

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

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN ÇOCUKLARDA PLAZMA
HOMOSİSTEİN, LİPOPROTEİN (a), VİTAMİN B₁₂ VE FOLİK ASİT
DÜZEYLERİ**

90313

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ERHAN AKSOY**

ANKARA-2000

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	33
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	50
ÖZET	52
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ILAE	: International League Against Epilepsy
MMR	: Mental motor retardasyon
MSS	: Merkezi sinir sistemi
CBZ	: Karbamazepin
VPA	: Valproat
DPH	: Epdantoin
PB	: Fenobarbital
LMT	: Lamotrijin
EEG	: Elektroensefalogram
HCY	: Homosistein
BH	: Betain homosistein metil transferaz
MTHR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
LİP(a)	: Lipoprotein (a)
HPLC	: High performance liquid chromatography
HMG-CoA	: Hidroksimetilglutaril CoA
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri

GİRİŞ

Epilepsi, kronik ve merkezi sinir sisteminde (MSS) kortikal ya da subkortikal nöronların paroksizmal, ani, düzensiz deşarjlarıyla ortaya çıkan epizodik serebral fonksiyon bozukluğudur¹⁰¹. Tedavide çeşitli tipteki epileptik nöbetlerle savaşıacak klinik olarak tolere edilebilir ilaçları kullanmak gerekmektedir. Ancak bu ilaçlar kullanıldığında ilaçtan ilaca göre değişiklik gösteren çeşitli yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır⁸⁹. Antiepileptik ilaç kullanımı sırasında vitamin eksikliği gelişebilmektedir⁴². Bilindiği gibi folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği homosistein yüksekliğine yol açmaktadır⁸³. Homosisteinin, vasküler düz kas hücrelerini çoğalttığı ve gelişen aterom plağı içerisinde kollajen birikmesine neden olduğu, pıhtılaşma faktörlerinden V ve XII' nin aktivasyonunu uyardığı, tromboksan yapımını ve fibrinojen salınımını arttırarak lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını arttırdığı, protein-c aktivasyonunu azalttığı, fibrinolizi azaltarak kan hemostazını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir^{39,99}. Lipoprotein (a) ise, plazminojene yapısal benzerliğinden dolayı plazminojenin fizyolojik fonksiyonlarını taklit ederek, fibrine bağlanmak için plazminojenle yarışabilmektedir²⁹. Bunlardan dolayı gerek homosistein varlığında gerekse lipoprotein (a) varlığında trombüs oluşumu kolaylaştırmakta böylece ateroskleroz riski artmaktadır³⁹.

Bu çalışmada da; antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalarda her biri tek tek aterojenik risk faktörü olan ancak aynı ortamda bulundukları zaman birbirlerinin fonksiyonlarını da etkileyebilen plazma total homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile bu parametrelerin serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında olan ilişkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

İlk kez Hıppokrat tarafından M.S. 5. yy' da “Mukaddes Hastalık Üzerine “ isimli kitapta tanımlanan epilepsi, Çocuk Nörolojisi kliniklerinde en sık izlenen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında görülebilen epilepsi; serebral nöronların aşırı deşarjları sonucu tekrarlayan, çeşitli klinik ve laboratuvar belirtileri olan, değişik etiolojilere dayanan kronik beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ise; beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duysal, otonomik veya psişik bir olayı ile sonuçlanan beynin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır¹⁰¹.

Epileptogenez

Normalde elektriksel aktivite merkezi sinir sisteminde(MSS) denge halinde bulunması gerekirken, eksitator sistemde fonksiyonda artma ve inhibitör sistemde fonksiyonda azalma sonucu nöronal uyarılabilirlik artmaktadır. Nöronlarda eksitasyon durumunda, membrandan içeriye Na^+ ve Ca^{++} 'mun girişi artar. İnhibisyon durumunda ise Cl^- ve K^+ 'mun membrandan, içeriye geçişi artar. Nöromedyatörler ise kendilerine ait reseptörlerin pre ya da postsinaptik membranda kenetlendiği, iyon kanallarının açıklığını veya açılıp kapanma frekansını değiştiren maddelerdir. Nöromedyatörler, inhibitör GABA'erjik, Adenozinerjik ve eksitator glutamerjik sistemlerinden oluşmaktadır. Ancak dopaminerjik, noradrenerjik, serotoninergik, kolinerjik ve enkefalinerjik gibi etkili sistemlerde vardır. Bunların nöromedyatörler üzerinden eksitasyon etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Epilepside deşarjlar genel olarak kortikal veya subkortikal yapılarda veya belli bir bölgede uyarılabilirliğin artmasına bağlıdır (TabloI)⁵³.

Tablo I: Epileptik olayların temel mekanizmaları

Hücresel seviye – tek nöronlar
• Epileptik nöron • Anormal paroksizmal depolarizasyon • Hiperaktif nöron kümeleri yaratan anormal kuvvetli uyarı • Glial regülasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülen anormal iyonik çevre ve elektrolitlere karşı membran Permeabilitesinin bozukluğu
Çok sayıda nöronun tutuluşu
• Nöronal aktivitenin aşırı senkronizasyonu • Eksitator aminoasit reseptörlerinin fazla uyarılması (Glutamat, Aspartat) • İnhibitör mekanizmanın bozulması - Biokimyasal olarak: Glisin, GABA ve benzodiazepinler (reseptör disfonksiyonu) - Strüktürel olarak : Serebellar, talamik, hipokampal ve neokortikal seviyelerden gelen inhibitör etkilerin disfonksiyonu • Paroksizmal aktivitenin artışı • Paroksizmal aktivitenin yayılması

Epilepsi sınıflaması

Çocukluk döneminde başlayan epilepsilerin klinik bulgularındaki değişkenlik, hem terminolojide hem de klinisyenler arası iletişimde zorluklara neden olmuştur. Elektroensefalogram (EEG) kullanımının 1920'lerden itibaren artmasından dolayı son yıllarda çeşitli sınıflamalar yapılmıştır⁴⁴. Konvülsiyonların, 1943'te Gibbs ve arkadaşları, 1954'te Penfield ve Jasper anatomik başlangıç yeri ile ilgili olarak, 1974'te Masland, 1945 ve 1960'ta Lennox, 1969'da Janz tarafından sınıflandırılarak hastalığın bir semptomu olduğunun bildirilmesiyle modern sınıflama uğraşları başlamıştır. International League Against Epilepsy (ILAE) son yıllarda çalışmalarını, epileptik konvülziyonları ve nedenlerini sınıflamaya yönelik olarak yapmaktadır. Sınıflamaya olan ilgi, belirli konvülsiyon tiplerine etkili olan yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ile artmıştır. Mevcut güçlükleri ortadan kaldıran ortak bir tanımlama ve sınıflama uluslararası ilk kabul gören yayın olarak 1970' de Gastaut tarafından yapılmıştır¹⁰⁸. Bu sınıflamanın en önemli katkısı; konvülsiyonların fokal ve jeneralize olarak ayrılması, epileptik konvülziyon ile epileptik sendrom arasındaki farkın belirtilmesi olmuştur.

Klinisyenler arasındaki iletişimi kolaylaştırmak amacıyla 1970 sınıflamasını defalarca düzeltilmiş olup sırasıyla 1981, 1985, 1989 sınıflandırmaları ILAE tarafından kabul edilmiştir¹⁰⁸. Günümüzde nöroloji klinikleri bu sınıflamayı kullanmaktadır. Sınıflandırma Tablo II 'de gösterilmiştir¹⁰⁸

Genel olarak bu sınıflandırmada iki ana yaklaşım olduğu görülmektedir¹⁰¹.

1) Nöbetin klinik olarak tipi ve EEG bulgularının tanımı

2) Etiyolojik sınıflandırma. Üçe ayrılmaktadır;

A) İdiyopatik grup: pozitif aile öyküsü olan ve altta yatan bir patoloji saptanamayan durumları ifade eder.

B) Kriptojenik grup: Semptomatik olduğu kabul edilen, ancak etyolojileri belirlenemeyen gruptur.

C) Semptomatik grup: Aile öyküsü yoktur. Nöbetler bilinen bir patolojiye ve genellikle de gelişimsel bir anormalliğe bağlı olarak ortaya çıkar.

Böylece jeneralize nöbetler ile parsiyel nöbetler; idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik tipler ise birbirinden ayrılabilir. Bu özelliklerden dolayı ILAE sınıflandırılmasında değişik altgruplar içeren 3 büyük epilepsi türü vardır. Bunlar¹⁰¹;

1. Parsiyel epilepsiler (PE)

2. Jeneralize epilepsiler (JE)

3. Sınıflandırılmayan epilepsiler (SE)

Tablo II: Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (1989)

1. **LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, LOKAL, PARSIYEL)**
 - 1.1. **İDİYOPATİK**
 - SENTROTEMPORAL DİKENLİ SELİM ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİSİ
 - OKSİPTAL PAROKSİSMALİ ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİSİ
 - PRİMER OKUMA EPİLEPSİSİ
 - 1.2. **SEMPATOMATİK**
 - TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ
 - FRONTAL LOB EPİLEPSİSİ
 - PARIETAL LOB EPİLEPSİSİ
 - OKSİPTAL LOB EPİLEPSİSİ
 - ÇOCUKLUK ÇAĞININ KRONİK İLERLEYİCİ EPİLEPSİSİ PARŞİALİS KONTİNÜA'SI
 - BELİRLİ AKTİVASYON YÖNTEMLERİ İLE UYARILAN EPİLEPSİSİLER
 - 1.3. **KRİPTOJENİK**
 2. **JENERALİZE**
 - 2.1. **İDİYOPATİK**
 - SELİM FAMİLYAL YENİDOĞAN KONVÜLSİYONLARI
 - SELİM YENİDOĞAN KONVÜLSİYONLARI
 - SÜT ÇOCUKLUĞUNUN SELİM MYOKLONİK EPİLEPSİSİ
 - ÇOCUKLUK ÇAĞI ABSANS EPİLEPSİSİ (PIKNOLEPSİ)
 - JUVENİL ABSANS EPİLEPSİSİ
 - JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİSİ (IMPULSIVE PETIT MAL)
 - UYANIKKEN GELEN GRAND MAL TONİK-KLONİK KONVÜLSİYONLU EPİLEPSİ
 - DİĞER JENERALİZE İDİYOPATİK EPİLEPSİLER
 - BELİRLİ AKTİVASYON YÖNTEMLERİ İLE UYARILAN EPİLEPSİLER
 - 2.2. **KRİPTOJENİK VEYA SEMPTOMATİK**
 - WEST SENDROMU
 - LENNOKS-GASTAUT SENDROMU
 - MYOKLONİK ASTATİK KONVÜLSİYONLU EPİLEPSİ
 - MYOKLONİK ABSANSLI EPİLEPSİ
 - 2.3. **SEMPATOMATİK**
 - 2.3.1. **NONSPESİFİK ETİYOLOJİ**
 - ERKEN MYOKLONİK ANSEFALOPATİ
 - SUPRESYON BURSTLU ERKEN INFANTİL EPİLEPTİK ANSEFALOPATİ
 - DİĞER SEMPTOMATİK JENERALİZE EPİLEPSİLER
 - 2.3.2. **SPESİFİK SENDROMLAR**
- EPİLEPTİK KONVÜLSİYONLAR BİRÇOK HASTALIĞIN KOMPLİKASYONU OLABİLİR
BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER
- 2.4. **JENERALİZE VE FOKAL KONVÜLSİYONLU EPİLEPSİLER**
 - YENİDOĞAN KONVÜLSİYONLARI
 - SÜT ÇOCUĞUNUN CİDDİ MYOKLONİK EPİLEPSİSİ
 - YAVAŞ DALGALI UYKU SIRASINDA DEVAMLİ DİKEN DALGALI EPİLEPSİ
 - EDİNSEL EPİLEPTİK AFAZİ (LANDAU-KLEFFNER S)
 - DİĞER BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER
 - 2.5. **JENERALİZE VEYA FOKAL KONVÜLSİYON ÖZELLİĞİ OLMAYANLAR**
3. **ÖZEL SENDROMLAR**
 - 3.1. **DURUMA BAĞLI KONVÜLSİYONLAR (GELEGENHEITSANFÄLLE)**
 - FEBRİL KONVÜLSİYONLAR
 - İZOLE KONVÜLSİYON VEYA İZOLE STATUS EPİLEPTİKUS
 - AKUT SEMPTOMATİK KONVÜLSİYONLAR (İLAÇ, ALKOL, EKLAMPSİ VS.)

Parsiyel epilepsiler (PE)

PE klinik ve radyolojik bulgular yönünden nöbetin bölgesel bir kaynağı olduğunu gösteren epileptik sendrom grubudur. Söz konusu bu bölgenin uyarılması ile karşı tarafta kas gruplarının kasılması ve göz hareketlerinin olması ile karakterizedir. Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilir ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ya da kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre (Temporal, Frontal, Parietal, Oksipital lob) klinik belirtileri ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir¹⁰¹.

Jeneralize epilepsiler (JE)

İki taraflı, simetrik, her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği izlemine veren ve EEG bulgularında bu motor belirtiler ile uyumlu olduğu nöbetlerdir. Tümünde kısa ya da uzun süreli bilinç kaybı olmaktadır. Herediter faktörler önemli ölçüde rol oynar. Çocuklarda nöbetlerin 2/3'ü jeneralizedir. Bu nöbetler çoğu kez spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ya da fotik stimülasyon ile aktive olurlar. İdiyopatik tipte EEG'de zemin aktivitesinin normal olduğu, jeneralize, bilateral ve senkronize, ortalama 3Hz'lik diken-yavaş dalga eşlik ettiği görülmektedir. Semptomatik tipte EEG'de anormal zemin aktivitesinin yanısıra 3Hz 'den daha yavaş irregüler keskin ve yavaş dalga karışımı paroksizmal deşarjlar bulunur¹⁰¹.

Epidemiyoloji

Çocukluk çağı epilepsi prevalansı % 0.4-0.5 olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte çeşitli yayınlarda % 0.25-1.21'e dek değişen oranlar bildirilmiştir. Yaşamın ilk 5 yılında bu oran kızlarda yüksek olmakla birlikte tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir⁶¹. Ülkemizde ise 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışmasıyla prevalans % 0.7 olarak tespit edilmiştir. Bu tarama çalışmasında belirlenen hastaların % 26.6'sının antiepileptik ilaç kullandığı saptanmıştır⁹⁷.

Etiyoloji

Epilepsinin nedenleri kısaca aşağıda özetlenmiştir.

Epilepsi nedenleri⁴⁵;

1)Genetik eğilim

- *Resesif geçişli lipit ve aminoasit metabolizma hastalıkları
- *Resesif geçişli gelişim bozuklukları
- *Genetik geçişli tuberoskleroz, nörofibromatozis gibi hastalıklar
- *Primer jeneralize epilepsiler

2)Konjenital anomaliler

- *Sturge-Weber sendromu
- *Nöronal migrasyon defektleri
- *Prenatal ve perinatal travma

3) Serebral nedenler

- *Anoksi
- *İntra serebral kanama
- *İnfarkt, porenselalik kist

4)Uzamış febril konvülsiyonların etkisiyle

5)Travma

- *Kazalar
- *Beyin operasyonları

6)Enfeksiyon

- *Bakteriyel menenjit
- *Beyin absesi
- *Viral ensefalit
- *Kronik viral enfeksiyonlar
- *Paraziter enfeksiyonlar

7) Aşılama

- *Boğmaca aşısı

8) Vasküler nedenler

- *İnfarkt
- *Hipertansif ensefalopati
- *Serebral venöz tromboz
- *Arteriovenöz malformasyonlar

*Anoksi sonrası ensefalopati

9) Serebral tümörler

10)Nörodejeneratif hastalıklar

11)Toksik nedenler

*İlaçlar

*Ağır metal zehirlenmeleri

12)Metabolik nedenler

Hipoglisemi-hiperglisemi

Hipokalsemi-hiperkalsemi

Prognoz

Yapılan çalışmalarda epilepside iyileşmenin %70'lere varan oranlarda gerçekleşebildiği ve iyileşenlerin çoğunda ilaç tedavisinin başarılı bir şekilde kesilebildiği gösterilmiştir. Epilepsi prognozunu değerlendirirken, altta yatan neden, epilepsinin tipi, nöbetlerin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin ortaya çıkışından tedavinin başlamasına kadar geçen süre, statusun yaşanıp yaşanmaması, nörolojik kusur bulunup bulunmaması, tedaviye yanıt derecesi, cerrahi şansı ve mortalite gibi bir çok faktörün gözönüne alınması gerekmektedir⁹¹. Prognoz açısından epileptik hastalar 4 gruba ayrılmaktadır⁹¹.

