

T.C

Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
K Başkanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
İsköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastahkları
Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğı
Başhekim: Dr. Hüseyin Aldemir

738773

**KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT
TEDAVİSİ ALAN
EPİLEPTİK HASTALARDA
SERUM LİPİD PROFİLİ
VE
ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ
(UZMANLIK TEZİ)**

7-138773

EC. YÖNSEL EĞİTİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Sevim KÖROĞLU

Yönlendiren: Klinik Şefi Dr. Rengin ŞİRANECİ

İSTANBUL - 2003

TEŞEKKÜR

*Hastanemiz Başhekimini Sayın Dr. Hüseyin ALDEMİR 'e,
Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerden faydalandığım ve
tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan klinik şefim; Sayın Dr. Rengin
ŞİRANECİ'ye,*

*Bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan şeflerimiz: Sayın Dr.
Gönül AYDOĞAN, Sayın Dr. Erdal ADAL ve Sayın Dr. Sultan
KAVUNCUOĞLU'na,*

*Klinik Şef Muavinlerimiz Sayın Dr. Aysel KIYAK ve Sayın Dr. Sibel
ÖZBEK'e,*

*Tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen Sayın Dr. Ender
AKSÜYEK, Sayın Dr. Gülseren ARSLAN ve Sayın Dr. Canan YILDIZ'a,
Asistanlığım boyunca sevgi, saygı, anlayış içinde çalıştığım, bilgilerinden
yararlandığım sayın başasistan ve uzman doktorlarımıza,*

*Tezimin oluşturulmasında büyük yardımını gördüğüm sevgili arkadaşım
Dr. Tuğçe KARADUMAN'a,*

*Tezimin istatistiklerinde zaman ve emek veren değerli arkadaşım Ahmet
KOZAN ve Sayın Dr. Ahmet DİRİCAN'a,*

*Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan
arkadaşlarıma,*

*Gelişim Nörolojisi poliklinik ve servisindeki ve hastanedeki tüm hemşire ve
personel arkadaşlarıma,*

*Bugünlere gelmemi sağlayan ve benim için hiçbir fedakarlıktan
kaçınmayan biricik anneme ve babama, yanlarında olduğum her an huzur
duyduğum sevgili kardeşlerime,*

*Sevgisini ve desteğini daima hissettiğim, tezimin her aşamasında yardımcı
olup, nazımı çeken canım eşime teşekkür ederim.*

Dr. Sevim KÖROĞLU

İÇİNDEKİLER

1. Kısaltmalar	2
2. Giriş	3
3. Genel Bilgiler	5
4. Gereçler ve Yöntem	29
5. Bulgular	30
6. Tartışma.....	59
7. Özet	62
8. Kaynaklar	63

KISALTMALAR

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı.

HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

VLDL-C: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

TK: Total kolesterol.

TG: Trigliserid.

TK/HDL-C: Total kolesterolün yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole oranı.

LDL-C/HDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole oranı.

GABA: Gama amino bütirik asid.

ALT: Alanin amino transferaz.

AST: Aspartat amino transferaz.

LCAT: Lesitin kolesterol acil transferaz.

ANOVA: Çoklu varyans analizi.

APABK: Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi.

K: Karbamazepin.

V: Valproik asit.

GİRİŞ

Nöronların anormal elektrik deşarjları sonucunda bilinç değişikliği, motor hareketler, duyu bozukluğu ve otomatizmle beraber ortaya çıkan klinik tabloya nöbet, buna karşılık çeşitli nedenlere bağlı olarak bu nöbetlerin belirli bir paroksizma içinde tekrarlaması olayına da epilepsi denir.

Çocukluk döneminin önemli kronik hastalıklarından olan epilepsi, uzun süreli , bazen yaşam boyu tedaviyi gerektirmektedir. Uzun süreli kullanılan ilaçların serum lipid profillerini değişik yönlerde etkileyebileceği gösterilmiş; düzenli antiepileptik ilaç kullananlarda ASKH riskinin normal populusyona göre düşük olduğu bildirilmiştir (1,3). Düzenli ilaç kullananlarda iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerin , kontrollere oranla belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmiş ve bu olumlu etkinin mikrozomal enzim indüksiyonu ile serum HDL-C düzeyinin artması sonucu olduğu bildirilmiştir (2,3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik kalp hastalığı, serum total kolesterol ve LDL-C ile pozitif, HDL-C ile negatif korelasyon gösterir (5,7). Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar, karaciğerde apolipoprotein A1 sentezini artırarak HDL-C konsantrasyonunu yükseltirken, LDL-C konsantrasyonunu düşürürler.

Antiepileptik ilaçların serum lipid ve lipoprotein seviyelerini yükselttiği birçok araştırmacı tarafından saptanmıştır (8,9,10,11,12,13, 14, 15,). İlaçların çoğu karaciğerde metabolize olur.

Bu ilaçlar endoplazmik retikulumdaki mikrozomal enzim aktivitesinin artmasına yol açar. Böylece steroid hidrosilasyonu, bilirubin sentezi, lipid sentezi ve metabolizması etkilenir(8). Antiepileptiklerin HDL-C 'de meydana getirdikleri artış aterosklerotik kalp hastalıklarında koruyucu bir faktör olarak rol oynayabilir. Bu koruyuculuk epileptik ilaçların yararlı bir yan etkisi olabilir (16,17).

Kopeloff ve arkadaşları deneysel olarak kronik epilepsi oluşturulan maymunlarda serum kolesterol seviyesi ile epileptik nöbetler arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu saptamışlardı (4).

Kolesterol ve yağdan zengin bir diyet ile hastalarda nöbetlerin kontrol altına alınabileceği bildirilmiştir (18,19). Deneysel çalışmalarda ise kolesterolden zengin diyet uygulanan deney hayvanlarının kimyasal ajanlarla oluşturulan nöbetlere daha dirençli oldukları gözlenmiştir.

Tüm bunlara rağmen antiepileptik ilaçların total kolesterol ve trigliserid düzeyini yükseltici etkisi aterosklerotik kalp hastalığı oluşumunu kolaylaştırıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bazı araştırmalarda ise ASKH için ne koruyucu ne de riski artırıcı etkisi olduğuna dair sonuçlar mevcuttur(6).

Antiepileptiklerin lipid ve lipoproteinler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaların birçoğu yetişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalar çok nadirdir (1 3).

Biz bu çalışmada Pediatrik Nöroloji birimimizde ilk defa karbamazepin ve valproik asid tedavisi başlanan ve yeni izleme alınan 43 hasta üzerinde total kolesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, trigliserit düzeylerini ve LDL-C/HDL-C, TK/HDL-C oranlarını saptayarak bu ilaçların aterosklerotik kalp hastalığı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

Epilepsi insanlığın tarihi kadar eskidir. Yunanca epilepsia "atak" sözcüğünden gelir. Epilepsi halen dünyanın birçok yörelerinde sihirler, dinsel ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Hipokrates yirmibeş asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiştir. Lolock 1857'de epilepsinin tedavisinde potasyum bromürü uygulamıştır. Aynı yıllarda Esquiral epileptik hastaların akıl hastanelerine konulmalarına karşı çıkmıştır. Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874'de Jackson yapmıştır. Epilepsiyi "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tanımlamıştır. Ancak epilepsinin sınıflandırılması, tanı ve tedavisi bilimsel ve yeterli olarak yirminci yüzyılda yapılabilmektedir .

Çocuklarda epilepsi, birçok nedenle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmazsa kalıcı epilepsi türlerine dönüşmesi, gelişmekte olan beyin üzerine zararlı etkiler yaparak zeka gerilikleri ve psişik bozukluklara sebep olabilmesi nedeniyle önemlidir .

Epilepsilerin Sınıflandırılması:

Epilepsinin çeşitli nedenlerle ortaya çıkması ve çeşitli klinik şekillerde görülmesi, sınıflandırmada güçlük yaratmaktadır. Uygun bir sınıflandırma için etyolojik, klinik ve topografik tanımların tümünü içeren; kompleks bir sınıflandırma gereklidir. Günümüzde "Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği" tarafından hazırlanan sınıflandırma kabul edilmektedir(20,21,22).

Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırması:(23)

İDAE (1989)

I. Lokalizasyonla İlişkili (Fokal, Lokal, Parsiyel) Epilepsiler ve Sendromlar

A. İdiopatik(başlangıç yaşına göre)

- 1) Sentrotemporal diken bulgusu veren çocukluk çağı selim epilepsisi
- 2) Oksipital-paroksizmal çocukluk çağı epilepsisi
- 3) Primer “okuma” epilepsisi

B. Semptomatik

- 1)Kojewnikow sendromu (kontinü parsiyel epilepsi)
- 2)Belirli uyarılarla gelişen epilepsiler (örn:refleks epilepsi)
- 3)Temporal lob epilepsisi (amigdalohipokampal, lateral)
- 4)Frontal lob epilepsisi (singulat, anterior frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral, operkular, motor korteks)
- 5)Pariyetal lob epilepsisi
- 6)Occipital lob epilepsisi

C. Kriptojenik fokal epilepsiler

II.Generalize epilepsiler

A. İdiopatik(başlangıç yaşına göre)

- 1)Selim familyal neonatal konvulsiyonlar
- 2)Selim neonatal konvulsiyonlar
- 3)Çocukluk çağı selim myoklonik epilepsisi
- 4)Piknolepsi
- 5)Jüvenil absans
- 6)Jüvenil myoklonik epilepsi(impulsif petit mal)
- 7)Uyanınca gelişen tonik-klonik(grand mal)epilepsi
- 8)Belirli uyarılarla gelişen tonik-klonik (grand mal)epilepsi
- 9)Yukarıda sınıflandırılmayan diğer generalize idiyopatik epilepsiler

B.Kriptogenetik/semptomatik (yaş sırasına göre)

- 1)West sendromu (infantil spazm, Blitz-Nick-Salaam Krampfe)
- 2)Lennox-Gastaut sendromu
- 3)Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi
- 4)Myoklonik absanslı epilepsi

C.Semptomatik

a)Nonspesifik sebepler

- 1)Erken myoklonik ensefalopati
- 2)Supresyon “burst”lü erken infantil epileptik ensefalopati
- 3)Yukarıda sınıflandırılmayındığer semptomatik generalize epilepsiler

b)Spesifik sendromlar

Komplike hastalık durumlarında görülen epileptik konvulsiyonlar

III. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

A.Hem generalize hemde fokal konvulsiyonlar

- 1)Neonatal konvulsiyonlar
- 2)Çocukluk çağı ağır myoklonik epilepsisi
- 3)Yavaş dalgalı uykuda beliren sürekli diken dalga bulgusu
- 4)Edinsel epileptik afazi(Landau-Kleffner sendromu)

B.Açıkça generalize ve fokal bulgu gösterenlerin dışındakiler

IV.Diğer konvulsiyon türleri

A. Çevresel nedenlere bağlı konvulsiyonlar

- 1)Febril konvulsiyonlar
- 2)İzole epileptik status
- 3)Akut metabolik –toksik etkilere bağlı konvulsiyonlar

Epilepsinin Görülme Sıklığı:

Ortalama epilepsi insidansı % 0.1'dur. Bu oranın bizim ülkemizde de % 0.1 olduğu sanılmaktadır. Tam olarak gösterilememesine karşın genetik bir yatkınlığın varlığına ait kanıtlar bildirilmiştir. Bazı ailelerde epilepsi sıklığı fazladır, ikizler üzerinde yapılan araştırmalarda tek yumurta ikizlerindeki epilepsi insidansının çift yumurta ikizlerine göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde kızlardan daha siktir .

Fizyopatoloji :

Epileptik nöbetler sırasında sinir hücrelerinin aktivitesi üzerine, inhibitör ve eksitatör etkideki normal denge bozulmuştur. İnhibitör etkinin azalması epileptik aktivitenin artmasında önemli bir faktördür. Gama amino bütirik asidi nörotransmitter olarak kullanan inhibitör nöronlar özellikle etkilidirler. Gabaerjik nöronlardaki bozukluklar epilepside rol oynayabilirler. Ancak bu sistemin tüm nöbet tiplerinde spesifik olarak tutulduğu gösterilememiştir. En fazla limbik sistem etkilenir. Fokal nöbetler, hipereksitabl korteksin fokal bir bölgesinden orjin alırlar. Anormal nöronal deşarjlar nöbet foküsüne lokalize kalır veya bazen de sekonder olarak generalize olurlar. Serebral kortekste kronik epileptojenik foküs, uzak bölgelerde anormal nöronal aktiviteye neden olur. Özellikle lezyon bölgesiyle direk ilişkili komşu bölgeler ve karşı hemisferdeki homolog bölgeler etkilenir. Karşı hemisfer homolog bölgede ortaya çıkan foküsler bağımsız epileptojenik odak oluşturabilirler (21,24).

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR:

Epilepsinin tedavisindeki amaç, nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Tedavi süresince ilacın toksik etkisinin oluşmamasına dikkat edilir. Tedavi başlamadan önce hastanın yaşı, nöbetin başlama yaşı, nöbetin sıklığı, cinsi, şiddeti ayrıntılı olarak sorulmalıdır.

Antiepileptik ilaçların biyotransformasyonu genellikle karaciğerde endoplazmik retikulumdaki enzimlerle oluşur. Bazı ilaçlar bu sistemi inhibe, diğerleri aktive eder. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepinin bu sistemi aktive ettiği gösterilmiştir.

Biyotransformasyonda en önemli organ karaciğerdir, en önemli enzim fraksiyonu da mikrozomal enzimlerdir (25,26).

Karaciğer parankim hücrelerinin mikrozomları mitokondriler veya ribozomlar gibi belirli bir hücresel komponenti temsil etmezler. Bunlar, homojenizasyon sırasında hücrenin endoplazmik retikulumun parçalanması sonucu oluşan artefaktlarıdır. Endoplazmik retikulum karaciğer hücrelerinde nükleus zarından hücre zarına kadar bir ağ şeklinde uzanan kanal sistemidir. Hücre içinde madde taşınmasını sağlar. Büyük bir bölümünde kanallar üzerinde ribozomlar yerleşmiş olup bu kısım yüzeyi pürüzlü retikulumu oluşturur, mikrozomal enzimler pürüzsüz yüzeyde bulunur. Mikrozomların membranı lipid içerikli olduğundan ancak yağda eriyen maddeler endoplazmik retikulum içine girebilir (27,28).

