

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

**VALPROİK ASİD TEDAVİSİ ALAN İDİOPATİK
EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM LİPİD
DÜZEYİ VE KAROTİD ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIĞININ KONTROLLÜ OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aydın ERDEMİR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

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

**VALPROİK ASİD TEDAVİSİ ALAN İDİOPATİK
EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA SERUM LİPİD
DÜZEYİ VE KAROTİD ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIĞININ KONTROLLÜ OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydın ERDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL

İZMİR-2008

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım sürede eğitimimde katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nur Olgun ve tüm hocalarıma, tez konumun belirlenmesi ve yönlendirilmesinde sürekli desteğini esirgemeyenengin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Sayın Hocalarım Prof. Dr. Nurettin Ünal ve Prof. Dr. Eray Dirik'e, özellikle tezimin yürütülmesi ve hazırlanması aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Uz. Dr. Uluç Yiş ve Uz. Dr. Fatih Demircioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
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.....	9
2.1.5. Epilepsinin Görülme Sıklığı.....	10
2.1.6. Epilepsinin Fizyopatolojisi.....	11
2.1.7. Epilepsi Tedavisi.....	11
2.1.7.1. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	12
2.1.7.2. Valproik Asit.....	12
2.2. Lipid Metabolizması.....	15
2.2.1. Plazma Lipoproteinleri.....	15
2.2.2. Apolipoproteinlerin İşlevleri.....	16
2.2.3. Şilomikron Metabolizması.....	16
2.2.4. VLDL Metabolizması.....	17
2.2.5. LDL Metabolizması.....	19
2.2.6. HDL Metabolizması.....	19
2.3. Ateroskleroz.....	21
2.3.1. Aterosklerozun Tanımı.....	21
2.3.2. Aterosklerozun Patogenezi.....	22

	<u>Sayfa no</u>
2.3.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları.....	23
2.3.3.1. Zedelenmeye Yanıt Hipotezi Ve Endotel Disfonksiyonu...	23
2.3.3.2. Monoklonal Hipotez.....	24
2.3.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	24
2.3.5. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri.....	25
3. Gereç ve Yöntem.....	27
3.1. Antropometrik Değerlendirme.....	27
3.1.1. Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık).....	27
3.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	27
3.3. Ultrasonografi Ölçümleri.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. Bulgular.....	29
5. Tartışma.....	33
6. Sonuçlar.....	37
7. Kaynaklar.....	38

TABLULAR DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Epilepsinin uluslar arası sınıflandırılması	10
2	Antiepileptik ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	13
3	“American Hearth Association” tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri.....	22
4	Ateroskleroz için major risk faktörleri.....	25
5	Ateroskleroz için minör risk faktörleri.....	25
6	Kontrol ve çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	29
7	Hasta grubundaki epilepsi tipleri	29
8	Kontrol ve çalışma grubunun boya göre ağırlık yüzdelerinin karşılaştırılması....	30
9	Kontrol ve çalışma grubunda kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.....	30
10	Kontrol ve çalışma grubunda bulunan çocukların intima media kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.....	31
11	Valproik asid kullanma süresi ile intima media kalınlık ölçümünün karşılaştırılması.....	32

SEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Ana karotid arter düzeyinde intima medianın ultrasonografik görüntüsü.....	31
2	Karotid arter intima media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması.	32

KISALTMALAR

Apo	Apolipoprotein
ApoA	Apolipoprotein A
ApoB	Apolipoprotein B
ApoC	Apolipoprotein C
ApoE	Apolipoprotein E
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
AST	Aspartat aminotransferaz
EEG	Elektroensefalografi
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=İntima media thickness
KZP	Karbamazepin
LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-C	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografi
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSS	Santral sinir sistemi
TG	Trigliserid
TK	Total kolesterol
VLDL	Çok Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL-C	Çok Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VPA	Valproik asit

ÖZET

VALPROİK ASİD TEDAVİSİ ALAN İDİOPATİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA SERUM LİPİD DÜZEYİ VE KAROTİD ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ KONTROLLÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Araç ve gereçler: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda idiopatik epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az bir yıldır valproik asit tedavisi almakta olan 7-18 yaş arasındaki 44 epilepsi hastası ile yaş ve cinsiyet bakımından bu hastalara benzer 40 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastalardan trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ölçümleri yapılmıştır. İntima media kalınlık ölçümleri tüm hastalarda benzer pozisyonda sol ana karotid arter bulbusunun 2 cm proksimalinden yapılmıştır.

Hipertansiyonu olanlar, sigara kullananlar, diabeti olanlar, familial hiperkolesterolemi saptananlar, ailede erken aterosklerozu olanlar, epilepsi dışında kronik hastalığı olanlar veya relatif ağırlığı % 120'nin üstünde saptananlar (obezler) çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların 39'u (%88) jeneralize epilepsi, 5'i (%12) fokal epilepsi tanısıyla izlenmekte olan hastalardır.

Çalışmaya 44'ü epilepsili, 40'ı sağlıklı olmak üzere toplam 84 çocuk alınmıştır. Valproik asit alan hasta grubunun 26'sı erkek (%59), 18'i kız (%41), kontrol grubunun 21'i erkek (%52.5), 19'u kız (%37.5) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 11.1±3.2 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 11.6±3.1 yıl idi. Çalışmaya alınan epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Hasta ve kontrol grubunda serum kolesterol değerleri ve boya göre ağırlık yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05).

Hastaların valproik asid kullanma süreleri 12-24 ay ve 24 ay üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında intima media kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P=0.611).

Sağlıklı kontrol grubu ile valproik asit kullanan epilepsili hasta grubu arasında intima media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P=0.001).

Sonuçlar: Sonuçta, valproik asit tedavisi alan hastalarımızda serum kolesterol değerlerinde önemli değişiklikler olmamasına rağmen, karotid arter intima media kalınlığında anlamlı artış görülmüştür. Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan bir hastalık olduğundan, valproik asid kullanan epileptik çocuklarda periyodik olarak ultrasonografi ile karotid arter intima media kalınlığı ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı benzer çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Valproik asid, 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

Objective: It is aimed to evaluate the tendency for atherosclerosis in idiopathic epileptic children treated with valproic acid 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: 44 idiopathic epileptic patients aged between 7 to 18 years, being followed in Pediatric Neurology Department of Dokuz Eylül University School of Medicine, who are treated with valproic acid at least for one year and 40 healthy children with similar characteristics as age and sex were 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: Among the epileptic patients of the study group, 39 (88%) had generalized epilepsy and 5 (12%) had focal epilepsy.

Among the patient group treated with valproic acid, there were 26 (59%) male and 18 (41%) female patients and the control group consisted of 21 (52.5%) male and 19 (47.5%) female patients. The mean age of the patient group was 11.1 ± 3.2 years and it was 11.6 ± 3.1 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 patient and control group in respect to serum cholesterol levels and weight for height percentages ($P > 0.05$).

The patients were divided into two groups in respect to their therapy duration with valproic acid as 12-24 months and more than 24 months. There was no statistically significant difference between the measurements of intima media thickness between these groups (P=0.611).

The intima media thickness measurements of the healthy control group and valproic acid treated epileptic patients group were compared and there was statistically significant difference between the groups (P=0.001).

Conclusion: A significant increase in carotid artery intima media thickness was shown in patients treated with valproic acid even there is no considerable change in serum cholesterol levels. Since atherosclerosis starts in childhood and its clinical signs appear in advancing ages, similar and larger studies for the necessity of periodic ultrasonographic measurement of carotid artery intima media thickness in idiopathic epileptic patients treated with valproic acid will be beneficial.