1.Çok iyi prognoz(%20-30):

*Benign neonatal nöbetler,

*Benign parsiyel epilepsiler,

*Bebeklik çağı benign myoklonik epilepsisinde görülmektedir. Genellikle tedavisiz spontan remisyon olur.

2.İyi prognoz(%30-40):

*Absans,

*Uyanırken gelişen jeneralize tonik klonik epilepsi,

*Nörolojik kusuru olmayan bazı lokalizasyona bağımlı epilepsilerde görülmektedir.

Nöbetler tek bir antiepileptik ilaç ile kontrol edilebilir.bazen spontan remisyon olabilir.

3.Şüpheli prognoz(%10-20):

*Jüvenil myoklonik epilepsi,

*Semptomatik ve kriptojenik lokalizasyona bağılı epilepsiler görülmektedir. Nöbetler uzun sürme eğiliminde olduğundan tedavi genellikle ömür boyu sürer. Bu grup hastaların bir kısmında cerrahi tedavi ile prognoz iyi olabilir.

4.Kötü prognoz(%10-20):

- *Tubero-Skleroz,
- *Sturge-Weber sendromu,
- *Merkezi sinir sistemi malformasyonları,
- *Serebral palsi,
- *Epilepsia parsiyalis continua,
- *İnfanıl spazm,
- *Lennox-Gastaut sendromu,
- *Progressif anomalilerde görülmektedir. Yoğun politerapiyle bile iyileşme genellikle sağlanamamaktadır.

Mortalite

Mortalite altta yatan nedene bağılı olarak değişmektedir. Nöbetler sırasında kaza nedeniyle de mortalite riski artmaktadır⁸².

Tanı

Tam ve ayrıntılı bir öykü epilepsili hasta tanısında en önemli basamaktır, bunu fizik muayene ve eksiksiz nörolojik muayene izlemelidir¹³.

Tanısal yaklaşımda üç etken¹³ vardır. Bunlar;

- Hastanın epilepsi olup olmadığı
- Epilepsinin tipi ve bir epileptik sendromun belirlenmesi
- Altta yatan nedenin belirlenmesidir.

Ayırıcı tanı

Nöbet geçirme yakınması ile doktora başvuran hastaların yaklaşık olarak % 20'sinde epilepsi dışı nedenler söz konusu olabilir. Bunlar¹⁰¹.

- *Yenidoğan benign uyku myoklonileri
- *Bebeklikte uyku sırasında artmış motor aktivite
- *Yenidoğan Jitteriness' i
- *Gastroözofageal reflü
- *Vazovagal senkop ve diğer kardiyojenik senkoplar
- *Uyku bozuklukları
- *Ailesel paroksizmal hipnojenik distoni

- *Ailesel paroksizmal distonik koreatetoz
- *Migren ve senkop
- *Tikler, Tourette sendromu
- *Çocuklukta benign pozisyonel vertigo
- *Katılma nöbetleri olarak sayılabilir.

Antiepileptik ilaç tedavisi

Epilepsi tanısı kesin olarak konulmadan antiepileptik tedavi başlanmamalıdır. İdiyopatik epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından tedavi; nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yönelik olmalıdır. Nöbet tiplerine özgü ilaçların geliştirilmemiş olması nedeniyle epilepsi tedavisinde kesin bir tedavi formu yoktur⁸². Epilepsi tedavisinin üç temel ögesi bulunmaktadır⁸².

- *Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği derecede sıklığını azaltmak
- *Uzun süreli tedavi ile ilgili ortaya çıkabilen yan etkilerden kaçınmak
- *Çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmak olarak sayılabilir.

İlk kez geçirilen nöbetten sonra, nöbetin tekrarlama olasılığı %20-30 civarındadır. İlk nöbet sonrası tüm çocuklarda antiepileptik ilaç başlanması tek nöbetli çocukların %70-80'ine gereksiz ilaç kullanma sıkıntısı ve yan etki riski vermektedir. Yapılan klinik izlem çalışmaları göstermiştir ki, eğer geçirilen ilk nöbet idiyopatik jeneralize yada basit parsiyel tipte ise, özellikle uykudan uyanırken ortaya çıkıyorsa fizik inceleme, EEG, Radyolojik görüntü bulguları normal ve aile öyküsü yoksa ilaç tedavisi başlanmadan izlenebilir. Aksine geçirilen nöbet kompleks parsiyel ise veya 6-12 aylık bir sürede iki ve daha fazla provakasyonsuz herhangi bir tipte nöbet ortaya çıkmışsa, nörolojik kusur, EEG ve radyolojik görüntüleme bulgu ya da pozitif aile öyküsü varsa; nöbet tekrarlama açısından yüksek risk söz konusudur. Atipik absans, myoklonik nöbetler ve infantil spazm sonrası tekrarlama kesindir. Bu durumlarda ilaç tedavisinin başlanması uygundur⁸². Tedavide amaç nöbetleri tek bir antiepileptik ilaç ile yan etkiler oluşmadan ya da minimal yan etki ile tam olarak kontrol

edebilmektir¹¹. İlk tercih edilenler ise daha çok etkileri bilinen karbamazepin (CBZ), valproat (VPA), fenobarbital (PB) ve difenilhidantoin (DPH). Yeni kullanıma giren ilaçlar ise daha çok tedavide ikinci ilaç olarak seçilirler. Bu ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak aşağıdaki gruplara ayrılmıştır¹¹.

Majör ilaçlar: fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin ve valproattan oluşmaktadır.

Minör ilaçlar: Diazepam, klonozepam, lorezepam, klobazam, etosüksimit ve sultiam.

Yeni antikonvülsanlar: Vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid.

Diğer ilaçlar: ACTH, asetazolamid, B6 vitamini, flunarizin ve gammaglobulindir¹¹.

Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu antiepileptik ilaçların faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksisite ve toksisiteyi artıran durumlarda söz konusudur⁸⁹

Kronik toksisiteyi arttıran durumlar⁸⁹;

1. *Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğunluğunda hayat boyu tedaviye gerek olması,*
2. *Birden fazla ilaçların kullanımı,*
3. *Epileptik çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması,*
4. *Kötü beslenme, araya giren hastalıklar,*

Fenobarbital (PB):

Fenobarbital kullanımı sırasında görülebilen yan etkiler şöyle özetlenebilir: Sedasyon, iritabilite ile birlikte letarjinin artması , konuşma bozukluğu, nistagmus ve bazen çift görme, dengesiz yürüyüş ortaya çıkabilmektedir. İritabilite özellikle çocuklarda hiperaktivite ile birliktedir. Folat eksikliğine bağlı olarak makrositer anemi, trombositopeni ve K avitaminozuna bağlı kanamalar, agranülositoz, vitamin D eksikliği ve hipokalsemiye bağlı olarak raşitizm, osteomalasi, makülopapüler deri döküntüleri, lökopeni, lenfadenopati ve lupus eritamatozus görülebilmektedir. Karaciğer mikrozomal enzimlerini güçlü bir şekilde uyardığından birlikte kullanılan diğer bazı ilaçların etkinliğini azaltabilir. Erkekler de seksüel

impotansa yol açabilmektedir. Nadiren fenobarbital sensitivite sendromunu ortaya çıkarmaktadır^{11, 89}

Primidon:

Yan etkileri fenobarbitalin yan etkilerine benzemektedir. En önemli yan etkisi ise ilk kullanımda ortaya çıkabilen aşırı cevaptır. Tedavinin başlangıcında fenobarbitale göre daha fazla sedasyon ve baş dönmesi yapabilir. Kullanıma bağlı olarak megaloblastik anemi gelişebilmektedir. Akut zehirlenme durumunda koma gelişebilmektedir. Gebelikte kullanılması teratojenik etki riski taşıdığından önerilmez^{11,89}.

Epdantoin (DPH):

Antikonvülsan ilaçlar içinde en fazla ve farklı yan etkileri olan ilaçtır. Nistagmus, çift görme, tremor, ataksi , klonus, derin tendon reflekslerinde artma, dizartri ve periferik nöropati, folik asit eksikliği, K ve D vitamini eksikliği, agranülositoz, diş eti hipertrofisi, deride kıllanma, akne ve yüzde kabalaşma, nadiren deride döküntü, Stevens Johnson Sendromu , hepatit ve lupus eritamatozise yol açabilmektedir. Ayrıca teratojenik etkisi de vardır. Fenitoin sendromunda kraniyofasiyal anomaliler, büyüme geriliği, zeka geriliği ve ekstremitte eksiklikleri görülebilmektedir^{11,89}.

Karbamazepin (CBZ):

Yan etkiler genellikle tedavinin başlangıcında görülür. Ataksi, çift görme , baş dönmesi, tremor, nistagmus, davranış değişikliği, sersemlik hissi görülebilmektedir. Ayrıca kemik iliği depresyonuna bağlı olarak lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, immünglobulin düzeylerinde düşüklük, aktif T lenfosit sayısında azalma, deride nonspesifik dermatolojik reaksiyonlar, nadiren Stevens-Johnson sendromu, eksfoliyatif dermatit, büllöz ve likenoid lezyonlar ile mikozis fungoides, karaciğer enzimlerinde bozulma ve hepatit, hepatic yetmezlik, nadiren karaciğer sirozu ve tümörü görülebilmektedir. Çok nadir olarak hepatorenal yetmezlikli vakalar bildirilmiştir. Nadiren uygunsuz ADH sendromu ve

hiponatremi, bulantı-kusma, ishal gelişebilmektedir. Tedavi dozuna yavaşça ulaşılması bu yan etkileri biraz azaltmaktadır. Karbamazepinin diğer antikonvülzanlara göre az da olsa teratojen olduğu bilinmektedir. Diğer antikonvülsanlar ve ilaçlarla etkileşimleri fazladır. Hormonların yıkımını artırır, kortikosteroid, teofilin, haloperidol ve varfarin metabolizmasını artırır. Simetidin, danazol, diltiazem, eritromisin, izoniazid, verapamil metabolizmasını inhibe eder ve bu ilaçların toksisitesini artırır^{11,89}.

Valproat (VPA) :

Yan etkileri uyku hali, davranış değişiklikleri, baş ağrısı, tremor, ensefalopati, myozis, dozla ilişkili olarak trombositopeni, deride döküntü, bulantı-kusma, anoreksi, iştah artışı, kilo artışı, alopesi nadiren Reye benzeri durum ve hepatotoksik sendrom görülmektedir. Hastanın iki yaşın altında olması, politerapi, gelişme geriliğinin olması ve metabolik hastalık hepatotoksikite gelişme riskini artırır. İlk trimestirde valproat kullanan annelerin bebeklerinde spina bifida anomalisi görülmesi sıklığının % 1-2 gebelikte olduğu tahmin edilmektedir. İskelet, SSS, KVS ve ürogenital sistem anomalileri beraber olan ya da olmayan tipik yüz görünümlü fetal valproate sendromu tanımlanmıştır^{11,89}.

Diazepam:

Yan etkileri, ataksi, diplopi, dizartri, tremor, uyuklama, solunum depresyonu, dolaşım kollapsı ve cilt döküntüleri olarak sayılabilmektedir. Ayrıca bilirubini albuminden ayırarak kernikterus riskini arttırabilmektedir¹¹.

Klonozepam :

Yan etkiler fenobarbitale benzemektedir¹¹.

Vigabatrin:

Yan etki olarak; ataksi, hiperaktivite, baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, çift görme, davranış kusurları, deri döküntüsü, iştah artması, konstipasyon, üriner retansiyon, salya akması görülebilmektedir¹¹.

Lamotrijin:

Yan etkileri, baş ağrısı, baş dönmesi, çift görme, ataksi, uykuya eğilim, panik atakları, bulantı-kusma olarak sayılabilmektedir¹¹.

ACTH:

Yan etkileri, enfeksiyonlara eğilim, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, su ve tuz retansiyonu olarak sayılabilmektedir¹¹.

Şimdiye kadar sözü edilmiş olan bu antiepileptik ilaçların herbiri için ayrı ayrı bahsedilmiş olan bu yan etkiler ortak başlıklar altında şöyle sıralanabilir⁸⁹.

1. Sinir sistemi : Serebellar atrofi , periferik nöropati, ensefalopati
2. Hemopoetik sistem: Folik asit, Vitamin B12 eksikliği, koagülasyon defekleri
3. İskelet sistemi : Metabolik kemik hastalığı, Vitamin D eksikliği
4. Bağ dokusu : Diş eti hipertrofisi, Dupuytren kontraktürü
5. Deri : Hirsutizm, pigmentasyon, akne
6. Karaciğer : Enzim uyarımı
7. Endokrin sistem : Hiperglisemi
8. İmmunoloji k : Lenfotoksisite, lenfadenopati, antinükleer antikorlar

Lipid metabolizmasında anahtar rol oynayan karaciğerin mikrozomal enzimleri antiepileptik ilaçların biyotransformasyonunu sağlamaktadır. Başta epdantoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon olmak üzere birçok antiepileptik ilaç mikrozomal enzim indüksiyonu yaparlar⁵⁹. Buna bağlı olarak bu antiepileptik ilaçların serum Hidroksi Metil Glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazı aktive ederek endojen kolesterol sentezini arttırdığı ve dolayısıyla HDL- kolesterol düzeyini arttırdığı gösterilmiştir^{1,17}. Buna karşın valproat kullanımı mikrozomal enzim uyarımı yapmamaktadır⁵⁹. Valproat tedavisi sırasında serum total

kolesterol seviyesinde azalma ya da değişikliğin olmadığı, TG düzeyinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir^{87,112}.

Antiepileptik ilaçların kullanımı sırasında folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği gelişebilmektedir. Antiepileptik ilaçların (özellikle karbamazepin, epdantoin, valproat, fenobarbital, primidon) folik asit eksikliğine yol açtıkları düşünölen mekanizmalar⁸⁹;

- 1) Folik asitin absorbsiyonunu engelleyerek (bu etki; poliglutamatlar şeklinde bulunan folik asitin, absorbsiyona elverişli monoglutamat şekline dönüşmesinin engellenmesi şeklinde görölmektedir)
- 2) Folik asite ihtiyaç duyan enzimlerin aktive olması nedeniyle folik asitin kullanılmasının artması,
- 3) Folik asit koenzimlerinin metabolizması ile etkileşim şeklinde sıralanmaktadır⁴².

Antiepileptik ilaçların vitamin B₁₂ eksikliğine yol açtıkları düşünölen mekanizmalar^{21,89} ise;

- 1) Tedavinin uzamasına bağlı olarak karaciğerde bu vitaminin depolanmasının azalması
- 2) Düşük serum folat düzeylerinin yol açtığı ikincil malabsorbsiyona bağlı olarak gelişebilmektedir.

Uzun süreli antiepileptik ilaç (özellikle epdantoin) kullanan hastaların % 27-91 inde folat düzeyi normalin altında bulunmuştur. Kronik tedavideki hastalardaki makrositoz oranı % 0-36 arasında bildirilmiştir. % 0-11 inde de düşük folat düzeylerinin yol açtığı ikincil malabsorbsiyonuna bağlı olarak gelişen vitamin B₁₂ eksikliği gösterilmiştir⁸⁹. Tüm bunların sonucunda plazma homosistein düzeyleri artmakta ve diğer metabolitlere dönüşmemektedir³².

