



Çocukluk Çağı Epilepsisi ve Valproik Asit ve Karbamazepin Tedavisi

Childhood Epilepsy and Valproic Acid and Carbamazepine

Ercan Kayış¹, Resul Yılmaz², Erhan Karaaslan³

¹Amasya Sabuncuoğlu Şerafeddin Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Amasya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

³Gaziosmanpasa University School of Medicine Department of Pediatrics, Tokat, Turkey

ÖZ

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur. Konvülsiyonların devamlı ve tekrarlayıcı bir karakter kazanması "Epilepsi" olarak adlandırılır. Epilepsi tedavisinin temel hedefi tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır. Her hastaya ve ailenin hedeflerine ve beklentilerine göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, çocuklarda epilepsinin başarılı yönetimi için çok önemlidir. Yeni başlayan epilepsi hastaları için, öncelikle epilepsinin belirli özelliklerine dayalı olarak ilaç seçimi için özel kanıta dayalı öneriler mevcuttur. Bu kararlar ayrıca hasta özellikleri, antiepileptik ilaçlar (AEİ) yan etkileri ve kültürel ve sosyoekonomik faktörlerle şekillenir. Epilepsili tüm çocuklarda, nöbetler sırasında yaralanmaları önlemek için genel önlemler her zaman vurgulanmalı ve uzun süreli nöbetten kaçınmak için rektal diazepam veya intranasal midazolam gibi kurtarma ilaçları düşünülmelidir. Günümüzde 20'nin üzerinde antiepileptik ilaç kullanılmaktadır. Birinci nesil ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) gibi ilaçlar yer almakta iken yeni ilaçlar arasında ise lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levitirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Çocuk hastalara antiepileptik tedavi başlandıktan sonra gelişebilecek ilaçlara bağlı ortaya çıkabilecek yan etkilere karşı uyanık olunmalıdır. Hastalar düzenli hastane ziyaretlerine çağırılmalı, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı testleri uygulanmalı, anormallikler erken tanınmalı ve uygun yaklaşım sergilenmelidir

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaç, epilepsi, çocuk, valproat, karbamazepin

ABSTRACT

Epilepsy; It is a condition characterized by sudden, repetitive, epileptic seizures that are not triggered by an identifiable event, resulting from abnormal and excessive electrical discharge in cortical neurons. Convulsions' gaining a continuous and repetitive character is called "Epilepsy". The main goal of epilepsy treatment is to provide seizure freedom without damaging this potential of the child whose whole body systems are growing and developing. A personalized approach tailored to the goals and expectations of each patient and family is crucial to the successful management of epilepsy in children. Specific evidence-based recommendations are available for new-onset epilepsy patients for drug selection based primarily on specific characteristics of epilepsy. These decisions are also shaped by patient characteristics, antiepileptic drugs (AED) side effects, and cultural and socioeconomic factors. In all children with epilepsy, general precautions to prevent injury during seizures should always be emphasized, and rescue medications such as rectal diazepam or intranasal midazolam should be considered to avoid prolonged seizures. Today, more than twenty antiepileptic drugs are used. The first generation type of drugs are phenytoin (DPH), phenobarbital (PHB), carbamazepine (CBZ), valproic acid (VPA), and new generation drugs are lamotrigine, vigabatrin, topiramate, gabapentin, oxcarbazepine, tiagabine, levetiracetam.

After antiepileptic therapy is initiated in pediatric patients, one should be aware of the side effects that may occur due to drugs. Patients should be invited to regular hospital visits, kidney, liver function tests and complete blood count tests should be performed, abnormalities should be detected early and appropriate approach should be taken.

Keywords: Antiepileptic drugs, epilepsy, children, valproate, carbamazepine

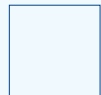
Corresponding Author: Resul Yılmaz

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

E-mail: drresul@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 27.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2020



GİRİŞ

Beyindeki bir grup nöronun kontrolsüz, istemsiz, düzensiz, aşırı, anormal, hipersenkron şekilde elektrik boşalımı konvülsiyon veya nöbet olarak isimlendirilmektedir. Konvülsiyonlar bazen bir kez olup daha sonra hiç görülmezken, bazı durumlarda tekrarlayıcı olabilir. Konvülsiyonların devamlı ve tekrarlayıcı bir karakter kazanması "Epilepsi" olarak adlandırılır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsar (1).

Epilepsi tüm dünya genelinde oldukça yaygın olan bir sağlık sorunu olup gelişmekte olan ülkelerde yaşa göre insidans yıllık 20-50/100.000 kişidir. Yaşam boyu kümülatif epilepsi sıklığı ise %3-4 dolayındadır. Prevalans ise yaklaşık olarak 4*-10/1.000 olarak bildirilmiştir. Epilepsi yaşamın uç noktaları olarak nitelendirilen çocukluk çağı ve ileri yaşlarda daha fazla görülmekte olup bu sıklık doğumdan itibaren ilk birinci yılda pik yapmakta, daha sonraki yıllarda ise kademeli olarak azalma eğilimi göstermektedir (2). Epilepsi insidansı çocuklarda 3-6/1.000 gibi son derece yüksek bir orana sahiptir (3,4). Çocuklardaki bu yüksek oranın gelişimsel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Epileptik nöbetler pediatrik nörolojide en fazla karşılaşılan sorunu teşkil etmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde epilepsi geçirenler tipik olarak tıbbi ve eğitimsel komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmakta ve nöbetten dolayı hayatın hemen her alanında ciddi sıkıntılar yaşamaktadırlar (5).

Nöbet, akut hastalıklarda yahut epilepside ortaya çıkabilen bir semptomdur. Nonprovoked nöbetler epilepsi gibi kalıcı beyin hastalıklarında ortaya çıkar. Epilepsi nonprovoked nöbetlerin kendiliğinden yinelenmesiyle karakterize bir sağlık sorunudur. Provoked nöbetler sebebin düzeltilmesi ile tedavi edilir. Antiepileptik ilaçlar (AEI) provoked nöbetlerin tedavisinde gerekli değildir. Nonprovoked nöbetlerde ise nöbetin tekrarı bakımından yüksek riskli grup yahut ikinci bir nöbet olduğunda psikososyal etkileri yıpratıcı olabildiği için gerekli olabilir (6).

EEG, epileptik nöbetlerin karakterizasyonu için gereklidir. Epileptik deşarjın en önemli karakteri yüksek amplitüdü ve ritimli olmasıdır. Her epileptik deşarj bir epileptik nöbete karşılık gelmez. Böyle durumlar subklinik nöbet olarak tariflenebilir. Epileptik nöbetlerin senkop ve histerik ataklar gibi paroksizmal bozukluklardan ayırt edilmesinde de bu deşarjların varlığı ya da yokluğundan istifade edilir (7).

Valproik asit (VPA) ve karbamazepin (CBZ) en iyi bilinen ve en sık kullanılan ilk kuşak antiepileptiklerdendir. Bizim çalışmamızın temelini oluşturan bu iki antiepileptikten CBZ'nin; halsizlik, uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi, nistagmus, periferik nöropati, tremor, depresyon, akut psikoz, bulantı kusma, hepatotoksisite,

alerjik yan etkiler, kemik iliği süpresyonu, teratojenite gibi yan etkileri bilinmektedir. VPA'nın ise tremor, sedasyon, hiperamonyemi, hepatotoksisite, saç dökülmesi, kilo alımı, hirsutizm, bulantı, kusma, alerjik reaksiyonlar, lökopeni, trombositopeni, pankreatit, polikistik over, menstruel düzensizlikler gibi yan etkileri bilinmektedir.

