde *c-fos* ve *c-myb* protoonkojenlerinin indüksiyonunu içerir (76).

Yapılan birçok çalışma da homosistein seviyeleri arteriyal intimal-medyal kalınlaşma ile ilişkili bulunmuştur. Voutilainen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homosistein seviyesi en yüksek dilimde bulunan hastaların en kalın intima-medya tabakasına sahip olduğu tesbit edilmiştir (77); fakat bunun aksini savunan çalışmalarda mevcuttur. McCuillan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, homozigot ve heterozigot SBS enzim eksikliği olan hastalar, ailevi hiperkolesterolemili, esansiyel hipertansiyonlu ve sigara içen hastalar çalışmaya alınmış; fakat homosistein düzeyleri ile intimal medyal kalınlaşma arasında bir ilişki bulunamamıştır (78).

2.2.4.1.3. Damar sertliği

Hiperhomosistinemi düz kas hücre proliferasyonuna, kollajen sentezine ve elastik doku içeriğinin değişmesine bağlı olarak damar sertliğine yol açar. Homosistein aynı zamanda NO'nun artmış oksidatif inaktivasyonuna sebep olur. Hipertansif hastalarda ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalar hiperhomosistinemi ve damar sertliği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (79,80).

2.2.4.1.4. Pıhtılaşma

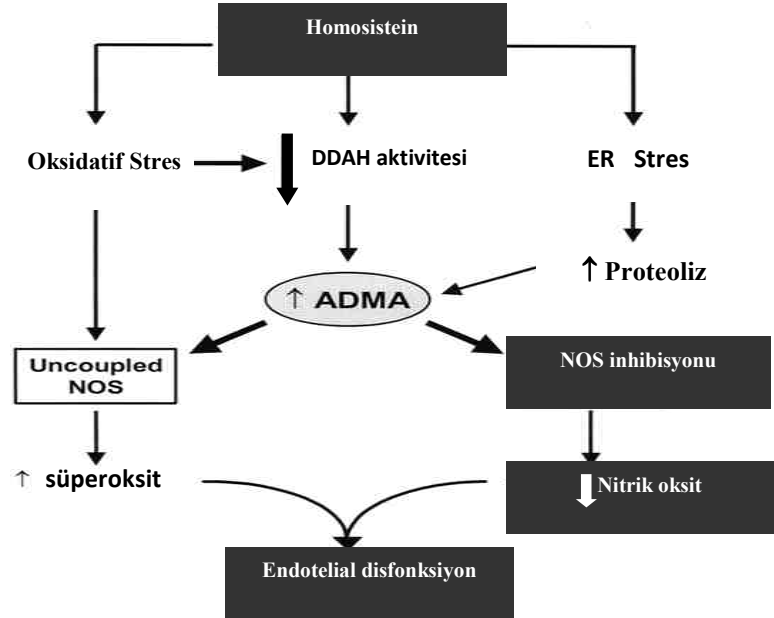
Homosistein birçok yolağı inhibe ederek prokoagulan aktivite gösterebilir. İnhibe ettiği yollar; trombomodülin aktivasyonu ve ekspresyonu, protein C aktivasyonu için gerekli olan trombin kofaktörü, endotelial heparan sülfatın

antitrombin III bağlama kapasitesi (böylece antitrombin III'ün antioagulan etkisinin ortadan kaldırılması), insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ekto-adenozin difosfataz aktivitesi (81,82). Homosistein plazminojen aktivatör-inhibitör-1 gen ekspresyonunu uyararak endotel yüzeyindeki fibrinolitik aktiviteyi de bozar (83). Bunlara ek olarak 10µmol/L gibi düşük düzeylerde bile platelet agregasyonunu potansiyalize eden, koagülasyon kaskadının temel aktivatörü olan doku faktörünün monositler tarafından ekspresyonunu artırır (84,85).

Homosistein metabolizmasında gerekli kofaktörlerden olan vitamin B6, folik asit ve vitamin B12 tedavileri ile yüksek Hcy seviyeleri düşürülebilir, fakat böyle bir tedavinin endotel fonksiyonları üzerine yararı konusunda kesin bir bilgi henüz yoktur. Literatürde bu tedaviyi destekleyen yayınların olmasının yanı sıra faydalı olmadığını savunan makaleler de mevcuttur. Miyokard enfarktüsü hikayesi veya anjiyografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda 8 hafta boyunca vitamin B12 (1mg/gün) ve folik asit (5mg/gün) desteğinin sağlanmasının plazma Hcy düzeyini azalttığı ve endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir (86). Yapılan başka bir çalışmada ise dializ adayı kronik böbrek yetmezliği hastaları 12 hafta boyunca folik asit (5mg/gün) almış homosistein seviyelerinde arzu edilen bir düşüş olmasına rağmen bu durumun hastada endotel fonksiyonlarını iyileştirici bir etkisi olmamıştır (87). Artmış tHcy düzeylerine kronik maruziyet geri dönüşsüz endotel hasarına yol açmaktadır. Bu durum ise bize, vitamin desteğine mümkün olduğunca erken başlanmasının önemini vurgulamaktadır.

2.2.5. Homosistein, ADMA ve NO'nun birbirleriyle olan metabolik etkileşimleri

Son 15 yılda, insanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışma hiperhomosistineminin endotel fonksiyon bozukluğuna ADMA seviyesini arttırarak ve NO biyoyararlanımını azaltarak yol açtığını göstermiştir. Hiperhomosistinemide azalmış NO biyoyararlanımına sebep olan muhtemel mekanizmalar; hücrel stres yollarının aktive olması ve eNOS'un ADMA tarafından inhibe edilmesidir. ADMA hiperhomosistinemide vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan ana mediyatördür hipotezi; homosistein ve ADMA arasındaki yakın metabolik bağla ve de birçok hayvan ve klinik çalışma da gözlemlenen plazma tHcy, plazma ADMA ve endotel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyle desteklenmektedir (14-16,63,64) (Şekil 8).



Şekil 8. Homosistein, ADMA ve NO'nun endotel fonksiyon bozukluğundaki rolleri (14)

ADMA metillenmiş proteinlerin proteolizinden oluştuğundan (Şekil 5), artmış SAM bağımlı protein metilasyonunun hem homosisteinin, hem de ADMA'nın artmış üretimine yol açabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi destekler şekilde; metiyoninden zengin folattan fakir hiperhomosistinemik diyetle beslenen maymunlarda plazma ADMA düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Hiperhomosistinemik diyetle, tHcy ve plazma ADMA düzeylerinde yaklaşık 3 kat artış görülmüştür. Bu maymunlarda ADMA seviyeleri, tHcy ve karotid arterin endotel bağımlı bozulmuş gevşemesi ile güçlü bir korelasyon göstermiştir (88).

