

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

**VALPROİK ASİT VEYA KARBAMAZEPİN KULLANAN
EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE
KARNİTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞEGÜL NEŞE (ÇITAK) KURT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERCAN DEMİR**

ANKARA

2012

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

**VALPROİK ASİT VEYA KARBAMAZEPİN KULLANAN
EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE
KARNİTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞEGÜL NEŞE (ÇITAK) KURT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERCAN DEMİR**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-63 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

2012

KISALTMALAR DİZİNİ

VPA	: Valproik asit
CBZ	: Karbamazepin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
AEİ	: Antiepileptik ilaç
VGB	: Vigabatrin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
TPM	: Topiramet
ESM	: Etosüksimit
LTG	: Lamotrijin
BZD	: Benzodiazepin
PB	: Fenobarbital
LEV	: Levetirasetam
OXC	: Okskarbazepin
PHT	: Fenitoin
CLZ	: Klobazam
PRM	: Primidon
GABA	: Gama amino bütirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
O₂⁻	: Süperoksit radikalleri

HO[•]	: Hidroksil Radikalleri
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hiperklorik Asit
O₂^{↑↓}	: Singlet O ₂
TAS	: Total antioksidan seviye
TOS	: Total oksidan seviye
OSI	: Oksidatif stres indeksi
AU	: Arbitrary unit
p	: Persentil

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Kısaltmalar.....	III
İçindekiler.....	V
Tablolar dizini.....	VII
Şekiller dizini.....	VIII
Teşekkür.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.EPİLEPSİ.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Sınıflandırma.....	4
2.1.4.Antiepileptik İlaç Tedavisi.....	6
2.1.5.Antiepileptik İlaçlar.....	6
2.1.6.Valproik Asit.....	9
2.1.7.Karbamazepin.....	12
2.2.OBEZİTE.....	14
2.2.1.Obezite-Valproik Asit/Karbamazepin İlişkisi.....	16
2.3.KARNİTİN.....	18
2.3.1.Valproik Asit Kullanımına Bağlı Karnitin Eksikliği.....	20
2.3.2.Obezite-Karnitin İlişkisi.....	21
2.4.TOTAL OKSİDAN SEVİYE/TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE/OKSİDATİF STRES İNDEKSİ.....	23

2.4.1.Serbest Radikaller.....	23
2.4.2.Antioksidanlar.....	25
2.4.3.Oksidatif Stres İndeksi.....	27
2.4.4.Tiyol.....	27
2.5.EPİLEPSİ-OKSİDAN /ANTİOKSİDAN İLİŞKİSİ.....	28
2.6.ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR-OKSİDAN/ANTİOKSİDAN İLİŞKİSİ.....	29
2.7.KARNİTİN- OKSİDAN/ANTİOKSİDAN İLİŞKİSİ.....	31
2.8.OBEZİTE- OKSİDAN/ANTİOKSİDAN İLİŞKİSİ.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma gruplarının seçimi.....	33
3.2. Laboratuvar yöntemleri.....	35
3.3. İstatistiksel değerlendirme yöntemleri.....	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇLAR.....	66
7.KAYNAKLAR.....	68
8.ÖZET.....	87
9.SUMMARY.....	89
10.ÖZGEÇMİŞ.....	91

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: ILAE 2001 epileptik sendromların sınıflandırılması.....	5
Tablo 2: Nöbet tipine göre AEİ seçimi.....	7
Tablo 3: Epileptik sendroma göre AEİ seçimi.....	8
Tablo 4: AEİ'nin etki mekanizması.....	9
Tablo 5: Grupların yaş ve cinsiyet, VKİ dağılımı.....	38
Tablo 6: Hastaların takip/tedavi özellikleri.....	39
Tablo 7: Grupların VKİ'ne göre dağılımı.....	39
Tablo 8: Grupların serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri.....	40
Tablo 9: Grupların VKİ alt gruplarına göre serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri.....	43
Tablo 10: VPA grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları.....	51
Tablo 11: VPA grubunun 85p üstünde parametreler arası korelasyon sonuçları.....	52
Tablo 12: CBZ grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları.....	53
Tablo 13: Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Grupların serbest karnitin düzeyleri.....	40
Şekil 2: Grupların tiyol düzeyleri.....	41
Şekil 3: Grupların TOS düzeyleri.....	41
Şekil 4: Grupların OSI düzeyleri.....	42
Şekil 5: Grupların VKİ'ne göre serbest karnitin düzeyleri.....	44
Şekil 6: Grupların VKİ'ne göre TAS düzeyleri.....	45
Şekil 7: Grupların VKİ'ne göre tiyol düzeyleri.....	46
Şekil 8: Grupların VKİ'ne göre TOS düzeyleri.....	47
Şekil 9: Grupların VKİ'ne göre OSI düzeyleri.....	48
Şekil 10: VPA kullanan hastalarda serbest karnitin-VKİ arasındaki ilişki...	49
Şekil 11: VPA kullanım süresi – TAS arasındaki ilişki.....	49
Şekil 12: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre - TAS ilişkisi.....	50
Şekil 13: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre – TOS ilişkisi.....	50
Şekil 14: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre – OSI ilişkisi.....	51
Şekil 15: CBZ kullanan hastalarda serbest karnitin-VKİ ilişkisi.....	53

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen Prof.Dr.Ercan Demir'e, yan dal eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma, kan örneklerini titizlikle çalışan Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü'nden Prof.Dr.Özcan Erel'e ve Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, yan dal uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki sevgili uzman arkadaşlarıma, her zaman ve her koşulda yanımda olan eşim ve oğullarıma sonsuz teşekkürler.

Ayşegül Neşe Çıtak Kurt

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (CBZ) değişik epilepsi tiplerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ)' dir. Birçok AEİ vücutta makromoleküllere bağlanma özelliği olan reaktif metabolitlere dönüşürler. Bu nedenle antiepileptikler sadece epileptik nöbetleri baskılamaz, aynı zamanda metabolik ara ürünlerinin proteinlere veya diğer yaşamsal biyomoleküllere kovalan bağlanması sonucu sistemik toksisiteye de yol açarlar. Oksidatif stres, vücudun reaktif oksijen ürünleri üretiminin, bu ürünleri ortadan kaldırma kapasitesini aşması sonucu aşırı birikmesi ya da antioksidanların yetersizliğine bağlı gelişir. Oksijen radikalleri birçok hücresel elementle etkileşerek hücresel yapı ve fonksiyonların harabiyetine ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilir. Özellikle VPA başta olmak üzere bu ilaçlar oksijen bağımlı dokularda zedelenmeleri tetikleyebilirler. İlaç yan etkilerinin bazılarının patogeneğinde artmış oksidatif stresin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (1-5).

Valproik asit kullanan bazı hastalarda oksidatif stres geliştiği ve antioksidan düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun kesin patogenezi bilinmemektedir (6-9). Bazı çalışmalarda ise VPA kullanan hastalarda oksidatif stres gelişimi gösterilememiştir. Bir çalışmada ise sadece obez çocuklarda oksidatif stresde artış saptanmıştır (6). Bir çalışmada da CBZ kullanan çocuklarda oksidatif stresde artış gözlenmiştir (1).

Özellikle VPA de daha sık olmak üzere her iki ilacı kullanan hastalarda kan karnitin düzeyinde azalma saptanmıştır (10,11). Karnitinin antioksidan etkili

olduğu ve oksidatif stresden koruduğu bildirilmiştir. Etil alkol verilen ratlarda yapılan bir çalışmada, etil alkol öncesi karnitin verilenlerde oksidatif stresin daha düşük olduğu saptanmış ve karnitinin oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (12). Fenilketonürili hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise kan karnitin düzeyindeki azalma ile oksidatif stresin arttığı, total antioksidanların ise azaldığı gösterilmiştir (13).

Bu alışmalar, VPA veya CBZ kullanan bazı hastalarda gelişen oksidatif stresin patogenezinde de karnitin eksikliğinin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Daha önce bu olasılık literatürde hipotez olarak yer almamış ve araştırılmamıştır.

Bu alışmada, VPA veya CBZ kullanan epilepsili ocuk hastalarda karnitin düzeyi veya vücut kitle indeksi (VKİ) değişimleri ile oksidan/antioksidanlar arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.1.Tanım

Nöbet, beyindeki nöronların anormal ve aşırı uyarılması ile oluşan motor, duyuşal, otonomik ya da ruhsal semptomlarla karakterize ani ve geçici serebral fonksiyon bozukluğudur. Uyarıcı olmaksızın iki veya daha fazla tekrarlayan nöbet epilepsi olarak tanımlanır. Metabolik dengesizlikler, kafa travması, inme, santral sinir sistemi enfeksiyonları, ilaç ile zehirlenmeler sırasında görülen nöbetler ve febril nöbetler epilepsi olarak kabul edilmemektedir (14-16).

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünyada 15 yaş altı 10.5 milyon epilepsili çocuk olduğu ve yıllık 3.5 milyon kişinin epilepsi tanısı aldığı ve bunlardan %40'nın 15 yaş altı çocuklar olduğu ve %80'den fazlasının da gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir. Onbeş yaş altı çocukların %1-1.7'si en az bir uyarılmamış nöbet geçirirken %0.7-0.8'sinde ise nöbetler tekrar etmektedir. Epilepsi sıklığı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 3.6-6.5/1000, Afrika ve Latin Amerika 'da 6.6-17/1000'dir (14,15). Ülkemizde ise 16 yaş altı çocuklarda epilepsi sıklığı %0.8 olarak bulunmuştur. Epilepsi bir yaş altında daha sık görülür ve nöbetler ortalama 5-6 yaşlarında başlar (17).

2.1.3.Sınıflandırma

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epilepsi sınıflandırma çalışmaları başlamıştır. Günümüzde yaygın olarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1981, 1989 ve 2001’de yapılan sınıflandırmalar (16,18,19; Tablo 1) ve Luders’in semiyolojik nöbet sınıflandırması kullanılmaktadır (20).

Tablo 1: ILAE 2001 epileptik sendromların sınıflandırılması (19)

<u>Bebeklik ve çocukluk çağının idyopatik fokal epileptik sendromları</u>
• İyi huylu infantil nöbetler • Sentrotemporal dikenlerle giden iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi • Erken başlangıçlı çocukluk çağı benign oksipital epilepsisi (Panayitopulos tipi) • Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)
<u>Ailesel (otozomal dominant) fokal epilepsiler</u>
• İyi huylu ailesel neonatal nöbetler • İyi huylu ailesel infantil nöbetler • Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi • Ailesel temporal lob nöbetler • Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi
<u>Semptomatik(veya olasılıkla semptomatik)fokal epilepsiler</u>
<u>Limbik epilepsiler</u>
• Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi • Özgül etiyolojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi • Diğer tipler
<u>Neokortikal epilepsiler</u>
• Rasmussen sendromu • Hemikonvülzyon-hemipleji sendromu • Diğer tipler • Bebeklik döneminin yer değiştiren parsiyel nöbetleri
<u>İdiyopatik jeneralize epilepsiler</u>
• Bebeklik döneminin benign myokloni epilepsisi • Myoklonik absanslarla giden epilepsi • Myoklonik-astatik nöbetlerle giden epilepsi • Çocukluk çağı absans epilepsisi • Çeşitli fenotiplerin görülebildiği idyopatik jeneralize epilepsiler -Juvenil absans epilepsi -Juvenil myoklonik epilepsi -Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsiler • “Febril nöbet artı” jeneralize epilepsiler
<u>Refleks epilepsiler</u>
• İdiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi • Diğer görsel duyarlı epilepsiler • Primer okuma epilepsisi • İrkilme epilepsisi
<u>Epileptik ensefalopatiler</u>
• Erken myoklonik ensefalopati • Ohtahara sendromu • West sendromu • Dravet sendromu • İlerleyici olmayan ensefalopatilerdeki myoklonik status • Lennox-Gastaut sendromu • Landau-Kleffner sendromu • Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgalı epilepsi
<u>İlerleyici myoklonik epilepsiler</u>
• Seroid lipofuksinozis • Sialidoz • Lafora hastalığı • Unverricht-Lundborg hastalığı • Nöroaksonal distrofi • MERFF • Dentatorubropallidoluysian atrofi • Diğer
<u>Epilepsi tanısı gerektirmeyen epileptik nöbetler ile giden durumlar</u>
• Benign neonatal nöbetler • Febril nöbetler • Refleks nöbetler • Alkol çekilme nöbetleri • İlaç ilişkili nöbetler • Erken post-travmatik nöbetler • Tek nöbet veya izole küme nöbetler • Seyrek tekrarlayan nöbetler (oligoepilepsi)

2.1.4.Antiepileptik İlaç Tedavisi

Genel yaklaşım olarak en az iki ve daha fazla nöbetten sonra AEİ tedavisi başlanması önerilmektedir (21,22). Ancak tekrar riski yüksek hastalarda ikinci nöbet beklenmeden ilaç başlanabilir. Bunlar; önceden beyin hasarı ya da nörolojik bozukluğu (serebral palsy, mental gerilik gibi) bulunanlar, ilerleyici nörolojik hastalığı olanlar ve EEG 'de belirgin patoloji saptanan hastalardır. Her hasta ayrı ayrı değerlendirilmeli, tedavi planlanırken olası ikinci nöbeti önlemenin yararı ile kullanılacak ilacın muhtemel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (23, 24).

2.1.5.Antiepileptik İlaçlar

Klasik İlaçlar; Fenobarbital, Fenitoin, Primidon, Etosüksimid, Karbamazepin, Benzodiazepin, Valproik Asit

Yeni İlaçlar: Vigabatrin, Lamotrijin, Gabapentin, Topiramat, Okskarbazepin, Felbamat, Tiagabin, Levetiresatam, Zonisamid (23-26)

Antiepileptik tedavi ilkeleri (25)

- Epilepsi tanısının doğru konulması
- Epileptik nöbet ve sendromların doğru sınıflandırılması
- Sınıflandırmaya uygun olarak doğru AEİ seçimi (Tablo 2 , Tablo 3, Tablo 4)
- Monoterapi, küçük doz ve ihtiyaca göre yavaş doz artımı
- Minimal etkin doz ayarlanması
- Nöbet sıklığı ve AEİ'a cevabın, yan etkilerin monitorizasyonu

- Uzun süreli düzenli AEİ alımı
- Yeterli bir süre içerisinde klinik nöbetlerin ve epileptik deşarjların süpresyonu ile AEİ kesimin planlanması

Tablo 2: Nöbet tipine göre AEİ seçimi (25, 26, 27)

Nöbet Tipi	İlk Tercih	Diğerleri
İnfantil spazm	VGB, ACTH, B6	TPM, VPA
Absans	ESM, VPA	LTG
Atonik	VPA	LTG, TPM
Tonik	VPA	TPM, CBZ, LTG
Myoklonik	VPA, BZD	TPM, PB, LEV
Tonik klonik	VPA	CBZ, OXC, TPM, PB, LTG
Parsiyel (basit/kompleks)	OXC, CBZ, VPA	TPM, LTG, LEV, VGB

Tablo 3: Epileptik sendroma göre AEİ seçimi (24)

Epilepsi Sendromu	İlk Tercih	Diğerleri
<i>Jeneralize İdiyopatik</i>		
Absans (basit)	ESM, VPA	LTG
Absans (jeneralize tonik-klonik, myoklonik)	VPA	TPM, LTG
Juvenil Myoklonik	VPA	LTG, TPM, CLZ
Jeneralize tonik-klonik	VPA, CBZ, PHT	LTG, TPM
<i>Jeneralize semptomatik/kriptojenik</i>		
West sendromu	ACTH, VGB B6±VPA	TPM, BZD, LTG
Lennox-Gestaut sendromu	VPA	LTG, BZD
<i>Lokalizasyona Bağlı</i>		
İdiyopatik	CBZ, VPA, Sultiam	PB, PRM, BZD
Semptomatik/kriptojenik	CBZ, PHT, VPA	TPM, LTG, OXC

Tablo 4: AEİ'nin etki mekanizması (15)

İlaç	Na kanalı	Ca kanalı	GABA _A reseptör	GABA transaminaz	GABA transporter	GABA _B reseptör	NMDA reseptör
Benzodiazepin	-	-	Evet	-	-	-	-
Karbamazepin	Evet	-	-	-	-	-	-
Etosüksimid	Evet	Evet	-	-	-	-	-
Felbamat	Evet	-	Evet	-	-	-	Evet
Gabapentin	-	Evet	-	-	-	Evet	-
Lamotrijin	Evet	Evet	-	-	-	-	-
Okskarbazepin	Evet	-	-	-	-	-	-
Fenobarbital	-	Evet	Evet	-	-	-	-
Fenitoin	Evet	-	-	-	-	-	-
Tiagabin	-	-	-	-	Evet	-	-
Topiramat	Evet	-	Evet	-	-	-	-
Valproat	-	-	Evet	-	-	-	Evet
Vigabatrin	-	-	-	Evet	-	-	-
Zonisamid	Evet	Evet	-	-	-	-	-

2.1.6.Valproik Asit

Kimyasal yapısı 2-propil pentanoik asit veya dipropil asetik asit olarak da bilinen basit dallı zincirli karboksilik bir asittir. İlacın aktif şekli valproat iyonudur. VPA'nın amidleri ve esterleri de aktif antiepileptik özellik gösterirler. Antiepileptik etkisini temel olarak beyinde GABA düzeyini artırarak göstermektedir. Ancak voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını da etkilediği bilinmektedir (25, 28).