Mikrozomal Enzim indüksiyonu:

Mikrozomal enzim indüksiyonu, mikrozomal bir enzimin substratı olan bir madde tarafından, bu enzimin sentezinin artırılması sonucu enzimatik etkinliğin artması olayıdır. Enzimlerin miktarının artmasına p 450 sitokromunun ve benzeri hemli proteinlerin artması eşlik eder.

Deney hayvanlarında (örneğin sıçanlarda fenobarbital verilmek suretiyle yapılan deneylerde) mikrozomal enzim indüksiyonu esnasında karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulumda hiperplazi ve karaciğer hücrelerinde büyüme saptanmıştır (29,30).

Enzim indüksiyonu özellikle mikrozomal enzimler tarafından oksitlenme suretiyle metabolize edilen ilaçlarla incelenmiştir (fenobarbital gibi).

İnsanlarda mikrozomal enzim indüksiyonu yapan bazı ilaçlar ve çevresel etkenler tabloda gösterilmiştir (29).

İLACIN GRUBU

İLAC

Antieflamatuvar analjezikler

Fenilbutazon, aminopirin

Antiepileptikler

Fenitoin, karbamezapin

Antikoagülanlar

Varfarin ve deriveleri

Antibiyotikler

Rifampisin, griseofulvin

Diüretikler

Spirolakton

İnsektisidler

DDT endrin

SSS'ni deprese eden ilaçlar

Barbituratlar, glutetimid,

Oral kontraseptifler

Alkol

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN HEPATOTOKSİSİTESİ

Karaciğer ilaçların toksisitesine oldukça duyarlı bir organdır. Çünkü drog eliminasyonunda primer rolü oynar ve sonuçta oluşan toksinlere maruz kalır.

Antiepileptik drogların neden olduğu hepatotoksisite geçici hepatik enzim elevasyonundan, belirtisiz hepatik disfonksiyona hatta fatal tabloya yol açabilir. Antiepileptik ilaç alan hastalarda doktor daima uyanık olmalıdır ki; özellikle multidrog alan epileptik hastalarda hepatik reaksiyon riski fazladır.

Mekanizma

Drog indükleyici hepatotoksisite tahmin edilen ve tahmin edilemeyen tipte olmak üzere ikiye ayrılır (79,82).

Tahmin edilen: Drogun hepatik hücreler üzerine direk toksik etkisi mevcuttur. Histolojik olarak hepatik değişiklikler sitotoksik veya kolestatik etkili olabilir. Etki doz bağımlıdır, yüksek konsantrasyonda ilaç alan herkeste gözlenebilir. Toksik dozda alınan ilaca karşı hepatotoksik etki hemen gözlenir. Erken başlangıçlıdır.

Tahmin edilemeyen: İdiosinkrazik bir reaksiyondur. Drog dozu ile ilişkisi yoktur. İnsidans düşüktür. Genellikle ilaç alımı ile hepatik reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre uzundur. Klinik semptomlar tipik ilaç allerjisine benzer (ateş, raş, eozinofili). Histolojik değişiklikler immunolojik mediatörlerle olur. Granulamatöz veya eozinofilik infiltrasyon mevcuttur.

İdiosinkrazik hepatik reaksiyonun diğer olası bir mekanizması da aberran drog metabolizmasının toksik metabolitlerine bağlıdır. Bu tip reaksiyonun semptomları ilaç allerjisinden farklıdır.

Antiepileptik drogların hiçbirisi direk hepatotoksinleriyle hasar oluşturmaz. Oluşan hasar genellikle idiosinkrazik mekanizmayla ilişkilidir.

Fenitoin ve karbamazepin hepatotoksitesisi hipersensitiviteye bağlı olarak görülür. Valproat ise aberran mekanizmayla ortaya çıkan toksik metabolitleri ile gizli bir şekilde hepatik hasar yapar (80,82).

KARBAMAZEPİN

İmipramin ve diğer antidepressanlarla yakından ilişkili olan karbamazepin bipolar depresyonun tedavisinde etkili trisiklik bir bileşiktir. İlk önce trigeminal nevralji tedavisi için piyasaya sunulmuştur, ancak epilepsi tedavisinde yararlı olduğu da kanıtlanmıştır.

Kimyası

Yapısının iki boyutlu çiziminden pek belli olmamasına rağmen, karbamazepinin fenitoine pek çok benzerlikleri vardır. Çoğu antiepileptik drogun heterosiklik halkasında bulunan üreid grubu karbamazepinde de bulunur.

Etki Mekanizması

Karbamazepin'in etki mekanizması fenitoin gibi maksimal elektroşok nöbetlerine karşıt etkilidir. Membran permeabilitesi üzerinde yapılan çalışmalar terapötik konsantrasyonlarda sodyum kanallarını bloke ettiğini ve nöron kültürlerinde yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemeleri inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca karbamazepin adenosin reseptörleri ile de etkileşir. Ancak bu gözlemin fonksiyonel anlamı bilinmemektedir. Karbamazepin beyin sinaptozonlarından norepinefrin uptake'ini inhibe eder. Fakat beyin kesitlerinde GABA uptake'ini veya GABA ile indüklenen post-sinaptik inhibisyonu etkilememesi, etkisinin GABAerjik sistemden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Klinik Kullanımı

Karbamazepin parsiyel nöbetler için kullanılan bir ilaçtır, ayrıca pek çok hekim tarafından jeneralize tonik klonik nöbetlerde ilk drog olarak kullanılır. Nöbetlerinin kontrol edilmesi zor olan hastalarda fenitoin ile birlikte kullanılır.

Karbamazepin alışılmış terapötik sınırlarda kullanıldığında sedatif değildir. Yaşlı hastalarda yüksek dozlar ataksi ve dengesizlik oluşturur. İlaç trigeminal nevraljisi olan bazı hastalarda çok etkilidir.

Farmakokinetik

Karbamazepinin emilimi hastaların hepsinde hemen tümüyle gerçekleşmekle birlikte emilimin hızı hastalar arasında değişmektedir. Doruk seviyelere genellikle kullanımdan 6-8 saat sonra ulaşır. İlaç yemeklerden sonra vererek emilimi yavaşlatmak hastanın daha büyük günlük toplam dozlara tolerans göstermesine yardımcı olur.

Dağılımı yavaştır ve dağılım hacmi kabaca 1 lt/kg dır. Drog plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır; diğer ilaçların proteine bağlanmasında ayrılma gözlenmemiştir.

Karbamazepin tedavinin başlangıcında yaklaşık 1 lt/kg/gün şeklinde, çok az sistemik klirensi vardır. İlacın belirgin biçimde mikrozomal enzimleri indüklemeye özelliği vardır. Bir aydan uzun süreli ilaç uygulanmış epileptik hastalarda veya gönüllülerde yapılmış birçok çalışmada karbamazepinin klirensi tedavinin başlangıcına göre 2 kat artmıştır.

Tipik olarak bir tek başlangıç dozundan sonra bireylerde gözlenen 36 saatlik yarı ömür, devamlı tedavide olan bireylerde 20 saatin çok daha altına inmektedir. Bu nedenle tedavinin ilk haftalarında önemli ölçüde dozaj ayarlamaları gerekebilir. Dozdaki bu değişiklikler mikrozomal enzim kapasitesini daha da değiştirebilmektedir.

Karbamazepin kısmen 10,11 dihidro türevine olmak üzere insanda tümüyle metabolize olmakta, daha sonrada konjuge olmaktadır. Dihidro türevi stabil bir epoksit oluşmasıyla antikonvülzan aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bunun ve diğer metabolitlerin karbamazepinin klinik aktivitesine katkısı bilinmemektedir.

Tedavi Düzeyleri ve Dozu

Karbamazepin parsiyel nöbetlerde ilk tercih edilen ilaç sayılmaktadır. Yalnızca ağızdan alınan şekli bulunmaktadır. İlaç çocuklarda da etkilidir ve 15-25 mg/kg/gün dozu çocuklar için uygundur. Erişkinler günlük 1 gr, hatta 2 gr dozları tolere ederler. Daha yüksek dozlara günlük miktarı birçok doza bölerek verilme ile çıkılabilir. Günde 3-4 doz alan hastalarda kanı hemen sabah dozundan önce alındığında (çanak düzey) tedavi düzeyi genelde 4-8 micgr/ml üzerinde drog düzeylerinde pek çok hasta diplopiden şikayet etmesine rağmen diğer bazıları, özellikle monoterapide 10 micgr/ml'nin üzerindeki düzeyleri tolere edebilir. Kan örnekleri rastgele alındığı zaman, düzeyler sıklıkla 8 micgr/ml'nin üzerindedir. Fakat absorpsiyon ile ilgili dalgalanmalar uzun dönemde kıyaslamaları zorlaştırır.

İlaç Etkileşimleri

Karbamazepini ilgilendiren ilaç etkileşimleri hemen her zaman ilacın enzim indükleyen özellikleri ile ilgilidir. Daha önce belirtildiği gibi, hepatik enzimlerin artmış metabolik kapasitesi kararlı durumdaki karbamazepin konsantrasyonunda bir azalmaya ve primidon, fenitoin, etosüksimid, valproik asid ve klonazepam metabolizma hızında artmaya neden olabilmektedir. Propoksifen, troleandomisin ve valproik asid gibi diğer droglar karbamazepin klirensini inhibe edebilmekte ve kararlı durum karbamazepin kan düzeylerini artırabilmektedir. Fakat, fenitoin ve fenobarbital gibi diğer antikonvülzanlar enzim indüksiyonu aracılığı ile karbamazepinin kararlı durum konsantrasyonunu azaltabilirler.

Toksitesisi

Karbamazepinin doza bağlı en sık rastlanan yan etkisi diplopi ve ataksidir. Sıklıkla ilk önce diplopi oluşur ve günün belirli bir zamanında bir saatten kısa sürelidir. Günlük bölünmüş dozun tekrar düzenlenmesi bu şikayeti çoğunca düzeltir. Diğer doza bağlı yakınmalar hafif gastrointestinal şikayetler, dengesizlik ve yüksek dozlarda uyuklamadır. Hiponatremi ve su zehirlenmesi

Karbamazepin ile aplastik anemi ve agranülositoz sonucu ölümcül olgular dahil, idiosinkrazik kan diskrazileri oluşması hususunda ciddi endişeler vardır. Bunların pek çoğu trigeminal nevraljisi olan yaşlı hastalardadır ve genellikle tedavinin ilk dört ayı içinde oluşmuştur. Bazı hastalarda görülen hafif ve persistan lökopeni tedaviyi durdurmak için gerekli bir indikasyon değildir, ancak dikkatli izlemeyi gerektirir. En sık idiosinkrazik reaksiyon deri döküntüsüdür; hepatik fonksiyon bozukluğu görülebilir.

VALPROİK ASİD

Serbest asid şeklinde valproik asid olarak da kullanılan sodyum valproatın, nöbetlere karşı etkili diğer drogların araştırılmasında bir solvent olarak kullanılırken antiepileptik özellikleri bulunmuştur. Valproik asid vücut pH'sında tamamen iyonize haldedir; hem valproik asidin hem de asidin tuzunun kullanıldığına bakılırsa ilacın aktif şeklinin valproat iyonu olduğu kabul edilebilir.

Kimyası

Valproik asid antiepileptik aktivitesi olan yağ asidi ya da karboksilik asid dizisi üyelerinden biridir; bu aktivite en çok beş ile sekiz karbon atom zincirli üyelerinde görülür. Dallanma veya doyma drogun aktivitesini önemli şekilde değiştirmez, ancak lipofilitesini artırabilir: böylece etki süresini uzatır. Valproik asidin amidleri ve esterleri de antiepileptik maddelerdir.

Etki Mekanizması

Valproat hem pentilentetrazol hem maksimal elektroşok nöbetlerine karşı etkilidir. Nöron kültürlerinde uzun süreli yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemeleri bloke eder. Parsiyel nöbetlere olan etkisi, büyük olasılıkla Na kanalları üzerinde bu etkinin bir sonucudur. Bununla birlikte ilgilerin çoğu valproatın GABA üzerindeki etkisine yönelmiştir. GABA'nın yıkımından sorumlu GABA aminotransferazi inhibe ederek GABA düzeyini artırır (76). Yüksek konsantrasyonlardaki valproatın membranın potasyum iletkenliğini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca valproatın düşük konsantrasyonları membran potasyum kanalları üzerinde direk bir etki aracılığıyla yaptığını göstermektedir.

Klinik kullanımı

Valproat absans nöbetlerinde çok etkilidir, bu etkisi açıklanmayı beklemektedir. Valproat bazı myoklonik nöbetleri kontrol etme bakımından tek ilaçtır. Özellikle primer jeneralize nöbetler olmak üzere tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Atonik nöbetleri olan az sayıdaki hastadan yanıt alınabilir ve bazı kanıtlar ilacın parsiyel nöbetlerde etkili olduğunu göstermektedir.

Farmakokinetikleri

Valproatın biyoyararlanımı %80' den fazla olup ağızdan alınan bir dozdan sonra iyi emilir. Kandaki doruk seviyeler 2 saat içinde gözlenir. Yiyecekler emilimi yavaşlatabilir ve eğer drog yemekten sonra verirse toksisitesi azalabilir.

Valproik asit plazma PH ında tamamen iyonizedir. % 90' ı plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle dağılım hacmi düşüktür.

Valproatın klirensi çok düşüktür, yarı ömrü 9-18 saat arasındadır. Çok yüksek kan düzeylerinde valproat klirensi doza bağımlıdır. Daha yüksek dozlarda intrinsek klirens ve protein bağlanmasında dengeleyici değişiklikler görülmektedir.

