TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA KARBAMAZEPİN VE OKSKARBAZEPİN TEDAVİSİNİN VİTAMİN B12, FOLİK ASİT VE HOMOSİSTEİN ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. TANER SEZER

ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. GÜLHİS DEDA

ANKARA – 2008

TEŞEKKÜR

Çocuk nörolojisi konusundaki derin bilgilerinden yararlandığım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Gülhis Deda'ya vermiş olduğu başarılı eğitimden ve ilgisinden dolayı sonsuz şükranlarımı ve saygılarımı sunuyorum.

Çalışma arkadaşlarım Serap Tıraş Teber ve Mehpare Kafalı'ya göstermiş oldukları yakın ilgileri için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

GİRİŞ VE AMAÇ…….1

GENEL BİLGİLER…….3

OLGULAR VE YÖNTEM…….24

BULGULAR…….26

TARTIŞMA…….32

SONUÇLAR VE ÖNERİLER…….....37

ÖZET……38

SUMMARY……..39

KAYNAKLAR…….40

ONAM FORMU……..52

HASTA TAKİP FORMU……55

KISALTMALAR

CBZ	**Karbamazepin**
OXC	**Okskarbazepin**
Phb	**Fenobarbital**
VPA	**Valproik asit**
DPH	**Fenitoin**
LTG	**Lamotrijin**
Vit B12	**Vitamin B12**
HS	**Homosistein**
Ca	**Kalsiyum**
Na	**Sodyum**
MTHFR	**Metilentetrahidrofolat redüktaz**
ILAE	**Uluslararası epilepsi birliği**

TABLOLAR

Sayfa no

Tablo I: **Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması……**5

Tablo II: **Epilepsi tipine göre seçilecek antikonvulzanlar……7**

Tablo III: **Antikonvulzanların yan etkileri…….. 8**

Tablo IV: **Folik asit eksikliğine bağlı SSS bulguları……16**

Tablo V: **Grup A, grup B ve kontrol grubundaki hastaların demografik bulguları……27**

Tablo VI: **Kontrol grubu, grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum homosistein, B12 ve folat düzeyleri…….28**

Tablo VII: **Grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB ve MCV değerleri…….30**

Tablo VIII: **Grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST ve ALT değerleri…….31**

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1: Karbamazepinin kimyasal yapısı……..9

Şekil 2: Okskarbazepinin kimyasal yapısı…….....11

Şekil 3: Homosistein metabolizmasında vitamin B12 ve folat…….21

Şekil 4: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası homosistein seviyeleri…… …28

Şekil 5: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası folik asit seviyeleri……. ..29

Şekil 6: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 seviyeleri……29

GİRİŞ VE AMAÇ

Antiepileptik ilaçların seçimi, ilaçların nöbet tipleri üzerine etkileri ve olası yan etkileri göz önüne alınarak yapılmaktadır[1,2]. Antiepileptikler bulantı, deri döküntüleri ve kilo kaybı gibi hafif yan etkilerin yanı sıra elektrolit bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar ve hematolojik parametrelerde değişiklikler gibi ciddi yan etkilere yol açabilir[3,4]. Yeni geliştirilen antiepileptiklerde daha az yan etki gözlenmektedir[5,6]. Karbamazepin (CBZ) 1963 yılında keşfedilen ve günümüzde de halen en sık kullanılan antiepileptiklerden biridir. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nötropeni, hiponatremi en sık görülen yan etkileridir. Okskarbazepin (OXC), karbamazepinin keto anoloğu olarak geliştirilen yeni bir antiepileptiktir. Okskarbazepinin antiepileptik etkinliğinin karbamazepine göre daha fazla, yan etkilerinin ise daha az olduğu bildirilmektedir[7-10].

Antiepileptiklerin trombozla ilgisini araştıran epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilse de yetişkinlerde antiepileptik ilaçların çeşitli tıkayıcı damar hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[9,10]. Trombozda etkisi olan homosistein (HS) sülfür içeren ve metiyonin metabolizmasında rol oynayan bir aminoasittir[11-14]. Artmış serum homosistein seviyeleri endotel ve trombosit fonksiyonlarını etkileyerek, sitotoksik reaktif oksijen ürünleri oluşturarak ve damar düz duvarında proliferasyona yol açarak tıkayıcı damar hastalıklarına yol açabilir [15-20]. Homosistein transsülfürasyon ya da transmetilasyon ile metabolize olur. Bu basamaklarda vitamin B12 (vit B12) ve folik asit ko-faktör ya da substrat olarak görev alırlar [21-24]. Sonuç olarak bu vitaminlerin eksikliklerinde HS düzeyi artabilir.

Antiepileptik ilaçların serum homosistein seviyeleri üzerine etkisini araştıran çalışmaların çoğunda HS yüksekliği saptanırken, CBZ ve yeni geliştirilen antiepileptiklerle

ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir [25-27]. Epilepsili hastalarda HS yüksekliğinin fonksiyonel vitamin düzeylerindeki düşmeye bağlı olabileceği hipotezi ile antiepileptik ilaçların HS ve vitaminler ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır [28-38]. İlk çalışmalar çoklu antiepileptik tedavi alan hastalarda yapılmış ve HS yüksekliği ile beraber folat düşüklüğü rapor edilmiştir [32-33]. Serum vit B12 seviyeleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir ve antiepileptik alan hastaların çoğunda serum vitamin B12 seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır [34-42]. Çocuklarda yapılan 2 çalışmada CBZ'nin serum HS seviyelerini yükselttiği, folik asit seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [43-44]. Yeni yayınlanan bir çalışmada uzun süre OXC tedavisinin serum homosistein, folat ve vitamin B12 seviyelerini değiştirmediği gösterilmiştir [45].