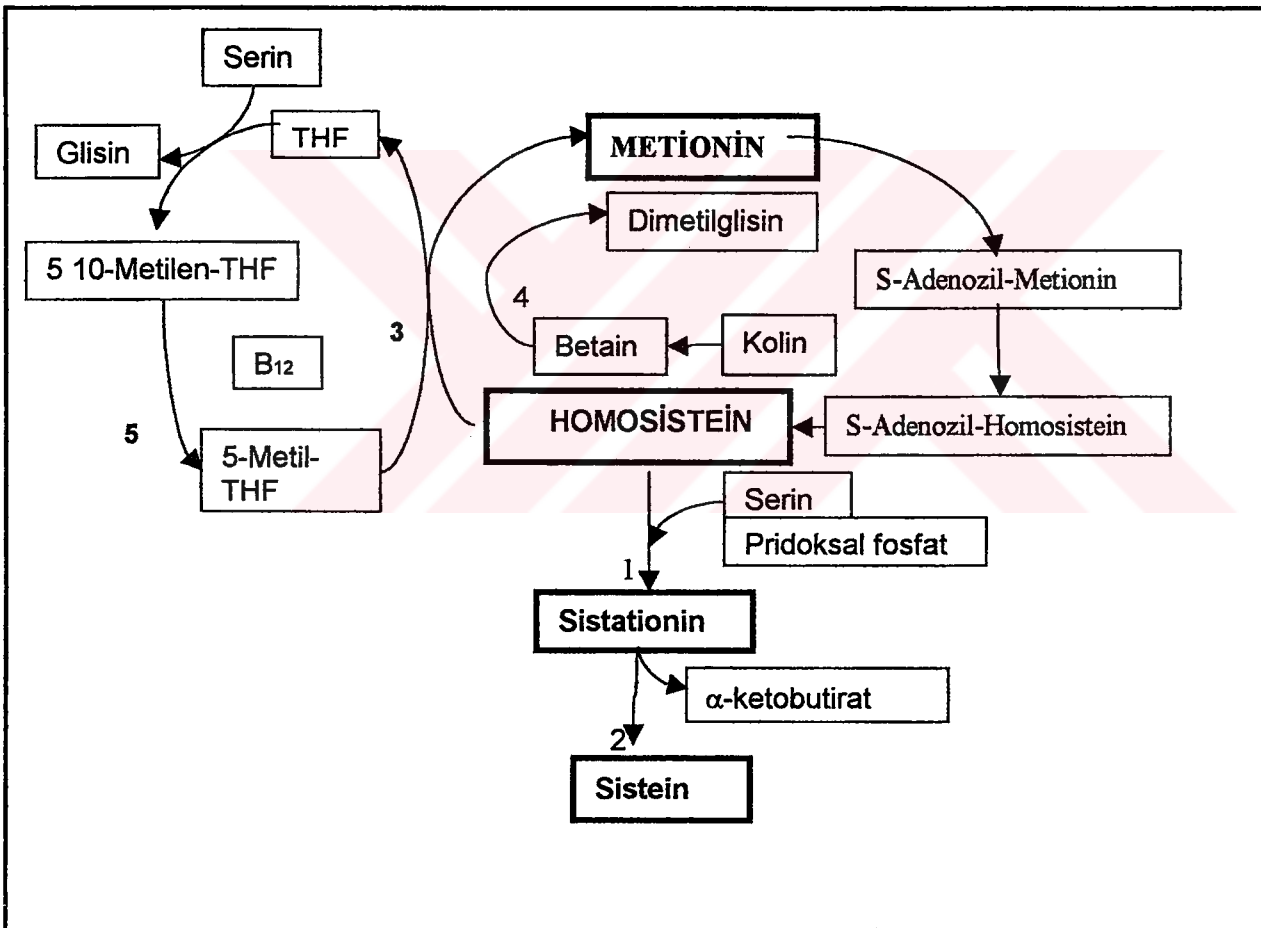
HOMOSİSTEİN

Homosistein, protein yapısına girmeyen metiyonin metabolizması sırasında oluşan sülfürlü bir aminoasittir. Metionin aminoasidinin demetilasyonu sonucu s-adenozilmetionin meydana gelmektedir. S-adenozilmetionin, s-adenosil transferaz enzimi tarafından katalize edilen reaksiyonda metil grubunu sellüler alıcılara transfer etmesiyle s-adenozilhomosistein oluşmaktadır. Oluşan s-adenosilhomosistein, s-adenozilmetionin bağımlı transmetilasyon reaksiyonlarının feedback inhibitörü olarak fonksiyon görmektedir. S-adenozilhomosistein, s-adenozilhomosistein hidrolaz enzimi tarafından homosistein ve adenozine ayrılmaktadır. Bu reaksiyonun meydana gelmesi s-adenozilhomosistein oluşumunu desteklemektedir. Oluşan homosisteinin, metabolizması iki yolu izleyebilmektedir. Birinci reaksiyonda transsülfürasyon yolu ile homosisteinin yıkılması, ikinci reaksiyonda ise remetilasyon yoluyla homosisteinin metionine dönüşümü gerçekleşmektedir⁷⁸.

Transsülfürasyon yolunda ilk basamakta kofaktör olarak piridoksal 5 fosfat'a gereksinim gösteren sistationin beta sentetaz enzimi tarafından homosistein ile serin birleştirilerek geri dönüşümsüz olarak sistationin oluşmaktadır. Klasik homosistinüri vakalarında 21. Kromozom genindeki mutasyonla birlikte gelişen sistationin-beta sentetaz homozigot eksikliği sonrasında plazma homosistein düzeyleri 100µM/L ve üzerine (normal değerleri 4-15µM/L) çıkmaktadır. Sistationin ise, kofaktör olarak pridoksal 5 fosfata gereksinim duyan gamma sistatyonaz enzimi tarafından sistein ve alfa -oxobütirat'a parçalanır. Sisteinin sistein dioksijenazın yardımıyla sülfirik asite dönüşmesinin ardından, sülfirik asitin alfa-oxoglutarat ile transaminasyonu sonucu pirüvat ve sülfid meydana gelmektedir. Homosisteininin remetilasyonla metionine dönüştürülmesi hem betain homosistein metil transferaz enzimi (BH) hem de 5-metil tetrahidrofolat-homosistein metil transferaz (metionin sentaz) enzimi tarafından katalize edilebilmektedir. BH enzimi , kolinin yıkılmasıyla oluşan betaini metil grubu vericisi olarak kullanıp homosisteinin remetilasyonunda görev almaktadır. Homositein ve 5-metil tetrahidrofolatın kofaktör olarak B₁₂ vitaminine gereksinim duyan metionin sentaz enzimi tarafından birleştirilmesiyle metionin ve tetrahidrofolat oluşmaktadır. Burada kullanılan 5 metil tetrahidrofolat, geri dönüşümsüz olarak metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHR) enziminin yardımıyla 5 -10 metiltetrahidrofolattan oluşmaktadır. 5 -10 metiltetrahidrofolat ise tetrahidrofolat ile serinin, hidroksi metilaz enzimi tarafından birleştirilmesiyle oluşmaktadır. Metionin sentaz ve metilen

tetrahidrofolat redüktaz enzimlerinde bildirilen mutasyonlar sonucunda homosistinüri gelişmektedir⁷⁸.

MTHR'de meydana gelen C677T mutasyonu sonrasında ısıya duyarlı enzim oluşmakta ve özellikle folat eksikliği olan vakalarda yüksek homosistein düzeyleri saptanmaktadır⁵². Ayrıca MTHR C677T mutasyonunun nöral tüp defektleriyle ilgili olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel enzimlerle yapılan çalışmalarda, metil kobalaminin (vitamin B₁₂) homosisteini metillediğini ve 5-metil tetrahidrofolatın metil grubunun kobalamini tekrar metillediğini göstermiştir. Bu reaksiyonda metionin sentaz enzimi homosisteini L-metil malonil CoA mutaz enzimiyle birlikte folatlara ve B₁₂ vitaminine bağlamaktadır (Şekil 1)⁷⁸.



Şekil 1: Homosistein metabolizması

- 1: Sistationin -beta-sentaz
 - 2: Sistationin liyaz
 - 3: Homosistein metil-transferaz
 - 4: Betain homosistein metil-transferaz
 - 5: Metilentetrahidrofolat redüktaz
- THF : tetrahidrofolat

Homosisteinin plazmada bulunma şekli:

Serbest ve proteine bağlı homosisteinin toplamı total homosisteini oluşturmaktadır. Proteine bağlı homosistein, plazmadaki toplam homosistein düzeylerinin % 80 ini oluşturmaktadır. Bu bağlı proteinin büyük oranda albumin olduğu gösterilmiştir. Homosisteinin eser miktarları ise, muhtemelen serbest tiyol ve karışık disüflitlerin karışımı şeklinde bulunmaktadır⁷⁸. Homosistein ölçümleri için genelde High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ve floresans dedektör yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde genel olarak redüksiyon, reoksidasyon, derivatizasyon ve deteksiyon, otomatizasyon basamakları ile homosistein ve homosistein dışındaki diğer tiyollerin düzeyi ölçülmektedir^{31,104}.

Aterosklerozda homosisteinin rolü:

Arterleri daraltan temel faktör olan aterosklerozun oluşumuna hiperlipidemi, hipertansiyon, azalan HDL düzeyi, hiperkoagülabilité ve artan plazma homosistein düzeylerinin neden olabileceği gösterilmiştir²⁰. Homosisteinin aterogenezdeki rolü henüz tam aydınlığa kavuşmamakla birlikte çalışmalar sürmektedir. Araştırmaların sonucunda homosistein bağımlı vasküler hastalıklarda endotelin etkilendiği gösterilmiştir²⁰. Sitotoksik etkisi nedeniyle yüksek düzeylerdeki homosistein endotelial hücre deskuamasyonuna neden olur ve damar duvarının bütünlüğünü bozar. Ayrıca folat eksikliğinde teorik olarak endotel hücrelerinde homosistein düzeylerinin yükseldiği, bunun sonucunda endotel hücre hasarı meydana geldiği gösterilmiştir. Yükselmiş homosistein seviyeleri varlığında endotel hücre koruyucu S-Nitrohomositein oluşumu engellenmektedir¹⁰⁹. Homosisteinin; glutatyon/glutatyon peroksidaz tampon sisteminin düzeyini azalttığı, monosit kemoatraktan-1 düzeyini arttırdığı, IL-8 nötrofil adezyonunu artırarak endotel hücrelerinden migrasyona yol açtığı ve endoplazmik retikulumdaki glikoproteinlerin sentezini arttırdığı, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalttığı ve gelişen ateroskleroz plağı içerisinde kollajen birikmesine neden olduğu,

pıhtılaşma faktörlerinden V ve XII'nin aktivasyonunu uyardığı, tromboksan yapımını ve fibrinojen salınımını artırarak lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını arttırdığı, protein-c aktivasyonunu azalttığı, fibrinolizi azaltarak kan hemostazını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir^{20,39,60}. Ayrıca homosistein trombosit ve yaşam süreleri üzerine, araşidonik asit metabolizması üzerine değişik etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar bildirilmiştir^{60,35}.

Clarke ve arkadaşlarının²⁰ yapmış olduğu çalışmada sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre koroner kalp hastalarında % 30, serebrovasküler hastalığı olanlarda % 28 ve periferik damar hastalığı olanlarda % 18 oranında daha fazla plazma homosistein yüksekliğinin saptandığı çalışma, vasküler hastalıklarla homosistein arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok vaka kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir^{15,36,100}. Homosisteinin neden olduğu myokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalıklar yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir¹⁹.

Homosistein ile Koroner arter hastalığı arası ilişki:

İlk olarak 1976'da¹¹⁰ anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan kişilerde plazma homosistein yüksekliğiyle kardiyovasküler hastalıklar birlikteliğini gösteren çalışma, koroner arter hastalığı riski açısından homosistein seviyelerindeki 5µmol/L'lik yükselme ile plazma kolesterolündeki 20mg/dl'lik yükselme arasındaki farkın olmamasının gösterilmesiyle desteklenmiştir²⁰. Bu ilişki birçok çalışmada da gösterilmiştir^{9,26}. Homosistein plazma düzeyi 11-14µmol/L olduğunda kardiyovasküler hastalık riski bulunduğunu, bu değer 15µmol/L'nin üzerine çıktığında ise myokard infarktüsü için 3 kat, koroner arter darlığı için 2 kat fazla risk taşıdığı gösterilmiştir¹⁰⁰. Diğer çalışmalarda da homosistein ile aterosklerotik damar hastalıkları ilişkisi açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir^{7,83}. Hiperhomosisteinemi erken kardiyovasküler hastalıklar açısından hipertansiyon, sigara içme, diabetes ve kolesterol yüksekliği gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız ve majör bir risk faktörü olabileceği gibi bunların etkisini de arttırabilmektedir²⁰. Homosistein özellikle gençlerde myokard infarktüsü

için kuvvetli bir risk faktörü olduğunun gösterilmesiyle bu durum desteklenmiştir¹⁹. Bu çalışmaların tersine plazma homosistein düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da bildirilmiştir².

Periferik vasküler hastalık riski:

Periferik vasküler hastalık ile plazma homosistein yüksekliği arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir^{69,102}.

Derin ven tromboz riski:

Derin ven trombozu ile plazma homosistein yüksekliği arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir^{41,90}.

Serebrovasküler hastalıklar ve konvülsiyon riski:

Homosistein yüksekliği ile serebrovasküler hastalıklar arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir^{14,15}. Homosistein enjeksiyonuyla yapılmış hayvan deneylerinde konvülsiyonların görülmesiyle birlikte metionin-sistein yolunun en toksik metabolitinin homosistein olduğu bildirilmiştir. Ayrıca homosisteinin endojen antikonvülzan olan adenzini etkileyerek konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bildirilmiştir. Homosistein, beynin depolarizasyonu ile salındıktan sonra glutaminaz enzimini uyararak glutamatın artışına yol açarken, glutamat dekarboksilazı inhibe ederek GABA' nında azalmasına yol açmaktadır. Ayrıca aspartatı arttırdığı, taurin, glisin, serin gibi inhibitör nöromediatörleride azalttığı gösterilmiştir. Homosistein tarafından uyarılan sıçan beyninin seçilmiş bölgelerindeki aminoasit konsantrasyon değişikliklerini araştırmaya yönelik bir çalışmada; GABA konsantrasyonunun s. nigra'da % 18 n. putamende % 26, inferior kollikulusta % 46 azaldığı gözlenmiştir. Glutamat düzeyinin ise globus pallidusta % 14 oranında arttığı saptanmıştır⁴.

Hiperhomosisteineminin nedenleri

Hiperhomosisteinemi genetik ya da genetik olmayan enzim eksikliklerinden kaynaklanabileceği gibi her iki durumun ortak eksikliğinden de kaynaklanabilmektedir (TabloIII)⁴⁸.

Tablo III: Genetik ve genetik olmayan hiperhomosisteineminin nedenleri

A. GENETİK HİPERHOMOSİSTEİNEMİ *sistationin sentaz aktivitesindeki eksiklik:homozigot/heterozigot mutasyonlar *MTHR eksikliği:homozigot/heterozigot şiddetli mutasyonlar ve termolabil MTHR * Metionin sentaz eksikliği
B.GENETİK OLMAYAN HİPERHOMOSİSTEİNEMİ *Düşük serum pridoksin veya serin nedeniyle azalmış sistationin sentaz aktivitesi *Düşük serum folat veya tetrahidrofolat nedeniyle azalmış MTHR aktivitesi * Düşük serum B ₁₂ nedeniyle azalmış metionin sentaz aktivitesi * Düşük kolinden dolayı azalmış betain-homosistein metiltransferaz aktivitesi *Yüksek oranda metionin alımından dolayı artmış homosistein sentezi *İlerleyen yaş *Erkek cinsiyet *Menapoz *İlaçlar *Diğer hastalıklar

Cinsiyet ve yaş:

Farklı cinsiyet ve yaş grupları arasında değişik plazma homosistein düzeyleri gösterilmiştir. Erkeklerde kas kitlesinin fazla olması ve kasta oluşan her bir molekül kreatine karşılık bir molekül homosistein oluşmasından dolayı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek total plazma homosistein düzeyleri bildirilmiştir. Araştırmacılar plazmadaki proteine bağlı homosistein de yaklaşık 50 yaş civarında belirgin artış saptamışlardır. Bu durumda 50 yaşın üzerindeki postmenapozal kadınlarda homosistein düzeylerinin erkeklerin düzeyine yaklaştığı, hatta aşabildiği gösterilmiştir¹⁶. Bu farklılıkların nedeni yaşa ve cinsiyete bağlı

olarak homosistein metabolizması için gerekli olan besin ve vitamin alımındaki farklılıklarının olabileceği gibi östrojenlerin etkilerinden dolayı da olabilmektedir^{34,96}.

Beslenme yaşam tarzı:

Sigara içimi, fazla kahve tüketimi, diyetteki folat ve vitamin B₁₂ düşüklüğü de homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır^{80,96}. Fizik aktivite plazma homosistein düzeyini düşürmektedir. Uzun süreli alkol tüketimi plazma homosistein düzeylerini yükseltirken, orta derecede alkol kullanımı plazma homosistein düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır⁸⁰.

Böbrek hastalıkları:

Plazma homosistein düzeyleri renal yetmezlikte 50 µmol/l ye kadar artmaktadır. Plazma homosistein yüksekliği ile serum kreatinin düzeyi arasında pozitif bir ilişkisi bulunmaktadır¹⁶. Homosisteinin plazmadan temizlenmesinde böbrek majör bir rol oynamaktadır. Ancak homosistein klirensinin kreatinin klirensinin % 0.3 kadarı olması nedeniyle homosisteinin idrarla atılımı çok düşüktür³⁷. Böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarla yapılan birçok çalışmada yüksek plazma homosistein düzeyleri bildirilmesi azalmış glomeruler filtrasyon hızına bağlanmıştır^{24,71,77}. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda homosistein düzeylerinde normalin 2-4 misli artış saptanmıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemin nedeni üremik toksinlerin homosisteinin böbrek dışı metabolizmasındaki yol açtığı değişiklikler ve renal atılımda azalma olabilir²⁴. Hemodialize giren hastaların %80-85'inde vitamin desteği alsalar bile hiperhomosisteinemi gözlenebilmektedir^{24,77}. Peritoneal diyaliz uygulanan olgularda daha az oranda olmakla beraber plazma homosistein düzeylerinde yükseklik saptanmaktadır⁷⁷. Renal transplant olgularında yüksek plazma homosistein düzeyleri bildirilmiştir⁷¹.

