

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VALPROİK ASİT, KARBAMAZEPİN, LEVETİRASETAM
TEDAVİSİ ALAN EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM LİPİD
DÜZEYLERİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIĞININ KONTROLLÜ OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül AKSOY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2013

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

**VALPROİK ASİT, KARBAMAZEPİN, LEVETİRASETAM TEDAVİSİ
ALAN EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM LİPİD DÜZEYLERİ VE
KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ KONTROLLÜ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül AKSOY

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL
Doç. Dr. Aycan ÜNALP**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve engin tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum, vizyonu ile ufukumuzu açan, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum; değerli hocam ve tez danışmanım; Başhekimimiz ve Eğitim görevlisi Sayın Prof. Dr. Nurettin ÜNAL'a,

Eğitimimde ve tezimin oluşturulmasından tamamlanmasına kadar geçen her aşamada bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen ve her konuda kendisini örnek aldığı değerli hocam Eğitim görevlisi Sayın Doç. Dr. Aycan ÜNALP'a,

Eğitimimde ve tezimin oluşturulmasından tamamlanmasına kadar geçen her aşamada bana mesleki bilgi ve engin tecrübesiyle desteğini esirgemeyen Sayın Eğitim görevlisi Doç. Dr. Timur MEŞE ve Sayın Yan Dal asistanı Uzm. Dr. Önder DOKSÖZ'e,

Eğitim sürem boyunca yetişmemde büyük katkıları bulunan Sayın Eğitim görevlileri Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Canan VERGİN'e, Doç. Dr. Demet CAN'a, Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na, Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Doç. Dr. Hasan AĞIN'a, Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Doç. Dr. Özlem Bekem SOYLU'a, Uzm. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a Sayın Emekli Eğitim görevlileri Doç. Dr. Ceyhan DİZDARER'e, Doç. Dr. Füsun ATLIHAN'a, Uzm. Dr. Murat HİZARCIOĞLU'na, Prof. Dr. Vedide TAVLI'ya, Sayın Çocuk Cerrahisi Eğitim görevlisi Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR'e, Sayın Başasistanlar Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Uzm. Dr. Özgür OLUKMAN'a, Uzm. Dr. Hurşit APA'ya, Uzm. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Uzm. Dr. Tanju ÇELİK'e, ve Sayın Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e, Uzm. Dr. İlker GÜNAY'a, Uzm. Dr. Canan Şule KARKINER'e, Uzm. Dr. Çiğdem ÖMÜR ECEVİT'e, Uzm. Dr. Demet TEREK'e, Uzm. Dr. Emel BERKSOY'a, Uzm. Dr. Ebru Yılmaz'a, Uzm. Dr. M. Kamil ÖMÜR'e,

Dostluk ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim; asistanlığımın ilk gününden son gününe desteğini esirgemeyen Sayın Başasistan Uzm. Dr. Pamir GÜLEZ'e,

Çalışma tarzını her zaman örnek aldığı asistanlığımın iyi-kötü günlerini, zorlu tempoda, beraber geçirdiğim başta Uz. Dr. Gürkan GÜRBÜZ, Dr. Hande TURAN, Dr. Sinem ÇELİK, Dr. Yasemin HELVACI, Dr. Belgin ERDAL olmak üzere tüm asistan kardeşlerime,

Yıllarca beraber omuz omuza çalıştığım başta Hem. Nurşen AKÇASOY olmak üzere tüm hemşire, sağlık memuru, tıbbi sekreter, çocuk gelişim uzmanları ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmem için hiçbir fedakarlığı esirgemeyen ve beni hekimlik mesleğine yönlendiren sevgili annem, babam, ağabeylerim ve ablama,

Asistanlığım boyunca sonsuz desteğini esirgemeyen ve bebeğime yokluğumu hissettirmeyen sevgili annem, babam ve kardeşime,

Bana olan sevgisini, desteğini her an yanımda hissettiğim, her zaman anlayışlı ve güler yüzlü, biricik hayat arkadaşım, sevgili eşim Op. Dr. Süleyman Özkan AKSOY'a,

Ve, önce benimle nöbet tutan, sonrasında 6 aylıkken annesini görmemeye alışan, ve sonrasında 3 yaşında benimle ders çalışan sabırlı, melek yüzlü, canım kızım Çağla AKSOY'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Betül AKSOY
İzmir-2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablolar Dizini	IV
Şekiller Dizini	V
Kısaltmalar	VI
Özet	1
Summary	3
1. Giriş ve Amaç	5
2. Genel Bilgiler	8
2.1. Epilepsi	8
2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	8
2.1.2. Epilepsinin Sınıflandırılması	9
2.1.3. Parsiyel Epilepsiler	9
2.1.4. Jeneralize Epilepsiler	10
2.1.5. Febril Nöbet	12
2.1.6. Status Epileptikus	12
2.1.7. Epilepsinin Görülme Sıklığı	13
2.1.8. Epilepsinin Fizyopatolojisi	13
2.1.9. Epilepsinin Genetiği	14
2.1.10. Epilepside Tanısal Testler	15
2.1.11. Ayırıcı Tanı	16
2.1.12. Prognoz	16
2.1.13. Epilepsi Tedavisi	17
2.1.13.1. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	19
2.1.13.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri	20
2.1.13.3. Valproik Asit	23
2.1.13.4. Karbamazepin	24
2.1.13.5. Levetirasetam	25
2.2. Lipid Metabolizması	26
2.2.1. Lipid türleri	27
2.2.1.1. Yağ asitleri	27
2.2.1.2. Kompleks Lipidler	27

2.2.1.3. Plazma Lipoproteinleri	28
2.2.2. Plazma Lipid Metabolizması ve Transportu	32
2.3. Ateroskleroz	33
2.3.1. Normal Arter Yapısı	34
2.3.1.1. Tunika İntima	34
2.3.1.2. Tunika Medya	34
2.3.1.3. Tunika Adventisya	35
2.3.2. Aterosklerozun Tanımı	35
2.3.3. Aterosklerozun Patogenezi	35
2.3.4. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları	37
2.3.4.1. Zedelenmeye Yanıt Hipotezi Ve Endotel Disfonksiyonu	37
2.3.4.2. Monoklonal Hipotez	38
2.3.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri	38
2.3.6. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri	39
3. Gereç ve Yöntem	42
3.1. Antropometrik Değerlendirme	42
3.1.1. Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık)	42
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	42
3.3. Ultrasonografi Ölçümleri	42
3.4. İstatistiksel Analiz	43
4. Bulgular	44
5. Tartışma	48
6. Sonuçlar	53
7. Kaynaklar	54

TABLÖLAR DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa no
1	Epilepsinin uluslararası sınıflandırılması	11
2	Antiepileptik ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	20
3	Antiepileptik ilaçların etki mekanizması	21
4	Antiepileptik ilaçların yan etkileri	22
5	“American Hearth Association” tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri	36
6	Ateroskleroz için major risk faktörleri	38
7	Ateroskleroz için minör risk faktörleri	39
8	Kontrol ve çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı	44
9	Kontrol ve çalışma gruplarının yaş dağılımı	44
10	Kontrol ve çalışma gruplarındaki boya göre ağırlık yüzdelerinin karşılaştırılması	45
11	Kontrol ve çalışma gruplarındaki kolesterol değerlerinin karşılaştırılması	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa no
1	Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri	14
2	İdyopatik epilepsilerin moleküler genetiği	15
3	Kolesterol biosentezi	28
4	Lipoprotein molekülü	29
5	Lipoprotein metabolizması	33
6	İntima media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü	40
7	Normal ve artmış intima-media kalınlığı olan karotis arterin ultrasonografik görünümü	41
8	Karotis arter ön (yakın) ve arka (uzak) duvarının ultrasonografik görünümü	41
9	Ana karotis arter düzeyinde intima medianın ultrasonografik görüntüsü	46
10	Karotis intima media kalınlıklarının gruplara göre karşılaştırılması	47

KISALTMALAR

ACAD Açıl KoA kolesterol açıl transferaz
AEİ Antiepileptik ilaç
Apo Apolipoprotein
ApoA Apolipoprotein A
ApoB Apolipoprotein B
ApoC Apolipoprotein C
ApoE Apolipoprotein E
ASKH Aterosklerotik kalp hastalığı
AST Aspartat aminotransferaz
CEH Kolesterol ester hidroksilaz
EEG Elektroensefalografi
FL Fosfolipid
GABA Gama amino bütirik asit
GABA-T Gama amino bütirik asit transaminaz
HDL Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
IDL Ara dansiteli lipoprotein
IGFBP-3 İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı proteini-3
İKH İskemik kalp hastalığı
İMT İntima media kalınlığı
KE Kolesterol esterleri
KZP Karbamazepin
LCAT Lesitin kolesterol açıl transferaz
LEV Levetirasetam
LDL Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-C Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LP Lipoprotein
LPL Lipoprotein lipaz
LTG Lamotrijin
MRG Manyetik rezonans görüntüleme
NO Nitrik oksit
PET Pozitron emisyon tomografi

SPECT Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SSS Santral sinir sistemi

SYA Serbest yağ asitleri

ŞM Şilomikron

TG Trigliserid

TK Total kolesterol

VCAM-1 Vasküler hücresel adezyon molekülü-1

VLDL Çok Düşük dansiteli lipoprotein

VLDL-C Çok Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

VPA Valproik asit



ÖZET

VALPROİK ASİT, KARBAMAZEPİN , LEVETİRASETAM TEDAVİSİ ALAN EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM LİPİD DÜZEYLERİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ KONTROLLÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavileri alan idiopatik epilepsili hastalarda ateroskleroza yatkınlığın, serum kolesterol düzeylerinin ve aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağ birikiminin indirekt göstergesi olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlığının ölçülmesi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araç ve gereçler: Çalışmaya en az bir yıldır antiepileptik ilaç olarak valproik asit (n=24), karbamazepin (n= 15) veya levetirasetam (n= 15) monoterapisi gören idiopatik epilepsili 6-12 yaş arasındaki 54 çocuk alındı. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından bu hastalara benzer 20 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Tüm hastalardan trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ölçümleri yapılmıştır. İntima media kalınlık ölçümleri tüm hastalarda benzer pozisyonunda sol ana karotis arter bulbusunun 2 cm proksimalinden yapılmıştır. Hipertansiyonu olanlar, sigara kullananlar, diabeti olanlar, familial hiperkolesterolemi saptananlar, ailede erken ateroskleroza olanlar, epilepsi dışında kronik hastalığı olanlar veya relatif ağırlığı %120'nin üstünde saptananlar (obezler) çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların tümü jeneralize epilepsi tanısıyla izlenmektedir. Çalışmaya 54'ü epilepsili, 20'si sağlıklı olmak üzere toplam 74 çocuk alınmıştır. Valproik asit alan hasta grubunun 12' si erkek (%50), 12' i kız (%50), karbamazepin alan hasta grubunun 7' si erkek (%47), 8' i kız (%53) levetirasetam alan hasta grubunun 7' si erkek (%47), 8'i kız (%53) kontrol grubunun 12 'i erkek (%60), 8' i kız (%40) idi. Valproik asit alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.13 ± 1.85 yıl, karbamazepin alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.21 ± 2.32 yıl, levetirasetam alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.044 ± 2.35 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 8.84 ± 2.13 yıl idi. Çalışmaya alınan epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0.05$).

Epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum kolesterol değerleri ve boya göre ağırlık yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0.05$).

Sağlıklı kontrol grubu ile ilaç kullanan epilepsili hasta grupları arasında intima media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Sonuçlar: Sonuçta, valproik asit, karbamazepine ve levetirasetam tedavilerini alan hastalarımızda serum kolesterol değerlerinde önemli değişiklikler ve karotis arter intima media kalınlığında anlamlı artış görülmemiştir. Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan ve oluşumunda bir çok faktörün rol oynadığı hastalık olduğundan, ilaç kullanan epilepsili çocuklarda özellikle ailede hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörleri olanlarda periyodik olarak lipid düzeyi bakılması ve periyodik olarak ultrasonografi ile karotis arter intima media kalınlığı ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı prospektif kohort çalışmalarının yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Valproik asit, karbamazepin, levetirasetam, idiopatik epilepsi, ateroskleroz, intima media kalınlığı

SUMMARY

CONTROLLED EVALUATION OF SERUM LIPID LEVELS AND CAROTID ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS IN IDIOPATHIC EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH VALPROIC ACID, CARBAMAZEPINE AND LEVETIRACETAM

Objective: It is aimed to evaluate the tendency for atherosclerosis in idiopathic epileptic children treated with valproic acid, carbamazepine and levetiracetam by measuring the serum cholesterol levels and carotid artery intima media thickness which is thought to be the indirect marker of subintimal lipid deposition.

Methods: The study included 54 children with idiopathic epilepsy aged between 6 to 12 years who had been receiving monotherapy with valproic acid (n=24), carbamazepine (n= 15) or levetiracetam (n= 15) at least for one year. A control group of 20 healthy children with similar characteristics as age and sex were also included for the study. Serum concentrations of triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) were measured in all patients. Intima media thickness measurements were performed in similar position from two cm. proximal of left main carotid artery bulbous in all patients. Patients with hypertension, history of smoking, diabetes mellitus, familial hypercholesterolemia, family history of early atherosclerosis, chronic illness aside from epilepsy, relative weight>120% (obese) were not included for the study.

Results: All of the epileptic patients of the study group had generalized epilepsy. Among the patient group treated with valproic acid, there were 12 (50%) male and 12 (50%) female patients, the patient group treated with carbamazepine, there were 7 (47%) male and 8 (53%) female patients, the patient group treated with levetiracetam, there were 7 (47%) male and 8 (53%) female patients, and the control group consisted of 12 (60%) male and 8 (40%) female patients. The mean age of the valproic acid group was 9.13 ± 1.85 years, carbamazepine group was 9.21 ± 2.32 years, levetiracetam group was 9.044 ± 2.35 years and it was 8.84 ± 2.13 years for the control group. No statistically significant difference was detected between the epileptic children of the study and the healthy control group in respect to age and sex distribution ($P > 0.05$).

There was no statistically significant difference between the patients and control group in respect to serum cholesterol levels and weight for height percentages ($P > 0.05$).

There was no statistically significant difference between the measurements of intima media thickness between these groups ($P > 0.05$).

Conclusion: There was no statistically significant difference between the patients and control group serum cholesterol levels and the measurements of intima media thickness. Since

atherosclerosis starts in childhood and its clinical signs appear in advancing ages, larger prospective cohort studies for the necessity of periodic evaluation lipid levels and ultrasonographic measurement of carotid artery intima media thickness in idiopathic epileptic children treated with antiepileptics who are hiperlipidemic and have major risk factors for atherosclerotic heart disease.

Key words: Valproic acid, carbamazepine, levetiracetam idiopathic epilepsy, atherosclerosis, carotis intima media thickness



1.GİRİŞ VE AMAC

Nöronların anormal elektriksel deşarjları sonucunda bilinç değışikliği, motor hareketler,duyu bozukluğu ve otomatizm ile beraber ortaya çıkan klinik tabloya nöbet, çeşitli nedenlere bağlı olarak bu nöbetlerin belirli bir paroksizma içinde tekrarlaması olayına da epilepsi denir.

Epilepsi oldukça sık görülen bir hastalıktır ve olguların yarısından fazlası çocukluk çağında başlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda genel popülasyondaki görölme sıklığı %0.5-0.8 arasında bulunmuştur (1,2). Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının %1.02 olduğu kaydedilmiştir (3).

Çocukluk döneminin önemli kronik hastalıklarından olan epilepsi, uzun süreli, bazen yaşam boyu tedaviyi gerektirebilmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların metabolizması, emilimi, proteine bağlanması ve yarılanma ömürleri yaşla farklılıklar göstermektedir (4). Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar, nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. Tedavi süresi, epileptik nöbetin tipine ve etyolojik nedene göre dört-beş yıl, bazen de ömür boyu sürebilmektedir. Antiepileptik ilaçların kullanımının yan etkileri farklılıklar göstermektedir. Erken yan etkilerinin yanı sıra, uzun süreli kullanımlarda davranışsal, hafıza, konuşma, endokrinolojik, hematolojik yan etkiler gözlenebilmektedir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar tartışmalı olsa da uzun süre antiepileptik ilaç kullanımının tıkalıcı damar hastalıkları ile ilişkisi birçok çalışmada bildirilmektedir. Epileptik hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin topluma göre sık olduğu ve bu durumun direkt olarak antiepileptik ilaç kullanımı ile ilişkisi olmadığı düşünölse de nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (6).

Serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları ile ateroskleroz arasındaki ilişki bilinmektedir. Uzun süreli kullanılan ilaçların serum lipid düzeylerini değışik yönlerden etkileyebileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, düzenli antiepileptik ilaç kullananlarda aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskinin normal popülasyona göre düşük olduğu bildirilmekle beraber, diğer çalışmalarda antiepileptik ilaçların total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) düzeyini yükselttiği ve ASKH riskini arttırdığı bildirilmiştir (7-11). Bazı araştırmalarda ise ASKH için ne koruyucu ne de riski artırıcı etkisi olmadığına dair sonuçlar mevcuttur (12).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ASKH, serum total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) ile pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile negatif korelasyon göstermektedir (13,14).

Epilepsideki ani beklenmeyen ölüm olguları üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda alınan sonuçlar, koroner arterler ile ilgili nedenler üzerinde yoğunlaşmaktadır (15-17). İskemik kalp hastalığı insidansı epileptik hastalarda önemli derecede artmış olarak saptanmıştır. Günümüzde bütün epilepsi türlerinin miyokard infarktüsü için artmış bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (18).

Çocukluk çağı epilepsisi ve uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının serum lipid ve lipoprotein metabolizması üzerindeki etkileri ve bu etkilerin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı(İKH) ile ilişkisi hakkındaki bilgiler sınırlı ve çelişkilidir. Ayrıca antiepileptiklerin lipid ve lipoproteinler üzerine etkisi ile ilgili çalışmaların birçoğu yetişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır (19,20).

Ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir; serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü yakın gelecekte aterosklerozun tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir. Aterosklerozun klinik bulguları tipik olarak yaşamın altıncı dekadına kadar görülmemesine rağmen, koroner arter hastalığı ve inme için birçok risk faktörü yaşamın erken döneminde aterosklerozun gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Ancak, bu hastalığın gelişim sürecinde oldukça uzun bir asemptomatik dönem olduğu, bu dönemin hayatın çok erken dönemlerinde ve de genellikle çocukluk çağlarında başladığı bilinmektedir. Çocuklarda ve adolesanlarda yapılan otopsi çalışmalarında, genç yaşlardaki prelinik aterosklerotik lezyonların varlığı ve bunların antemortem damarsal risk faktörleri ile olan ilişkileri hayatın ilk dekadının sonlarından itibaren gösterilmiştir (21-24). Maternal hiperkolesterolemi gibi bir rahatsızlığın muhtemel bulunabilirliği ve fetüsün bundan etkilenimi de göz önüne alınırsa aterogenetik süreç için herhangi bir alt yaş sınırı olmadığı düşünülebilir (23). Bu kadar önemli olan aterosklerotik lezyonların erken saptanmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yöntemlerden biri de karotis arterlerde intima media kalınlık (İMT) ölçümüdür. Ateroskleroz için yüksek riskteki kişiler, B-mode ultrasonografi kullanılarak karotis arter intima media kalınlığının ölçümü aracılığıyla saptanabilmektedir. Bu konuda familial hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalara ek olarak, tip 1 diyabet, hipertansiyon, erken ateroskerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima media kalınlığı ölçülmüş, sağlıklı çocuklara göre anlamlı artışlar saptanmıştır (25-30).

İntima media kalınlığının endotelyal organ hasarının erken bir belirteci ve ASKH'nın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir (31,32).

Çalışmamızın amacı; Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinden epilepsi tanısıyla takipli; valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavilerini en az bir yıldır alan hastalarda lipid düzeyi ile karotis arter intima media kalınlığını ölçmek ve bunu aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak aterosklerotik kalp hastalığı ile ilgisini araştırmaktır. Literatürde valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavisi alan epileptik çocuklarda karotis arter intima media kalınlığı ölçümünün karşılaştırıldığı böyle bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızın amacı; Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinden epilepsi tanısıyla takipli; valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavilerini en az bir yıldır alan hastalarda lipid düzeyi ile karotis arter intima media kalınlığını ölçmek ve bunu aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak aterosklerotik kalp hastalığı ile ilgisini araştırmaktır. Literatürde valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavisi alan epileptik çocuklarda karotis arter intima media kalınlığı ölçümünün karşılaştırıldığı böyle bir çalışmaya rastlayamadık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi

Epilepsi insanlığın tarihi kadar eskidir. Yunanca epilepsia “atak” sözcüğünden gelir. Epilepsi, günümüzde bile halen dünyanın birçok yörelerinde sihirler, dinsel ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Hipokrates 25 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 20. Yüzyılda yapılabilmektedir.

Epilepsi, değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Epileptik atak bir hastalık olmayıp, farklı etkenlere bağlı ortaya çıkan bir semptomdur. İdiopatik epilepsinin yanı sıra, intrakranial kanama, tümör, üremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi birçok semptomatik nedeni bulunmaktadır. Klinik ve elektroensefalografi bulguları, olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Bilinç kaybı, anormal duyuşsal veya motor aktivite (tonik veya klonik kasılmalar), vejetatif, entellektüel veya davranışsal fonksiyon bozukluğu şeklinde görülebilen nöbetler, tekrarlayıcı nitelikte ise epilepsi deyimini kullanılmaktadır (1,33).

Çocuklarda epilepsi, birçok nedenle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmazsa kalıcı epilepsi türlerine dönüşmesi, gelişmekte olan beyin üzerine zararlı etkiler yaparak mental gerilikleri ve psişik bozukluklara sebep olabilmesi nedeniyle önemlidir (1).

Elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans anjiyografi, tek foton emisyon bilgisayarlı

tomografi (SPECT) ve diğer laboratuvar yöntemleri ile etyoloji kısmen aydınlatılabilmektedir. Epilepside kesin tanı koymadan tedavi başlamak genelde başarısızlık ile sonuçlanmaktadır. Hastanın bulgularının nöbet olup olmadığı, nöbetin klinik sınıflamada hangi gruba girdiği, etyolojisinin ne olduğu, nöbetin tipini belirleyen EEG bulgusunun doğru olarak değerlendirilip değerlendirilemediği, hangi dozda ve hangi antiepileptik ilacın verilmesi gerektiği sorularına cevap verildikten sonra tedaviye başlanmalıdır (9). Ayrıca epilepsi tedavisi verilen hastalarda antiepileptik ilacın yan etkilerinin ve hastanın tedaviye yanıtının yakından izlenmesi önemlidir (34).

2.1.2. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsiler, konvülziyonun tipi ve EEG bulgusuna göre parsiyel, jeneralize veya sınıflandırılmayan; etyolojiye göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılırlar. Epilepsinin çeşitli nedenlerle ortaya çıkması ve çeşitli klinik şekillerde görülmesi, sınıflandırmada güçlük yaratmaktadır. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasında 1981'de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (35,36)(Tablo 1).

2.1.3. Parsiyel Epilepsiler

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik grubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin benzer bölgeleri tutulmuş olabilir.

Parsiyel nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman 'basit, şuur kaybı olduğu zaman 'kompleks, olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisinde sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (1,37). Vücudun bir tarafını tutan parsiyel bir nöbet sonrası etkilenen ekstremitelerde birkaç dakikadan birkaç saate kadar uzayan geçici paralizi oluşabilir. Bu fenomene Todd paralizi adı verilir (38-41).

Kompleks parsiyel nöbetler çoğu zaman temporal lobe epilepsisi diye adlandırılmalarına rağmen bazen frontal lobtan da kaynaklanabilir. Bu tip nöbetlerde nöbet öncesi aslında

nöbetin bir parçası olan prodromal dönem (aura) görülür. Aura esnasında tipik görülen semptomlar hoş olmayan kokular, atipik karın ağrıları, donuk düşünceler, çeşitli korkular şeklindedir. Aura aslında nöbetin bir parçası olup nöbet sonrası hasta tarafından anımsanır (38-41). Kompleks parsiyel nöbet sonrası sıklıkla birkaç saate kadar uzayan uyuklama ve halsizlik durumu gözlenebilir. Bu postiktal süreç kompleks parsiyel nöbetleri, absans nöbetler, senkop ve diğer nonepileptik durumlardan ayırt etmede oldukça önemlidir.

Parsiyel nöbetler bazen köken aldıkları hemisferden korpus kollusum yolu ile karşı hemisfere yayılır. Bu duruma sekonder jeneralize parsiyel nöbet adı verilir. Çoğu zaman grand mal epilepsiyeye benzer şekilde bir nöbet gözlenir. Tam bir bilinç kaybı, tüm vücutta katılaşma sonrası silkinme ve sarsılma hareketi, çenede kilitlenme, gözlerin dairesel hareketi, dil ısırma ve miksiyon ile defekasyon kontrolünün kaybı gözlenir. Sekonder jeneralize bir nöbet yaklaşık 1-2 dakika kadar sürer fakat postiktal dönem bazen birkaç güne kadar uzayabilir. Hasta geçirdiği nöbeti hatırlayamaz (38-41).

2.1.4. Jeneralize Epilepsiler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır (1,37).

Epilepsi tedavisini daha iyi anlayabilmek için parsiyel ve primer jeneralize nöbet arasındaki farkın iyi bilinmesi gerekir. Parsiyel epilepside kullanılan birçok ilaç primer jeneralize nöbette işe yaramayacağı gibi nöbet kontrolünün daha da kötüleşmesine neden olabilir(38-41). Primer jeneralize nöbetlerin sekonder jeneralize nöbetlerden ayırt edilmesi önemlidir (40). Primer jeneralize nöbetlerin karakteristik özellikleri olarak nöbet öncesi aura olmaması, başlangıçtan itibaren vücudun her iki tarafı olayın içinde olması, gözlerde bir tarafa kayma ya da nöbet sonrası Todd paralizi görülmemesi, EEG'de jeneralize diken-dalga tipte epileptik aktivite patterni görülmesi ve aile hikayesi olması sayılabilir. Sekonder jeneralize nöbetlerin karakteristik özellikleri olarak nöbet öncesi aura olması, nöbet esnasında ya da sonrasında gözlerde bir tarafa deviasyon gözlenmesi, nöbet sonrası Todd paralizi

gözlenmesi, EEG'de sadece bir hemisferden kaynaklanan deşarjlar gözlenmesi ve aile hikayesi nadir olması sayılabilir.

Tablo 1. Epilepsinin uluslararası sınıflandırılması (36)

I. Parsiyel Nöbetler

A.Basit parsiyel nöbetler

- 1.Motor bulgular gözlenen nöbetler
- 2.Somatosensoriyal veya özel duyuşal belirtileri olan nöbetler
- 3.Otonomik belirti veya bulguları olan nöbetler
- 4.Psişik semptomlu nöbetler

B.Kompleks parsiyel nöbetler

- 1.Basit parsiyel başlangıçlı nöbetler
- 2.Başlangıçta bilinç değışikliğı olan nöbetler

C.Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler

- 1.Basit parsiyel başlayıp generalize olan nöbetler
- 2.Kompleks parsiyel başlayıp generalize olan nöbetler
- 3.Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiyele dönüşen jeneralize nöbetler

II. Generalize Nöbetler

A. Tonik-klonik nöbetler

B. Absans nöbetler

- 1.Tipik absans nöbetler
- 2.Atipik absans nöbetler

C. Myoklonik nöbetler

D. Klonik nöbetler

E. Tonik nöbetler

F.Atonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Nöbetler

2.1.5.Febril Nöbet

Çocukluk çağında febril nöbet sıklığının % 5 olduğu tahmin edilmektedir. Başlangıç yaşı genelde 1-3 yaş arasındır. Sebebi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik faktörler muhtemelen rol oynayabilir. Yüksek dereceli ateş, düşük dereceli ateşe oranla daha sık nöbet oluşturmaz. Febril nöbeti olan hastaların % 2-10'unda ileride nonfebril nöbet gelişir. Bu genel popülasyonda saptanılan % 1 riskin çok üstündedir. Aile hikayesi, kompleks özellikler (20 dakikadan uzun süre, tek taraflı motor aktivite, nöbet esnasında gözlerde deviasyon ve Todd paralizi) ve gelişme geriliği mevcutsa nonfebril nöbet gelişme riski artmaktadır. Geç başlangıçlı (3 yaş üstü) febril nöbetlerin epilepsiye dönüşme riski de fazladır (40).

2.1.6.Status Epileptikus

Epileptik nöbetlerin ardışık olarak en az yarım saat kadar sürmesi durumudur. Bu süre içinde primer jeneralize tonik-klonik bir nöbet fatal olabilir ya da kalıcı nörolojik hasarlara neden olabilir. Absans, basit ya da kompleks parsiyel nöbetler de statusa dönebilir fakat çok daha az tehlikelidir. Jeneralize status epileptikus acil müdahale gerektirir. Hava yolu açıklığı ve kardiyak monitörizasyon sağlanmalıdır. Kan şekeri derhal bakılarak diğer kan tetkikleri planlanmalıdır. Tedavide acilen intravenöz, nazal veya bukkal diazepam ya da lorazepam verilmelidir. Ayrıca intravenöz yoldan yükleme dozunda fenitoin uygulanmalıdır. Genelde bu tedavi nöbetin durması için yeterli olur. Nöbet eğer devam ederse bolus dozunda intravenöz fenobarbital ya da valproik asit (VPA) verilebilir. Bu tedaviden sonra nöbet hala devam ediyorsa endotrakeal entübasyon düşünülebilir (40). Birçok vakada bu tedavi rejimi etkili olmasına rağmen nöbet devam ederse bir saatin üzeri refrakter status adını

alır ve pentobarbital, midazolam, lidokain, tiopental ya da propofol başlanması gerekir. Bahsedilen ilaçlar koma durumu oluşturacağından nöbeti mutlak suretle durdurur. Yoğun bakım ünitesinde bu ilaçlardan en az biri ile tedaviye devam edilir. Hasta mekanik ventilasyonda izlenir.

2.1.7. Epilepsinin Görülme Sıklığı

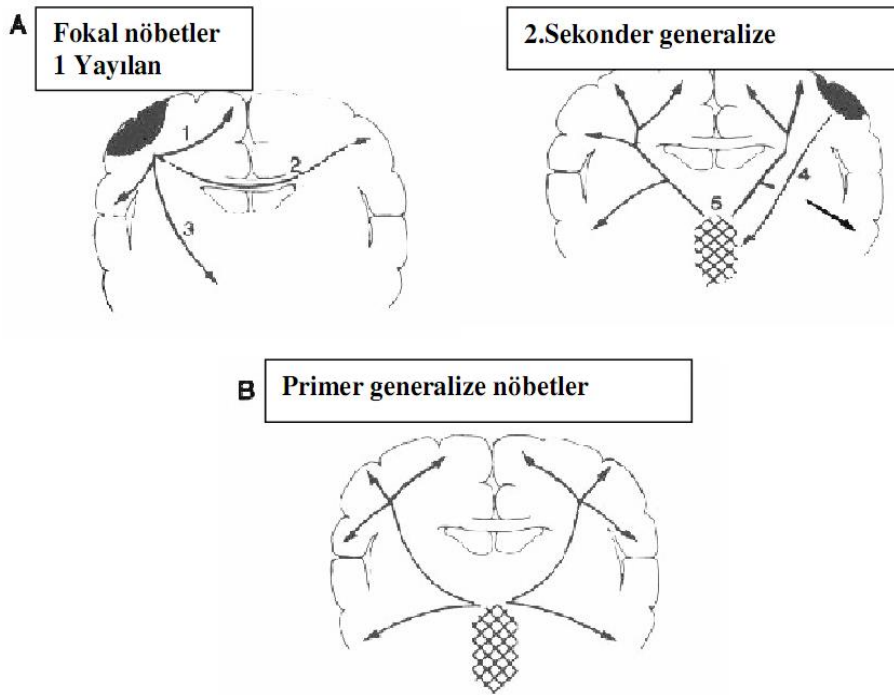
Dünyada her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon epilepsi hastasının % 40'ı 15 yaşın altındadır ve bunların % 80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100 000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100 000 hasta arasındadır. 15 yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet insidansı % 1-1.7 arasındadır ve % 0.7'sinde tekrarlayan epileptik nöbetler mevcuttur. 10 yaşın altındaki çocuklarda en az bir adet nonfebril epileptik nöbet geçirme prevalansı % 0.52-0.81 arasındadır(38-41). Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş bir çalışmada 0-16 yaş grubu çocuklarda epilepsi prevalansı % 0.8 bulunmuştur. Aynı çalışmada mevcut epilepsi hastalarının % 55,2'si jeneralize epilepsi, % 39'u parsiyel epilepsi ve % 5,8'i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak saptanmıştır (42) Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının %1.02 olduğu kaydedilmiştir (3). Tam olarak gösterilememesine rağmen 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 sıktır (1).

2.1.8. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epileptik nöbetler sırasında sinir hücrelerinin aktivitesi üzerine, inhibitör ve eksitator etkideki normal denge bozulmaktadır. İnhibitör etkinin azalması epileptik aktivitenin artmasında önemli bir faktördür. Gama amino bütirik asit (GABA)'i nörotransmitter olarak kullanan inhibitör nöronlar özellikle etkilidirler. Gabanerjik nöronlardaki bozukluklar epilepside rol oynayabilmektedir. Ancak bu sistemin tüm nöbet tiplerinde spesifik olarak tutulduğu gösterilememiştir. En fazla limbik sistem etkilenmektedir. Fokal nöbetler, hipereksitabl korteksin fokal bir bölgesinden orjin almaktadırlar. Anormal nöronal deşarjlar

nöbet foküsüne lokalize kalır veya bazen de sekonder olarak generalize olurlar. Serebral korteksteki kronik epileptojenik odak, uzak bölgelerde anormal nöronal aktiviteye neden olmaktadır. Özellikle lezyon bölgesiyle direk ilişkili komşu bölgeler ve karşı hemisferdeki homolog bölgeler etkilenmektedir. Karşı hemisfer homolog bölgede ortaya çıkan foküsler bağımsız epileptojenik odak oluşturabilirler (43). Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri şekil 2’de görülmektedir (44).