Bu çalışmada, yeni epilepsi tanısı alan ve CBZ ya da OXC tedavisi başlanan olgularda tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki serum B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeyleri araştırıldı. Amacımız, CBZ ve onun bir türevi olan OXC'nin serum HS ve vitaminler üzerine olası etkilerini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

1-EPİLEPSİ

1-1. GİRİŞ

Konvülziyon beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik boşalması sonucu gelişen istem dışı motor, duyu, otonomik ve psikojenik fenomendir. Bilinç değişikliği genellikle konvülziyona eşlik eder. Epilepsi ise akut bir serebral olayla ya da ateşle ilgili olmayan tekrarlayan konvülziyonlara verilen isimdir. Epilepsi çocukların %1-2'sinde görülmektedir [46]. Ülkemizde son yapılan bir çalışmada çocuklarda epilepsi prevalansı % 0,5-0,7 olarak bulunmuştur [47].

Nöbetlerin tipi ve nöbetleri ortaya çıkaran sebepler, nöbetlere eşlik eden dışkı ve idrar inkontinansının varlığı ve postiktal dönem anamnezde ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Epilepsi tanısı alan çocukların çoğunda altta yatan neden bulunamaz ve bunlara idiyopatik epilepsi tanısı konur. Konvülziyonlar gündüz uyanıkken olabileceği gibi, gece uykuda ve sabahın erken saatlerinde de görülebilir. Kalıtsal özellik gösteren epilepsiler tanımlanmıştır. Bunlar benign familiyal yenidoğan konvülziyonları ve otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsileridir [48].

1-2. PATOFİZYOLOJİ

Nöronların çeşitli etkilere bağlı olarak 'epileptojenik pacemaker' özelliği kazanmasıyla nöbetler oluşmaktadır. Nöronlardaki bu değişikliklere elektrolit dengesizlikleri,

asit ve baz bozuklukları, hipoglisemi, asfiksi, eksitatör nörotransmitterlerin artışı neden olabilir.

Uyarılar sinapslar aracılığı ile bir nörondan diğerine geçer. Hücre içi ile hücre dışı arasında yaklaşık -70 mV'luk bir potansiyel farkı bulunmaktadır. Bu potansiyel farkını negatif yüklü proteinler ve aktif Na-K pompası sağlamaktadır.

Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik uçtan salgılanırlar ve postsinaptik uçta inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın Na'a geçirgenliğini arttırırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Glutamat, aspartat ve asetil kolin eksitatör nörotransmitterlerdir. Glutamat glutaminden ve glukozdan sentezlenmektedir. Bazı nörotransmitterler ise Cl iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gamaaminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir [46,49].

Nöbetlerin oluşumu için aşırı börst deşarj oluşturabilen bir grup nöron gerekmektedir. Eksitatör nörotransmitterlerin de nöbet oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir.

1-3. SINIFLAMA

Nöbetler temel olarak jeneralize ya da fokal olmak üzere iki ana grupta incelenir [49]. Generalize nöbetler; tonik, klonik, tonik-klonik, myoklonik, atonik ve dalma nöbetleri şeklinde olabilir. Tonik nöbetlerde tonus artışı ya da rijidite mevcuttur. Klonik nöbetler ritmik kas kontraksiyonları, myoklonik nöbetler ise ani şok benzeri kasılmalarla karakterizedir. Tonik-klonik nöbetlerde ilk olarak tonik ve bunu takip eden klonik faz gözlenir. Atonik nöbetler ise ani tonus kaybı ve buna eşlik eden düşmeler ile kendini gösterir. Fokal başlangıçlı

nöbetler basit ya da kompleks olabilir. Basit fokal nöbetlerde şuur kaybı olmaz. Fokal nöbetler motor ve duysal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize olabilir. Bazen nöbetler fokal başlayıp sekonder jeneralizasyon gösterebilir. Nöbetlerin sınıflaması sadece klinik bulgulara dayanılarak değil, iktal ve interiktal elektroensefalografi (EEG) bulguları değerlendirildikten sonra yapılabilmektedir. International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir [50].

Tablo I: Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

Parsiyel nöbetler

Basit parsiyel nöbetler (Bilinç kaybı yok)

- Motor
- Duyusal
- Otonomik
- Psişik

Kompleks parsiyel nöbetler (Bilinç kaybı var)

- Basit parsiyel nöbetler şeklinde başlayıp bilinç kaybı gösterenler
- Başlangıçtan itibaren biliç kaybı gösterenler

Jeneralize nöbetler

- Tonik
- Klonik
- Tonik-klonik
- Myoklonik
- Atonik
- Dalma
  - Tipik
  - Atipik

Sınıflandırılamayan nöbetler

2-ANTİKONVÜLZİF TEDAVİ

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren bir tablodur. İlaç tedavisi epilepsili hastalarda ilk uygulanan tedavi yöntemidir. Antikonvulsiv ilaçlara dirençli olgularda ketojenik diyet ve cerrahi tedavi de uygulanmaktadır. İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir.