Valproik asit, jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin bir çok tipinde etkin bir ilaçtır. Özellikle primer jeneralize tonik klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde kullanılır. Valproik asit parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerinde, febril konvülziyonlarda ve kısmen West sendromundaki fleksiyon spazmlarında etkilidir. Ayrıca nöropatik ağrı, bipolar - şizoaftif bozukluk ve migren tedavisinde de kullanılır (25-29).

Oral alındıktan sonra büyük çoğunluğu (%95-100) emilir ve plazma tepe konsantrasyonuna, sodyum tuzu ortalama 1.5 saat, asit şekli ise 2 saat sonra ulaşır. Enterik kaplı tabletlerde ise oral alımından 4-8 saat sonra plazma tepe noktasına ulaşır. Ayrıca günlük dozu tek seferde kullanmaya uygun yavaş salınımlı tabletleri de bulunmaktadır. Yemeklerden sonra alınırsa emilimi gecikebilir. Yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma oranı konsantrasyonla ilişkilidir. Aspirin ve fenitoin gibi kan proteinlerine bağlanma oranı yüksek ilaçlar ile yarışması sonucu kan VPA düzeyi yükselir. İlacın yaklaşık %3-4 kadarı değişmeden, geri kalanı ise metabolize edildikten sonra idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 12 saattir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı yaklaşık 4 gündür. Büyük oranda (%95) hepatik üridin difosfat-glukuronosiltransferaz enzimi ile metabolize edilmektedir. Terapotik aralığı 50-100µg/ml olarak kabul edilir ve günlük dozu ortalama 20 mg/kg'dır. Plazenta aracılığı ile yüksek oranda fetüse geçmektedir. Ayrıca anne sütüne de %2-5 oranında geçtiği gösterilmiştir (25, 28).

Valproik asit, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların metabolizmasını azaltır. Bu nedenle fenobarbital ile birlikte kullanıldığında fenobarbitalin

metabolizmasını yavaşlatarak kan konsantrasyonunu artırır. Valproik asit hem fenitoini plazmada albumine bağlandığı yerden ayırır hem de bu ilacın metabolizmasını yavaşlatarak da serbest fenitoin düzeyin artırır. Bu nedenle kombine tedavide olanak varsa total fenitoin düzeyi yerine serbest fenitoin düzeyi izlenmesi daha uygun olur. Valproik asit primidon metabolizmasını da baskılar (25, 28).

Yan etkileri

Santral sinir sistemi; Dozla ilişkili olarak tremor görülebilir ve doz ayarlaması ile geri dönebilir. Özellikle yüksek dozlarda kullanılması durumunda öğrenme güçlüğü, bellekte zayıflama görülebilir. Hiperaktivite, yorgunluk, depresyona neden olabilir. Sedasyon yapabileceği gibi uykusuzluk da yaptığı bildirilmektedir.

Gastrointestinal sistem; Mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir.

Hepatik yetmezlik; Nadiren ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir ve 3 yaş altında 1/600 oranında görüldüğü bilinmektedir. Genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde, yüksek dozda ve kombine tedavi sırasında görülür. Özellikle tedavinin ilk 6 ayında daha sık olmak üzere belirli aralarla karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması önerilmektedir.

Akut hemorajik pankreatit; VPA kullanımı sırasında özellikle çocuklarda, tedavinin ilk 3 ayında ve çoklu AEİ ilaç kullananlarda görülebilir. Kan amilaz ve lipaz düzeylerinde artış olması önemli bir göstergedir.

Hiperamonyemik ensefalopati; Üre siklus enzim eksikliği olanlarda VPA kullanımına bağlı ölümcül olabilen hiperamonyemik ensefalopati gelişebilir.

Hematolojik; Trombositopeniye ve kanama–pıhtılaşma testlerinde bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle belirli aralıklarla trombosit sayımı yapılmalıdır. Özellikle cerrahi planlanan VPA kullanan hastalarda girişim öncesi kanama–pıhtılaşma testleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Kilo artışı; VPA kullanan hastalarda değişik sıklıkta kilo artışı gelişebilir. Bu durum özellikle ergen kızlarda ilaca devam konusunda sorun oluşturabilmektedir.

Diğer; Adölesan kız hastalarda polikistik over gelişimine neden olabilir. FDA teratojenite derecelendirmesinde D kategorisinde yer almaktadır (25, 28-31).

2.1.7.Karbamazepin

Kimyasal yapısı, bir iminostilben olan karbamazepin, trisiklin antidepresan bir ilaç olan imipramin ile yapısal benzerlik gösterir. Etki mekanizması; Na^+ kanallarının aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı ateşlemelerini sınırlandırır (25,28).

Karbamazepin 1950’lerin sonlarında geliştirilmiş ve 1963’de hayvanlarda antiepileptik özelliği gösterilmiş bir ilaçtır. Basit ve kompleks epilepsilerde sıklıkla kullanılır. Primer jeneralize epilepsilerden absans ve myoklonik epilepsilerde etkisizdir ve hatta nöbetleri artırabilir. Febril konvülsiyonların önlenmesinde de etkisiz olduğundan kullanılmamaktadır. Antiepileptik özelliğin

yanı sıra trigeminal nevraljilerde ve bipolar affektif hastalığın tedavisinde de etkilidir (25).

Emilimi oral alımından sonra yavaş olarak gerçekleşir. Yiyeceklerle birlikte alındığında emilim artabilir. Lipidlerde çözünürlüğü yüksektir ve dokulara hızla geçer. %5-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazma tepe konsantrasyonuna 4-8 saatte ulaşır. Beyin omurilik sıvısına plazmadakinin %17-31'i oranında geçebilir. Büyük oranda stabil 10-11epoksit metabolitlerine dönüşür ve metaboliti farmakolojik olarak aktiftir. Tek bir dozdan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 24-36 saattir, fakat tedavi sırasında tekrarlayan dozlarla hepatik mikrozomal enzim otoindüksiyonu sonucu bu değer birkaç hafta içinde 12-15 saate iner. Metabolizması karaciğerdeki P450 enzim ailesinden CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2 tarafından gerçekleştirilir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşması ortalama 10 gündür. Yanlızca oral kullanımı mevcuttur ve günlük kullanım dozu 10-30 mg/kg'dır. Günlük toplam dozu genellikle üçe bölünerek uygulanır. Ayrıca yavaş salınan ve günlük dozu ikiye bölünerek kullanılabilecek formları da mevcuttur (25, 28).

Karbamazepin CYP3A, CYP2C ve üridin difosfat-glukuronosiltransferaz enzimlerini indükler ve böylece bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların metabolizmasını artırır. Karbamazepin ile birlikte kullanıldığında valproat, klobazam, etosüksimit, lamotirijn ve topiramatin metabolizmalarında hızlanma ve plazma düzeylerinde azalmaya yol açabilir. Bununla birlikte, etosüksimit, fenobarbital, fenitoin ve primidon karbamazepinin plazma düzeyini düşürmektedir. Ayrıca simetidin, verapamil ve eritromisin, karbamazepin ile

birlikte kullanıldığında enzim inhibisyonuna bağlı olarak plazma karbamazepin düzeyini artırmaktadır (25).

Yan etkileri

En yaygın yan etkileri akut ve doza bağımlı olarak ortaya çıkan sersemlik, görme bulanıklığı, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur. Karbamazepin diğer antiepileptiklere göre mental fonksiyonları daha az etkilemektedir. Genellikle tedavinin ikinci haftasında bazen ateş ve lenfadenopatinin eşlik ettiği deri döküntülerine hastaların %5-10'unda rastlanır. Nadir olarak tedavi sırasında lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca düşük plazma osmolaritesi ile birlikte hiponatremi ve hepatotoksisite görülebilmektedir. Hipoosmolar hiponatreminin posterior hipotalamustan antidiüretik hormon salınımındaki artışa ya da normal plazma konsantrasyonundaki antidiüretik hormona böbrek duyarlılığının artışına bağlı olduğu bildirilmiştir. FDA teratojenite derecelendirmesinde D kategorisinde yer alır (25, 28-31).

2.2.OBEZİTE

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Özellikle genetik olarak yatkın çocuklarda çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında başlayan obezitenin, erişkin dönemde de devam etmesi ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi sorunlarla birlikteliği önemlidir. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde obeziteden korunma ve tedavisi giderek önem kazanmaktadır (32-34). Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete

göre farklılık göstermektedir. Amerika’da çocuklarda obezite prevalansı kızlarda %13.7 iken erkeklerde %11.7 bulunmuştur (35). İstanbul ilinde yapılan bir çalışmada kızlarda 12-13 yaşlarında en yüksek oranda (%21); erkeklerde ise 11-12 yaşlarında en yüksek oranda (%27) obezite saptanmıştır (36). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda çocuklarda obezite sıklığının %9-14 oranlarında olduğu gösterilmiştir (37).

Obezite enerji alımının enerji harcanmasından fazla olduğu durumlarda ortaya çıkan aşırı yağ depolanmasıdır.

- Enerji harcanmasını etkileyen faktörler; bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivitedir. Enerji alımını ise iştah artırıcı ve iştah azaltıcı faktörler etkiler. Enerji alımını artırıcı faktörler; büyüme hormonu, salgilatıcı hormon, nöropeptid-Y, melanin konsantre edici hormon, galanin, ghrelin, kortizol, agutirelated protein, oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α reseptör’dür.
- Enerji alımını azaltıcı faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptid-1, α -melanin stimüle edici hormon, propiomelanokortin, dopamin, seratonin, nörotensin, kortikotropin salgilatıcı hormon, nörepinefrin β reseptördür (37,38).

Obezitenin sınıflandırılması

I.Eksojen obezite (Basit obezite)

II.Endojen obezite

- Endokrin; Cushing hastalığı, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, psödohipoparatiroidi, hiperinsülinizm, hipogonadal sendromlar

- İlaçlar; Glukokortikoidler, amitriptilin, östrojen-progesteron, lityum, valproik asit, antitiroid ilaçlar
- Genetik; Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Down sendromu, Cohen sendromu, Carpenter sendromu, Beckwith Widemann sendromu
- Hipotalamik bozukluklar; Tümörler (kraniofaringioma) enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz), travma, infiltrasyon (lösemi, histiyositoz) (37,38)

Obezite tanı kriterleri;

- Boya göre ağırlık ölçümü
- Vücut kitle indeksi
- Deri kıvrım kalınlığı ölçümü
- Bel/kalça oranı
- Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi
- Diğer yöntemler; Vücut dansitesi ölçümü, vücut potasyum ölçümü, vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması, vücut elektriksel geçirgenliği, nötron aktivasyonu, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, nükleer manyetik rezonansdır (37,39).

2.2.1.Obezite-Valproik Asit/Karbamazepin İlişkisi

Obezite antiepileptik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkabilen yan etkilerden birisidir (40-45). Antiepileptik ilaçların obeziteye hangi mekanizma ile neden olduğu hala net açıklanamamıştır. Valproik asit ve karbamazepin, steroid hormonların metabolizmasını, serum konsantrasyonlarını ve bu hormonların regülasyonundan sorumlu hipotalamus-hipofiz ekseninin fonksiyonunu doğrudan

etkileyebilir. Bu eksenin regülasyonundan sorumlu olan GABA, glutamat, serotonin, endojen opioidlerin serum konsantrasyonlarını değiştirerek obezite gelişimine neden oldukları düşünülmektedir (46, 47).

Obezite gelişiminin özellikle VPA tedavisinin ilk üç ayında olduğu bildirilmiştir. VPA' a bağlı obezitenin patogenezi ise tam olarak bilinmemektedir. Ancak VPA'nın, β oksidasyonu inhibe etmesi, yağ asitlerinin albumine bağlanmasını azaltması, hiperinsülinemi, insulin direnci ve leptin düzeyinde artışa neden olarak obezite gelişimine neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (48-51).

Karbamazepinin obezite yapıcı etkisinde ise iştah artışı, aşırı beslenme, hiperinsülinemi ve serum lipidlerindeki artış sorumlu tutulmaktadır (41, 43, 44).

2.3.KARNİTİN

Karnitin (β hydroxy- γ -N-trimethylaminobutyric acid) temel olarak doğada hayvansal gıdalarda değişik oranlarda bulunur. İnsanlar karnitinin %75'ini besinler aracılığı ile alır. L-karnitin biyolojik olarak aktif stereoizomer formudur. Besinlerdeki L-karnitin intestinal hücre membranından aktif ve pasif transport aracılığı ile alınır. Karnitin ayrıca karaciğer, böbrek ve beyinde esansiyel amino asitlerden olan lizin ve metiyoninden de sentezlenebilir. Bu sentez için askorbik asit, demir, piridoksin ve niasin kofaktör olarak gereklidir ve eksiklikleri karnitin eksikliğine yol açar. Karnitin büyük kısmı hücre içinde bulunur (%99). Etkileri temel olarak karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinedir. Karnitin düzeyindeki sapmalar diabetes mellitus, hemodiyaliz, travma, malnütrisyon, kardiyomyopati, obezite, açlık, ilaç reaksiyonları, endokrin sorunlar ve diğer başka hastalıklar ile ilişkili olabilir (52-54).

Karnitin eksikleri primer ve sekonder olabilir.

Primer karnitin eksikliği

Nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Plazma membran karnitin transportunda bozukluk vardır. Hastalığın gelişiminden sorumlu gen SLC22A5'dir. Bu genle ilgili farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu bozukluk sonucu kalp ve iskelet kasında karnitin düzeyi azalır ve böbrek karnitin kaybı artar. Primer karnitin eksikliği 1-5/10.000 sıklığında görülür. En sık görüldüğü yaş 1-7 yaştır. Hipoketotik hipoglisemik ensefalopatiye yol açabilir.

Primer karnitin eksikliğinde en sık görülen bozukluklar;

- Kalp kasının etkilenmesi sonucu ilerleyici kardiyomyopati
- Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu hipoketotik hipoglisemik ensefalopati
- İskelet kaslarının etkilenmesi sonucu miyopati gelişir (52,55-58).

Sekonder karnitin eksikliği

Sekonder karnitin eksikliği nadir görülür, genetik hastalıklar ve edinilmiş bazı durumlara bağlı gelişebilir (59, 60).

Sekonder genetik karnitin eksikliği nedenleri

- Karnitin palmitil transferaz I eksikliği
- Karnitin palmitil transferaz II eksikliği

Edinilmiş karnitin eksikliği nedenleri

- Hemodiyaliz ve böbrek hastalıkları
- Siklosporine bağlı gelişen nefrotoksisite
- Siroz ve karaciğer hastalıkları
- Valproik asit kullanımı
- Obezite, endokrin hastalıklar ve diyabet
- Travma, sepsis
- Malnütrisyon, açlık ve vejeteryan beslenme şekli
- Yaşlanma (52, 61-70)

2.3.1. Valproik Asit Kullanımına Bağlı Karnitin Eksikliği

Valproik asit kullanımına bağlı karnitin eksikliği özellikle uzun süre kullanım ya da yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı olarak gelişir. Valproik asitin karnitin düzeyini azaltması farklı mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Bunlar;

- Valproik asit karnitin ile birleşerek vaproilkarnitin şeklinde idrarla atılır
- Valproik asit serbest karnitin ve açıl-karnitin tübüler reabsorpsiyonunu engeller
- Valproik asit gama-butyrobetaine hidroksilaz enzimini bloke ederek endojen karnitin sentezini azaltır
- Vaproilkarnitin membran karnitin transportunu inhibe ederek hücre dışı karnitin hücre ve mitokondri içine geçişini engeller (71-74).