EPILEPSİ

Epilepsi kelime anlamı olarak "tutmak", "ansızın yakalanmak" anlamlarına gelmekte olan ve geçmişte antik dönemlere kadar uzanan bir hastalıktır (8). Epilepsi çocukluk döneminde en fazla karşılaşılan proksizmal nörolojik bozukluklar arasında yer almakta olup beyinde sinir hücrelerinin normal olmayan elektriksel deşarj ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu ya da otomatizmalar şeklinde kendini gösteren, uzun vadeli ilaç kullanımını gerektiren ve aynı zamanda yineleyen nöbetlerle karakterize kronik bir tablodur (9-11).

Epileptik sendromlar kendine has nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulguları ile karakterize belirti ve semptomlar kümesidir. Hastalıktan farklı olarak ortak bir etiyoloji ve prognozu bulunmaz (12). Sistemik metabolik bozukluğun yol açtığı akut semptomatik nöbetler, febril nöbetler ve yenidoğan nöbetleri epilepsi tanımı dışında tutulmaktadır.

Epilepsi, akut bir serebral olayla veya ateş ile alakalı olmayan bir durumdur. Epilepsi nöbeti beyinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici olarak elektriksel deşarjlara neden olmasıdır ki epilepsi hastalığı belirtilen bu tanıma uyan nöbetlerin tıbbi bir neden yahut ateşe bağlı olmaksızın yinelenmesidir. Bununla birlikte hiponatremi, hipoglisemi veya hipoksemi gibi tıbbi bozukluklara ilaveten çocuklarda ateş nöbete sebep olabilir ki bu gibi provoked nedenlerden dolayı nöbet geçirenler epilepsi hastası olarak değerlendirilmezler (13).

Epilepsi, bireyin epileptik nöbet geçirmesi ve beyninin "tekrarlayan nöbetler geçirme konusunda patolojik ve kalıcı bir eğilim göstermesi" durumunda ortaya çıkar (11). Daha spesifik olarak, epilepsi, bir bireyin aşağıdakilere sahip olması durumunda teşhis edilir: 1) en az iki provoked edilmemiş veya tekrarlanan nöbet > 24 saat arayla, 2) biri provoked edilmemiş veya tekrarlayan nöbet ve iki provoked edilmemiş nöbetten sonra genel nüks riskine benzer başka bir nöbet geçirme olasılığı (Önümüzdeki 10 yıl içinde \geq % 60) veya 3) bir epilepsi sendromu (11).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) epilepsiyi; "beyinde aşırı uyarılabilir duruma gelmiş bir nöron grubunun, tekrarlayıcı bir yapıda, normal olmayan deşarjlarına bağlı olarak ani, geçici motor, duysal, otonomik yahut zihinsel bir olay ile neticelenen, beyin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu" şeklinde tanımlamaktadır (14).

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE)'nin tanımına göre epilepsi; "aralarında minimum 24 saat olmak üzere, en az iki provokasyonsuz nöbetin olması durumu"dur (15).

Beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik deşarjı neticesinde istem dışı motor, duyu, otonomik yahut psikolojik fenomen ya da bunların bileşmeleri şeklinde ortaya çıkan ve çoğunlukla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablo konvülsiyon olarak adlandırılmaktadır. Bu bağlamda epilepsi tetikleyen herhangi bir olay olmadan ortaya çıkan yineleyen konvülsiyonlar olarak tanımlanmaktadır (9,16,17). Epilepsi bir tanı olmayıp oldukça kapsamlı ve detaylı araştırmayı ve dolayısıyla da tedavi planını gerektiren merkezi sinir sistemi bozukluğunun bir semptomudur. Bununla birlikte her konvülsiyon epilepsi olarak değerlendirilemeyeceği gibi epileptik atakların bir bölümü de konvülsiyon ile seyretmeyebilir.

Çocuklarda epilepsi, çeşitli nedenlerle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmaması halinde kalıcı epilepsi tiplerine dönüşmesi ve gelişmekte olan beyin üzerinde zararlı etkilere yol açarak zeka geriği ve psişik bozukluklara yol açması sebebiyle son derece önemli bir sağlık problemidir (9).

Epilepsiler nöbet tipi ve EEG bulgularına göre jeneralize ve fokal (parsiyel) olarak sınıflandırılabilir de bu şekilde bir ayırım her zaman mümkün olmamaktadır. Klinikte nöbetin sınıflaması doğrudan gözleme, bir görgü tanığını dinlemeye yahut video kaygının izlenmesine bağlıdır. Epilepsi nöbetlerinin ve sendromunun sınıflaması doğru tedavi planı, etiyolojik ve prognostik faktörlerin tayini açısından son derece önem arz etmektedir (13).

Epileptik nöbetler etiyolojilerine göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

İdiyopatik epilepsi sendromu: Alta yatan yapısal beyin lezyonu olmayan ya da başka nörolojik belirti ve bulgunun izlemediği sendromlardır (18).

Kriptojenik epilepsi sendromu: Semptomatik olduğu düşünülen fakat etiyolojinin tam manasıyla aydınlatılmadığı sendromlardır (18).

Semptomatik epilepsi sendromu: Epileptik nöbetlerin bir yahut daha fazla tanımlanabilir yapısal beyin lezyonu nedeniyle oluştuğu sendromdur (18).

2.2. Epidemiyoloji

Nörologlar tarafından dünyada baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen epilepsi, 16 yaş altı çocukların %0.5-1'ini etkileyen kronik bir hastalık olup toplumlar ve coğrafi bölgeler arasında yaygınlığı farklılaşmaktadır (9,11,19).

Bütün olguların %60'ı çocukluk döneminde ortaya çıkmakta olup yaşam boyunca epilepsi insidansı %3'tür ve olguların hemen hemen yarısından fazlasında epilepsi başlama yaşı çocukluk dönemine tekabül etmektedir (9).

Epilepsi prevalans değerleri öncelikli olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık arz etmekte ve genellikle gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksek olmaktadır (19). Dünya genelinde her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon hastanın %40'ı 15 yaşın altında olup bunların da %80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100.000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100.000 hasta arasındadır (13).

Ülkemizde Serdaroğlu ve ark. (21) tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışma sonucunda 0-17 yaş grubunda prevalans %0.5-0.7 olarak bildirilmiştir. Karaağaç ve ark. (22) tarafından yapılan çalışma neticesinde ise prevalans %1.02 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Serdaroğlu ve ark. (23) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışma sonucunda da 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı %0.8 olarak saptanmıştır.

Genel itibarıyla epilepsilerin %34'ü erken okul döneminde, %30'u 0-5 yaşlarında, %23'ü 20 yaşından sonra %13'ü de ergenlik döneminde ve başlamaktadır (25).

Yetişkin olmayan beyin nöbete daha hassas olup yaş ilerlemesine bağlı olarak beynin olgunlaşmasını tamamlaması sebebiyle nöbete olan duyarlılık da dolayısıyla azalmaktadır (24).

2.4. Fizyopatoloji

Epileptik nöbet fizyolojik olarak merkezi sinir sistemi fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek yahut düşük frekanslı elektrik deşarjı ile neticelenen değişikliği olup bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde ya da subkortikal yapılarıdaki uyarılmış nöron grubunun bir araya gelmesi neticesinde oluşur. Nöronlar yüksek düzeyde polarize olan esas fonksiyonel hücreleridir (26). Nöronların polarizasyonu ise hücre içi ve hücre dışı iyon dengesini sağlamaktadır. Nöronlar arası iletişim nörotransmitter maddeler aracılığıyla sağlanmaktadır. Nöron uyarıldığında nörotransmitter salgılamakta olup bunlar sinaptik aralığa dağılarak nöronların uyarılabilirliğini sağlar. Nörotransmitterler uyardıkları nöronu uyarımı; nöron içine iyon girişini yahut akışını sağlama, iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirme ya da nöron metabolizmasını etkileme gibi farklı şekillerde gerçekleştirmektedirler (27).