Homosisteinin kendisi ADMA seviyesini, ADMA'yı sitriline metabolize eden DDAH enzimini inhibe ederek veya endoplazmik retikulum üzerindeki stresi ve apoptozu arttırarak metilarjinin rezidüleri olan proteinlerin artmış proteolizine neden olarak yükseltebileceği belirtilmiştir (Şekil 6). ADMA'nın endotel hücrelerinde birikimi, eNOS'u inhibe ederek NO'nun azalmış yapımına ve dolayısıyla endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. ADMA veya peroksinitrit gibi diğer oksidanların yol açtığı eNOS'un yapısındaki değişiklikler, süperoksit oluşumunu ve NO'nun biyoyararlanımını daha da azaltmaktadır. ADMA yükselmesine sebep olan bir diğer muhtemel mekanizma da ADMA'nın böbrekten azalmış atılımıdır (15,16).

ADMA'nın mevcut patofizyolojik rolü konusunda halen cevap bekleyen sorular mevcuttur. Hiperhomosistineminin plazma ADMA yüksekliğine hangi mekanizma veya mekanizmalarla sebep olduğunu açıkça ortaya koyacak daha

ileri çalışmalar yapılmalıdır. Hiperhomosistinemide artmış ADMA seviyeleri endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar hipotezi de doğrudan sınanmalıdır. PRMT veya DDAH gen ekspresyonu değiştirilmiş hayvanlarla yapılacak olan çalışmalar bu soruya cevap olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az bir yıl ve üzerinde valproik asit tedavisi alan 26 hasta ve okskarbazepin tedavisi alan 27 hasta ile kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğinde takip edilen 24 sağlıklı çocukta yapılmıştır. Her üç grubunda yaş aralığı 7-16 yaş arasındadır.

Tüm gruplarda yer alan çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 1- B vitamin kompleksleri içeren herhangi bir vitamin preparatı kullanmıyor olmak
- 2- Akut veya kronik başka bir hastalığı olmamak
- 3- Sigara içmemek
- 4- Yazılı onam formunu doldurmuş olmak

Hasta gruplarındaki hastaların en az 12 aydır tekli antiepileptik ilaç almaları gerekmektedir (VPA veya OXC).

Çalışmaya katılan çocukların hikayeleri alınmış, fizik muayeneleri yapıp; kan basınçları, boyları ve vücut ağırlıkları (VA) ölçülmüştür.

Çalışmada cinsiyet (kız, erkek), yaş, antiepileptik ilaç kullanım süresi ve dozu ile plazma homosistein, asimetric dimetiltarjinin ve serum NO düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

3.1. NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben 5cc kadar EDTA'lı tüpe ve 2 cc kadar heparinli tüpe alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri -80°C 'de saklanmıştır.

3.1.1. Plazma Homosistein Düzeyi Tayini

Plazma homosistein düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, tris2-karboksietilfosfin ile redüklendikten sonra, 7-fluorobenzo-2oksa-1,3diazol-4-sülfonat ile türevlendirilerek yüksek basınçlı sıvı kromatografide HPLC floresans dedektör ile ölçülmüştür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinde değerlendirilerek $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

3.1.2. Plazma ADMA düzeyi Tayini

Plazma ADMA düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır. Plazma ADMA, deproteinizasyon işleminden sonra OPA ile türevlendirilerek yüksek basınçlı sıvı kromatografide HPLC floresans dedektör ile ölçülmüştür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinde değerlendirilerek $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

3.1.3. Serum NO düzeyi Tayini

NO düzeyleri 'İnkübasyon Assay' yöntemi ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır. 200 μM standart assay tamponu hazırlanıp vortekslendikten sonra standart nitrat eğrileri

oluşturulmuş; serum örneklerine assay tamponu, enzim kofaktör karışımı ve nitrat redüktaz ilave edilip oda sıcaklığında bir saat inkübe edildikten sonra Griess Reagent R1 ve R2 ilave edilmiş; daha sonra renk oluşumları tamamlanan örnekler 540 nm veya 550 nm absorbansta incelenerek serum NO düzeyleri saptanmış, sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli lml değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25.-75.) yüzdelikler şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile cinsiyet dağılımı Pearson Ki-Kare testi ile tedavi grupları arasında tedavi süresi ve ilaç doz düzeyi yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. tHcy, NO ve ADMA ortancalarının gruplar arasında benzer olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak incelenmiştir. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ikisi ilaç grubu biri kontrol grubu olmak üzere toplam 3 grup yer aldı. İlaç grupları VPA tedavisi alan 26 çocuk ve OXC tedavisi alan 27 çocuktan; kontrol grubu ise sağlıklı 24 çocuktan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımı, kullandıkları ilaç dozu ve süresi Tablo 8’de verilmiştir

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımı, kullandıkları ilaç dozu ve süresi

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=24)	VPA Grubu (n=26)	OXC Grubu (n=27)	p
Yaş (yıl)	12,1±3,3	10,9±3,1	10,8±3,2	0,312 ^a
Cinsiyet E / K	13 / 11	16 / 10	11 / 16	0,307 ^b
Tedavi Süresi (yıl)	-	3,4±1,7	2,7±1,4	0,132 ^c
Doz (mg/kg/g)	-	22,7±7,0	22,5±6,7	0,871 ^c

a Tek Yönlü Varyans Analizi. b Pearson Ki-Kare testi. c Mann Whitney U testi.

VPA alan hasta grubunun 16’sı erkek (%61,5), 10’u kız (%38,5), OXC alan hasta grubunun 11’i erkek (%40), 16’sı kız (%60) ve kontrol grubunun ise

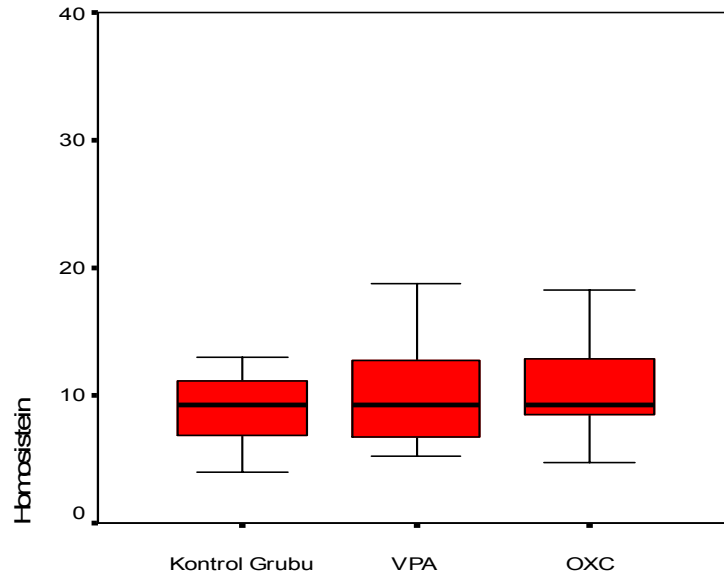
13'ü erkek (%54), 11'i kız (%46) idi. Hasta ve kontrol gurubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, tablo 8) .