Antikonvulsiv ilaçlar hücresel seviyede 3 farklı mekanizma ile etki gösterirler [51]

1- Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden (Na, K, Cl, Ca).

2- Gamaaminobutirik asid (GABA) aracılı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak.

3- Eksitatör (özellikle glutamat) uyarıları azaltarak.

İlaç seçiminde; nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığının var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar, ilacın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. İdeal bir antikonvulsan; bir çok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilmeli, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmamalı, anne sütüne geçmemeli ve fiyatı ucuz olmalıdır [52].

İlk keşfedilen antiepileptik fenobarbitaldir (Phb). Bunu takiben fenitoin (DPH), CBZ, etosüksimid, valproik asit (VPA) ve benzodiazepinler bulunmuştur. Bu ilaçlar uzun yıllardır ilk basamak olarak ve en sık kullanılan antiepileptiklerdir. Son 10 yılda vigabatrin, topiramat, gabapentin, felbemat, lamotrigin (LTG), OXC ve levatirasetam gibi yeni antiepileptikler bulunmuştur 53,54.

Epilepsi tipine göre ilaç seçimi Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II. Epilepsi tipine göre seçilecek antikonvulsanlar

Nöbet tipi	***Başlangıç tedavi***	İkinci seçenek
Tonik-klonik	VPA, CBZ	LTG, OXC
Myoklonik	VPA	Klonazepam, LTG
Absans	Etosüksimid, VPA	LTG
Parsiyel	CBZ, DPH	LTG, OXC

Antiepileptikler çoğunlukla masum olmakla berbaber bazen ciddi hatta hayatı tehdit edici yan etkilere yol açabilirler [3,5,51]. Tablo III'de antikonvulsan ilaçların yan etkileri görülmektedir.

Tablo III. Antikonvülzanların yan etkileri

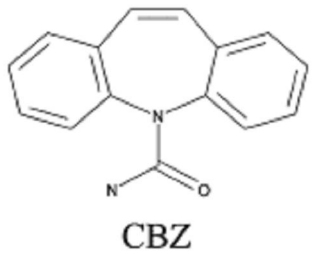
İlaç	Yan etki
Fenitoin	Ateş, döküntü, eozinofili, hirsutizm, diş eti hiperplazisi, kaba yüz görünümü, karaciğer toksisitesi, lenfadenopati, osteomalazi, akne, serebellar atrofi, ataksi, letarji,lupus benzeri hastalık, Stevens-Johnson sendromu, periferal nöropati

Fenobarbital	Sedasyon, depresyon, ajitasyon, kognitif gerilik, konsantrasyon güçlüğü, hiperaktivite, uyku bozukluğu,
Karbamazepin	Lökopeni, hiponatremi, diabetes insipidus, hepatotoksisite, baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kabızlık, çift görme, deri döküntüleri,
Valproik asit	Hepatotoksisite, iştah artışı, pankreatit, trombositopeni, nötropeni, kabızlık, mide irritasyonu, tremor, asteriks, saçlarda incelme, sedasyon, pankreatit, yüzde ödem
Topiramat	Somlanans, iştahsızlık, sinirlilik, psikomotor gerilik, kilo kaybı, metabolik asidoz, böbrek taşı, akut miyopi, dar açılı glokom hipertermi
Lamotrijin	Döküntü, baş ağrısı, bulantı, ataksi, tremor, anksiyete, karaciğer toksisitesi, çift görme, tremor, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, yaygın damar içi pıhtılaşması
Vigabatrin	Sedasyon, baş ağrısı, görme alanında bozukluk, ataksi, parestezi, iştah artışı,
Klonazepam	Sedasyon, hipersekresyon, hiperaktivite, insomnia, depresyon
Okskarbazepin	Baş ağrısı, bulantı, kusma, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, hiponatremi
Etosuksimid	Bulantı, kusma, karın ağrısı, fotofobi, aplastik anemi, Stevens-Johnson Send

2-1. KARBAMAZEPİN

Kimyasal yapısı:

Karbamazepinin kimyasal yapısı trisiklik antideprasanlara benzer. İlk olarak 1963'de keşfedilen CBZ'in kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir [1].



CBZ

Şekil 1. Karbamazepinin kimyasal yapısı

Etki mekanizması:

Karbamazepin korteksteki nöronlardan kaynaklanan ve sürekli tekrarlayan yüksek frekanslı ateşlemeleri esas olarak voltaj kapılı Na kanallarını inhibe ederek engeller [10]. Diğer etki mekanizmaları, L tipi Ca kanallarını inhibisyonu ve nörotransmitter modülasyonudur [3].

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri:

Biyoyararlanımı %75-85'dir. Ağızdan alındığında pik plazma konsantrasyonlarına 4-24 saatte ulaşır. Proteinlere %66-89 oranında bağlanır. Tama yakını karaciğerde metabolize edilir. Karbamazepin 10,11-eposidi metabolizma sırasında oluşur. Stabil ve farmakolojik olarak aktif bir madde olan karbamazepin 10,11-eposid'in antiepileptik aktivitesi de mevcuttur [51]. Karbamazepin sitokrom p-450 sistemini stimüle eder. Yarılanma süresi 5-26 saat arasında değişir.