Valproik asit kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişiminde karnitin düzeyindeki azalmanın rolü olduğu bilinmektedir. Sugimoto ve ark (75) kronik olarak VPA verilen ratlarda kontrol grubuna göre serum serbest karnitin ve total karnitin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda yapılan kontrollü çalışmalarda VPA kullanımına bağlı ciddi hepatotoksisite gelişen hastalarda erken dönemde L-karnitin verilmesinin prognozu önemli ölçüde olumlu etkilediği bilinmektedir (76). Bir çalışmada VPA'nın serum serbest karnitin düzeyinin düşmesine ve kısa zincirli açıl karnitin/serbest karnitin oranının ise yükselmesine neden olduğu bulunmuştur (77). VPA kullanımına bağlı ciddi hepatotoksisite gelişen hastalarda L- karnitin verilen hastaların iyileşme oranının %48 olduğu, verilmeyenlerin ise yalnızca %10'unun iyileştiği gösterilmiştir (78).

Valproik asit kullanımına bağlı olarak gelişen hiperamonyemik ensefalopatilerde karnitin verilmesi klinik seyri olumlu yönde etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bohles ve ark (79) VPA monoterapisi alan 69 çocuk ve yetişkin hastada plazma amonyak düzeyi ile serum karnitin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

VPA kullananlarda karnitin eksikliğinin ancak riskli hasta gruplarında ve diyet ile yetersiz karnitin alındığında görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır.

Bu risk grupları;

- 10 yaşından küçük hastalar
- VPA ile birlikte başka AEİ kullanan hastalar
- Epilepsi dışında başka nörolojik sorunu olan hastalar
- Beslenme yetersizliği olan hastalar
- Yürüyemeyen hareketsiz hastalar (80,81)

2.3.2.Obezite-Karnitin İlişkisi

Besinlerle alınan yağlarda bulunan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınarak enerjiye dönüşümü için karnitin gerekmektedir. Karnitin eksikliğinde besinlerle alınan yağların bir çoğu enerjiye dönüştürülemez ve vücutta birikerek obezite gelişimine neden olur. Karnitin ilavesinin obesite tedavisinde etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. İnsülin rezistansı gelişmiş obez ratlarda karnitin ilavesinin glukoz toleransında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda L-karnitin kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü, HDL/LDL oranını artırdığı gösterilmiştir. Karnitin

palmotil transferaz-I enzimi yağ asit oksidasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır. Beyin karnitin palmotil transferaz-I'in ilaçlarla stimulasyonunun açlığı baskıladığı ve kilo alımını azalttığı saptanmıştır (82-84). VPA 'a bağılı obezite gelişiminde ise karnitin düzeyindeki düşüklüğün bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (85).

2.4.TOTAL OKSİDAN SEVİYE/TOTAL ANTIOKSİDAN SEVİYE/OKSİDATİF STRES İNDEKSİ

2.4.1.SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme özelliğine sahip oldukça aktif, kısa yarılanma ömrüne sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler normal fizyolojik olaylar sırasında oluşabildiği gibi bazı patolojik durumlarda da oluşabilir (86-88).

Serbest radikallerden en önemlisi serbest oksijen türevleridir. Bunlardan en önemlileri;

- Süperoksit Radikalleri (O_2^-)
- Hidroksil Radikalleri ($HO^\cdot$)
- Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
- Hiperklorik Asit ($HOCl$)
- Singlet $O_2(O_2^{\uparrow\downarrow})$

Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

1- Normal biyolojik işlemler

- Oksijenli solunum
- Katabolik ve anabolik işlemler

2 - Oksidatif stres yapıcı durumlar

- İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite -intoksikasyon
- Ksenobiyotik maddelerin etkisi

- İn hale edilenler
- Alışkanlık yapan maddeler
- İlaçlar
- Oksidan enzimler
- Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelyal hücreler)
- Uzun süreli metabolik hastalıklar
- Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

Normal fizyolojik olaylarda oluşan serbest radikaller biyolojik koruma mekanizmaları ile temizlenirler. Bu korunma mekanizmalarındaki yetersizlik ya da bu kapasitenin üzerinde serbest radikallerin oluşması durumunda hücre hasarı oluşur ve bu durum “*oksidatif stres*” olarak tanımlanmaktadır (86-88).

Serbest radikallerin hücre yapılarına etkileri;

- Lipidler; hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini etkiler ve hücre bütünlüğünü bozar.
- Proteinler; aminoasidlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve agregasyonu, proteinlerde fonksiyon bozukluğu (enzim, nörotransmitter, reseptör proteinler) ve proteolize neden olur.
- Karbonhidratlar: monosakkaridlerin oksidasyonuna neden olur.
- DNA; DNA mutasyonları ve hücre ölümüne neden olur (89-91).

2.4.2.ANTİOKSİDANLAR

Canlılarda oluşan serbest radikalleri metabolize eden, oluşumunu önleyen ve temizleyen savunma mekanizmalarına “*antioksidan*” denir (92,93).

Antioksidanlar etkilerini iki şekilde gösterirler:

1)Serbest radikal oluşumunun önlenmesi

- Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki
- Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki
- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki

2)Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

- Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutar ya da çok daha zayıf etkili yeni bir moleküle çevirir. Bilurubin ve antioksidan enzimler bu şekilde etki göstermektedir.
- Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşerek bir hidrojen aktarım aktivitesini azaltır ve inaktif forma dönüştürür. Vitaminler ve bilurubin bu şekilde etki göstermektedir.
- Zincir kırıcı: Serbest oksijen radikallerinin bağlarını kırar ve fonksiyonlarını bozar. Bilurubin, hemoglobin, seruloplazmin, mineraller bu şekilde etki göstermektedir.
- Onarıcı etki: Serbest radikallerin hasarlandığı yapıları onarır. DNA onarıcı enzimler bu şekilde etki göstermektedir (92,93).

Enzimatik antioksidanlar

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz
- Glutasyon-S-transferazlar
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Enzimatik olmayan antioksidanlar

- Askorbik asit
- Beta karoten
- Vitamin E
- Polifenoller
- Transferrin ve laktoferrin
- Seruloplazmin
- Albumin
- Ürik asit
- Bilurubin

Vücutta antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu nedenle bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluştururlar. Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi antioksidanların herbirinin ayrı ayrı ölçümünden daha değerlidir (1, 92, 93).

2.4.3.OKSİDATİF STRES İNDEKSİ

Total oksidan / total antioksidan oranı “oksidatif stress indeksi” olarak tanımlanır. Bu oranın artması oksidatif stresin arttığını gösterir (1, 94).

2.4.4.TİYOL

Tiyoller –SH içeren bileşiklerdir. Fizyolojik olaylar üzerinde prooksidan veya antioksidan etkilere sahip olmasına rağmen genel olarak antioksidan kabul edilirler. Tiyollerin antioksidan veya prooksidan etki göstermeyeceği oksidan stres, fizyolojik koşullar ve sülfür içeren aminoasitlerin ortamdaki konsantrasyon düzeyi tarafından belirlenir. Plazma tiyolları arasında en çok sistein başta olmak üzere homosistein ve glutatyon bulunur. Bu tiyollerdeki –SH grubunun oksidatif strese karşı koruyucu öneminin olduğu düşünülmektedir. Tiyoller Cu^{+2} veya Fe^{+3} ’ü direkt olarak radikalleri tutabilen Cu^{+1} ve Fe^{+2} ’ye kendileri disülfite olarak indirgeyebilir. Bu indirgenmiş metal iyonları bir süperoksitle reaksiyona girerek yine yükseltgenebilir. Süperoksit dismutaz, süperoksidi H_2O_2 ’ye dönüştürür. Sonuçta bu reaksiyonlar süperoksit, H_2O_2 ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikalleri üretir. Tiyol bileşikleri ile uyarılan prooksidan etkiler ise böbrek iskemisi, karaciğer yetmezliği ile kalp-damar ve serebrovasküler dokuların hastalıklarında bildirilmiştir (95-97).

Menenjitte veya koroner arter hastalığında düşük tiyol düzeyi bulunduğu bu durumun TAS ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (98, 99). Ayrıca tiyol düşüklüğünün koroner arter hastalığının şiddeti ile değiştiği bildirilmiştir. Kurşun zehirlenmesinde biyomoleküllerde oksidatif stresin arttığı ve antioksidanların ise

azaldığı gösterilmiştir. Özellikle antioksidanlardan da tiyollerin azalmasının etkili olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda tiyollerin tek başlarına veya şelatör ajanlarla birlikte kurşun zehirlenmesinin zararlı etkilerini önlediği gösterilmiştir (95, 100).

Vücuttaki önemli tiyol bileşiklerinden glutatyonun epilepsili hastalarda VPA kullanımına bağlı azaldığı saptanmıştır. Ayrıca glutatyon eksikliğinin de VPA kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu hastalarda dışarıdan tiyol içeren bazı ilaçların verilmesi ile iyileşme bildirilmiştir (101-103).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, mitokondriyal hastalığı olan çocuk hastaların tiyol düzeyi sağlıklı çocuklardan daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle mitokondriyal hastalıklarda tiyol eksikliğinin rolü olabileceği düşünülmektedir (104).

2.5.EPİLEPSİ-OKSİDAN/ANTIOKSİDAN İLİŞKİSİ

Antioksidan düzeylerinde azalma ve lipid peroksidasyonu sonucu olan oksidatif stresin epilepsi patogeneğinde önemli rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (105-107). Serbest oksijen radikallerinde artma ya da antioksidanlardaki azalmanın nöbet tekrarında da önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca oksidatif stresin nöbet ile ilişkili nöronal hücre ölümünde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Deneysel olarak nöbet oluşturulan ratlarda lipid peroksidasyonun arttığı ve antioksidan tedavilerin olumlu etki gösterdiği bulunmuştur. (105-108). Epilepsideki oksidatif durumu değerlendirmek için altın

standart beyin omurilik sıvısında ölçüm yapılmasıdır. Ancak pratikte bu ölçümü yapmak mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda kan ve beyin omurilik sıvısı oksidan/antioksidan düzeylerinin korelasyon gösterdiği bulunmuştur (109). Epilepsili hastalarda lipid peroksidasyon ve oksidatif stres artışının özellikle yapısal beyin anomalisi olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle lipid peroksidasyon artışının epilepsili hastalarda yapısal bir beyin anomalisi için belirleyici olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca antioksidanların ve oksidan belirleyicilerden plazma malondialdehit düzeyinin epilepsi süresi, nöbet sıklığı ve EEG bulgularının lokalizasyonu ile ilişkili olarak değişmediği bildirilmiştir (110,111).

Antioksidanlardan glutatyon peroksidaz ve selenyumun çocukluk çağı nöbetlerinde azaldığı gösterilmiştir. Ben-Menachem ve ark (112) progresif myoklonik epilepsili hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır.

2.6.ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR-OKSİDAN/ANTIOKSİDAN İLİŞKİSİ

Antiepileptik ilaçların oksidan/antioksidanlara etkisi ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda AEİ kullananlarda oksidatif stresin arttığı gösterilirken bazılarında ise değişmediği ya da azaldığı saptanmıştır. Epilepsili hastalarda AEİ kullanımından çok hastalığın kendisinin oksidatif stresi artırdığı ve antioksidanları ise azalttığı da düşünülmektedir. Ancak bu konu halen net olarak açıklanamamaktadır (7,103,113,114).

Valproik asit farklı mekanizmalarla oksijen bağımlı doku hasarına neden olabilir. Yapılan çalışmalar total antioksidan kapasitenin VPA kullanımına bağlı

olarak azaldığını gösterirken serbest radikalleri de artırdığı görülmüştür. VPA monoterapisi alan hastalarda ürik asit, bilirubin ve albumin düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (1,115). Bir çalışmada 13 ay süre ile VPA kullanan epilepsili hastalarda lipid peroksidasyon düzeylerinde tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı yükselme, karbamazepin kullananlarda ise lipid peroksidasyon düzeylerinde hafif yükselme saptanmıştır (116). Karbamazepin kullanan hastalarda önemli antioksidanlardan biri olan süperoksid dismutaz düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Karbamazepinin glutatyon düzeyini azalttığı, glutatyon peroksidaz düzeyini ise artırdığı da bildirilmektedir (117,118).

Verotti ve ark (6) VPA kullanmaya başlayan hastalardan bir yıl sonra kilo artışı olanlarda oksidanlarda artma ve antioksidanlarda azalma olduğunu saptamıştır. VPA kullanan ancak kilo artışı olmayanlarda ise benzer bir artış izlenmemiştir. Bu nedenle antioksidan/oksidan artışının VPA etkisi ile olmadığı kilo artışına bağlı geliştiği bildirilmiştir.

Son yıllarda fenitoinin de oksidatif hasara yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Fenitoin kullanan epilepsili hastalarda lipid hidroperoksit düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve total antioksidan kapasitenin ise azaldığı saptanmıştır (119). Ayrıca gebelerde fenitoin kullanımı sonucu görülebilen fetal hidantion sendromu gelişiminde de oksidatif hasarın rolü olabileceği de düşünülmektedir (120).

Yeni kuşak antiepileptiklerin oksidan/antioksidan etkileri ile az sayıda yapılan çalışma bulunmaktadır. Tiagabinin oksidatif strese karşı astrositleri koruduğu gösterilmiştir (121). Bashkatova ve ark (122) nöbeti olan ratlarda

lamotirigin tedavisinin lipid peroksidasyonunu baskıladığını saptamışlardır. Başka bir deneysel çalışmada ise topiramat ve okskarbamazepinin rat astrositlerinde oksidatif stresi artırdığı, gabapentin, lamotirigin, tiagabin ve levetirasetamın ise böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (123).

2.7.KARNİTİN-OKSİDAN/ANTIOKSİDAN İLİŞKİSİ

Karnitin, mitokondrial transport için önemli bir kofaktördür ve biyolojik bir antioksidandır. Antioksidan etkisini serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak ve hidroksi radikallerin oluşumunu engelleyerek gösterir. Karnitin membran yağ asitlerinin peroksidasyonunu engelleyerek oksidatif stresi azaltır (124-126).

Fenilketonürlü hastalarda oluşan nörolojik hasarlanmada oksidatif stresdeki artışın etkisi olduğu düşünülmektedir. Fenilalanin ve/veya metabolitlerinin serbest radikal oluşumunu artırdığı, antioksidanlarda ise azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Özellikle düşük proteinli diyet uygulanan hastalarda antioksidanların daha da azaldığı ve oksidatif doku hasarına neden olduğu ve bu hastalarda L-karnitin ilavesinin oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (127). Deneysel olarak akçağaç şurubu idrarı hastalığı oluşturulan ratların korteksinde meydana gelen oksidatif stresin L-karnitin ilavesinden sonra azaldığı saptanmıştır (128).

2.8.OBEZİTE-OKSİDAN/ANTIOKSİDAN İLİŞKİSİ

Obezitenin oksidatif stresi artırdığı ve artan oksidatif stresin de adipokin üretimini geriye dönüşsüz olarak artırarak metabolik sendrom gelişimine neden olduğu rapor edilmiştir. Yine obez bireylerde oksidatif stresin VKİ ve vücut yağ oranı artışı ile birlikte artış gösterdiği saptanmıştır (129, 130).