Terapötik Düzeyleri ve Dozu

Bazı hastalarda 25-30 mg/kg/gün dozları yeterli olabilir, fakat diğerleri 60 mg/kg veya daha fazla dozlara gereksinim duyabilirler. Valproatın tedavi düzeyleri 50-100 mcgr/ml arasında değişmektedir. Etkinliği test ederken ilacın sabah "çanak" düzeyleri en az 80 mg/ml düzeyine ulaşana dek kesilmemelidir.

İlaç etkileşimleri

Düşük dozlarda kendi metabolizmasını inhibe eder, böylece intrinsek klirensini azaltmaktadır. Daha yüksek dozlarda, valproatın serbest fraksiyonunda oluşan artma beklenenden daha düşük total ilaç düzeylerine yol açmaktadır. Fenitoini de plazma proteinlerinden ayırır. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin de dahil olmak üzere bir çok drogun metabolizmasını inhibe edip bu maddelerin kararlı durum konsantrasyonlarını artırmaktadır.

Toksisitesi

Valproatın en sık doza bağımlı ters etkileri bulantı, kusma ve abdominal ağrı ve “mide yanması” gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bu semptomları önlemek için ilaç tedricen artırılmalıdır; dozda geçici bir azaltma problemleri genellikle hafifletebilir ve hasta sonuçta daha yüksek dozları tolere edecektir. Valproat tek başına olduğunda sedasyon seyrek, fakat fenobarbital eklendiği zaman belirgin olabilir. Daha yüksek düzeylerde sıklıkla ince bir tremor görülür. Az sayıda hastada görülen reversible diğer ters etkiler arasında kilo artışı ve saç dökülmesi yer almaktadır.

Valproatın idiosinkrazik toksisitesi büyük oranda hepatotoksisite ile sınırlıdır. Fakat ciddi olabilir. En büyük risk 2 yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalar içindir. Başlangıçta AST değerleri yükselmemiş olabilmekte birlikte sonradan anormal olabilmektedir. Pekçok ölüm tedavinin başlangıcından sonraki 4 ay içerisinde meydana gelmiştir. İlaça başlarken karaciğer fonksiyonunun dikkatli takip edilmesi önerilir; eğer ilaç kesilirse bazı olgularda hepatotoksisite reversible olabilmektedir. Valproat ile gözlenen diğer idiosinkrazik bir yanıt (anormal kanama olguları belgelenmemiş olmasına rağmen) trombositopenidir. Valproatın etkili ve popüler bir antiepileptik ilaç olduğu ve kullanılması sırasında yalnızca çok az sayıda hasta ciddi toksik etkiler oluştuğu dikkate alınmalıdır.

Valproatın yağ asidi metabolizmasıyla yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Valproat alımından 2-4 saat sonra karaciğerdeki lipid kontenti artmaktadır (74,75,83). Lipid birikimi daha çok periportal alanda olmakta, böylece lipid metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (75,83). Valproat çalışmaları gebelik sırasında drog alan kadınların bebeklerinde spina bifida insidansının arttığını göstermektedir. Ayrıca kardiyovasküler, anal, fasial ve digital anomalilerin insidansında bir artış da bildirilmiştir (77,78)

LİPİD METABOLİZMASI

Majör plazma lipidleri kolesterol, kolesterol ester, trigliserid ve fosfolipidlerdir.

Plazma Lipoproteinleri:

Plazma lipoproteinleri ilk kez 1920 yılında Frenchman Macheboeuf tarafından tanımlanmıştır. Lipid ve protein içeriklerinin amonium sülfat ile presipite olduğu gösterilmiştir. 1940' larda Oncley ve arkadaşları lipoproteinleri ayırmak için Cohn fraksiyon tekniğini denemişlerdir (31).

Lipoproteinler yüksek moleküler ağırlıklı partiküller ve suda çözünmeyen nonpolar lipidlerden oluşur. Lipoprotein yapısında fosfolipidlere ek olarak yüzeyde birkaç tane anesterefiye kolesterol ve protein vardır. Bunlara apolipoproteinler denir. Bunlar lipoproteinlerin metabolik etkinliklerinde anahtar rolü oynar.

Plazmada dört grup lipoprotein bulunur:

- 1. Şilomikronlar:** Barsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel trigliserid, kolesterol esterleriyle, barsakta yapılan ilave lipidleri periferik dokulara taşırlar.
- 2. VLDL (pre B lipoprotein):** Dansitesi 1.063g/ml' dir. Karaciğerde sentezlenir ve bir kısımda besinlerden elde edilir.
- 3. LDL (B lipoprotein) :** Çoğu plazmada VLDL den oluşur. Fakat bir miktar karaciğerde de sentezlendiği düşünülmektedir. Dansitesi 1.020-1.063 gr/ml. dir.
- 4. HDL (alfa lipoprotein) :** Dansitesi 1.021 gr/ml. Alfa globulin ile taşınır. Karaciğerde sentezlenir.

VLDL (Very Low Density Lipoprotein):

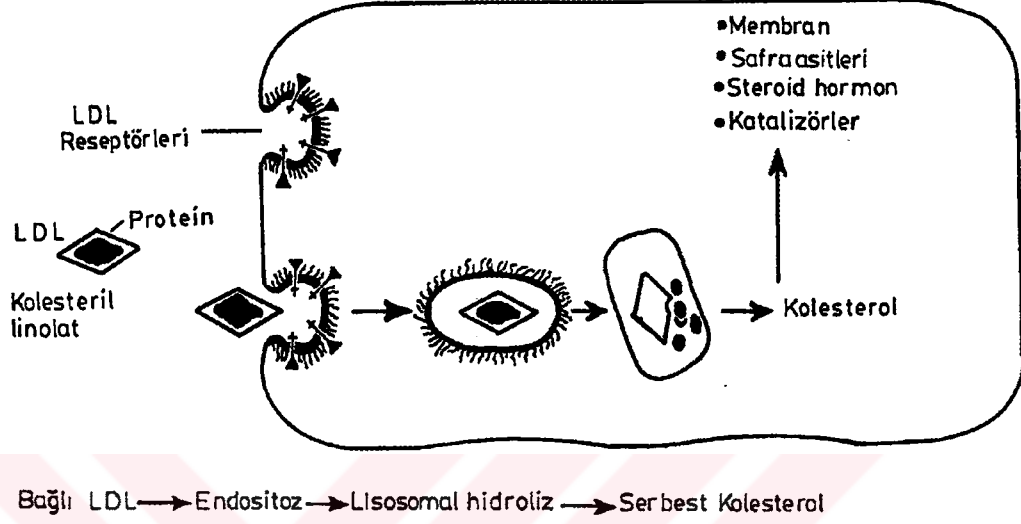
Endojen olarak karaciğerde üretilir. Apo B100 içerir. Trigliserid primer lipid içeriğidir. Aynı zamanda kolesterol, kolesterol ester ve fosfolipid bulunur. VLDL' nin en önemli fonksiyonu kolesterol transportu ve endojen trigliserid üretimidir (19).

LDL (Low Density Lipoprotein):

LDL' de Apo B100 proteinine sahiptir ve kütesinin % 25' ini oluşturur. LDL, VLDL' nin yıkılmasından yada direk sentez yolu ile elde edilir. Plazmada taşınmasını sağlayan apoprotein B, E karaciğerde yada ekstrahepatik organlarda bulunur. LDL' nin % 43'ü B ve E reseptörlerine bağlanır. LDL apoproteininin yarı ömrü 2.5 gündür .

LDL' nin birinci fonksiyonu steroid hormonu ve hücre membran sentezi için hücrelere kolesterol taşımaktır. Bu hücrelerin yüzey membranlarında LDL reseptörü denen protein molekülleri bulunur. Bu LDL reseptörlerinin sayısı kandaki LDL' nin majör göstergesidir. Reseptörlerin aktivite ve sayıları hayatın erken döneminde yüksektir. Yaşla birlikte azalma eğilimi gösterir. Yaşam boyu kolesterol ve doymuş yağlardan zengin diyet LDL reseptör aktivitesinin kronik supresyonuna yol açabilir .

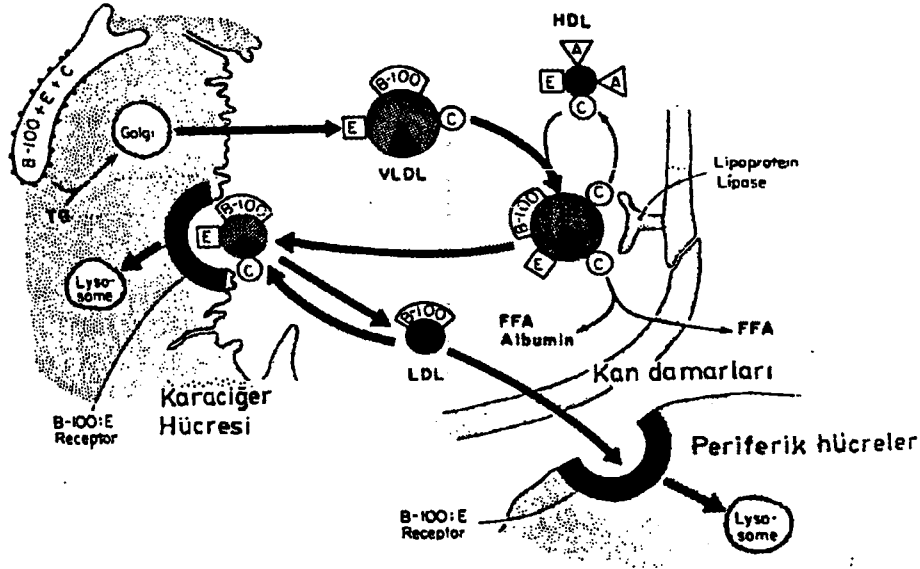
Hepatositler LDL reseptörleri içerir ve LDL bu reseptörlere bağlanır, endositoz ile alınır. Sıklıkla LDL reseptörleri hücre yüzeyinde yenilenirler. LDL kolesterol esterleri lizozomlarda lizozomal kolesterol esteraz ile hidrolize edilir. Sağlıklı insanlarda LDL' nin % 70' i reseptörlere bağlanır.



Resim 1: LDL Reseptörleri

LDL metabolitleri dolaşımdan retikuloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılır. Bu yola "scavenger-cell pathway" denir (33). Bu hücre reseptörlerine "asetil LDL reseptör" denir. Modifiye LDL oluşur. Bu yolda normal LDL hücreleri bulunmaz. Okside ve modifiye LDL, makrofaj ve düz kaslarda kolesterol ve kolesterol ester şeklinde yığılır.

Aterosklerotik plak gelişmesine yol açar (33). VLDL-LDL metabolizması Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: VDL-LDL Metabolizması

HDL (High Density Lipoprotein):

HDL' nin klinik önemini anlamak için metabolizmasını, sentez ve katabolizmasını anlamak gerekir. HDL metabolizması hakkındaki ilk bilgileri Eisenberg tanımlamıştır (31). HDL plazmada proteinler ile bir araya gelmektedir. Majör proteinler karaciğer ve bağırsaklarda sentez edilmektedir (19).

HDL 70-100 amstrong boyutunda 200.000-400.000 dalton ağırlığında makromoleküler protein-lipid kompleksidir. Dansitesi 1.063-1.021 gr/ml' dir. Analitik ultrasentrifüjdeki yerlerine göre HDL2 ve HDL3 diye ikiye ayrılırlar. HDL % 50 protein % 50 lipid içerir. Lipidlerin %32' si kolesterol esterleri, % 5' i serbest kolesterol, %55' i fosfolipid ve %8' i trigliseriddir. Protein içeriğinin % 70' i apo A1, % 20' si apo AII'dir (19). Apoproteinler immünaffinite kromatografi yöntemi ile gösterilir, üç tiptir. Apo A-1 only, apo A1, apo AII ve erich lipoproteindir.

HDL karaciğerde ve bağırsaklarda sentez edilir ve salgılanır(34). Bağırsak kökenli HDL apoprotein C içermez, yalnızca apoprotein A vardır. Çünkü apoprotein C yalnızca karaciğerde sentez edilir. Karaciğer tarafından oluşturulan olgunlaşmamış HDL apoprotein ve serbest kolesterol içeren disk şeklinde fosfolipid tabakasından oluşur. Bu disk lesitin kolesterol acil transferaz (LCAT) tarafından ayrıştırılır. Nikkile ve arkadaşları HDL döngüsünü Resim 3 ile tanımlamışlardır(31).

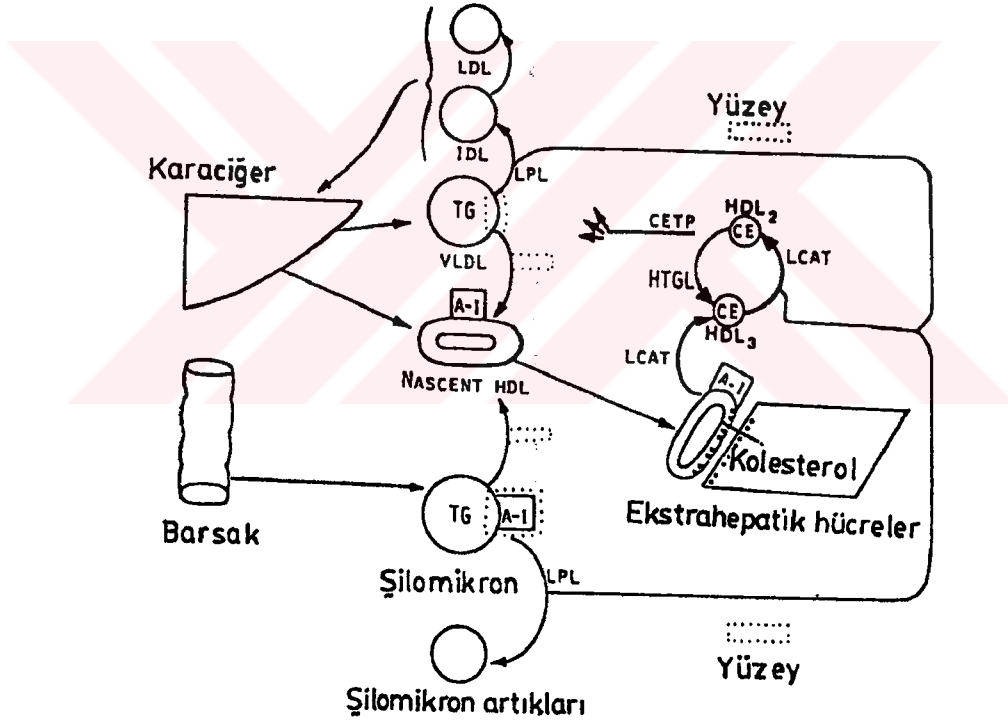
HDL konsantrasyonları kolesterolün temizlenmesinin etkinliğini yansıttığından koroner ateroskleroz ile ters orantılıdır. HDL hücre yüzeyinden kolesterolün alımını kolaylaştırır. Kolesterol katalaz enzimi "lesitin kolesterol acyltransferaz" için bir substrat gibi kullanılır. Bu enzimatik reaksiyonun kofaktörü HDL'nin majör apoproteini A1' dir.