Klinik kullanım alanları:

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

Kontrendikasyonları:

Juvenil myoklonik epilepsi, juvenil absans ve Lennox-Gastaut gibi epileptik ensefalopatilerde nöbetleri arttırdığı için kullanılmamaktadır. Myoklonik jerkleri, absans nöbetlerini ve atonik nöbetleri arttırabilir. Yenidoğan nöbetleri ve febril nöbetlerde etkili değildir [54].

İlaç etkileşimleri:

Antiepileptik ilaçlar: Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar CBZ'in düzeyini düşürür. Valproat CBZ seviyelerini yükseltir.

Diğer ilaçlar: Karbamazepin; teofilin, oral antikoagülanlar ve beta blokerlerin metabolizmasını arttırarak etkinliklerini azaltırlar. Makrolit antibiyotikler CBZ metabolizmasını inhibe ederek toksisitesini arttırır. Kalsiyum kanal blokerleri ve beta-blokerlerin kardiyak toksisitesini arttırabilirler.

Yan etkileri:

En sık görülen genel yan etkileri sedasyon, başağrısı, diplopi, deri döküntüleri, ataksi, tremor, hiponatremi ve ataksidir. Karbamazepin doz bağımlı nötrofil ve trombosit sayısında azalmaya ve trombosit fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir. Ciddi yan etkileri kardiyak

aritmiler, karaciğer testlerinde bozulmalardır. Nadiren aplastik anemi, agranülositoz yapabilir, ve Stevens-Johnson Sendromuna yol açabilir [54].

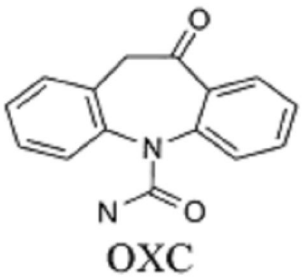
Dozaj:

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

2-2. OKSKARBAZEPİN

Kimyasal yapısı:

Okskarbazepin, CBZ'in 10-keto-anoloğudur [1]. Okskarbazepinin kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Okskarbazepinin kimyasal yapısı

Etki mekanizması:

Okskarbazepinin sadece indirgenmiş monohidroksil deriveleri farmakolojik olarak etkilidir. Esas etki mekanizması CBZ'e benzer ve Na kanalları üzerinde yaptığı inhibisyona

bağlıdır. Karbamazepinden farklı olarak K kanalları ve Ca kanallarını da etkiler. Glutamat salınımı üzerine de etkileri mevcuttur [10].

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri:

Hızla ve tama yakın emilir. Oral biyoyararlanımı %95'dir. Proteinlere %38 oranında bağlanır. Okskarbazepin, CBZ'den farklı olarak hepatik p-450 enzim indüksiyonu yapmaz[56]. Okskarbazepin glukronil konjugasyonuyla karaciğerde hızlı olarak inaktive olur ve esas olarak böbreklerden atılır. Yarılanma süresi 8-10 saattir .

Klinik kullanım alanları:

Sekonder jeneralize olan ya da olmayan tüm parsiyel başlangıçlı nöbetlerde etkilidir [57]. Okskarbazepin tek başına ya da çoklu tedavilerde diğer ilaçlarla beraber kullanılmaktadır. Klinik etkinliği CBZ'e benzemektedir. Parsiyel nöbetlerde fenobarbital ve VPA'dan daha etkilidir.

İlaç etkileşimleri:

Antiepileptik ilaçlar: Okskarbazepin lamotrijin seviyesini düşürür.

Diğer ilaçlar: Okskarbazepin **s**imetidin, warfarin ve felodipin seviyelerini düşürür. Oral kontraseptifler OXC seviyesini düşürür [58]. Yüksek dozlarda Phb ve DPH degradasyonunu inhibe eder. Karbamazepin, Phb ve DPH ise OXC düzeylerini düşürür.

Yan etkileri:

Yan etkileri CBZ'e göre azdır. Yan etkilerinin daha az olmasında karbamazepin 10,11 eposidine dönüşmemesi sorumlu tutulmaktadır. Okskarbazepinin en sık görülen yan etkileri

baş ağrısı, huzursuzluk, çift görme, somnolans, ataksi, vertigo, bulantı ve kusmadır [3]. Alerjik deri reaksiyonları CBZ'de %10-15 oranında rastlanırken OXC'de %5 oranında görülür . Nadiren yetişkinlerde hiponatremi bildirilmiştir. Üçyüzelli yetişkin hastada yapılan bir çalışmada OXC'e bağlı hiponatremi hastaların sadece % 1'inde saptanmıştır [57].

Dozaj:

Günde 10 mg/kg iki ya da üç eşit dozda başlanır. Haftada 10 mg/kg'lık artışlarla 30-40 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir.