Obezitede artan oksidatif stresin, obezite ilişkili komplikasyonların gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (129). Bu komplikasyonlar;

- İnsülin direnci ve diyabet
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- İskemik kalp hastalığı
- Obstriktif uyku apnesi, astım
- Gut
- Periferik damarsal hastalıklar
- Psikolojik sorunlar
- Romatolojik ve ortopedik problemler
- Onkolojik problemler
- Karaciğer yetmezliği

Obezitede, antioksidanlardan özellikle süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obezlerde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Antioksidan ilavesi ile obezitenin neden olduğu oksidatif strese bağlı doku hasarlarının önlenebileceği düşünülmektedir (129, 131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yürütüldü.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (11.05.2011/133) ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden (10.06.2011/B-10-0-İEG-0-15-00-01) onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen çocukların anne veya babalarından rutin incelemeler için alınmış olan kan örneklerinden artan serumların kullanılması konusunda onam alındı.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-63 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışma gruplarının seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde epilepsi tanısı ile izlenen ve aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Antiepileptik ilaç olarak en az 6 aydır sadece VPA veya CBZ kullanma
- Akut ve/veya kronik nörolojik hastalığı olmama (serebral palsi, semptomatik epilepsi vs)
- Sistemik kronik hastalığı olmama (kronik karaciğer, kronik böbrek, metabolik ve endokrin hastalıklar vs)
- Aşırı egzersiz, enfeksiyon, travma öyküsü olmama

- En az iki aydır nöbet geçirmeme
- Başka bir ilaç kullanmama

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- VPA veya CBZ ile birlikte başka antiepileptik ilaç kullanma
- Akut ve/veya kronik nörolojik hastalığı olma (serebral palsi, semptomatik epilepsi vs)
- Sistemik kronik hastalığı olma (kronik karaciğer, kronik böbrek, metabolik ve endokrin hastalıklar vs)
- Aşırı egzersiz, enfeksiyon, travma öyküsü olma
- Nöbet kontrolü olmama
- Karnitin kullanma
- Başka bir ilaç kullanma

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olarak VPA kullanan 45 hasta, CBZ kullanan 25 hasta, epilepsisi olmayan ve AEİ ya da başka herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı 30 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Hastaların dosya bilgilerinden yaş (yıl), cins, tedavi süresi (ay), kullanılan günlük ilaç dozu (mg/kg), ilaç kan düzeyleri ve en son nöbetten sonra geçen süre (ay) kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm çocukların sabah 08.00’de (en az 8 saatlik açlık süresi) vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler kullanılarak “vücut ağırlığı(kg)/ boy²(m)” formülü ile VKİ hesaplandı. VKİ’leri Neyzi ve ark (132)

tarafından yapılmış olan “Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri” kullanılarak gruplandırıldı.

3.2. Laboratuvar yöntemleri

Çalışmaya alınan çocukların kan örneklerinde serbest karnitin ve total antioksidan seviye (TAS), tiyol, Total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda ölçüldü.

Serbest Karnitin

Serum serbest karnitin düzeyi “Human Free Carnitine ELISA(Cusabio Biotech Co, LTD)” kitleri kullanılarak “COBAS 6000 c501 ROCHE/HITACHI, GERMANY” cihazında ölçüldü.

Birimi: “pmol/ml”

Total antioksidan seviye (TAS)

Erel (133) tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. Bu yöntemin çalışma prensibi; Fe^{2+} -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH’da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk

oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç vermektedir.

Birimi: “ mmol Trolox equivalent/L”

Tiyol

Serum tiyol düzeyleri Elmann(134) ve Hu(135) tarafından tanımlanmış olan metod ile dithionitrobenzoik asit (DTNB) kullanılarak ölçüldü.

Birimi: “µmol/L”

Total oksidan seviye (TOS)

Erel (136) tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Numunede bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksidlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda “xylenol orange” ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

Birimi; “µmol H₂O₂ Equiv / L”

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS'un TAS'a oranı OSI olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirtecidir.

OSİ (arbitrary unit) = [(TOS, µmol/L) / (TAS, µmol Trolox equivalent/L) X 100]
(133,136).

Birimi: “AU (arbitrary unit)”

3.3. İstatistiksel değerlendirme yöntemleri

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyumluluğu Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Verilerin dağılımı normal olmadığı için karşılaştıрма testlerinde non-parametrik testler kullanıldı (Mann–Whitney U, Kruskall Wallis).

Grupların VKİ, ilaç kullanma süresi, en son nöbetten sonra geçen süre, serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri arasında ilişki olup olmadığı Sperman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r); 0-0,25 çok zayıf ilişki, 0,25-0,50 zayıf ilişki, 0,50-0,75 orta derecede ilişki, 0,75-1,00 çok iyi derecede ilişki olarak yorumlandı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya VPA kullanan 45 hasta, CBZ kullanan 25 hasta, sağlıklı 30 çocuk dahil edildi.

- VPA grubu (45 hasta)
- CBZ grubu (25 hasta)
- Kontrol (30 sağlıklı çocuk)

Grupların yaş ve VKİ ortalamaları, cinsiyet dağılımları tablo 5’de verildi. Grupların yaş ve VKİ dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5: Grupların yaş ve cinsiyet, VKİ dağılımı

	VPA grubu n=45	CBZ grubu n=25	Kontrol n=30	Toplam n=100
Yaş (yıl, ort±SD)	11,06±3,44	10,96±2,86	11,10±3,12	11,05±3,18
Alt-üst (yıl)	3,5-17	4-15	4-17	3,5-17
Cins (K/E)	24/21	13/12	14/16	51/49
VKİ(ort±SD)	20,52±4,08	21,58±3,57	21,87±3,43	21,19±3,78

ort±SD: ortalama±standart sapma, K:Kız, E:Erkek

Hastaların VPA kullanma süreleri 12-34 ay, CBZ kullanma süreleri ise 12-32 ay arasında değişiyordu. VPA veya CBZ grubunun ilaç kullanma süreleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). En son nöbetten sonra geçen süre ise VPA grubunda 5-24 ay, CBZ grubunda 6-22 ay arasında değişiyordu. Her iki grubun en son nöbetlerinden sonra geçen süre açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların takip ve tedavi özellikleri tablo 6’da verildi.

Tablo 6: Hastaların takip/tedavi özellikleri

Takip/tedavi özellikleri	VPA grubu	CBZ grubu
İlaç kullanma süresi (ay)	21,46±5,80	21,76±4,96
En son nöbetten sonra geçen süre (ay)	10,08±5,08	10,76±4,72
Günlük ilaç dozu (mg/kg)	18,35±3,81	14,56±2,72
İlaç kan düzeyi	71,91±22,53 ^a	5,60±2,08 ^b

a:Valproik asit kan düzeyi, b:Karbamazepin kan düzeyi

Gruplardaki hastalar VKİ değerlerinin persentillerine göre 5-85 persentil (p) arası ve 85 p üstü olarak alt gruplara ayrıldı. Grupların VKİ'ne göre dağılımı tablo 7'de verildi.

Tablo 7: Grupların VKİ'ne göre dağılımı

VKİ'ne göre	VPA grubu	CBZ grubu	Kontrol	Toplam
5-85p	27	12	14	53
85p üstü	18	13	16	47
Toplam	45	25	30	100

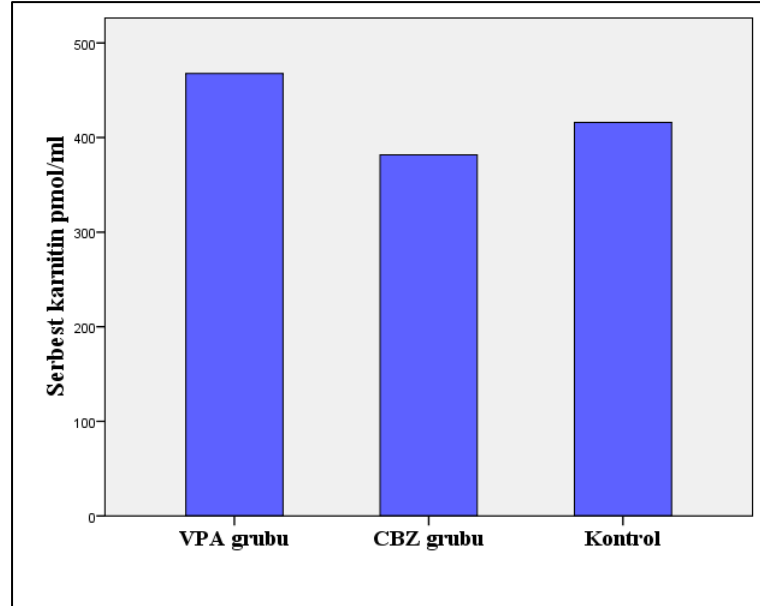
Grupların serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri tablo 8'de, VKİ alt gruplarına göre serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri ise tablo 9'da verildi.

Tablo 8: Grupların serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri

	VPA grubu ^a	CBZ grubu ^b	Kontrol ^c	p<0.05
	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)	
Serbest karnitin (pmol/ml)	467,76±133,23	381,65±119,85	415,99±162,25	a-b, a-c
TAS (mmolTrolox equivalent/L)	2,53±0,47	2,59±0,41	2,52±0,33	-
Tiyol (μmol/L)	166,08±34,06	186,77±27,35	188,46±36,36	a-b a-c
TOS (μmolH2O2 Equiv / L)	27,94±15,63	32,01±11,93	41,31±13,50	a-c, b-c
OSI (AU)	1,19±0,65	1,27±0,54	1,71±0,61	a-c, b-c

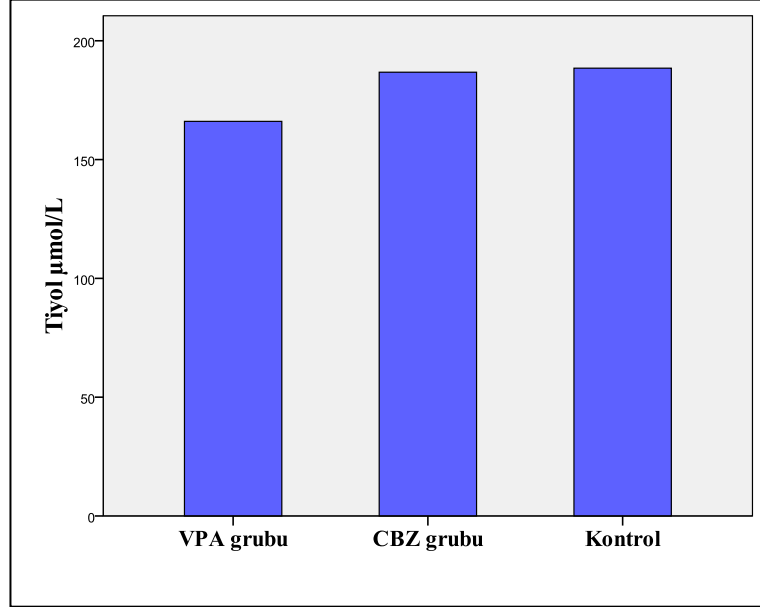
ort±SD: ortalama±standart sapma

VPA grubunun serbest karnitin düzeyi, CBZ ve kontrol grubunun karnitin düzeyinden daha yüksek saptandı (Şekil 1).



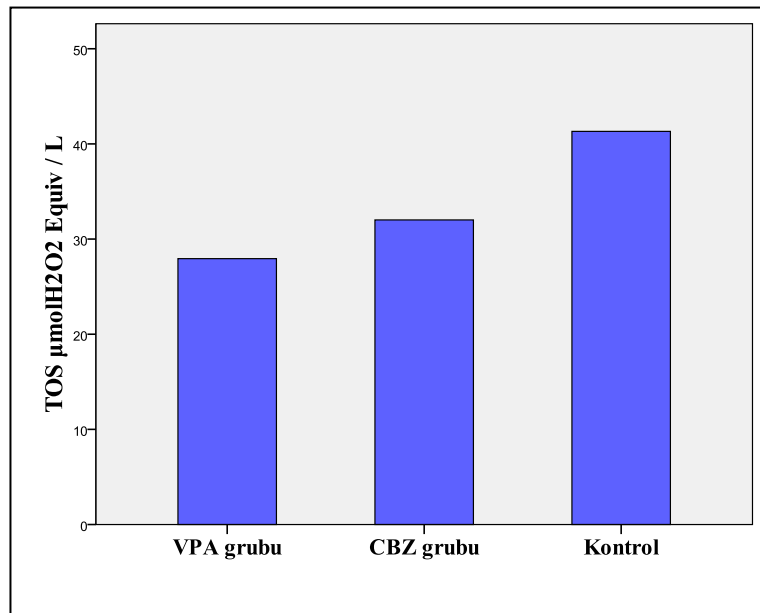
Şekil 1: Grupların serbest karnitin düzeyleri

VPA grubunun tiyol düzeyi, CBZ ve kontrol grubunun tiyol düzeyinden daha düşük saptandı (Şekil 2).



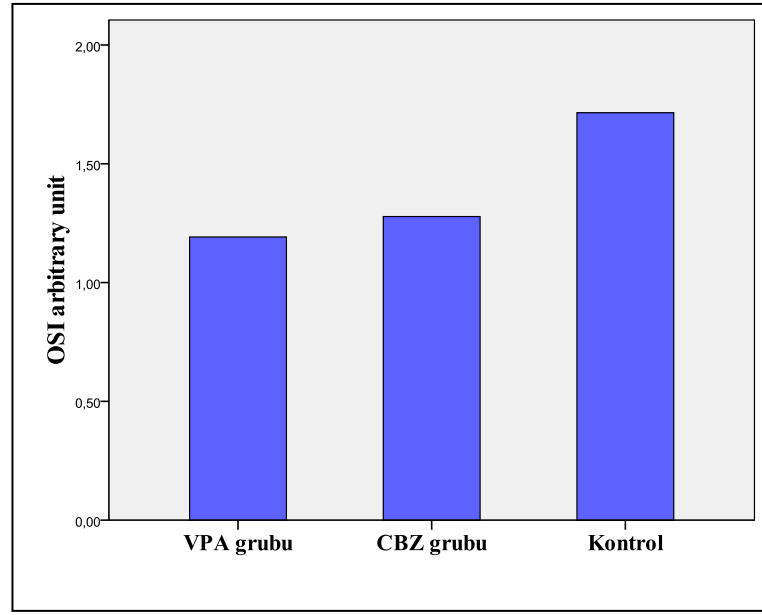
Şekil 2: Grupların tiyol düzeyleri

VPA ve CBZ grubunun TOS düzeyi, kontrol grubundan daha düşük saptandı (Şekil 3).



Şekil 3: Grupların TOS düzeyleri

VPA ve CBZ grubunun OSI düzeyi, kontrol grubundan daha düşük saptandı (Şekil 4).