Diabet:

Diabetik hastalarda artmış glomeruler filtrasyon nedeniyle başlangıçta plazma homosistein düzeyleri normal ya da düşük bulunmaktadır. Vasküler tutulumun başlaması ve glomeruler filtrasyonun azalması ile beraber plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir⁷¹.

Diğer hastalıklar ve ilaçlar:

İnflamatuvar barsak hastalıklarında, psöriyazis, lösemi ve solid tümörlerde, hipotiroidide orta derecede plazma homosistein artışının olduğu gösterilmiştir⁷⁹. Down Sendromunda, hipertroidili birçok hastada ise plazma homosistein düzeyleri düşük olarak bulunmuştur¹⁸. Epdantoin, karbamazepin, valproat, primidon, fenobarbital, metotreksat kolestiramin, kolestipol ve niasin muhtemelen folat fonksiyonlarını bozarak, nitroz oksit metionin sentazı etkisizleştirerek, bezafibrat ve fenofibrat renal fonksiyonları etkileyerek, kortikosteroid, siklosporin, teofilin, L-dopa, penisilamin, n-asetil-sistein homosistein düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Östrojen ve tamoksifenin ise plazma homosistein düzeylerini azalttığı gösterilmiştir⁷⁹.

Hiperhomosisteinemi tedavisi

Hiperhomosisteineminin nedenlerinin farklı olması nedeniyle kalıcı tedavi, altta yatan nedene yönelik olmalıdır (TabloIV)³⁰

Tablo IV: Hiperhomosisteineminin tedavisi

A.Genetik hiperhomosisteinemi *Mutant enzimin aktivasyonu: pridoksin verilerek pridoksine cevap veren sistationin sentaz *substrat konsantrasyonunun arttırılması: Metionin kısıtlaması *Homosistein sentezinin azaltılması:Metionin kısıtlaması *Homosistein turnoverinin yükseltilmesi: folik asit, betain verilmesi
B. Genetik olmayan hiperhomosisteinemi *Beslenmeyle ilgili yetersizliklerin düzeltilmesi: folik asit, vitamin B₁₂, pridoksin ve betain verilmesi

Yükselmiş olan plazma homosistein düzeyini düşürmede diyet tedavisi yanında ilaçla kombine vitamin tedavisi çalışmaları da yapılmıştır^{30,105}. Yüksek homosistein düzeyleri için esas tedavi yaklaşımı folik asit suplementasyonudur¹¹¹. Folik asitle zenginleştirilmiş tahıllar plazma folik asit seviyesini arttırmakta, plazma homosistein düzeyini ise azaltmaktadır. Böylece damar hastalıklarının oluşumunun önlenileceği görüşü ileri sürülmüştür⁶⁸. Bu düşünceye paralel olarak 1998'den beri ABD'de folik asit eksikliğine bağlı nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla 140µg folik asitle zenginleştirilmiş 100gr tahıl gevreği diyetle girmiştir⁴⁹. Erken koroner hastalığı olan iki ikiz kardeşle 5mg/gün dozunda folik asit desteğinin homosistein düzeylerini normal düzeylere çektiğini gösteren bir çalışma bildirilmiştir¹¹¹. Birçok araştırmada 0.5-5mg arasında değişen folik asit dozları tek başına ya da B₆ ve B₁₂ vitaminleri ile kombine edilerek denenmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir⁶⁵. Diğer bir çalışmada ise folik asitin 400µgr/gün dozunun 1-5mg gibi dozlarıyla aynı oranda koroner arter hastalığı olan olgularda plazma homosistein düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir⁶². Yüksek homosistein düzeylerini tedavi etmede folik asit suplementasyonu dışındaki tedavi yaklaşımı vitamin B₁₂ suplementasyonudur¹⁰⁵. Bir çalışmada hiperhomosisteinimli olgularda 6 hafta süreyle vitamin B₁₂ uygulanmasının homosistein düzeylerini %10-15 oranında azalttığı gösterilmiştir¹⁰⁵. Diğer bir çalışmada ise vitamin B₁₂ uygulanmasının homosistein düzeylerinde %10'dan daha azlık bir düşüş sağlandığı gösterilmiştir⁶⁵. Kobalamin ya da folik asit tedavisi sonrası 14 gün içinde plazma homosistein düzeyinin normale doğru indiği gözlemlenmiştir⁹². Görüldüğü gibi hiperhomosisteinemi nedenleri arasında folat ve vitamin B₁₂ yetersizliği önemli bir faktördür. Özellikle folik asit olmak üzere vitamin B₁₂ takviyesi, yükselmiş total homosistein seviyesinin azalmasında etkin, güvenli ve ucuz bir yöntemdir. Aterosklerozda homosistein seviyesi yüksek, folat, vitamin B₁₂ ve B₆ seviyeleri ise düşük olarak bulunmuştur³².

Folik asit eksikliğinde klinik ve laboratuvar bulguları olarak megaloblastik anemi, hipersegmente nötrofiller ve büyüme gelişme geriliği görülmektedir⁹².

Vitamin B₁₂ eksikliğinde klinik ve laboratuvar olarak; megaloblastik anemi, makrositoz ve hipersegmente nötrofiller ile buna eşlik eden nörolojik anormallikler şeklinde görülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda kobalamin ve folik asit eksikliğinin tanısının konulmasında plazma homosistein düzeyinin ölçülmesinin hassas bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Ancak plazma homosistein düzeyi başka birçok durumlarda da arttığı için bu durumun spesifik değeri azdır⁹².

Vitamin eksikliği tanısının doğru konulması çok önemlidir. Eğer kobalamin eksikliği olan hasta folat ile tedavi edilirse hematolojik anormallikler iyileşebilmesine karşın nöropsikitatrik bozuklukların düzelmediği bildirilmiştir⁹².

LİPOPROTEİN (a)

1963 te Berg tarafından LDL'nin değişik bir şekli olarak tanımlanmasına karşın 1987 yılında LDL'den farklı bir yapıda olduğu bildirilmiştir. Glikoprotein olan apolipoprotein (a) molekülünün sülfidril bağıyla apolipoprotein B₁₀₀ ile sarılmış LDL molekülüyle birleşmesi sonucunda lipoprotein (a) molekülü oluşmaktadır¹². 1984 yılında lipoprotein (a)'nın heterojen bir yapısının olduğu gösterilmiş olup diğer bir çalışma ile de desteklenmiştir^{28,40}. Kolesterolde zengin çekirdek yapısının olduğu gösterilen lipoprotein (a)'nın molekül ağırlığı 300 ile 800 kd arasında değişmekte olup %30'u karbonhidrattan oluşmaktadır. Lipoprotein (a)'nın protein yapısının çoğunu oluşturan apolipoproteinB-apolipoprotein (a) karışımının sudaki çözünürlük özelliği gösterilmiştir⁹³. Lipoprotein (a) molekülü karaciğerde hücre içinde gerçekleşen apolipoprotein B₁₀₀-apolipoprotein (a) birleşmesi sonrasında plazmaya salınmaktadır. Karaciğer hastalıklarında plazma lipoprotein (a) düzeylerinin düşmesi bu durumu desteklemektedir¹². Buna karşın erkek maymunların testis ve beyinlerinde de küçük miktarda lipoprotein (a) molekülünün olduğu gösterilmiş, ancak bu organlarda lipoprotein (a)

molekölü üretildiği kanıtlanamamıştır¹⁰³. Lipoprotein (a)'nın yıkılması ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat yapılan bazı çalışmalarda lipoprotein (a)'nın LDL reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak dolaşımdan temizlendiği gösterilmiştir⁴³. Ayrıca hem insan lipoprotein (a) molekülünün hemde rekombinant apolipoprotein (a) molekülünün P338D makrofaj hücre serisine bağlanmasının gösterilmesi ile bu yolunda yıkımda rol oynayabileceğini akla getirmiştir⁸⁵. Böbreğin ise plazma lipoprotein (a) düzeyinin ayarlanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹². Plazma lipoprotein (a) düzeyleri kişiler arasında değişiklik göstermektedir. Kadın ve erkekler arasında lipoprotein (a) düzeyleri açısından önemli bir fark yoktur. yenidoğanlarda lipoprotein (a) düzeyleri çok düşüktür. Yaşamın ilk haftasında yavaş yavaş artar⁵⁶. Plazma lipoprotein (a) normal değerlerinin 1.9-100 mg/dl arasında olmakla birlikte eğer bu değer 30 mg/dl üzerinde olursa erken aterosklerotik damar hastalıkları riskinin arttığı bildirilmiştir⁵. Plazma lipoprotein (a) düzeyi 50mg/dl'nin üzerinde olanlarda myokard infarktüsü görülme riski 50mg/dl'nin altında olanlara göre 2-3 misli daha fazlayken, plazma lipoprotein (a) düzeyi 35mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise myokard infarktüsü görülme riski 1.75 misli daha fazla olduğu bildirilmiştir⁹⁸. Apolipoprotein (a)'nın büyüklüğü 280-800 kd arasında değişmektedir¹². Her çeşit apolipoprotein (a) molekülünü kodlayan birkaç adet allelin bulunduğu ve bu allellerin tek bir gen bölgesinden kontrol edildiğinin gösterilmesinden sonra apolipoprotein (a) geninin 6. kromozomun kısa kolunda plazminojen geninin yanında olduğu insitu hibritizasyon tekniğiyle bulunmuştur. Bu nedenle plazminojenle benzer olduğu ve plazminojen reseptörlerine bağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca lipoprotein (a) plazminojen aktivatörü inhibitörünün(PAI-1) sentezini ve aktivitesini arttırdığıda gösterilmiştir²⁹. Apolipoprotein B₁₀₀ molekülü esas olarak karaciğerde sentez edilen ve 550.000 molekül ağırlığında olan bir lipoproteindir⁹³. Apolipoprotein B₁₀₀ molekülünün yağdaki çözünürlük özelliği şilomikron, VLDL, LDL ve HDL'ye lipoprotein (a)'nın bağlanmasını sağlamaktadır. Böylece hem kolesterol- lipoprotein

(a), hemde trigliserit- lipoprotein (a) karışımları oluşmaktadır. Endojen hipertrigliseridemide plazma lipoprotein (a) düzey yüksekliğinin saptanmasıyla, tokluk sonrası şilomikronlarda apolipoprotein (a) antijenlerinin gösterilmesiyle lipoprotein (a) ile trigliserit arasındaki ilişki gösterilmiştir²⁹. Bireysel ya da ailesel erken aterosklerotik kalp hastalığı olan kişilerde lipoprotein (a)'nın akut faz reaktanı olabileceğinin bildirilmesi nedeniyle düzey ölçümü tartışılmaktadır⁶⁷. Ancak erken yaşta kardiyovasküler sistem hastalığı görülenlerde trigliserit ve kolesterol düzeyleri normale plazma lipoprotein (a) düzeyini ölçmek yararlı olacaktır⁹⁴. Lipoprotein (a)'nın hem proaterosklerotik hemde protrombotik özelliği mevcuttur⁴⁶.

Proaterojenik mekanizma:

Damar intimasında biriken lipoprotein (a) molekülülü glikozaminoglikan, proteoglikan gibi maddelerle reaksiyona girdikten sonra intimal makrofajlar tarafından alınıp köpük hücreleri oluşmaktadır⁴⁶. Daha sonra köpük hücrelerinin fibrinle birleşip immobilize olmasından sonra ateromatöz plak gelişmesi meydana gelmektedir^{57,73}.

Protrombotik mekanizma:

Plazminojene yapısal benzerliğinden dolayı plazminojenin fizyolojik fonksiyonlarını taklit ederek, fibrine bağlanmak için plazminojenle yarışabilmektedir²⁹. Bu nedenle endotel ve dolaşımdaki makrofaj hücrelerindeki plazminojen reseptörlerine bağlandıktan sonra endotelial yüzeydeki fibrin-plasmin oluşumu azaltarak fibrinolizisi engellediği gösterilmiş⁴⁶ olup invitro çalışmalarında bu durum desteklenmiştir³⁸.

Ayrıca lipoprotein (a)'nın homosisteinle reaksiyona girmesi sonucunda yapısının değiştiği ve aterotrombojenitenin arttığı gösterilmiştir. Bu durum sülfidril bileşiklerinin tromboz ve aterojenez yapıcı etkilerinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur³⁹.

Yapılan birçok çalışmada plazma lipoprotein (a) yüksekliğinin aterosklerotik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar açısından diğer dislipidemilerden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Tüm kişilerde olmasa da heterozigot ailevi

hiperkolesterolinemililerde yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^{10,63,76,94}. Ayrıca myokard infarktüsünden itibaren üç hafta süreyle lipoprotein (a) düzeylerinin yüksek kaldığı da bir çalışmada gösterilmiştir²⁵. Lipoprotein (a) düzeylerini düşürmeyi hedefleyen diyet rejimleri ve farmakolojik ilaçların kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Fless ve arkadaşları²⁷ tarafından hiperkolesterolemik ve yüksek lipoprotein (a) düzeyli hastalara kolesterol düşürücü diyet verilmiş ancak çalışmanın sonucunda lipoprotein (a) düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Malle ve arkadaşları⁷⁰ tarafından W-3 yağ asitlerinin lipit parametresi üzerine olan etkileri incelemiş olup çalışmanın sonucunda W-3 yağ asitlerinin plazma lipoprotein (a) düzeylerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ancak tüm kişilerde olmasa da günlük 3-4gr niasin tek başına ya da kolestiramin, neomisin gibi ilaçlarla kombine edildiğinde lipoprotein (a) düzeylerini az da olsa düşürdüğü gösterilmiştir⁷⁰. Rainwater ve arkadaşları⁸⁶ tarafından maymunlara kolesterol ve doymuş yağlardan oluşan zengin diyetin verilmesiyle yapılan çalışmada plazma lipoprotein (a) düzeylerinin kalıtsal olarak belirlendiği ve diyet değişikliklerinden çok az etkilendiği sonucuna varılmıştır. plazma lipoprotein (a) düzeylerini düşürmede egzersiz, östrojen, anabolik steroidler, n-asetil sistein ve nikotinik asit etkili olabilmektedir^{1,8,70,75}. N-asetil sisteinin karaciğerde apolipoprotein B₁₀₀-Apolipoprotein (a) arasındaki disülfid bağ oluşumunu engelleyerek lipoprotein (a) yapımını azaltarak, C-aminokaproik asit ise lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat plazma lipoprotein (a) seviyesini düşürmek için en etkili yol LDL aferez yöntemidir. Ancak haftalık tekrarlanması gereken bir yöntemdir. Bu nedenle aterosklerotik kalp hastalığı olmayan, yüksek plazma lipoprotein (a) seviyeli bireylerde seçilmemesi gereken yöntemdir⁸. Hipotiroidizmi olan bir hastada plazma lipoprotein (a) düzeyinin yüksek olduğu ancak antitiroit tedavi sonrası bu düzeyin normale indiği gösterilmiştir⁹³.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının Nöroloji bilim dalına başvuran ve epilepsi tanısı konulan hastalar ile yapıldı.

Araştırma grubu; en az altı aydır antiepileptik ilaç kullanan, yaşları 1.5 ile 20 arasında değişen (10.28 ± 4.51) 49 kız ile 62 erkek, toplam 111 hastadan, kontrol grubu ise; genel çocuk polikliniğine başvuran, muayene sırasında herhangi bir nörolojik bozukluğu olmayan, yaşları 4.5 ile 20 arasında değişen (10.89 ± 3.7), 24 kız ile 12 erkek çocuk olmak üzere toplam 157 çocuk üzerinde yürütüldü. Çalışmaya;

- 1) Epilepsi tanısı alan çocuk hastalar
- 2) Vitamin ve başka ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar
- 3) Öykü, fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleriyle karaciğer, böbrek ve kalp gibi diğer organ fonksiyonlarında bozukluk saptanmayan hastalar
- 4) Metabolik hastalık belirtisi şüphesi olmayan hastalar alındı.

Epilepsi tanısı alan hastalara; öykü alınarak fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Tanıya yönelik EEG, BBT, kranial MRI ve nöropsikolojik değerlendirme yapılarak klinik tiplerine ayrıldı. Hastaların EEG'leri 18 kanallı (Nihon-kohden) EEG cihazı ile 6 ay aralarla çekildi. EEG'ler, çocuk nöroloğu tarafından değerlendirildi. Onbeş hastaya EEG video monitorizasyon yöntemi uygulandı. BBT; CTA 3. Jenerasyon spiral (General Electrics) BT cihazı ile; MRI, MR sigma 1 Tesla (General Electrics) cihazı ile Radyoloji Ana Bilim Dalında çekildi. Ayrıca nöropsikolojik değerlendirme 78 hastada yapıldı.