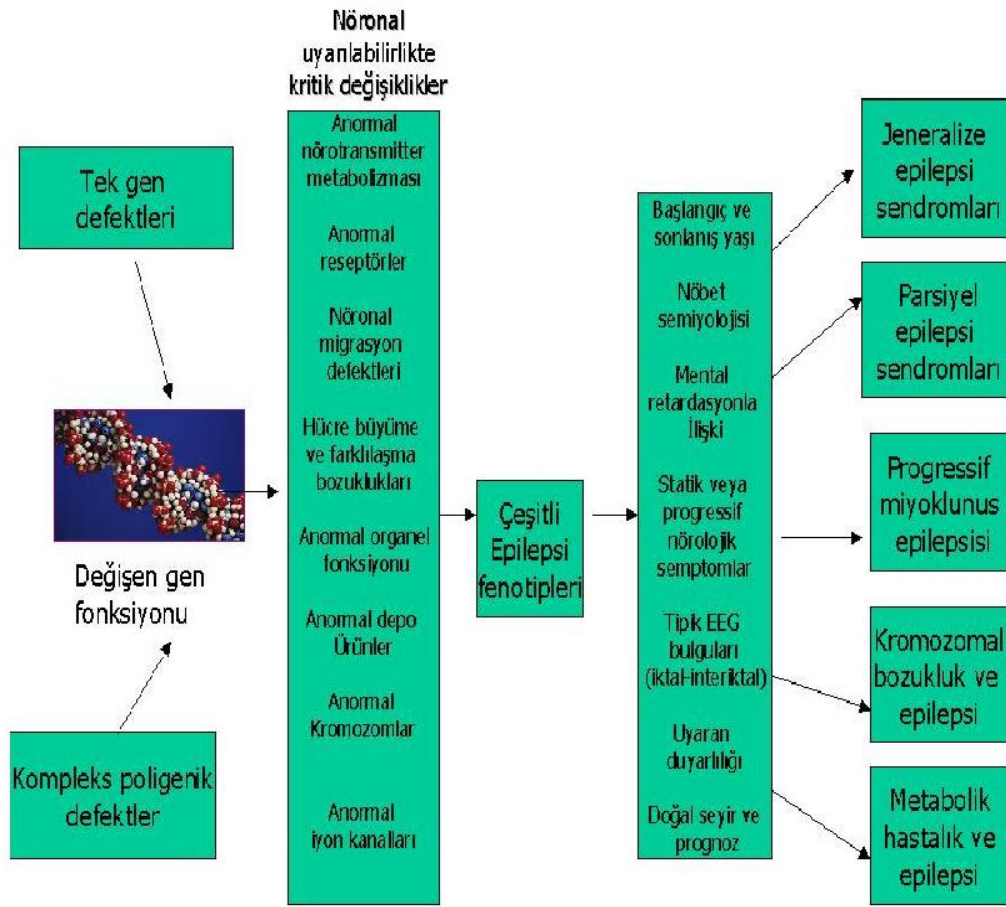
Şekil 1: Nöbet tipine göre etkilenen beyin bölgeleri



2.1.9. Epilepsi Genetiği

Epilepsi karmaşık bir kalıtım gösterir (Şekil 2) (44). İdiyopatik epilepsilerin %40’ında genetik etkenler rol oynamaktadır (45,46). Moleküler genetik çalışmalarda kanalopatilerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Dirençli epilepsilerde genetik inceleme yapılabilir. 15q11-q13 delesyonu ile giden Angelman ve 4p-sendromu, miyoklonik ve absans nöbetler ile ilişkilidir. Her ikisi de VPA, etosüksimit ve benzodiazepin kombinasyonuna iyi yanıt verir. Tekrarlayıcı ve uzamış epilepsiye neden olan ring-kromozom 20’ ye sahip olan epileptik hastalar antiepileptik tedaviye yanıtızsızdır (38).

Şekil 2: İdyopatik epilepsilerin moleküler genetiği



2.1.10. Epilepside Tanısal Testler

İlk nonfebril nöbet sonrasında acil odasında kan şekeri, plazma sodyum, kalsiyum ve magnezyum seviyelerine bakılmalıdır. Bu testler özellikle dehidratasyon, gastroenterit ve endokrin disfonksiyon gibi sık rastlanılan genel tıbbi rahatsızlıkların ayırt edilmesinde özellikle faydalıdır. Sıklıkla kan sayımı, idrar toksikoloji testleri ve karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmek gerekir. Kontrastsız kranial bilgisayarlı tomografi değerlendirmesi

gerekebilir. Klinik muayenede ensefalit ya da menejit bulguları mevcutsa mutlaka lumbal ponksiyon yapılmalıdır (38-41). İlk değerlendirme sonrası rutin olarak elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapılmalıdır. EEG incelemesi normal ise 24-72 saat içinde video EEG yapmak gerekebilir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) primer jeneralize epilepsi ya da hipoglisemi gibi nedenlere bağlı bir nöbet değilse yapılmalıdır (40). MRG özellikle parsiyel, sekonder jeneralize ve dirençli nöbetlerde mutlaka yapılmalıdır. Absans bir nöbet ya da EEG'de yaygın diken-dalga kompleksinin görüldüğü nöbetlerde MRG gerekmez. Bunun bir nedeni de serebral yapısal lezyonların idiyopatik primer jeneralize nöbete neden olmayacağını bilmesidir. Fokal ya da sekonder jeneralize bir nöbetin MRG bulgusu olarak tümör, abse, arteriyovenöz malformasyon, kortikal malformasyon, yeni ya da eski bir infarkt alanı ve kanama olabilir. Sıklıkla kompleks parsiyel bir nöbete neden olan mesial temporal sklerozda hipokampus bölgesinde skar ya da atrofi gözlenebilir. Lizenfali, hemimegalenfenali ve polimikrogiri gibi konjenital beyin anomalilerine sık rastlanılmaz fakat sıklıkla fokal nöbetlere neden olurlar. Çoğu olguda kranial MRG' de herhangi anormaliye rastlanılmaz. Normal bir MRG her ne kadar güven verici olsa da ailelere nöbetlerin tekrarlamayacağını garanti olmadığı bildirilmelidir (40).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

İlk kez epileptik konvulziyon yakınması ile başvuran çocukların %20'sini epileptik olmayan durumlar oluşturmaktadır (47-49). Bunun en önemli nedeni epilepsi tanısında yeterli nöbet öyküsü alınmaması ve tanı koyan kişilerin epilepsiyi taklit eden durumlar hakkında yeterli bilgi sahibi olmamasıdır. Epileptik olmayan durumların başında senkop, anoksik nöbetler gelmektedir. Katılma nöbetleri, uyku apnesi, konversiyon, paroksizmal hareket bozuklukları, tikler, hiperekspleski, uyku bozuklukları da epilepsi ile karışan durumlardır (50-52). Ancak epileptik bir çocukta non-epileptik paroksizmal olaylar da eşlik edebilmektedir. Ayırıcı tanıda kardiyolojik değerlendirme ve video EEG monitorizasyonu yardımcı olabilir.

2.1.12.Prognoz

Çocukluk epilepsisi dört ayrı prognostik gruba ayrılır. İlk grup benign epilepsi grubudur. Örnek olarak benign rolandik epilepsi (hastaların %20-30'u) verilebilir. Bu grupta epilepsi birkaç yıl içinde remisyona uğrar ve tedavi gerektirmez. İkinci grup farmakosensitif

gruptur. Örnek olarak çocukluk çağının absans nöbetleri (hastaların % 30'u) verilebilir. Nöbetler medikal tedavi ile kolayca kontrol altına alınabilir ve birkaç yıl içinde spontan remisyon görülür. Üçüncü grup farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyan gruptur. İlaç tedavisi epilepsi kontrolünü sağlasa da spontan remisyon görülmez. Örnek olarak juvenil miyoklonik nöbetler ve semptomatik fokal nöbetler (hastaların % 20'si) verilebilir. Medikal tedavinin kesilmesini takiben epilepsi nöbetinde relaps görülmesi nedeni ile ilaç tedavisi ömür boyu sürdürülür. Dördüncü grup ise ilaca dirençli ve kötü prognozu olan gruptur (hastaların %13-17'si). Benign epilepsi ve birçok ilaca duyarlı idiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin ilaca duyarlılığı ya da bağımlılığı erkenden bilinebildiği halde fokal semptomatik ve bazı idiyopatik jeneralize epilepsi türlerinde ancak tedavi sonrası retrospektif olarak tanımlanabilir (38-41).

2.1.13. Epilepsi Tedavisi

Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. Konvülsiyonlarda olayın başlaması, yayılması ve duraklaması gibi üç ayrı faz vardır. Antiepileptik ilaçlar ya olaya neden olan odağı baskılar ve nöbet eşliğini yükseltirler, ya da deşarjların merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine yayılmasını önlerler. Antiepileptik ilaç kullanımının geçirilen kaçınıcı konvulziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da, genel kanı ilk konvulziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvulziyondan sonra ikinci konvulziyonun geçirilme olasılığı ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde, Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır (53). Birinci konvulziyondan sonraki konvulziyonun %75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde olduğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvulziyon için risk faktörleri olarak saptanmıştır (54).

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine erken dönemde (ilk konvulziyondan hemen sonra) başlanmasının çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ilaç başlanırken risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Tedaviye başladıktan sonra iki-dört yıl konvulziyon geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekmektedir. Böyle bir yaklaşımla %70 oranında başarı sağlanmaktadır. Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; generalize konvulziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG'deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her

birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı%20-30'a kadar düşmektedir (1,55-57).

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 öğrenilmelidir. 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 (58).

Monoterapi, epilepsi tedavisinde altın standarttır. Epilepsi nöbetinin devam etmesi durumunda ilk ilacın tolere edilebilir maksimum dozuna ulaşılan kadar ikinci AEİ başlanmaz. İlk monoterapinin etkisiz olması sıklıkla hastanın tedaviyi kendi isteği ile bırakması ile ilişkilidir. Dravet ve Lennox-Gastaut sendromu gibi hastalıklarda politerapi direkt olarak başlanabilir. Yine de bahsedilen sendromlarda politerapinin etkinliği kısıtlıdır (39).

İlk AEİ seçimi önemlidir çünkü birçok çocuk (% 60) hasta bu kararla kısa sürede remisyona girecek ve uzun bir dönem mevcut ilacı kullanmak zorunda kalacaktır. Yeni nesil AEİ'ların, klasik AEİ'lara oranla daha tolere edilebilir olduğunu belirten yayınlara rağmen jeneralize başlangıçlı epilepside VPA, fokal başlangıçlı epilepside karbamazepin halen ilk tercihtir. Fokal epilepside karbamazepinin, VPA'ya oranla daha etkili olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Fokal epilepside, lamotrijin ve okskarmazepin de tercih edilebilir çünkü karbamazepine oranla daha tolere edilebilir AEİ'lardır (39).

Yan etkileri azaltmak amacı ile antiepileptik ilaç, tedavi dozunun ¼ ile ½ _si kadar başlanır ve giderek artırılır. AEİ hedef dozuna ulaşıldığı halde epileptik nöbet kontrol altına alınamamışsa yan etkilerin görülmediği doza kadar ilaç dozu artırılabilir. İlaç dozunun artırılmasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamazsa mevcut AEİ kesilerek yeni ilaç tedavisi başlanmalıdır. İyi bir epileptik nöbet kontrolünden aylar sonra nöbet tekrarlırsa AEİ dozu artırılabilir. Ayrıca süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde büyüme ve gelişmenin AEİ vücut dağılımını etkilemesine bağlı olarak tekrarlayan epileptik nöbetler görülebilir. Bu yüzden 6 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde plazma AEİ konsantrasyonu veya vücut ağırlığına bakılarak ilaç doz ayarlaması yapılmalıdır (38-41). AEİ genellikle en az iki yıl süre ile tam nöbet kontrolü elde edilene kadar devam edilir. Yine de AEİ tedavisinin tam olarak ne zaman kesileceğini öngören optimum bir süre yoktur. Fokal epilepsili çocuklarda AEİ dozunun azaltılması halinde yüksek oranda nöbet rekürrens riski vardır. Çocukluk döneminde jeneralize epilepsi nedeniyle kullanılan AEİ'nın kesilmesinin nöbet tekrarı üzerine etkisi tam

olarak bilinmemektedir. %10- 55 hastada rekürren nöbet oranı bildirilmiştir ve benzodiazepin ve fenobarbital gibi ilaçların uzun dönem (3-12 ay) kullanılması sonrası bırakılmasını rekürren nöbetler oluşturabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (38-41).

Birçok klinisyen rutin olarak plazma AEİ konsantrasyonuna bakarak ilaç dozu ayarlaması yapmaktadır. Fakat rutin olarak plazma ilaç seviyesinin bakılmasının faydalı olduğunu kanıtlayan herhangi bir randomize çalışma yoktur. Bu yüzden tam ve etkili nöbet kontrolü sağlanan hastalarda rutin olarak plazma ilaç düzeyi takibi gereksizdir. Fakat politerapi kullanan epileptik hastalarda yeni eklenen ilacın etkinliği değerlendirmek amacı ile gerekli olabilir (39). Plazma ilaç düzeyi mutlaka sabah dozu öncesi bakılmalıdır. Bu dönem dışında bakılan değerler çok değişken olduğundan güvenilir değildir. Rutin olarak birçok laboratuarda plazma VPA, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve etosüksimit değerlerine bakılabilmektedir.

Tek bir AEİ tedavisi ile nöbetlerin % 70'i kontrol altına alınmaktadır. Geri kalan %30'luk grupta epileptik nöbet kontrolü daha zordur. Uygun dozda verilen üç ayrı AEİ tedavisine rağmen epilepsi kontrolü sağlanamayan hastalara ek olarak ikinci ilaç tedavisi başlanmalıdır. Gabapentin, levetirasetam ya da topiramatin ikinci ilaç olarak antiepileptik tedaviye eklenmesi oldukça güvenilirdir. Başka bir AEİ'nin tedaviye eklenmesi ana ilacın plazma seviyesini değiştirebilir. VPA ve fenobarbitalin beraber kullanılması yüksek sıklıkla toksiteye neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan hastaların yaklaşık yarısında tedaviye ikinci ilacın eklenmesi ile nöbet kontrolü tam olarak sağlanır. Tedaviye üçüncü bir ilacın eklenmesi çoğu zaman yararsız olur. Bu nedenle iki ilaçtan fazla AEİ gereksinimi olan hastalarda epilepsi cerrahisi veya ketojenik diyet düşünülmelidir(38-41).

2.1.13.1. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlk kez 1857 yılında, potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmış,1912 yılında fenobarbital, 1939'da hidantoinler, 1958'de süksimitler epilepsi tedavisinde kullanılmış ve bundan sonra klonozepam, valproik asit (VPA), karbamazepin (KZP) gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisine girmiştir. Son on yılda vigabatrin, okskarbazepin,lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramat, levetirasetam ve zonizamid gibi yeni jenerasyon ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (59). Antiepileptik ilaçlar, Tablo 2'de kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Antiepileptik ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Antiepileptik İlaçlar

- 1- Fenitoin ve benzerleri (Hidantoinler)
- 2- Fenobarbital ve türevleri (antiepileptik barbitüratlar)
- 3- Karbamazepin
- 4- Süksinimidler,
- 5- Sodyum valproat
- 6- Benzodiazepinler (Klonazepam ve diazepam)
- 7- Diğer antiepileptikler (Asetazolamid, Fenasemid, Sulitam ve Bromürler)

2.1.13.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri

Çocukluk çağında antiepileptik ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri değişiktir. Antiepileptik ilaçlar etkilerini Na/Ca kanallarını doğrudan ya da nörotransmitterler üzerinden etki ederek gösterirler. Bazı AEİ'lar nörotransmitter metabolizmasını değiştirerek etki eder. Örneğin glutamattan GABA'nın sentezlenmesinde kofaktör olarak rol alan pridoksal fosfat eksikliğinde ortaya çıkan konvulziyonlarda vitamin B6 verildiğinde GABA sentezi arttırılarak antikonvulsif etki yaratır (44). Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları Tablo 3'de gösterilmiştir (59,60).

Tablo 3: Antiepileptik ilaçların etki mekanizması

Sodyum Kanal Blokajı Yapanlar Na-valproat Zonisamid Felbamat Fenitoin Okskarbazepin Karbamazepin Topiramat Lamotrijin	Kalsiyum Kanal Blokajı Yapanlar Na-valproat Gabapentin Levetirasetam Etosüksimit Topiramat Lamotrijin
GABA Artışı Yapanlar Fenobarbital Na-valproat Gabapentin Zonisamid Felbamat Benzodiazepinler Vigabatrin	Glutamat Aktivitesini Azaltanlar Fenobarbital Felbamat

Antiepileptiklerle yapılan tedavilerde tedavi süresince çeşitli yan etkiler meydana gelebilir. Son yıllarda yeni AEİ'nin bulunması yan etkiler konusunda da bilimsel araştırmaların artmasına neden olmuştur. Epilepsi tedavisinde amaç nöbetleri azaltmak ve hastanın hayat kalitesini artırmaktır. Ancak bu amaçla verilen AEİ hastaların yaklaşık % 50'sinde yan etkilere neden olmaktadır (61).

Epilepsi tedavisinde bu yan etkilerin hekim ve hasta tarafından bilinmesi önemlidir. Genel olarak antiepileptik tedavi esnasında oluşan yan etkiler üç büyük grupta toplanabilirler (61);

1. Doza bağımlı yan etkiler: Bunlar plazma konsantrasyonuna bağlı gelişirler ve daha çok SSS belirtileri ile kendini gösterirler.

2. İdyosenkrazik ve allerjik yan etkiler: Akut gelişirler ve daha çok kendini dermatolojik sisteme ait bulgularla gösterirler.

3. Sistemik yan etkiler: Uzun süreli ilaç kullanımı sonucunda ortaya çıkan yan etkilerdir.

Bu yan etkilerden bazıları Tablo 4’de gösterilmiştir (62-66).