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

1. GİRİŞ VE AMAC

Nöronların anormal elektriksel deşarjları sonucunda bilinç değişikliği, 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 görülme 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 tıkaçıcı 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 düşünülse de nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (6).

Serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları ile ateroskleroz arasındaki ilişki bilinmektedir. Uzun süreli kullanılan ilaçların serum lipid düzeylerini değişik 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. Bu kadar önemli olan aterosklerotik lezyonların erken saptanmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yöntemlerden biri de karotid arterlerde intima media kalınlık (İMT) ölçümüdür. Ateroskleroz için yüksek riskteki kişiler, B-mode ultrasonografi kullanılarak karotid arter intima media kalınlığının ölçümü aracılığıyla saptanabilmektedir. Bu konuda familial hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalara ek olarak, tip 1 diyabet, hipertansiyon, erken aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima media kalınlığı ölçülmüş, sağlıklı çocuklara göre anlamlı artışlar saptanmıştır (21-26).

İntima media kalınlığının endotelial organ hasarının erken bir belirteci ve ASKH'nın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir (27,28).

Çalışmamızın amacı; Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında idiopatik epilepsi tanısıyla takip edilen ve en az bir yıldır valproik asit (VPA) tedavisi alan hastalarda serum kolesterol değerleri ile karotid arter intima media kalınlığını ölçmek ve bunu aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak ASKH ile ilgisini araştırmaktır. Literatürde valproik

asid tedavisi alan epileptik çocuklarda karotis arter intima media kalınlığının ölçüldüğü 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 yanısıra, intrakranial kanama, tümör, üremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi birçok 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 deyiimi kullanılmaktadır (1,29).

Çocuklarda epilepsi, birçok nedenle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmazsa kalıcı epilepsi türlerine dönüşmesi, gelişmekte olan beyin üzerine zararlı etkiler yaparak zeka gerilikleri ve psişik bozukluklara sebep olabilmesi nedeniyle önemlidir (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 (30).

2.1.2. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsiler, konvülsiyonun tipi ve EEG bulgusuna göre parsiyel,generalize veya sınıflandırılmayan; etyolojiye göre idiopatik, 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 (31,32)(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, idiopatik 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 ikiside sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişiklik göstermektedir (1,33).

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 atipikdir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazende hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır (1,33).

Tablo 1. Epilepsinin uluslar arası sınıflandırılması (32)

I. Parsiyel Nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler

1. Motor bulgular gözlenen nöbetler
2. Somatosensoriyal veya özel duyuusal belirtileri olan nöbetler
3. Otonomik belirti veya bulguları olan nöbetler
4. Psikşik semptomlu nöbetler

B. Kompleks parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel başlangıçlı nöbetler
2. Başlangıçta bilinç değişikliği 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 parsiele 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. Epilepsinin Görülme Sıklığı

Epilepsi oldukça sık görülen bir hastalıktır ve olguların yarısından fazlası çocukluk çağında başlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda genel popülasyondaki görülme sıklığı %0.5-0.8 arasında bulunmuştur (1,2). 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 siktir (1).

2.1.6. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epileptik nöbetler sırasında sinir hücrelerinin aktivitesi üzerine, inhibitör ve eksitatör etkideki normal denge bozulmaktadır. İnhibitör etkinin azalması epileptik aktivitenin artmasında önemli bir faktördür. Gama amino bütirik asid (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 kortekste 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 (34).

2.1.7. Epilepsi Tedavisi

Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. Konvülziyonlarda olayın başlaması, yayılması ve duraklaması gibi üç ayrı faz vardır. Antiepileptik ilaçlar ya olaya neden olan odağı baskılar ve nöbet eşiğini yükseltirler, ya da deşarjların merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine yayılmasını önlerler.

Antiepileptik ilaç kullanımının geçirilen kaçınıcı konvülziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da, genel kanı ilk konvülziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvülziyondan sonra ikinci konvülziyonun geçirilme olasılığı ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde, Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır (35). Birinci konvülziyondan sonraki konvülziyonun %75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde oluştuğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvülziyon için risk faktörleri olarak saptanmıştır (36).

Antiepileptik ilaç 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 başlandıktan 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 (1,37-39).

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 (40).

2.1.7.1. 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 asid (VPA), karbamazepin (KZP) gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisine girmiştir. Son on yılda vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramet, levetiresetam ve zonizamid gibi yeni jenerasyon ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (41). Antiepileptik ilaçlar, Tablo 2'de kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmıştır.

2.1.7.2. Valproik Asit

Kimyaca sodyum dipropilasetat'tır. Kimyasal yapısı bakımından santral sinir sisteminin (SSS) ana inhibitör 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 artırması da diğer etki mekanizmalarıdır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını aktive etmektedir (35,42,43).

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- Oksazolidindionlar
7- Antiepileptik benzodiazepinler (Klonazepam ve diazepam)
8- Diğer antiepileptikler (Asetazolamid, Fenasemid, Sulitam ve Bromürler)

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 (43).

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 (43).

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 (30,43,44). VPA'in etkili ve popüler bir antiepileptik ilaç olduğu ve kullanılması sırasında yalnızca çok az sayıda hastada ciddi toksik etkiler olduğu bilinmektedir. VPA'in yağ asidi metabolizmasıyla yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Valproat alımından iki-dört saat sonra karaciğerdeki lipid içeriği artmaktadır. Lipid birikimi daha çok periportal alanda olmakta, böylece lipid metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (43-47).

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 (48). Ayrıca hiperinsülinizm, obezite, leptin yüksekliği diğer yan etkilerdir. Bunun yanında obezite ile birlikte HDL-C düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır (48-50).

2.2. LİPİD METABOLİZMASI

2.2.1. Plazma Lipoproteinleri

Gastrointestinal sistemden absorbe edilerek alınan yağ ve karaciğer ile yağ dokusu tarafından sentezlenen lipidler, kullanım ve depolanmak üzere çeşitli doku ve organlar arasında taşınmaktadır. Bu lipidler suda çözünmedikleri için sulu bir ortam olan plazmada apolipoprotein (apoprotein, apo) olarak adlandırılan özel taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınmaktadırlar. Lipidler ile bu spesifik proteinlerin oluşturdukları komplekslere lipoprotein adı verilmektedir (51).

Plazma lipoproteinleri ilk kez 1920 yılında Frenchman Macheboeuf tarafından tanımlanmıştır. Lipid ve protein içeriklerinin amonyum sülfat ile presipite olduğu gösterilmiştir. 1940'larda Oncley ve arkadaşları, lipoproteinleri ayırmak için Cohn fraksiyon tekniğini denemişlerdir (52).

Lipoproteinler yüksek moleküler ağırlıklı partiküller ve suda çözünmeyen nonpolar lipidlerden oluşmaktadır. Lipoprotein yapısında fosfolipidlere ek olarak yüzeyde birkaç tane anesterifiye kolesterol ve protein vardır (51).

Plazma lipidleri; TG, kolesterol, kolesteril esterleri, fosfolipid ve küçük bir fraksiyon olan esterleşmemiş uzun zincirli yağ asitlerinden (serbest yağ asitleri) oluşmaktadır. Saf yağ, sudan daha az yoğundur. Bu nedenle lipoproteinler içinde lipidin oranı artınca yoğunluğu azalmaktadır. Bu özellikten çeşitli lipoproteinlerin plazmadan ultrasantrifüj ile ayırımında yararlanılır (51).