Tablo 9: Gruplar arasında Homosistein, NO ve ADMA düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu	VPA Grubu	OXC Grubu	p ^a
Homosistein	9,2 (6,6-11,3)	9,2 (6,5-12,8)	9,3 (8,2-13,5)	0,521
NO	1,8 (1,4-2,3)	1,8 (1,3-2,7)	2,3 (1,4-3,1)	0,188
ADMA	2,1 (2,0-2,3)	2,1 (2,0-2,3)	2,2 (1,8-2,3)	0,974

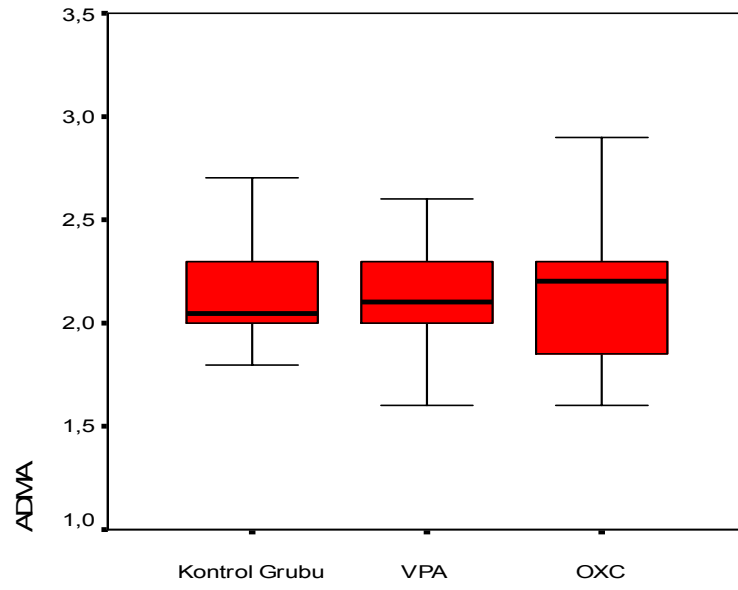
a Kruskal Wallis testi.

VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$, şekil 9).



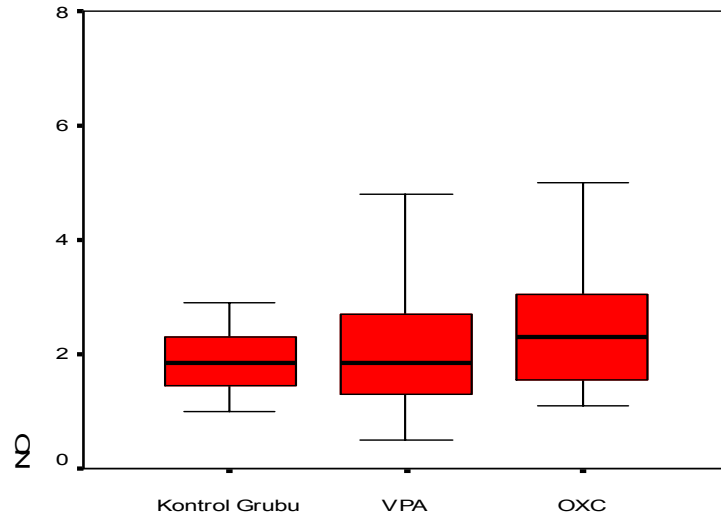
Şekil 9: Gruplar arasında Homosistein düzeylerinin dağılımı

VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$, şekil 10).



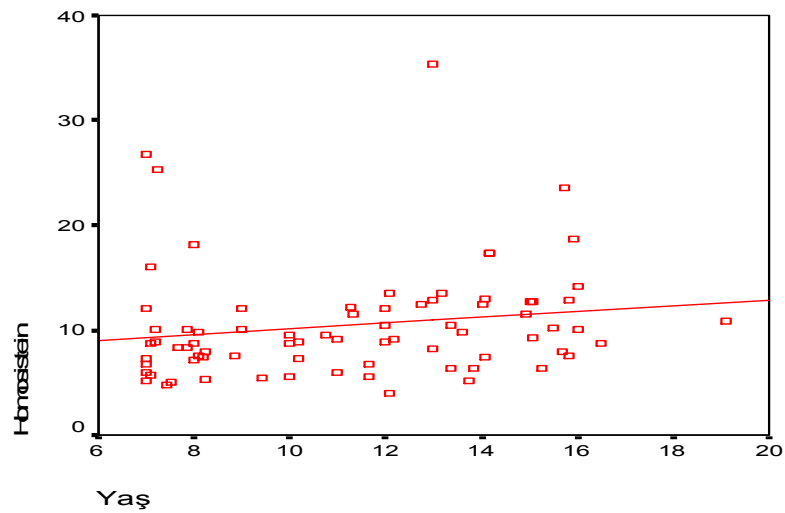
Şekil 10: Gruplar arasında ADMA düzeylerinin dağılımı

NO düzeyi açısından da VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$, şekil 11).



Şekil 11: Gruplar arasında NO düzeylerinin dağılımı

Tüm gruplarda; yaş ile homosistein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardı, yaş arttıkça homosistein düzeyi de artmaktaydı ($p=0,008$, $r=0,298$, Şekil 12, Tablo 11).