Tablo 4: Antiepileptik ilaçların yan etkileri

AEİ’lar	Yan Etkileri
Na-valproat	Sedasyon, ataksi, nistagmus, tremor, kilo artışı, dispepsi, kusma, saç dökülmesi, periferik ödem, akut pankreatit, hepatotoksisite, ensefalopati, teratojenite, kemik iliği baskılanması, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm
Karbamazepin	Baş ağrısı, diplopi, ataksi, nistagmus, sedasyon, tremor hiponatremi, döküntü, hipersensitivite sendromu, Stevens- Johnson sendromu, kemik iliği depresyonu, aritmi, hepatatoksit
Fenitoin	Nistagmus, ataksi, diskinezi, koordinasyon bozukluğu, bilişsel değişiklikler, serebellar atrofi, anoreksi, bulantı, kılınma, dişeti hipertrofisi, osteoporoz, folik asit eksikliği, lupus benzeri tablo
Fenobarbital	Hiperaktivite, irritabilite, dikkat bozukluğu, depresyon, bilişsel değişiklikler, nistagmus, ataksi, diskinezi, dermatit, Stevens- Johnson sendromu, osteoporoz, K vitamini eksikliği, bağ dokusu değişikliği
Benzodiazepinler	Uykuya meyil, saldırganlık, hiperaktivite, dikkat bozukluğu, uykusuzluk, depresyon, tolerans, hipersalivasyon, tedavi edici dozda 6 hafta ve üzeri kullanım ile fiziksel bağımlılık
Etosüksimid	Baş ağrısı, letarji, ajitasyon, depresyon, bellek bozukluğu, döküntü, lupus benzeri tablo, lökopeni, aplastik anemi
Okskarbazepin	Baş ağrısı, letarji, ajitasyon, depresyon, bellek bozukluğu, hiponatremi, yorgunluk
Lamotrijin	Letarji, konfüzyon, baş ağrısı, döküntü (özellikle valproat aile birlikte kullanılırken), Stevens-Johnson sendromu
Vigabatrin	Uykuya meyil, irritabilite, ataksi, baş ağrısı, ajitasyon, halüsinasyon,

	periferik retina bozukluğuna bağlı konsantrik görme alanı kaybı
Topiramet	Ataksi, dikkat bozukluğu, konfüzyon, baş dönmesi, yorgunluk, parestezi, somnolans, bellek etkilenimi, böbrek taşı, terleme azlığı, kilo kaybı
Levetirasetam	Uykuya meyil, baş ağrısı, baş dönmesi, halüsinasyon, yorgunluk, üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış
Zonisamid	Uykuya meyil, düşünce değişiklik, böbrek taşı, terleme azlığı
Felbemat	Öldürücü kemik iliği baskılanması ve karaciğer yetmezliği
Tiagabin	Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, bilişsel etkilenim, kelime bulma güçlüğu
Gabapentin	Ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, diplopi, öfke krizleri, hipereksitabilite, yorgunluk, burun akıntısı, bulantı

2.1.13.3. Valproik Asit

Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır. Kimyasal yapısı bakımından santral sinir sisteminin (SSS) ana inhibitor nörotransmitteri olan GABA'ya benzemekte, yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltmakta, nöronal glial alınımını da inhibe etmekte ve GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmaktadır. İnsanda tedavi dozlarında beyinde GABA düzeyi üzerindeki etkisinin oluşması şüphelidir. Eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını arttırması da diğer etki mekanizmalarıdır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktifleştirmektedir (53,67,68).

Valproik asitin biyoyararlanımı %80'den fazla olup, ağızdan alınan bir dozdan sonra iyi emilmektedir. Kandaki doruk seviyeler iki saat içinde gözlenmektedir. Yiyecekler emilimi yavaşlatabilir ve eğer ilaç yemekten sonra verilirse toksisitesi azaltılabilmektedir. Uygun dozlarda kullanıldığında plazma yarılanma ömrü yedi-on saat olup, yüksek dozlarda kullanıldığında ise 30 saate kadar çıkabilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilmekte ve plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. West Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi, komplike febril konvulziyon, myoklonik astatik epilepsi ve jeneralize tonik klonik epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır (68).

Bazı hastalarda 25-30 mg/kg/gün dozları yeterli olabilirken, dirençli vakalarda 60 mg/kg/gün veya daha fazla dozlara gereksinim duyulabilmektedir. Tedavi düzeyleri 50-100

micgr/ml arasında değişmektedir. Etkinliği test ederken ilacın sabah " çanak" düzeyleri en az 80 mg/ml düzeyine ulaşana dek kesilmemelidir (68).

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal bulgulardır. Bu semptomları önlemek için ilaç tedricen artırılmalıdır; dozda geçici bir azaltma problemleri genellikle hafifletebilir ve hasta sonuçta daha yüksek dozları tolere edebilir. Tek başına olduğunda sedasyon seyrek, fakat fenobarbital eklendiği zaman belirgin olabilmektedir. Trombositopeni ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğinden kanama zamanını uzatabilmekte, hiperfaji ve seyrek olarak da saç dökülmesi yapabilmektedir. Hepatotoksik etkisi olup nadir de olsa fatal hepatit yapabilmekte ve bu yan etki doza bağlı olmadan kişiye özel olarak da gelişebilmekte, nadiren de Reye sendromu benzeri klinik tablo oluşturabilmektedir. En büyük risk iki yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalar içindir. Başlangıçta aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yükselmemiş olabilmekle birlikte sonradan anormal olabilmektedir. Pekçok ölüm tedavinin başlangıcından sonraki dört ay içerisinde meydana gelmektedir. İlaça başlarken karaciğer fonksiyonunun dikkatli takip edilmesi önerilir; eğer ilaç kesilirse bazı olgularda hepatotoksisite reversible olabilmektedir. Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz oluşturabilir, ayrıca serum karnitin düzeyini de düşürebilir. Bu etkinin VPA ensefalopatisine katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamonyemi ve buna bağlı olarak ensefalopati yapabilmektedir. Teratojenik bir ilaç olup nöral tüp defekti gelişimi riskini arttırmaktadır (34, 68, 69). VPA'nın etkili ve popüler bir antiepileptik ilaç olduğu ve kullanılması sırasında yalnızca çok az sayıda hastada ciddi toksik etkiler olduğu bilinmektedir. VPA'nın yağ asidi metabolizmasıyla yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Valproat alımından iki-dört saat sonra karaciğerdeki lipid kontenti artmaktadır. Lipid birikimi daha çok periportal alanda olmakta, böylece lipid metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (68-72).

Kullanımı oldukça yaygın olan valproik asidin nöroendokrin sistem üzerine etkileri gösterilmiştir. Vainionpaa ve arkadaşları, çalışmalarında 20 yaşından önce valproik asit kullanan hastalarda hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve insülin büyüme faktörü bağlayıcı proteini-3 (IGFBP-3) düşüklüğü geliştiğini göstermişlerdir (73). Ayrıca hiperinsülinizm, obezite, leptin yüksekliği diğer yan etkilerdir. Bunun yanında obezite ile birlikte HDL-C düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır (73-75). Çok iyi bir epileptik nöbet kontrolünün yanında özellikle çocuklarda sedasyon yapmaz. VPA kullanan hastalar takip edilmeli ve rutin kan tetkikleri düzenli olarak yapılmalıdır (16).

2.1.13.4. Karbamazepin

Karbamazepinin kimyasal yapısı trisiklik antideprasanlara benzer. İlk olarak 1963’de keşfedilmiştir (76).

Karbamazepin korteksteeki nöronlardan kaynaklanan ve sürekli tekrarlayan yüksek frekanslı ateşlemeleri esas olarak voltaj kapılı Na kanallarını inhibe ederek engeller (77). Diğer etki mekanizmaları, L tipi Ca kanallarının inhibisyonu ve nörotransmitter modülasyonudur (78).

Biyoyararlanımı %75-85’dir. Ağızdan alındığında pik plazma konsantrasyonlarına 4-24 saatte ulaşır. Proteinlere %66-89 oranında bağlanır. Tama yakını karaciğerde metabolize edilir. Karbamazepin (KZP) 10,11-eposidi metabolizma sırasında oluşur. Stabil ve farmakolojik olarak aktif bir madde olan karbamazepin 10,11-eposid’in antiepileptik aktivitesi de mevcuttur (79). Karbamazepin sitokrom p-450 sistemini stimüle eder. Yarılanma süresi 5-26 saat arasında değişir.

Parsiyel nöbetlerde ilk tercih edilecek ilaçlardan biridir. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetlerde ve primer jeneralize nöbetlerde de etkilidir. Tek başına kullanıldığı gibi kombinasyon tedavilerinde de etkilidir.

Juvenil myoklonik epilepsi, juvenil absans ve Lennox-Gastaut gibi epileptik ensefalopatilerde nöbetleri arttırdığı için kullanılmamaktadır. Myoklonik jerkleri, absans nöbetlerini ve atonik nöbetleri arttırabilir. Yenidoğan nöbetleri ve febril nöbetlerde etkili değildir (80).

Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar KZP’ in düzeyini düşürür. Valproat KZP seviyelerini yükseltir. Karbamazepin; teofilin, oral antikoagülanlar ve beta blokerlerin metabolizmasını arttırarak etkinliklerini azaltırlar. Makrolit antibiyotikler KZP metabolizmasını inhibe ederek toksisitesini arttırır. Kalsiyum kanal blokerleri ve beta-blokerlerin kardiyak toksisitesini arttırabilirler.

En sık görülen genel yan etkileri sedasyon, başağrısı, diplopi, deri döküntüleri, ataksi, tremor, hiponatremi ve ataksidir. Karbamazepin doz bağımlı nötrofil ve trombosit sayısında azalmaya ve trombosit fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir. Ciddi yan etkileri kardiyak aritmiler, karaciğer testlerinde bozulmalardır. Nadiren aplastik anemi, agranülositoz yapabilir ve Stevens-Johnson Sendromuna yol açabilir (80). KZP tedavisinin karaciğer p450 enzimlerini indükleyerek hiperlipidemiye yol açacağı ve sonuç olarak bunun da ateroskleroza zemin hazırlayabileceği bildirilmektedir (7).

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

2.1.13.4. Levetirasetam

Levetirasetam (LEV) yeni bir antiepileptik ilaçtır. Kimyasal yapısı (S)-a-etil.2-okso.1- pirolidin asetamiddir. LEV hızlı absorpsiyonu, lineer farmakokinetiği, sınırlı ilaç etkileşimi, yan etkilerinin az olması nedeni ile iyi bir antiepileptik ajan profili çizmektedir. Hızlı ve iyi oral emilimi, minimal protein bağlanması (<%10), besinlerden etkilenmeyen biyoyararlanımı mevcuttur, hepatik metabolizmaya girmez ve idrarla değişmeden atılır(81). Yarılanma ömrü 6-8 saattir, günde iki üç doz alınır(82).

Preklinik çalışmalar LEV' in kronik epilepsili hayvan modellerinde hem parsiyel hem de jeneralize epilepsilerde oldukça güçlü bir antiepileptik olduğunu göstermektedir (83).Yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde LEV' in özel bağlanma bölümü olduğunu düşündürmekteydi. Bunu takiben LEV' in presinaptik vezikül proteini olan SV2A' ya bağlandığı saptanmıştır ve anormal elektriksel aktiviteyi bu yolla azalttığı düşünülmektedir (84). Klinik çalışmalarda, LEV' in yeterli antiepileptik aktivitesinin olduğu saptanmıştır. Özellikle refrakter parsiyel nöbetlerde LEV' in yüksek nöbetsizlik oranı mevcuttur. Ayrıca interiktal epileptiform deşarjları azaltmaktadır (84).

Çocuklarda 10-20 mg/kg/gün başlanılıp, haftalık artırılarak 32-50 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Yan etki sıklığı %26-51 oranındadır. Bunlar; kilo artışı, davranış sorunları, ataksi, başağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve nistagmustur. Davranışsal problemler ile ilgili yan etkilerinde pridoksin ile beraber kullanılması (7 mg/kg/gün) etkili bulunmuştur. Bir çocukta psikoz bildirilmiştir. Literatürde, LEV' nin serum lipid düzeylerine olan etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur (85, 86).

2.2. LİPİD METABOLİZMASI

Lipidler biyolojik yaşamın ana bileşenlerinden biridir. Tüm hücre ve organellerin membranlarının yapısında bulunurlar. Sinir liflerinin izolasyonu, vücudun soğuktan korunması yanı sıra hormonların biyosentezi, enerji deposu ve metabolik yakıt olması gibi birçok önemli görevleri vardır (87). İnsan plazmasındaki başlıca lipidler; kolesterol, trigliserid

(TG), fosfolipid (FL), kolesterol esterleri (KE), serbest yağ asitleridir (SYA). Lipidler hidrofob özelliğe sahip olduklarından suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Lipidler, hücrelerin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılabilmesini sağlayan hücre zarının yapısında yer alırlar (10). Lipidler plazmada apoproteinler ile birleşip lipoproteinleri oluşturarak hedef dokulara taşınabilirler (87,88).

2.2.1. Lipid türleri

2.2.1.1.Yağ asitleri

Doymuş yağ asitleri (çift bağı olmayan) ve doymamış yağ asitleri (bir veya daha fazla çift bağı olan) olarak ikiye ayrılır. Dokulardaki yağ asitleri, kompleks lipidleri oluşturmak üzere diğer lipidlerle esterleştirilirler. Bunlar kanda serbest yağ asitleri ve albümine bağlı şekilde ya da kompleks lipidler halinde lipoproteinler üzerinde taşınırlar. Yağ asitleri kolaylıkla sağlanabilen enerji kaynaklarıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin biyosentezinde de kullanılmaktadır(89).

2.2.1.2.Kompleks Lipidler

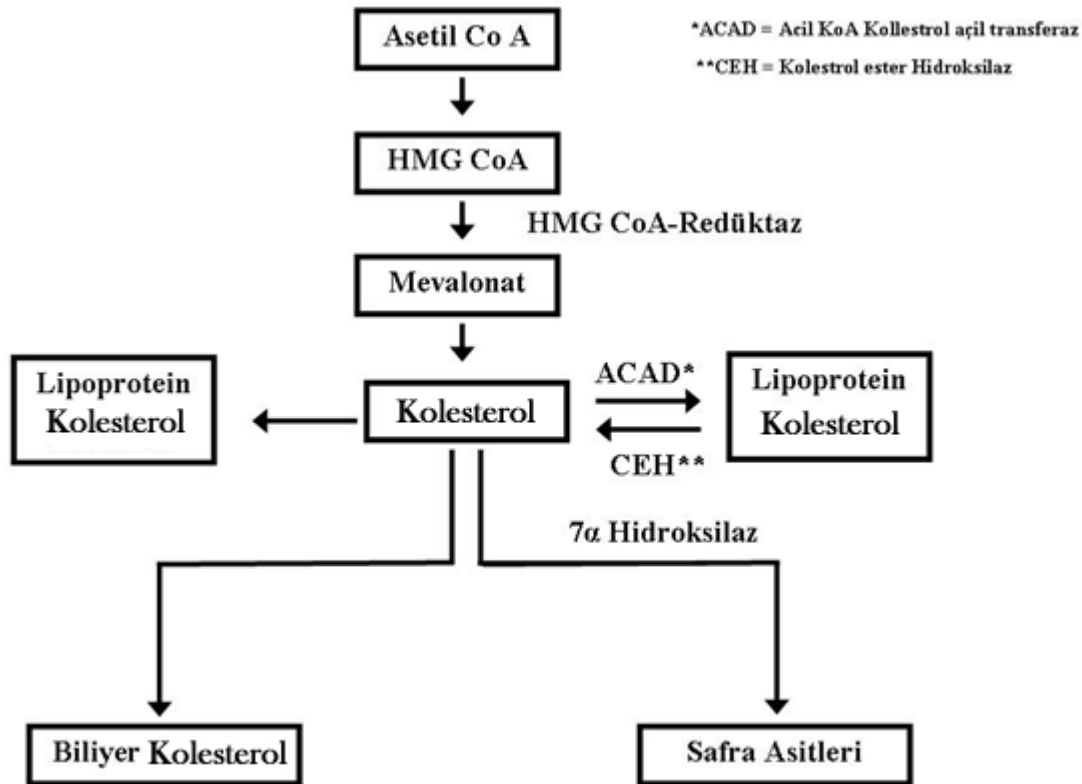
a) Trigliseridler: En çok bulunan kompleks lipidlerdir (89). Bir molekül gliserol ile esterleşmiş 1, 2 veya 3 molekül yağ asitinin birleşmesinden oluşurlar. Diyet ile alınabildikleri gibi vücutta da sentez edilebilirler. Plazmada lipoproteinler içinde taşınırlar. Hücrelerde yağ damlacıkları şeklinde depolanırlar. Bu lipid damlacıkları vücudun ana enerji deposudur. Çünkü indirgenme potansiyelleri çok yüksektir. TG'ler, karaciğerde hepatik lipaz, dokularda lipoprotein lipaz (LP-lipaz) ve hormona duyarlı lipaz ile hidrolize edilerek gliserol ve yağ asitlerine parçalanırlar. Gliserol karaciğerde fosforillenip ya tekrar TG sentezine, ya glikolize ya da glukoneogeneze katılır. Yağ asitleri eritrosit, beyin ve sürrenal medullası dışındaki doku hücrelerinde oksitlenerek enerji elde edilmesinde kullanılırlar (87,88, 90).

b) Kolesterol: Yirmiyedi karbonlu bir siklopentanoperhidrofenantren bileşimidir. Kolesterol vücuda steroid hormonlar, D vitamini ve safra asitlerinin sentezi için sterol iskeleti sağlar. Vücutta tüm hücre membranlarının önemli bileşenidir. Bu özelliği ile eritrosit membranlarını hemolizden korur, nöron membranı stabilizasyonunu sağlar. Her gün barsaklardan safra asitleri ve yağların varlığında 300–500 mg kolesterol emilir. Ayrıca günde yaklaşık emilen miktar kadar kolesterol %90'ı karaciğerde olmak üzere vücutta sentezlenir. Plazma kolesterolünün 2/3'ü yağ asitleri ile esterleşmiş halde bulunur. Yarı ömrü 8 gündür (88, 91). Kolesterol dolaşımından 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 (92). (Şekil 3)

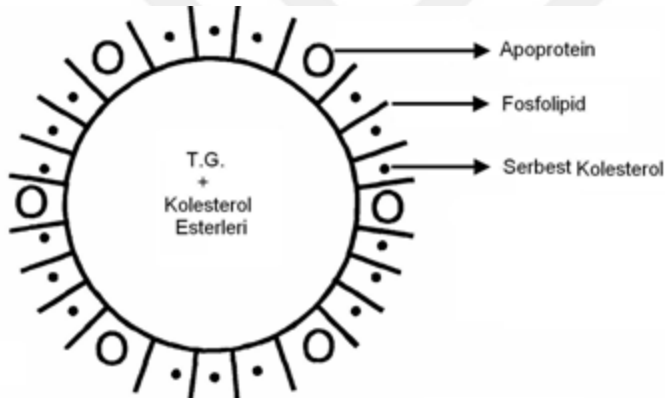
Şekil 3: Kolesterol biosentezi



2.2.1.3. Plazma Lipoproteinleri

Barsaklardan absorbe edilen ve karaciğerde sentezlenen temel lipidler, TG ve kolesterol suda, dolayısıyla plazmada erimezler; glukoprotein yapısındaki apoproteinlerle birleşerek hidrofilik lipoproteinleri (LP) oluştururlar.(Şekil 4) Böylece hedef dokulara taşınabilirler (88,90,91,93,94). Plazma lipoproteinleri ilk kez 1920 yılında Frenchman Macheboeuf tarafından tanımlanmıştır. Lipid ve protein içeriklerinin amonyum sülfat ile presipite olduğu gösterilmiştir. 1940' larda Ondey ve arkadaşları lipoproteinleri ayırmak için Cohn fraksiyon tekniğini denemişlerdir (95).