Lipoproteinler elektroforetik özelliklerine göre alfa, beta ve pre-beta lipoproteinler olarak da ayrılabilir ve immunelektroforez ile daha kesin tanımlanabilirler. Serbest yağ asitleri dışında klinik tanıda önemli olan dört ana lipoprotein tanımlanmıştır (51):

- 1- Şilomikron
- 2- Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL veya pre-beta lipoprotein)
- 3- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL veya beta lipoprotein)
- 4- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL veya alfa lipoprotein)

Bu lipoproteinlerin tümü büyüklük, lipid bileşimi ve apolipoprotein içeriği açısından farklıdırlar. Trigliserid, şilomikron ve VLDL'de hakim lipid fraksiyonudur. Kolesterol ve fosfolipidler ise sırasıyla LDL ve HDL'de hakim olan lipid fraksiyonlarıdır (51).

Şilomikron veya VLDL gibi tipik bir lipoprotein, başlıca polar olmayan trigliserid ve kolesteril esterden oluşan lipid çekirdeği ve bunu çevreleyen amfipatik fosfolipidler ve

kolesterol moleküllerinin tek bir yüzey tabakasını içerir. Bunlar hücre membranında olduğu gibi, polar grupları sulu ortama gelecek şekilde dizilmişlerdir (51).

Lipoproteinin protein kısmı, apolipoprotein veya apoprotein olarak bilinir. Apolipoproteinlerin bazıları integral apoprotein olup yapıdan uzaklaştırılamazlar, diğerleri ise serbest olup bir lipoproteinden diğerine aktarılabilirler (51).

Her bir lipoproteinde bir yada daha fazla apolipoprotein bulunur. HDL'nin temel apolipoproteinini A (apoA) ile gösterilir, LDL'nin ana apolipoproteinini aynı zamanda VLDL ve şilomikronlarda da bulunan apolipoprotein B (apoB)'dir. Bununla beraber, şilomikronların apoB'si (B-48), LDL veya VLDL'nin apoB'sinden (B-100) daha küçüktür. B-48 barsakta, B-100 ise karaciğerde sentezlenir. Apolipoprotein C-I, C-II ve C-III bir kaç farklı lipoprotein arasında serbestçe transfer olabilen daha ufak proteinlerdir. Plazma lipoproteinlerinde bundan başka birkaç apolipoprotein daha bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi VLDL ve HDL'den izole edilen argininden zengin apolipoprotein E (apoE)'dir (51).

2.2.2. Apolipoproteinlerin İşlevleri

Apolipoproteinler plazma lipoproteinlerinin biyosentez, transport ve metabolizmasında rol alırlar. Onbir majör apolipoprotein tanımlanmıştır. Bunlar A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D, E ve apo(a)'dır. İnsan genomunda bunların sentezinden sorumlu genlerin haritası çıkarılmıştır. Apo(a) dışındaki apolipoproteinlerin aminoasid dizilişi, hidrofobik aminoasidler bir tarafa ve hidrofilik polar aminoasidler diğer tarafa gelerek amfipatik yapı oluşturacak şekildedir. Buda lipidlerin sulu ortamda taşınmasına olanak sağlamaktadır (51).

Apolipoprotein B-48, B-100 ve apo(a) dışındaki tüm apolipoproteinler bir lipoproteinden ayrılıp diğerine serbestçe geçebilmektedir. Bu apolipoprotein aktarımı, hem alıcı lipoproteininin metabolizmasını düzenlemekte, hem de apolipoproteininin plazmada kalış süresini uzatmaktadır. ApoB-48 ve muhtemelen apoA-IV barsakta, apoA-II ve B-100 ise karaciğerde sentezlenmektedir. ApoA-I, C-I, C-II, C-III ve E'nin biosentezi hem karaciğer, hem de barsak mukozasında, ayrıca kas dokusu ve makrofajlarda olmaktadır (51).

2.2.3. Şilomikron Metabolizması

Şilomikronlar yemeklerle alınan yağların emilimi sonucu ince barsakta sentezlenmektedir. ApoB-48 şilomikronun esas apoproteinidir. Bununla birlikte ince barsakta hazırlanan ve şilomikron yüzeyinde bulunan apoA-I, A-II, A-IV ve muhtemelen apoC'de

şilomikron ile beraber salgılanmaktadır. Şilomikronlar salgılayıcı vakuolün hücre zarıyla birleşme yolu ile (tersine pinositoz) barsak hücresinden salınmaktadır. Barsak hücreleri arasındaki boşluklara geçerek, barsağı drene eden lenfatik sisteme buradan da duktus torasikus yolu ile dolaşıma karışırlar. Plazma yarılanma ömrü 5-15 dakika olan şilomikronlar hızlı şekilde metabolize olmaktadır. Şöyle ki; şilomikronlardaki apoA-I ve A-II HDL'ye aktarılır, HDL'den de apoC ve E şilomikrona geçer. İskelet kası ve yağ dokusu endotel yatağındaki lipoprotein lipaz enzimi şilomikronların trigliseridlerini hidrolize eder. Bunun sonucunda serbest yağ asitleri, mono ve digliseridler açığa çıkar ve geriye şilomikron kalıntısı kalır. Serbest yağ asitleri, mono ve digliseridler ya enerji üretimi için kullanılır veya depolanır. Şilomikron kalıntısı, ana şilomikronda bulunan hemen hemen tüm kolesterol, apoB ve birçok apoE'yi içerir, fakat apoC'nin çoğunu kaybetmiştir. Çünkü şilomikronun lipolizi ilerledikçe C proteinleri yavaş yavaş HDL'ye geri aktarılmaktadır (51).

Yukarıda belirtildiği gibi başlangıçta HDL'den transfer sonucu şilomikronların apoC içeriği artmaktadır. Bu nokta özellikle ApoC-II açısından önem taşır. Zira lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi için kofaktör olarak hem fosfolipidler, hem de apoC-II gerekmektedir (51).

Şilomikron yüzeyindeki majör peptid olan apoC-III'ün rolü tam olarak açık değildir. Partikülün lipolizini regüle etmekten sorumlu olabilir. ApoC ile birlikte şilomikrona aktarılan apoE, lipoliz olayına katılmaz. ApoE, şilomikron kalıntısının karaciğer tarafından alınmasında görevlidir. Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından tutulur, kolesterol esterleriyle trigliseridler hidrolize olarak metabolize edilirler. Karaciğer tarafından alınarak tutulması apoE için spesifik bir reseptör aracılığıyla gerçekleşmektedir (51).

2.2.4. VLDL Metabolizması

Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'in en önemli fonksiyonu kolesterol transportu ve endojen trigliserid üretimidir. Karaciğer VLDL'nin majör sentez yeridir. ApoB-100 VLDL oluşumunda temel yapıtaşdır. Şilomikronların barsak hücreleri tarafından oluşturulma mekanizması ile VLDL'nin karaciğer parankim hücreleri tarafından oluşturulması arasında birçok benzerlik vardır. ApoB kaba endoplazmik retikulumdaki ribozomlarda sentez edilerek trigliseridin temel sentez yeri olan düz endoplazmik retikulumdaki lipoproteinlere katılmaktadır. Lipoproteinler, karbonhidrat artıklarının, lipoproteinlere eklendiği yer olarak düşünülen golgi aygıtından geçerler. VLDL karaciğer parankim hücreleri tarafından disse aralığına ve buradan da endotel örtüdeki boşluklar yolu ile karaciğer sinüzoidlerine

salgılanmaktadır. VLDL, endojen trigliseridlerin karaciğerden periferik dokulara taşınmasında rol oynamaktadır. Şilomikronlarda olduğu gibi VLDL trigliseridlerinin intravasküler hidrolizi de lipoprotein lipaz enziminin aktivitesine bağlıdır. VLDL ve şilomikronların metabolizmaları arasında da birçok benzerlik bulunmaktadır. VLDL lipolizinden arta kalanlar hem şilomikron metabolizmasında olduğu gibi apoE aracılığıyla karaciğere alınarak, hem de şilomikron metabolizmasından farklı olarak LDL'ye dönüşerek metabolize edilmektedir (51).