Etkilerine göre eksitator ve inhibitör nörotransmitter maddeler bulunmakta olup beynin en önemli eksitator nörotransmitteri glutamattır. Aynı zamanda aspartat, katekolaminler, asetilkolin de diğer önemli eksitator nörotransmitter maddeler arasında yer almaktadır (27). Bunlardan glutamat presinaptik uçta glutaminden sentezlenmekte olup iyotropik ve metotropik olmak üzere iki tür reseptörü bulunmaktadır. Glutamat reseptörüne bağlanır. Sodyum ve kalsiyum kanallarını açarak hücrenin içine depolarize olmasını sağlar. Normal olarak glutamatın öğrenme, bellek gibi son derece önemli

fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu da bilinmektedir (28). Diğer bir önemli eksitator nörotransmitter olan asetilkolinin epileptik nöbetler esnasında yoğun bir şekilde salgılandığı gözlenmiştir (29).

Merkezi sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitteri gama amino bütirik asittir (GABA). Glutamattan sentezlenen GABA'nın kofaktör olarak B6 vitaminine ihtiyacı söz konusudur. Deneysel olarak oluşturulan nöbetlerde GABA'nın %50'den fazla azaldığı görülmüş, GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odağı oluşturduğu düşünülmüştür. GABA hücre içerisine klor geçişinde görevli olan GABA-A ve G proteini vasıtasıyla etki eden GABA-B olmak üzere iki tür reseptöre sahiptir. GABA'nın epileptik nöbetlerden aşağıdaki gibi iki şekilde sorumlu olabileceği düşünülmüştür (30):

1. Sinapslardaki GABA konsantrasyonundaki düşüş nöronal inhibisyonda azalmaya yol açacaktır ki bu durum da GABA'nın inhibisyon etkisini zayıflatarak nöbete sebebiyet verir.
2. Sinapslarda GABA konsantrasyonu normaldir. Fakat mevcut olan GABA kullanılmamaktadır.

Epilepsi hastalarının beyinlerinde genel olarak hipokampus piramidal hücrelerin CA1 nöronları ve belki CA2 ve CA5 nöronları pacemaker merkezler olabileceği kabul edilmektedir (31). Aynı zamanda nöbetlerin şiddetlendiği zamanlarda prolaktin (PRL) ve adrenokortikoid hormon (ACTH) salgılanmasında önemli artış gözlenmiştir (32). Çok sayıda faktör bu nöronları uyarabilir. Epileptik uyarılar hücrenin biyo-elektrik deşarjların anomalisi olduğundan dolayı kimyasal ve hormonal iletiler epileptijonik aktivitede bulunular (31,32).

Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda inhibitör aminoasitlerden taurin konsantrasyonunda düşüş, glisin konsantrasyonunda ise artış gözlenmiştir (33).

Epileptik nöbetlerde biyojenik aminlerin de önemli olduğu görülmüştür. Siklik adenozin monofosfat'taki (cAMP) artışın nöbetleri önlediği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, adenozin ve biyojenik aminlerin de merkezi sinir sisteminde cAMP düzeyini artırmak suretiyle inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (29). Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda magnezyum (Mg) eksikliğinin de etkili olduğu bilinmektedir. Magnezyum inhibitör aminoasitlerin reseptörlerini aktive eder, eksitator aminoasitlerin etkilerini de bloke eder. Epileptik nöbet oluşumunda aynı zamanda hipoglisemi nöbet eşliğini düşürmektedir (34). Epilepsi nöbetlerine etki eden unsurlar dikkate alındığında nöbet oluşumunda tek bir faktörün değil, çok sayıda faktörün etkili olduğu görülmektedir.

Yukarıdaki bilgiler dahilinde epileptik nöbet oluşumu için aşağıdaki gibi 3 teori ileri sürülmüştür (35):

Gibbs'in diffüz kortikal hipotezi: Serebral disritmiye bağlı ve jeneralize kortikal bozukluğun sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Penfield'in sentransefalik epilepsi konsepti: Nöbetin mezensefalon ve diensefalona yerleşmiş, kortekse bilateral projeksiyon gösteren sentransefalik sistemin nöronlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gloor'un kortikoretiküler teorisi: Orta beyin ve talamik retiküler sistemden çıkan uyarıların diffüz hiperekzitabl kortekste jeneralize diken dalga deşarjlarına neden olabileceği ve bu ilişkinin absans atağına yol açabileceği ifade edilmektedir.

Normal bir beynin yineleyen nöbetlere yol açan kalıcı değişikliğe nasıl uğradığı anlaşılamamıştır. Bu hususla ilgili olarak anlaşılabilen tek mekanizma, status epileptikus sonrası oluşan hipokampal hasara bağlı olarak gelişen nöronal ölüm, gliosis ve anormal aksonal bağlantıların gelişimidir (35,36).

Çocukluk döneminde bilhassa 1 yaş altında epilepsi daha fazla görülmekte olup bu durum immatür beyin yapısından dolayıdır. Sinir sisteminin gelişimindeki önemli rolleri nedeniyle eksitator sinapsların ve reseptörlerin inhibitörlere göre daha erken gelişimi, sodyum ve kalsiyum kanallarının daha erken gelişimini tamamlaması, glial hücrelerin maturasyonunu daha ileri yaşlarda tamamlaması bu yatkınlıktan sorumlu mekanizmalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır (36,37).

2.5. Tanı

Çocuklarda epilepsi tanısındaki en önemli belirteç öyküdür. Öykü aileden ve çocuktan, bilhassa da nöbeti gören kişiden alınır. Nöbet esnasında çocuğun hissettikleri nöbet türünün belirlenmesinde son derece önemlidir. Öykü tekrar tekrar anlatılmalı, en ufak ayrıntıların bile dikkate alınarak gözden geçirilmemesi gerekir (38,39). Şayet çocuk çok sık nöbet geçiriyorsa ve nöbetle ilgili anlatılanlar nöbetin türü hakkında yeteri kadar aydınlatıcı değilse ev tipi video kayıtlarından faydalanılmalıdır. Ağrı, duygusal değişiklikler gibi nöbeti tetikleyen unsurlar ayrıntılı bir şekilde not edilmelidir ki bu gibi durumlar ayırıcı tanıda son derece yararlıdır (40).

Epilepsi tanısında bir sonraki aşama detaylı fizik ve nörolojik inceleme olup bilhassa antropometrik ölçümler değerlendirilmeli, deride hipo-hipergimente lekeler, hemanjiomlar, yoğun kıllı bölgeler, göz bulguları, kulak deformasyonları, organomegali, genital anomaliler ve ekstremitte anomalileri not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, serebral bulgular, refleksler, yürüme ve konuşma anomalileri incelenmelidir (40).