Şekil 4: Lipoprotein molekülü



Lipoproteinler yüksek moleküler ağırlıklı partiküller ve suda çözünmeyen nonpolar lipidlerden oluşur. Lipoprotein yapısında fosfolipidlere ek olarak yüzeyde birkaç tane anesteterefiye kolesterol ve protein vardır. Bunlara apolipoproteinler denir. Bunlar lipoproteinlerin metabolik etkinliklerinde anahtar rolü oynar (96).

Plazmada bulunan lipid ve apoproteinlerden oluşan, küresel yapıda makromoleküllerdir. Küresel yapının santral kısmında non-polar lipidler (TG, kolesterol esterleri, kolesterol), dış kısmında ise polar lipidler (fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol) ve apolipoproteinler (apoproteinler) bulunur (89).

Lipoproteinlerin esas görevi suda çözünmeyen lipidlerin (TG ve kolesterol esterleri), suda çözünabilir polar bir kabukla (fosfolipid, apolipoprotein, serbest kolesterol) sarılmış halde plazmada taşınmasıdır (8,97,98).

Apoproteinlerin görevi; hidrofobik lipidlerin suda eriyebilme özelliklerini, metabolizmada izleyecekleri yolu belirlemektir (10).

Lipoproteinler vücutta başlıca iki yerde oluşur:

- 1) Günlük ekzojen yağ tüketimi, sindirimi ve emilimi sonrası lümende
- 2) Endojen yağlardan karaciğerde

LP'ler farklı oranlarda TG, kolesterol ve FL içermeleri nedeniyle şilomikronlar (ŞM), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli LP'ler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere 5 temel gruba ayrılırlar (88, 91, 93, 94). Plazmada dört grup lipoprotein bulunur:

a)Şilomikronlar: Besinlerle alınan lipidleri taşıyan en büyük çaplı, en düşük dansiteli LP'lerdir. Plazma klirensleri bir saatten azdır. 12 saatlik açlıktan sonra kanda bulunmazlar. Elektroforezde hareket etmezler (87,88,94,99). Barsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel trigliserid, kolesterol esterleriyle, barsakta yapılan ilave lipidleri periferik dokulara taşırlar. Plazma lipoproteinlerinin en büyük olanıdır. Dansitesi 0.93 gr/ml olup plazmanın ultrasantrifüjüyle kolaylıkla ayrılabilir, içeriğini % 98–99 lipidi, bunun % 85–90 kadarını TG, % 1-2'sini protein oluşturur (100).

2) VLDL (pre B lipoprotein): Dansitesi 1.063g/ml' dir. Karaciğerde sentezlenir ve bir kısımda besinlerden elde edilir. 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 (96). Elekrtoforezde pre – β bölgesinde kalır (87, 88, 90, 93).

3) LDL (B lipoprotein): Çoğu plazmada VLDL den oluşur. Fakat bir miktar karaciğerde de sentezlendiği düşünülmektedir. Dansitesi 1.020–1.063 gr/ml. dir. LDL' de Apo B100 proteinine sahiptir ve kütesinin % 25' ini oluşturur. Plazmada taşınmasını sağlayan apoprotein B, E karaciğerde ya da ekstrahepatik organlarda bulunur. LDL' nin % 43' ü B ve E reseptörlerine bağlanır. LDL apoproteininin yarı ömrü iki buçuk 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 sayılan 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 (LDL-C) esterleri lizozomlarda lizozomal kolesterol esteraz ile hidrolize edilir. Sağlıklı insanlarda LDL' nin % 70' i reseptörlere bağlanır. LDL metabolitleri dolaşımdan retiküloendotelyal sistem tarafından uzaklaştırılır. Bu yola "scavenger-cell pathway" denir (101). 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 (101).



4) HDL (alfa lipoprotein): Dansitesi 1.021 gr/ml. Alfa globulin ile taşınır. Karaciğerde sentezlenir. HDL' nin klinik önemini anlamak için metabolizmasını, sentez ve katabolizmasını anlamak gerekir. HDL metabolizması hakkındaki ilk bilgileri Eisenberg tanımlamıştır (95). HDL plazmada proteinler ile bir araya gelmektedir. Majör proteinler karaciğer ve bağırsaklarda sentez edilmektedir (96). HDL 70-100 amstrong boyutunda 200.000-400.000 dalton ağırlığında makromoleküler protein-lipid kompleksidir. Dansitesi 1.063–1.021 gr/ml dir. Analitik ultrasantrifujdeki 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 (96). 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 (102). 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. 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. Bu korelasyon yaklaşık 30 yıl önce gözlemlenmiştir. Framingham HDL kolesterol ve koroner kalp hastalıkları insidansı hakkında 12 yıl devam eden bir çalışma yapmıştır ve 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 (103,104). Karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda HDL kolesterol (HDL-C) seviyelerinin trigliserid seviyelerine bağlı olduğu görülmüştür. Koroner kalp hastalıklarına karşı en fazla koruyuculuğu HDL 2 yapar (95, 105).

5) IDL: Doğrudan sentez edilmez, şilomikron ve VLDL'nin metabolizmaları sırasında oluşur. LPL enzimi aracılığı ile VLDL'nin LDL'ye dönüşümü sırasında, ara ürün olarak meydana gelir. Normal koşullarda, plazmada çok düşük düzeylerde bulunur. Eşit miktarda TG ve kolesterol içerir. Fonksiyonunun kolesterolün katabolize olması için karaciğere taşınması

olduğu düşünülmektedir. Karaciğer ve ince barsak mukozal hücrelerinden salgılanır. Apolipoproteinlerden (Apo) Apo B-100 ve E'yi tutar. IDL yüksekliğinin erken koroner ve periferik damar hastalığında predispozan olduğu düşünülmektedir (106).

Aterojenik indeksler: (TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C)

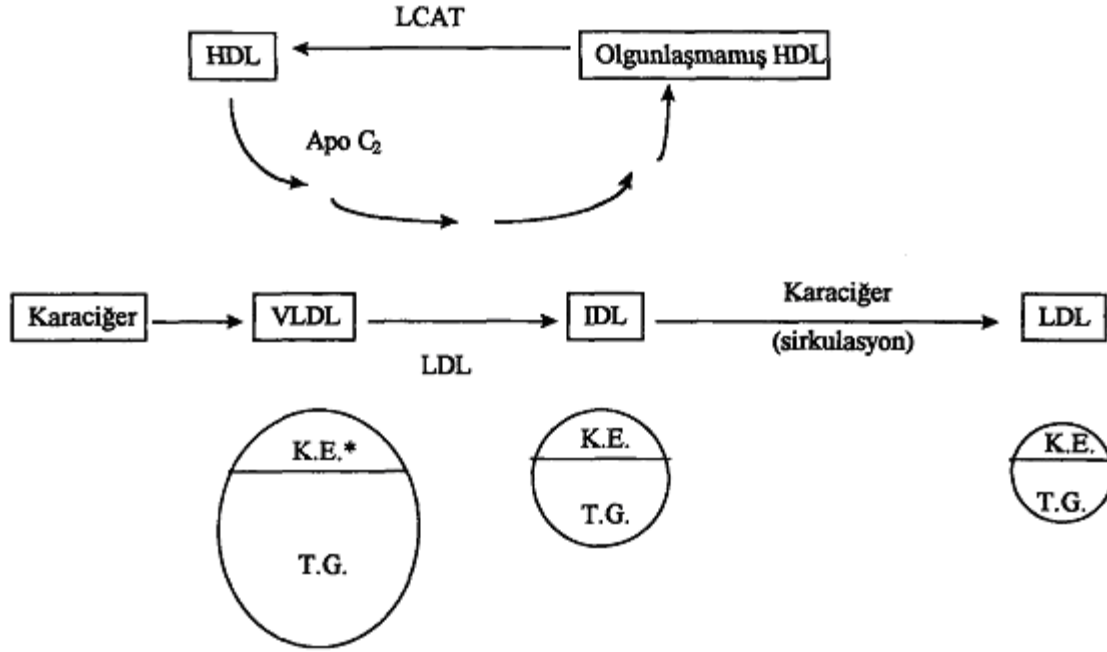
Ateroskleroz hayatın erken yıllarında başlar. 1915 yılında Saltykow " çocukluk çağında ve gençlikte arterlerde özellikle aortadaki yağlı dejenerasyon hemen hemen bir şey değildir, ancak aterosklerozun başlangıcıdır" diyerek bu konuya ilk yaklaşımı yapmıştır(107). Serum lipidlerinin ateroskleroz yapısı etkilerinin belirlenmesinde, aterojenik lipidlerin (Total kolesterol (TK), LDL-C) anti aterojenik HDL-C'e oranı, tek tek TK ve LDL-C düzeylerinin ölçülmesinden daha önemlidir (108,109). Epidemiyolojik, klinik ve anjiyografik çalışmalar ile aterosklerozun belirlenmesinde prediktif değerleri olan aterojen indeksler elde edilmiştir. Yüksek TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C, HDL3/HDL2, ApoAII/ApoAI, ApoB/ApoAI indeksleri artmış ateroskleroz riskini göstermektedir (88,95).

2.2.2. Plazma Lipid Metabolizması ve Transportu

ŞM'lar diyet ile alınıp barsaklardan absorbe edilen TG ve KE'lerini alıp duktus lenfatikuslardan dolaşıma geçerler. Dolaşımda yapısındaki Apo A1 ve II'yi verip HDL-K'den Apo C ve Apo E alır. Kapiller endotel yüzeyindeki lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidroliz edilir ve yapısındaki TG'i hücrelere verir. Geriye kalan şilomikron kalıntıları karaciğere taşınarak hepatik lizozomlarca hidrolize edilir. Açığa çıkan kolesterol hücre içinde kullanılır. Böylece ŞM'lar diyetle alınan TG'leri periferik dokulara, kolesterolü ise karaciğere taşırlar (88,91,93,94). Karaciğerde sentezlenen VLDL TG'i yapısına alarak kana salınır. Kapillerlerden geçerken endotel LPL'ı ile TG'i dokulara bırakır. Bu arada apoproteinlerini de apoB 100 hariç kaybeder ve kolesterolce zengin VLDL kalıntıları da denen IDL'ler oluşur. IDL'lerin yarısı karaciğer tarafından tutularak LDL'ye dönüştürülür. Böylece IDL'nin apoproteinine hepatositin tüm kolesterol içeriği yüklenerek plazmaya salınır (93,94). Kolesterolün büyük bir kısmı sentezle oluşurken az bir kısmı diyetle salınır. Kolesterol plazmadan safra asitlerine çevrilme ve feçesle nötral steroid şeklinde atılma ve steroid hormon sentezi ve katabolizma ürünlerinin idrarla atılması şeklinde iki şekilde atılır (92). Karaciğerde oluşan VLDL kolesterolü (VLDL-C) plazmaya taşır. Kolesterolün büyük kısmı VLDL'den oluşan LDL'de bulunarak plazmada lipoprotein şeklinde taşınır. Bir miktar

kolesterol lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından HDL'ye dönüştürülür. Kolesterol HDL ve LCAT ile ester halinde ekstrahepatik dokulardan karaciğere taşınır (96, 110, Şekil 5).

Şekil 5: Lipoprotein metabolizması



* KE = Kolesterol esteri

2.3. ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın bu hastalıklar nedeniyle ölüm oranları giderek artmaktadır (111). Dünya sağlık örgütünün hazırladığı bir raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan nedenler arasında koroner kalp hastalığının birinci, inmenin dördüncü sırada olacağı tahmin edilmektedir (112). Aterosklerozun, belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskisi gibi dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (113). Kural olarak ateroskleroz hayatın erken yıllarında başlamaktadır. Son çalışmalarda hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde bile erken bulguların görülmeye başladığı tespit edilmiştir (23).

Çocukluk çağında 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 takip ile tedavisi başarıya ulaşabilir. Bilindiği gibi ateroskleroz gelişmesinde lipoprotein fraksiyonlarındaki lipid ve protein oranları önemli rol oynamaktadır (114).

Aterosklerozisin antiepileptik ilaçlar ile ilişkili olduğu şüpheli olmasına rağmen, antiepileptik ilaçlar ile beraberinde getirdiği lipid profilindeki değişiklikler kanıtlanmıştır (115).

2.3.1. Normal Arter Yapısı

2.3.1.1. Tunika İntima

En içteki tabaka olup, bazal laminaya bitişik olan endotel hücrelerinden oluşmuş tek sıralı bir yapı olarak tanımlansa da erişkin insan intiması gerçekte çok daha kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. Arteriyel intimanın endotelyal hücreleri kan ile çok önemli bir temas yüzeyi oluşturur. Arteriyel endotelyal hücreler, arteriyel hastalıkların patogenezi sırasında ters giden olayları düzenleme ve vasküler homeostazı sağlamada çok önemli bir role sahiptir. Yaşla birlikte insan arterleri, arteriyel düz kas hücreleri ve interstisyel kollajenin fibriler formlarını (tip I ve III) içeren daha karmaşık intima geliştirirler. Düz kas hücreleri arteriyel intimanın ögelerinden olan ekstraselüler matriksi üretir. Daha karmaşık intimanın bulunusu patologlar tarafından diffüz intimal kalınlaşma olarak bilinir ki bu yetişkin insan arterlerinde saptanmıştır. Arteriyel ağacın belli bölgelerinde ateroskleroz olmasa bile intimal kalınlaşmaya meyil vardır; örneğin sol ön inen koroner arterin proksimalinde sıklıkla düz kas hücrelerinin daha gelişmiş olduğu bir intimal bant izlenir. Diffüz intimal kalınlaşma gelişiminde lipid toplanması gerekli değildir.

2.3.1.2. Tunika Medya

Eksternal ve internal elastik lamina arasında uzanır. Musküler arterlerin mediası genellikle daha az stereotipik organizasyon içerir. Bu küçük arterlerin düz kas hücreleri genellikle laminar sıradan çok, kendilerini çevreleyen matriks içine gömülüdürler. Normal arterlerdeki düz kas hücreleri nadiren prolifer olurlar. Aslında hücrenin bölünme hızı ve

hücre ölümü normal şartlar altında oldukça yavaştır. Normal arterde ekstraselüler matriks denge halindedir. Çünkü ekstraselüler matriks ne birikir ne de atrofiye olur. Arteriyel matriks sentez hız ve ölümü genellikle bir diğerrinin dengesine bağlıdır.

2.3.1.3. Tunika Adventisya

Arterlerin adventisyası, son zamanlarda arteriyel homeostazis ve patolojideki potansiyel rolleri artmış olsa da daha az incelenmiştir. Adventisya, vasküler remodeling ve nitrik oksit (NO) bioaktivitesinin kontrolü üzerinde, reaktif oksijen türlerinin oluşumu nedeniyle önemli bir rol oynamaktadır. Adventisya, genellikle intimadan daha az oranda kollajen lifleri içerir. Vazo vazorum ve sinir uçları arteriyel duvarın bu en dıştaki tabakasında yerleşmiştir. Adventisya diğer arteriyel tabakalardan daha farklı bir hücresel popülasyona sahiptir. Bu tabakada görülen hücreler temelde fibroblastlar ve mast hücreleridir.

2.3.2. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık bir enflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır (116,117). Aynı kişide bile farklıarter segmentlerinin ateroskleroza yatkınlığı farklıdır. Ateroskleroz daha çok aort, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakranial arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır (117-119). “Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association” normal arter intimasını ve ateroskleroza eğimli bölgeleri, asemptomatik erken lezyonlar ile ileri ve semptomatik olma potansiyeli olan lezyonları tanımlamıştır (117-119). Bu tanımlara dayalı olarak “American Heart Association” tarafından aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması yapılmıştır (119). Bu sınıflamanın histolojik evreleri, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri tablo 5’ de gösterilmiştir.

2.3.3. Aterosklerozun Patogenezi

Normal insan intiması endotel hücreleri ile örtülü olup; düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadiren mast hücreleri ve ekstrasellüler matriks içermektedir. Ekstrasellüler matriks hacmin %60’ını oluşturur ve proteoglikanlar, kollojen, elastin, fibronektin, laminin ve plazma proteinleri gibi bileşenlerden oluşmaktadır (118). Normalde intimada plazma protein konsantrasyonuyla doğru, molekül ağırlığı ile ters orantılı olacak şekilde tüm plazma

proteinleri ve LDL bulunmaktadır (117). Aterojenik uyarandan bağımsız olarak doğumdan itibaren belli bölgelerde özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bunlar zamanla çevresel faktörlerin etkisi ile ilerlemektedir. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve mekanik güçlere yanıt olarak gelişmektedir. Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif kalınlaşma iyi bir zemin oluşturmaktadır (118).