Apolipoprotein B-100 işaretli VLDL kullanılarak yapılan çalışmalarda VLDL'nin ara dansiteli lipoprotein (IDL)'lerin, IDL'nin ise LDL'nin prekürsörü olduğu gösterilmiştir. Bu lipoprotein partiküllerinin her birinde yalnızca bir molekül apoB-100 vardır ve bu transformasyonlar sırasında korunmaktadır. Böylece her LDL partikülü kökenini yalnızca bir VLDL partikülünden almaktadır (51).

Ara dansiteli lipoprotein (IDL) sonuçta ya karaciğer tarafından doğrudan LDL reseptörü (ApoB-100, E) ile alınır, ya da LDL'ye dönüşür. Karaciğerden VLDL salgılanmasının regülasyonunda beslenme durumu, plazma serbest yağ asitleri, insülin, glukagon ve epinefrin konsantrasyonları gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Hepatik trigliseridler, plazmadaki VLDL'de bulunan trigliseridlerin ön maddesidir. Trigliseridlerin sentezi, VLDL oluşum ve salgılanmasını hızla uyarmaktadır. Hepatik trigliseridlerin sentezinde kullanılan yağ asitleri iki olası kaynaktan gelmektedir: Karaciğer içinde başlıca karbonhidrattan türeyen asetil-KoA'dan sentez ve serbest yağ asitlerinin kan dolaşımından alınarak tutulması. İlk kaynak, yağ asidi sentezinin yüksek ve dolaşan serbest yağ asidi düzeyinin düşük olduğu iyi beslenme durumunda egemendir. Bu durumda trigliserid normal karaciğerde toplanmadığından, sentezlendikten hemen sonra trigliseridin karaciğerden VLDL içinde hızla taşındığını düşünmek gerekir. Öte yandan açlık halinde, yağdan zengin diyetle beslenmede veya diabetes mellitusta dolaşan serbest yağ asitlerinin düzeyi yükselir ve daha fazlası dolaşımdan çıkıp karaciğer içine girer. Bu durumda lipogenez inhibe edildiğinden serbest yağ asitleri VLDL'deki trigliseridler için temel kaynaktır (51).

Çok düşük dansiteli lipoprotein metabolizması şilomikronlardan daha yavaştır. Normal koşullarda VLDL'nin yarılanma ömrü 6-12 saattir. Orta derecede hipertrigliseridemi (300-800 mg/dl) genelde endojen VLDL'nin plazmada biriktiğini yansıtır. Böyle bir birikim VLDL sentezinin artması sonucu olabileceği gibi trigliserid hidrolizinde genetik veya akkiz bir defekt sonucu da olabilmektedir (51).

2.2.5. LDL Metabolizması

Düşük dansiteli lipoprotein, insan plazmasında kolesterolün majör taşıyıcısı ve metabolik olarak VLDL metabolizmasının son ürünüdür. LDL'nin çoğunluğu VLDL'den oluşmakta, fakat doğrudan doğruya karaciğerde de sentezlendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (51).

Düşük dansiteli lipoprotein de apoB-100 proteinine sahiptir ve kütesinin % 25'ini oluşturmaktadır. LDL'deki apoB-100'ün plazma yarılanma ömrü yaklaşık iki-beş gündür. Plazmada taşınmasını sağlayan apoB ve E karaciğerde yada ekstrahepatik organlarda bulunmaktadır. Hepatositler LDL reseptörleri içerir ve LDL bu reseptörlere bağlanır, endositoz ile alınır. LDL'nin katabolizması, reseptör aracılığıyla ve reseptörden bağımsız olmak üzere iki değişik yolla olmaktadır. Fakat normal insanda reseptör aracılığıyla yapılan katabolizma geçerlidir. İnsan plazmasındaki LDL'nin yaklaşık % 75'i bu yolla temizlenmektedir. Reseptöre bağlanan LDL, hücre içine alınır, kolesterol esterleri hidrolize olur ve protein içeriği lizozomlarda yıkılır. Koroner ateroskleroz sıklığıyla plazma LDL konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır (51).

Düşük dansiteli lipoprotein birinci fonksiyonu steroid hormonu ve hücre membran sentezi için hücrelere kolesterol taşımaktır. Bu hücrelerin yüzey membranlarında LDL reseptörü denen protein molekülleri bulunmaktadır. Bu LDL reseptörlerinin sayısı kandaki LDL'nin majör göstergesidir. Reseptörlerin aktivite ve sayıları hayatın erken döneminde yüksektir. Yaşla birlikte azalma eğilimi göstermektedir. Yaşam boyu kolesterol ve doymuş yağlardan zengin diyet LDL reseptör aktivitesinin kronik supresyonuna yol açabilmektedir (51).

Düşük dansiteli lipoprotein metabolitleri dolaşımdan retikuloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılmaktadır. Bu yola “scavenger pathway” denir (53). Bu hücre reseptörlerine “asetil LDL reseptör” adı verilmektedir. Modifiye LDL oluşmaktadır. Bu yolda normal LDL hücreleri bulunmamaktadır. Okside ve modifiye LDL, makrofaj ve düz kaslarda kolesterol ve kolesterol ester şeklinde yığılmakta ve aterosklerotik plak gelişmesine yol açmaktadır (53).

2.2.6. HDL Metabolizması

Yüksek dansiteli lipoprotein klinik önemini anlamak için metabolizmasını, sentez ve katabolizmasını anlamak gerekmektedir. HDL metabolizması hakkındaki ilk bilgileri

Eisenberg tanımlamıştır (52). HDL plazmada proteinler ile biraraya gelmektedir. Majör proteinler karaciğer ve bağırsaklarda sentez edilmektedir (51).

Yüksek dansiteli lipoprotein 70-100 amstrong boyutunda ve 200.000-400.000 dalton ağırlığında makromoleküler protein-lipid kompleksidir. Dansitesi 1.063-1.021 gr/ml'dir. Analitik ultrasantrifüjdeki yerlerine göre HDL₂ ve HDL₃ diye ikiye ayrılırlar. HDL %50 lipid, %50 protein içerir. Lipidlerin %32'si kolesterol esterleri, %5'i serbest kolesterol, %55'i fosfolipid ve %8'i trigliseriddir. Protein içeriğinin %70'i apoA-I, %20'si apoA-II'dir. Apoproteinler immünaffinite kromatografi yöntemi ile gösterilir, üç tiptir. ApoA-1 only, apoA-I, apoA-II ve erich lipoproteindir (51).

Yüksek dansiteli lipoprotein karaciğerde ve bağırsaklarda sentez edilmektedir. Bağırsak kökenli HDL apoC içermez, yalnızca apoA vardır. Çünkü apoC yalnızca karaciğerde sentez edilmektedir. Karaciğer tarafından oluşturulan olgunlaşmamış HDL apoprotein ve serbest kolesterol içeren disk şeklinde fosfolipid tabakasından oluşur ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından ayrıştırılır (51).

Yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonları kolesterolün temizlenmesinin etkinliğini yansıttığından koroner ateroskleroz ile ters orantılıdır. HDL hücre yüzeyinden kolesterolün alımını kolaylaştırır. Kolesterol katalaz enzimi "LCAT" için bir substrat gibi kullanılır. Bu enzimatik reaksiyonun kofaktörü HDL'nin majör apoproteini A-I'dir (51).

Yüksek dansiteli lipoprotein 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 (54,55). Bu korelasyon yaklaşık 30 yıl önce gözlemlenmiştir. Framingham, HDL kolesterol ve koroner kalp hastalıkları insidansı hakkında 12 yıl devam eden bir çalışma yapmış ve kesin olarak göstermiştir ki; HDL kolesterol, koroner kalp hastalıklarında önemli koruyucu bir faktördür. "Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial" tarafından yedi-on yıllık bir sürede yapılan çalışmada HDL'nin koroner kalp hastalıkları için koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır (54,55).

Koroner kalp hastalıklarına karşı en fazla koruyuculuğu HDL₂ yapmaktadır (51). Son yıllarda yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; HDL seviyeleri LDL ile korele değildir. Bu nedenle ateroskleroz için koruyuculukta tek başına HDL seviyesi değil, LDL/HDL oranı daha iyi bir göstergedir.

LDL/HDL : > 5 ise yüksek risk

LDL/HDL : 3-5 ise belirgin risk

LDL/HDL : 2-3 ise riskli olabilir

LDL/HDL : <2 ise düşük risk

2.3. ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın bu hastalıklar nedeniyle ölüm oranları giderek artmaktadır (56). Dünya sağlık örgütünün hazırladığı bir raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan nedenler arasında koroner kalp hastalığının birinci, inmenin dördüncü sırada olacağı tahmin edilmektedir (57).

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 (58). Kural olarak ateroskleroz hayatın erken yıllarında başlamaktadır. Son çalışmalarda hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde bile erken bulguların görülmeye başladığı tespit edilmiştir (59).

Çocukluk çağında koroner arterlerdeki yağ depolanması orta yaşta ilerlemiş aterosklerotik lezyonların öncü belirtisidir. Bu nedenle gıdalarda yapılacak değişiklikler, hipertansiyonun kontrolü ve benzeri diğer risk faktörlerinin erken yaşlarda eliminasyonu ile ateroskleroz kontrol edilebilir. Her ne kadar aterosklerozun klinik bulguları çocukluk çağında çok nadir ise de iyi bir kontrol ve takip ile tedavisi başarıya ulaşabilir. Bilindiği gibi ateroskleroz gelişmesinde lipoprotein fraksiyonlarındaki lipid ve protein oranları önemli rol oynamaktadır (60).

Aterosklerozisin antiepileptik ilaçlar ile ilişkili olduğu şüpheli olmasına rağmen, antiepileptik ilaçlar ile beraberinde getirdiği lipid profilindeki değişiklikler kanıtlanmıştır (61).

2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık bir enflamatuvar-fibroproliferatif yanıtıdır (62,63). Aynı kişide bile farklı arter 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 (63-65).

“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 (63-65). Bu tanımlara dayalı olarak “American Heart Association” tarafından aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması yapılmıştır (65). Bu sınıflamanın histolojik evreleri, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. “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 lipit birikimine bağlı büyüme	Birinci dekattan itibaren	Sessiz klinik
Tip II (yağlı çizgiler) Lezyon Ağırlıklı olarak intrasellüler lipit birikimi	II ↓			
Tip III (Intermediate) Lezyon Tip II değişiklikler ve küçük ekstrasellüler lipit birikimi	III ↓		Üçüncü dekattan itibaren	
Tip IV (aterom) Lezyon Tip II değişiklikler ve ekstrasellüler lipit çekirdek	IV			
Tip V (fibroaterom) lezyon Lipit çekirdek ve fibrotik yüzey, multıpl lipit çekirdekler ve fibrotik yüzeyler veya ağırlıklı kalsifiye-ağırlıklı fibrotik	↓ V	Düz kas ve kollogende hızlanmış artış	Dördüncü dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz ya da aşikar
Tip VI (komplikeşyonlu) lezyon Yüzey defekti, hematom, hemoraji, trombus	↓ VI	Trombüs oluşumu, hematom		

2.3.2. Aterosklerozun Patogenezi

Normal insan intıması 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 (64). Normalde intimada plazma protein konsantrasyonu ile doğru, molekül ağırlığı ile ters orantılı olacak şekilde tüm plazma proteinleri ve LDL bulunmaktadır (63).

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 (64).

2.3.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları

2.3.3.1. 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 (66). Bu hipoteze göre başta aterojenik lipitler olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile intimal hasar başlamaktadır.

Endotel parlak yüzeyledir. Antitrombotik, büyüme faktörünü azaltıcı etkileri yanısıra hücre yapışmasını önleyici özelliktedir. Endotel herhangi bir nedenle bozulunca bu özellikler yitirilmektedir (67). 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 (68).

Hiperkolesterolemi ve okside LDL, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığı klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonuna eşlik etmektedir (69,70). 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 adezyon 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 adezyon molekülü salınan aktive endotel haline gelmektedir (71). Salınan bu maddelerin etkisi ile

mononükleer hücreler endotele yapışır. Mononükleer hücrelerin üzerindeki integrin, VCAM-1'e bağlandığında adezyon sağlanmaktadır (72). Burada başlayan enflamatuvar olay tamamen mononükleer olup polimorfonükleer lökositlerin yeri yoktur. Bunun sonucunda özellikle okside LDL ile yüklü mononükleer hücreler endotele doğru hareket etmektedir (73,74). Daha sonra monositler ve lenfositler endotele yapışarak subendotelyal dokuya doğru göç ederler (73). Subendotelyal dokuda monositler makrofaja dönüşerek içinde lipit 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 (75).

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 (76).

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 lipitlerin çoğu hücre içindedir ve bu lezyonlar geri dönebilmektedir (59,75).

2.3.3.2. Monoklonal Hipotez

Mononükleer hücre migrasyonu, sitokinlerin etkisi ile düz kas hücrelerinin tunica mediadan gelmesi, bütün bu hücrelerin proliferasyonu, merkezde ekstrasellüler lipit birikimi ve matris yapısının artması ile lezyon giderek büyümektedir. Düz kas hücreleri kontraktil özelliğini kaybederek sentez yapıcı özellik kazanırlar ve elastin, kollajen, proteoglikan sentezlerler (64,77). Bu lezyona fibröz plak adı verilir. Bunun rüptüre veya fissüre olması, üzerine trombüs oturması ile damar tıkanır ve akut koroner olaylar gelişir (78).

2.3.4. 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 4 ve 5'te sunulmuştur (79).

Tablo 4. Ateroskleroz için major risk faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemez Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Hiperlipidemi• Hipertansiyon• Diabetes mellitus• Sigara	<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Erkek cinsiyet• Aile öyküsü

Tablo 5. Ateroskleroz için minör risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)• Hiperhomosisteinemi• Obesite/insülin direnci• Lipoprotein (a)• Hipertrigliseridemi• Fizik aktivite azlığı
--

2.3.5. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri

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 (80).

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 arteriyel vazodilatatör fonksiyonu içermektedir. Yapılan çalışmalar, intima media kalınlık ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (81). Benzer şekilde hiperkolesterolemili çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış karotid 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 (82). Bu çocuklara statin tedavisi başladıklarında, intima media kalınlığında tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak incelmeye olduğunu göstermişlerdir (84). Bu çalışmalarda sıklıkla karotid arter kullanılmaktadır, çünkü boyunda yüzeye yakın yerleşimlidir ve ultrasonografi ile kolayca görüntülenebilmektedir.