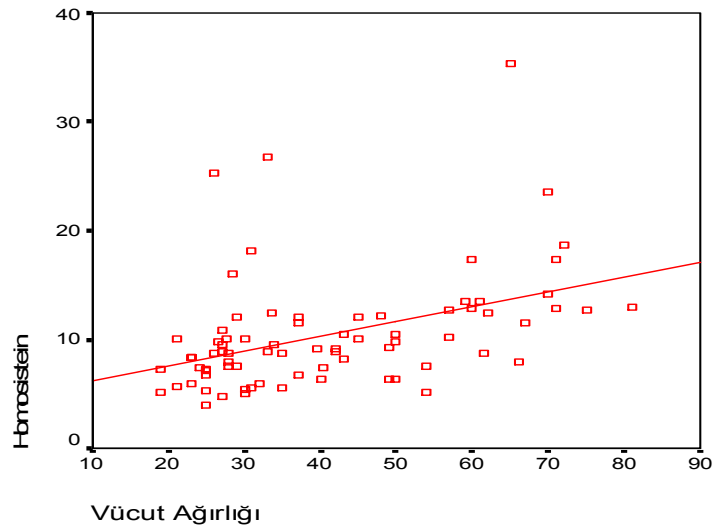
Şekil 12: Yaş ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği

Tüm gruplarda; NO ve ADMA düzeyleri ile yaş arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş ile Homosistein, NO ve ADMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Yaş	
	rho	P
Homosistein	0,298	0,008
NO	-0,093	0,423
ADMA	-0,024	0,837

Tüm gruplarda; vücut ağırlığı ile homosistein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı, vücut ağırlığı arttıkça homosistein düzeyi de artmaktaydı ($p<0,001$, $r=0,517$, Şekil 13).



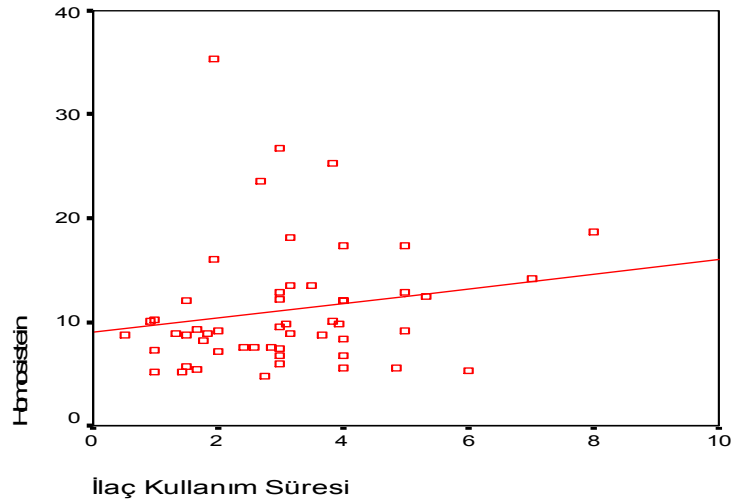
Şekil 13: Vücut Ağırlığı ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği

Tüm gruplarda; NO ve ADMA düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Vücut Ağırlığı ile Homosistein, NO ve ADMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Vücut Ağırlığı	
	rho	P
Homosistein	0,517	<0,001
NO	-0,021	0,854
ADMA	-0,009	0,940

VPA ve OXC alan olgular içerisinde ilaç kullanım süresi ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edildi ($p=0,045$, $r=0,276$, şekil 14).



Şekil 14: İlaç Kullanan Olgular İçerisinde İlaç Kullanım Süresi ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği

İlaç kullanan olgular içerisinde NO ve ADMA düzeyleri ile ilaç kullanım süresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: İlaç Kullanan Olgular İçerisinde İlaç Kullanım Süresi ile Homosistein, NO ve ADMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	İlaç Kullanım Süresi	
	Rho	p
Homosistein	0,276	0,045
NO	-0,063	0,653
ADMA	-0,098	0,486

VPA, OXC ve kontrol grubunun homosistein, ADMA ve NO değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 13).

Tablo 13: Homosistein, ADMA ve NO değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Değişkenler	Erkek	Kız	p ^a
Homosistein	9,3 (7,3-12,7)	9,2 (7,4-11,5)	0,779
NO	2,0 (1,4-2,7)	1,9 (1,3-2,7)	0,706
ADMA	2,2 (2,0-2,3)	2,0 (2,0-2,3)	0,194

a Mann Whitney U testi.

Vaka grubunda hastaların %22,6'sında (12/53) tHcy düzeyi hiperhomosistinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 μ M/L'nin üzerinde

ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda tHcy düzeyi bu eşik değerinin üzerinde saptanmamıştır (p=0,014, tablo14).

Vaka grubunda hastaların %17'sinde (9/53) tHcy düzeyi ateroskleroz için kritik değer olarak kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda tHcy düzeyi bu eşik değerinin üzerinde saptanmamıştır (p=0,05, tablo14).

Tablo 14: Kontrol ve vaka grubu olgularının hiperhomosistinemi yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=24)	Vaka Grubu (n=53)	P
tHcy>15	-	9 (17,0)	0,050
tHcy>13.1	-	12 (%22,6)	0,014

5. TARTIŞMA

Epilepsi; beyindeki nöronların anormal elektriksel deşarjıyla ortaya çıkan tekrarlayıcı serebral fonksiyon bozukluğudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bu hastalık önemli bir kronik sağlık sorunudur. Epilepsi tanısı alan hastaların senelerce ve bazen de bir ömür boyu antiepileptik ilaç tedavisi alması gerekmektedir (4). Antiepileptik ilaçlardan en sık kullanılan ikisi valproik asit ve okskarbazepindir. Epilepsi olgularının %60'ını çocuk vakaların oluşturduğunu düşünecek olursak uzun soluklu antiepileptik ilaç kullanımının ileri dönem sekellerinin önceden belirlenmesi ve önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Antiepileptik ilaçların birçok genel yan etkisi olmasına karşın özellikle bu ilaçların uzun süreli kullanımlarının kardiyovasküler sistem üzerinde; serum lipid profilinde bozukluğa, plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyinde artışa yol açarak ateroskleroza zemin hazırlayabileceği son zamanlardaki yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (28,89-95).

Tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında koroner kalp hastalığı gelmektedir. Koroner kalp hastalığının patolojik süreci çocukluk döneminde başlar ve klinik bulguları erişkin döneminde ortaya çıkar (12). Bu hastalığın etiyolojisinde ateroskleroz en önemli yeri tutmaktadır. Ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi, bu hastalığın önlenmesi ve geciktirilmesi, ulusal sağlık harcamalarının azaltılması ve daha sağlıklı nesillerin yetiştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Aterosklerozun başlangıcı çocukluk çağlarıdır. Hatta aterosklerozun ilk aşaması kabul edilen intima kalınlaşması, intrauterin hayatta başlamaktadır (97). Aterosklerotik plakların yağlı çizgilenmelerinin öncülleri, aortik intimada 3 yaşında ortaya çıkmaktadır (48). Yapılan bir çalışmada yaşları 10-14 yaş arası olan sağlıklı çocukların %50'sinin koroner arterlerinde yağlı çizgilenmelere rastlanmıştır (6). Aterogenez gelişiminin erken dönem basamağı olan endotel fonksiyon bozukluğu; 6 yaş gibi oldukça küçük bir yaşta bile gözlemlenebilmektedir. Yaşlanma ile birlikte, arter duvarında ilerleyici bir kalınlaşma olmakta, damarların iç çapı daralmakta ve komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (97). Bu nedenle aterosklerotik plak gelişmeden önce alınacak önlemler aterosklerozun geç komplikasyonlarını azaltmada maksimum faydayı sağlayacaktır. Ateroskleroz riskini değerlendirmede homosistein, ADMA ve NO gibi birtakım laboratuvar belirteçleri giderek daha fazla oranda klinik pratiğe girmektedir (16-21). Bu belirteçler aterosklerozun nedeni veya sonucu olarak artmakta ya da azalmaktadır (16-21). Bu çalışmada da antiepileptik ilaç tedavisi altındaki çocukların ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olup olmadığı araştırılmıştır. Bu bağlamda hastaların homosistein ile beraber ilk kez ADMA ve NO düzeyleri ölçülmüş ve birbirleriyle olan ilişkileri incelenmiştir.

Bir aminoasit olan homosisteinin aterosklerozdaki önemi, ancak 1960'lı yılların ikinci yarısında homosistinürlü hastalarda gözlemlenen damar hastalıkları sonrasında anlaşılabilmektedir. İlk defa 1969 senesinde McCully, ağır hiperhomosistinemili (plazma tHcy > 200 µmol/L) hastalarda ağır aterosklerotik lezyonların varlığını tanımlamış ve hiperhomosistinemi ile aterogenez arasında

ciddi bir patolojik ilişki olduğu hipotezini ortaya atmıştır (68). Bu hipotezin ardından yapılan birçok vaka-kontrol ve kesitsel çalışma McCully' nin bu hipotezini doğrulamış; hatta orta dereceli hiperhomosistineminin dahi ateroskleroz için risk teşkil ettiğini ortaya koymuştur (98-100). Kalıtsal enzim defektlerine bağlı homosistinüri geliştiren çocuklarda aterosklerozun gözlenmesi ile homosisteinin aterojenik özellikleri keşfedilmiştir. Hiperhomosistineminin, temelde endotel hasarına yol açarak ateroskleroza zemin hazırladığı 1976 senesinde Harker ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (101). Mudd ve arkadaşları endotel fonksiyon bozukluğunu, aterosklerozun klinik veya anatomik kanıtları belirmeden önce, homosistinürisi olan çocuklarda 4 yaş gibi oldukça erken bir dönemde saptamışlardır. (102,103). Homosistinürik çocuklarda daha sonra yapılan çalışmalarda önemli derecede yükselmiş plazma homosistein düzeyleri ile prematür ateroskleroz ve tromboembolik fenomen arasındaki ilişki tespit edilmiş ve bunlar da myokard enfarktı, inme ve erken ölüm ile ilişkili olarak bulunmuştur (102,104).

Sağlıklı çocuklarda tHcy düzeyleri farklı etnik ve yaş gruplarında farklı istatistiksel metodlar kullanılarak belirlenmiştir. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda tHcy düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda Altuntaş ve ark. (105) yaşları 1-17 yaş arasında sağlıklı 177 çocukta ortalama plazma tHcy düzeylerini $7,77 \pm 4,13 \mu\text{mol/L}$, Dinleyici ve ark. (106) ise benzer bir çalışmada yaşları 2-17 yaş arasında değişen 56 sağlam çocukta ortalama plazma tHcy düzeyini $9,94 \mu\text{mol/L}$ ($1,06-68,1 \mu\text{mol/L}$) olarak saptamışlardır. Bu çalışmada da ortalama plazma tHcy düzeyi Dinleyici ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde $9,2 \mu\text{mol/L}$

olarak saptanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi tanımı için 85. persentil değerlerinin ülkelere göre belirlenmesi ve hiperhomosisteinemi tanımlanması için kullanılması önerilmektedir (106). Dinleyici ve ark. 85. persentil değerini 13,1 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır. Bu konuda ülkemizde yapılmış olan çok az sayıda çalışma olması nedeni ile 13,1 $\mu\text{mol/L}$ bu çalışmada da hiperhomosisteinemi için eşik değer olarak kabul edildi. Bu değer diğer ülkelerde çocuklar için belirlenen 8,3-11,3 $\mu\text{mol/L}$ aralığındaki eşik değerlerden daha yüksektir (93). Bu yüksekliğin coğrafik, çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra çalışma metodlarının farklı olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız bu çalışmada, hasta ve kontrol gruplarında yaş ile tHcy düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir ve yaş arttıkça tHcy düzeyi de artmaktadır ($p=0,008$, $r=0,298$). Ayrıca homosisteinin hasta ve kontrol gruplarında vücut ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi mevcut olup VA arttıkça tHcy değeri de artmaktadır ($p<0,001$, $r=0,517$). Mudd ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmiş ve homosistein düzeylerinin artan kas kitlesiyle birlikte artış gösterdiğini bildirilmişlerdir (107). Yaşın ilerlemesiyle birlikte kas kitlesinin de artacağı göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmada saptadığımız yaş ve VA ile artan homosistein düzeyleri anlam kazanmaktadır.

Son yıllarda uzun süreli antiepileptik kullanımının artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (16-21). İlk kez 1997 senesinde Ono ve arkadaşları epilepsi hastalarında uzun süreli ve özellikle çoklu antiepileptik ilaç kullanımının artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır (108). Ono'yu destekler şekilde Schwaninger ve

arkadaşları uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan hastalarda tHcy düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (90). Çalışmalarında tHcy düzeyi normalin üstünde olan hastalarda homosistein metabolizması için gerekli olan koenzimlerden vitamin B6 ve folat düzeylerini de düşük bulmuşlardır. Verrotti ve ark. da benzer şekilde uzun süreli VPA ve karbamazepin monoterapisi alan hastalarda tHcy düzeyini yüksek, vitamin B6 düzeyini ise düşük bulmuştur (109). Fakat literatürde AEİ tedavisi altındaki hastalarda homosistein, vitamin B12, vitamin B6 ve folat düzeylerinin değişmediğini rapor eden yayınlar da mevcuttur (110). Tümer ve arkadaşları yaş ortalaması $10,28 \pm 4,51$ olan 12 aydan uzun süre antiepileptik ilaç kullanan (VPA, karbamazepin, fenobarbital) 111 çocuk hastada plazma tHcy, folat, vitB12 ve lipoprotein (a) düzeylerini ölçmüşler ve kontrol grubuna göre plazma tHcy ve lipoprotein (a) düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (28). Bu çalışmada ise hasta grupları ile kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında, ortanca tHcy düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Literatürde AEİ alan hastaların %13-40'ında hiperhomosistinemi rapor edilmiştir. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda minimum 12 aylık tedavi sonrası 81 Japon çocuk ve erişkinin %13,8'inde, 51 erişkin Alman'ın %20'sinde, 136 İspanyol çocuğun %40,4'ünde hiperhomosistinemi tesbit edilmiştir (111). Ülkemizden Kurul ve arkadaşlarının çocuklarda yapmış olduğu bir çalışma da ise bu oran %16 olarak rapor edilmiştir (95). Çalışmamızda ise bu oran VPA grubunda %19,2 tüm hasta grubunda ise %22,6 olarak saptanmış olup bu sonuçların ülkemizde ve diğer ülkelerde saptanan