Araştırmada cinsiyet (kız, erkek), yaş (0-10 yaş, 10.1-20 yaş), antiepileptik ilaç kullanım süresi (1 yıl, 2 yıl, 3 yıl, 3yıl üzeri), tedavi türü (monoterapi, politerapi) ile plazma homosistein, lipoprotein (a), vitamin B₁₂, folik asit, kolesterol, HDL, VLDL, LDL ve trigliserit düzeyleri incelendi.

Laboratuvar testleri

Her hastadan yaklaşık 12 saat açlıktan sonra alınan 4,5 cc kan örneklerinden birisi kapaklı-EDTA'lı tüpe diğerleri ise üç adet jelli-kapaklı düz tüpe alındı. Homosistein için alınan EDTA ile karıştırılmış kan örnekleri oda ısısında 4 saat bırakıldığında plazma homosistein düzeyinde % 35 oranında bir artış olması ve 1 saat içinde plazma homosistein düzeyinde herhangi bir değişiklik olmaması nedeniyle en geç 1 saat içinde olmak üzere +4 derecede 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilene kadar buz içinde saklandı. Plazma örneği iki tüpe bölündü ve her ikisinde -85 derecede homosistein düzeyi çalışılmaya kadar donduruldu^{31,104}.

Homosistein ölçümü; Metabolizma-Nutrisyon laboratuvarında High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ile flöresans dedektör yöntemi kullanılarak ölçüldü. Yöntem prensip olarak plazmadaki tiol grubu içeren bileşiklerin n-butylphosphin ile redüksiyonu ve tiol spesifik ajan olan amonyum 7 fluorobenzo 2-oxa-1, 3 diazole 4- sülfonate (SBD-F) ile türevlendirmesi esasına dayanmaktadır. SBD-F temelli metotlar duyarlı ve spesifiktir. Alınan plazmaya internal standart olan N-2-Mercaptopropionylglycine ilavesinden sonra, n-butylphosphine ile +4 derecede 30 dakika inkübe edilerek redükte edildi. Oluşan bu solüsyona trichloroasetik asit eklenerek proteinler çöktürüldü. Proteinsiz süpernatant 5 dakikada 10000 devirde santrifüj edildi. SBD-F ile türevlendirildikten sonra berrak süpernatandaki homosistein içeren tioller derive edildi. Oluşan bu derivenin 20 µl'si HPLC de analiz için kullanıldı. Sonuçlar değişik konsantrasyonlardaki hazırlanan kalibrasyon eğrisinden değerlendirildi^{31,104}. Homosistein için gerekli maddeler Çarmosan firması tarafından temin edildi.

Vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri; Nükleer- Tıp laboratuvarında ölçüldü. Vitamin B₁₂ düzey ölçümü için reaksiyon kabına; kan örneği, alkalın potasyum siyanid ve dithiothreitol koyuldu. Bu olay B₁₂ bağlayan proteinleri denatüre ederek B₁₂'nin siyanokobalamin formuna dönüşmesini sağlamaktadır. Nötralizasyon sonrası ortama konulan fare monoklonal anti İF ile İF-

alkalin fosfataz konjugasyonu oluşmaktadır. Paramanyetik partiküller anti-fare IgG ile kaplanmaktadır. Örnekteki VitaminB₁₂ İF konjugatına bağlanması ile konjugatın solit-faz anti-İF'e bağlanması engellenmektedir. Manyetik alanda ayırma ve yıkama ile solid fazda bağlanmayan materyallerin temizlenmesini sağlandı. Bir kemiluminasans substrat olan Lumi-Phos530 reaksiyon kabına eklendi. Reaksiyonda oluşan ışık luminometre ile ölçüldü. Foton ürünü örnekteki B₁₂ vitamini düzeyinin oranı ile ters orantılıdır. Örnekteki analizat miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisi ile belirlendi⁵⁰.

Folat düzeyleri ölçümü için serum örneği endojen proteinlerden folatı kurtarmak için muamele edildi. Reaksiyon karışımının nötralizasyonundan sonra folat bağlayan protein, fare antifolat bağlayan protein, folik asit- alkalin fosfataz konjugatı ve keçi antifare bağlayan antikor paramanyetik partiküllere bağlandıktan sonra reaksiyon kabına eklendi. Örnekteki folat belli sayıdaki folat bağlayan proteine bağlanmak için folik asit- alkalin fosfataz konjugatı ile yarışmaktadır. Sonuçta bu karışımlar fare antifolat bağlayan protein gibi solid faza bağlanmaktadır. Manyetik alanda ayırma ve yıkama ile materyaller uzaklaştırıldı. Daha sonra reaksiyon kabına kemiluminesans olan Lumiphos 530 eklendi. Reaksiyonda oluşan ışık, luminometre ile ölçüldü. Bu ışık oluşumu, örnekteki folat konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki analizat miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisi ile belirlendi⁵⁰.

Lipoprotein(a) düzeyleri, Biyokimya laboratuvarında antijen-antikor reaksiyonuna dayanan sistem ile değerlendirildi. İnsan lipoprotein (a) antikoruna örnekteki lipoprotein (a)'nın temas etmesiyle solüsyon içinde oluşan antijen- antikor kompleksi Beckman Array analizatöründe ölçüldü. Serum ve kalibratör Apo Diluent ile 1/6 oranında sulandırıldı. 5 dakika bekletildikten sonra 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildi⁴⁰. Kolesterol, HDL VLDL, LDL ve trigliserit tayini enzimatik-kolorometrik (Bax Technicon 45 Autoanalizör) yöntemi kullanılarak Quinoneimine 505 nm'de ölçülerek yapıldı^{3,74}.

İstatiksel yöntem:

Verilerin analizinde bağımsız gruplar için t testi, χ^2 testi, Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı teknikleri kullanıldı.



BULGULAR

Araştırmaya alınan epilepsili hasta sayısı 111, sağlıklı kontrol grubu ise 46'dır. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo V'de verilmiştir.

Tablo V: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı

	Hasta	Kontrol	Toplam
Yaş	10.28±4.51	10.89±3.75	10.45±4.30
Erkek/kız	62/49	12/24	82/73

Nöbetler; öykü, nörolojik muayene, EEG, görüntüleme yöntemleri (BBT, MRI, SPECT) ve nöropsikolojik değerlendirme sonuçları doğrultusunda sınıflandırıldı. Buna göre 39 hasta (%35) jeneralize epilepsi olup bunların 30' u (%27.2) idiyopatik jeneralize epilepsi, 9' u (%8.1) semptomatik jeneralize epilepsi grubunda idi. İdiyopatik jeneralize epilepsi grubundan 4' ü (%3.6) juvenil absans epilepsi, 3' ü (%2.7) juvenil myoklonik epilepsi, 4'ü (%3.6) ise fotosensitif epilepsi idi. Semptomatik jeneralize epilepsi grubundan 2' si (%1.8) Lennoks-Gastaut Sendromu, 1' i (%0.9) infantil spazm idi. Lennoks-Gastaut Sendromu tanısıyla izlenen 2 hastaya daha önce infantil spazm tedavisi uygulanmıştı. 58 hasta (%52) parsiyel epilepsi olup bunların 2'si (%1.8) idiyopatik parsiyel epilepsi, 56'sı (%50.4) semptomatik parsiyel epilepsi grubunda idi. İdiyopatik parsiyel epilepsi grubundan 1' i (%0.9) rolandik epilepsi tanısıyla izlenmektedir. Semptomatik parsiyel epilepsi grubundan 1'i (%0.9) basit parsiyel epilepsi, 5' i (%4.5) kompleks parsiyel epilepsi, 50' si (%45.04) sekonder jeneralize epilepsi tanısıyla izlenmekte idi. Sekonder jeneralize epilepsi tanısıyla izlenen hastalardan 10' u (%9) temporal lob epilepsisi, 7' si (%6.3) frontal lob epilepsisi, 2'si (%1.8) parietal lob epilepsisi, 1' i (%0.9) oksipital lob epilepsisi ile takip edilmektedir. 8 hasta (%7.2) özel sendrom grubunda izlenmekte olup tamamı febril konvülsiyon

(%7.2) öyküsüne sahipti. 6 hasta (%5.4) ise sınıflandırılmadı. Hastalardaki epilepsi sınıflandırılması Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Hastalardaki epilepsi sınıflandırılması

Sayı			%	Sayı			%	Sayı			%		
JE	39	35	İdiyopatik	30	27.2	J.Absans	4	3.6					
						J.Myoklonik	3	2.7					
			Semptomatik	9	8.1	Fotosensitif	4	3.6					
						İnfanıl S	1	0.9					
						LennoxG.S	2	1.8					
PE	58	52	İdiyopatik	2	1.8	Rolandik	1	0.9					
						Semptomatik	56	50.4			Basit	1	0.9
			Kompleks	5	4.5						Temporal	10	9
			Sekonder	50	45.04						Frontal	7	6.3
													Parietal
								Oksipital	1	0.9			
Ö S	8	7.3	Febril K	8	7.3								
SE	6	5.7											
T	111	100											

JE:Jeneralize epilepsiler, PE:Parsiyel epilepsiler, ÖS:Özel sendromlar, SE:Sınıflandırılmayan epilepsiler, J:Jüvenil, T:Toplam

Hastaların aldıkları antiepileptik ilaçlar ise Tablo VII'de verilmiştir

Tablo VII: Antiepileptik ilaçların hasta sayısına göre dağılımları ve tedavi süreleri

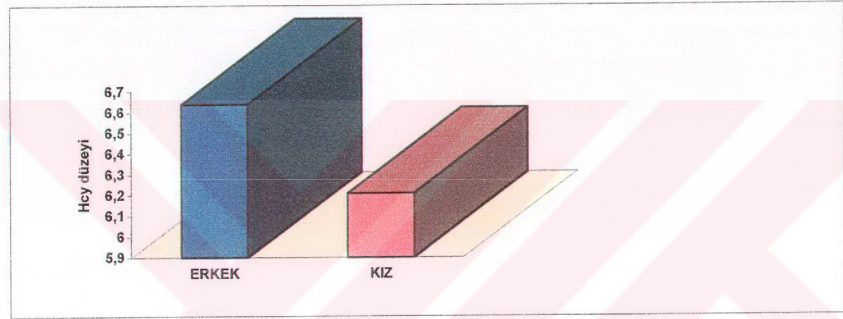
İlaçlar*	VPA	CBZ	PB	Çoklu ilaç
Hasta sayısı	49	27	10	29
Tedavi süresi	2.83±1.10	3.44±1.47	2.6±1.07	3.32± 0.94

*Hastalardan biri DPH, ikisi LMT kullanmaktadır.

Tekli ilaç kullanan 82 (%73.8) hastanın yaş ortalaması 1041 ± 4.24 , çoklu ilaç kullanan 29 (%26.2) hastanın yaş ortalaması ise 9.87 ± 5.32 idi.

Hastalar cinsiyetler açısından karşılaştırıldı.

Erkek hastalarda (6.64 ± 3.37) kız hastalara göre (6.21 ± 1.81) plazma homosistein düzeyleri yüksek olarak bulundu ($P < 0.01$, Şekil 2).



Şekil 2: Plazma homosistein düzeyleri açısından cinsiyetler arası ilişki

plazma lipoprotein (a), serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinde ise cinsiyet açısından fark yoktu.

Plazma homosistein düzey ölçümlerinin yaşlara göre belirlenmesi nedeniyle hastalarımızı önce grup 1 (0- 10 yaş, 60 hasta) ve grup 2 (10.1- 20 yaş, 51 hasta) olmak üzere iki gruba ayırıp, plazma homosistein, lipoprotein (a), vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Homosistein, lipoprotein(a), vitaminB₁₂, folik asit düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Homosistein	Lipoprotein(a)	VitaminB ₁₂	Folik asit
Grup 1	5.50±2.19	20.40±22.60	5.88±298.15	8.03±3.74
Grup 2	7.56±3.00	28.66±28.66	318±252.01	6.39±2.79
p	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

* Grup 2'de grup 1'e göre plazma homosistein düzeyleri daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.01$, Tablo VIII).

* Grup 2'de grup 1 e göre daha düşük serum vitamin B₁₂ düzeyleri bulundu ($p < 0.01$, Tablo VIII).

* Grup 2'de grup 1 e göre daha düşük serum folik asit düzeyleri bulundu ($P < 0.01$, Tablo VIII).

* Yaş artmasına bağlı olarak plazma lipoprotein (a) düzeyleri artmasına karşın, ilişki anlamlı değildi.

Plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

* Homosistein ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ($P < 0.01$, $R: -0.40$). Plazma homosistein düzeyleri arttıkça serum vitamin B₁₂ düzeylerinde düşüklük izlendi.

* Homosistein ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ($P < 0.05$, $R: -0.23$). Plazma homosistein düzeyleri arttıkça serum folik asit düzeylerinde düşüklük izlendi.

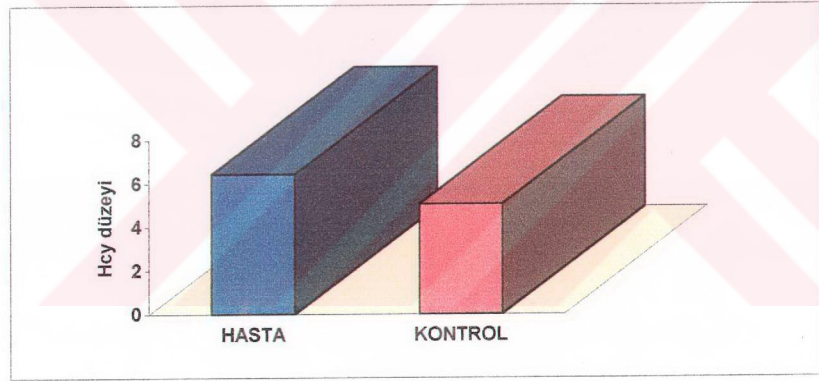
* Lipoprotein (a) düzeyi ile; homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo IX: Hasta ve kontrol grubunda Homosistein, lipoprotein (a), vitamin B₁₂, folik asit düzeyleri

	Hasta	Kontrol	p
Homosistein (μmol/l)	6.45±2.78	5.07±1.6	<0.05
Lipoprotein (a) (mg/dl)	24.19±25.78	9.8±3.05	<0.01
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	466.134±308.10	395.32±169.18	>0.05
Folik asit (ng/ml)	7.29±3.43	6.01±1.95	>0.05

* Hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma homosistein düzeyleri belirgin yüksekti. (P<0.05,

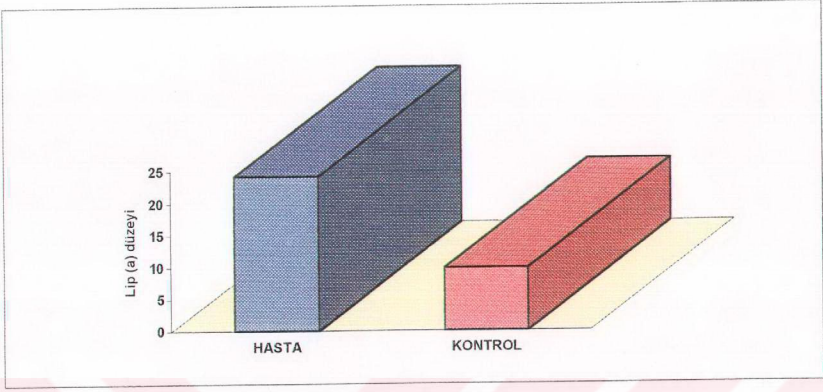
Şekil 3, Tablo IX).



Şekil 3: Plazma homosistein düzeyleri açısından hasta ile kontrol grubu arasındaki ilişki

* Hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma lipoprotein (a) düzeyleri belirgin yüksekti

(P<0.01, Şekil 4, Tablo IX).