Epilepsi tanısındaki üçüncü aşama elektroensefalografi (EEG) bulgularıdır. EEG epilepsi tanısını desteklemekle birlikte tanı koyabilmek için tek başına yeterli değildir. Örneğin fokal bir delta yavaşlaması yapısal bir lezyona işaret

edebilir. Genel olarak standart EEG çekimleri yeterlidir. Çocuklarda eğer mümkünse hem uyku hem de uyanıklık EEG çekimleri yapılmasında yarar vardır. Hastaların yaşlarına uygun olarak fotik uyarı, hiperventilasyon gibi aktivasyon yöntemleir uygulanır (41). Hiperventilasyon ve fotik uyarılar çoğunlukla jeneralize nöbetlerde uyarıcı olup bilhassa yenidoğanlarda ve bazı seçilmiş vakalarda elektromiyelografi (EMG), EKG, respirogram ve elektrookülogram önemli veriler sağlayabilir. Kompleks parsiyel nöbet gibi bazı olgularda ise nazofaringeal, etmoidal gibi daha ileri EEG çekimleri gerekli olabilir (41). Tüm bu yöntemlere karşın epilepsi hastalarının %10 kadarında EEG tanıda yetersiz kalmaktadır. Bu durumda uzun süreli video EEG çekimlerine ihtiyaç duyulabilir. Epilepsi nöbetlerinin non-epileptik paroksizmal olaylardan ayırt edilmesinde video EEG kayıtları altın standart olarak kabul edilmektedir. İktal EEG nöbet tiplerine göre özgül bulgular vermektedir. Fakat frontal nöbetlerde olduğu gibi bazı nöbetlerde saçlı deri EEG kayıtları yetersiz kalabilmektedir ki bu gibi durumlarda subdural, epidural gibi girişimsel EEG kayıtları yapılabilir (41).

Diğer testlerin epileptik nöbetlerin tanısında yardımcı oldukça düşüktür. Serum prolaktin seviyesi jeneralize ve bazı parsiyel nöbetlerde nöbetin ilk saatinde artış gösterir. Yalancı nöbetlerde prolaktin düzeyi normal olmasına karşın hipoksi durumlarında ise prolaktin düzeyi yükseldiğinden dolayı tanı değeri düşüktür (41).

2.5.1. Ayırıcı tanı

Epilepsi terimi nöbetlerin tekrarlanması halinde kullanılır. Epilepsi tanısı konulurken oldukça titiz davranılması gerekir. Epilepsi bireyler üzerinde psikolojik, sosyal ve ekonomik zararlara yol açmakta olup bu gibi durumlar da göz ardı edilmemelidir. Yanlış tanı her toplumda oldukça fazla karşılaşılan bir durumdur. Fakat epileptik bir çocukta non-epileptik paroksizmal olayların da eşlik edebileceği akıldan çıkarılmaması gereken önemli bir ayrıntıdır. Epilepsi merkezlerine epilepsi tanısı ile başvuran hastaların %20-25 kadarı non-epileptik paroksizmal olay tanısı almaktadır (41). Yanlış olarak epilepsi tanısı alan durumların başında senkoplar gelmekte olup bunu psikiyatrik bozukluklar, migren ve gece korkusu takip etmektedir (41). Bunların yanı sıra katılma nöbeti, uyku apnesi gibi bazı anoksik durumlar ile paroksizmal hareket bozuklukları da epilepsi tanısı alabilir (41).

2.6. Tedavi

Epilepsi tedavisinin temel hedefi tüm vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır (42). Epilepsi uzun vadeli tedavi gerektiren bir sağlık sorunu olup bu bağlamda hastalara ilk uygulanan tedavi yöntemi medikal ilaç tedavisidir (Antiepileptik tedavi). İlaç tedavisinin amacı vücuda zarar vermeden nöbet gelişiminin engellenmesidir. İlaç tedavisine dirençli olan olgularda ketojenik diyet, cerrahi tedavi ve vagus sinir uyarımı yöntemleri kullanılmaktadır (43).

2.6.1. Antiepileptik tedavi

Epilepsi tedavisinde son 10-15 yıllık süreçte yeni antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanıma girmesi yahut daha önce kullanılmakta olan ilaçların formülasyonlarında yapılan değişikliklerle birlikte ciddi bir ilerleme gerçekleşmiştir. Antiepileptik ilaçlar hipereksitabileyi azaltmalarının yanı sıra inhibisyonu artırarak epileptik nöbetin ortaya çıkmasını engellerler (44). Antiepileptik tedavide amaç monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir nöbet kontrolünün sağlanabilmesidir. Monoterapiyle yaklaşık %60-40 oranında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bunun yanı sıra epilepsi hastalarının 1/3'ünde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ki böyle durumlarda politerapiye ihtiyaç duyulabilir (44,45).

Başarılı bir tedavi için epilepsinin ve dolayısıyla da epileptik nöbetin doğru bir şekilde tanımlanması ve buna bağlı olarak da verilecek olan AEİ'lerin bu yönde seçilmesi son derece önemli ve dikkat edilmesi gereken bir husustur (46).

Günümüzde 20'nin üzerinde antiepileptik ilaç kullanılmaktadır. Birinci nesil ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA) gibi ilaçlar yer almakta iken yeni ilaçlar arasında ise lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levatirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır. Epilepsi tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu yahut nöbet sayısının azaltılmasına uygun AEİ seçiminin yanı sıra ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, nöbet kontrolünün olabildiğince sağlanması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini hastaya sunmaktır (45).

2.6.1.1. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir (45,47-49):

1. Beyinde başlıca inhibitör nörotransmitte rolan GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona neden olarak antiepileptik etki yaratmak. Klor iyonlarının hücre içine geçişi istirahat membran potansiyelini daha da negatif hale getirmek suretiyle depolarizasyonu güçleştirir.
2. T-tipi voltaja bağımlı (geçici) kalsiyum kanallarında akımı azaltarak talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik osilasyonlarının düzenlenmesinde rol oynar.
3. Sodyum kanallarında sodyum geçişine mani olan inaktif formu aktive etmek suretiye aksiyon potansiyelin oluşumu engeller.
4. Epileptik nöbet esnasında aktif olan eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımı inhibisyonu, NMDA (N-metil- D-aspartat) reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajının sağlanması.
5. GABA transaminaz inhibisyonu.

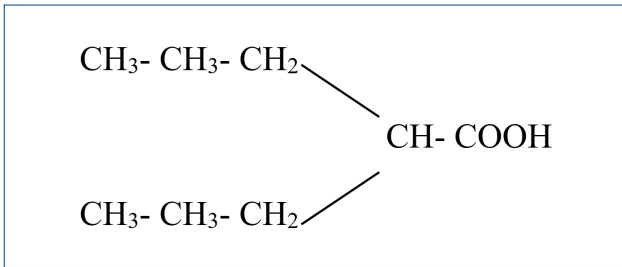
Antiepileptik ilaçlar, etkinliği dikkate alınarak major ve minör şeklinde gruplara ayrılmış olup son yıllarda bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmamalarına karşın epileptik nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar ilave edilmiştir (**Tablo 1**) (46).

Tablo 1. Antiepileptik ilaçların sınıflaması (46)

Major	Minor	Yeni	AEİ etkisi olan diğer ilaçlar
Valproik asit	Diazepam	Okskarbazepin	ACTH
Karbamazepine	Klonozepam	Gabapentin	Asetozolamid
Fenobarbital	Lorazepam	Lamotrijin	Flunarizin
Primidon	Klobazam	Vigabatrin	Gammaglobin
Fenitoin	Etosüksimid	Topiramet	Amantadin
	Sultiam	Felbamat	Bromürler
		Zonisamid	B6 vitamini
		Levatirasetam	

2.6.2. Valproik asit

Kimyasal yapısı, dipropil asetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidinden oluşmakta olup (**Şekil 2.1**) yapı açısından GABA'ya benzer (50).