HDL kolesterol seviyelerinin normal değerleri "Lipid Research Clinic Prevalence Study" tarafından düzenlenmiştir. Klinik gözlem ve çalışmalar artan koroner kalp hastalıklarında HDL kolesterol seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (35,36). Bu korelasyon yaklaşık 30 yıl önce gözlemlenmiştir. Framingham HDL kolesterol ve koroner kalp hastalıkları insidansı hakkında 12 yıl devam eden bir çalışma yapmıştır. Ve kesin olarak göstermişlerdir ki HDL kolesterol koroner kalp hastalıklarında önemli koruyucu bir faktördür. "Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial" tarafından 7-10 yıllık bir sürede yapılan çalışmada HDL' nin koroner kalp hastalıkları için koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır (35,36).

Karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda HDL kolesterol seviyelerinin trigliserid seviyelerine bağlı olduğu görülmüştür. Koroner kalp hastalıklarına karşı en fazla koruyuculuğu HDL 2 yapar (31,37).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; HDL seviyeleri LDL ile korele değildir. Bu nedenle ateroskleroz için koruyuculukta tek başına HDL seviyesi değil, LDL/HDL oranı daha iyi bir göstergedir.

- LDL/HDL : > 5 ise yüksek risk
- LDL/HDL : 3-5 ise belirgin risk
- LDL/HDL : 2 - 3 ise riskli olabilir
- LDL/HDL : < 2 ise düşük risk



Resim 3: HDL Metabolizması

Lipoprotein-lipid Transportu:

Lipoprotein-lipid transportunda 3 önemli enzim rol oynar:

1. Lipoprotein lipaz,
2. Hepatik lipaz,
3. LCAT (lecitin acyltransferase) (19,31).

Lipoprotein Lipaz: Birçok dokuda sentez edilir ama en fazla yağ dokusu ve çizgili kas dokusunda bulunur. Dokuların parankim hücrelerinde sentezlenir ve sekrete edilir. Kan kapillerlerinin endotel yüzeylerinde taşınır. Lipoprotein lipaz, trigliserid, şilomikron ve VLDL' nin hidrolizinde kullanılır.

Hepatik Lipaz: Hepatositlerde sentezlenir. Hepatik endotel hücrelerden transport edilir. VLDL, IDL' nin LDL' ye hidrolizinde kullanılır. Ayrıca trigliserid, fosfolipid ve HDL hidrolizinde işlev görür.

LCAT: Hepatositlerde sentezlenir ve plazmaya sekrete edilir. HDL hidrolizinde en önemli anahtar enzim rolünü oynar (38).

Kolesterol Metabolizması:

Kolesterolün büyük kısmı sentezle oluşur (1 gr/gün), az bir kısmı diyetle sağlanır (0.3 gr/gün).

Kolesterol plazmadan iki şekilde temizlenir:

1. Safra asitlerine çevrilme ve feçesle nötral steroid şeklinde atılma.
2. Steroid hormon sentezi ve katabolizma ürünlerinin idrarla atılması.

Çekirdekli hücre içeren dokuların çoğunda özellikle karaciğer, sürrenaller, deri, bağırsaklar, testis ve aortada kolesterol sentez edilir (39).

Karaciğerde oluşan VLDL kolesterolü plazmaya taşır. Kolesterolün büyük kısmı VLDL' den oluşan LDL' de bulunarak plazmada lipoprotein şeklinde taşınır. Bir miktar kolesterol LCAT tarafından HDL' ye dönüştürülür.

Kolesterol HDL ve LCAT ile ester halinde ekstrahepatik dokulardan karaciğere taşınır (19,77).

ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZU

Kural olarak ateroskleroz hayatın erken yıllarında başlar. 1915 yılında Saltykow " çocukluk çağında ve gençlikte arterlerde özellikle aortadaki yağlı dejenerasyon hemen hemen hiç birşey değildir, ancak aterosklerozun başlangıcıdır " diyerek bu konuya ilk yaklaşımı yapmıştır (40).

Koroner arterdeki patolojik çalışmalar 2. dünya savaşı yıllarında Kore, Vietnam savaşındaki genç adultlarda yapılmıştır. % 45-77 oranında aterosklerotik mikroskopik lezyon saptanmıştır (41).

Strong ve McGill yaşları 10-39 arasındaki 4737 otopsi vakasında aorta ve koroner arter lezyonlarının incelemiştir. Koroner arterlerdeki yağ depolanmasının en fazla 10 yaşından önce olduğunu, daha az sıklıkla 10-20 yaş arası olduğunu ve en az sıklığın 20 yaşından sonra olduğunu bulmuşlardır. Bu otopsilerde yağ depolanması ile fibröz plak arasındaki bağlantıda göstermişlerdir. Mikroskopik bulgular yağ depolanmasından, fibröz plak oluşumuna kadar değişkenlik gösteriyordu .

Çocukluk çağındaki koroner arterlerdeki yağ depolanması orta yaştaki ilerlemiş aterosklerotik lezyonların öncü belirtisidir. Bu nedenle gıdalarda yapılacak değişiklikler, hipertansiyonun kontrolü ve benzeri diğer risk faktörlerinin erken yaşlarda eliminasyonu ile ateroskleroz kontrol edilebilir. Her ne kadar aterosklerozun klinik bulguları çocukluk çağında çok nadir ise de iyi bir kontrol ve takip ile tedavisi başarıya ulaşabilir. Bilindiği gibi ateroskleroz gelişmesinde lipoprotein fraksiyonlarındaki lipid ve protein oranları önemli rol oynamaktadır (42).

Çocukluk yaş grubunda serum lipoproteinleri, diyet, seks, alışkanlıklar ve mevsim değişikliklerinden etkilenmektedir.

Holman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3 yaşından küçük bazı çocuklarda koroner arterlerde yağ depolanması saptamışlardır (27).

Patogenez:

Ateroskleroz genellikle çocuklukta başlayan, progresif olan, klinik bulguları geç adult döneminde ortaya çıkan bir hastalıktır.

20 yıl öncesine kadar ateroskleroz dejeneratif bir hastalık olarak düşünülüyordu. Çünkü adventisyada lipid birikimi ve nekrotik doku artıkları saptanmıştı (43).

Son zamanlarda etkilenen arter intimasında düz kas proliferasyonu saptanmıştır. Buna bağlı olarak klinik bulgularla beraber seyreden multifaktöryel bir olay olarak tanımlanmıştır.

Aterosklerozdaki adventisyal lezyonlar üç temel biyolojik dönemde gösterilebilir:

1. Büyük oranda makrofaj yığılması ile beraber intimal düz kas proliferasyonu.
2. Proteoglikan, kollagen ve elastik lif içeren bağ dokusuna sahip düz kas hücreleri.
3. Bağ dokusu etrafında özellikle kolesterol esterleri ve serbest kolesterolden oluşan lipid depolanması .

Ateroskleroz latince athero (lapa) ve sklerosis (sertleşmiş) sözcüklerinden oluşmuştur.

Aterosklerotik lezyonlar dens ve fibröz yapıdadırlar ve büyük miktarda lipid, nekrotik doku artıkları içerir.

Normal Arter Yapısı:

Üç ana tabakadan oluşur.

1. İntima
2. Media
3. Adventisya

Arter Hücreleri:

1-Endotel: Endotel hücrelerin kan elementleri ve arter duvarı arasında bariyer görevi yaparlar. Seçici bir yüzeye sahiptirler. Endositoz yolu ile bazı maddelerin geçişine izin verirler. Endotelyal transport yüzey zedelenmesi olduğu zaman artar, endotelyal hücreler birçok farklı yüzey reseptörlerine sahiptirler (LDL, Growth hormon ve bazı farmakolojik ajanlar).

2-Düz kas: Kontraksiyona katkıda bulunur. Bağ dokusu sentezi yapılı ve LDL bağlayan reseptörlere sahiptir. Aterosklerotik lezyon olduğu zaman lipid depolanması olur. Bu depolanma kolesterol esterleri şeklindedir.

3-Makrofajlar: Enflamasyonda en önemli rolü oynar. Düz kas gibi aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücrelerinin ana kaynağıdır. Yağ depolanmasında özellik taşırlar. Bu hücrelerde lipidler kolesterol esterleri şeklinde birikir (43).

Fizyopatoloji:

Ateroskleroz ve klinik etkileri birkaç yüzyıldan beri bilinmektedir. En sık koroner, karotid, baziller ve vertebral arterler etkilenir.

Erken aterosklerotik lezyon genç çocuklukta başlar, infantlarda bu lezyon " fatty streak " adını alır. Yine fibröz plak erken adultlarda ortaya çıkar ve yaşla birlikte ilerler.

Fatty streak; 1970 li yıllarda Story tarafından çocuklarda ve genç adultlarda çalışılmıştır. 10 yaşındaki çocuklarda lipid yüklü makrofaj ve düz kas hücrelerini göstermiştir. Bu lipidler kolesterol ve kolesterol esterleri şeklindedir. Bu çalışmada genç çocuklarda fibröz plaklarda gösterilmiştir.

Fibröz Plak: Aterosklerozun daha ileri dönemdeki lezyonuna verilen isimdir. Fibröz plak tromboz hemoraji ve/veya kalsifikasyondan oluşur. Büyük oranda intimal düz kas hücresi ve makrofaj içerir. Bu hücrelerin primer lipid içerikleri kolesterol ve kolesterol esterleridir (44).

Epidemiyoloji:

Aterosklerotik kalp hastalıkları, dünyada önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yılda 5.4 milyon aterosklerotik kalp hastalığı olan insanlardan 550.000'i ölmektedir. Bu sayı her yıl giderekte artmaktadır .

Aterosklerotik Kalp Hastalıklarındaki Risk Faktörleri:

Hynes-Survey'in son yıllarda yaptığı çalışmada en önemli risk faktörünün kolesterol olduğu saptanmış. Kolesterolün artması ile koroner aterosklerotik kalp hastalıklarında artmaktadır.

Bu faktörün dışındaki diğer faktörler yaş, seks, sigara içme, hipertansiyon, şişmanlık, diabetes mellitus ve aile öyküsüdür (45).

Plazma kolesterolünün çoğu VLDL, LDL, HDL şeklinde taşınır. Yüksek LDL, düşük HDL kalp hastalığı için risktir. LDL dokulara kolesterol taşır. HDL kolesterol giderici olarak hareket eder.

Aterosklerotik hastalıklarda lipidlerin çoğu endotel, monosit ve düz kaslarda depolanır.

Menapoz öncesi kadınlardaki düşük ateroskleroz oranı yüksek HDL düzeyine bağlanmıştır.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Bu çalışmaya kapsamına 2003 yılında Ocak ve Nisan ayları arasında Bakırköy SSK Doğumevi Çocuk Nörolojisi Polikliniğine başvuran 43 hasta alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı ve daha önce antiepileptik ilaç kullanmayan, tek antiepileptik ilaç başlanan hastalar çalışmaya alındı. İkincil hiperlipidemi yaratabilecek hastalıkları olan ve antiepileptik dışından düzenli ilaç kullanılması gereken hastalar çalışmaya alınmadı, 50 hastayla çalışmaya başlandı. Fakat 7 tanesi takipten çıkarak 43 hastayla devam edildi.

Vakaların nöbet türleri primer generalize epilepsi (n=30), komplike febril konvulsiyon (n=11), basit parsiyel epilepsi (n=4), kompleks parsiyel epilepsi (n=4), absans (n=1), rolandik epilepsi (n=1) şeklinde ayrılıyordu.

Hastalar toplam 2 grupta incelendi:

Grup 1: Karbamazepin tedavisi yeni başlanan epileptik hastalar. Toplam 20 vaka seçildi. Bunların 11 kız (%55) ve 9 erkek (%45) idi. Yaşları 2-12 yaş arasındaydı (Yaş ort. $7,5 \pm 3,3$). Kullanılan ilaç tam dozu 20 mg/kg/gün olarak ayarlandı.

Grup 2: Valproik asit tedavisi yeni başlanan epileptik hastalar. Toplam 23 vaka seçildi. Bunların 15'i erkek (%65) 8'i kız (%35) idi. Yaşları 2-12 arası idi (Yaş ort. $4,8 \pm 3,2$). Kullanılan ilaç tam dozu 20 mg/kg/gün olarak ayarlandı.

Biokimyasal Metod

Kanlar 12 saatlik gece açlıktan sonra alındı. Vakalar normal diyetle besleniyorlardı. Kanlar santrifüj edilerek değerler serumda çalışıldı. Tecnicon RA –XT cihazı kullanılarak spektrofotometrik olarak tüm parametreler ölçüldü.

BULGULAR

Antiepileptik hastaların lipid profilleri hem kendi gruplarında hem de iki grup arasında kıyaslanarak istatistikleri yapıldı.