3. FOLİK ASİT, VİTAMİN B12 VE HOMOSİSTEİN

3-1. FOLİK ASİT

Absorbsiyonu ve metabolizması:

Folik asit (pterolglutamik asit) yeşil sebzelerde ve karaciğerde bulunan bir vitamindir. Diyetle alınan folat esas olarak duedenum ve jejenumdan emilir. Folat tükürükte ve ince bağırsaklarda bulunan folat konjugaz enzimi yardımıyla poliglutamatlardan monoglutamatlara dönüşür. Bundan sonraki basamakta dihidrofolat redüktaz enzimi yardımıyla dihidrofolattan tetrahidrofolata dönüşür. Tetrahidrofolat bundan sonra 5-metilentetrahidrofolata metile olur. 5-metilentetrahidrofolat ise proksimal jejenumdan emilerek dolaşıma geçer. 5-metiltetrahidrofolatın yaklaşık üçte ikisi serumda proteinlere bağlı olarak bulunur [59]. Folat kemik iliğine aktive taşıyıcı sistemleri ile taşınır. Beyin omurilik sıvısına koroid pleksusta bulunan taşıyıcı sistemler ile taşınır. Folat beyin omurilik sıvısında serumdan 3 kat daha fazla bulunur [60].

Metabolik Fonksiyonları:

Folat purin sentezinde karbon atomlarının purin halkasına taşınmasında yardımcı olur. Pirimidin sentezinde deoksitimidin monofosfatın timidilat monofosfata dönüşümününde rol alır. Bu basamak memelilerde DNA sentezinde hız kısıtlayıcıdır.

Folat, aminoasitlerden glisin, serin, homosistein, metiyonin ve histidin metabolizmasında görev alır. Serini glisine dönüştüren serin hidroksimetiltransferaz enziminin yapısında folat bulunmaktadır. Homosisteinin metiyonine dönüşümü folat bağımlı metiltransferaz aracılığıyla olur. Metiyonin S-adenosil-L-metiyonine dönüşür ve bu madde memeli metabolizmasında temel metil donörüdür. Folat aynı zamanda histidin degradasyonunda görev alan enzimlerin yapısına da girer.

Adrenalin sentezi ve histamin inaktivasyonu metilasyon reaksiyonları aracılığıyla oluşur. Folat metil transferiyle ilgili bu reaksiyonlarda da görev alır [61].

Folat Eksikliğine Yol Açan Nedenler:

Folat eksikliği diyetle yetersiz alım ya da absorbsiyon bozukluklarının yanı sıra folik asit antagonisti ilaçlar ve folik asidin metabolizmasıyla ilgili doğumsal bozukluklara bağlı da gelişebilir.

Konjenital folat transportu ve metabolizması ile ilgili hastalıklar iki gruba ayrılabilir. Kesin folat eksikliğine yol açan nedenler; metilen tetrahidrofolat eksikliği, metiyonin sentaz eksikliği, glutamat forminino transferaz eksikliği ve ailevi folat malabsorbsiyonudur. İkincil yollarla folat eksikliğine yol açan doğumsal metabolik hastalıklar ise dihidrofolat redüktaz

eksikliği, metiltetrahidrofolat redüktaz eksikliği, hücresel geri alım bozuklukları ve primer metiltetrahidrofolat homosistein metiltransferaz eksikliğidir [62].

Folik asid antagonistleri kimyasal yapıları folata benzeyen bir grup ilaçtır. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösteren bu ilaçlar aminopterin ve antimalariyal bir ilaç olan primetamindir. Trimetoprin de dihidrofolat redüktazı inhibe edebilir. Folat absorbsiyonunu engelleyerek folik asit eksikliğine neden olduğu düşünülen ilaçlar ise sulfasalazin ve doğum kontrol haplarıdır. Bunların yanı sıra antitüberküloz ilaçlar ve alkol de folat eksikliğine yol açabilir.

Folat Eksikliğinde Klinik:

Folat beyin gelişimi, differansiyasyonu, büyümesi, tamiri ve kognitif fonksiyonları için gereklidir. Folat ve vit B12 DNA transikripsiyon ve metilasyonuyla ilgili gen ekspresyonu için gereklidir. Folat eksikliği sonucu gelişebilecek homosistein yüksekliği de DNA hasarına yol açabilir. Folat eksikliği megaloblastik anemi yapan başlıca nedenlerden biridir. Folik asit ya da vit B12 eksikliğine bağlı anemi nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik semptomlar mevcuttur. Bunun tersi olarak, folik asit eksikliğinde hastalar nöroloji uzmanı ya da psikiyatristlere anemi ya da makrositoz olmadan da başvurabilirler [63]. Folat nöronogenez ve programlı hücre ölümünün gerçekleşmesinde rol oynar. Folat eksikliği nörolojik olarak periferik nöropati, myelopati, huzursuz bacak sendromu, kognitif gerilik ve spinal kord sendromuna yol açabilir. Psikiyatrik semptomlardan insomnia, depresyon, şizoid psikoz, unutkanlık ve irritabiliye neden olabilir. Tablo IV'de folat eksikliğine bağlı SSS bulguları özetlenmiştir [64].

Folat eksikliği ile nöral tüp defektleri arasında ilişki bilinmektedir. Hamile kadınlara hamile kalmadan önce başlanıp ve hamilelik süresince günde 400µgr folik asit almaları

önerilmektedir. Nöral tüp defektlerine yol açan nedenlerden biri de homosistein yüksekliği olabilir. Folik asit desteği ile nöral tüp defektlerinin üçte ikisi önlenebilir. Annede folik asit eksikliği olmasa bile folat tedavisi nöral tüp defektlerini önleyebilir [65-67].

Folatın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi beyindeki monoamin yollarındaki metilasyonun olamamasına bağlı olabilir. Bu konuyla ilgili diğer bir hipotez ise folat eksikliğine bağlı hiperhomosisteineminin oluşturacağı vasküler değişikliklerdir [64].