Şekil 2.1. Valproik asidin kimyasal yapısı

Myoklonik epilepsilerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer, jeneralize epilepsilerin yanı sıra parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm ve febril konvülsyonlar gibi çok sayıda nöbet türünde ve dirençli epilepsi sendromlarında da etkili olduğu görülmüştür. Parsiyel nöbetlere etkisinin CBZ'ne yakın olmasından dolayı jeneralize yahut parsiyel başlangıçlı olduğuna karar verilemeyen tonik klonik nöbetlerde ilk seçilecek ilaç olarak önerilmektedir. Epilepsinin haricinde affektif bozukluklar, migren ve sydenham koresi gibi çok sayıda hastalık için de kullanılmaktadır (50,51)

2.6.2.1. Etki mekanizmaları

Valproik asitin etki mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. GABA transaminazı (GABA-T) inhibe etmek suretiyle GABA yıkımını engeller. Yüksek dozlarında GABA'nın presinaptik geri alınımını azaltarak sinaptik aralıkta GABA seviyesini artırırken diğer taraftan GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırarak etkinliğini artırdığı bilinmektedir (50).

2. Glutamik asit, aspartik asit ve gama hidroksi bütirik asit gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır (51).

3. Antikonvülzan etkisini voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe etmek suretiyle gösterir. Kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını açarak nöron membranında hiperpolarizasyon yapar. Etosüksimidin etkisine benzer olarak voltaja bağlı T-tipi kalsiyum kanal blokajı da yapar (50).

Plazma proteinlerine %90-95 gibi oldukça yüksek oranlarda bağlanır. İdame doza verilmesi halinde yarılanma ömrü 7-10 saat iken aşırı dozda verilmesi halinde ise bu süre 30 saate kadar çıkabilmektedir (52).

Valproik asit karaciğerde metabolize edilmekte olup çok sayıda metaboliti oluşmaktadır. Bu metabolitlerin büyük kısmı valproik asidin glukronid ve 3-oxo-valproik asit formuna dönüştürülmesiyle oluşur. Bu metabolitlerden bazıları güçlü antiepileptik etkiye sahip iken bazıları ise valproik asidin hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur. Valproik asidin yaklaşık %30-40'lık kısmı ise metabolize olmadan atılır (50). Metabolize uğrayan valproik asit glukronid ile konjuge edilerek idrarla vücut dışına atılır. Bilhassa çocuklarda en önemli metabolitlerden birisi karnitin ile esterleşmesi neticesinde oluşan valproat karnitindir. Bunun sonucunda sekonder karnitin eksikliği ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bir başka yol ise mitokondrial beta oksidasyonun inhibisyonuna neden olarak yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun diğer bir yoldan (omegaoksidasyon) gerçekleştiği ve bu esnada serbest karnitin tüketildiği ileri sürülmektedir. Bu sebepten ötürü 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılırken oldukça dikkat edilmesi gerekir (50).

Ağız yolundan başlangıçta günlük 10-15mg/kg dozunda başlanır, günlük dozlar ikiye bölünerek verilir ve giderek 20-30mg/kg düzeyine çıkarılır (50).

2.6.2.2. Yan etkiler

Valproik asidin yan etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- **Gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olup karaciğerde doza bağlı olarak geçici enzim yüksekliği ve buna bağlı olarak da hepatotoksititeye yol açar. Ender olarak doza bağımlı olmaksızın, idiosenkratik olarak fatal hepatite neden olduğu bildirilmiştir. Genel olarak iki yaş altında çoklu ilaç tedavisi alan çocuklarda 1/500 sıklığında görülür. Karaciğerde koenzim Q'yu bağlamak suretiyle yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu önler. Aynı zamanda karaciğerde üre sentezini inhibe ederek amonyak seviyesinde geçici yükselmeler ve asemptomatik olmakla beraber ciddi ensefalopati tablosuna yol açmaktadır. Daimi olmayan amilaz artışlarının yanı sıra fatal hemorajik pankreatit olguları bildirilmiştir (53).
- **Nörolojik yan etkiler:** Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi az olmakla birlikte çoklu ilaç tedavisi alan hastalarda sedasyon, uyuşukluk ve ataksi görülebilir. Benign esansiyel tipte tremor, artan dozlarda

nistagmus ve dizatriye yol açabilir (50). Toksik dozlarında koma ve hatta ender olarak ölümler neticelenen vakalar bildirilmiştir (53)

- **Endokrin yan etkiler:** Hiperglisemiyle beraber hiperinsülinizme neden olması, insülin ve proinsülin salgılanmasını artırması, karbonhidratlara karşı iştahın artması, enerji harcanmasının kısıtlanması, karnitin eksikliğine bağlı olarak leptin düzeyinin ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun azalması gibi mekanizmalar ile hafiften ağır derecelere varan oranlarda kilo alımına yol açar. Bilhassa 20 yaş altında tedaviye başlanan kadın hastalarda daha sık olmakla birlikte polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel bozukluklar görülebilmektedir (54).
- **Dermatolojik yan etkiler:** Hirsutizm, saç dökülmesi, saç renginin değişmesi ve saçın uzamasında değişim gibi farklı etkiler görülebilir. Ender olarak da deri döküntülerine neden olabilir (50,52).
- **Teratojenik etki:** Dismorfi, nöral tüp defektleri ve multipl malformasyonlara yol açabilmektedir. Gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımının %1-2 oranında nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55)
- **Hematolojik yan etkiler:** Genel olarak dozla ilişkili olmak üzere trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve buna bağlı olarak kanama zamanında uzama gözlenebilir. Fibrinojen seviyesini düşürür, kemik iliği supresyonu ve lökopeniye neden olabilir (50).

2.6.3. Karbamazepin

Karbamazepin, iminostilben türebi olup yapı olarak imipramine benzer. İlk olarak 1962'de trigeminal nevralsi tedavisinde kullanılmış olup daha sonra epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkili olmasına karşın febril konvülsyon ve absans epilepsisinde ise etkisizdir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı çocuklarda atipik absans ve astatik nöbet türlerinde kötüleşme gözlenmiştir. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde tercih edilen bir ilaçtır (51,56).

Karbamazepin, gastrointestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde sitokrom P-450 enzim sisteminde metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11-epoksid türevine oksitlenir ve %75-80 oranında proteine bağlanır. Stabil olan epoksid türevleri asıl etkinliğini göstererek dihidroksi türevine dönüştürülür ve idrar yoluyla vücut dışına atılır. Nörotoksik yan etkilerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüş olsa da bu metabolin bazı açılardan karpamazepine göre daha az toksik olduğu tespit edilmiştir (51,57).

2.6.3.1. Etki mekanizması

Karbamazepinin etki mekanizması aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (57).

2. Son dönemlerde karpamazepinin glutamata bağlı oluşan eksitasyonu inhibe etmek suretiyle antiepileptik etki gösterebileceği belirtilmiştir. Mekanizması tam manasıyla açık olmamakla beraber karpamazepinin serotonin ve adenosin sistemler üzerine antiepileptik etki sağladığı gösterilmiştir (58)

Karbamazepin oral alım sonrası yavaş emilmekte ve kanda pik konsantrasyona yaklaşık 4-8 saatte ulaşmakta olup %70-80 oranında plazma proteinine bağlanmaktadır. Başlangıçta eliminasyonu yavaş olup yarılanma ömrü 30-35 saat arasında değişmektedir. Kendi metabolizmasını hızlandırması karbamazepinin en önemli özelliğidir ki bu sebepten ötürü tedavinin ilk birkaç haftasında dozun giderek artırılması gerekir (58). Karbamazepinin günlük dozu çocuklarda 10-30mg/kg'dır. En iyi etkisini 6-8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde gerçekleştirir (51).