Şekil 4: Grupların OSI düzeyleri

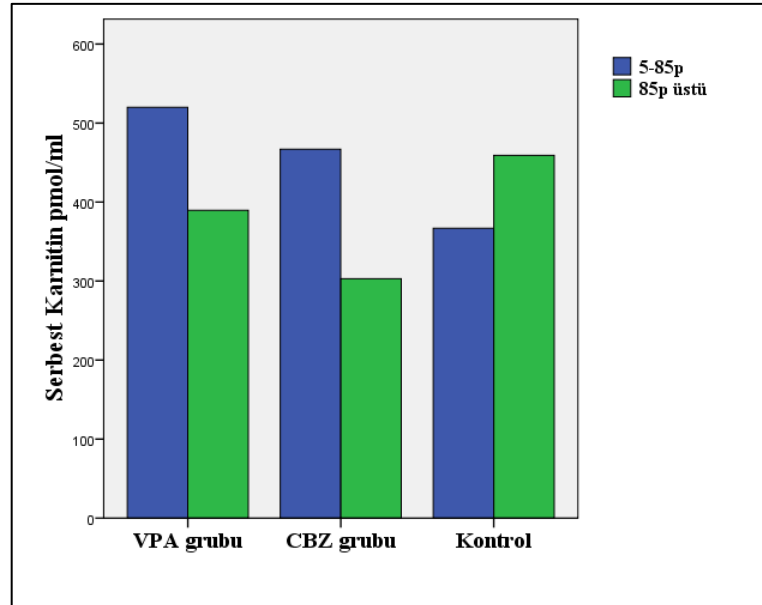
Tablo 9:Gupların VKİ alt gruplarına göre serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI değerleri

	VPA grubu		CBZ grubu		Kontrol	
	5-85p	85p üstü	5-85p	85p üstü	5-85p	85p üstü
	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)
Serbest Karnitin (pmol/ml)	519,93±82,82	389,51±156,99	466,79±108,13	303,06±63,83	366,75±101,31	459,07±194,32
TAS (mmolTrolox equivalent/L)	2,61±0,56	2,41±0,28	2,58±0,45	2,59±0,39	2,58±0,37	2,47±0,30
Tiyol (µmol/L)	171,28±28,38	158,29±40,78	190,18±28,68	183,63±26,82	181,93±35,32	194,19±37,41
TOS (µmolH ₂ O ₂ Equiv / L)	28,42±14,95	27,21±17,02	32,90±10,97	31,18±13,14	45,40±16,41	37,74±9,46
OSI (AU)	1,22±0,63	1,13±0,70	1,34±0,56	1,21±0,53	1,80±0,77	1,63±0,43

ort±SD: ortalama±standart sapma

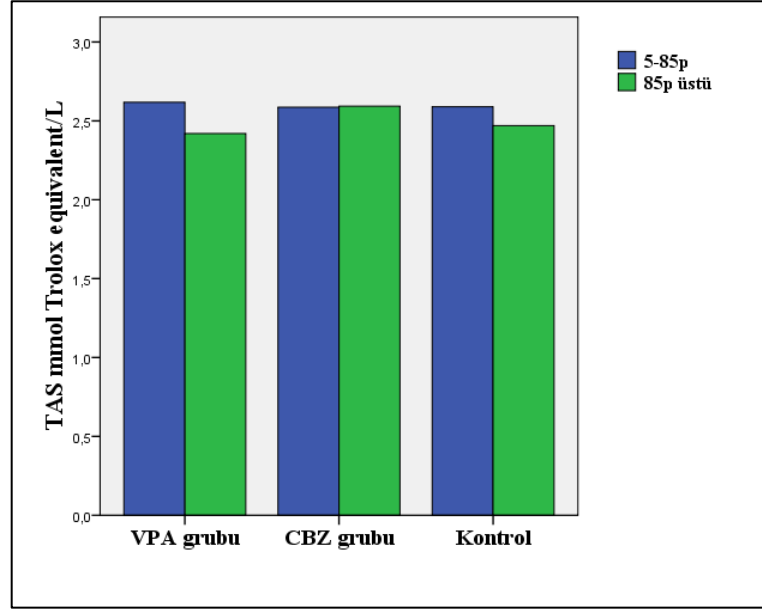
VPA grubunun 5-85p alt grubunun serbest karnitin düzeyi, kontrol grubu 5-85p alt grubunun serbest karnitin düzeyinden daha yüksek saptandı ($p<0,05$). CBZ grubunun 5-85p alt grubunun serbest karnitin düzeyi, kontrol grubu 5-85p alt grubunun serbest karnitin düzeyinden daha yüksek saptandı ($p<0,05$). VPA grubunun 85p üstü alt grubunun serbest karnitin düzeyi, 5- 85p alt grubunun karnitin düzeyinden daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

CBZ grubunun 85p üstü alt grubunun serbest karnitin düzeyi, kontrol grubunun 85p üstü alt grubunun serbest karnitin düzeyinden daha düşük saptandı ($p<0,05$). CBZ 85p üstü alt grubunun serbest karnitin düzeyi, 5- 85p alt grubunun karnitin düzeyinden daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunun alt grupları arasında serbest karnitin düzeyi arasında istatistiksel fark yoktu (Şekil 5).



Şekil 5: Grupların VKİ'ne göre serbest karnitin düzeyleri

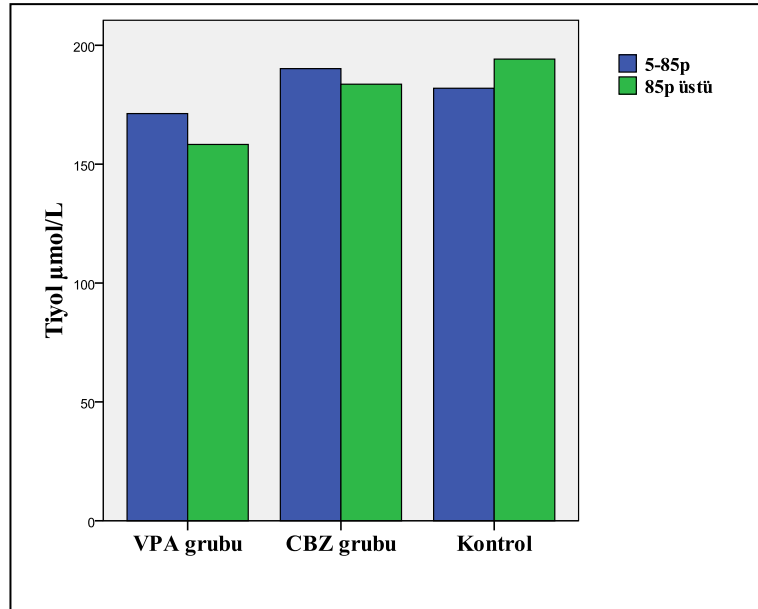
Grupların alt grupları arasında ve her bir grubun kendi alt grupları arasında TAS düzeyi açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 6).



Şekil 6: Grupların VKİ'ne göre TAS düzeyleri

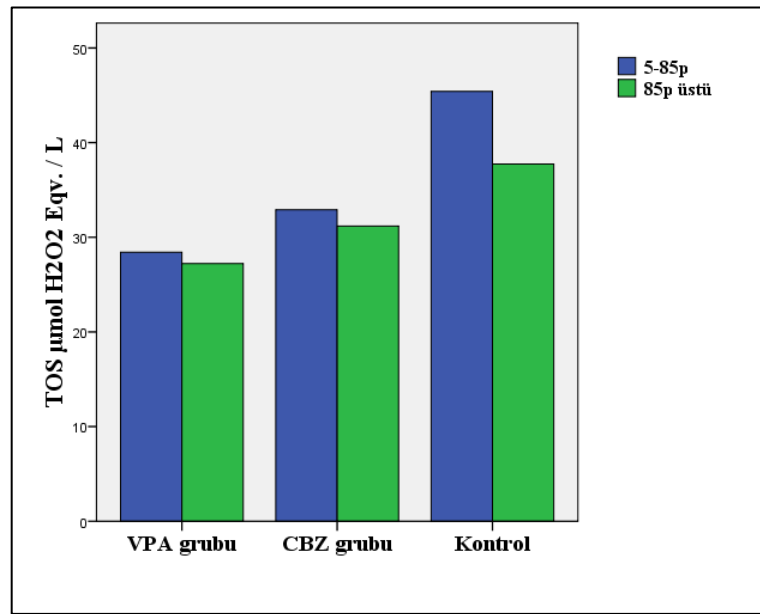
VPA grubunun 85p üstü alt grubunun tiyol düzeyi, CBZ grubunun 85p üstü alt grubunun tiyol düzeyinden daha düşük saptandı ($p<0,05$). Aynı zamanda VPA grubunun 85p üstü alt grubunun tiyol düzeyi, kontrol grubunun 85p üstü alt grubunun tiyol düzeyinden daha düşük saptandı ($p<0,05$).

Her bir grubun kendi alt grupları arasında tiyol düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 7).



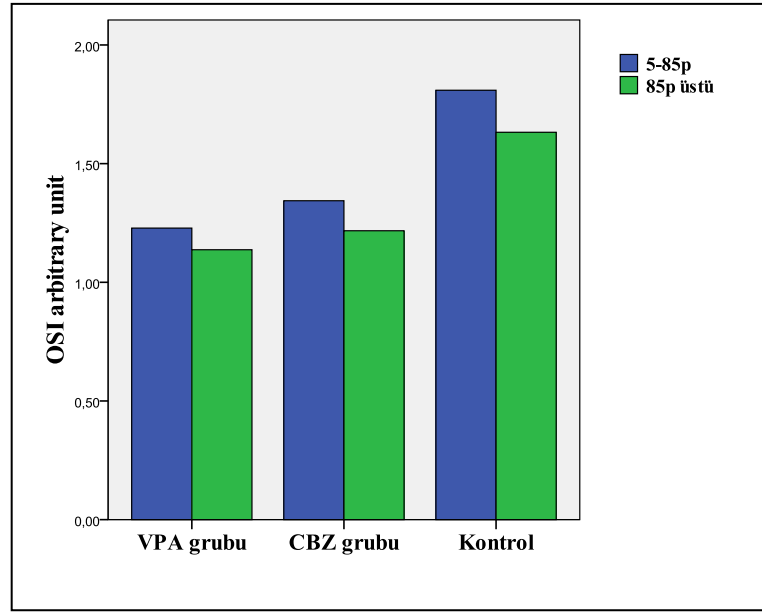
Şekil 7: Grupların VKİ'ne göre tiyol düzeyleri

VPA grubunun ve CBZ grubunun 5-85p alt gruplarının TOS değeri, kontrol grubu 5-85p alt grubunun TOS değerine göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). Her bir grubun kendi alt grupları arasında TOS düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 8).



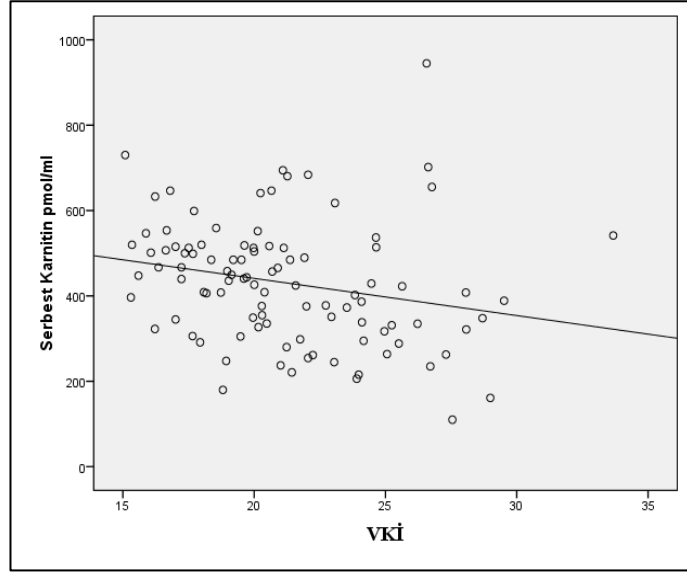
Şekil 8: Grupların VKİ'ne göre TOS düzeyleri

VPA ve CBZ grubunun 85p üstü alt gruplarının OSI değeri, kontrol grubu 85p üstü alt grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). Her bir grubun kendi alt grupları arasında OSI düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 9).



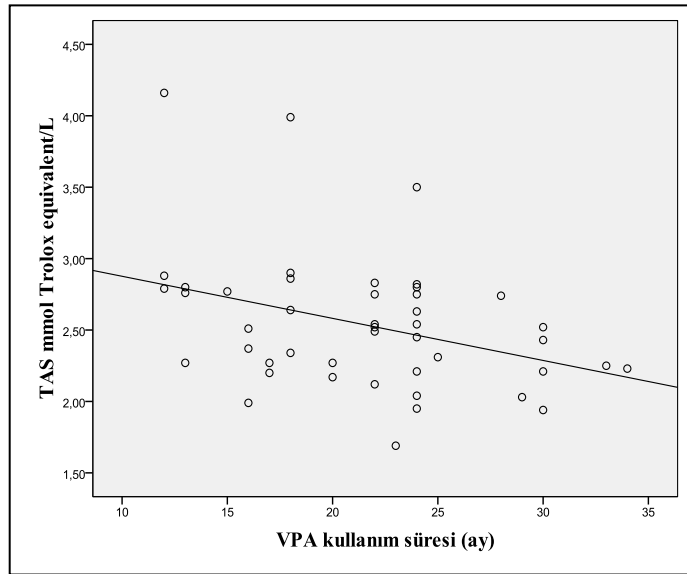
Şekil 9: Grupların VKİ'ne göre OSI düzeyleri

VPA kullanan hastaların serbest karnitin düzeyi ile VKİ arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ($r = -0,504$, $p = 0,0001$; Şekil 10, Tablo 10).



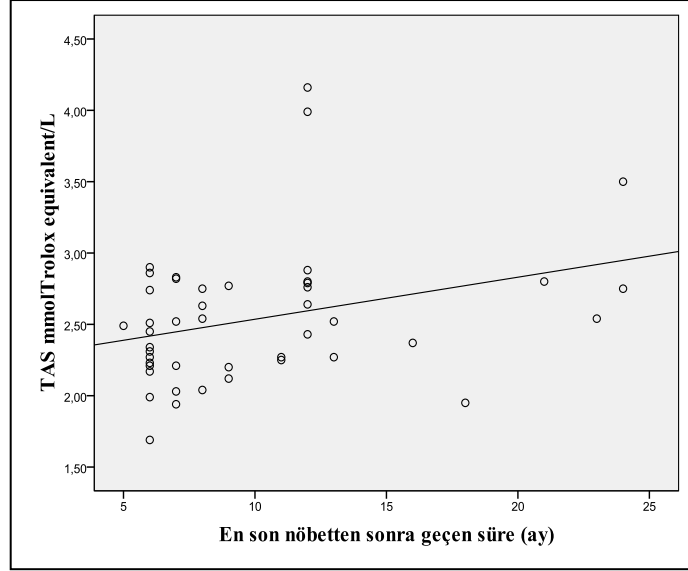
Şekil 10: VPA kullanan hastalarda serbest karnitin-VKİ arasındaki ilişki

VPA kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ile TAS arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r = -0,352$, $p = 0,018$; Şekil 11).



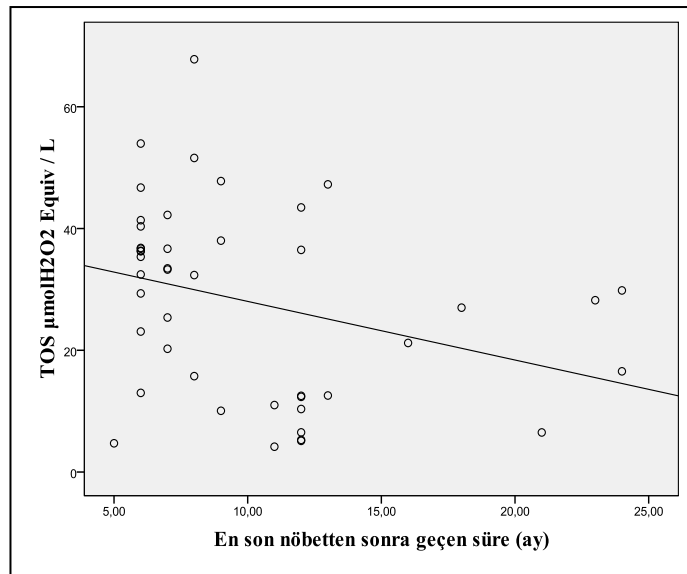
Şekil 11: VPA kullanım süresi – TAS arasındaki ilişki

VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre ile TAS arasında zayıf bir korelasyon saptandı ($r = 0,307$, $p = 0,040$; Şekil 12).



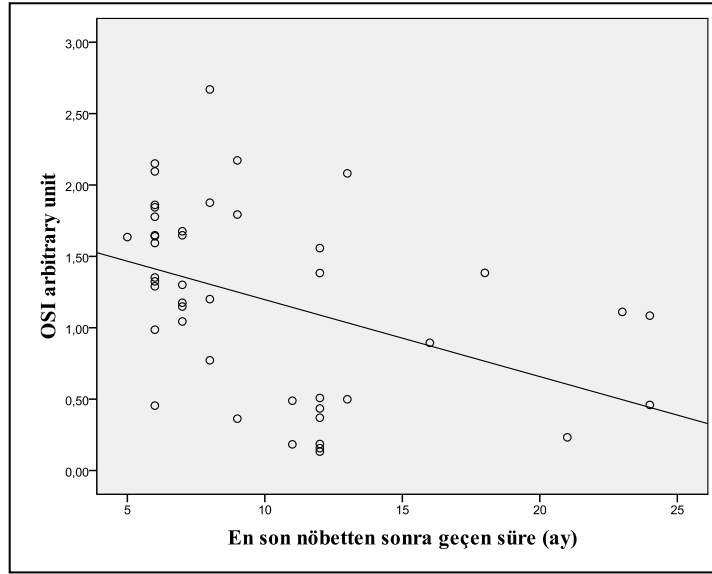
Şekil 12: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre - TAS ilişkisi

VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre ile TOS arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r = -0,338$, $p = 0,023$; Şekil 13).



Şekil 13: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre –TOS ilişkisi

VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre ile OSI arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r = -0,470$, $p = 0,001$; Şekil 14).