Grupların kendi içerisindeki aylara göre kıyaslamaları ANOVA (çoklu varyans analizi) tesleri ile yapıldı. Önemlilik dereceleri ise Tukey-HSD testi ile değerlendirildi.

Her iki grubun birbiri ile kıyaslaması student t testi kullanılarak yapıldı.

Aşağıda her iki grupta, her hasta için tedavi öncesi (0.ay), tedavinin 3. ve 6.ay' ndaki lipid değerleri verilmiştir:

Hasta No	TG0	TG3	TG6	VLDL0	VLDL3	VLDL6
1	74,00	86,00	119,00	15,00	19,00	23,00
2	113,00	108,00	180,00	23,00	22,00	36,00
3	69,00	53,00	121,00	14,00	11,00	24,00
4	106,00	108,00	101,00	41,00	22,00	20,00
5	86,00	130,00	106,00	17,00	34,00	22,00
6	61,00	67,00	61,00	12,00	25,00	12,00
7	56,00	70,00	49,00	123,00	14,00	10,00
8	61,00	54,00	34,00	12,00	9,00	7,00
9	65,00	107,00	34,00	13,00	21,00	6,00
10	100,00	62,00	64,00	22,00	12,00	14,00
11	61,00	60,00	62,00	12,00	12,00	13,00
12	106,00	96,00	101,00	4,00	23,00	20,00
13	94,00	48,00	73,00	33,00	10,00	14,00
14	105,00	86,00	151,00	31,00	17,00	30,00
15	102,00	132,00	64,00	28,00	36,00	12,00
16	78,00	76,00	112,00	16,00	15,00	22,00
17	81,00	82,00	80,00	16,00	18,00	19,00
18	84,00	80,00	86,00	17,00	18,00	16,00
19	104,00	108,00	102,00	29,00	30,00	29,00
20	106,00	78,00	82,00	27,00	16,00	17,00

Tablo 1:Karbamazepin alan hastalarda TG ve VLDL değerleri

1	83,00	62,00	64,00	34,00	12,00	12,00
2	65,00	57,00	64,00	13,00	11,00	12,00
3	81,00	79,00	80,00	16,00	13,00	14,00
4	98,00	85,00	90,00	18,00	20,00	22,00
5	65,00	100,00	37,00	13,00	20,00	7,00
6	86,00	84,00	80,00	43,00	17,00	20,00
7	85,00	27,00	46,00	17,00	5,00	10,00
8	92,00	79,00	80,00	34,00	28,00	29,00
9	79,00	63,00	59,00	16,00	13,00	11,00
10	102,00	63,00	67,00	22,00	13,00	13,00
11	81,00	77,00	84,00	16,00	15,00	17,00
12	64,00	77,00	52,00	13,00	15,00	10,00
13	57,00	26,00	45,00	11,00	5,00	9,00
14	100,00	87,00	42,00	20,00	17,00	8,00
15	102,00	103,00	101,00	24,00	37,00	20,00
16	49,00	89,00	92,00	10,00	18,00	18,00
17	94,00	69,00	94,00	25,00	14,00	18,00
18	71,00	84,00	91,00	14,00	17,00	18,00
19	92,00	66,00	84,00	22,00	13,00	16,00
20	109,00	82,00	91,00	39,00	27,00	18,00
21	59,00	63,00	64,00	12,00	13,00	13,00
22	108,00	88,00	102,00	24,00	18,00	20,00
23	105,00	81,00	98,00	27,00	16,00	19,00

Tablo 2:Valproik asid alan hastalarda TG ve VLDL değerleri

Hasta No	TK0	TK3	TK6	TK/HDL 0	TK/HDL 3	TK/HDL 6
1	147,00	149,00	151,00	3,20	3,39	3,51
2	168,00	143,00	120,00	5,25	5,30	4,29
3	176,00	163,00	243,00	2,59	2,59	5,06
4	151,00	146,00	173,00	4,44	3,32	3,26
5	165,00	200,00	185,00	3,44	3,85	4,51
6	101,00	170,00	145,00	2,40	5,48	5,00
7	198,00	250,00	254,00	3,09	3,62	3,85
8	133,00	180,00	183,00	3,80	5,00	4,58
9	173,00	200,00	125,00	2,93	2,90	2,12
10	201,00	183,00	186,00	3,53	2,95	3,10
11	196,00	196,00	195,00	2,84	2,80	2,71
12	120,00	164,00	168,00	5,71	4,56	4,20
13	144,00	202,00	230,00	4,11	4,30	4,04
14	230,00	240,00	198,00	3,71	3,43	2,83
15	131,00	140,00	147,00	3,74	2,98	2,53
16	230,00	233,00	212,00	5,00	4,24	4,16
17	155,00	160,00	164,00	2,72	2,67	2,65
18	142,00	160,00	164,00	2,63	2,86	2,83
19	135,00	144,00	140,00	2,65	2,57	2,69
20	173,00	202,00	206,00	3,93	3,26	3,22

Tablo 3:Karbamazepin alan hastalarda TK değerleri ve TK / HDL oranları

1	169,00	156,00	149,00	3,84	2,79	3,04
2	165,00	151,00	149,00	2,36	2,56	3,04
3	122,00	108,00	110,00	2,84	7,71	3,33
4	189,00	176,00	183,00	5,91	4,89	4,95
5	86,00	129,00	107,00	2,53	3,07	3,34
6	150,00	160,00	158,00	4,69	3,20	3,29
7	146,00	156,00	151,00	3,84	6,00	5,03
8	230,00	181,00	184,00	6,97	5,17	5,75
9	142,00	146,00	113,00	3,38	2,65	2,57
10	139,00	107,00	137,00	3,76	2,43	2,74
11	219,00	185,00	147,00	3,98	2,94	4,59
12	169,00	161,00	163,00	3,38	3,04	4,08
13	171,00	142,00	141,00	3,98	5,07	3,13
14	182,00	171,00	159,00	2,60	2,76	3,12
15	174,00	155,00	129,00	6,21	3,52	3,91
16	94,00	156,00	165,00	2,76	3,71	5,89
17	148,00	136,00	121,00	5,29	3,49	3,10
18	230,00	202,00	173,00	8,85	4,93	4,22
19	166,00	200,00	196,00	3,32	3,17	3,06
20	174,00	128,00	168,00	5,80	5,12	4,94
21	92,00	134,00	104,00	2,79	3,27	3,06
22	176,00	206,00	186,00	4,19	3,68	3,44
23	214,00	180,00	175,00	4,28	3,75	4,17

Tablo 4:Valproik asid alan hastalarda TK değerleri ve TK/HDL oranları

Hasta No	LDL0	LDL3	LDL6	LDL/HDL0	LDL/HDL3	LDL/HDL6
1	86,00	86,00	84,00	1,87	1,95	1,95
2	113,00	94,00	56,00	2,94	3,48	2,00
3	94,00	89,00	170,00	1,31	1,41	3,54
4	76,00	80,00	99,00	2,35	1,82	1,87
5	100,00	114,00	122,00	2,38	2,19	2,98
6	47,00	113,00	104,00	2,69	3,65	3,59
7	123,00	167,00	178,00	2,61	2,42	2,70
8	86,00	96,00	136,00	2,74	2,67	3,40
9	101,00	110,00	59,00	1,86	1,59	1,00
10	122,00	109,00	110,00	1,91	1,76	1,83
11	115,00	120,00	111,00	1,74	1,71	1,54
12	95,00	105,00	107,00	5,00	2,92	2,68
13	76,00	145,00	158,00	4,14	3,09	2,77
14	141,00	153,00	97,00	2,47	2,19	1,39
15	128,00	132,00	76,00	3,77	2,81	1,31
16	161,00	163,00	138,00	3,54	2,96	2,71
17	82,00	78,00	82,00	1,37	1,30	1,32
18	71,00	69,00	72,00	1,28	1,23	1,24
19	55,00	56,00	53,00	1,10	1,00	1,02
20	102,00	124,00	126,00	2,82	2,00	1,97

Tablo 5:Karbamazepin alan hastalarda LDL değerleri ve LDL /HDL oranları

1	88,00	88,00	87,00	2,00	1,57	1,78
2	82,00	81,00	87,00	1,16	1,37	1,78
3	63,00	60,00	62,00	1,40	4,29	1,88
4	108,00	110,00	116,00	3,44	3,06	3,14
5	39,00	67,00	66,00	1,97	1,60	2,06
6	75,00	93,00	86,00	2,91	1,86	1,79
7	91,00	125,00	126,00	3,29	4,81	4,20
8	166,00	118,00	120,00	3,58	3,37	3,75
9	84,00	78,00	57,00	1,86	1,42	1,30
10	80,00	50,00	73,00	1,35	1,14	1,46
11	148,00	107,00	98,00	1,95	1,70	3,06
12	106,00	93,00	113,00	1,86	1,75	2,83
13	117,00	109,00	87,00	2,53	3,89	1,93
14	92,00	91,00	99,00	1,30	1,47	1,94
15	122,00	74,00	75,00	2,64	1,68	2,27
16	50,00	96,00	119,00	2,82	2,29	4,25
17	95,00	83,00	63,00	2,96	2,13	1,62
18	131,00	144,00	114,00	5,54	3,51	2,78
19	94,00	124,00	118,00	2,48	1,97	1,84
20	105,00	75,00	116,00	2,50	3,00	3,41
21	47,00	80,00	57,00	2,42	1,95	1,68
22	113,00	132,00	122,00	3,14	2,36	2,26
23	137,00	116,00	113,00	2,32	2,42	2,69

Tablo 6: Valproik asid alan hastalarda LDL değerleri ve LDL/HDL oranları

Hasta No	HDL1	HDL2	HDL3
1	46,00	44,00	43,00
2	32,00	27,00	28,00
3	68,00	63,00	48,00
4	34,00	44,00	53,00
5	48,00	52,00	41,00
6	42,00	31,00	29,00
7	64,00	69,00	66,00
8	35,00	36,00	40,00
9	59,00	69,00	59,00
10	57,00	62,00	60,00
11	69,00	70,00	72,00
12	21,00	36,00	40,00
13	35,00	47,00	57,00
14	62,00	70,00	70,00
15	35,00	47,00	58,00
16	46,00	55,00	51,00
17	57,00	60,00	62,00
18	54,00	56,00	58,00
19	51,00	56,00	52,00
20	44,00	62,00	64,00

Tablo 7:Karbamazepin alan hastalarda HDL değerleri

1	44,00	56,00	49,00
2	70,00	59,00	49,00
3	43,00	14,00	33,00
4	32,00	36,00	37,00
5	34,00	42,00	32,00
6	32,00	50,00	48,00
7	38,00	26,00	30,00
8	33,00	35,00	32,00
9	42,00	55,00	44,00
10	37,00	44,00	50,00
11	55,00	63,00	32,00
12	50,00	53,00	40,00
13	43,00	28,00	45,00
14	70,00	62,00	51,00
15	28,00	44,00	33,00
16	34,00	42,00	28,00
17	28,00	39,00	39,00
18	26,00	41,00	41,00
19	50,00	63,00	64,00
20	30,00	25,00	34,00
21	33,00	41,00	34,00
22	42,00	56,00	54,00
23	50,00	48,00	42,00

Tablo 8:Valproik asid alan hastalarda HDL değerleri

Aşağıdaki tablo ve grafiklerde her iki grubun kendi içerisinde lipid değerlerinin kıyaslamaları ve bunların açıklamaları verilmiştir:

Grup 1: TG 0. Ay ort. $85,6 \pm 19$ mg/dl, 3. ay ort. $84,5 \pm 24,7$ mg/dl, 6. ay ort. $89,1 \pm 37,0$ mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

TGK

Aylar	Hasta Sayısı	Ortalama	Std. sapma	Minimum	Maksimum
0	20	85,6000	19,0136	56,0	113,00
3	20	84,5500	24,7567	48,0	132,00
6	20	89,1000	37,0858	34,0	180,00
Total	60	86,4167	27,5781	34,0	180,00

ANOVA

TGK

	P.
Aylar arası fark	,86

TGK

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,841
		6	,619
	3	0	,841
		6	,604
	6	0	,619
		3	,604

Grup 2: TG 0. Ay ort. $83,7 \pm 17,6$ mg/dl, 3. ay ort. $73,5 \pm 19$ mg/dl, 6. ay ort. $74,2 \pm 20,2$ mg/dl idi. 3 ve 6. aylar da 0. aya göre görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

TGV

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	83,7826	17,6943	49,00	109,00
3	23	73,5217	19,0713	26,00	103,00
6	23	74,2174	20,2596	37,00	102,00
Total	69	77,1739	19,3390	26,00	109,00

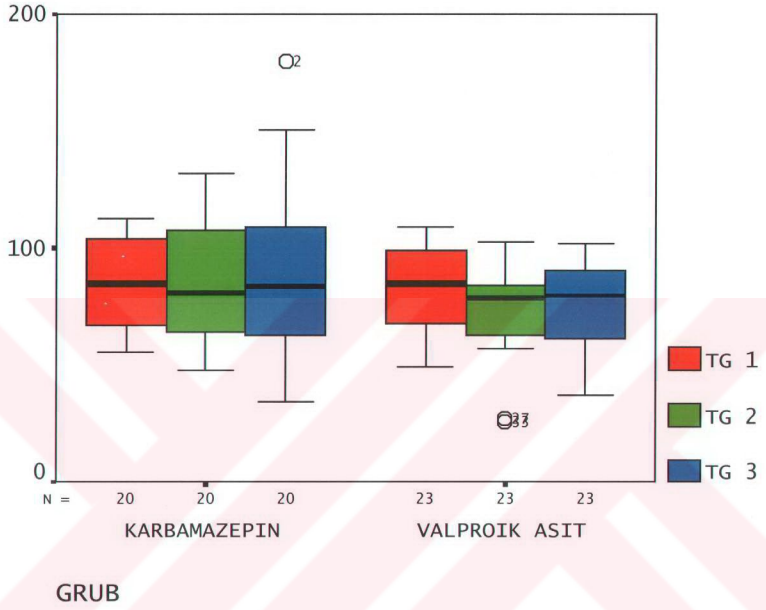
ANOVA

TGV

	P.
Aylar arası fark	,064

TGV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,038
		6	,032
	3	0	,038
		6	,871
	6	0	,032
		3	,871