İntima media kalınlık ölçümü ile aterosklerozun öncü lezyonunu saptamaya yönelik çalışmalar sıklıkla familial hiperkolesterolemi, tip 1 diabetes mellitus, obezite tanılarlarıyla izlenen çocuklarda yapılmıştır (21,82-85). Bunun yanında hipertansiyon, erken aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima media kalınlığı bakılmış ve intima media kalınlığında anlamlı artışlar saptanmıştır (22-26).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda idiopatik epilepsi tanısı ile izlenmekte olan, 01.07.2007-30.11.2007 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve en az bir yıldır valproik asit tedavisi almakta olan, 7-18 yaş arasındaki 44 epilepsi hastası ile yaş ve cinsiyet bakımından bu hastalara benzer 40 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Tüm hastaların antropometrik değerlendirmeleri ve fizik incelemeleri yapıldı.

Antiepileptik kullanma süreleriyle karotid arter intima media kalınlık artışı arasında ilişki olup olmadığını incelemek için; epilepsili çocuklar, valproik asit kullanma sürelerine göre 12-24 ay ve 24 ay üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

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, familial hiperkolesterolemi saptananlar, ailede erken aterosklerozu olanlar, epilepsi dışında kronik hastalığı 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 karotid arter ultrasonografi çalışmaları, çocukların klinik ve laboratuvar verilerinden haberdar olmayan tek bir tecrübeli radyolog tarafından gerçekleştirildi. Ultrasonografi incelemelerinde ATL 5000-Philips, Bothell, WA kullanıldı. L 5-15 lineer geniş band ultrason probu ile görüntüler elde edildi. Çocuklar, başı hafif ekstansiyona getirilmiş ve çalışılan karotid arterin zıt yönüne çevrilmiş şekilde supin pozisyonunda yatarken ölçümler yapıldı. Bütün çalışmalar sol karotid arterleri için önceden belirlenmiş standart tarama protokolü takip edilerek yapıldı. Karotid bulbusun bir-iki cm proksimalindeki ana karotid 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 karotid arter segmentlerinden uzak duvarların üçer ölçümü yapıldı ve bu ölçüm sonuçlarının ortalaması kullanıldı.

Sağlıklı kontrol grubu ile epilepsili çocukların tümünün oluşturduğu grup arasında karotid intima media kalınlığı karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0” adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Gruplar arası parametrik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında t-testi ve gruplar arasında cinsiyet farkı olup olmadığını karşılaştırmak için ki-kare kullanıldı. $P < 0.05$ bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44'ü epilepsili, 40'ı sağlıklı olmak üzere toplam 84 çocuk alındı. Valproik asit alan hasta grubunun 26'sı erkek (%59), 18'i kız (%41), kontrol grubunun 21'i erkek (%52.5), 19'u kız (%37.5) idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.543). Hasta grubunun yaş ortalaması 11.159±3.275 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 11.688±3.129 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.453, Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol Grubu (n)	Çalışma Grubu (n)	P
Erkek	21	26	0.543
Kız	19	18	
Toplam	40	44	
Yaş (Yıl)			
(ort±stand sapma)	11.688±3.129	11.159±3.275	0.453
(min-max)	(7-17)	(7-18)	

Çalışma grubundaki hastaların nöbet sınıflaması; ayrıntılı aile hikayesi, nörolojik muayene, uyku ve/veya uyanıklık EEG'leri, görüntüleme metodları ve psikometrik değerlendirmeler sonucunda yapıldı. Hasta grubundaki epilepsi tipleri Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubundaki epilepsi tipleri

Epilepsi Tipi	Hasta Sayısı (n)
Jeneralize Tonik Klonik Epilepsi	29
Absans Epilepsi	9
Basit Parsiyel Epilepsi	5
Atonik Epilepsi	1
Toplam	44

Hasta grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 96.66 ± 10.89 , sağlıklı kontrol grubunun boya göre ağırlık yüzdesi 98.53 ± 10.18 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.421$, Tablo 8)

Tablo 8. Kontrol ve çalışma grubunun boya göre ağırlık yüzdelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
Boya göre ağırlık (%)			
(ort±stand sapma)	98.53 ± 10.18	96.66 ± 10.89	0.421
(min-max)	(81-118)	(78-118)	

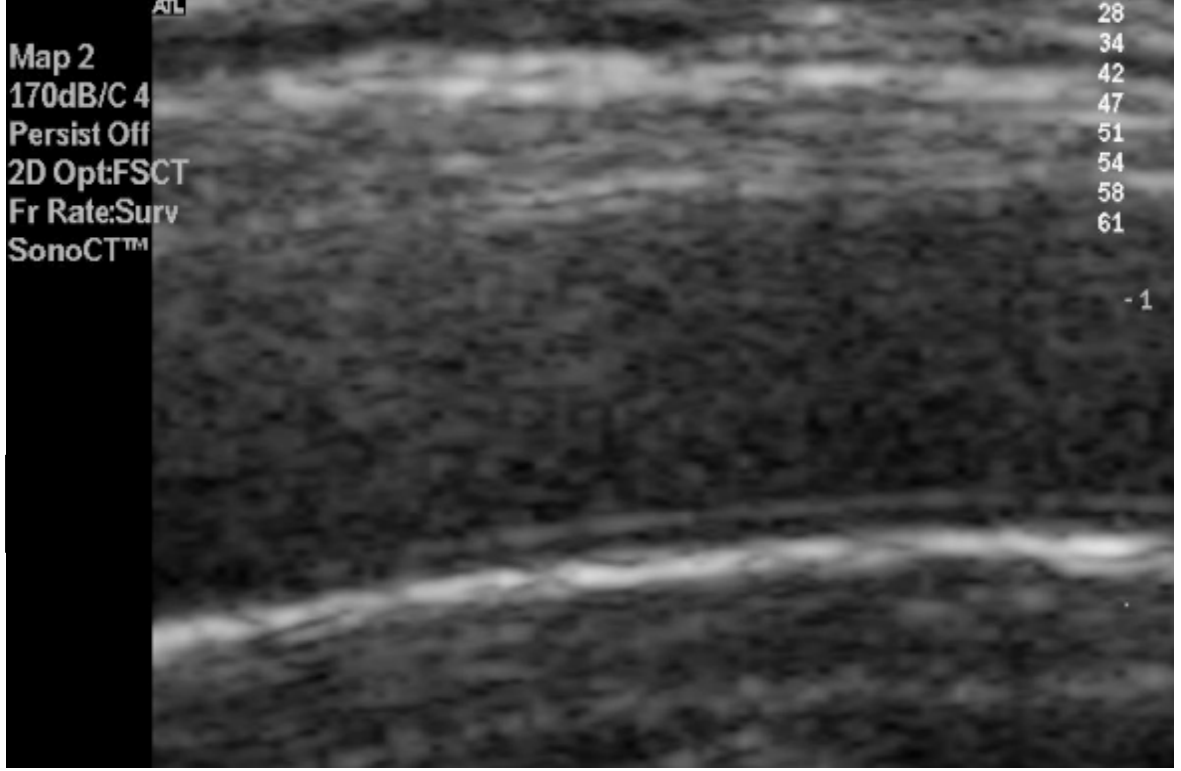
Hasta grubunun TG ortalaması 83.43 ± 37.56 mg/dL, total kolesterol ortalaması 153 ± 24.53 mg/dL, LDL ortalaması 84.18 ± 20.85 mg/dL, HDL ortalaması 52.14 ± 9.70 mg/dL idi. Kontrol grubunun TG ortalaması 82.33 ± 28.32 mg/dL, total kolesterol ortalaması 157.53 ± 25.63 mg/dL, LDL ortalaması 89.18 ± 24.73 mg/dL, HDL ortalaması 53.53 ± 9.54 mg/dL idi. Hasta ve kontrol grubunda kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve çalışma grubunda kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu n=40	Çalışma Grubu n=44	P
Trigliserit (mg/dL)			
(ort±stand sapma)	82.33 ± 28.32	83.43 ± 37.56	0.880
(min-max)	(35-154)	(39-198)	
Total kolesterol (mg/dL)			
(ort±stand sapma)	157.53 ± 25.63	153 ± 24.53	0.411
(min-max)	(101-216)	(114-208)	
HDL kolesterol (mg/dL)			
(ort±stand sapma)	53.53 ± 9.54	52.14 ± 9.70	0.511
(min-max)	(38-81)	(26-71)	
LDL kolesterol (mg/dL)			
(ort±stand sapma)	89.18 ± 24.73	84.18 ± 20.85	0.319
(min-max)	(38-141)	(42-127)	