sonuçlarla benzer olduğu görülmüştür. Kurul ve ark. çalışmalarında OXC alan hastaların (n:6) hiçbirinde hiperhomosistinemi saptamamışlardır. Kurul ve ark.'nın aksine bizim çalışmamızda OXC alan hastaların %26'sında homosistein yüksekliği saptanmıştır. Kontrol grubumuzdaki hastaların hiçbirinde tHcy düzeyi 13,1 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ölçülmemiştir ($p=0,014$).

Schwaninger ve arkadaşları uzun süreli (> 1 yıl) antiepileptik ilaç kullanan hastaların %20'sinde homosistein düzeylerini 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde bulmuşlardır (90). Bu değer myokard infarktüsü için üç kat, karotid arter daralması açısından ise 2 kat fazla risk taşımaktadır. Bu çalışmada Schwaninger'ın çalışmasına benzer şekilde bu oran, VPA grubunda %15,4, OXC grubunda %18,5 ve tüm AEİ grubunda ise %17 olarak saptanmıştır. Altuntaş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; 177 sağlıklı çocuğun hiçbirinde tHcy düzeyi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde saptanmamıştır (105). Kontrol grubumuzda hiçbir hastada tHcy düzeyini 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde saptanmadı ($p=0,05$)

Endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan molekül NO'dur. NO eksikliği kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni olmasına karşın, araştırmacılar öncelikli olarak ADMA seviyesine yönelmişlerdir (14,16,62). Aterosklerozun patogenezinde ilk basamaklardan biri olan endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu olan ADMA hakkında erişkinlerde yapılan çalışmalarda, bu dimetilarjininin ateroskleroz için bir ön belirteç olabileceği gösterilmiştir (16-21,112-116). Çocukluk yaş grubunda da ADMA'nın ateroskleroz gelişim riskini arttırmada önemli katkısı olan bir aminoasit olduğu Goonasekera ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada belirtilmiştir (117). Bizim çalışmamızda, VPA ve

OXC alan hasta grupları ADMA ve NO düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem ADMA hem de NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Yapılan birçok çalışmada uzamış antiepileptik kullanımının hiperhomosistinemi ve ateroskleroz riskini daha da arttırdığı belirtilmektedir (93). Bu çalışmada, VPA ve OXC alan hasta gruplarında ilaç kullanım süresi ile tHcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0,045$, $r=0,276$), böyle bir ilişki ADMA ve NO düzeyleri ile saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar genel olarak değerlendirilirse, VPA ve OXC alan hasta grupları; homosistein, ADMA ve NO düzeyleri açısından, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Aterosklerozun gelişim sürecinde katkısı olduğu düşünülen ‘hiperhomosistinemi -> ADMA artışı -> NO düşüklüğü -> artmış ateroskleroz riski’ kaskadı bu çalışmada saptanmamıştır. Ancak AEİ kullanımının artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceğini destekleyen iki bulgu mevcuttur. İlki; AEİ alan olguların aksine kontrol grubunda hiçbir olguda tHcy düzeyi hiperhomosistinemi için eşik değer kabul edilen $13,1 \mu\text{M/l}$ ’nin üzerinde ölçülmemiştir ($p=0,014$). İkincisi ise; sonuçlarımıza göre ilaç kullanım süresi ile tHcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiş olmasıdır. Ateroskleroz kaskadını tetikleyen bağımsız bir risk faktörü olan homosistein, AEİ kullanım süresi uzadıkça buna paralel olarak AEİ kullanan hastalarda daha yüksek değerlerde ölçülmüştür. Oysaki beraberinde beklenen ADMA artışı ve NO düşüklüğü saptanmamıştır. Hastalarımızın ortalama 2,7-3,4 yıl gibi kısa bir süredir ilaç kullandığı göz önünde

bulundurulursa AEİ kullanmakta olan hastaların uzun dönem izlemlerinde, bu hastalarda, hiperhomosistineminin tetiklediği, beklenen ADMA artışını ve NO düşüklüğünü saptayacağımızı düşünmekteyiz.

Çocuklarda uzun süre AEİ kullanımına bağlı erken ateroskleroz riski, son dönemlerde klinik pratiğe giren homosistein, ADMA ve NO gibi biyokimyasal belirteçlerle gösterilebilir. Bu bağlamda erken tanı ile riskli hastalarda gelişebilecek aterosklerozun geç komplikasyonlarını azaltmada fayda sağlayacağını düşündüğümüz homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin belirli aralıklarla ölçülmesini önermekteyiz. Bu görüşümüzün desteklenmesi için geniş kapsamlı ve daha uzun süreli prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

- VPA, OXC ve kontrol grubunun homosistein, ADMA ve NO değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Tüm gruplarda; yaş ile homosistein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı, yaş arttıkça homosistein düzeyi de artmaktaydı ($p=0,008$, $r=0,298$).
- Tüm gruplarda; yaş ile ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$).
- Tüm gruplarda; yaş ile NO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$).
- Tüm gruplarda; vücut ağırlığı ile homosistein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı, vücut ağırlığı arttıkça homosistein düzeyi de artmaktaydı ($p<0,001$, $r=0,517$).
- Tüm gruplarda; vücut ağırlığı ile ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$).
- Tüm gruplarda; vücut ağırlığı ile NO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$).

- VPA ve OXC alan olgular içerisinde ilaç kullanım süresi ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edildi ($p=0,045$, $r=0,276$).
- VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).
- VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).
- VPA ve OXC alan hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Vaka grubunda hastaların %22,6'sında (12/53) tHcy düzeyi hiperhomosistinemi için eşik değer kabul edilen $13,1 \mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçüldü. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda tHcy düzeyi bu eşik değerinin üzerinde saptanmadı ($p=0,014$).
- Vaka grubunda hastaların %17'sinde (9/53) tHcy düzeyi ateroskleroz için kritik değer olarak kabul edilen $15 \mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçüldü. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda tHcy düzeyi bu kritik değerin üzerinde saptanmadı ($p=0,05$).