Şekil 14: VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre – OSI ilişkisi

Tablo 10: VPA grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları

	İKS	ENSS	SKarnitin	TAS	Tiyol	TOS	OSI
VKİ							
r	0,072	0,215	-0,504	-0,162	-0,092	-0,199	-0,227
p	0,641	0,156	0,000*	0,287	0,549	0,191	0,134
İKS							
r		-0,116	-0,364	-0,352	0,072	0,000	0,074
p		0,449	0,014*	0,018*	0,638	0,995	0,628
ENSS							
r			0,044	0,307	-0,097	-0,338	-0,470
p			0,776	0,040*	0,526	0,023*	0,001*
SKarnitin							
r				0,071	-0,087	0,142	0,177
p				0,644	0,570	0,353	0,244

*: $p < 0,05$

İKS:İlaç kullanım süresi

ENSS:En son nöbetten sonra geçen süre

SKarnitin:Serbest karnitin

VPA grubunun 85p üstü alt grubunda parametreler arası korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: VPA grubunun 85p üstünde parametreler arası korelasyon sonuçları

	İKS	ENSS	SKarnitin	TAS	Tiyol	TOS	OSI
VKİ							
r	0,002	-0,021	-0,199	-0,119	0,092	-0,340	-0,313
p	0,993	0,935	0,428	0,639	0,717	0,168	0,206
İKS							
r		0,015	-0,399	-0,061	0,377	-0,407	-0,324
p		0,952	0,101	0,809	0,123	0,094	0,190
ENSS							
r			0,347	0,206	-0,016	-0,430	-0,459
p			0,159	0,412	0,951	0,075	0,055
SKarnitin							
r				-0,034	-0,199	0,243	0,214
p				0,893	0,428	0,332	0,395

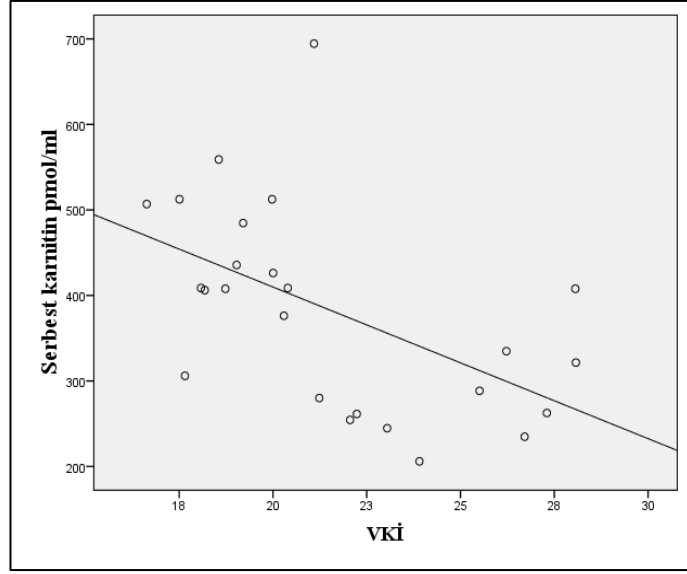
*: p<0,05

İKS:İlaç kullanım süresi

ENSS:En son nöbetten sonra geçen süre

Skarnitin:Serbest karnitin

CBZ kullanan hastalarda VKİ ile serbest karnitin düzeyi arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ($r=-0,611$, $p= 0,001$; Şekil 15, Tablo 12).



Şekil 15: CBZ kullanan hastalarda serbest karnitin-VKİ ilişkisi

Tablo 12: CBZ grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları

	İKS	ENSS	SKarnitin	TAS	Tiyol	TOS	OSI
VKİ							
r	-0,31	-0,200	-0,611	0,137	-0,126	0,315	0,162
p	0,884	0,337	0,001*	0,515	0,548	0,126	0,440
İKS							
r		-0,188	-0,046	-0,287	-0,035	0,018	-0,073
p		0,369	0,827	0,164	0,869	0,934	0,730
ENSS							
r			0,153	0,384	0,009	-0,337	-0,373
p			0,464	0,058	0,967	0,099	0,066
SKarnitin							
r				-0,164	0,316	-0,024	0,158
p				0,433	0,124	0,910	0,450

*: $p<0,05$

İKS:İlaç kullanım süresi

ENSS:En son nöbetten sonra geçen süre

Skarnitin:Serbest karnitin

Kontrol grubunda parametreler arası anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon sonuçları

	SKarnitin	TAS	Tiyol	TOS	OSI
VKİ					
r	0,358	-0,175	0,288	-0,057	0,009
p	0,052	0,355	0,123	0,764	0,962
SKarnitin					
r		-0,288	0,126	0,160	0,257
p		0,123	0,508	0,398	0,170

*: p<0.05
Skarnitin:Serbest karnitin

5.TARTIŞMA

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde oksidatif strese neden olan bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Oksidatif stres, prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucu oluşur. Reaktif oksijen radikalleri proteinler, lipid, karbonhidratlar ve DNA yapılarına zarar verir. Oksidatif stres; ateroskleroz, kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve epilepsi gibi bir çok hastalığın patogeneğinde rol oynayabilir (86-91).

Nöronlardaki hücre lipid peroksidasyonu ve antioksidan değişimleri, beyin fonksiyonlarını, direkt veya indirekt olarak nöronal uyarılabilirliği, nöbet tekrarını ve AEİ direncini etkilemektedir. AEİ kullanımının ise lipid peroksidasyonunu artırdığı ve bu nedenle idiyosenkratik yan etkilere neden olduğu düşünülmektedir (1,115).

VPA başta olmak üzere farklı AEİ'nin oksidan/antioksidanlara etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (1,2,6,7,115-118,123,137-140). Çalışmalarda farklı sonuçların bulunması çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Çalışma gruplarındaki hastaların yaş dağılımı, ilaç kullanma süreleri, tek yada çoklu AEİ kullanılması, en son nöbetten sonra geçen farklı süreler, eşlik edebilecek ve antioksidan/oksidanları etkileyebilecek ek sorunların olması (enfeksiyon, travma, kronik veya akut başka sistemik hastalıklar) sonuçları etkileyebilir. Ayrıca laboratuvar çalışmalarında ise serum, plazma, idrar gibi değişik örneklerin çalışılması, total oksidan ve total antioksidan ya da her birini oluşturan bileşiklerin

tek tek bakılmış olması veya oksidatif stresin ölçümünde farklı metodların kullanılması sonuçlardaki bu farklılığı açıklayabilir (1,110).

Epilepsideki oksidatif durumu değerlendirmek için altın standart beyin omurilik sıvısında ölçüm yapılmasıdır. Ancak bu ölçümü rutinde yapmak pratik değildir. Yapılan çalışmalarda kan ve beyin omurilik sıvısı oksidan/antioksidan düzeylerinin korelasyon gösterdiği bulunmuştur (109). Bu nedenle epilepsili hastalardaki oksidan/antioksidan araştırmalarında BOS düzeyini daha iyi yansıttığından sıklıkla kan örnekleri kullanılmaktadır. Ancak, idrarda oksidan bir madde olan 15-F_{2t}-IsoP düzeyinin AEİ kullananlarda çalışıldığı bildirilmiştir (2).

Epilepsili hastalardaki oksidatif stres epileptik nöbet veya AEİ kullanımına bağlı gelişebilir. Reaktif oksijen ürünlerinin epileptik nöbetlerde etkili olduğu bilinmektedir. Epilepsi modeli oluşturulan deney hayvanlarında santral sinir sisteminde oksidatif stres geliştiği ve interiktal dönemde de bazal değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir (137,138,139). İnsan çalışmalarında da yeni tanı alan henüz ilaç kullanmayan epilepsili hastalarda oksidatif stres AEİ kullananlardan daha yüksek saptanmıştır (1,110). Bu durum ilaç kullanan epilepsili hastalarda AEİ'nin etkisi olmaksızın tek başına epilepsinin de oksidatif stresi artırdığını düşündürmektedir. Bu nedenle epilepsili hastalarda AEİ'nin oksidatif stres üzerine etkisi değerlendirilirken nöbet sıklığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Nöbetsiz geçen sürenin ne kadar olması gerektiği konusunda ise ortak bir görüş bulunmamaktadır. Ancak son nöbetten en az 2 hafta sonra kan örneklerinin alınabileceği bildirilmiştir (110). Çalışmamızda ise epileptik nöbetlerle

gelişebilecek oksidan durumu dışlamak ve sadece antiepileptiklerin etkisini araştırmak amacıyla en az 5 aydır nöbetsiz olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Antiepileptik ilaçların oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda VPA kullanımına bağlı serum lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (141). Bazı çalışmalarda ise oksidatif stresin azaldığı veya aynı kaldığı bildirilmiştir (103,118). Oksidatif stresin bir belirteci olarak bakılan 8-hidroksiguanin ve oksidize düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin, AEİ kullanan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (141). Başka bir çalışmada ise VPA veya CBZ kullanan hastalarda oksidize düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, VPA veya VPA ile birlikte CBZ kullanan hastalarda malondialdehit düzeyinin arttığı bildirilmiştir (114). Tam tersine VPA kullanan hastalarda malondialdehit düzeyinin değişmediğini veya azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (7,103,113). VPA'nın lipid peroksidasyonunu çok fazla etkilemediği bu nedenle de oksidatif strese neden olmadığı da bildirilmiştir (110). Yine bir başka çalışmada da VPA'nın, malondialdehit düzeyini etkilemediği asıl nitrik oksit üzerinden etkili olduğu öne sürülmüştür (7). Serum total peroksit düzeyinin tedavi başlanmamış olan epilepsili hastalarda ve CBZ kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek, OSI'nin ise fenobarbital kullanan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (1). Literatürdeki pek çok çalışmada oksidatif stres belirteci olarak malondialdehit başta olmak üzere farklı parametreler çalışılmıştır (7,103,113,114,141). Ancak, epilepsili çocuk hastalarda AEİ kullanımının TOS'u nasıl etkilediği az sayıda

çalışmada değerlendirilmiştir (1). Çalışmamızda hem VPA kullanan hastalarda, hem de CBZ kullanan hastalarda TOS ve OSI düzeyi kontrol grubundan daha düşük saptandı.

Oksidatif strese maruz kalan ve AEİ kullanan epilepsili bir hastada oksidan/antioksidan denge değişebilir. VPA monoterapisi alan çocuklarda serum oksidan/antioksidan denge CBZ ve fenobarbital kullanan hastalara göre daha iyi ayarlanır. Bu nedenle VPA, serbest radikallerin etkili olduğu gösterilen posttravmatik epilepsili hastalarda daha etkindir (1). VPA kullanan bir grup hastada antioksidanlarda azalma saptanırken bir diğer grup hastada da ya düzeyinde değişiklik olmamış ya da artma saptanmıştır (7,110,118). Çalışmamızda ise VPA veya CBZ kullanan hastaların TAS düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmadı. Başka bir çalışmada da, total antioksidanların tedavi başlanmamış olan epilepsili hastalarda en düşük düzeyde olduğu bu açıdan VPA, CBZ, fenobarbital kullanan hastalar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (1).

Vücuttaki oksidan ve antioksidanlar denge içerisinde. Oksidanlardaki artma antioksidanlar ile dengelenmeye çalışılır. Total antioksidan kapasite vücuttaki pek çok antioksidan maddenin toplam etkisini yansıtır. Bu nedenle oksidatif stress ile karşılaşıncı bazı antioksidanlar azalırken bazı antioksidanlar da artma olabilir. Tedavi almayan epilepsili hastalarda serum antioksidanlarından ürik asit ve bilirubindeki artış oksidatif strese karşı koruyucu rol oynar. VPA ise albumin, bilirubin, ürik asit düzeylerini, idrarla atılımı ve/veya metabolizmalarını değiştirerek etkilemektedir (1). Bazı çalışmalarda (7,110,118) oksidanlarda azalma olurken, TAS'da ise değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bizim

çalışmamızda da VPA veya CBZ kullanan hastalarda TOS ve OSI 'de azalma saptanırken TAS'ın değişmediği saptandı. VPA kullanan hastalarda bir antioksidan olan tiyol azalırken diğer antioksidan maddelerde artış nedeni ile TAS değişmemiş olabilir. Bu nedenle, TOS ve TAS düzeylerinde oluşan bu değişimlerin kompensasyon mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde, bir başka çalışmada da VPA kullanan hastalarda antioksidanlardan paroksanaz düzeyi azalırken TAS'ın değişmediği bildirilmiştir (114).

Valproik asitin çeşitli mekanizmalar oksijen aracılı doku hasarlanması yaptığı gösterilmiştir. Eser elementlerin azalması, antioksidanların azalması, enerji metabolizması üzerine inhibitor etkilerin de VPA'nın toksik etkilerinin oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır. Çalışmalarda özellikle VPA kullanımına bağlı glutatyon azalması durumunda ciddi yan etkilerin oluşabileceği vurgulanmıştır (140).

Tiyoller genel olarak antioksidan özellik gösteren -SH içeren bileşiklerdir. Plazma tiyolleri sistein en çok olmak üzere homosistein ve glutatyondan oluşur. Tiyollerdeki -SH grubunun oksidatif strese karşı koruyucu öneminin olduğu düşünülmektedir. Glutatyon hücreyi oksidanların zararlı etkilerine karşı koruyan bir bileşiktir. Glutatyon redüktaz ise hücre içi glutatyon döngüsünde etkili bir antioksidandır. VPA kullanan çocuklarda glutatyon redüktaz aktivitesinin azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (95,118,142). Ratlarda yapılan bir çalışmada, VPA 'nın tedavi edici dozlarda alınması ile glutatyon redüktaz düzeyinin değişmediği ancak toksik

dozlarında glutatyon redüktazın azaldığı saptanmıştır (142). Bir başka çalışmada glutatyon redüktaz aktivitesinin VPA monoterapisi alanlarda düşük olduğu, CBZ veya çoklu AEİ kullananlarda ve yeni tanı alan ancak ilaç kullanmayan hastalarda ise değişmediği gösterilmiştir (103). Bu farklılık glutatyonun epileptik nöbetten değil direkt VPA'ya bağlı etkilendiğini düşündürür. Çalışmamızda da VPA kullanan hastaların 5 aydan daha uzun bir süredir nöbetsiz olması nedeni ile tiyol düzeylerinin düşüklüğünün direkt olarak VPA'ya bağlı geliştiğini düşündürmektedir.

VPA kullanan hastalarda çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hepatotoksisite gelişmektedir. Ratlarda, VPA metabolitlerinin hepatik mitokondriyal β -oksidasyonu inhibe ettiği ve glutatyon ve N-asetilsistein konjugatlarının varlığında bu zararlı metabolitlerin safra ve idrar ile atılarak etkisiz hale getirildiği gösterilmiştir (101). Ayrıca karaciğer glutatyon düzeyinde düşüklük olan hastaların VPA'ya bağlı hepatotoksisite gelişimine yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak VPA kullanımı sırasında ciddi hepatotoksisite gelişen hastalara tiyol içeren bir antioksidan olan N-asetilsisteinin oral verilmesinin klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir (102).

VPA mitokondri ve enerji metabolizması ile ilgili pek çok biyokimyasal olayı etkileyebilir. Bu nedenle bazı metabolik hastalıklar ve özellikle mitokondriyal hastalıklarda VPA kullanılmaması önerilmektedir. Bu hastalıkların başında yağ asidi oksidasyon defektleri, karnitin palmitil transferaz II eksikliği, üre siklus enzim eksiklikleri ve Alpers sendromu başta olmak üzere değişik mitokondriyal hastalıklar yer almaktadır (4).

VPA kullanım süresi ile oksidan/antioksidan düzeylerindeki değişimler arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Deneysel bir çalışmada VPA verilmesinden sonraki 7, 14 ve 21. günde malondialdehitde artma, glutatyon düzeyinde zaman bağımlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (143). İnsanlarda da VPA kullanımına başlanmasından iki ay sonra bile oksidatif stresin geliştiği gösterilmiştir (141). VPA kullanan epilepsili hastalarda süperoksit dismutaz azalması ile VPA kullanım süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (110). Çalışmamızda ise VPA kullanma süresi ile TOS, tiyol ve OSI arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Ancak antioksidan ile VPA kullanma süresi arasında daha önceki bir çalışmada bildirilen pozitif korelasyonun (110) tersine negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı.