Hastaların sol ana karotid arter (CCA) bifurkasyonunun 2 cm proksimalinden intima media kalınlıkları uzak duvar görüntülerinden manuel olarak ölçüldü (**Şekil 1**).

Şekil 1. Ana karotid arter düzeyinde intima medianın ultrasonografik görüntüsü

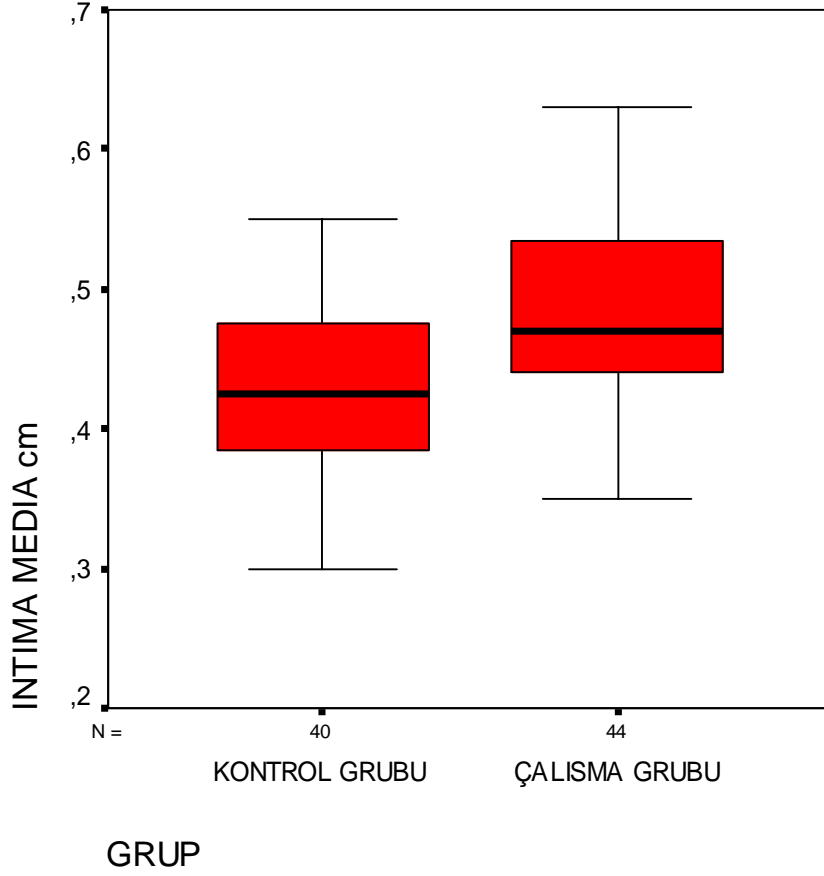


Sağlıklı kontrol grubu ile valproik asit kullanan epilepsili hasta grubu arasında intima media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ($P=0.001$, Tablo 10, Şekil 2).

Tablo 10. Kontrol ve çalışma grubunda bulunan çocukların intima media kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n= 40)	Çalışma grubu (n=44)	P
İntima media kalınlığı (mm) (ortalama±standart sapma) (min-max)	0.430±0.063 (0.30-0.55)	0.480±0.064 (0.35-0.63)	0.001

Şekil 2. Karotid arter intima media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması



Hastaların valproik asid kullanma süreleri 12-24 ay ve 24 ay üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında intima media kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.611, Tablo 11).

Tablo 11. Valproik asid kullanma süreleri ile intima media kalınlık ölçümünün karşılaştırılması

Valproik asid kullanma süresi	12-24 ay (n=23)	24 ay üzeri (n= 21)	P
İntima media kalınlığı (mm) (ortalama±standart sapma)	0.486±0.068	0.474±0.060	0.611

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,..) gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden tedavi edilmelidir. Uzun süre tedavi gören epileptik çocuklarda antiepileptik ilaçlara bağlı yan etkiler bir çok sistemi etkilemektedir (86).

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 (12,87-90). Başka bir çalışmada total kolesterol ve HDL-C artışı, TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranlarında ise azalma saptandığı bildirilmiştir (91). HDL-C de azalma saptayanlarda mevcuttur (92). Total kolesterol, LDL-C seviyesinde azalmaya da dikkat çekenler olmuştur (6,92). TK/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranında düşme gözlenen araştırmaların yanısıra aynı kalanlarda vardır (6,91,93). Trigliserid ve VLDL-C 'ün değişmediği (48,54) araştırmalardan başka azalma saptayanlarda olmuştur (6,9,61).

Valproik asit kullanan çocukların %40'ında, erişkinlerin %60'ında kilo artımı bildirilmiştir. Kilo artımı ilaç başladıktan üç ay sonra ortaya çıkmaktadır (94,95). Kilo alımının patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir (96-98). Artmış iştah ve anormal susamadan dolayı yiyecek ve enerjiden zengin içeceklerin tüketiminin artması ileri sürülmektedir (94,95,98). Valproik asidin glukoneogenezi inhibe ederek glukoz düzeyini belirgin miktarda azalttığı gösterilmiştir (99). Valproik asidin albumine bağlanmasının bir sonucu olarak uzun zincirli yağ asitlerinin artmasıyla birlikte insülin sekresyonu artmakta, lipoliz azalmakta, lipogenez artmakta ve insülin kan şekerini düşürerek yiyecek alımını arttırmaktadır (100). Adipositler tarafından eksprese edilen bir protein olan leptinin valproik asid tedavisi sırasında kilo alan hastalarda kilo almayanlara göre serum seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve obez hastalardaki serum leptin düzeylerinin vücuttaki yağ

miktariyla yakın ilişki gösterdiği kaydedilmiştir (101-103). Bizim çalışmamızda; sağlıklı kontrol grubu ile valproik asit kullanan epilepsili hasta grubu arasında boya göre ağırlık yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Valproik asit 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 (104).

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu B-mod USG ile karotis arterde intima media kalınlığında artma, duvarda sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, prelinik aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (105,106). Çocukluk yaş grubunu kapsayan ve karotid 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, C-reaktif protein değerlerinin yanı sıra, karotis arterde intima media kalınlığı ve arter duvarında sertleşme ölçümleri de kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (107).

Uzun dönemde yapılan çok sayıda erişkinin tarandığı geniş çaplı çalışmalarda, erişkin yaşta ölçülen intima media kalınlığının artışı üzerine en önemli faktörlerin çocukluk çağından beri süregelen obesite ve LDL-kolesterol düzeyinin yüksekliği olduğu belirlenmiştir (108,109). 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, karotid arter intima media kalınlığı ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır (110). 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.