2.6.3.2. Yan etkileri

Plazma konsantrasyonunun belirtilen aralığın üzerine çıkması durumunda olguların yaklaşık %50'sinde toksik etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (51). Karbamazepinin yan etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- **Gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri:** Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, iştahsızlık, diyare ve bazen de kabızlığa yol açabilir. Hastaların %5-10 kadarında asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Ender olarak ciddi hepatotoksik yan etkilere de yol açabilmektedir. Yüksek dozlarda alınması halinde antikolinergik etkisi ile gastrointestinal motilitede bozulmaya yol açarak emilimin geçikmesine neden olur ve dolayısıyla da ilacın etki süresini uzatır. Karbamazepin kullananlarda yarılanma ömrü 5-36 saat arasında değişmekte iken ilk kez alanlarda ise bu sürenin 24 saat olduğu bildirilmiştir. Karbamazepinin suda erime potansiyeli düşük olduğu için sindirilmeyen tabletler gastrointestinal sistemde tıkanmaya neden olarak emilim azalmaktadır ki bu durum da dolayısıyla kanda toksik düzeye ulaşmasına yol açabilmektedir (57).
- **Nörolojik bozukluklar:** Doza bağlı olarak uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, çift görme, görmede bulanıklık ve nistagmus görülebilir. Yaşlılarda uzun süreli kullanımdan sonra mental ve motor yavaşlama ortaya çıkabilir. Dozdan bağımsız olarak genellikle çocuklarda psikiyatrik bozukluklar, distoni, tik ve epileptik nöbetlerde kötüleşme ortaya çıkabilir (48).
- **Antikolinergik etkiler:** Karbamazepin, imipramine yapı olarak oldukça fazla benzediği için ağız kuruluğu, yakını görmede bozulma, idrar retansiyonu, midriyazis gibi antikolinergik etkilere sebebiyet verir; antikolinergik etkiler oluşturur (51). Yüksek dozajlarda alınması halinde antikolinergik etkisinden dolayı barsak motilitesini bozarak emilimi geciktirmekte ve dolayısıyla da ilacın etki süresini artırmaktadır (51,56).

- **Allerjik cilt bozuklukları:** İlaç alanların yaklaşık %5'inde görülür. Eritroderma, eksfoliyatif dermatit, toksik püstüloz, sistemik lupus eritematozus benzeri reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt lezyonlarına yol olabilir (51,56).
- **Hematolojik bozukluklar:** Jeneralize lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir (51,56).
- Uzun süreli olarak kullanılması, uygunsuz vazopressin salgılanması ile su retansiyonu dilüsyonel hiponatermiye yol açabilir (59).
- Ender olarak hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps, dal blokları gibi oldukça ciddi kalp-damar bozukluklarına yol açabilir (59).
- Kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliğine yol açabilir. Lamotrijin ve valproik asitle kıyaslandığında daha az oranda teratojenite riski bildirilmiştir.

2.6.3.2.1. Karbamazepin ve Valproik Asitin Hepatotoksik Etkileri:

Antiepileptik kullanan birçok hastada, asemptomatik olarak karaciğer enzim artışından, karaciğer transplantasyonunu gerektiren akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen aralıkta karaciğer hasarı görülebilmektedir (60,61). Bu hepatotoksisite özellikle aromatik antiepileptik ilaçların yan etkisi olmakla beraber antikonvülzan hipersensitivite sendromunda bir parçası olabilir. Hangi ilacın kullanıldığına göre etkinin patogenezi değişmektedir. Örneğin; aromatik antiepileptik ilaç kullanan bireylerde immün sistem aracılığıyla olabileceği gibi, valproik asit kullanımında ise aşırı duyarılığa bağlı gerçekleşebilmektedir (62).

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) gibi karaciğer enzimleri hepatosellüler hasarın bir göstergesi iken, alkalin fosfat (ALP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) safra kesesinde bir tıkanıklığa bağlı oluşan kolestatın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu enzimler karaciğer patolojilerine bağlı olarak yükselebildiği gibi karaciğer dışı nedenlerden dolayı da artabilmektedir (63).

Özellikle karbamazepin, valproik asit ve fenitoin kullanımında olduğu gibi antiepileptik ilaç kullanımı ciddi reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde karaciğer enzim değerlerinde hafif artış olabilmektedir. Bu artış genellikle geçicidir ya da doz bağımlı ve hepatosellüler hasarla ilişkili değildir. Hepatotoksisite genellikle ilaç alerjisine bağlı diğer klinik belirtilerle ilişkilidir (ateş, döküntü ve eozinofili). Bu reaksiyonlar karbamazepin ve fenitoin için tipiktir. Diğer idiyosinkratik hepatotoksik reaksiyonlar ilaç metabolizması sonucunda ortaya çıkan hepatotoksik metabolitlere bağlıdır. Bu reaksiyon da valproik asit için tipiktir (64).

Karbamazepin kullanımında meydana gelen artış özellikle GGT, ALT ve AST enzim değerlerinde izlenmektedir. Hastaların % 5-10'undan daha azında karbamazepine bağlı olarak asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği görülmektedir. Yaklaşık % 60'ında GGT ve % 10-15'inde ALP seviyelerinde ilacın kesilmesine neden olmayacak şekilde artış görülmektedir (61). Ancak, alışılmadık derecede yüksek GGT ve ALP değerleri nadir görülen bir durum olan küçük safra kanallarının kaybı ile ortaya çıkan sarılık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterize duktopeni şüphesini akla getirmelidir (65). Karbamazepin tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak %20'sinde genel yan etkilerin geliştiği ve yaklaşık % 15'inde ise tedavi başlanmasından kısa bir süre sonra AST değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir (61). Çoğu hastada karbamazepin kullanımına bağlı olarak meydana gelen bu enzim artışı klinik olarak önemli değildir ve ilaç tedavisine ara verildiğinde hızlı bir şekilde normal değerlerine dönmektedir.

Karbamazepine bağlı oluşan klinik olarak önemli olan karaciğer yetmezliği iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan birincisi, kolestaza bağlı oluşan hipersensitivitenin tetiklediği granüloamatöz hepatit oluşumudur. Diğer mekanizma ise, kolestatdan bağımsız olarak gerçekleşen toksik tip hepatittir (66).

Hepatotoksisitenin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmese de, ana ilaçtan ziyade hepatik biyotransformasyon ile oluşturulan metabolitlerin hepatotoksisite ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (67). Karbamazepin'in esas atılım yolu karaciğerde biyotransformasyonudur (61). Farmakolojik olarak önemli metabolitleri 10 ve 11-Karbamazepin Epoksit'tir (67). Tüm aromatik antiepileptik ilaçlar sitokrom P-450 enzim sistemiyle, aren oksit metabolitine epoksit hidrolaz enzimiyle detoksifiye edilmektedir (68). Fenitoin'e bağlı hepatotoksisiteye benzer şekilde aren oksit karbamazepin bağlı hepatotoksisitede büyük önem taşıdığı kabul edilmekte ve duyarlı bireylerin bu reaktif metaboliti detoksifiye edemedikleri tahmin edilmektedir (67).

Valproik asitin ise hematolojik olmayan en sık yan etkileri arasında fatal karaciğer yetmezliği, hemorajik pankreatit, gastirit ve gebeliğin ilk trimestrında kullanılması durumunda nöral tüp defektleri yer almaktadır (69). Valproik asitin en korkulan yan etkisi fatal hepatotoksisitedir. Üre siklüs defekti ve organik asidüri hastalar gibi metabolik bozukluklarla doğan kişiler karaciğer toksisitesi açısından daha riskli gruplardır. Valproik asite bağlı karaciğer hastalıkları için risk faktörleri; genç yaş, mental retardasyon, metabolik bozukluk öyküsü, çoklu ilaç kullanımı, infeksiyon ve altta yatan karaciğer hastalıkları olarak tanımlanmıştır. Serumda karaciğer enzim düzeyinde yükselmeler sıktır, ancak geçicidir (70). Literatüre bakıldığında valproik asitin en sık yan etkisi karaciğer aminotransferazlarında olan geçici yükselmedir (63).