Tablo 5. “American Hearth Association” tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri

Terminoloji ve temel histoloji	İlerleme evreleri	Esas büyüme mekanizmaları	En erken başlangıç	Klinik korelasyon
Tip I (başlangıç) Lezyon İzole makrofajlar ve köpüklü hücreler	I ↓	Esas olarak lipid birikimine bağlı büyüme	Birinci dekattan itibaren	Sessiz klinik
Tip II (yağlı çizgiler) Lezyon Ağırlıklı olarak intrasellüler lipid birikimi	II ↓			
Tip III (Intermediate) Lezyon Tip II değişiklikler ve küçük ekstrasellüler lipid birikimi	III ↓		Üçüncü dekattan itibaren	
Tip IV (aterom) Lezyon Tip II değişiklikler ve ekstrasellüler lipid çekirdek	IV ↓			
Tip V (fibroaterom) lezyon Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, multipl lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler veya ağırlıklı kalsifiye-ağırlıklı fibrotik	V ↓	Düz kas ve kollogende hızlanmış artış	Dördüncü dekattan itibaren	
Tip VI (komplikeasyonlu) lezyon Yüzey defekti, hematom, hemoraji, trombus	VI ↓	Trombus oluşumu, hematom		

2.3.4. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları

2.3.4.1. Zedelenmeye Yanıt Hipotezi ve Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz gelişimi karmaşık bir süreç olup birçok neden sıralanmıştır. Aterosklerozun zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel disfonksiyonu bugün için geniş veri birikimi ile desteklenen en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (120). Bu hipoteze göre başta aterojenik lipidler olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile intimal hasar başlamaktadır. Endotel parlak yüzeylidir. Antitrombotik, büyüme faktörünü azaltıcı etkileri yanısıra hücre yapışmasını önleyici özelliğindedir. Endotel herhangi bir nedenle bozulunca bu özellikler yitirilmektedir (121). Aterojenik uyarılar plazma lipoprotein geçirgenliğinde artma, lökosit adezyon kapasitesinde artma, pro ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve inhibitörleri, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında dengesizlikler gibi endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilmektedir. Endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve klinik komplikasyonlarında önemli rol oynamaktadır (122). Hiperkolesterolemi ve okside LDL, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığı klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonuna eşlik etmektedir (123,124). Bunlar, ortak moleküler mekanizmalar ile endotel hücresinde bazı genleri aktive etmekte ve pek çok büyüme faktörü (trombosit kaynaklı büyüme faktörü: PDGF, fibroblast büyüme faktörü: FGF, interlökin 1: IL-1, tümör nekrozis faktör α : TNF- α) ve adhezyon molekülünün (vasküler hücresel adezyon molekülü-1: VCAM-1, intersellüler adezyon molekülü-1: ICAM-1 ve selektinler) sentezini arttırmaktadır. Böylece endotel tamamen özellik değiştirerek prokoagülan, büyüme faktörü ve adhezyon molekülü salan aktive endotel haline gelmektedir (125). Salınan bu maddelerin etkisi ile mononükleer hücreler endotele yapışır. Mononükleer hücrelerin üzerindeki integrin, VCAM-1'e bağlandığında adezyon sağlanmaktadır (126). Burada başlayan enflamatuvar olay tamamen mononükleer olup polimorfonükleer lökositlerin yeri yoktur. Bunun sonucunda özellikle okside LDL ile yüklü mononükleer hücreler endotele doğru hareket etmektedir (127,128). Daha sonra monositler ve lenfositler endotele yapışarak subendotelyal dokuya doğru göç ederler (127). Subendotelyal dokuda monositler makrofaja dönüşerek içinde lipid depolayan köpük hücrelerini oluştururlar. Buna aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenme adı verilmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında 10-14 yaş arası çocuklarda, koroner arterlerde %50 oranında yağlı çizgilenme saptanmıştır (129). Makroskobik olarak aterosklerotik lezyonlardan ilk görülebilen lezyon

yağlı çizgilenmeler olup, ilerleyici aterosklerozun çok seyrek görüldüğü ülkelerde bile sık olarak izlenmektedir. Yağlı çizgilenmelerle aterosklerotik plakların dağılımı benzerlik göstermektedir. Bunun yanında yağlı çizgilerle plaklar arası geçiş gösterilmiştir. Bazı yağlı çizgilenmelerin risk faktörlerine maruz kalması ile ateromatöz plaklara dönüştükleri sanılmaktadır (130). Yağlı çizgilenmeler doğumdan kısa bir süre sonra aortada görülmektedir. 8-18 yaşlarında sayıları artmaktadır. Yaklaşık on yaş civarında sol koroner arterin proksimal segmentinde en yoğun olmak üzere koroner arterde de ortaya çıkmaktadır. Yağlı çizgiler patolojik olarak köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Yağlı çizgilenmede lipidlerin çoğu hücre içindedir ve bu lezyonlar geri dönebilmektedir (23, 129).

2.3.4.2. Monoklonal Hipotez

Mononükleer hücre migrasyonu, sitokinlerin etkisi ile düz kas hücrelerinin tunica mediadan gelmesi, bütün bu hücrelerin proliferasyonu, merkezde ekstrasellüler lipid birikimi ve matriks yapısının artması ile lezyon giderek büyümektedir. Düz kas hücreleri kontraktil özelliğini kaybederek sentez yapıcı özellik kazanırlar ve elastin, kollajen, proteoglikan sentezlerler (114, 131). Bu lezyona fibröz plak adı verilir. Bunun rüptüre veya fissüre olması, üzerine trombüs oturması ile damar tıkanır ve akut koroner olaylar gelişir (132).

2.3.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, stres, homosistein, fibrinojen, lipoprotein(a), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi birçok risk faktörü mevcuttur. Ateroskleroz için ileri sürülen major ve minör risk faktörleri tablo 6 ve 7’de sunulmuştur (133).

Tablo 6. Ateroskleroz İçin Major Risk Faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemez Risk Faktörleri
• Hiperlipidemi • Sigara • Hipertansiyon • Diyabet	• Yas • Erkek Cinsiyet • Aile Öyküsü

Tablo 7. Ateroskleroz İçin Minör Risk Faktörleri

-
- Hematolojik Faktörler
 - Hiperhomosistinemi
 - Obezite/ insülin direnci
 - Lipoprotein (a)
 - Hipertrigliseridemi
 - Fizik aktivite azlığı
-

2.3.6. Aterosklerozda TanıYöntemleri

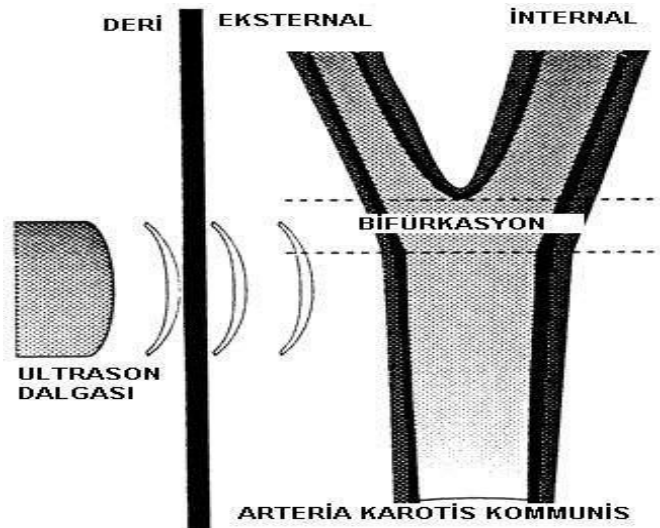
Koroner kalp hastalığı ve aterosklerozun tanısında kateter anjiyografi yanında elektrokardiyografi, ekokardiyografi, nükleer kardiyoloji, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve elektron ışınımlı bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan yöntemler ön plana çıkmaya başlamıştır. Fakat bu yöntemler semptomatik hale gelmeye başladığında aterosklerotik lezyonu gösterebilmektedir (134).

Aterosklerotik süreç çocukluk döneminde başlar ve orta-ileri yaşta miyokardial infarkt veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden önce, yıllar boyunca sinsi gelişmektedir. Aterosklerozun ilk bulguları sistemik arterlerin intimasında yağlı çizgilerle sonuçlanan yağ depolanmasını içermektedir. Daha sonra bu lezyonların zemininde ateroskleroz gelişmekte ve semptomatik hale gelmektedir. Son 10-15 yıldır aterosklerotik lezyonların asemptomatik dönemde saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Ultrasonografideki son gelişmeler sayesinde (artmış çözünürlük ve doğruluk) vasküler değişiklikler erken dönemde noninvaziv olarak saptanabilmektedir. Bu erken değişiklikler damar duvarlarının kalınlaşmasını ve bozulmuş arteryel vazodilatatör fonksiyonu içermektedir. Yapılan çalışmalar, intima media kalınlık ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (135). Benzer şekilde hiperkolesterolemili çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış karotis arter intima media kalınlık değeri gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, 8-18 yaş grubunda 201 familial hiperkolesterolemi hastası ve bunların hasta olmayan taşıyıcı kardeşlerine intima media kalınlığı bakılmış ve familial hiperkolesterolemili çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı kalınlaşma saptanmıştır (136). Bu çocuklara statin tedavisi başladıklarında, intima media kalınlığında tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak incelmeye başladıklarını göstermişlerdir (137). Bu çalışmalarda karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri,

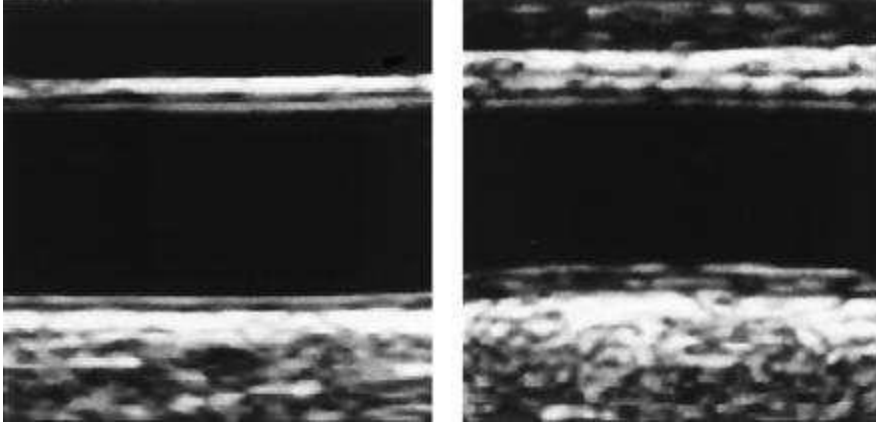
görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (“ öncül sınır ”), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve “gain” ayarı bağımlı değildir (138). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (“ uzak sınır ”) ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMT’ nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “ öncül sınır yöntemi ” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMT’ nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (139). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (139). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil 6, 7 ve 8).

İntima media kalınlık ölçümü ile aterosklerozun öncü lezyonunu saptamaya yönelik çalışmalar sıklıkla familial hiperkolesterolemi, tip 1 diabetes mellitus, obezite tanılarıyla izlenen çocuklarda yapılmıştır (25, 136, 137, 140, 141). Bunun yanında hipertansiyon, erken aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima media kalınlığı bakılmış ve intima media kalınlığında anlamlı artışlar saptanmıştır (26-30).

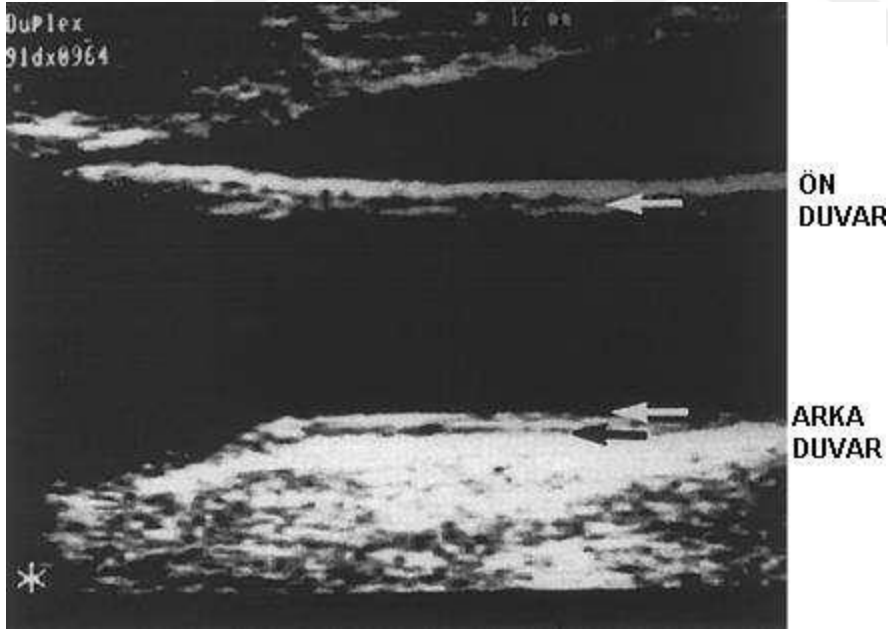
Şekil 6: İntima media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 7: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter



Şekil 8: Karotis arter ön (yakın) ve arka (uzak) duvarının ultrasonografik görünümü



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Antropometrik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Vücut ağırlığı ve boy persentilleri ile boya göre ağırlık (rölatif ağırlık) hesaplandı.

3.1.1. Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık)

Çocuğun ağırlığını ideal ağırlık ile karşılaştıran bir yöntemdir. Yaşa ve cinse göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulundu. Boyun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığı olarak kabul edildi. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplandı.

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi standardize edilmiş protokollere göre yapıldı. Kan basıncı ölçümleri rahat oturur pozisyondaki katılımcıların sağ kolundan ölçüldü. Kan basıncı, standart civalı tansiyon aletiyle üç kere ölçüldü. Hipertansiyonu olanlar, sigara kullananlar, diabeti olanlar, familyal hiperkolesterolemi saptananlar, ailede erken ateroskleroza olanlar, epilepsi dışında kronik hastalığı olanlar, semptomatik epilepsili olanlar veya relatif ağırlığı %120'nin üstünde saptananlar (obezler) çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Kan örneği sabah saat 08:00-10:00 arasında ve 12 saat açlıktan sonra alındı. Tüm hasta ve kontrol grubunda trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ölçümleri yapıldı.

3.3. Ultrasonografi Ölçümleri

Ultrasonografi görüntülemesine başlamadan önce çocuklar karanlık, ısı kontrollü bir odada 10-15 dk uzandı. Bütün karotis arter ultrasonografi çalışmaları, çocukların klinik ve laboratuvar verilerinden haberdar olmayan tek bir tecrübeli pediatrik kardiyolog tarafından

gerçekleştirildi. Ultrasonografi incelemelerinde Vivid S6 (General Electric's Healthcare, Milwaukee, WI) cihazı kullanıldı. L12 lineer ultrason probu ile görüntüler elde edildi. Çocuklar, başı hafif ekstansiyona getirilmiş ve çalışılan karotis arterin zıt yönüne çevrilmiş şekilde supin pozisyonunda yataarken ölçümler yapıldı. Bütün çalışmalar sol karotis arterleri için önceden belirlenmiş standart tarama protokolü takip edilerek yapıldı. Karotis bulbusun bir-iki cm proksimalindeki ana karotis arter segmenti tarandı. Görüntü taranırken uzak duvara odaklandı. Görüntüler dijital olarak kaydedildi. Dijital olarak depolanmış taramalar manuel olarak hastaların risk faktörlerini bilmeyen habersiz tek bir yorumcu tarafından analiz edildi. Analiz sırasında sol ana karotis arter segmentlerinden uzak duvarların üzer ölçümü yapıldı ve bu ölçüm sonuçlarının ortalaması kullanıldı. Sağlıklı kontrol grubu ile ilaç gruplarına göre epilepsili çocukların oluşturduğu grup arasında karotis intima media kalınlığı karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0” adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Cinsiyet yönünden gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Anova ve Kruskal Wallis (KW) varyans analizi uygulandı. Veriler normal dağılıma uymadığı zaman KW varyans analizi yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapmalar (SS) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 54'ü epilepsili 24 valproik asit kullanan, 15 karbamazepin kullanan, 15 levetirasetam kullanan, 20'si sağlıklı olmak üzere toplam 74 çocuk alındı. Valproik asit alan hasta grubunun 12' si erkek (%50), 12' i kız (%50), karbamazepin alan hasta grubunun 7' si erkek (%47), 8' i kız (%53) levetirasetam alan hasta grubunun 7' si erkek (%47), 8'i kız (%53) kontrol grubunun 12 'i erkek (%60), 8' i kız (%40) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.479, Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol ve çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

	Valproik asit (n)	Karbamazepin (n)	Levetirasetam (n)	Kontrol (n)	p
Erkek	12	7	7	12	0.479
Kız	12	8	8	8	
Toplam	24	15	15	20	

Valproik asit alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.13 ± 1.85 yıl, karbamazepin alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.21 ± 2.32 yıl, levetirasetam alan hasta grubunun yaş ortalaması 9.044 ± 2.35 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 8.84 ± 2.13 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.225, Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalaması

	Yaş(Yıl)		
	Ort±Stand sapma	min	max
Valproik asit	9.13±1.85	6	12
Karbamazepin	9.21±2.32	6	12
Levetirasetam	9.044±2.35	6	12
Kontrol	8.84±2.13	6	12
p	0.225		

Çalışma grubundaki hastaların nöbet sınıflaması; ayrıntılı aile hikayesi, nörolojik muayene, uyku ve/veya uyanıklık EEG'leri, görüntüleme metodları ve psikometrik değerlendirmeler sonucunda yapıldı. İlaç gruplarındaki tüm hastalarda tonik klonik tipte nöbet ve primer jeneralize epilepsi mevcuttu.