Valproik asit tedavisi alan hastalarda karotid arter intima media kalınlığının daha yüksek bulunmasının bir nedeni valproik aside bağlı insülin direnci olabileceğidir. Obes hastalarda yapılmış olan bir çalışmada serum lipid düzeyleri normal olan hastalarda intima media kalınlığı ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması da bu hipotezi

desteklemektedir (111). Hepatosteatozun patogeneğinde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sonucu karaciğerde yağ asidi depolanması ve bu birikimlerin trigliseridlere esterifiye olması süreci damar duvarlarında da benzer mekanizmalarla birikime ve kalınlaşmaya neden olabilir.

Çalışmamızda valproik asid alan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında TG, TK, HDL-C ve LDL-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine rağmen; hasta grubunda karotid arterden ölçülen intima media kalınlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi ile karotid arterlerin incelenmesinde saptanan artmış intima media kalınlığı valproik asid kullanan epilepsili hastalarda subklinik ateroskleroz varlığını göstermektedir.

Çocuklar ve erişkinleri kapsayan bir çalışmada (10-54 yaşlar arasında 369 hasta) karotid ve femoral arterde intima media kalınlık ölçümü bakılmış ve bu ölçüm değerinin 18 yaşına kadar yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (112). Bu çalışmada intima-media kalınlıklarının özellikle 18 yaşından sonra hızla arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız 18 yaşına kadar olan hastaları içermekteydi ve bu yaş grubunda literatürle uyumlu olarak intima media kalınlık ölçümü yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermedi.

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 (113). 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 (19,114-116). Bizim hastalarımızda hiperlipidemi ve ASKH için diğer majör risk faktörlerinin olmaması, hasta ve kontrol grubunda kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesi, intima mediadaki kalınlık artışında başka mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir.

Hamed ve arkadaşlarının (117) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, hem antiepileptik tedavi alan hem de antiepileptik tedavi almayan epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre karotid arter intima media kalınlığının ve çeşitli vasküler risk faktörlerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur. Schwaninger M ve arkadaşlarının (118) 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 karotid 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 (119,120). Bizim hastalarımızda olduğu gibi lipid değerlerinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, epilepsi hastalarında karotid arter intima media kalınlık artışı olması bu oksidan ve antioksidan enzimler arası dengenin bozulması sonucu olmuş olabilir. 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.

Sonuçta, valproik asid tedavisi alan hastalarımızda serum lipid değerlerinde kontrol grubuna göre önemli farklılık olmamasına rağmen karotid arter intima media kalınlığında artış olabileceğini saptadık. Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan bir hastalık olduğundan, valproik asid kullanan epileptik çocuklarda periyodik olarak ultrasonografi ile karotid arter intima media kalınlığı ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı benzer çalışmaların yapılması yararlı olacaktır. Hiperkolesterolemi ve tromboz için diğer risk faktörleri olan kişiler gibi zaten daha yüksek aterosklerotik risk altında olan kişilerde daha dikkatli olunmalıdır. Epilepsi hastalarında ateroskleroz etyolojisinin araştırılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Valproik asid tedavisi alan epileptik hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$).

Valproik asid tedavisi alan epileptik hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$).

Valproik asid tedavisi alan epileptik hastalarda karotid arter intima media kalınlığı ölçümü sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($P=0.001$).

Hastaların valproik asid kullanma süreleri 12-24 ay ve 24 ay üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldığında, valproik asid kullanım süresi ile intima media kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.611$).

Serum lipid değerlerinde önemli bir değişiklik olmadan karotid arter intima media kalınlık artışı olması, etyolojide başka faktörlerinde olabileceğini göstermektedir. Valproik asit ve/veya epilepsinin kendisi ateroskleroza yatkınlık oluşturabilir. Ancak bunu söyleyebilmek için daha ileri prospektif 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. Çeviri editörleri: Derwent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007, pp 1-6.
5. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal Disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology* (6th Ed). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000, pp 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, Myllyla 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. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Megnien JL, Garipey J, Saudubray JM, et al. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998;98:2276-2281.
26. Mitsniefes 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.
27. 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.
28. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001;53(4):458-462.
29. Kotagal P, Luders HO. Recent advances in childhood epilepsy. *Brain Dev* 1994;16(1):1-15.
30. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20(1):51-56.
31. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures and the epilepsy. *Pediatric Clinics of North America* 1989;36(2):265-279.

32. 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.
33. Tharp BR. An overview of pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987;28(1):36-45.
34. Prince DA. Physiological mechanism of focal epileptogenesis. *Neurology* 1987;26:93.
35. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965-972.
36. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2005;6(2):203-206.
37. Walker MC, Sander JW. Developments in antiepileptic drug therapy. *Curr Opin Neurol* 1994;7(2):131-139.
38. Pellock JM. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994;35(4):11-18.
39. 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.
40. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 1984;25:118-131.
41. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):123-131.
42. 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.
43. Rowan AJ. Valproate. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Jr Engel J, Pedley TA (Eds). Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, pp:1599-1607.
44. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(4):257-286.
45. 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.
46. 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.

47. Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem* 1988;34(5):890-897.
48. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444-450.
49. 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.
50. 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.
51. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Lipid Metabolism In: *Basic Medical Biochemistry*. 1996:487-567.
52. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res* 1984;25:1017-1058.
53. Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med. Clin. North Am.* 1982;66:319-333.
54. Consensus conference statement. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985;253(14):2080-2086.
55. The lipid research clinic program; Primary prevention trial results; reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
56. 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.
57. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
58. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-1209.
59. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. 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.
60. Söylemezoğlu O, Çakır S. Çocukluk çağı aterosklerozi. *Katkı* 1986;7(5):381-387.
61. 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.
62. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-853.
63. Stary 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.

64. Stary 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.
65. Stary 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.
66. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
67. Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143:987-1002.
68. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In : Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Vol 1*. Philadelphia:Lippincott- Raven; 1996:387-396.
69. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241-256.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
74. 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.
75. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:19-32.
76. 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.
77. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature*. 1993;362:801-809.

78. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24-33.
79. 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.
80. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull* 2001;59:29-44.
81. 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.
82. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004;363:369-370.
83. 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.
84. 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 Paediatr* 2004;93:1052-1057.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Afacan İ, Aydın ÖF, Şenbil N, ve ark. Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid profiline etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;43:153-157.

92. 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.
93. 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.
94. Dinesen H, Gram L, Andersen T, et al. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984;69:65-69.
95. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res)* 1981;283:577-581.
96. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine-a reappraisal. *Seizure* 1997;6:121-125.
97. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine diseases in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-584.
98. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, et al. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999;14:490-495.
99. Turnbull DM, Dick DJ, Wilson L, et al. Valproate causes metabolic disturbance in normal man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:405-410
100. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients: Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993;16:55-64.
101. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
102. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children. Effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997;42:484-488.
103. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, et al. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53:230-232.
104. Andersen H, Mecortney J. *Atherosclerotic Disease in Childhood. Pediatric Cardiology. Vol:II, 1987.*
105. 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.
106. 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.
107. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-2508.

108. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-2276.
109. 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.
110. 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.
111. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-1986.
112. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000;247:687-690.
113. 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. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins. 1998:2243-2259.
114. Bämswiq S, Sudhop T, Luers C, et al. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia*. 2003;44(3):457-460.
115. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol*. 1988;62(5):243-249.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.