Valproik asitin ana atılımı glukuronidasyon ve mitokondriyal beta oksidasyon yolu ile karaciğer üzerinden gerçekleşmektedir (61). Valproik asit kullanan hastalarda meydana gelen karaciğer toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mekanizmayı açıklayan birçok teori bulunmaktadır (71). Bunlardan ilki, karnitin üzerinden olan mekanizmadır. Karnitin yağ asitlerinin beta oksidasyonunda önemli bir ko-faktör olarak görev yapmaktadır (72). Valproik asitin karnitine bağlanarak vücuttaki karnitin depolarını bitirmesi olası birinci mekanizma olarak değerlendirilmektedir. İkinci mekanizma; valproik asitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu direk olarak konenzim A (CoA) üzerinden inhibe etmesidir. Üçüncü mekanizma ise; valproik asitin metabolizması sonucunda ortaya çıkan toksik etkili metabolitleri üzerinden karaciğer toksisitesine yol açmasıdır (73). Sonuç olarak valproik asit kaynaklı hepatotoksisite de ortak yol hücre içi CoA seviyesindeki düşüş olarak değerlendirilebilir (61). Valproik asit karaciğerde CoA ile bağlanarak yağ asitlerinin β -oksidasyonunu inhibe etmekte ve bunun sonucunda ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe etmekte ve dolaylı olarak oluşan hiperamonemi sonucunda ensefalopati yapabilmektedir (63).

2.6.3.2.2. Karbamazepin ve Valproik Asidin hematolojik yan etkileri:

Karbamazepin kaynaklı trombositopeninin patofizyolojik mekanizması tam olarak gösterilememiştir ve ileri çalışmalar gerektirmektedir. İmmün bir mekanizma olarak, kemik iliği supresyonu olmadan periferik kanda yer alan trombositlerin antikor aracılığıyla yıkımı ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda kanda karbamazepin nedeni trombosit reaktif antikorları gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer bir çalışmada karbamazepin varlığında ya da yokluğunda GP IIb/IIIa ya da Ib'ye karşı plazma antikorları gösterilememiş olup immün aracılı mekanizma için herhangi bir kanıt bulunamamıştır (74)

Valproik asitin hematolojik yan etkileri diğer yan etkilere göre daha sık görülmektedir. Bu yan etkiler arasında da en sık olanı trombositopenidir. Valproik asit kullanımına bağlı oluşan trombositopeni araya giren viral enfeksiyonlarla daha belirgin hale gelebilmektedir. Valproik asitin aynı zamanda trombosit adhezivitesi üzerinde asetilsalisilik asit gibi bir etkisi vardır. Çoğu araştırma trombosit miktarının 100.000/ml olduğu durumlarda endişelenecek bir durum olmadığını göstermektedir. Kemik iliği baskılanması, nörtopeni ve kırmızı hücre hipoplazisi de nadir olarak görülebilmektedir (75). Tip-1 von Willebrand hastalığı, faktör XIII'te düşüş, trombosit fonksiyon bozukluğu, kanama, hemolitik anemi, lökopeni, lökositoz, eozinofili, trombositoz ve uzamış protrombin ve tromboplastin zamanı diğer yan etkileri arasındadır (76).

Valproik asit trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Sonuç olarak kanama zamanını uzatabilir. İdiosinkratik yan etki olarak trombositopeni gelişebilmektedir. Az sayıda hastada da lökopeni ve pansitopeni gibi durumlar oluşabilmektedir (77).

2.6.3.2.3. Karbamazepin ve valproik asitin lipid metabolizmasına etkileri:

Antiepileptiklerin lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişiklik yaptıkları ve enzim indüksiyonu yapan karbamazepin gibi antiepileptiklerle bu riskin arttığı bilinmektedir. Kronik olarak karbamazepin kullanan hastalarda karbamazepin karaciğer sitokrom P-450 enzimlerinin kullanımında kolesterolle yarışmakta ve safra asidinde kolesterolün transformasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Bu yolla total serum kolesterol seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir (78).

Valproik asitin bazı çalışmalarda lipid profiline çok az etki ettiği (79) bazı çalışmalarda ise hiç etkisinin olmadığı (80) bildirilmiştir. Bu durumun valproik asitin enzim indüksiyonu yapmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür (79).

2.6.3.2.4. Karbamazepin ve valproik asitin tiroid hormonlarına etkisi:

Karbamazepinin serum tiroid hormon düzeylerini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Karbamazepin karaciğerde mikrozomal enzim sistemini indüklemektedir. Sonuç olarak bu mikrozomal enzimler tiroid hormonlarını yıkmakta ve T4'ün, T3'e dönüşmesi daha fazla olmaktadır. Bazı çalışmalarda da karbamazepinin karaciğerin plazma klirensini hızlandırdığı ve tiroid bezinde iyot alımı ve hormon sentezini doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir (81).

Aynı şekilde valproik asit tiroid hormonları üzerindeki etkisini karaciğer mikrozomal enzimleri üzerinden yapmaktadır. Karaciğerdeki mikrozomal enzimleri inhibe ederek tiroid hormonlarını arttırmakta ve plazma proteinlerine kuvvetli olarak bağlanmaktadır. Sonuç olarak T4'ün plazma proteinlerinden ayrılmasına neden olabilmektedir (82).

2.6.3.2.5. Karbamazepin ve valproik asitin B12 vitamini ve folik asit üzerine etkisi:

Homosistein yüksekliği ve damar hastalıkları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Antiepileptik ilaçlar homosistein metabolizmasında rol alan B12 vitamini ve folik asidin serum seviyelerini etkilemektedir. Sonuç olarak homosistein seviyeleri yükselmekte dolayısıyla da damar endotelinde hasar oluşmaktadır (83).

Yapılan bir çalışmada karbamazepin kullanan hastalarda vitamin B12'nin düşük olduğu (83), diğer bir çalışmada ise karbamazepin kullanan bireylerde vitamin B12 düzeylerinin değişmediğini gösterilmiştir (84).