Valproik asit alan hasta grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 98.33 ± 11.02 , karbamazepin alan hasta grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 99.20 ± 13.88 , levetirasetam alan hasta grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 98.86 ± 9.88 , sağlıklı kontrol grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 98.10 ± 11.30 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.405$, Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol ve çalışma gruplarındaki boya göre ağırlık yüzdelerinin karşılaştırılması

	Boya göre ağırlık (%)		
	Ort±Stand sapma	min	max
Valproik asit	98.33 ± 11.02	80	118
Karbamazepin	99.20 ± 13.88	70	114
Levetirasetam	98.86 ± 9.88	80	118
Kontrol	98.10 ± 11.30	77	118
p	0.405		

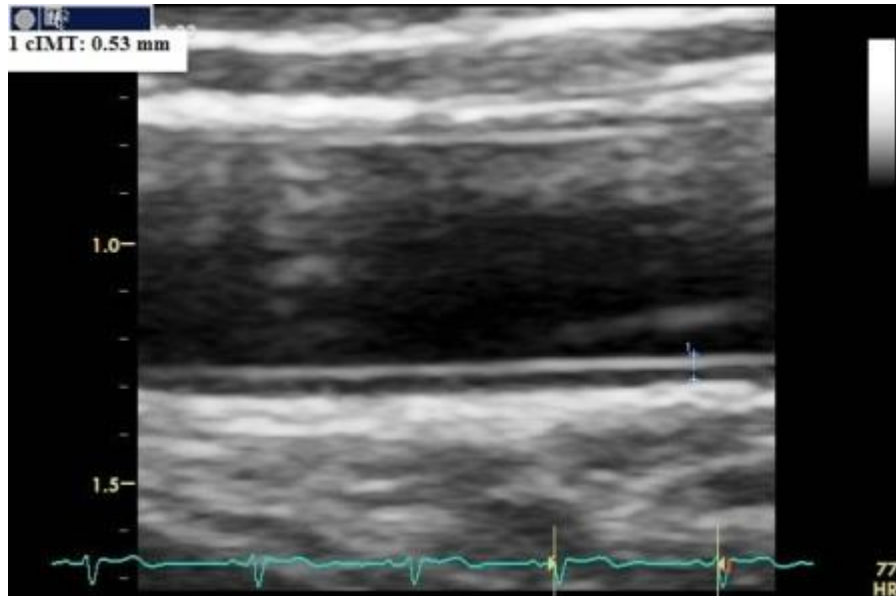
Valproik asit alan hasta grubunun TG ortalaması 76.87 ± 39.14 mg/dL, total kolesterol ortalaması 146.45 ± 23.77 mg/dL, LDL ortalaması 72.04 ± 20.61 mg/dL, HDL ortalaması 58.75 ± 12.51 mg/dL idi. Karbamazepin alan hasta grubunun TG ortalaması 76.73 ± 31.36 mg/dL, total kolesterol ortalaması 177.66 ± 26.07 mg/dL, LDL ortalaması 88.66 ± 21.65 mg/dL, HDL ortalaması 73.26 ± 14.24 mg/dL idi. Levetirasetam alan hasta grubunun ortalaması TG ortalaması 92.66 ± 37.72 mg/dL, total kolesterol ortalaması 149.66 ± 22.36 mg/dL, LDL ortalaması 77.0 ± 18.70 mg/dL, HDL ortalaması 53.20 ± 15.75 mg/dL idi. Kontrol grubunun TG ortalaması 77.00 ± 28.26 mg/dL, total kolesterol ortalaması 162.70 ± 36.75 mg/dL, LDL ortalaması 89.55 ± 31.55 mg/dL, HDL ortalaması 57.35 ± 14.49 mg/dL idi. İlaç grupları ve kontrol grubu arasında trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0.05$, Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol ve çalışma gruplarındaki kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

	Valproik asit	Karbamazepin	Levetirasetam	Kontrol	P
Trigliserid(mg/dl) (ort±stand sapma) (min-max)	76.87±39.14 (35-221)	76.73±31.36 (45-147)	92.66±37.72 (45-171)	77.00±28.26 (30-127)	0,864
Total kolesterol (ort±stand sapma) (min-max)	146.45±23.77 (106-193)	177.66±26.07 (133-216)	149.66±22.36 (123-203)	162.70±36.75 (116-280)	0,077
LDL kolesterol (ort±stand sapma) (min-max)	72.04±20.61 (43-106)	88.66±21.65 (57-137)	77.0±18.70 (49-124)	89.55±31.55 (49-194)	0,295
HDL kolesterol (ort±stand sapma) (min-max)	58.75±12.51 (38-85)	73.26±14.24 (54-97)	53.20±15.75 (35-77)	57.35±14.49 (34-85)	0,082

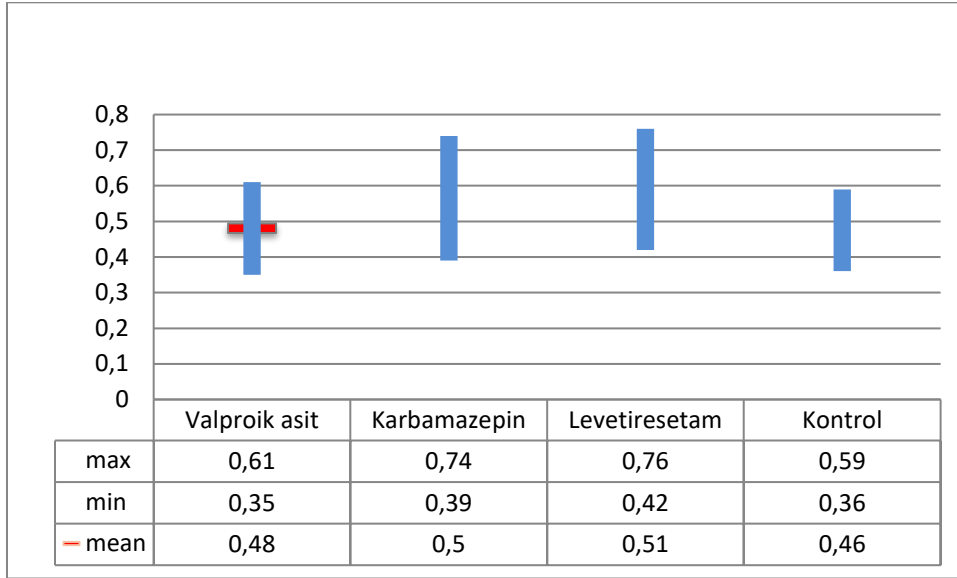
Hastaların sol ana karotis arter (CCA) bifurkasyonunun 2 cm proksimalinden intima media kalınlıkları uzak duvar görüntülerinden manuel olarak ölçüldü (Şekil 9).

Şekil 9. Ana karotis arter düzeyinde intima medianın ultrasonografik görüntüsü



Sağlıklı kontrol grubu ile ilaç kullanan epilepsili hasta grupları arasında intima media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.527$, Şekil 10).

Şekil 10. Karotis intima media kalınlıklarının gruplara göre karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağının önde gelen hastalıklarındandır. Epilepsi, ders başarısında düşme (psödoretardasyon), nöbetler uzun sürerse ve sıklaşırsa mental retardasyon, fiziksel yaralanmalar, nadiren ölüm, hasta ve ailesinde duygusal bozukluklar (anksiyete, depresyon, kızgınlık, suçluluk, yetersizlik, vb) gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden tedavi edilmelidir. Uzun süre tedavi gören epileptik çocuklarda antiepileptik ilaçlara bağlı yan etkiler bir çok sistemi etkilemektedir (142).

Epileptik hastalarda beklenmeyen ani ölümler, bildirilen ölüm nedenleri içinde büyük bir oran oluşturur. Epileptik hastalardaki ani beklenmeyen ölüm olguları üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, koroner arterler ile ilgili nedenleri ön planda göstermektedir (15-17). İskemik kalp hastalığı insidansı epileptik hastalarda önemli derecede artmakta olup, bütün epilepsi türlerinin miyokard infarktüsü için artmış bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (18).

Valproik asidin lipid profili üzerine etkisi tartışmalıdır ve yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi serum lipid parametrelerinin hiçbirinde değişiklik yapmadığına dair pekçok çalışma mevcuttur (12,143-147). Başka bir çalışmada total kolesterol ve HDL-C artışı, TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranlarında ise azalma saptandığı bildirilmiştir (148). HDL-C de azalma saptayanlar da mevcuttur (149). Total kolesterol, LDL-C seviyesinde azalmaya da dikkat çekenler olmuştur (6,149). TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranında düşme gözlenen araştırmaların yanısıra aynı kalanlar da vardır (6,148,150).

Karbamazepinin de valproik asit gibi lipid profili üzerine etkisi tartışmalıdır ve yapılan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda serum lipid parametrelerinin hiçbirinde değişiklik yapmadığını saptadık. Ancak KZP tedavisi ile serum total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde yükselme, HDL düzeylerinde azalma olduğu bildirildi (145,151). Karbamazepin tedavisinin karaciğer p450 enzimlerini indükleyerek hiperlipidemiye yol açacağı ve sonuç olarak bunun da ateroskleroza zemin hazırlayabileceği bildirildi (149). Başka bir çalışmada total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde iki kata varan artış, trigliserid ve HDL-C düzeylerinde ise bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (152). LDL-C düzeylerinde yükselme, HDL düzeylerinde azalma saptayan; total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (153). LDL-C düzeylerindeki bu yükselmenin KZP kolesterol sentezine olan direk etkisinden çok, orta yoğunluktaki lipoprotein (IDL) kolesterollerin dönüşümünün artmasına bağlı olduğu ileri

sürülmüştür (153). Aynı yazarlar bu artışın KZP' in tiroid hormonları üzerine olan etkisi ile de açıklanabileceği vurgulanmıştır. KZP tedavisi alan hastalarda trigliserid ve HDL-C düzeyinde artış, LDL-C düzeyinde azalma saptanan çalışmalar da mevcuttur (154,155). HDL-C düzeyinde artışın karbamazepinin hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu ile HDL-C ana bileşeni olan apolipoprotein A-1' in karaciğer sentezindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir(154). LDL-C düzeyindeki azalma ise LDL-C metabolizmasının KZP hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlı olarak hızlandırmasının sonucu olduğu ileri sürülmüştür (150).

Yeni kuşak antiepileptiklerden olan LEV, VPA ve KZP gibi klasik antiepileptiklerden farklı olarak mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmaz. Levetirasetam metabolize edilmeden büyük oranda böbrekten atılmaktadır(156). Sitokrom p450 enzim sistemi ile ilişkisi olmayan bu ilaçların lipid metabolizması üzerine olan etkilerini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır (85,86). Bizim çalışmamızda levetirasetamın serum lipid parametrelerinin hiçbirinde değişiklik yapmadığını saptadık. Literatürde LEV, lamotrijin (LTG) ve KZP tedavilerinin kardiyovasküler risk faktörlerine etkisini araştıran bir çalışmada LEV ve LTG' in lipid profili üzerine etkisi olmadığı ancak KZP kullanan grupta daha yüksek kolesterol ve LDL değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (86). Ayrıca başka bir çalışmada karbamazepin ve fenitoin kullanan hastaların tedavileri LEV ve LTG ile değiştirildiğinde 6 hafta sonraki total kolesterol ve TG değerlerinde anlamlı düşme saptanmamıştır (85). Diğer bir çalışmada da LEV monoterapisi almakta olan epileptik hastalarda total kolesterol, TG, LDL, VLDL ve HDL değerleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (157).

Obezite hiperlipideminin başta gelen nedenlerindendir. Bizim çalışmamızda; sağlıklı kontrol grubu ile ilaç kullanan epilepsili hasta grupları arasında boya göre ağırlık yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hem klasik antiepileptiklerden valproik asit ve karbamazepin alan, hem de yeni kuşak antiepileptiklerden levetirasetam alan hastalarda serum lipid düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olmasının nedeni obez hastaların çalışma dışı bırakılmış olması olabilir.

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. Aterosklerozda en erken görülen lezyon yağlı şeritler olup, daha çok çocuklarda bulunmaktadır. Bu yapılar mikroskopik olarak makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmakta, yaş ilerledikçe fibromusküler lezyonlar eklenmektedir (158).

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Yüksek rezolusyonlu B-mod USG ile karotis arterde intima media kalınlığında artma, duvarda sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, prelinik aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (159,160). Çocukluk yaş grubunu kapsayan ve karotis arterde intima media kalınlığını ölçen az sayıda çalışma yayınlanmıştır. 6-14 yaşları arasında ve ailede diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon öyküsü olmayan, 100 obez çocuk ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, obez çocukların kan basıncı, serum trigliserid, kolesterol, glukoz, insülin, Creaktif protein değerlerinin yanı sıra, karotis arterde intima media kalınlığı ve arter duvarında sertleşme ölçümleri de kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (161). Yapılan bir diğer çalışmada da benzer olarak 77 obez çocuk ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında obez çocukların karotis arter intima media kalınlığı anlamlı olarak arttığı ve karotis arter kompliyansının anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (162).

Uzun dönemde yapılan çok sayıda erişkinin tarandığı geniş çaplı bir çalışmada, erişkin yaşta ölçülen intima media kalınlığının artışı üzerine en önemli faktörlerin çocukluk çağından beri süregelen obesite ve LDL-kolesterol düzeyinin yüksekliği olduğu belirlenmiştir (163). Benzer şekilde, yapılan prospektif bir çalışmada erişkin yaş grubunda ölçülen intima media kalınlığı ile erkek cinsiyet, LDL-kolesterol, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve sigara içimi arasında pozitif ilişki saptanırken, karotis arter intima media kalınlığı ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır (164). Bu çalışmaların sonucuna göre özellikle obesitenin derecesi, LDL-kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı ortalaması ve sigara içimi gibi faktörler ile ileri yaştaki intima media kalınlığı arasında bir ilişki bulunmaktadır.

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı ile serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları arasında sıkı ilişki bulunmaktadır. Hiperlipidemi, ASKH için majör risk faktörlerinin başında gelmektedir. Çocukluk yaş grubunda görülen ASKH, sıklıkla kalıtsal lipid ve lipoprotein metabolizma bozukluğuna bağlıdır (165). Hiperlipoproteinemi tip I, II ve IV ün çocukluk yaş grubunda beyin ve kalbin büyük damarlarında, erken dönemde aterosklerotik plaklara neden olduğu bildirilmiştir. Yapılmış diğer çalışmalarda; karbamazepin, fenitoin, fenobarbital gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen antiepileptik ilaçların hem ASKH için risk faktörü olan lipoprotein (a)'yı arttırdıkları hem de ASKH'na karşı koruyucu etkileri olduğu bilinen HDL, HDL/LDL, HDL/T. kolesterol oranlarını arttırdıkları gösterilmiştir (19, 109, 151, 166).

Çalışmamızda ilaç alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında TG, TK, HDL-C ve LDL-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği gibi;

karotis arterden ölçülen intima media kalınlığı da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı saptanmadı. İlaç kullanan epilepsili hasta grubunda ölçülen karotis arter intima media kalınlığı ölçümünün kontrol grubuyla benzer olmasının nedeni obez, kan basıncı yüksek ve sigara içen hastaların çalışma dışı bırakılmış olması ve hastalarımızda hiperlipidemi, hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörlerinin olmaması olabilir.

Çocuklar ve erişkinleri kapsayan bir çalışmada (10-54 yaşlar arasında 369 hasta) karotis ve femoral arterde intima media kalınlık ölçümü bakılmış ve bu ölçüm değerinin 18 yaşına kadar yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (167). Bu çalışmada intima media kalınlıklarının özellikle 18 yaşından sonra hızla arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız 6-12 yaşlar arasında olan hastaları içermekteydi ve bu yaş grubunda literatürle uyumlu olarak intima media kalınlık ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hamed ve arkadaşlarının (168) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, hem antiepileptik tedavi alan hem de antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre karotis arter intima media kalınlığının ve çeşitli vasküler risk faktörlerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur. Schwaninger M ve arkadaşlarının (169) erişkin hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada; uzun süreli karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit tedavileri alan 51 epileptik hastada serum lipoprotein (a) ve HDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlar. Serum LDL, total kolesterol ve TG düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada lipoprotein (a) seviyeleriyle karotis arter intima media kalınlık artışı arasında korelasyon olmamasına rağmen epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre intima media kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu saptamışlardır. Bu iki çalışmada olduğu gibi intima media kalınlık artışının sadece antiepileptiklere veya sadece epilepsiye bağlanması doğru olmayabilir. Antiepileptiklerin ve epilepsinin antioksidan enzim düzeylerini azalttıkları ve lipid peroksidasyonunu arttırdıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (170, 171). Yapılmış diğer bir çalışmada lipid değerlerinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, epilepsi hastalarında anlamlı karotis arter intima media kalınlık artışı saptamışlardır (147). Buradan yola çıkarak antiepileptik ilaç kullanımı dışında epilepsinin kendisinin de intima media kalınlık artışına neden olabileceği ve böylece ASKH riskini arttırabileceği söylenebilir. Ancak bunu söyleyebilmek için daha ileri prospektif çalışmalara gerek vardır.