VPA kullanımına bağlı obezite gelişmesi ciddi endokrinolojik ve metabolik komplikasyonlara yol açabilir. VPA 'a bağlı kilo artışında çeşitli hipotezler öne sürülmesine rağmen nedeni henüz net olarak açıklanamamıştır. VPA kullanan hastalarda hipotalamik stimülasyon olduğu, iştahta ve kalori alımında artma sonucunda kilo artışı olduğu gösterilmiştir (40-51). Deneysel çalışmalarda hipotalamik fonksiyonlarda bozulma olduğu saptanmıştır (144). VPA'nın kan leptin ve insülin düzeylerini artırdığı ve leptin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynar ve leptin ile VKİ, vücut yağ oranı arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bir yıldan uzun süre VPA kullanan hastalardan obezite gelişenlerin leptin ve insülin düzeylerinin ağırlık artışı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (6).

Obezlerde oksidatif stresin arttığı ve diyet uygulanarak kilo kaybı olması durumunda ise oksidatif stresin azaldığı saptanmıştır. Artan oksidatif stresin de obezite ile ilişkili endotelial disfonksiyon, insülin direnci, ateroskleroz gibi komplikasyonların gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Verotti ve ark (6) çalışmalarında VPA kullananlarda da obezite ile oksidatif stres gelişimi arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Valproik asit kullanan 31 epilepsili çocuk hastanın %35.5'inde bir yıl sonunda VKİ 'lerinde ilk değerlerine göre artma olduğu saptanmıştır. VKİ artma olan hastalarda antioksidanların (vitamin E), VKİ artışı olmayanlara ve kontrol grubuna göre daha düşük, oksidanların (malondialdehit, Lag phase) ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Antioksidanlardaki azalma ve oksidanlardaki artışın VPA etkisinden çok obezite etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (6).

Çalışmamızda ise VPA veya CBZ kullanan hastalarda VKİ ile TAS, TOS, ve OSI değerleri arasında ve VPA kullanan hastalarda VKİ ile tiyol arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptandı. VPA kullananlarda tiyol düzeyindeki azalmanın ise VKİ'den bağımsız olarak direkt VPA'a bağlı olabileceği düşünüldü.

Bazı yazarlar VPA'a bağlı kilo artışının uzun süreli tedavinin sonucu olduğunu ancak en fazla kilo artışının ilk 3 ayda olduğu ve tepe noktasına 6 ayda ulaştığını belirtmişlerdir (6,145,146). Bu durumda oksidan/antioksidan değişimlerinin de en fazla tedavinin 3-6. aylarında olması beklenebilir. Çalışmamızdaki hasta grubumuzun ise ilaç kullanma süreleri 12-34 ay arasında değişiyordu ve VKİ ile oksidan/antioksidanlar arasında bazı çalışmalarda gösterilen ilişki bu nedenle saptanmamış olabilir.

Demir ve ark (85), VPA kullanımına baēlı obezite gelişiminde karnitin, insülin ve glukoz seviyelerinin ilişkisini araştırmışlardır. Üç aylık VPA kullanımı sonucunda kilo artışı ile karnitin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş ve VPA' ya baēlı obezite gelişiminde karnitinin rolü olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda VPA kullananlarda serbest karnitin düzeyinde azalma olmadığı ancak VKİ ile karnitin arasında orta derecede negatif bir korelasyon olduğu saptandı.

Karnitin serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak hücre zar bütünlüğünü korur. Son yıllarda L-karnitinin antioksidan ve antiperoksidatif etkileri olduğu da gösterilmiştir. Oksidatif strese baēlı hücre elemanlarının hasarlanmasına düşük karnitin düzeyinin neden olabileceēi öne sürülmüştür (147-149). L-karnitin ve kısa zincirli esterlerinin, insan endotel hücre kültürlerinde hem oksijenaz-1 ve endotelial nitrik oksit sentaz gibi antioksidan proteinlerin gen ve protein düzeyinde ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada L karnitin, metotreksata baēlı oksidatif organ zedelenmesini, muhtemelen serbest radikalleri uzaklaştırarak ve antioksidan özellikleri sayesinde düzelttiēi gösterilmiştir (150). Fenilketonürlü hastalarda uygulanan diyet nedeni ile karnitin eksikliği olduğu ve karnitin eklenmesi ile oksidatif stresin azaldığı, total antioksidanların ise arttığı saptanmıştır (127). Benzer şekilde akçaaēaç şurubu idrar hastalığı, propionik asidemi ve metil malonik asidemili hastalarda da diyetdeki yetersiz karnitin alımına baēlı karnitin düşüklüēü sonucu oksidatif stresin artarak antioksidanların azaldığı ve karnitin desteēi ile bu durumun tersine döndüēü gösterilmiştir (128,151). Çalışmamızda VPA kullanan hastalarda

karnitin ile TAS, TOS, OSI, tiyol arasında bir korelasyon olmadığı saptandı. Bu da tiyol düzeyindeki azalmaya karnitinin etkisi olmadığı, antioksidanlardaki azalmanın başka bir mekanizma ile geliştiğini düşündürmektedir.

Özellikle VPA başta olmak üzere antiepileptiklerin kan karnitin düzeyinde azalma yaptığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Valproik asit'in karnitin düzeyini azaltması farklı mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Valproik asit kullanan hastalarda hepatotoksisite ve ensefalopati gibi ciddi komplikasyonları tedavi etmek için karnitin verilmektedir (71-75). VPA kullananlarda serum serbest karnitin düzeyinin düşük, kısa zincirli açıl karnitin/ serbest karnitin oranının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (77). VPA kullanımına bağlı ciddi hepatotoksisite gelişmiş 92 hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada ise iyileşmenin L- karnitin verilen hastalarda %48, verilmeyenlerde ise yalnızca %10 olduğu gösterilmiştir (78). VPA ile benzer şekilde CBZ kullanımının da karnitin düzeyini düşürdüğü gösterilmekle birlikte CBZ'e bağlı oluşan karnitin azalmasının mekanizması net bilinmemektedir (10,11). Çalışmamızda VPA ya da CBZ kullanan hastalarda da serbest karnitin düzeyinde azalma saptanmadı. VPA'nın karnitin düzeyini özellikle düşürdüğü risk grupları vardır. Bunlar, küçük yaş grubu, çoklu AEİ kullanımı, epilepsi dışında kronik nörolojik sorunu olan hastalar (mental retardasyon, serebral palsi, mikrosefali vb), hareketsiz, beslenme sorunlu veya düşük ağırlıklı olan hastalardır (80). Bizim hasta grubumuzda ise bahsedilen risk grubunda olan hasta yoktu. Bu nedenle de VPA veya CBZ kullanan hastalarda karnitin düzeyi düşük saptanmamış olabilir.

Benzer bir çalışmada da sağlıklı, beslenme bozukluğu olmayan hastalarda VPA kullanırken karnitin düzeyinde azalma olmadığı bildirilmiştir (81).

Sonuç olarak; VPA kullanan hastaların tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Ayrıca VPA kullanan hastalarda, VKİ ile tiyol düzeyindeki azalma arasında herhangi bir ilişki olmadığı bu nedenle de VPA kullanan hastalardaki tiyol düzeyindeki düşüklüğün VKİ'den bağımsız olarak direkt VPA'a bağlı olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda VPA kullanan hastalardaki tiyol düzeyindeki düşüklüğün karnitin düzeyinden de bağımsız olduğu saptandı. Karnitinin oksidatif stres ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte çalışmamızda karnitin ile TAS, TOS ve tiyol arasında herhangi bir korelasyon yokluğu VPA'a bağlı oksidan/antioksidan değişikliklerinde karnitinin rolü olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda daha önce bildirilenlerin aksine VPA kullanımına bağlı kilo artışı olanlarda TAS ve TOS'da anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

Mitokondriyal hastalıkların patogenezinde tiyol eksikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (104). VPA kullanımına bağlı gelişen mitokondriyal bozukluğun patogenezinde tiyoldeki azalmanın rolü olabilir. Ancak VPA kullanımına bağlı tiyol düşüklüğü ile VPA'a bağlı mitokondriyal bozukluk arasındaki olası ilişkiyi gösterebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya VPA kullanan 45 hasta, CBZ kullanan 25 hasta ve 30 sağlıklı çocuk olmak üzere 100 çocuk alındı.
- Hastaların ilaç kullanma süreleri 12-34 ay arasında değişiyordu ve en son nöbetten sonra geçen süre 5-24 ay olarak saptandı.
- VPA veya CBZ kullanan hastaların VKİ ile kontrol grubunun VKİ arasında fark saptanmadı.
- VPA kullanan hastaların serbest karnitin düzeyi, CBZ kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.
- VPA veya CBZ kullanan hastalar ile kontrol grubunun TAS düzeyi arasında fark saptanmadı.
- VPA kullanan hastaların tiyol düzeyi, CBZ kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.
- VPA kullanan hastaların tiyol düzeyi ile TAS, TOS ve OSI arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
- VPA kullanan hastaların tiyol düzeyi ile serbest karnitin düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
- VPA veya CBZ kullanan hastaların TOS ve OSI değeri kontrol grubundan daha düşük saptandı.
- Her bir grubun kendi alt grupları arasında TAS, TOS, tiyol, OSI düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.
- VPA kullanan hastaların serbest karnitin düzeyi ile VKİ arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ($r=-0,504$, $p=0,0001$).

- VPA kullanan hastaların ilaç kullanma süresi ile serbest karnitin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0,364$, $p=0,014$).
- VPA kullanan hastalarda ilaç kullanma süresi ile TAS arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0,352$, $p=0,018$).
- VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre ile TAS arasında zayıf bir korelasyon ($r=0,307$, $p=0,040$) saptandı.
- VPA kullanan hastalarda en son nöbetten sonra geçen süre ile OSI arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon ($r=-0,470$, $p=0,001$) saptandı.
- CBZ kullanan hastalarda VKİ ile serbest karnitin düzeyi arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon ($r=-0,611$, $p=0,001$) saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative stres and antioxidative balance in epileptic children. *Eur Neurol* 2007; 57: 65-69.
2. Michoulas A, Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS, Farrell K. Oxidative stress in children receiving valproic acid. *J Pediatr* 2006; 149: 692-696.
3. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present and future. *CNS Drug Rev* 2003; 9: 199-216.
4. Silva MF, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, Ijlst L, Duran M, Wanders RJ, Tavares de Almedia I. Valproic acid metabolism and its effect on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 205-216.
5. Mlodzikowska-Albrencht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs-is there a mutual influence. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 129-138.
6. Verroti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res* 2008; 78: 171-177.
7. Peker E, Oktar S, Arı M, Kazan R, Doğan M, Çağan E, Söğüt S. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Res* 2009; 1297: 194-197.
8. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines : The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2-11.

9. Chuang YC, Chuang HY, Lin K, Chang CC, Lu CH, Chang WN et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53: 120-128.
10. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, Couceiro J, Camina F, Rodriguez-Segade S. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-549.
11. Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119: 799-802.
12. Augustyniak A, Skrzydlewska E. The influence of L-carnitine supplementation on the antioxidative abilities of serum and the central nervous system of ethanol-induced rats. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 381-389.
13. Sitta A, Barschak AG, Deon M, de Mari CF, Barden AT, Vanzin CS, Biancini GB, Schwartz IV, Wajner M, Vargas CR. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Moll Neurobiol* 2009; 29:211-218
14. Forsgren I. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London:Arnold.2004: 21-25.
15. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
16. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

17. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19:271-274.
18. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
19. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
20. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-1013.
21. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60:166-175.
22. Consensus statements: medical management of epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 39-43.
23. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000; 48: 140-147.
24. Özmen M, Aydın N. Çocukluk çağı epilepsilerine yaklaşım ve tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Sayısı* 2003; 1:136-143.

25. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Editörler: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:595-607.
26. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47:1094-1120.
27. Mayor S. NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. *BMJ* 2004; 328:1093.
28. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd London: Springer; 2009: 565-620.
29. Bourgeois BF. Antiepileptic drugs in pediatric practice. *Epilepsia* 1995; 36:34-35.
30. Zeng K Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:291-295.
31. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988; 29:794-804.
32. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Gulnar Baskan S, Adıyaman P, Öcal G. Ankara’da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58: 163-166.

33. Trowbirdge FL, Sofka D, Holt K, Barlow SE. Management of child and adolescent obesity; study design and practitioner characteristics. *Pediatrics* 2002; 110: 205-209.
34. Kanbur NO, Derman O, Kınık E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002; 14: 61-65.
35. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854.
36. Günöz H. Çocuk ve adolesanlarda obezite. *Aktüel Tıp Dergisi* 2001; 6: 58-62.
37. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endocrinoloji*. 1.basım. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003;487-505.
38. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-930.
39. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Body fat percentages measured by dual-energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18y. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1416-1421.
40. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17:781-791.
41. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 969-978.

42. El-Khatib F, Rauchenzauner W, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226-232.
43. Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, Sommerville KW. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenitoin. *Epilepsy Res* 2000; 41: 23-28.
44. Hamed SA, Fida NM, Hamed EA. States of serum leptin and insulin in children with epilepsy :risk predictors of weight gain. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 261-268.
45. Deniz O, Dönmez Keklikoğlu H, Keskin S, Vural G. Uzun süreli valproik asit ve karbamazepin tedavisinin vücut kitle indeksi ve serum lipid düzeyi üzerine etkisi. *Nöropsikiyatri arşivi* 2011; 48:103-6.
46. Güven F, Zorlu Y, Yensel N. Valproik asit ve karbamazepin kullanan epilepsili kadın hastalarda polikistik over sendromu, insülin direnci ve obezite. *Epilepsi* 2003; 9: 21-26.
47. Morrel MJ. Hormones, reproductive, health and epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy principle and practice*. 2nd. Baltimore: Williams&Wilkins 1996; 179-187.
48. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43: 514-517.
49. Wirrel EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 126-129.

50. Güzel A, Karasalihoğlu S. Valproat ve karbamazepin tedavisinin serum leptin, insülin, lipid profili, C-reaktif protein düzeyleri ile vücut ağırlığı üzerine etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11:13-20.
51. Verotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011; 12: 32-43.
52. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7:30.
53. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 30-41.
54. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991; 121: 539-546.
55. Nezu J, Tama I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999; 21:91-94.
56. Wang Y, Kelly MA, Cowan TM, Longo N. A missense mutation in the OCTN2 gene associated with residual carnitine transport activity. *Hum Mutat* 2000; 15: 238-245.
57. Wang Y, Ye J, Ganapathy V, Longo N. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:2356-2360.

58. Tang NL, Ganapathy V, Wu X, Hui J, Seth P, Yuen PM et al. Mutations of OCTN2, an organic cation/carnitine transporter, lead to deficient cellular carnitine uptake in primary carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999; 8:655-660.
59. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005; 62:37-41.
60. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:116-122.
61. Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 1987; 20: 1-7.
62. Yamazaki N, Matsuo T, Kurata M, Suzuki M, Fujiwaki T, Yamaguchi S et al. Substitutions of three amino acids in human heart/muscle type carnitine palmitoyltransferase 1 caused by single nucleotide polymorphisms. *Biochem Genet* 2008; 46: 54- 63.
63. Berard E, Iordache A, Barillon D, Bayle J. L-carnitine in dialysed patients: the choice of dosage regimen. *Int J Clin Pharmacol Res* 1995; 15:127-133.
64. Origlia N, Migliori M, Panichi V, Filippi C, Bertelli A, Carpi A, Giovannini L. Protective effect of L-propionylcarnitine in chronic cyclosporine-a induced nephrotoxicity. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:77-81.
65. Shores NJ, Keefe EB. Is oral L-Acyl-carnitine an effective therapy for hepatic encephalopathy? Review of the literature. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2330-2333.