Şekil 1: Aylara göre grup içerisinde TG değerlerinin kıyaslanması

Grup 1: HDL 0. ay ort. 47.9 ± 13.3 mg/dl, 3. ay ort. 52.8 ± 13.3 mg/dl, 6. ay ort. 52.5 ± 12.5 mg/dl idi. 3 ve 6. aylar da 0. aya göre görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

HDLK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	47,9500	13,3159	21,00	69,00
3	20	52,8000	13,3677	27,00	70,00
6	20	52,5500	12,5257	28,00	72,00
Total	60	51,1000	13,0471	21,00	72,00

HDLK

	P.
Aylar arası fark	,016

HDLK

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,007
		6	,091
	3	0	,007
		6	,869
	6	0	,091
		3	,869

Grup 2: HDL 0. Ay ort. 41.04 ± 12.12 mg/dl, 3. ay ort. 44.4 ± 13.2 mg/dl, 6. ay ort. 40.9 ± 9.1 mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

HDLV

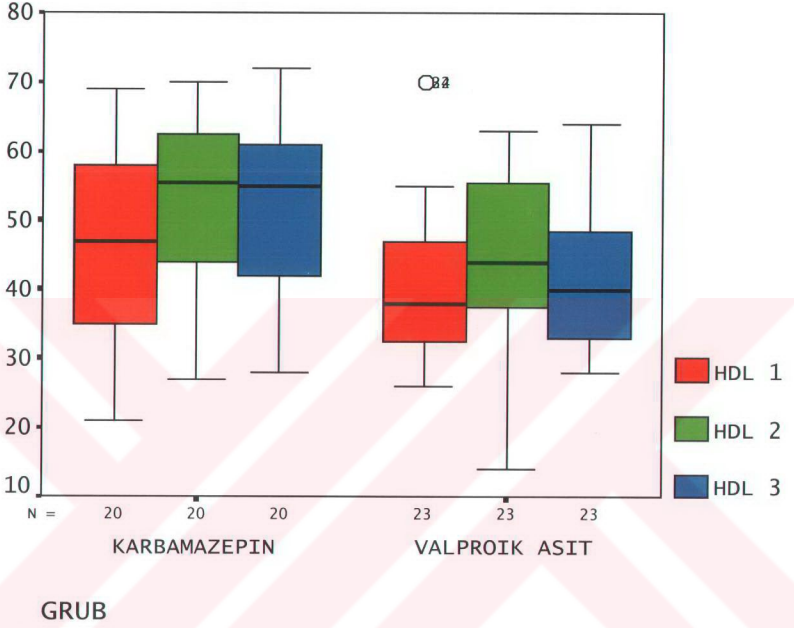
Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	41,0435	12,1299	26,00	70,00
3	23	44,4348	13,2213	14,00	63,00
6	23	40,9130	9,1994	28,00	64,00
Total	69	42,1304	11,5859	14,00	70,00

ANOVA

HDLV

	P.
Aylara rası fark	,266

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	
Tukey HS	0	3	,18
		6	,95
	3	0	,18
		6	,13
	6	0	,95
		3	,13



Şekil 2: Aylara göre grup içerisinde HDL değerlerinin kıyaslanması

Grup 1: VLDL 0. Ay ort. 25.2 ± 24.7 mg/dl, 3. ay ort. 19.2 ± 7.6 mg/dl, 6. ay ort. 18.3 ± 7.7 mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

VLDLK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	25,2500	24,7128	4,00	123,00
3	20	19,2000	7,6337	9,00	36,00
6	20	18,3000	7,7873	6,00	36,00
Total	60	20,9167	15,6414	4,00	123,00

ANOVA

VLDLK

	P.
Aylar arası fark	,535

VLDLK

	Sabit ay	Kiyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,322
		6	,262
	3	0	,322
		6	,680
	6	0	,262
		3	,680

Grup 2: VLDL 0. ay ort. 21.0±9.1 mg/dl, 3.ay ort. 16.3±7.0 mg/dl, 6.ay ort. 15.3±5.2 mg/dl idi. 3 ve 6. aylar da 0. aya göre görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

VLDLV

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	21,0000	9,1998	10,00	43,00
3	23	16,3913	7,0048	5,00	37,00
6	23	15,3913	5,2893	7,00	29,00
Total	69	17,5942	7,6395	5,00	43,00

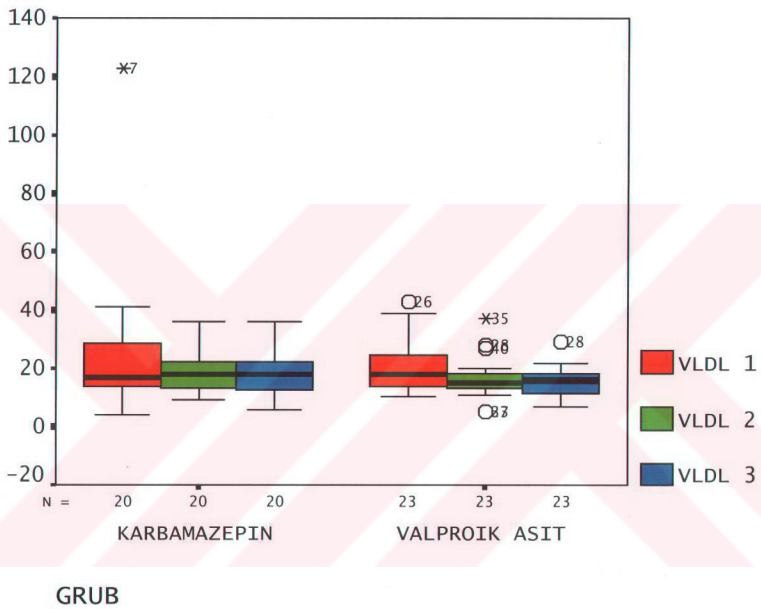
ANOVA

VLDLV

	P.
Aylar arası fark	,012

VLDLV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,023
		6	,003
	3	0	,023
		6	,413
	6	0	,003
		3	,413



Şekil 3: Aylara göre grup içerisinde VLDL değerleri

Grup 1: TK 0. Ay ort. 163.4±34.6 mg/dl, 3. ay ort. 181.2 ± 33.3 mg/dl, 6. ay ort. 179.45 ± 37.2 mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

TKK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	163,4500	34,6387	101,00	230,00
3	20	181,2500	33,3544	140,00	250,00
6	20	179,4500	37,2353	120,00	254,00
Total	60	174,7167	35,4435	101,00	254,00

ANOVA

TKK

	P
Aylar arası fark	,02

TKK

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,007
		6	,066
	3	0	,007
		6	,792
	6	0	,066
		3	,792

Grup 2: TK 0. ay ort. 162.9±40.1 mg/dl, 3. ay ort. 157.6±27.4 mg/dl, 6. ay ort. 150.7±27.0 mg/dl idi. 3 ve 6. aylar da 0. aya göre görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

TKV

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	162,9130	40,1270	86,00	230,00
	23	157,6522	27,4865	107,00	206,00
6	23	150,7826	27,0840	104,00	196,00
Total	69	157,1159	32,0581	86,00	230,00

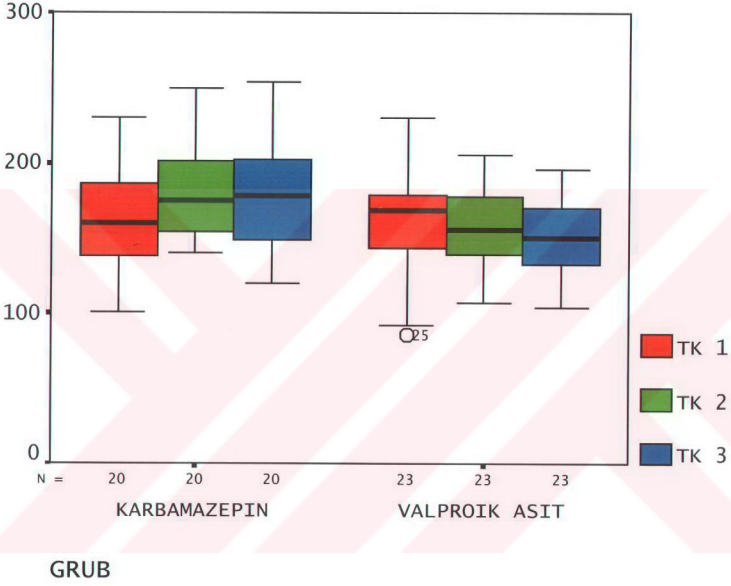
ANOVA

TKV

	P.
Aylar arası fark	,125

TKV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,412
		6	,075
	3	0	,412
		6	,096
	6	0	,075
		3	,096



Şekil 4:Aylara göre grup içerisinde TK değerlerinin kıyaslanması

Grup 1: LDL 0. Ay ort. 98.7 ± 28.5 mg/dl, 3. ay ort. 110.1 ± 30.7 mg/dl, 6. ay ort. 106.9 ± 36.5 mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

LDLK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	98,7000	28,2547	47,00	161,00
3	20	110,1500	30,7388	56,00	167,00
6	20	106,9000	36,5325	53,00	178,00
Total	60	105,2500	31,8554	47,00	178,00

ANOVA

LDLK

	P.
Aylar arası fark	,111

LDLK

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD		3	,039
		6	,383
	3	0	,039
		6	,658
	6	0	,383
		3	,658

Grup 2: LDL 0. Ay ort. 97.0 ± 31.7 mg/dl, 3. ay ort. 95.3 ± 24.1 mg/dl, 6. ay ort. 94.5 ± 26.4 mg/dl idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

LDLV

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	97,0870	31,7775	39,00	166,00
3	23	95,3913	24,1637	50,00	144,00
6	23	94,5217	23,6737	57,00	126,00
Total	69	95,6667	26,4212	39,00	166,00

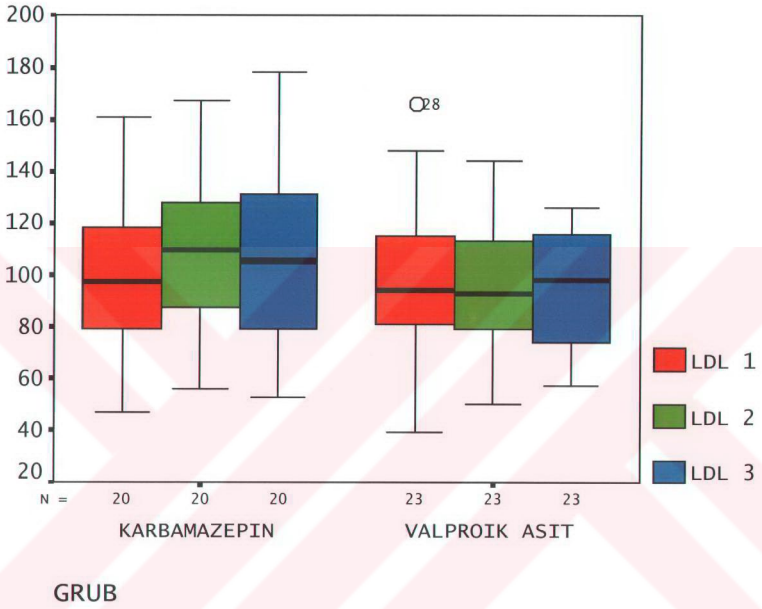
ANOVA

LDLV

	P.
Aylar arası fark	,914

LDLV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,764
		6	,673
	6	0	,764
		3	,808
	3	0	,673
		6	,808



Şekil 5:Aylara göre grup içerisinde LDL değerlerinin kıyaslanması

Grup 1: TK/HDL 0. Ay ort. (3.5 ± 0.9) , 3. ay ort. (3.6 ± 0.9) , 6. ay ort. (3.5 ± 0.88) idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

TK/HDLK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	3,5860	,9419	2,40	5,71
3	20	3,6021	,9168	2,57	5,48
6	20	3,5563	,8827	2,12	5,06
Total	60	3,5814	,8987	2,12	5,71

**ANOVA
TK/HDLK**

	P.
Aylar arası fark	,959

TK/HDLK

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,998
		6	,994
	3	0	,998
		6	,986
	6	0	,994
		3	,986

Grup 2: TK/HDL 0. Ay ort. (4.2 ± 1.6), 3. ay ort. (3.8 ± 1.3), 6. ay ort. (3.8 ± 0.9) idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

TK/HDLV

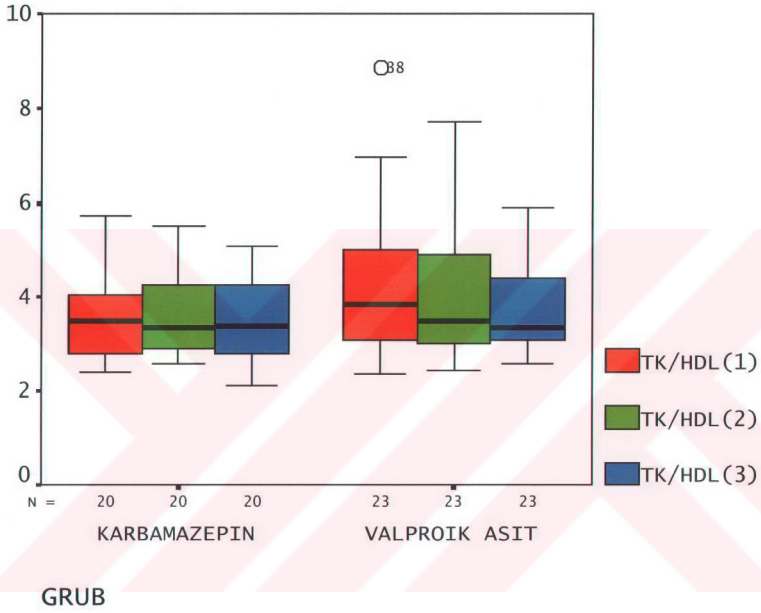
Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	4,2407	1,6167	2,36	8,85
3	23	3,8662	1,3088	2,43	7,71
6	23	3,8176	,9638	2,57	5,89
Total	69	3,9748	1,3178	2,36	8,85