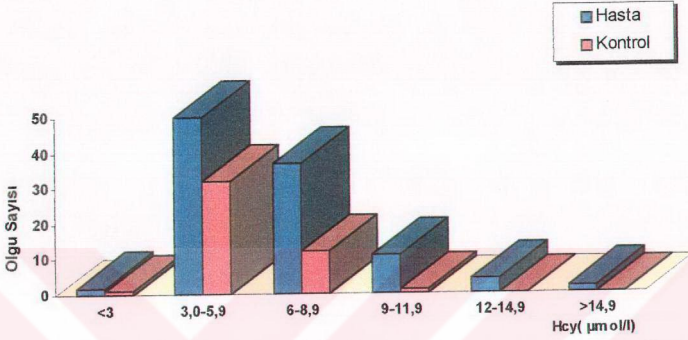


Şekil 4: Plazma lipoprotein (a) düzeyleri açısından hasta ile kontrol grubu arasındaki ilişki

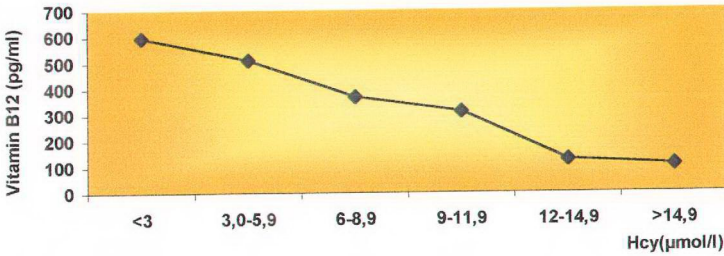
Hasta ile kontrol grubu arasında serum vitaminB₁₂ düzeyi ve folik asit düzeyi açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Onyedili hastada kontrol yaş grubuna göre plazma homosistein yüksekliği (%15.3) saptandı. Otuziki (% 28.8) hastada ise plazma lipoprotein (a) düzeyleri erken aterosklerotik damar hastalıkları açısından sınır değeri olan 30mg/dl'nin üzerinde idi. Plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinde yükseklik saptanan hastaların öykülerinde antiepileptik ilaç kullanımı dışında başka plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerini değiştirecek herhangi bir patoloji yoktu.

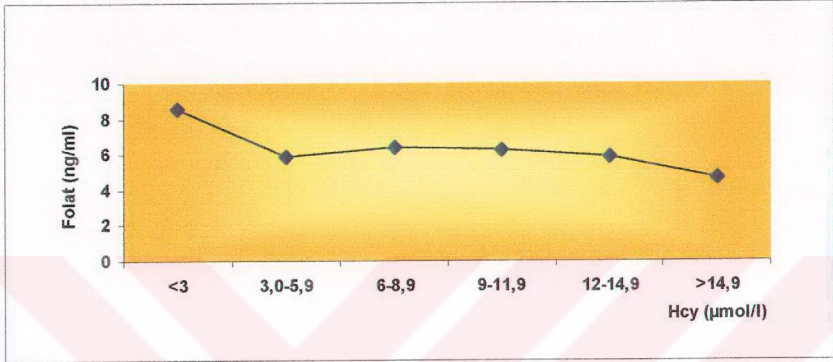
Hastalar plazma homosistein düzeylerine göre 6 gruba ayrıldı. Buna göre aynı değeri aralığında bulunan hasta sayısının, kontrol sayısına göre daha fazla olduğu, hasta ve kontrol sayısı arasındaki farkın plazma homosistein değeri büyüdükçe arttığı görülmektedir (Şekil 5). Benzer şekilde plazma homosistein değeri büyüdükçe vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinin giderek düştüğü görülmektedir (Şekil 6,7).



Şekil 5: Plazma homosistein düzeylerine göre hasta ile kontrol grubunun olgu sayıları



Şekil 6: Plazma homosistein düzeylerine göre serum vitamin B₁₂ düzeyleri



Şekil 7: Plazma homosistein düzeylerine göre serum folat düzeyleri

Tekli ilaç kullanımı ile birden fazla ilaç kullanımı arasında plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri açısından bir fark bulunamadı. Benzer şekilde homosistein, lipoprotein (a), folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleriyle; antiepileptik ilaç kan düzeyleri ve tedavi süreleri arasında bir ilişki bulunamadı.

Antiepileptik ilaç kullanan hastalar ile ilaç kullanmayan kontrol grubu arasında lipid düzeyleri açısından bir fark yoktu. Buna karşın LDL kolesterol düzeylerini en çok yükselten ilaçları sırasıyla fenobarbital, karbamazepin, valproat olarak bulundu.

Hastalarda antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olarak gözlenen yan etkiler, valproat kullanımı sırasında bir hastada KCFT yüksekliği, diğer bir hastada trombositopeni, epdantoin kullanımı sırasında bir hastada GGT yüksekliği ve diş eti hipertrofisi, karbamazepin kullanımı sırasında ise bir hastada döküntü ortaya çıkmıştır.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü epilepsiyi; beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyuşal, otonomik ya da psişik doğadaki bir olayı ile sonuçlanan beynin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır¹⁰¹. Çocukluk çağı epilepsi prevalansı % 0.4-0.5 olarak belirtilmektedir. Çeşitli yayınlarda % 0.25-1.21'e dek değişen oranlar da bildirilmektedir. Yaşamın ilk 5 yılında bu oran kızlarda yüksek olmakla birlikte tüm yıllar dahilinde erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir⁶¹. Epilepsiyi tedavide amaç; nöbetleri tek bir antiepileptik ilaç ile yan etkiler oluşmadan ya da minimal yan etki ile tam olarak kontrol edebilmektir⁸². Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımında; serebellar atrofi, periferik nöropati, ensefalopati, metabolik kemik hastalığı ve vitamin D eksikliği, diş eti hipertrofisi, dupuytren kontraktürü, hirsütizm, pigmentasyon, akne, hiperglisemi, koagülasyon defektleri, lenfotoksisite, lenfadenopati, antinökleer antikörler, karaciğer enzim uyarımı, serum folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği gibi yan etkiler görülmektedir⁸⁹.

Serum folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliğine ikincil olarak plazma homosistein düzeylerinde artış saptanmaktadır⁸³. Homosistein , protein yapımına girmeyen metionin metabolizması sırasında oluşan sülfürlü esansiyel bir aminoasittir⁷⁸. Homosistein ile aterosklerotik damar hastalıkları birlikteliği ve homosistein metabolizmasında görev alan vitaminlerin buradaki rolünü inceleyen çalışmalar yapılmıştır^{30,105}. Plazma homosistein düzeylerinin artması; hem metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik olarak eksikliklerinden hem de çok çeşitli ilaç ya da beslenmeye bağlı olarak folat, B₁₂ veya B₆ vitaminlerinin eksikliğinden kaynaklanabilmektedir. Görüldüğü gibi homosistein'in vücutta yıkılması ve diğer ürünlere dönüşümü için folat, vitamin B₁₂ ve B₆'ya gereksinim vardır^{78,83}. Yükselmiş homosistein düzeylerinin azaltılmasında B vitaminlerinin özellikle folik asitin verilmesi etkin, güvenli ve ucuz

bir yöntemdir^{30,105}. Ubbink ve arkadaşları¹⁰⁵ hiperhomosisteinemili 100 erkeği gruplara ayırarak yaptıkları bir çalışmada 0.65 mg folik asit, 0.4 mg vitamin B₁₂ ve 10 mg B₆ ayrı ayrı ya da kombine olarak 6 hafta boyunca verilmiş, folik asit ilavesi ile plazma homosisteinin % 41.7 oranında, vitamin B₁₂ ilavesi ile plazma homosisteinin % 14.8 oranında azaldığı görülmüş, buna karşın B₆ vitamini verilmesi plazma homosisteininde önemli azalmaya neden olmamıştır. Kombine vitamin tedavisi ise plazma homosistein düzeyini % 49.8 oranında azaltmıştır. Tek başına folik asit tedavisi, kombine vitamin tedavisine yakın bir şekilde plazma homosisteinini düşürdüğü görülmüştür. Diğer çalışmalarda da hiperhomosisteinematik bireylerde vitamin verilmesiyle plazma homosistein düzeylerinin düştüğünün gösterilmesi bu durumu desteklemektedir^{62,65,111}.

Çalışmamızda vitamin B₁₂ (P<0.01, R:-0.40) ve folik asitle (P<0.05, R:-0.23) homosistein arasında negatif ilişkinin olduğu görülmektedir. Serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri azaldıkça plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Ayrıca vitamin B₁₂ ile homosistein arası negatif ilişki folik asit ile homosistein arası negatif ilişkiye göre daha fazla olarak görülmektedir. Bu çalışmada serum folik asit düzeyiyle homosistein düzeyi arası negatif ilişki, antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalarda Ono ve arkadaşları⁸¹ ile Schwaninger ve arkadaşları⁹⁵ tarafından yapılan daha önceki çalışmalar ile benzer olarak bulunmuştur.

Homosistein; hem pıhtılaşma sistemini hem de damar duvarını etkileyerek vasküler hastalığa neden olmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerinden faktör V ve XII' nin aktivasyonunu uyarırken, protein C aktivasyonunu azaltmakta, tromboksan yapımını ve lipoprotein (a) 'nın fibrine bağlanmasını arttırmaktadır³⁹. Sitotoksik etkisi nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda endotelial hücre deskuamasyonuna yol açması nedeniyle damar duvarının bütünlüğünü bozmaktadır¹⁰⁹. Ayrıca damar düz kas hücre proliferasyonunu ve gelişen aterom plağı içinde kollajen birikimini artırmaktadır⁹⁹. Lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanması sonucunda ise trombüs

oluşumu kolaylaşmaktadır³⁹. Lipoprotein (a), hem koagülasyon sisteminin hem de lipid transport sisteminin özelliklerini taşıyan bir partiküldür¹². Yapısında bulunan apolipoprotein (a)'nın plazminojene benzemesi nedeniyle aterojenik etkinin fibrinolizis yolu üzerinden olduğu düşünülmektedir. Fibrin-plazmin oluşumu azalması sonucunda trombüs oluşumu kolaylaşmaktadır²⁹. Plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerindeki artışlar tek başına aterosklerotik değişikliklerden sorumlu olabilmektedir^{20,46}. Çalışmalarda yüksek homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin damar hastalıkları (özellikle koroner kalp hastalıkları açısından) için önemli ve hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperkolesterolemiden, diabetes mellitustan bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilmiştir^{15,36,76,100}. İlk olarak 1976 yılında homosistein ile kardiyovasküler hastalıklar arasında tanımlanmış olan ilişki¹¹⁰, Clarke ve arkadaşları²⁰ tarafından yapılan çalışma da kardiyovasküler hastalığı olanlarda % 30, serebrovasküler hastalığı olanlarda %28, periferik damar hastalığı olanlarda % 18 oranında sağlıklı bireylere göre daha fazla homosistein yüksekliği gösterilerek desteklenmiştir. Stampher ve arkadaşları¹⁰⁰ tarafından erkek doktorlarda yapılan bir çalışmada uzun süreli izlemlerde hiperhomosisteineminin myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Plazma homosistein yüksekliği olanların myokard infarktüsü açısından üç, karotit arter stenozu açısından iki misli fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir¹⁰⁰. Plazma homosistein düzeylerindeki her 5 $\mu\text{mol/l}$ lik artışın koroner kalp hastalığı riskini kadınlarda %80, erkeklerde ise % 60 oranında arttırdığı gösterilmiştir¹⁵. Boushey ve arkadaşları¹⁵ plazma homosistein düzeyindeki 5 $\mu\text{mol/l}$ lik artışın serum kolesterol düzeyindeki 20 mg/dl' lik bir artış kadar koroner arter riskini artırabileceğini bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda da homosistein ile aterosklerotik damar hastalıkları ilişkisi açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir^{7,83}.

Bilindiği gibi plazma homosistein düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermektedir¹⁶. Bu çalışmada da yaşın artmasıyla homosistein düzeylerinin yükseldiği

görülmektedir ($P<0.01$). Bunun nedeni ise yaşı artmasıyla birlikte glomerul filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak böbreklerden homosistein klirensinin azalması ve/veya yaşlar arasındaki vitamin düzeylerindeki farklılıkların olabileceği bildirilmektedir^{34,96}. Çalışmamızda erkeklerdeki plazma homosistein düzeylerinin kızlara göre daha yüksek bulunmuştur ($P<0.01$). Bu durum kas kitlesinin büyüklüğüyle paralel olarak kreatin oluşumu için metionin gerekli olmasına bağlı olarak bir molekül kreatin oluşumu sırasında bir molekül homosistein oluşmasına bağlanmaktadır¹⁶.

Schwaninger ve arkadaşları⁹⁵ tarafından bir aydan fazla süreyle antiepileptik ilaç kullanan 51 epileptik hastada yapılan bir çalışmada aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre plazma homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da buna benzer olarak hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek plazma homosistein düzeylerinin olduğu görüldü ($P<0.05$). Hastaların 17' sinde (% 15.3) plazma homosistein düzeyleri kontrol yaş grubunun plazma homosistein düzey ortalamasının üzerinde idi. Artan plazma homosistein düzeyleri ile beraber ateroskleroz riskide artmaktadır¹⁵. Bu nedenle antiepileptik ilaç ile tedavi edilen hastaların plazma homosistein düzeylerindeki yükseklik nedeniyle oluşabilecek aterosklerotik damar hastalıkları açısından risk altında oldukları söylenebilir.

Dahlen ve arkadaşları⁶³ prospektif bir çalışmada lipoprotein (a)' nın koroner aterosklerozun varlığı için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermişlerdir. Austin ve arkadaşları¹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, 11 yıllık izlem sonunda randomize seçilen serumlarda en yüksek lipoprotein (a) düzeylerine sahip olanlarda diğer kişilere göre şiddetli kardiyovasküler hastalık riskinin 4 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir. Kostner ve arkadaşları⁵⁶ yaptıkları çalışmada bir ebeveyni koroner arter hastalıklığı olan 18 yaş altı çocuklarda kontrol grubuna göre plazma lipoprotein (a) değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre plazma lipoprotein (a)

düzeyleri daha yüksek olarak bulundu ($P<0.01$). Hastalarda plazma homosistein düzeyi ile plazma lipoprotein (a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın, plazma homosistein yüksekliği saptanan 17 hastanın 7'sinde (%41) plazma lipoprotein (a) düzeylerinde yükseklik saptandı. Bu nedenle antiepileptik ilaç ile tedavi edilen hastaların plazma lipoprotein (a) düzey yüksekliğine bağlı oluşabilecek aterosklerotik damar hastalıkları açısından risk altında oldukları söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada homosistein remetilasyonunda vitamin B₁₂ ve folik asit'in anahtar rol oynadıkları⁸³, serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri eksik olan bir çok hastada plazma homosistein düzeylerinin yükseldiğinin gösterilmesiyle desteklenmiştir^{32,68}. Ayrıca aterosklerotik damar hastalıklarında serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyinin artırılarak plazma homosistein düzeyinin azalması sonucunda özellikle kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı gösterilmiştir^{62,65,111}. Bu durum, Verhsef ve arkadaşları⁶ tarafından myokard infarktüsü geçirmiş 130 hastada yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre plazma homosistein düzeylerinin yüksek, plazmadaki vitamin düzeylerinin daha düşük bulunmasıyla desteklenmiştir.

Antiepileptik ilaç kullanımı (özellikle karbamazepin, epdantoin, valproat, fenobarbital, primidon) kullanımı sırasında vitamin eksikliği gelişmesine bağlı olarak plazma homosistein düzeyi yükselmektedir⁴². Folik asit düzeyini düşüren ilaçlar arasında başlıca epdantoin, karbamazepin, fenobarbital sayılabilir^{55,58,88}. Bu çalışmada antiepileptik ilaç kullanımı ile folik asit düşüklüğü arasında ilişki gösterilemedi. Bunun nedeni olarak hastaların diyetlerinin folik asitten zengin besinlerden oluşabileceği düşünüldü. Antiepileptik ilaç tedavisi sırasında vitamin B₁₂ düzeyi ilaçlara göre değişiklik göstermektedir⁹⁵. Vitamin B₁₂ düzeyinde; karbamazepin kullanımı sırasında düşme, epdantoin de değişiklik saptanmama, azalma ya da artma, fenobarbital kullanımı sırasında azalma ya da artma, valproat kullanımı sırasında değişiklik saptanmama ya da artma olabileceği bildirilmiştir^{22,55,58,72,88}. Bu çalışmada ise sadece karbamazepin tedavisi alan

hastalarda, diğer tekli ya da birden fazla antiepileptik ilaç ile tedavi edilen hastalarımıza göre daha fazla serum vitamin B₁₂ düzeylerinin düştüğü bulundu ($P < 0.05$). Yaşın artışıyla birlikte serum folik asit düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir⁵⁴. Bu çalışmada hastaların yaşının artmasıyla birlikte hem serum folik asit düzeylerinde ($P < 0.01$) hem de serum vitamin B₁₂ düzeylerinde ($P < 0.01$) azalma olduğu bulundu. Antiepileptik ilaç düzey yüksekliği saptanan 17 hastanın 11'inde (% 64.7) serum Vitamin B₁₂ düşüklüğü, 1'inde (% 5.8) ise serum folik asit düşüklüğü görüldü. Bu durum, yaşın artmasıyla birlikte gelişen serum vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin neden olduğu plazma homosistein düzeylerindeki yükseklik olarak düşünüldü. Çalışmamızda bu durumun özellikle serum vitamin B₁₂ (R:-0.40) düşüklüğüne bağlı olduğu görüldü.