7. ÖZET

Aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite günümüzde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önde gelen sağlık sorunlarından. Bu hastalıkların temelinde yatan aterosklerozun klinik belirtileri erişkin dönemde ortaya çıksa da, öncül temelleri henüz çocukluk yaş döneminde atılmaktadır. Erken dönemde risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi gelecekte ateroskleroza bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmada maksimum faydayı sağlayacaktır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocuklarda uzun süreli antiepileptik kullanımının erken ateroskleroz gelişimine yol açabileceğinden sıkça bahsedilmektedir. Ateroskleroz riskini değerlendirmede homosistein, ADMA ve NO gibi birtakım laboratuvar belirteçleri giderek daha fazla oranda klinik pratiğe girmektedir. Bu çalışmada homosistein ile beraber ilk kez ADMA ve NO düzeyleri çocukluk yaş grubunda antiepileptik ilaç alan hastalarda erken başlangıçlı ateroskleroz riskini değerlendirmek amacıyla çalışılmıştır.

Bu çalışmada, yaş aralığı 7 ila 16 yaş arasında olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az bir yıl ve üzerinde valproik asit tedavisi alan 26 hasta ve okskarbazepin tedavisi alan 27 hasta ile kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğinde takip edilen 24 sağlıklı çocukta yapılmıştır. Çalışmaya katılan çocukların fizik muayeneleri yapılmış, kan örnekleri alınmış; homosistein, ADMA ve NO düzeyleri ölçülmüştür.

Bu çalışmada, VPA ve OXC alan hasta grupları; homosistein, ADMA ve NO düzeyleri açısından, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Fakat olguların ilaç kullanım süresi ile tHcy düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir. OXC ve VPA gruplarının aksine kontrol grubunda hiçbir olguda tHcy düzeyi hiperhomosistinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmemiştir. Ateroskleroz kaskadını tetikleyen bağımsız risk faktörü olan homosistein antiepileptik kullanım süresi uzadıkça buna paralel olarak hastalarda daha yüksek değerlerde ölçülmüştür. Bu son iki bulgu antiepileptik kullanan çocuklarda artmış ateroskleroz riskini destekler niteliktedir.

Özetle; uzun süreli antiepileptik ilaç alan çocuk hastalarda artmış ateroskleroz riskine yönelik plazma homosistein düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmelidir. Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ADMA ve NO düzeyleri açısından anlamlı bir fark göstermeseler de bu hastaların uzun dönem takiplerinde belki de hiperhomosistineminin tetiklediği, beklenen ADMA artışı ve NO düşüklüğü tespit edilebilecektir. Bu nedenle bu konunun açıklığa kavuşturulması için geniş kapsamlı prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

8. SUMMARY

Today, morbidity and mortality from atherosclerotic heart disease is the major health problem in our country as well as across world. Although clinical manifestations of atherosclerosis occur in middle age, the atherosclerotic process begins early in life. Detection and prevention of risk factors at an early stage will avail us to reduce the potential complications that may develop in the future.

Many studies conducted recently have proposed that long term antiepileptic drug treatment in children may result in early atherosclerosis development. In order to evaluate atherosclerosis risk, some special laboratory markers such as homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide are increasingly coming into use. In this study asymmetric dimethyl arginine and nitric oxide for the first time and homocysteine were studied in children receiving antiepileptic drugs so as to assess the risk of early onset atherosclerosis.

This study was conducted among 53 children that were followed in Gazi University department of neurology with the diagnosis of epilepsy and receiving antiepileptic monotherapy (26 valproate, 27 oxcarbazepine). Twenty-four healthy sex- and age-matched children served as controls. Participants were aged between 7 and 16 years. All the subjects underwent physical examination and their venous blood samples were obtained for determining homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels.

The plasma homocysteine, asymmetric dimethylarginine and serum nitric oxide levels did not differ significantly among the three groups (valproate, oxcarbazepine and control). However a statistically significant positive correlation was found between duration of drug use and plasma homocysteine level. In oppose to valproate and oxcarbazepine groups, there wasn't any subject in the control group having plasma homocysteine level greater than the cut-off level of 13,1 $\mu\text{M/L}$.

Homocysteine, trigger of atherosclerotic cascade and independent risk factor for atherosclerosis was measured higher as the duration of drug use lengthened. The last two findings support the increased risk of atherosclerosis in epileptic children receiving antiepileptic drugs.

In conclusion serum homocysteine level should be measured periodically in children receiving long-standing antiepileptic drug. When we compared the patient groups with the control group they did not differ from each other in plasma asymmetric dimethyl arginine and serum nitric oxide levels. However during their long term follow-up may be we would observe expected plasma ADMA increase and NO decrease owing to inducing effect of hyperhomocysteinemia. Therefore in order to throw light on this argument, large scale prospective studies should be conducted.

9. KAYNAKLAR

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
2. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19(4):271-4.
3. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:4-17.
4. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(4):1061-86.
5. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000;356:323-9.
6. Reinikainen KJ, Keranen T, Halonen T, Komulainen H, Riekkinen PJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987;1(5):284-9.
7. Shorvon S. Oxcarbazepine: a review. *Seizure*. 2000;9(2):75-9.
8. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):285-92.
9. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1990;334:168-175.

10. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001;42:46-9.
11. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics--a review. *Pain Pract* 2004;4(3):194-203.
12. dos Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(4):276-283.
13. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58(5):513-22.
14. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005;10(1):27-33.
15. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):61-5.
16. Siekmeier R, Grammer T, März W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-97.
17. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):33-40.
18. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003 1;59(4):824-33

19. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(4):652-8.
20. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Hornig B, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003;57(1):244-52.
21. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001;158(2):425-30.
22. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997 15;95(8):2068-74.
23. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998;62(26):2425-30.
24. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358(9299):2127-8.
25. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, Maruyama Y, Uno S, Ikegaya N, et al. Association of homocysteine and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006 ;48(5):797-805.

26. Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJ. Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. *J Nutr* 1996;126:1254-7.
27. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
28. Tumer L, Serdaroglu A, Hasanoglu A, Biberoglu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr* 2002;91:923-6.
29. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006;70(1):5-10.
30. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM *Pediatric Neurology Principles&Practice* (4th Ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, pp 981-989.
31. Lüders H, Najm I, Wyllie E. "Reply to Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts". *Epilepsia* 2003;44:6-8.
32. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy. Dis Mon* 2003;49(7):426-78.
33. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008;62(12):1920-5.
34. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49(1):13-8.
35. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008 ;7(6):514-24.

36. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):93-101.
37. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5(3):189-202.
38. Pugsley MK, Yu EJ, Mclean TH, Goldin AL. Blockade of neuronal sodium channels by the antiepileptic drugs phenytoin, carbamazepine and sodium valproate. *Proc West Pharmacol Soc* 1999;42:105-8.
39. Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5(1):67-83.
40. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(2):5-16.
41. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42(4 Supp 5):119-25.
42. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329(19):1383-8.
43. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al . Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145(2):799-808.
44. Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Kołodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2003;44(8):1014-21.

45. Koenig SA, Buesing D, Longin E, Oehring R, Häussermann P, Kluger G, et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia* 2006;47(12):2027-31.
46. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996;46(2):465-9.
47. Thurston JH, Hauhart RE. Reversal of the adverse chronic effects of the unsaturated derivative of valproic acid--2-n-propyl-4-pentenoic acid--on ketogenesis and liver coenzyme A metabolism by a single injection of pantothenate, carnitine, and acetylcysteine in developing mice. *Pediatr Res* 1993;33(1):72-6.
48. Ford ES; National Health and Nutrition Examination Survey. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003 2;108(9):1053-8.
49. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976 295:369-77.
50. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):219-30.
51. Frohlich J, Lear SA. Old and new risk factors for atherosclerosis and development of treatment recommendations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(9):838-42.
52. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, et al. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14(6):267-77.

53. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995 23;75(6):67-70.
54. Rothe G, Gabriel H, Kovacs E, Klucken J, Stöhr J, Kindermann W, et al. Peripheral blood mononuclear phagocyte subpopulations as cellular markers in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(12):1437-47.
55. Strong JP, Malcom GT, Newman WP 3rd, Oalman MC. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr* 1992;11:51-54.
56. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1307-1315.
57. Dash P. Nitric Oxide Basic. [online] 2008 sep Medical Sciences, St.George's, of London available from URL: <http://www.sgul.ac.uk/depts/immunology/~dash/no/no.pdf>
58. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(4):313-9.
59. Bian K, Murad F. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Front Biosci* 2003;8:264-78.
60. Hakim TS, Sugimori K, Camporesi EM, Anderson G. Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without haemoglobin. *Physiol Meas* 1996;17(4):267-77.
61. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120(3):227-37.

62. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008;49(4-6):134-40.
63. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006;38(2):126-36.
64. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003;4(4), 41–51.
65. Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, Wu M, Villalon P, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995;77:510–8.
66. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112(7):556-65.
67. Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly* 2006;136(47-48):745-56.
68. McCully KS. Homocysteinemia and arteriosclerosis. *Am Heart J* 1972;83(4):571-3.
69. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149–1155.
70. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077–1080.

71. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Jama* 2002;288(16):2015–22.
72. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370–1376.
73. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1997; 96:2542–2544.
74. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:6369–6373
75. Nishio E, Watanabe Y. Homocysteine is a modulator of platelet derived growth factor action in vascular smooth muscle cells: a possible role for hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol* 1997;122: 269–274.
76. Dalton ML, Gadson PF, Wrenn RW, Rosenquist TH. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells. *FASEB J*. 1997;11:703–711
77. Voutilainen S, Alfthan G, Nyyssonen K, et al. Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann Med*. 1998;30:300–306.
78. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation* 1999;99:2383–2388.

79. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:535–541.
80. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:837–842.
81. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991;88:1906–1914.
82. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126(4):1285-1289.
83. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:182–185.
84. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000;96:966–972.
85. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997;11:1157–1168.
86. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins. An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000;102:2479–2483.

87. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, et al. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with pre-dialysis renal failure? *Circulation* 2000;102: 871–875.
88. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1557-64.
89. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism*. 1997;46(8):959-62.
90. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999;40(3):345-50.
91. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R, Kohl B, Werle E, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000 ;247(9):687-90.
92. Mahmoudian T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav* 2005;6(2):257-9.
93. Huemer M, Ausserer B, Graninger G, Hubmann M, Huemer C, Schlachter K, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation. *Epilepsia* 2005;46(10):1677-83.

94. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* 2006;70(2-3):211-7.
95. Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2007;22(12):1389-92.
96. Adams MR, Celermajer DS. Detection of presymptomatic atherosclerosis: a current perspective. *Clin Sci (Lond)* 1999;97(5):615-24. Review.
97. American Heart Association Steering Committee for Medical and Community Program: Risk factors and coronary disease. A statement for physicians. *Circulation*. 1980 62: 449-455.
98. A'Brook R, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H. Homocysteine and coronary risk in the general population: Analysis from the Scottish Heart Health Study and Scottish MONICA Surveys. *Eur Heart J*. 1998;19:8.
99. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, Jacques PF, Wilson PW. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 159: 1999 1077- 1080.
100. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 1999 10: 891- 900.
101. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 58: 731- 741.

102. Mudd SH, Levy HL, Skovby FD. Disorders of transulfuration. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th Edition. New York 1989: 693- 734.
103. Mudd SH, Skovby F, Levy HL. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985 37: 1- 31.
104. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. Journal of Internal Medicine 1994 236; 603- 617.
105. Altıntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocysteine levels in Turkish children. Turk J Haematol 2004;21(2): 79-82.
106. Dinleyici EÇ, Kirel B, Alataş Ö, Müslümanoğlu H, Kılıç Z. Sağlıklı çocuklarda plazma total homosistein düzeyleri. Türkiye klinikleri Journal pediatri 2007,16:1-7.
107. Mudd SH, Pool JR. Labile methyl balance for normal humans on various dietary regimens. Metabolism 1975;24: 721- 735.
108. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. Metabolism. 1997 ;46(8):959-62.
109. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. Epilepsy Res. 2000;41(3):253-7.
110. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. Epilepsy Res. 2001;47(1-2):27-35.

111. Vilaseca MA, Monrós E, Artuch R, Colomé C, Farré C, Valls C, et al. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinaemia, B-vitamins and the 677C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4(6):269-77.
112. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1995;95: 1747- 1755.
113. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1997;18 (suppl E): E19- E29.
114. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57: 791-804.
115. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 287-324.
116. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98: 204- 210.
117. Goonasekera CD, Shah V, Rees DD, Dillon MJ. Vascular endothelial cell activation associated with increased plasma asymmetric dimethyl arginine in children and young adults with hypertension: a basis for atheroma? *Blood Press* 2000;9(1):16-21.