**ANOVA
TK/HDLV**

	P.
Aylar arası fark	,433

TK/HDLV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,605
		6	,527
	3	0	,605
		6	,991
	6	0	,527
		3	,991



Şekil 6:Aylara göre grup içerisinde TK/HDL oranlarının kıyaslanması

Grup 1: LDL/HDL 0. Ay ort.(2.4 ± 1.0), 3. ay ort. (2.1 ± 0.7), 6. ay ort. (2.1 ± 0.8) idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

LDL/HDLK

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	20	2,4945	1,0254	1,10	5,00
3	20	2,2075	,7642	1,00	3,65
6	20	2,1399	,8447	1,00	3,59
Total	60	2,2806	,8834	1,00	5,00

ANOVA

LDL/HDLK

	P.
Aylar arası fark	,168

LDL/HDLK

	Sabit ay	Kiyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,564
		6	,419
	3	0	,564
		6	,968
	6	0	,419
		3	,968

Grup 2: LDL/HDL 0. Ay ort. (2.4 ± 0.9), 3. ay ort. (2.3 ± 1.0), 6. ay ort. (2.4 ± 0.8) idi. 0-3-6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

LDL/HDLV

Aylar	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
0	23	2,4964	,9604	1,16	5,54
3	23	2,3735	1,0124	1,14	4,81
6	23	2,4212	,8644	1,30	4,25
Total	69	2,4303	,9351	1,14	5,54

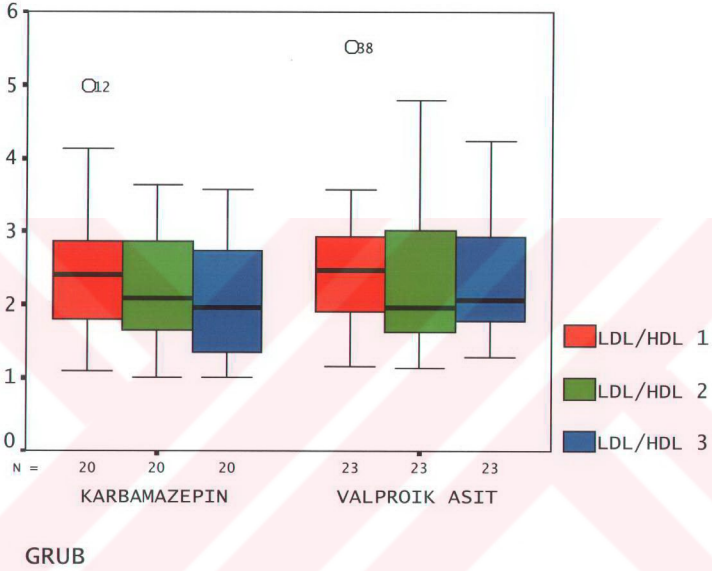
ANOVA

LDL/HDLV

	P.
Aylar arası fark	,844

LDL/HDLV

	Sabit ay	Kıyaslanan ay	P
Tukey HSD	0	3	,899
		6	,961
	3	0	,899
		6	,984
	6	0	,961
		3	,984



Şekil 7:Aylara göre grup içerisinde LDL /HDL oranlarının kıyaslanması

Aşağıdaki tablo ve açıklamalarında her iki grubun birbiriyle kıyaslamaları verilmiştir.

Her iki grup da TK/HDL 0-3-6. ay oranı arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). (TABLO9)

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. sapma	P
TK/HDL0	K	20	3,5860	,9419	0,119
	V	23	4,2407	1,6167	
TK/HDL3	K	20	3,6021	,9168	0,454
	V	23	3,8662	1,3088	
TK/HDL6	K	20	3,5563	,8827	0,362
	V	23	3,8176	,9638	

Tablo9:TK/HDL oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Her iki grup da TK 0. ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). 3. ay değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). 6. ay değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). (TABLO 10)

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. sapma	P
TK0	K	20	163,4500	34,6387	0,963
	V	23	162,9130	40,1270	
TK3	K	20	181,2500	33,3544	0,015
	V	23	157,6522	27,4865	
TK6	K	20	179,4500	37,2353	0,006
	V	23	150,7826	27,0840	

Tablo10:TK değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Her iki grup da TG 0-3-6.ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P>0,05) (TABLO 11).

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P
TG0	K	20	85,6000	19,0136	0,747
	V	23	83,7826	17,6943	
TG3	K	20	84,5500	24,7567	0,107
	V	23	73,5217	19,0713	
TG6	K	20	89,1000	37,0858	0,124
	V	23	74,2174	20,2596	

Tablo11:TG değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Her iki grup da HDL 0. ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P>0,05). Fakat 3. ay değerleri arasındaki fark ve 6. ay değerleri arasındaki fark anlamlıydı (P<0,05) (TABLO 12).

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. sapma	P
HDL0	K	20	47,9500	13,315	0,083
	V	23	41,0435	12,129	
HDL3	K	20	52,8000	13,367	0,046
	V	23	44,4348	13,221	
HDL6	K	20	52,5500	12,525	0,001
	V	23	40,9130	9,1994	

Tablo 12:HDL değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Her iki grup da LDL 0-3-6. ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P>0,05) (TABLO 13).

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P
LDL0	K	20	98,7000	28,2547	0,862
	V	23	97,0870	31,7775	
LDL3	K	20	110,1500	30,7388	0,086
	V	23	95,3913	24,1637	
LDL6	K	20	106,9000	36,5325	0,189
	V	23	94,5217	23,6737	

Tablo13: LDL değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Her iki grupta LDL/HDL 0-3-6. Ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (TABLO 14).

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. sapma	P
LDL/HDL0	K	20	2,4945	1,0254	0,995
	V	23	2,4964	,9604	
LDL/HDL3	K	20	2,2075	,7642	0,552
	V	23	2,3735	1,0124	
LDL/HDL6	K	20	2,1399	,8447	0,288
	V	23	2,4212	,8644	

Tablo14: LDL/HDL oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

Her iki grupta VLDL 0-3-6. Ay değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (TABLO 15).

	İlaç	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P
VLDL0	K	20	25,2500	24,7128	0,447
	V	23	21,0000	9,1998	
VLDL3	K	20	19,2000	7,6337	0,216
	V	23	16,3913	7,0048	
VLDL6	K	20	18,3000	7,7873	0,155
	V	23	15,3913	5,2893	

Tablo15: VLDL değerlerinin her iki grup arası karşılaştırılması

TARTIŞMA

Dünya Sağlık örgütü, ateroskleroza “arterlerin media ve intima tabakalarında lipid, kompleks karbonhidratlar, kan ve kan ürünlerinin birikmesi, bağ doku reaksiyonunun gelişmesi ve bunların üzerine kalsiyum çökmesi” şeklinde tanımlamaktadır (46). Ateroskleroza en erken görülen lezyon yağlı şeritler olup, daha çok çocuklarda bulunmaktadır. Bu yapılar mikroskopik olarak makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmakta, yaş ilerledikçe fibromusküler lezyonlar eklenmektedir.

Hiperlipidemi, ASKH için major risk faktörlerinin başında gelmektedir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperürisemi ve obezite diğer major risk faktörleridir. Çocukluk yaş grubunda görülen ASKH, sıklıkla kalıtsal lipid ve lipoprotein metabolizma bozukluğuna bağlıdır (47). Hiperlipoproteinemi tip I, II ve IV ün çocukluk yaş grubunda beyin ve kalbin büyük damarlarında, erken dönemde aterosklerotik plaklara neden olduğu bildirilmiştir. Benzer durum HDL-C düzeyinin düşük olduğu hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile birlikte giden juvenil diabetli çocuklarda da tanımlanmıştır. Down sendromu ve progeria vakalarında da ASKH eğilimi yüksektir (48). Risk faktörlerinden kalıtım ve cinsiyet değiştirilemez faktörler iken, beslenme tarzı, fiziksel aktivite, yaşam biçimi, kullanılan ilaçlar değiştirilebilir(48). ASKH riskinin saptanmasında TK, HDL-C, TG serum düzeyleri ve TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranları kullanılmaktadır. ASKH gelişme riski HDL-C düzeyi ile ters, TC/HDL-C ve LDL-C/HDL-C oranları ile doğru orantılıdır. LDL-C/HDL-C nin ASKH riskini değerlendirmede en önemli biokimyasal parametre olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra TK, TG, LDL-C değerlerindeki yükselmenin bu riski artırdığı kabul edilmektedir (5,49). LDL-C yi major aterojenik lipoprotein olarak kabul eden LDL-C düşürülmesini ASKH’ında primer tedavi olarak öneren çalışmalar vardır (50). Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi(APABK) TK düzeyini ASKH gelişmesinde kesin bir belirleyici olmamakla birlikte, riski gösteren iyi bir kriter olduğunu bildirmekte: 200mg/dl ‘nin üzerindeki değeri “yüksek değer” olarak kabul etmektedir (51).

Fare ve maymunlarda deneysel, çocuk ve erişkinlerde klinik olarak yapılan çalışmalarda serum lipoprotein düzeyleri ile epilepsiye yatkınlık arasında ters orantılı bir ilişki gösterilmiştir (4,14,34). Kolesterolün konvulsiyon üzerindeki etkisi açık değildir. İnsanlarda yüksek yağlı diyetin epilepsi tedavisinde iyileşmeye katkı sağladığı gözlenmiştir (52,54). Ek olarak klinik iyileşme gösterenlerde serum kolesterol düzeylerinde artış saptanmıştır (53). Fakat bazı antikonvülzanlar kolesterol düzeylerini etkilemeyererek göstermektedir ki; kolesterol seviyesi konvulsiyon kontrolünü sağlamada yetersiz kalmaktadır(13).

Çalışmamızda karbamazepin alan hasta grubunda kolesterol değerleri üzerine olan tek değişiklik HDL-C 'e olan yükseltici etkisiydi. İlaç başlangıcındaki değerlere göre 3. ve 6. aylardaki artış anlamlı idi. Diğer kolesterol değerlerinde ise istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Aynı şekilde Dov Heldenberg'in bir çalışmasında da HDL düzeyleri yüksek bulunup diğer parametrelerde değişiklik saptanmamıştır (10). Bunun yanısıra karbamazepinin lipid profili üzerine olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (6). Çalışmamızda olduğu gibi karbamazepinin HDL-C üzerine olan bu etkisi pek çok araştırmada gösterilmiştir (13,51,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66). Fakat bu çalışmaların çoğunda HDL-C' de gözlenen bu artışın yanısıra total kolesterol, LDL-C gibi parametrelerde de artış kısa ve uzun süreli ilaç alanlarda mevcuttu (3,14,51,55,63,69,70). Bunların bir kısmında bizim çalışmamızda olduğu gibi LDL-C/HDL-C, TK/HDL-C oranları değişmezken (3), bu oranın belirgin yüksek olduğu (69) ve zıt olarak düşük olduğu (64) çalışmalarda vardı. Karbamazepinin tedaviye başladıktan iki hafta sonra total kolesterolü artırmaya başladığı, tedavi süresince yüksek devam ettiği, tedavi kesildikten birkaç hafta sonra normale döndüğü gösterilmiştir (56). Tedavi kesilen çocuklarda bir-beş yıl süreli kalıcı total kolesterol ve HDL-C artışı, 1 yıl süreli geçici LDL-C artışı rapor edilmiştir (55). Total kolesterol, HDL-C, LDL-C de olan bu artışın beş yıl sonra bile devam ettiğini bildiren çalışmalar vardır (51). Erişkin erkek hastalarda yapılan bir araştırmada total kolesterol, LDL-C, VLDL-C, IDL-C 'de artış gösterilirken

HDL-C 'de değişiklik saptanmamıştır (72). Sadece HDL-C e bakılarak yapılan bir çalışmada karbamazepin alan hasta grubunda kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır (68). Trigliserid değerlerinde ise yükselme saptanan (3,71) alışmaların yanısıra düşük olan çalışmalarda mevcuttur (67). oğunda ise trigliserid değerleri bizim çalışmamız da olduğu gibi değişmemiştir(10,59,69).

Valproik asid alan hasta grubumuzda total kolesterol, VLDL-C, trigliserid düzeyleri ilaç başlangıcından sonra 3. ve 6. aylarda alınan serum örneklerinde anlamlı derecede düşük saptandı. HDL-C, LDL-C, TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C değerlerinde ise değişiklik yoktu. Valproik asid mikrozomal enzimlere indükleyici etki yapmaz, bu nedenle lipid profili üzerine etkisi tartişmalıdır ve yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Serum lipid parametrelerinin hiçbirinde değişiklik yapmadığına ve ateroskleroz için risk oluşturmadığına dair pekçok çalışma mevcuttur (6,13,57,60,63,69). Yapılan bir çalışmada total kolesterol ve HDL-C artışı, TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranlarında ise azalma saptanmıştır (3). Aynı Şekilde HDL-C artışı olan diğer çalışmalar da vardır (10,61,62). Tersine HDL-C de azalma saptayanlarda mevcuttur (58,73). Total kolesterol, LDL-C seviyesinde azalmaya da dikkat çekenler olmuştur (51,58,64). TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranında düşme (51,64) gözlenen araştırmaların yanısıra aynı kalanlarda (58) vardır. Trigliserid ve VLDL-C 'n değişmediği (51,58) araştırmalardan başka çalışmamızda olduğu gibi azalma saptayanlarda olmuştur (10,61). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda bu çeşitlilikten çıkabilecek tek ortak sonuç valproik asidin ateroskleroz riskini arttırmadığıdır. Fakat koruyucu rolüne ilişkin veriler tartişmalıdır.