66. Kuhadja FP, Ronnett GV. Modulation of carnitine palmitoyltransferase -1 for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 312-317.
67. Nanni G, Pittiruti M, Giovannini I, Boldrini G, Ranconi P, Castagneto M. Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis. *JPEN J Paranter Enteral Nutr* 1985; 9:483-490.
68. Cederblad G, Larsson J, Nordstrom H, Schildt B. Urinary excretion of carnitine in burned patients. *Burns* 1981; 8:102-109.
69. Karlic H, Schuster D, Varga F, Klindert G, Lapin A, Halsberger A et al. Vegetarian diet affects genes of oxidative metabolism and collagen synthesis. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 29-32.
70. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology* 2006; 106: 215-223.
71. Murphy JV, Marquardt KM, Shug AL. Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism. *Lancet* 1985; 1:820-821.
72. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishikara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 55-58.
73. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-785.
74. Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, Pitterle ME, Antonopolus J, Rust RS. Diet and valproate- induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 301-305.

75. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, Sakane Y, Woo M, Takurchi T, Kobayshi Y. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid; effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia* 1987; 28:373-377.
76. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol(Phila)* 2009; 47:101-111
77. Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27: 559-562.
78. Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate –induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56: 1405-1409.
79. Bohles H, Sewell AC, Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hiperammonaemia. *Acta Pediatr* 1996; 85:446-449.
80. Fung EL, Tang NL, Ho CS, Lam CW, Fok TF. Carnitine level in Chinese epileptic patients taking sodium valproate. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 24-27.
81. Hirose S, Mitsudome A, Yasumoto S, Ogawa A, Muta Y, Tomoda Y. Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children. *Pediatrics* 1998; 101; e9.
82. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, McClave SA. Obesity, inflammation and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract* 2008; 23:16-34.
83. Aja S, Landree LE, Kleman AM, Medghalchi SM, Vadlamudi A, McFadden JM et al. Pharmacological stimulation of brain carnitine palmitoyl-transferase-1

- decreases food intake and body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: 352-361.
84. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose roduction. *Nat Med* 2003; 9:756-761.
85. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with vaproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
86. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
87. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
88. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
89. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Phar* 1994; 34: 26-35.
90. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 1984; 222:1-15.
91. Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985-990.
92. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to ases redox status:critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106-1114.

93. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-119.
94. Aycicek A, Erel O, Koçyiğit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 775-778.
95. Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyol bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi* 2010; 10:13-23.
96. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002; 18:872-879.
97. Yardim-Akaydin S, Ozkan Y, Ozkan E, Torun M, Şimsek B. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2003; 338:99-105.
98. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S. Total antioxidant/oxidants status in meningism and meningitis. *Pediatr Neurol* 2006;35:382-386.
99. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbağ R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdoğru I. Paraoxanase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 779-787.
100. Gurer H, Ercan N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 927-945.
101. Chang TK, Abbott FS. Oxidative stress as a mechanism of valproic acid-associated hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2006; 38: 627-639.
102. Farrell K, Abbott FS. Role of N-acetylcysteine in the treatment of valproate hepatotoxicity. In: Levy RH, Penry JK eds. *Idiosyncratic reactions to*

valproate:clinical risk patterns and mechanisms of toxicity.New York: Raven Press.149-153.

103. Sobaniec W, Solowec E, Kulak W, Boskowski L, Sigielska-Kuzia J, Artemowicz B. Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy. *J Child Neurol* 2006; 21:558-562.

104. Salmi H, Leonard JV, Rahman S, Lapatto R. Plasma thiol status is altered in children with mitochondrial disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 1-6.

105. Frantseva MV, PerezValazquez JL, Tsorakkiddis G, Mendonca AJ, Adamchik Y, Mills LR et al. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. *Neuroscience* 2000;97:431-435.

106. Liang LP, Waldbaum S, Rowley S, Huang TT, Day BJ, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and epilepsy in SOD2 deficient mice: Attenuation by a lipophilic metalloporphyrin. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 1068-1076.

107. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 19-24.

108. Sobaniec W, Kulak W, Sobaniec H, Farbiszewski R, Drozdowski W. Effect of clobazam and Vitamin E on the lipid peroxidation in the rat brain after elektroconvulsive shock. *Rocz Akad Med Białymst* 1999;44:134-40.

109. Kryzhanovskii GN, Nikushkin EV, Voronko VA, Braslavskii VE. Comparative analysis of the concentrations of lipid peroxidation products in the

cerebral cortex, cerebrospinal fluid and peripheral blood during epileptic activity.

Biull Eksp Biol Med 1983; 96: 36-38.

110. Yiş U, Seçkin E, Kurul SH, Kuralay F, Dirik E. Effects of epilepsy and valproic acid on oxidant status in children with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 84: 232-237.

111. Türkdoğan D, Toplan S, Karakoç Y. Lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17:673-676.

112. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res* 2000; 40: 33-39.

113. Arhan E, Serdaroglu A, Ozturk B, Ozturk HS, Ozcelik A, Kurt A, Kutsal E, Sevinc N. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on nitric oxide, lipid peroxidation and xanthine oxidase system in children with idiopathic epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 138-142.

114. Yildiz M, Simsek G, Uzun H, Uysal S, Sahin S, Balci H. Assessment of low-density lipoprotein oxidation, paraoxonase activity, and arterial distensibility in epileptic children who were treated with anti-epileptic drugs. *Cardiol Young* 2010; 20: 547-554.

115. Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. *J Pharmacol Sci* 2004; 96:349-359.

116. Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Erythrocyte glutathione peroxidase, superoxidase dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic

children valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2000; 11:73-81.

117. Kürekçi AE, Alpay F, Tanındı S, Gökçay E, Özcan O, Akın R, Isimer A, Sayal A. Plasma trace elements, plasma glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36: 600-604.

118. Cengiz M, Yüksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacol Res* 2000; 41: 423-425.

119. Mahle C, Dasgupta A. Decreased total antioxidant capacity and elevated lipid hydroperoxide concentrations in sera of epileptic patients receiving phenytoin. *Life Sci* 1997; 61: 437-443.

120. Liu CS, Wu HM, Kao SH, Wei YH. Phenytoin-mediated oxidative stress in serum of female epileptics: possible pathogenesis in the fetal hydantoin syndrome. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16:177-181.

121. Cardile V, Pavone A, Renis M, Russo A, Perciavalle V . Biological effects of tiagabine on primary cortical astrocyte cultures of rat. *Neurosci Lett* 2000; 288: 49-52.

122. Bashkatova VG, Vitskova G, Narkevich VB, Mikoian VD, Vanin AF, Raevskii KS. The effect of anticonvulsants on the nitric oxide content and level of lipid peroxidation in the brain of rats in model seizure states. *Eksp Klin Farmakol* 1999; 62: 11-14.

123. Pavone A, Cardile V. An in vitro study of new antiepileptic drugs and astrocytes. *Epilepsia* 2003; 44: 34-39.
124. Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 595-606.
125. Malaguarnera M, Vacante M, Avitabile T, Malaguarnera M, Cammalleri L, Motta M. L-carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:71-76.
126. Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition* 2011; 27: 693-699.
127. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CA et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31: 429-436.
128. Mescka C, Moraes T, Rosa A, Mazzola P, Piccoli B, Jacques C et al. In vivo neuroprotective effect of L-carnitine against oxidative stress in maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 21-28.
129. Fernandez- Sanchez A, Madrigal –Santillan E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-Gonzales A, Esquivel-Chirino C et al. Inflammation, oxidative stress and obesity. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3117-3132.
130. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:791-795.

131. Amirkhizi A, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Rahimi A, Chamari M. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *ARYA Atherosclerosis J* 2007; 2: 189-192.
132. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14.
133. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
134. Elmann GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82: 70-77.
135. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994; 233:380-385.
136. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111.
137. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko WK, Bach JH et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int* 2011; 59: 122-137.
138. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Thiol redox state and lipid and protein oxidation in the mouse striatum after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *Epilepsia* 2005; 46:1205-1211.

139. Patsoukis N, Zervoudakis G, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA, Panagopoulos NT. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on thiol redox state in the mouse cerebral cortex. *Epilepsy Res* 2004; 62: 65-74.
140. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics* 1998;29: 195-201.
141. Varoğlu AO, Yıldırım A, Aygül R, Gündoğdu OL, Sahin YN. Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:155-157.
142. Cotariu D, Evans S, Lahat E, Theitler J, Bistritzer T, Zaidman JL. Inhibition of human red blood cell glutathione reductase by valproic acid. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 425-429.
143. Raza M, Al-Bekairi AM, Ageel AM, Quereshi S. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder: time dependence of peroxidative injury. *Pharmacol Res* 1997; 35:153-157.
144. Tringali G, Aubry JM, Moscianese K, Zamori C, Vairano M, Preziosi P et al. Valproic acid inhibits corticotropin-releasing factor synthesis and release from the rat hypothalamus in vitro: evidence for the involvement of GABAergic neurotransmission. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 459-466.
145. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 577-580.

146. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotirigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002-1006.
147. Ferrari R, Ciampalini G, Agnoletti G, Cargnoni A, Ceconi C, Visioli O. Effect of L-carnitine derivates on heart mitochondrial damage induced by lipid peroxidation. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20: 125-132.
148. Bertelli A, Conte A, Ronca G. L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drug Exp Clin Res* 1994; 20: 191-197.
149. Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006;78: 803-811.
150. Sener G, Eksioglu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Sirvancı S, Gedik N et al. L-carnitine ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury and inhibits leukocyte death. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22: 47-60.
151. Ribas GS, Biancini GB, Mescka C, Wayhs CY, Sitta A, Wajner M et al. Oxidative stress parameters in urine from patients with disorders of propionate metabolism: beneficial effect of L- carnitine supplementatin. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32: 77-82.

8. ÖZET

VALPROİK ASİT VEYA KARBAMAZEPİN KULLANAN EPİLEPSİLİ ÇOCUK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE KARNİTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Valproik asit ve karbamazepin değişik epilepsi tiplerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçlardır. Valproik asit veya karbamazepin kullanan bazı çocuk hastalarda oksidatif stres geliştiği ve antioksidan düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin aşırı birikmesi ya da antioksidanların yetersizliğine bağlı gelişir. Serbest oksijen radikalleri hücresel yapı ve fonksiyonlarının harabiyetine ve sonuçta hücre ölümüne yol açar. Artmış oksidatif stres ilaç yan etkilerinin oluşumuna katkıda bulunabilir. Valproik asit veya karbamazepin kullanımı sonucu oksidatif stresdeki artışın mekanizması henüz net anlaşılamamıştır. Özellikle Valproik asit de daha sık olmak üzere her iki ilacı kullanan hastalarda kan karnitin düzeyinde azalma saptanmıştır. L-karnitin henüz mekanizması bilinmeyen antioksidan ve antiperoksidatif etkileri tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, valproik asit veya karbamazepin kullanan epilepsili çocuk hastalarda oksidatif stres gelişiminde kan karnitin düzeyindeki azalmanın rolünü ayrıca obezite ile oksidatif stres artışı arasında ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya VPA kullanan 45 hasta, karbamazepin kullanan 25 hasta ve 30 sağlıklı çocuk olmak üzere 100 çocuk alındı. Serbest karnitin, TAS, tiyol, TOS ve OSI düzeyleri değerlendirildi.

VPA kullanan hastaların tiyol düzeyi karbamazepin kullananlara ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Serbest karnitin düzeyi ile tiyol arasında ve ağırlık artışı ile tiyol arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, valproik asit, karbamazepin, antioksidan, oksidatif stres, serbest karnitin

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF THE RELATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND CARNITINE LEVELS IN EPILEPTIC CHILDREN TREATED WITH VALPROIC ACID OR CARBAMAZEPINE

Valproic acid and carbamazepine are antiepileptic drugs that are widely used to treat different types of epilepsy. Development of oxidative stress and decreased antioxidant levels have been reported in some patients receiving valproic acid or carbamazepine. Excess of reactive oxygen species production and/or deficiency of antioxidants result in oxidative stress. Free oxygen radicals disrupt cellular structure and functions, ultimately leading to cell death. Increased oxidative stress may contribute to the pathogenesis of side effects of these drugs. The exact mechanism of increased oxidative stress due to valproic acid or carbamazepine has not been resolved yet. Both drugs, in particular valproic acid are associated with decreased blood carnitine levels. The antioxidant and antiperoxidative effects of L-carnitine have been described, but the specific mechanism is still unclear

In this study, we aimed to investigate the role of decreased carnitine levels in the pathogenesis of oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid or carbamazepine. We also aimed to test whether weight gain could be related to increased oxidative stress in these patients.

Forty- five patients treated with valproic acid, 25 patients treated with carbamazepine and 30 healthy children were included in this study. Free carnitine, TAS, thiol, TOS and OSI levels were measured and analyzed.

We found significantly decreased thiol level in VPA group compared to CBZ and control groups. There was no correlation between free carnitine and thiol levels or weight gain and thiol level either.

Key words: Epilepsy, valproic acid, carbamazepine, antioxidant, oxidative stress, free carnitine

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Ayşegül Neşe Çıtak Kurt

Doğum Tarihi: 04/03/1975

Doğum Yeri: Şanlıurfa

Eğitim Geçmişi:

2008-2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

1999-2004 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

1992-1998 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

1989-1992 Mehmet Akif Ersoy Lisesi, Elazığ

1986-1989 Mezre Ortaokulu, Elazığ

1981-1986 Cumhuriyet İlkokulu, Elazığ

Yabancı dil: İngilizce

Uluslararası yayınlar

- S.Akarsu, **A.N.Citak Kurt**, Y.Dogan, E.Yilmaz, A.Godekmerdan, D.Aygun. The Differential Diagnostic Values of Cytokine Levels in Pleural Effusions. Mediators of Inflammation 2005;1:2-8.
- M.Ceyhan, I.Yildirim, P.Balmer, C.Riley, G.Laher, N.Andrews, R.Borrow, **N.Kurt**, M.Turgut, A.Aydogan, C.Ecevit, G.Uysal, V.Schultze. Age-specific seroprevalence of serogroup C meningococcal serum bactericidal antibody activity and serogroup A, C, W 135 and Y specific IgG concentrations in the Turkish population during 2005. Vaccine 2007; 25: 7233-7237.

- **A.N.Citak Kurt**, A.D.Aygun, A.Godekmerdan, A.Kurt, Y.Dogan, E.Yilmaz . Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators of Inflammation*. 2007;2007:31397.
- **A.N.Citak Kurt**, B.Ustundag, S.Akarsu, A.Kurt, E.Yilmaz, C.Ocal, A.D.Aygun. Cord blood prolidase activity correlates with gestational age and birth weight. *Neonatology* 2008;94:110-112.
- M.Ceyhan, I.Yildirim, P.Balmer, R.Borrow, B.Dikici, M.Turgut, **N.Kurt**, A.Aydogan, C.Ecevit, Y.Anlar, O.Gulumser, G.Tanir, N.Salman, N.Gurler, N.Hatipoglu, M.Hacimustafaoglu, S.Celebi, Y.Coskun, E.Alhan, U.Celik, Y.Camcioglu, G.Secmeer, D.Gur, S.Gray. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerging Infectious Disaeses* 2008;14:1089-1096.
- M.Ceyhan, I.Yildirim, **N.Kurt**, G.Uysal, B.Dikici, C.Ecevit, A.Aydogan, A.Koc, O.Yasa, M.Köseoğlu, K.Onal, M.Hacimustafaoglu, S.Celebi. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *Journal of Viral Hepatitis*. 2008 ;15:69-72.
- H.Yildirim, M.Koç, **N.Kurt**, H.Artaş, D.Aygün. Neonate with meroacrania: radiological findings and review of the literature. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2009 ;15:232-235.
- M.Ceyhan, I.Yildirim, C.Ecevit, A.Aydogan, A.Ornek, N.Salman, A.Somer, N.Hatipoğlu, Y.Camcioglu, E.Alhan, U.Celik, M.Hacimustafaoglu, S.Celebi, D.Inan, **N.Kurt**, A.F.Oner, O.Gulumser, A.Gunes, Y.Coskun. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *International Journal of Infectious Diseases* 2010 ;14:e55-e61.
- E.Arhan, A.Serdaroglu, **A.N.Citak Kurt**, M.Aslanyavrusu. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2010 ;19:553-557.
- E.Arhan, A.Serdaroglu, B.Ozturk, H.S.Ozturk, A.Ozcelik, **N.Kurt**, E.Kutsal, N.Sevinc . Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on nitric oxide, lipid peroxidation and xanthine oxidase system in children with idiopathic epilepsy. *Seizure* 2011 ;20:138-142.