Plazma lipoprotein (a) düzeyleri ile vitamin düzeyleri arasında direkt ilişki gözlenmedi. Plazma lipoprotein (a) yüksekliği saptanan 32 hastanın 12'sinde serum vitamin B₁₂ (% 37.5) düzeyinde, 2'sinde serum folik asit (% 6.25) düzeyinde düşüklük bulundu. Bu durumda hastalarımızda lipoprotein (a) nedeniyle oluşabilecek erken aterosklerotik damar hastalıkları riskinde serum vitamin B₁₂ düşüklüğünün folik asite göre etkisinin daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda plazma lipoprotein (a) yüksekliğinin plazma homosistein yüksekliğine oranla antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalarda aterosklerotik damar hastalıkları açısından daha belirleyici bir faktör olduğu görülmektedir. Plazma lipoprotein (a) düzeylerinin 30 mg/dl'nin üzerinde olanlarda özellikle erken aterosklerotik damar hastalıkları açısından risk altında olabilecekleri bildirilmektedir^{5,75}. Plazma lipoprotein (a) düzeyi 50 mg/dl'nin üzerinde olanlarda myokard infarktüsü görülme riski 50mg/dl'nin altında olanlara göre 2-3 misli fazlayken, plazma lipoprotein (a) düzeyi 35mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise myokard infarktüsü görülme riski 1.75 misli fazla olduğu bildirilmiştir⁴⁷. Bu nedenle antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalarda

yükselen plazma lipoprotein (a) düzeylerini düşürmek gerekir. Bunu hedefleyen diyet rejimleri ve farmakolojik ilaçların kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Fless ve arkadaşları²⁷ tarafından hiperkolesterolemik ve yüksek lipoprotein (a) düzeyli hastalara kolesterol düşürücü diyet verilmiş ancak çalışmanın sonucunda lipoprotein (a) düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Malle ve arkadaşları⁷⁰ tarafından W-3 yağ asitlerinin lipit parametresi üzerine olan etkileri incelemiş olup çalışmanın sonucunda W-3 yağ asitlerinin plazma lipoprotein (a) düzeylerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Rainwater ve arkadaşları⁸⁶ tarafından maymunlara kolesterol ve doymuş yağlardan oluşan zengin diyetin verilmesiyle yapılan çalışmada plazma lipoprotein (a) düzeylerinin kalıtsal olarak belirlendiği ve diyet değişikliklerinden çok az etkilendiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte hastalara egzersiz, östrojen, anabolik steroidler, n-asetil sistein ve nikotinik asit önerilebilir^{8,70,75}.

Hastalarımızda plazma homosistein düzeyleriyle serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasındaki negatif ilişkinin görülmesine karşın, serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi açısından hasta ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Bununla birlikte Schawaninger ve arkadaşları⁹⁵ tarafından antiepileptik ilaç kullanan 51 hasta ile yapılan çalışmada da serum vitamin B₁₂ düzeyleri açısından hasta ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Benzer olarak Porcharuniti ve arkadaşları⁸⁴ tarafından koroner arter hastalığı anjiyografi ile tespit edilmiş 101 hasta ile yapılan çalışmada serum vitamin B₁₂ düzeyleri açısından hasta ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Bilindiği gibi lipid metabolizmasında anahtar rol oynayan karaciğerin mikrozomal enzimleri, antiepileptik ilaçların biyotransformasyonunu da sağlamaktadır. Antiepileptik ilaçların lipitler üzerindeki etkileri bir çok çalışmada araştırılmış olup çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Epdantoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon olmak üzere birçok antiepileptik ilaç mikrozomal enzim uyarımı yapmaktadırlar⁵⁹. Buna bağlı olarak bu antiepileptik ilaçların serum

HMG-CoA redüktazı aktive ederek endojen kolesterol sentezini arttırdığı ve dolayısıyla HDL-kolesterol düzeyini arttırdığı gösterilmiştir^{1,17}. Buna karşın valproat kullanımı mikrozomal enzim uyarımı yapmamaktadır^{1,59}. Valproat tedavisi sırasında serum total kolesterol seviyesinde azalma ya da değişikliğin olmadığı , TG düzeyinde ise azalma olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir^{87,112}. Karbamazepin, epdantoin, fenobarbital kullanımına bağlı olarak gelişebilen HDL yüksekliğinin bir miktar kardiyovasküler hastalık riskini önlemesinin gösterilmesi bu çalışmaların en önemli sonuçlarından^{87,107,112}. Bunun aksine Annegers ve arkadaşları⁶ tarafından antiepileptik ilaç kullanan hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinin arttığı bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda gerek HDL yüksekliğinde gerekse ateramatöz diğer lipid profillerinde (TG, kolesterol, VLDL kolesterol, LDL kolesterol) kontrol grubuna göre yükseklik görülmedi. Ancak daha önceki bazı çalışmaların sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini en çok yükselten ilaçlar sırasıyla karbamazepin, fenobarbital, valproat olarak bulundu^{17,66}.

Ayrıca homosisteinin MSS üzerinde potansiyel konvülzan etkisi bulunmaktadır. Plazma homosistein düzeyi 50-200µmol/l arasında ise ailevi enzim eksikliğinden bahsedilmekte ve bu tip hastalar yüksek konvülsiyon riski taşımaktadırlar⁶. Bu durumdaki hastalara folat tedavisi yapılması önerilmektedir. Bu tip hastalarda yapılan çift körlü ya da kontrollü çalışmalarda folat tedavisi sonrasında konvülsiyon sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Ancak plazma homosistein yüksekliği olan hastaların sadece bir kısmı folat tedavisinden yarar görmektedir³³. Bu durum, uzun dönem antiepileptik ilaç kullanımı sırasında gelişen folat eksikliğine bağlanmış olan mental bozuklukların bir kısmının nedeninin biriken homosistein olduğu fikrini akla getirmektedir^{33,88}. Çalışmamızda ise hastalarımızın 18'inde dirençli epilepsi, 23'ünde MMR mevcuttu. Dirençli epilepsililerin 4'ü ve MMR'lilerin 4'ünde, plazma homosistein düzeyleri kontrol yaş grubuna

göre yüksekti. Bu 8 hastada dirençli epilepsi ve MMR nedeninin homosisteine bağlı olup olmadığı belli değildir.

Halen aterosklerotik damar hastalığı olan olgularda homosistein düzeyini düşürmeye yönelik çalışmalar sürmekte olup lipoprotein (a) ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Sonuç olarak; antiepileptik ilaç tedavisi gören epileptik çocuklarda plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin izlemi ileride gelişebilecek aterosklerotik damar hastalıkları riskini saptamak ve önlemek açısından önemlidir. Bunun için de antiepileptik ilaç ile tedavi edilen epileptik hastalarda serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinin normal sınırlarda tutulması gerekmektedir.



SONUÇLAR

Antiepileptik ilaç kullanan epileptik çocuklarda aterojenik risk faktörü olan plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şöyle sıralanabilir;

1. Erkek hastalardaki plazma homosistein düzeyleri kız hastalara göre yüksek olarak bulundu (P<0.01).
2. On yaşından büyük hastalarda 10 yaşından küçük hastalara göre plazma homosistein düzeyleri daha yüksekti (p<0.01)
3. On yaşından büyük hastalarda 10 yaşından küçük hastalara göre daha düşük serum vitamin B₁₂ düzeyleri bulundu (p<0.01)
4. On yaşından büyük hastalarda 10 yaşından küçük hastalara göre daha düşük serum folik asit düzeyleri bulundu (P< 0.01)
5. Homosistein ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Serum vitamin B₁₂ düzeyleri azaldıkça plazma homosistein düzeylerinin arttığı gözlemlendi (P<0.01, R: -0.40).
6. Homosistein ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Serum folik asit düzeyleri azaldıkça plazma homosistein düzeylerinin arttığı gözlemlendi (P< 0.05, R:-0.23).
7. Hasta grubunda plazma homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (P<0.05). Ayrıca 17 hastada kontrol yaş grubuna göre plazma homosistein yüksekliği (%15.3) saptandı.
8. Hasta grubunda plazma lipoprotein(a) düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (P<0.01). Ayrıca 32 hastada plazma lipoprotein (a) düzeyleri (% 28.8) erken aterosklerotik damar hastalıkları açısından sınır değer olan 30mg/dl'nin üzerinde bulundu.
9. LDL kolesterol düzeylerini en çok yükselten ilaçlar sırasıyla fenobarbital, karbamazepin, valproat olarak bulundu.

10. Antiepileptik ilaç tedavisi alan epileptik çocuklarda plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin izlemi ileride gelişebilecek aterosklerotik damar hastalıkları riskini saptamak ve önlemek açısından son derece önemli olduğu ve bunun için de serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinin normal sınırlarda tutulması gerektiği kanısına varıldı.



ÖZET

Antiepileptik ilaç tedavisi gören epileptik çocuklarda folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği gelişebilmekte, bunun sonucunda plazma homosistein yüksekliği meydana gelmektedir. Yükselen plazma homosistein düzeyi lipoprotein (a)'nın fibrine bağlanmasını arttırmaktadır. Plazma homosistein ve lipoprotein (a) yüksekliğinde trombüs oluşumu kolaylaşmaktadır^{39,42}.

Serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri ile homosistein arası negatif ilişki, yaşın artmasıyla birlikte daha kuvvetlenmektedir⁹⁶. Bunun nedeni ise yaşlar arasındaki vitamin düzeylerinin farklılığı ve yaş arttıkça meydana gelen homosistein klirensinin azalması olarak bildirilmiştir. Son 10 yılda plazma total homosistein düzeylerinin ölçümünün hassaslaşması aterosklerotik damar hastalıkları riski açısından çalışmalarda ilerlemeye neden olmuştur¹⁶.

Antiepileptik ilaç tedavisi alan 111 epileptik hasta ve sağlıklı 46 kontrol grubundan oluşan çalışmada, plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırmanın sonunda; plazma homosistein düzeyi ile serum folik asit ($P<0.05$, $R: -0.23$) ve vitamin B₁₂ ($P<0.01$, $R:-0.40$) düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu görüldü. Ayrıca yaşın artmasıyla birlikte plazma homosistein düzeylerinin ($P<0.01$) yüksek, serum folik asit ($P<0.01$) ve vitamin B₁₂ ($P<0.01$) düzeylerinin ise düşük olduğu saptandı. Hastalarda kontrol grubuna göre plazma homosistein ve plazma lipoprotein (a) düzeylerinin yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$, $P<0.01$) .

Araştırmanın sonuçlarına göre; antiepileptik ilaç tedavisi alan epileptik çocuklarda plazma homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin izlemi ileride gelişebilecek aterosklerotik damar hastalıkları riskini saptamak ve önlemek açısından son derece önemlidir. Bunun için serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinin normal sınırlarda tutulması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Afacan İ, Aydın Ö.F, Şenbil N, Kara C: Çocuklarda antiepileptik ilaçların lipid profillerine etkisi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Yurdakök M (ed), Ankara 2000, S:153-157.
2. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective finnish population based study. Atherosclerosis 106: 9-19,1994.
3. Allain C.C, Poon L.S, Chan C.S.G, Richmond W, Fu P.C: Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 20: 470-475, 1974.
4. Allen I.C, Grieve A, Griffiths R: Differential changes in the content of amino acid neurotransmitters in discrete regions of the rat brain prior to the onset and during the course of homocysteine- induced seizures. J Neurochem 46: 1582-1592,1986.
5. Alsaeid M, Alsaeid K, Fatania HR, Sharma PN, Abd- Elsalam R: Serum lipoprotein (a) concentrations among Arab children: A hospital- based study in Kuwait. Ann Trop Paediatr 183: 243-248, 1998.
6. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB: Heart disease mortality and morbidity in epilepsy. Epilepsia 25: 699- 704, 1984.
7. Aronson DC, Onkenhout W, Raben AM: Impaired homocysteine metabolism: A risk factor in young adults with atherosclerotic arterial occlusive disease of the leg. Br J Surg; 8: 1114-1118, 1994.
8. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J: Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): Kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. Eur J Clin Invest 19:235-240, 1989.
9. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH: Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 24:704-709,1995.
10. Austin MA, Hokanson JE: Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. Med Clin N Am 78: 99-115, 1994.
11. Aysun S: Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi. Birinci baskı. İmran Ö, Tunçbilek E, Tuncer M (ed), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayını, Ankara 1994, S: 529-552 .

12. Berg K: A new serum type system in man: The lipoprotein (a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59: 369-382, 1963.
13. Berman S: Non-febrile seizure: In: *Pediatric decision making*. Second Ed. Berman S (Ed), Philadelphia 1991, P: 231-271.
14. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 159:38-44, 1999.
15. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274:1049-1057, 1995.
16. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B: Homocysteine and cysteine: Determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 236: 633-641, 1994.
17. Brown DW, Ketter TA, Crumlish J, Post RM: Carbamazepine induced increases in total serum cholesterol: Clinical and theoretical implication. *J Clin Pharmacol* 12: 431-437, 1992.
18. Chadeaux B, Ceballos I, Hamet M, Coude M, Poissonnier M, Kamoun P, Allard D: Is absence of atheroma in Down Syndrome due to decreased homocysteine levels. *Lancet* 11:741-748, 1988.
19. Chen P, Poddar R, Tipa E: Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: Implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 39: 93-109, 1999.
20. Clarke R, Daly L, Robinson K: Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324: 1149-1155, 1991.
21. Coyne MJ, Bonorris GG, Goldstein U, Schoenfield LJ: Effect of chenodeoxycholic acid and phenobarbital on the rate-limiting enzyme of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in patients with gallstones. *J Lab Clin Med* 87: 281-291, 1976.
22. Dastur D, Dave U: Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: Serum lipids, vitamin B₆, B₁₂ and folic acid, proteins and fine structure of liver. *Epilepsia* 28: 147-59, 1987.
23. Delorenzo RJ, Dashefsky LH: Anticonvulsants: *Handbook of Neurochemistry*. Üçüncü baskı. Lajtha A (ed), New York 1985, S:363-403.

24. Dennis VW, Robinson K: Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int* 57:11-17, 1996.
25. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL: Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitory expression in endothelial cells: A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 266:2459-2465, 1991.
26. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD: Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1947-1953, 1997.
27. Fless GM: Structural and functional changes of rhesus serum low density lipoproteins during cycles of diet induced hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2: 475-486, 1982.
28. Fless G.M, Rolih C.A, Scanu A.M: Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). *J. Biol Chem* 259:11470-11478, 1984.
29. Frank SL, Klisak I, Sparkes R.S, Mohandas T, Tomlinson J.E, McLean J.W, Lawn R.M, Lusis A.J: The apolipoprotein (a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet* 79:352-356, 1988.
30. Franken DG, Boers GH, Blom HJ: Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 14: 465-470, 1994.
31. Garg UC, Zheng Z.J, Folsom A.R, Moyer Y.S, Tsal M.Y, McGovern P, Eckfeld J.H: Short-term and long-term variability of plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 43: 141-145, 1997.
32. Genest J, Cohn JS: Clustering of Cardiovascular risk factors: Targeting high risk individuals. *Am J Cardiol* 76: 8-20, 1995.
33. Gibberd F, Nicholls A, Wright M: The influence of folic acid on the frequency of epileptic attacks. *Eur J Clin Pharmacol* 19:57-60, 1981.
34. Giitay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM: Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels. *J Clin Endocrinol Metab* 83:550-553, 1998.
35. Graeber JE, Slott JH, Ulane RE: Effect of homocysteine and homocystine on platelet and vascular arachidonic acid metabolism. *Pediatr Res* 16: 490-493, 1982.
36. Graham IM, Daly LE, Refsum HM: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 277: 1775-1781, 1997.

37. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, Refsum H: Elimination of homocysteine from plasma in subjects with end stage renal failure. *Irish J Med Sci* 164: 1934-1941, 1995.
38. Harpel P.C, Gordon B.R, Parker T.S: Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 3847-3851, 1989.
39. Harpel PC, Chang VT, Borth W: Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Nat Acad Sci USA* 89:10193-10197, 1992.
40. Harvie N.R, Schultz J.S: Studies on the heterogeneity of human serum lipoproteins and on the occurrence of double lipoprotein variants. *Biochem Genet* 9: 235-245, 1973.
41. Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB: Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 345: 882-885, 1995.
42. Hendel J, Dam M, Gram L: The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 69:226-231,1984.
43. Hofmann S.L, Eaton D.L, Brown M.S, McConathy W.J, Goldstein J.L, Hammer R.E: Overexpression of human LDL receptors leads to accelerated catabolism of Lp (a) lipoprotein in transgenic mice. *J Clin Invest* 246: 904- 910, 1990.
44. Holmes GL: Electroencephalographic and neuroradiologic evaluation of children with epilepsy. *Pediatr Clin North Am* 36: 395-420, 1989.
45. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G: The causes of epilepsy: A Textbook of epilepsy. Third Ed. Hopkins A(Ed). Chapman & Hill Medical, London 1995, P: 570-575.
46. Howard GC, Pizzo SV: Lipoprotein (a) and it's role in atherothrombotic disease. *Lab Invest* 69:373-386, 1993.
47. Hunninghake DB, Stein EA, Mellies MJ: Effects of one year of treatment with provastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on lipoprotein (a). *J Clin Pharmacol* 33: 574-80, 1993.
48. Jacobsen DW: Determinants of hyperhomocysteine. *Am J Clin Nutr* 64: 641-642, 1996.
49. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Williams RR: The effect of folic acid fortification on plasma folate levels and total homocysteine concentrations. *N Eng J Med* 340: 1449-1454, 1999.