Tablo IV. Folik asit eksikliğine bağlı sinir sistemi bulguları

a. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu (<3 ay):

Beslenme problemleri
Letarji
Hipotoni/hipertoni
Nöbetler
Koma

b. Geç süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi (3 ay–10 yaş):

Gelişme geriliği
Letarji
Kognitif gerilik
Ensefalopati
Nöbetler
Spastik parezi
Ekstrapiramidal bulgular
Nöropati

c. Adölesan dönemi (>10 yaş):

Hafif mental retardasyon
Davranış bozukluğu
Ensefalopati
Miyelopati
Nöropati

3-2. VİTAMİN B12

Absorbsiyonu:

Vitamin B12, kobalt içeren organometalik bir komplekstir. Mide asiditesi ve bağırsaklardaki tripsin aktivitesi vit B12'nin serbest hale geçmesine yol açar. R proteinine bağlanarak bağırsaklara geçen vit B12 daha sonra midenin pariyetal hücrelerinden salgılanan intrensek faktöre bağlanır, ileuma taşınır ve buradan absorbe edilir. Dolaşımda transkobalamin I,II ve III'e bağlanarak taşınır [61].

Metabolik Fonksiyonları:

Metil malonil-CoA mutaz enziminin kofaktörüdür. Homosisteinin metiyonine dönüşüm reaksiyonunda görev yapan S-adenozilmetiyonin sentezinde rol alır. Propiyonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünü katalizleyen kofaktörü 5-deoksiadenozilkobalamindir.

Vitamin B12 Eksikliğine Yol Açan nedenler:

Mide ve bağırsak hastalığı olanlarda vit B12 eksikliği gelişebilir. Çocuklarda vit B12 eksikliği nedenleri 3 grupta toplanabilir: 1) alım azlığı, 2) absorbsiyon bozukluğu ve 3) vit B12 taşınma ve metabolizmasının kalıtsal bozuklukları [62]. Alım azlığı katı vejeteryan diyet ya da malnutrisyona bağlı olabilir. Yenidoğanlarda annenin vejeteryan diyet yapması vit B12 eksikliğine yol açabilir. Absorbsiyon bozukluklarına yol açan nedenler mide rezeksiyonu, bakteriler ya da parazitlerin aşırı çoğalması, crohn hastalığı, çölyak hastalığı ve otoimmun ya da konjenital olarak intrensek faktörün yokluğudur[68]. Doğuştan metabolizma

bozukluklarından transkobalamin II, R bağlayıcı protein eksikliği, adenozilkobalamin, metilkobalamin eksiklikleri vit B12 eksikliğine yol açabilir [68].

Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik:

Vitamin B12 eksikliğinde en sık karşılaşılan klinik tablo megaloblastik anemidir. Megaloblastik anemisi olan hastaların üçte ikisinde sinir sistemi komplikasyonları mevcuttur. Vitamin B12 eksikliğinde periferik nöropati, spinal kord hasarı, otonomik disfonksiyonlar, optik atrofi, duygu ve duygulanım değişikliği, psikoz ve kognitif fonksiyonlarda gerileme olur [69,70]. Vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısıyla takip edilen 50 yetişkin hastanın %26'sında kognitif bozukluk, %20'sinde affektif bozukluk, %40'ında periferik nöropati ve %2'sinde de optik atrofi saptanmıştır [71]. Spinal kord ve periferik sinir sistemi tutulumu genellikle ayaklarda başlayan ve ellere yayılan simetrik distal duysal semptom ve bulgularla ortaya çıkar. Periferik nöropati bazen tek bulgu olabilir ve aksonlar miyelinlerden önce etkilenir. Periferik sinir ve spinal kord tutulumu ile SSS bulguları arasında korelasyon yoktur. Bazen ataksi de görülebilir. Nörolojik muayenede en sık distalde vibrasyon ve propsiyoseptif duyuların kaybı saptanır. Derin tendon refleksleri normal, azalmış ya da artmış olabilir. Spastik paraparazi gelişebilir otonomik sistem tutulumuna bağlı mesane fonksiyonlarında azalma saptanabilir. Healton ve arkadaşları aneminin derecesi ile nörolojik semptomların ciddiyeti arasında korelasyon saptamıştır [72]. Bunun tersi olarak aynı çalışmada en ciddi nörolojik semptomları olan bazı hastalarda anemi saptanmamıştır. Serum vit B12 eksikliği ile ileride gelişebilecek Alzheimer hastalığı arasında korelasyon gösterilmiştir [73,74].