Valproik asit kullanan hastalarda vitamin B12, folik asit ve homosistein serum seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada serum homosistein seviyelerinin yüksek, folik asit düzeyinin düşük olduğu tespit edilirken, serum B12 seviyelerinin ise normal olduğu belirtilmiştir (85).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes. Handbook of Epilepsy. Epilepsy: Definitions and Background. Third edition. USA. 2004; 6-7.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993; 34: 592-6
- Trostle JA, Hauser WA, Sharbrough FW. Psychologic and social adjustment to epilepsy in Rochester, Minnesota. Neurology. 1989; 56: 185-94.
- Sander JWAS, Shorvan SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987; 50: 829-39.
- O'Donohoe NV. Epilepsies of Childhood. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994: 1-5
- Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Disease-a-Month, 2003; 49: 426-478.
- Jackson JH. On a particular variety of epilepsy: One case with symptoms of organic brain disease. Selected writhing of Hughlings Jackson. Brain Dev. 1979; 1: 19-31.
- Baykan B., Gürses C., Gökyiğit A. Epilepsi. Nöroloji AE (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 279-308.
- Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2004; 1993-2009.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389-99.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia 2017; 58 (4): 522-30.
- Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management (1st ed). Oxfordshire, Bladon Medical Publishing. 2005;1-23.
- Varan, C. Epilepsi Tanısıyla Takip Edilen ve En Az Bir EEG İncelemesinde Oksipital Lobda Epileptik Aktivite Saptanan Çocuklarda Çölyak Hastalığı Sıklığı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2013.
- Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. Epilepsia. 1987; 28: 36-45.
- International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993; 34 (4): 592-6.
- Haslam RHA. The nervous system. In: textbook of Pediatrics (16th ed). Eds:Behrman RE, Kliegman RM, jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2004; 1793-1866.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34: 453-468.
- Engel JJR. 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.
- Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. Epilepsia. 1996; 37: 19-23.
- International League Against Epilepsy. Epilepsy in developing countries. Epilepsia 1997;38 (10): 1143-51.
- Serdaroğlu A., Gücüyener K. Türkiye'de epilepsi prevalansı, o-codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği, 1997.
- Karaağaç N., Yeni S.N., Şenocak M. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. Epilepsy. 1990; 40: 637-642.
- Serdaroğlu A., Ozkan S., Gücüyener K., Tezcan S., Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children between ages of 0 and 16 years. J. Child Neurol. 2004; 19(4): 71-274.
- Holmes G.L., Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. Pediatr Res. 2001; 49: 320-325.
- Leviton A., Covan L.D. Epidemiology of seizure disorders in children. Neuroepidemiology. 1982; 40-83.
- Thomas D. The pathophysiology of seizures generation. Ed:Shorvon S, Drefuss F, Fish D, Thomas D, The treatment of Epilepsy pp. Blackwell Science Publishing, Newyork, USA, 1996; 3-19.
- Deutch AY, Roth RH, Neurotransmitters. Ed: Zigmoud MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. Fundamentals of neuroscience. Pp. Academic Press, Newyork,USA, 1999; 193-234.
- Stafstrom CE. Back to basics: The pathophysiology of epileptic seizures: A primer for pediatricians. Pediatr Review1998; 19: 342-351.
- Alberch J, ArenasE, Arroyos AR, Marsal J. Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. Neurochem Int 1990; 1: 107-112.
- Walton NY, Gunawan S, Treiman D.M. Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. Experimental Neurology 1990; 108: 61-70.
- Ohman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L. Prolactin response to electroconvulsive therapy. Lancet 1976; 2: 936-937.
- Valdizan JR, Vergara JM, Rodriquez, JP, Guallar A, Garcia C. Nocturnalprolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. Acta Neurol Scan 1992; 86: 139-141.
- Guilarte TR. Regional changes in the concentrations of Glutamate, Clycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. Neurochemical Research.1989; 14: 889-897.
- Engle JJ, Kuhl DE, Phelps ME, Chandall PH. Comparative localizationof epileptic foci in patrial epilepsy by PCT and EEG. An Neurol 1982; 12: 529-537.
- Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. Trends Neurosci.1988; 11: 63-68.
- Masia SL, Devinsky O, Epilepsy and Behavior: A brief History. Epilepsy Behav 2000; 1: 27-36.
- Raol YH, Lynch DR, Brooks-Kayal AR. Role of excitatory amino acids in developmental epilepsies. Ment Retard Dev Disabil Res Review2001; 7: 254-260.
- Arizmanoğlu A. General aspect in Aikardi's epilepsy in children 3th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 312-396.
- Chesney RW, Shore RM. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. Am J. Dis. Child. 1982; 136: 578-580.
- Çetin, B. Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013.
- Serdaroğlu A. Çocukluk çağı epilepsilerinde tanı. Çocuk Nörolojisi. 2006; 317-320.
- Türkdoğan D. Epilepsi tedavisi. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Dede G, Serdaroğlu A. Çocuk Nöroloji. Ankara, Alp Ofset Matbaacılık. 2006: 373-86.



43. Guerrini R, Arzimanoglu A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disorders*. 2002; 4: 9-22.
44. Löscher Wolfgang. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:1-13.
45. Sander JW. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004; 45: 28-34.
46. Turanlı G. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi* 2003; 2: 148-154.
47. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
48. Beghi Ettore. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology* 2004;3:618-21.
49. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*, 2005; 1: 3-14.
50. FD. Bourgeois Blaise. Valproate. In: *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*, ed. Wyllie E, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001. p.843-53.
51. Holland KD: Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 2001; 19: 2.
52. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 2004; 45: 401-409.
53. Castro-Gago M, Camina F, Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr* 1992; 120: 426.
54. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs*. 2003; 63: 1185-227.
55. Balfour AJ. Valproic Acid A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Indications Other than Epilepsy. *CNS Drugs* 1994; 2: 144-73.
56. Bazil CW, Pedley TA: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38-52.
57. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 347-356.
58. Kwan P. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology&Therapeutics* 2001; 90: 21-34.
59. Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 2001;47(1):155e74
60. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008; 118(5): 281e90.
61. Pirmohamed M, Arroyo S. Idiosyncratic adverse reactions. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. pp. 1201-8.
62. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15(3):156e64.
63. Hussein RSR, Soliman RH, Ali AMA, Tawfeik MH, Abdelrahim MEA. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. *Beni-Suef University Journal Of Basic And Applied Sciences*; 2013; 14-19
64. Ramos AMO, Gayotto LCC, Clemente CM, Mello ES, Luz KG, Freitas ML. Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine. *Eur J Gast Hepatol* 2002; 14: 1019-22
65. Sillanpaa M. Carbamazepine. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. Second edition, pp 345-58. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
66. Leeder JS, Pirmohamed M. Anticonvulsant agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver diseases*. New York: Marcel Decker, Inc, 2003; 425-46.
67. Türsen B, Gözükara MY, Türsen Ü, Bozdağın-Arpacı R. Antikonvülsan hipersensitivite sendromlu bir olgu sunumu. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2013;6(2):26-28.
68. Dreiffus FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;(suppl A):34-41.
69. Burgeois BFD. Valproate. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, eds. *The treatment of epilepsy*. Third edition, pp 685-97. Oxford: Blackwell Publishing, 2009
70. Russel S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 206-10.
71. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6: 7-14.
72. Lheureux PE, Penalzoza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431-40.
73. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Relation of blood platelet count during carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose, and serum concentrations of carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, and 10-hydroxycarbamazepine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007; 151(1): 91-94.
74. W.W. James, W L James, Brumback RA, editors. *Advanced Therapy in Epilepsy*. 1st ed. People's. Medical Publishing House; Shelton, USA; 2009; p.346.
75. Chen HF, Xu LP, Luo ZY, et al. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther*. 2013;13;7:767-70.
76. Katzung BG *Basic & Clinical Pharmacology*. Antiepileptic Drugs. Eighth edition, Mc Graw Hill, 2001, 395-419, USA.
77. Bölükbaşı N, Akar F, Bir S. Antiepileptik ilaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48: 11-6.
78. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res*. 2006; 70: 211-217
79. Sönmez FM, Demir E, Orem A, et al. Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipids, Lipoprotein (a), and Liver Enzymes. *J Child Neurol* 2006; 21: 70-4
80. Uluer N, Uras AR, Coşkun A, Aral H, Güvenen G. Valproik asit ve karbamazepin monoterapisi alan epileptik hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin araştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2003; 2: (81-86)
81. Benedetti MS, Whomsley R, Baltés E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 863-872.
82. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol et al. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, Vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev* 2003; 25:113-5.
83. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(4): 217-23.
84. Robert M. Kliegman MD, Bonita MD. Stanton MD, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman MD. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Çeviri Editörü: Teoman Akçay; 2398-2410.
85. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ (ed): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Raven, Philadelphia, 1993, pp. 3-9