50. Jathar VS, Kamath SA, Parikh MN: Maternal milk and serum vitamin B₁₂, folic acid and protein levels in India subjects. *Arc Dis Child* 45: 236-241, 1970.
51. Jones PH, Gotto AM, Pownall HJ: Effect of gemfibrozil on plasma lipoprotein (a) levels in type IIa hyperlipoproteinemic subjects. *Arterioscler Thromb* 11:1423-1425, 1991.
52. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Sora J, Lessik M, Ruggie N, Grceovich G. A: Thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 43: 414-421, 1988.
53. Kayaalp O. Antiepileptikler: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Üçüncü baskı. Kayaalp O (ed), Feryal matbaacılık, Ankara 1985, S: 2027-2052.
54. Kishi T, Eguchi T, Fujita N: Serum folic acid in epileptics with a monotherapy of anti-epileptic drugs. *J Jpn Pediatr* 97: 1593-1598, 1993.
55. Klipstein F: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 23: 68-86, 1964.
56. Kostner GM, Czinner A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M: Lipoprotein (a) concentrations as risk indications as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 66: 1054-1056, 1991.
57. Költringer P, Jürgens G: A dominant role of lipoprotein (a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 58: 187-98, 1985.
58. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kynast G, Schmidt-Gayk H, Schellenberg B: Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. *Drug Nutr Interact* 5: 317-343, 1988.
59. Leeder JS, Pharm D, Gregory L: Pharmacogenetics in pediatrics. *Pediatr Clin N Am* 44: 55-57, 1997.
60. Lentz SR, Sader JE: İnhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin invest* 88:1906-1914, 1991.
61. Leviton A, Covan LD: Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1: 40-83, 1982.

62. Lobo A, Naso A, Arheart K: Reduction of homocystein levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B₆ and B₁₂. *Am J Cardiol* 83: 821-825, 1999.
63. Loscalzo, J: Lp (a) a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* . 10: 672-679, 1990.
64. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G.M, Scanu A.M: Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Atherosclerosis* 10: 240-245, 1990.
65. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Metaanalysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. *BMJ* 316: 894-898, 1998.
66. Luoma PV, Sotaniemi EA, Pelkonen RO, Pirttiaho HI: Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol, and liver size in subject on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur J Clin Pharm* 28: 615-618, 1985.
67. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M: Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 78: 145-150, 1989.
68. Malinow MR, Duell PB, Mess DL: Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 338: 1009-1015, 1998.
69. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM: Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 79: 1180-1188, 1989.
70. Malle E, Sattler W, Prenner E, Leis HJ, Hermetter A, Gries A: Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipidemic subjects with and without high plasma lipoprotein (a) concentrations *Atherosclerosis* 88: 193-201, 1991.
71. Massy ZA, Chadeux-Vekemans B, Chevalier A: Hyperhomocysteinemia: A significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1103-1108, 1994.
72. May R, Sunder T: Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 34: 1098-1101, 1993.

73. Mbewu AD, Bahatnagar PN, Durrington L: Serum lipoprotein (a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arterioscler Thromb* 11: 940-946, 1999.
74. McGowan M.W, Artiss JD, Strandberg DR: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29: 538-542, 1983.
75. Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F: Effects of physical activity and diet on lipoprotein (a). *Med Sci Sports Exerc* 29: 1429-36, 1997.
76. Min WK, Lee JO, Huh JW: Relation between lipoprotein (a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clin Chem* 43: 1891-1895, 1997.
77. Mostapha A, Gupta A, Robinson K: Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 55: 1470-1475, 1999.
78. Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Disorders of transsulfuration: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Seventh Ed. Scriver CR, Beaudet AL, William S, Valle D (Eds), New York 1995, P:1279-1327.
79. Niranjana S, Robinson K: Homocysteine, B vitamins and coronary artery disease. *Med Clin N Am* 84: 215-237, 2000.
80. Nygard O, Vollset SE, Refsum H: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *J Am Med Assoc* 274:1526-1533, 1995.
81. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, Sakura N, Ueda K: Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients anticonvulsants. *Metabolism* 46: 959-962, 1997.
82. Pedley TA, Scheuer ML, Walczak TS: Epilepsies: Merritt's Textbook of Neurology. Rowland LP(ed), New York 1995, S: 884-869.
83. Poddar R, Sivasubramanian N, Robinson K: Homocysteine modulates the expression of a specific cytokine in human aortic endothelial cell. *Circulation* 96: 286-295, 1997.
84. Porcharuniti N, Lewis CA: Plasma homocysteine, folate and vitamin B₁₂ concentrations and risk for early onset coronary disease. *Am J Clin Nutr* 59: 940-948, 1994.
85. Powell L.M, Rice G, Lawn R, Eaton D: Binding of Lp(a) and recombinant apo(a) to the mouse macrophage cell line P388D. *Circulation* 80: 181-185, 1989.

86. Rainwater DL, Manis GS, Vandeberg JL: Hereditary and dietary effects on apolipoprotein (a) isoforms and Lp (a) in baboons. *J Lipid Res* 30: 549-558, 1989.
87. Reddy MN: Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, highdensity lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 180: 359-363, 1985.
88. Reynolds E, Chanarin I, Milner G Matthews D: Anticonvulsant therapy folic acid and vitamin B₁₂ metabolism and mental symptoms. *Epilepsia* 7: 261-270, 1966
89. Reynold's EH: Chronic antiepileptic toxicity. *Epilepsia* 16: 319-352, 1975.
90. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J: Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 95:1777-1782, 1997.
91. Sanders JWAS: Some aspect of prognosis in the epilepsies. *Epilepsia* 34:1007-1016, 1993.
92. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH: Serum methylmalonic acid and total homocysteine in the diagnosis of deficiencies of cobalamin and folate. *Am J Med* 55:127-45 1993.
93. Scanu AM, Scandiani L, Lipoprotein (a): Structure, biology and clinical relevance. *Adv Intern Med* 36: 249-270, 1991.
94. Scanu AM: Lipoprotein(a): A genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function. *J Lab Clin Med* 116: 142-146, 1990.
95. Schwaninger M, Ringleb P, Kohl B, Fiehn W, Rieser P A, Walter- Sack I: Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 40:345-350, 1999.
96. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg H: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in the elderly population. *J Am Med Assoc* 270:2693-2698, 1993.
97. Serdaroglu A, Gücüyener K: Türkiye'de epilepsi prevalansı: Ro-codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi derneği, XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı, Ankara 1997, S:44-45.
98. Simons L, Friedlander Y, Simons J, Mc Callum J: Lipoprotein (a) is not associated with coronary heart disease in the elderly: Cross-sectional data from the Dubbo study. *Atherosclerosis* 99: 87-95, 1993.

99. Stamler JS, Slivka A: Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev* 54:1-30,1996 .
100. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ulmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in physicians. *JAMA* 268: 877-881, 1992.
101. Tahrp BR: One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 28: 36-45, 1987.
102. Taylor LM, Moneta JR, Sexton GJ: Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 29: 8-21, 1999.
103. Tomlinson J.E, McLean J.W, Lawn R.M: Rhesus monkey apolipoprotein (a): sequence, evolution and site of synthesis. *J Biol Chem* 264: 5957-5965, 1989.
104. Ubbink J.B, Hayward W.J, Bissbort S: Rapid high- performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr* 565: 441-446, 1991.
105. Ubbink JB, Vermack WJ, Delport R: Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 124:1927-1933, 1994.
106. Verhoef P, Stampfer MJ: Homocysteine metabolism and risk for myocardial infarction: Relation with vitamins B₆ , B₁₂ and folate. *Am J Epidemiol* 143: 845-859, 1996.
107. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F: Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health*: 33:242-245, 1997.
108. Wada JA, Sino M: Recent Classification of seizures and Epilepsies: Clinical neurophysiology of Epilepsy. First Ed. Wada JA, Ellingson RJ (Eds), Netherlands 1990, P:3-36.
109. Wall RT, Harlan JM, Harker LA : Homocysteine- induced endotelial cell injury in vitro: A model for study of vascular injury. *Thromb Res* 18: 113-121, 1980.
110. Wilcken DE, Wilcken B: The pathogenesis of coronary artery disease: A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 57: 1079-1082, 1976.
111. Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease and carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 32: 363-370, 1983.

112. Zeilthofer J, Doppelbauer A, Tribl G, Leitha T, Deecke L: Changes of serum lipid pattern during long-term anticonvulsive treatment. Clin Invest 71: 574-578, 1993.



Ek tablo I : Çalışmaya katılan hastaların özellikleri ve laboratuvar değerleri

No	Ad-soyad	Yaş	Cinsiyet	Lip (a)	Hcy	Vit B 12	Folik asit
1.	H.K	11	K	3.98	4,3	545	4,27
2.	Y.T	6	E	16.8	2,27	463	8,6
3.	D.D	14	K	24.8	3,14	493	6,92
4.	T.Ç	5,5	K	4.22	3,6	325	5,9
5.	C.Y	11	E	21.0	4,46	1500	20
6.	S.K	6	K	3.07	3,25	1064	7,67
7.	A.G	9,5	E	2.00	3,37	644	6,88
8.	F.Ç	8	E	13.4	3,03	397	8,31
9.	M.D	14	E	7.42	5,53	166	8,44
10.	T.T	3,5	K	2.33	3,51	978	8,56
11.	A.T	1,5	E	2.00	3,98	485	8,47
12.	B.Ö	4	E	47.7	5,07	1266	15,62
13.	S.K	7	E	2.00	4,05	507	11,22
14.	AA	15	E	2.68	14,55	152	5,12
15.	F.D	17	E	36.1	9,03	809	7,79
16.	Z.Ö	3,5	E	37.3	2,9	670	4,99
17.	G.K	16	E	9.72	4,44	563	7,17
18.	İ.A	16	K	31.6	10,94	157	3,76
19.	Ö.E	4,7	E	2.00	4,79	648	13,18
20.	D.B	8	E	12.5	3,32	1011	6,39
21.	E.B	14	K	12.1	6,98	750.2	8.81
22.	B.Ö	10,5	E	62	2,33	937	5,18
23.	E.Ü	5	E	3.96	7,34	406	5,37
24.	B.Y	12	K	79.5	4,89	823	5,4
25.	H.A	6	E	9.83	6,47	376	7,02
26.	G.B	9,5	K	56.7	5,8	651	6,25
27.	M.U	6,5	E	2.0	2,24	353	5,4
28.	M.Ö	7	E	35.5	9,66	376	2,87
29.	R.B	14	E	24.7	6,1	233	6,15
30.	M.M	6,5	K	3.51	7,11	610	13,43
31.	S.Y	4,5	E	6.89	4,66	815	6,93
32.	S.E	14	K	17.3	6,92	185	3,87
33.	M.Ö	15	E	5.14	13,1	113	6,24
34.	S.Ö	12	E	14.3	3,11	595	9,87
35.	B.T	10	K	47.2	4,35	388	6,84
36.	T.B	5,5	K	85.3	5,13	471	5,43
37.	M.Ö	8	E	50.6	6,56	589	10,21
38.	Ö.K	13	K	18.4	7,36	138	4,37
39.	B.K	13	E	96.0	6,12	114	5,41
40.	N.Ö	3	E	76.4	5,07	453	5,14
41.	A.Y	10	E	27.5	11,63	488	10,7
42.	F.Z	10	K	8.74	8,79	197	2,94
43.	S.K	6,5	E	4.08	5,01	392	8,48
44.	AA	8	K	39.6	5,81	398	4,49
45.	B.Ü	13	K	5.68	8,04	408	7,12
46.	Ç.S	5	K	71.7	7,12	378	1,88
47.	M.K	2,5	E	44.6	12,65	736	6,87
48.	M.İ	16	E	3.80	9,06	586	7,89
49.	T.S	9	E	8.27	7,35	889	19,42

Ek tablo I (Devamı)

No	Ad-soyad	Yaş	Cinsiyet	Lip (a)	Hcy	Vit B 12	Folik asit
50.	A.Y	16	E	2.64	9,85	233	3,9
51.	M.Ş	13	E	19.9	16,61	108	5,06
52.	S.Ç	15	E	2.00	8,43	223	3,81
53.	S.A	14	E	2.00	6,36	268	7,52
54.	Y.Ş	16	K	55.9	8,09	160	3,5
55.	D.N	12	E	24.3	3,92	463	7,22
56.	M.D	6,5	K	20.4	7,71	498	5,99
57.	S.Ç	16	K	26.9	5,74	280	3,7
58.	A.K	14	K	12.6	7,21	179	6,93
59.	İ.C	4,5	E	15.0	5,04	417	9,1
60.	İ.Y	2,5	K	11.1	4,94	688	9,77
61.	A.E	16	E	2.74	9,16	11	3,26
62.	B.S	3,5	K	2.00	5,86	1500	15,95
63.	Ö.Ö	8	K	4.70	4	286	9,12
64.	F.Y	14	E	2.31	5,79	255	8,2
65.	M.Ö	8	K	15.8	5,95	404	9,46
66.	M.U	16	E	9.03	15,31	105	4,32
67.	Ş.E	15	K	6.62	7,57	93	2,98
68.	K.E	6	E	35.8	8,8	1092	4,76
69.	B.A	4,5	E	3.71	1,98	249	4,03
70.	E.D	9	K	89.4	6,13	437	4,08
71.	U.K	4,5	E	2.58	4,71	473	4,97
72.	S.Ö	12	E	16.6	9,9	146	4,91
73.	A.E	16	E	6.02	4,38	198	10,93
74.	F.A	12	E	38.8	4,59	416	3,29
75.	B.D	8	K	22.1	5,43	478	8,72
76.	H.Y	13	E	14.9	7,74	234	5,58
77.	E.K	10	K	13.4	7,26	360	8,67
78.	B.B	6,5	K	17.1	8,75	606	9,48
79.	S.K	8	K	9.08	3,79	667	8,99
80.	D.Y	4	K	9.86	4,86	461	7,9
81.	S.E	15	E	125	7,21	121	5,89
82.	A.D	11	E	25.4	4,67	1218	18,66
83.	F.T	4,5	K	21.2	3,43	740	13,36
84.	G.Z	19	E	22.9	4,84	366	6,12
85.	E.G	9	K	13.3	5,57	946	7,74
86.	E.Ö	16	K	38.7	8,61	162	5,76
87.	S.T	5	K	7.03	5,26	1010	3,98
88.	T.Ş	2	K	3.37	6,39	862	6,88
89.	S.S	7	E	16.2	4,91	296	8,77
90.	Ş.Ş	11	K	7.63	3,57	387	8,94
91.	M.Ş	17	E	36.7	5,21	123	4,32
92.	S.B	10	K	45.2	5,88	797	7,67
93.	O.B	6	E	68.5	4,18	749	14,05
94.	F.T	14	K	28.0	7,1	511	5,07
95.	U.K	16	E	35.7	9,72	172	11,78
96.	S.K	12	E	9.34	6,29	393	6,51
97.	T.A	17	K	9.19	6	438	3,88
98.	M.T	8,5	E	4.82	7,8	126	5,29

Ek tablo I (Devamı)

No	Ad-soyad	Yaş	Cinsiyet	Lip (a)	Hcy	Vit B 12	Folik asit
99.	Ç.K	6,5	K	19.2	7,25	557	7,4
100.	G.Ö	15	K	47.8	5,74	237	10,59
101.	B.G	10	E	2.00	5,23	679	7,44
102.	Ö.Y	15	K	8.20	5,84	307	9,99
103.	U.U	15	E	49.0	7,33	506.7	6.23
104.	A.B	13	K	14.5	7,2	210	5,47
105.	M.B	12	E	120	6,92	158	5,53
106.	E.K	9	K	5.74	7,81	448	6,85
107.	B.K	14	E	55.4	13,44	120	6,34
108.	C.K	7	E	13.9	3,61	346	5,94
109.	Z.K	14	K	62.5	9,01	269	6,37
110.	H.Ö	17	E	40.8	8,54	248	4,49
111.	A.S	20	K	11.2	9,57	176	6,84