ÖZET

Bu çalışma İstanbul SSK Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinden epilepsi tanısını yeni alan ve daha önce antiepileptik ilaç kullanmamış 43 hasta üzerinde yapılmıştır. Karbamazepin ve valproik asid tedavisi başlanan bu hastaların tedavinin 3. ve 6. aylarındaki lipid parametreleri incelenerek, bu ilaçların aterosklerosisle ilişkisi araştırılmıştır.

Karbamazepin tedavisi alan hastalarda tedavi başladıktan 3 ve 6 ay sonra alınan serum örneklerinde, tedavi öncesi değerlere göre HDL-C seviyelerinde artış tesbit edilmiştir. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır. Valproik asid tedavisi alan hasta grubunda ise tedaviye başladıktan 3 ve 6 ay sonra alınan serum örneklerinde total kolesterol, VLDL-C, trigliserid düzeylerinde başlangıca göre azalma saptanmıştır. Diğer parametrelerde ise anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Gerek karbamazepinin HDL-C' i artırıcı, gerekse valproik asidin total kolesterol, trigliserid ve VLDL-C' i düşürücü etkisi ateroskleroz açısından koruyucu olabilir. LDL-C' in major aterojenik lipoprotein ve LDL-C/HDL-C oranının ateroskleroz riskini değerlendirmede en önemli kriter olduğu düşünülürse her iki grupta da bu parametrelerin değişmemiş olması karbamazepin ve valproatın ateroskleroz oluşumuna bir etki yapmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak kronik epilepsi tedavisi alan hastaların lipid parametrelerini bilmenin önemi büyüktür. Bu ilaçların daha uzun vadede kullanımının etkilerinin belirlenebilmesi için daha geniş vaka grupları ve daha uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eiris J.M, Lojo S, Del Rio M.C, et al. Effects of long treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 1155-1157.
2. Livingstone S. Phenytoin and serum cholesterol. *Br Med J* 1976; 1: 586.
3. Afacan İ., Aydın Ö.F, Şenbil N, Kara C, Yöney A, Gürer Y. Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid profiline etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 153-157 .
4. Kopeloff L.M., Alexander G.J. Serum cholesterol in monkeys with chronic epileptic foci. *Sciences* 1971;10(1) 869-876.
5. NIH Consensus Conference. Triglyceride .HDL and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, HDL, and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1993; 269: 505-510.
6. Yıldız H, Emre U, Coşkun Ö, Gönülal B, İnan L.E. Valproik Asit ve Karbamazepinin Serum Lipid Profiline Etkileri. *Epilepsi* 2002; 8-(2); 94-98.
7. Heis G, Johnson N.S., The epidemiology of plasma high density lipoprotein cholesterol levels. *Circulation* 1980; 62; IV.116-IV.136.
8. Berlit P, Krause K.H. Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurology Scandinav* 1982; 66; 328-334.
9. Darab. K. Dostrand U.P, Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients ; serum lipid, vitamins, B6, B12 and folic acid, proteins and fine structure of liver, *Epilepsia* 1982 28 (2), 147-159.
10. Heldenberg D, Herel S: The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipid and lipoprotein in epileptic children. *Neurology* 1983; 33: 510-13.
11. Ivome P.V, Myllye V. Plasma HDL cholesterol in epileptics with elevated triglyceride and cholesterol. *Acta Neurology Scandinav* 1979; 60; 56-63.
12. Ivome P.V, Myllye V. Plasma HDL cholesterol in epileptics with various anticonvulsants. *Eur. Neurology* 1980;19; 67-72.

13. Norehan R.M. Effects of anticonvulsant drugs on total cholesterol. HDL cholesterol and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. Society for experimental. Biology and Medicine 1985;180; 359-363 .

14. O'Neil B. Collaghan N. Serum elevation of HDL cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. Acta Neur. Scand.1982: 65;104-109.

15. Povone L: Increased serum phospholipids in epileptic children treated with phenobarbital. J Neur. and psychiatry 1982; 45: 81-82.

16. Lindin V. Myocardial infarction in epileptics. Brit J Med 1972; 2;87.

17. Livingston S. Phenytoin and serum cholesterol . Brit J Med 1, 1976: 386.

18. Millichap J.G, Jhones J.D, Mechanism of anticonvulsant action of ketogenic diet. Studies in animals with experimental seizures and in children with petit mal epilepsy. Am J Dis Child 1964: 107; 593-604.

19. Mayes P.A. Lipid Taşınması ve Depolanması. Murrey R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell R.W. Harper'ın Biyokimyası 1993: 292-310.

20. Commission on classification. International league against epilepsy proposed reversion of clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981, 22: 480.

21. Kenneth F. Diagnosis and Treatment of Epilepsy. Swaiman Pediatric Neurology principles and practise. I: 1989.

22. Hovel R.J.;Classification of epileptic seizures and the epilepsy. Pediatric Clinics of North America 36; 2, 1989.

23. Modified from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised classification of the epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.

24. Prince D.A. Physiological mechanism of focal epileptogenesis. Neurology 1987, 26; 93.

25. Kuttit R.L. Interactions between anticonvulsant and other commonly prescribed drugs. Epilepsia 1984: 25; 118.

26. Woodburg D.K; Antiepileptic drugs. Ed 2, New York Roven Press, 1982.
27. Holman R.L, et all. The natural history of atherosclerosis. Am J Pathol. 1968, 34; 209-235.
28. Johnson B.G. Increase in plasma lipoprotein in chronic alchoolics after acute abuse. Acta Med Scand.1974: 195, 273.
29. Kayaalp O. Antiepileptik İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji I-VI, 1990:1060.
30. Miller G.J. Plasma high density lipoprotein concentration and devalopment of ischemic heart diseases. The Lancet 1975: 4; 16-19.
31. Charles R. Scriver A. L. The metabolic basis of inherited diseases. 1989: Chaps I, Part 44-49.
32. Brown M.S, Goldstein: a receptor mediate pathway for cholesterol Science 1986: 232; 34.
33. Hovel R.J. Approach to the patient with hyperlipidemia. Med. Clin.North Am. 66; 319-333, 1982.
34. Alexander G.J, Kopeloff L.M. Induced hypercholesterolemia and decreased subseptibility seizures in experimental animals. Ext. Neur. 32; 134-140, 1971.
35. Consensus conference statement. Lowing blood cholesterol to prevent heart diseas. JAMA 253; 2080, 1985.
36. The lipid research clinic program; Primary prevention trial results; reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 251; 351-364, 1984.
37. Eisenberg S: High density lipoprotein metabolism. J. Lipid Res.1984, 25; 1017-1058.
38. Scheefer E.J. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N. Eng. J. Med. 312-1300, 1985.
39. Carlson A and Bottiger L.E. Risk factors for ischemic heart disease in man and womens. Acta Med.Scand.216: 207, 1985.

40. American Academy of pediatrics committees. Biochemical, clinical, epidemiology, genetic and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics*: vol 78, no 2-8, 1986.
41. Mc Mamera J.J, Molet M.A. Coronary arter disease in combat cesvolities in Vietnam *JAMA* 1974, 216, 1185-1187.
42. Söylemezoğlu O, Çakır S. Çocukluk çağı aterosklerozi. *Katkı* ;5, 381-387, 1986.
43. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Eng. J. Med.* 314-488, 1986.
44. Story H.C. Evaluation of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Atherosclerosis.* 3; 471a, 1983.
45. Sue Y.S. Management of cardiovascular disease risk factors in children. *Am J* 144,1990
46. Andersen H. Mecortney J. Atherosclerotic Disease in Childhood. *Pediatric Cardiology.* Vol: II,1987.
47. Hackman A.M, Bricker J.T. Preventive cardiology hypertension and dyslipidemia. In : Garson J.R , Bricker J.T, Fisher D.J, Neish S.R . *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* (2nd ed) Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins. Vol 3, 1998: 2243-2259.
48. Karnberg A.J, Prensky A.L. Cerebrovascular Disease in Childhood. In :Oski F. A. *Principles and practice of Pediatrics* (2nd ed) Philadelphia : 1994: 2031-2032.
49. Newman W.P , Freedman D.S, Voors A.W, et.al. relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, 1986; 314: 138-144.
50. Mayes P.A. Cholesterol synthesis, transport and excretion. In :Murray R.K, Granner D.K, Mayes P.A, Rodwell V.W. *Harper's biochemistry.* Connecticut: Lange, 1993: 266-278.
51. Eiris J.M, Lojo S, Del Rio M.C, et.al. Effects of long treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 1155-1157.

52. Aird R.B, Gurchot C. Protective effect of cholesterol in experimental epilepsy. Arch Neurol Psychiatr 42: 491-506, 1939.

53. Dekaban A.S. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. Arch Neurol 15:177-184, 1966.

54. Millichap J.G, Jones J.D ,Rudis B.P. Mechanism of anticonvulsant action of ketogenic diet. Amer J Dis Child 107: 593-604, 1964.

55. Isojarvi J. Pakarinen A.J, Myllyla V.V(1993). Serum lipid levels during carbamazepine medication: a prospective study. Arch Neurol 50: 590-593.

56. Brown D.W, Ketter T.A, Crumlish J, Post M.R.. Carbamazepine-Induced Increases in Total Serum Cholesterol: Clinical and Theoretical Implications. Journal of Clinical Phychopharmacology 1992 by Williams and Wilkins. Vol 12, no: 6.

57. Yilmaz E, Dosan Y, Gurgoze M.K, Gungor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. Acta Neurol Belg 2001 Dec; 101(4): 217-20.

58. Eiris J, Rodriguez N, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio M.C, Castro-Gago M. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long term carbamazepine valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. Epilepsy Res 2000 Aug; 41(1):1-7.

59. Sudhop T, Bauer J, Elger C.E, Bregmann K. Increased HDL-C in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender related study. Epilepsia 1999 Apr; 40(4): 480-4.

60. Calandre E.P, Rodriguez C.M, Cano M.D, Bernal P. M. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin. Rev Neurol 1998 Nov; 27(159): 785.

61. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. Pediatr Child Health 1997 Jun; 33(3): 242-5.

62. Frigola de J, Hernandez C.M, Hernandez B.S. The effects of phenobarbital, valproic acid and carbamazepine on the serum lipids and lipoproteins in a pediatric population. An Esp Pediatr 1996 Feb; 44(2):133-8.

63. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich G.C, Salvioli G.P. Total cholesterol, HDL-C and trygliserides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992 Sep-Oct; 33(5): 932-5.

64. Calandre E.P, Rodriguez L.C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991 Apr; 83(49): 250-3.

65. Luoma P.V, Sotaniemi E.A, Pelkonen R.O, Pirttiaho H.I. *Eur J Clin Pharmacol* . Serum LDL-C, HDL-C and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes 1985; 28(6): 615-8.

66. Luoma P.V, Mylly V.V, Hokkanen E. Relationship between plasma HDL-C and anticonvulsant levels in epileptics. *Cardiovasc Pharmacol* 1982 Nov-Dec ; 4(6): 1024-7.

67. Morgante L, Serra S, Musolino R, Gallitto G. Influence of antiepileptic drugs on lipid parameters: preliminary data. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981 Feb 15; 57(3): 297-303.

68. Luoma P.V, Mylly V.V, Sotaniemi EA, Lehtinen IA, Hokkanen EJ. Plasma HDL-C in epileptics treated with various anticonvulsants. *Eur Neurol* 1980; 19(1): 67-72.

69. Sözüer D.T, Ataklı D, Doğu O, Baybas S, Arpacı B. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur Jediatr* 1997 156: 565-567.

70. Boran P, Yılmaz Y, Bereket A, Turan S. Karbamazepin ve valproat monoterapilerinin tiroid fonksiyonu, lipid ve kemik metabolizması üzerine etkileri. V. Uluslararası Çocuk Kongresi 2003: 159-160.

71. Kurul S, Dirik E. Okskarbazepin alan epileptik çocuklarda serum lipid düzeylerinin değerlendirilmesi. V. Uluslararası Çocuk Kongresi 2003:165.

72. Bramswig S, Kerksiek A, Sudhop T, Luers C, Bergmann K.V, Berthold H.K. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H704-H716/ajpheart. 00580. 2001. Feb. 2002.

73. Zeithofer J, Doppelbauer A, Tribl G, Leitha H, Deecke L. Change of serum lipid patterns during long-term anticonvulsive treatment. Clin Investig 1993 Jul; 574-8.

74. Jezequel A.M, Bonazzi P, Novelli G, Venturini C, Orlandi F. Early structural and functional changes in liver of rats treated with a single dose of valproic acid. Hepatology 1984; 1159-66.

75. Olson M.J, Handler J.A, Thurman R.G . Mechanism of zone-specific hepatic steatosis caused by valproate: inhibition of ketogenesis in periportal regions of liver lobule. Mol Pharmacol 1986; 30: 520-5.

76. Hovel R.J. Medical treatment and pharmacology of antiepileptic drugs. Pediatric Clinics of North America; 36:2,1989.

77. Haslan R.H.A. The Nervous System. Nelson E.W, Vaughan N.C, Textbook of pediatrics Twelfth W.B. Saunders Company, 2003.

78. Rylance G.N. Drug level monitoring in pediatric practice Arch. Dis. Child. 55; 89-98, 1980.

79. Zimmerman H.J, Hepatotoxicity. NewYork. Appleton Century Crafts 1978.

80. Thurston J.H. et al. A single therapeutic dose of valproate affects liver carbohydrate, fat, adenylat, aminoacid, coenzyme A and carnitine metabolism in infant mice: Possible Clinical Significance. Life Sci 1985;36:1643-51.

81. Katzung B.G. Antiepileptik İlaçlar. Katzung B.G. Temel ve Klinik Farmakoloji. ,1995: 498-501.

82. Fritz E. Hepatic Considerations in the Use of Antiepileptic Drugs. Epilepsia, 28 (Suppl. 2): S23-S29, 1987.

83. Cotariu D. and Zaidman J.L. Valproic Acid and the Liver. Clinical Chemistry 34/5, 890-897 (1988).