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan ve oluşumunda bir çok faktörün rol oynadığı hastalık olduğundan, ilaç kullanan epilepsili çocuklarda özellikle ailede hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörleri

olanlarda periyodik olarak lipid düzeyi bakılması ve özellikle obez, kan basıncı yüksek ve sigara içen, hiperlipidemi, hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörlerinin olanlarda periyodik olarak ultrasonografi ile karotis arter intima media kalınlığı ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı prospektif kohort çalışmalarının yapılması yararlı olacaktır. Hiperkolesterolemi ve tromboz için diğer risk faktörleri olan kişiler gibi daha yüksek aterosklerotik risk altında olan kişilerde daha dikkatli olunmalıdır. Epilepsili çocuklarda AEİ'lerin ateroskleroza etkisini araştırılması için daha ileri uzun süreli, prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavilerini alan epileptik hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum total kolesterol, trigliserid, LDL-C ve HDL-C düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Valproik asit, karbamazepin ve levetirasetam tedavilerini alan epileptik hastalarda karotis arter intima media kalınlığı ölçümü sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda ilaç alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında TG, TK, HDL-C ve LDL-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği gibi; karotis arterden ölçülen intima media kalınlığı da benzer olmasının nedeni obez, kan basıncı yüksek çocukların çalışma dışı bırakılmış olması, hastaların 6-12 yaş arasında olması ve hastalarımızda hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörlerinin olmaması olabilir.

Epilepsi ve antiepileptik tedavinin ateroskleroza yatkınlık oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda antiepileptik tedavi alan çocuklarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Epilepsili çocuklarda AEİ' ların ateroskleroza etkisini araştırılması için daha ileri uzun süreli, prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. The nervous system. In: Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2004, pp:1993-2009.
2. Hauser WA, Anneger JS, Kurland LT. Prevalance of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445.
3. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy* 1999;40:637-642.
4. Ataklı D. Epilepsi: Genel Bakış ve Tanımlamalar. Eds: Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007, pp: 1-6.
5. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal Disorders. In: Child Neurology (6th Ed). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000, p: 919-1026.
6. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol.* 1991;8(2):216-222.
7. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, et al. Effects of long treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995;45:1155-1157.
8. Berlit P, Krause KH, Heuck CC, et al. Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurology Scandinav* 1982;66:328-334.
9. Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: serum lipids, vitamins B6, B12, and folic acid, proteins, and fine structure of liver. *Epilepsia* 1987;28(2):147-159.
10. Heldenberg D, Harel S. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipid and lipoprotein in epileptic children. *Neurology* 1983;33:510-513.
11. Louma PV, Myllylä W, Sotaniemi EA, et al. Plasma HDL cholesterol in epileptics with various anticonvulsants. *Eur Neurol* 1980;19(1):67-72.
12. Yıldız H, Emre U, Coşkun Ö, ve ark. Valproik asit ve karbamazepinin serum lipid profiline etkileri. *Epilepsi* 2002;8(2):94-98.
13. 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.
14. Heis G, Johnson NS. The epidemiology of plasma high density lipoprotein cholesterol levels. *Circulation* 1980;62:116-136.

15. Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology* 1971;21(7):682-690.
16. Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, et al. Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia* 1984;25(1):84-88.
17. Terrence CF, Wisotzkey HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology* 1975;25(6):594-598.
18. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(6):699-704.
19. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Research* 2006;70:211-217.
20. Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoğlu A, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr* 2002;91:923-926.
21. Bostom AG and Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 891- 900.
22. McGill Jr HC, MacMahon CA, Herderich EE, Tracy RE, Malcolm GT, Zieske AW, Strong JP. Effects of coronary heart disease risk factors of selected regions of the aorta and right coronary artery: PDAY Research Group. *Patobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 836- 845.
23. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of early lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-1241.
24. Ragazzi E, Chinelatto A, De Biasi M, Pandolfo L, Prosdocimi M, Norido F, Caparotta L, Fassina G. Endothelium- dependent relaxation, cholesterol content and high energy metabolite balance in Watanabe hyperlipidemic rabbit aorta. *Atherosclerosis* 1989; 80: 125-134.
25. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-1755.
26. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767-774.

27. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, et al. Increased carotid intima-media thickness in children, adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:1345-1350.
28. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:840-846.
29. Megnien JL, Gariepy J, Saudubray JM, et al. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998;98:2276-2281.
30. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, et al. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110:97-101.
31. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, et al. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002;9(2):77-81.
32. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001;53(4):458-462.
33. Kotagal P, Luders HO. Recent advances in childhood epilepsy. *Brain Dev* 1994;16(1):1-15.
34. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20(1):51-56.
35. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures and the epilepsy. *Pediatric Clinics of North America* 1989;36(2):265-279.
36. 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.
37. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987;28(1):36-45.
38. Guerrini R. Epilepsy in children. (Review). *Lancet* 2006; 367: 499–524.
39. Raspall-Chaure M, Neville GB, Scott CD. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. (Review) *Lancet Neurol* 2008; 7: 57-69.
40. Heilbroner PL, Castaneda GY. Seizures, Epilepsy, and Related Disorders in: *Pediatric Neurology: Essentials for General Practice* (1st Edition). Lippincott Williams & Wilkins 2007: page: 148-87.
41. Menkes HJ, Sarnat BH, Maria LB, et al., *Paroxysmal Disorders in: Child Neurology* (7th Edition). Lippincott Williams & Wilkins. 2006; page: 857-940

42. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004 Apr; 19(4):271-274
43. Prince DA. Physiological mechanism of focal epileptogenesis. *Neurology* 1987;26-93.
44. Prof.Dr.Ayten Yakut. Epilepsi. *Pediatric Nöroloji Ders Notları* 2008.
45. Rimoin D et al. Emery and Rimoin's Principles and Practices of Medical Genetics, (3rd ed.) Churchill Livingstone 2001.
46. Mochida HG et al. Cortical malformation and pediatric epilepsy: A molecular genetic approach. *J Child Neurol* 2005; 20: 300-303.
47. Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Jansky. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 280-285.
48. Metrick ME, Ritter FS, Gates JR et al. Non-epileptic events in childhood. *Epilepsia* 1991; 32: 322-328.
49. Cansu A, Serdaroğlu A, Bilir E, Hırfanoğlu T, Köse G. Epileptik ve nonepileptik nöbetlerin farklılıkları. 49. Milli Pediatri Kongresi, İstanbul 2005.
50. Gibbs J, Appleton RE. False diagnosis of epilepsy in children. *Seizure* 1992; 1: 15-18.
51. Kotagal, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxymal nonepileptic events in children and adolescence. *Pediatrics* 2002; 110-146.
52. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vies JS. Paroxymal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *Pediatrics Child Health* 2000; 36: 244-248.
53. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965-972.
54. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2005;6(2):203-206.
55. Walker MC, Sander JW. Developments in antiepileptic drug therapy. *Curr Opin Neurol* 1994;7(2):131-139.
56. Pellock JM. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994;35(4):11-18.
57. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, et al. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre- and perinatal risk factors. *Epilepsia* 2001;42:1261-1267.
58. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 1984;25:118-131.

59. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):123-131.
60. Bora İ, Taşkapıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003; 9: 91-102.
61. Turanlı G. Epilepsi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 385-395
62. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15 (5): 529-552.
63. Aysun S. Yeni antikonvülsanlar. In: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M.Yurdakök, T.Coşkun). Sinem Ofset, Ankara, 1999; 925-940.
64. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-175.
65. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
66. Feliciani C, Verroti A, Coscione G et al. Skin reactions due to antiepileptic drugs: several case-reports with long-term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16: 89-93.
67. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic Drug Therapy in Children: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, *Pediatric Neurology Principles & Practise*. (3th ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, pp 1105-1130.
68. Rowan AJ. Valproat. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Jr Engel J, Pedley TA (Eds). Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, pp:1599-1607.
69. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(4):257-286.
70. Jezequel AM, Bonazzi P, Novelli G, et al. Early structural and functional changes in liver of rats treated with a single dose of valproic acid. *Hepatology* 1984;4(6):1159-1166.
71. Olson MJ, Handler JA, Thurman RG. Mechanism of zone-specific hepatic steatosis caused by valproate: inhibition of ketogenesis in periportal regions of the liver lobule. *Mol Pharmacol* 1986;30(6):520-525.
72. Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem* 1988;34(5):890-897.
73. Vainionpää LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444-450.
74. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111(4):290-296.
75. Kumandas S, Koklu E, Gumus H, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(4):529-534.
76. Benghi E. Epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:169-174.

77. Benes J, Parada A, Figueiredo A, Alves PC, Freitas AP, Learmonth DA, Cunha RA, Garrett J, Soares-da-Silva P. Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *J Med Chem.* 1994;14: 2582-2587.
78. French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care.* 2001;7: 209-14.
79. Jawad S, Richen A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine for refractory seizures. *Epilepsia.* 1989;30:356-363.
80. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Walimo O, Jakobsen K. Double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients. *Epilepsy Res.* 1989;3(1):70-6.
81. Devinsky O, Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord* 2003; 5 : 27-31
82. Ben-Menachem E, Falter U for the European Levetiracetam study group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: A multicenter, double blind, Responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1276-83
83. Ünalp A, Uran N, et al. Add-on levetiracetam therapy in refractory childhood epilepsy: Clinical experience in a child hospital. *Journal of Neurological Sciences* 2008; 25:11-17
84. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009;65:448-56.
85. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Lensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(26): 9861-6.
86. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010;190:30-3.
87. Stein EA, Myers GL: Lipids, Lipoproteins, and apolipoproteins. In: Tietz's Textbook of Clinical Cjrmistry; WB Saunders Compeny, USA 1986:1002–1078.
88. Bayındır O. Lipidler ve biyokimyasal özellikleri. *Aydın kitabı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Bürosu, İzmir* 1988:9–26.
89. O'Neil B, Collaghan N. Serum elevation of HDL cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. *Acta Neur. Scand.*1982: 65;104–109.

90. Tokullugil A, Drican M, Ulukaya E. Lipid metabolizması. Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya Champe PC, Harvey RA (ed), Tokullugil A Dirican M, Ulukaya E(çev). Nobel Tıp Kitapevi Ltd ŧti, İstanbul 1997: 163–229.
91. Havel RJ, Kane JR. İntroduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins. in: The metabolic and moleculer bases of inherited disease, Volum II. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (ed). Mc Graw-Hill, USA 1995:1841–2082.
92. Carlson A and Bottiger L.E. Risk factors for ischemic heart disease in man and womens. Acta Med. Scand.216: 207, 1985.
93. Kayaalp O. Serum lipidleri ve lipoproteinleri. Hipolipidemik ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Feysak Matbaacılık, Ankara 1994:1351–1384.
94. Onat T. Lipidler. Temel Biyokimya. Ed:Emerk K Saray Medikal Yayıncılık Sanayi ve Tic. Ltd. ŧti. İzmir 1997:409–501.
95. Charles R. Scriver A. L. The metabolic basis of inherited diseases. 1989: Chaps I, Part 44–49.
96. Mayes PA. Lipid Taşınması ve Depolanması. Murrey R.K. Granner D.K. Mayes P.A, Rodwell R.W. Harper'ın Biyokimyası 1993: 292–310.
97. Ivome P.V, Myüye V. Plasma HDL cholesterol in epileptics with elevated trigliseride and cholesterol. Acta Neurology Scandinav 1979: 60; 56–63.
98. Povone L: Increased serum phospholipids in epileptic children treated with phenobarbital. JNeur. and psychiatry 1982; 45: 81–82.
99. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. Mayo Clinic Proceeding 1996;71.899-916.
100. Özyörük D: Nefrotik sendromlu çocuklarda lipid, lipoprotein ve apoprotein profili. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğı Uzmanlık Tezi, İstanbul 1996.
101. Hovel R.J. Approach to the patient with hyperlipidemia. Med. Clin. North Am. 1982, 66; 319–333.
102. Alexander G.J, Kopeloff L.M. Induced hypercholesterolemia and decreased subseptibuity seizures in experimental animals. Ext. Neur. 1971:32; 134–140.
103. Consensus conference statement. Lowing blood cholesterol to prevent heart diseas. JAMA, 1985:253; 2080.
104. The lipid research clinic program; Primary prevention trial results; reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA, 1984:251; 351–364.
105. Eisenberg S: High density lipoprotein metabolism. J. Lipid Res.1984, 25; 1017–1058.
106. Segal P, Bachorik PS, Rifkind BM: Lipid and Dyslipoproteinemia in: Henry JB (ed), Todd sanford Davidson Clinical Diagnosis and management by laboratory metods, 7th.

- 107.** American Academy of pediatrics comittees. Biochemical, clinical, epidemiology, genetic and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholestherol hypothesis. *Pediatrics*, 1986;78:2–8.
- 108.** Yılmaz C. Ateroskleroz ve lipidler. Hiperlipidemialarda. Yılmaz C (ed). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Bürosu, İzmir 1988:1–9.
- 109.** Luoma PV. Microsomal enzymme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacology and Toxicology* 1988;62:243–249.
- 110.** Haslan R.H.A. The Nervous System in:Textbook of pediatrics (12th ed). Eds:Nelson E.W, Vaughan N.C. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2003,1993-2009.
- 111.** Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71 st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation*. 1999;99:1132-1137.
- 112.** Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
- 113.** Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-1209.
- 114.** Söylemezoğlu O, Çakır S. Çocukluk çağı aterosklerozu. *Katkı* 1986;7(5):381-387.
- 115.** Verotti A, Domizio S, Angelozzi B, et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants . *J Paediatr Child Health* 1997;33:242–245.
- 116.** Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoEdeficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-853.
- 117.** Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
- 118.** Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
- 119.** Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
- 120.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.

- 121.** Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143:987-1002.
- 122.** DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In : *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, Vol 1. Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Lippincott- Raven; Philadelphia 1996:387-396.
- 123.** Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241-256.
- 124.** Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-843.
- 125.** Osborn L, Hession C, Tizard R, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-1211.
- 126.** Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
- 127.** Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
- 128.** Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, et al. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993;92:471-478.
- 129.** Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:19-32.
- 130.** Castellot JJ Jr, Addonizio ML, Rosenberg R, et al. Cultured endothelial cells produce a heparin like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981;90:372-379.
- 131.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature*. 1993;362:801-809.
- 132.** Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24-33.
- 133.** National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1445.
- 134.** Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull* 2001;59:29-44.

- 135.** Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased Aortic Intima-Media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* 2001;104:2943-2947.
- 136.** Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004;363:369-370.
- 137.** Atabek ME, Kurtoglu S, Demir F, Baykara M. Relation of serum leptin and insulin-like growth factor-1 levels to intima-media thickness and functions of common karotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Pediatr* 2004;93:1052-1057.
- 138.** Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
- 139.** Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
- 140.** Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-337.
- 141.** Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-857.
- 142.** Paul GM, Timothy AB, Tim JB. Neurologic and muscular disorders. In: *Current Pediatric Diagnosis and Treatment* (18th ed). Eds: William WH, Myron JL, Judith MS, Robin RD. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York 2004, pp:1993-2009.
- 143.** Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, et al. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101(4):217-220.
- 144.** Calandre EP, Rodriguez CM, Cano MD, et al. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin. *Rev Neurol* 1998;27(159):785.
- 145.** Franzoni E, Govoni M, d'Addato S, et al. Total cholesterol, HDL-C and trygliserides in cildren receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33(5):932-935.
- 146.** Sozuer DT, Ataklı D, Doğu O, et al. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997;156:565-567.
- 147.** Erdemir A, Çullu N, Yiş U, Unal Nurettin, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain and Development* 2009;31(10):713-716.

- 148.** Afacan İ, Aydın ÖF, Şenbil N, ve ark. Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid profiline etkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:153-157.
- 149.** Eiris J, Rodriguez N, Del Rio M, et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;41(1):1-7.
- 150.** Calandre EP, Rodriguez LC, Blazquez A, et al. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83(49):250-253.
- 151.** Bämswiq S, Sudhop T, Luers C, et al. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia*. 2003;44(3):457-460.
- 152.** Papacostas S. Oxcarbazepine versus carbamazepine treatment and induction of serum lipid abnormalities. *J Child Neurol* 2000;15:138-140
- 153.** Kurt S, Karaer H, Kaplan Y, et al. The effect of oxcarbazepine ve carbamazepine treatments on serum levels in patients with epilepsy. *Archives of Neuropsychiatry* 2008; 45:32-35
- 154.** Sudhop T, Bauer J, Elger CE et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender –related study. *Epilepsia*. 1999; 40:480-484.
- 155.** Apak I, Tamam Y, Çakmak G, et al. The effect of long term carbamazepine monotherapy on serum lipid levels in epilepsy patients. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35:128-133
- 156.** Nau KM, Divertie GD, Valentino AK et al. Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures. *Neurocrit Care* 2009; 11:34-37
- 157.** Kamışlı Ö, Kaplan Y, Kamışlı S et al. The Efficacy of lamotrigin ve levetiracetam therapy on serum lipid profile in epilepsy patients. *Epilepsia* 2011; 17:53-57
- 158.** Andersen H, McCortney J. Atherosclerotic Disease in Childhood. *Pediatric Cardiology*. Vol:II, 1987.
- 159.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
- 160.** De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:33-38.
- 161.** Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-2508.

- 162.** Yilmazer MM, Tavli V, Carti OU, Mese T, et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. *European Journal of Pediatrics* 2010; 169:1241-1248
- 163.** Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to karotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity* 2004; 28: 159–166.
- 164.** Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-2283.
- 165.** Hackman AM, Bricker JT. Preventive cardiology hypertension and dyslipidemia. In: Garson JR, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* (2nd ed) Vol 3. Lipincott, Williams and Wilkins. Philadelphia 1998:2243-2259.
- 166.** Luoma PV, Sotaniemi EA, Pelkonen, et al. Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol, and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(6):615-618.
- 167.** Sass C, Herbeth B, Chapet O, et al. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens.* 1998;16(11):1593-1602.
- 168.** Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, et al. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2007;74:183-192.
- 169.** Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000;247:687-690.
- 170.** Yuksel A, Cengiz M, Seven M. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: Two year prospective studies. *J Child Neurol* 2001;16:603-606.
- 171.** Pippenger CE, Meng X, Van Lente F, et al. Valproat therapy depresses GSH-Px and SOD enzyme activity. A possible mechanism for VPA induced idiosyncratic drug toxicity. *Clin Chem* 1989;35:1173.