3-3. HOMOSİSTEİN

Homosistein metabolizması:

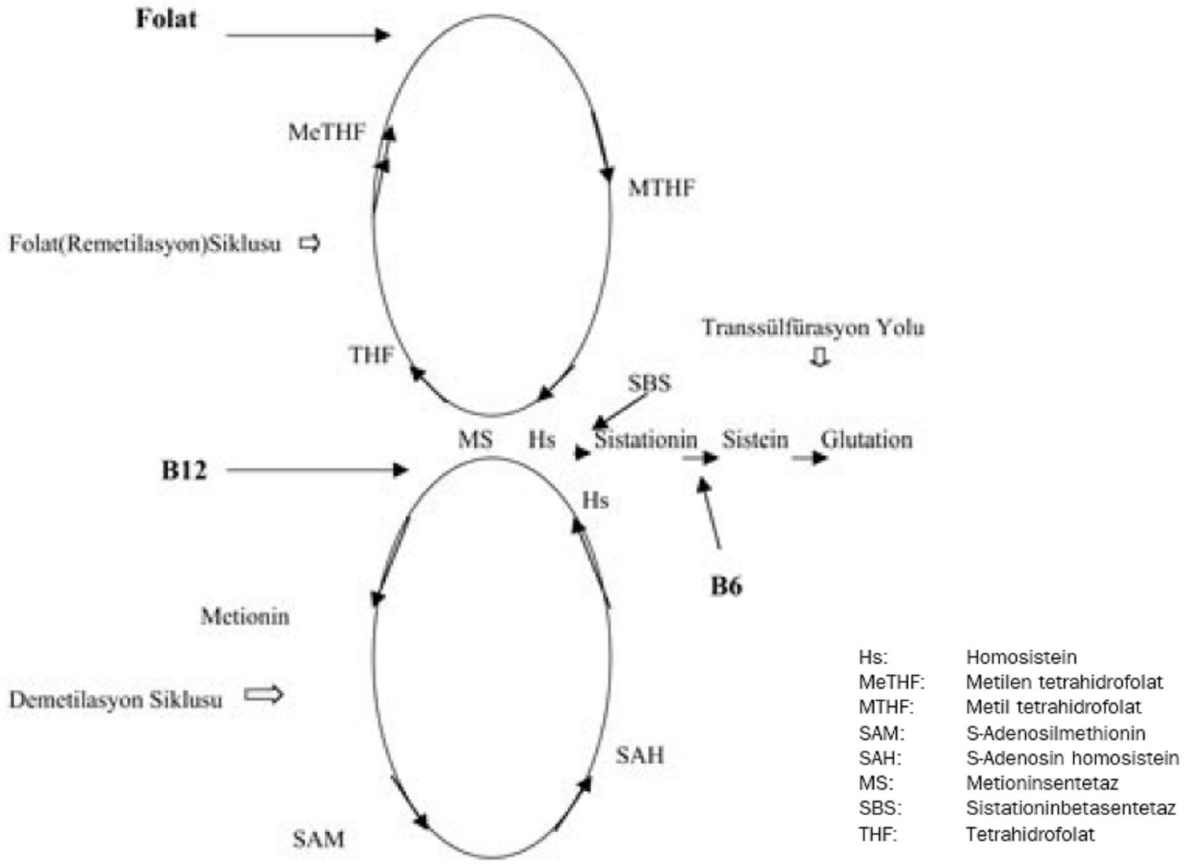
Homosistein sülfür içeren metiyonin metilasyonu sonucu oluşan bir aminoasittir. Homosistein esansiyel bir aminoasittir ve kaynağı diyetteki hayvansal proteinlerdir. Serumda %80 oranında proteinlere bağlanır. Homosistein remetilasyon ya da transsülfürasyonla metabolize olur. Remetilasyon işlemi için esas olarak metiyonin sentaz (MS) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimleri gereklidir. Homosistein metiyonin oluşturmak için metilen tetrahidrofolattan metil alır [75]. Metiyonin sentaz vit B12'yi ko faktör ve metilentetrahidrofolatı metil donörü olarak kullanır (Şekil 3). Metiyonin daha sonra S-adenosil metiyonine dönüşür. S-adenosil metiyonin DNA metilasyonu, proteinler, nörotransmitterler ve posfolipidler için metil donörüdür. Homosisteinin plasma konsantrasyonları hücre içi seviyelerini yansıtır [76].

Homosistein yüksekliğine yol açan nedenler:

Homosistein yükselmesine yol açan sistemik hastalıklar; karaciğer ve böbrek yetmezliği, endokrin ve intestinal hastalıklar ve tümörlerdir. Aterosklerotik hastalıklar ve diabet de homosistein yüksekliğine yol açabilir. Safra asiti resinleri, niasin, kolestramin gibi lipid düşürücü ilaçlar, levodopa ve antiepileptik ilaçlar HS yüksekliğine yol açabilirler. Homosistein yüksekliğine yol açan bir diğer neden de vitamin eksiklikleridir. Homosistein metabolizmasındaki enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizm hiperhomosisteinemiye yol açabilir. MTHFR ve sistotiyanin beta sentaz enzimlerindeki değişiklikler hiperhomosisteinemiye neden olabilir [76].

Homosistein yüksekliğinin patofizyolojisi:

Hiperhomosisteinemi DNA sarmalında kırıkların oluşmasını hızlandırır, hücrelerin oksidatif strese karşı direncini azaltarak serbest radikallerin oluşumunu hızlandırır, enflamasyonu ve apoptosizi arttırır. Homosistein yüksekliği bir çok dokuda zarara yol açabilir. Homosistein ve mikroanjiopati arasında korelasyon gösterilmiştir. Homosistein yüksekliğinin koagulasyonu kolaylaştırıcı etkisinin yanı sıra endotele hasar verici etkisi de bulunmaktadır. Homosistein endotel disfonksiyonu yapar ve endotel hücre proliferasyonunu azaltır. Endotel hasarındaki etkisi protrombin, faktör V ve XII düzeylerini arttırarak, protein C düzeyini ve endotel yüzeyinde trombomodulin ekspresyonunu azaltarak olmaktadır [77]. Aynı zamanda homosistein süperoksit anyon radikalleri ve hidrojen peroksid yapımını arttırır, lökosit-endotel ilişkisini arttırır, nitrik oksit sentezini azaltır ve hücre içi redoks durumunu etkiler. Homosisteinin etkisi endotel ile de sınırlı değildir. Homosistein düz kas hücre proliferasyonunu da arttırabilir [78]. Tüm bu mekanizmalar trombin aktivasyonuna ve hiperkoagulabiliteye zemin hazırlar. Homosistein yüksekliği ile vasküler hastalıkların gelişimi arasında ilişki mevcuttur [79]. Yetişkinlerde sessiz beyin infartları ile hiperhomosisteinemi arasında ilişki saptanmıştır [80,81]. Moller ve arkadaşları homosistein yüksekliği olan yetişkinlerde serebral venöz tromboz riskinde 4 kat artış olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada homosistein düzeyinde 3 µmol/L artışın inme riskini %24, miyokard infarktüsü riskini ise %15 arttırdığı gösterilmiştir [82]. Hiperhomosisteinemi ile beyin atrofisi ve kognitif gerilik arasında ilişki gösterilmiştir [83-84]. Yetişkinlerde, folat eksikliği ve buna bağlı homosistein yüksekliği ile inme, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir [85-86].



Şekil 3. Homosistein metabolizmasında vitamin B12 ve folat

4. VİTAMİN B12, FOLİK ASİT, HOMOSİSTEİN VE ANTİEPİLEPTİKLER

Bir çok çalışmada antiepileptik alan hastalarda serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum homosistein düzeylerini belirleyen en önemli faktörlerden biri serum folat ve vit B12 seviyeleridir. Epilepsili hastalarda yapılan farklı çalışmalarda serum folat ve vit B12 seviyelerinde değişiklikler saptanmıştır. Epilepsili hastalarda vitamin düzeylerinin araştıran ilk çalışmalar yetişkinlerde yapılmıştır. Uzun süreli antiepileptik alan 100 yetişkin hastada folat düzeyleri düşük bulunmuştur [87,88]. Tejero ve arkadaşlarının çalışmasında 112 epilepsili çocukta düşük serum folat düzeyleri rapor edilmiştir [43]. Deda ve arkadaşları uzun süre CBZ alan çocuklarda düşük, VPA alanlarda ise normal serum folat düzeyleri bildirmişlerdir [89]. Antiepileptiklerin folat düşürücü etkilerini hangi mekanizmalar ile yaptıkları tam anlaşılamamıştır. Olası mekanizmalar; bağırsaktan folatın absorbsiyonunu engellemeleri, karaciğer enzimlerini indüklemeleri ve folat ko-enzim mekanizmaları ile etkileşimleridir [90]. Antiepileptik alanlarda serum vit B12 seviyeleri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir ve bir çok araştırmada normal serum B12 seviyeleri saptanmıştır [91-97].

Literatürde epilepsili hastalarda homosistein yüksekliğinin vitamin düzeylerindeki değişikliklerle ilişkisini araştıran çalışmalar 1997 yılından itibaren yayınlamıştır. İlk olarak çoklu tedavi alan hastalar incelenmiş ve serum HS düzeyleri yüksek, folat düzeyleri düşük bulunmuştur [87]. Sonraki çalışmalarda monoterapi alan hastalar incelenmiştir. Karbamazepin ile yapılan çalışmalarda HS seviyeleri yüksek, folat seviyeleri düşük ve vit B12 seviyeleri normal ya da düşük bulunmuştur [92,93,95-97]. Yeni geliştirilen antiepileptiklerle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Valproik asit ile yapılan çalışmalarda HS seviyeleri genellikle yüksek bulunurken, folat ve B12 seviyeleriyle ilgili sonuçlar çelişkilidir [37-40, 96]. Lamotrijin ile yüksek HS ve

normal vitamin düzeyleri bildirilmiştir [94]. Yapılan iki çalışmadan birinde OXC'in HS seviyelerini değiştirmediği ve diğerinde de vitamin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Okskarbamazepinle HS ve vitamin düzeyleri arasında ilişkiyi araştıran iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda 4 yetişkin ve 9 çocuk hastada OXC'in serum HS ve vit B12 seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir [90-96].

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine müracaat eden ve yeni epilepsi tanısı alan 33 olgu alındı. Kontrol grubu olarak, daha önce çocuk nöroloji polikliniğinde yapılan bir çalışmada kontrol grubu olarak alınan, serum B12, folat ve HS seviyelerine bakılan hiçbir sağlık sorunu olmayan ve benzer yaş grubunda 28 çocuk seçildi.

Hastalara epilepsi tanısı anamnez, klinik ve EEG bulgularıyla konuldu. Olgularda epilepsi sınıflandırması ILAE sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 1).

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. İlk kez epilepsi tanısı almak,
2. Daha önce antiepileptik tedavi almamak,
3. Vitamin eksikliğine ya da hemostazla ilgili bozukluklara yol açacak kronik hastalığı olmamak,
4. Vitamin ya da mineral desteği almamak,
5. Ailesinde nöral tüp defekti hikayesi ya da ailevi kardiovasküler hastalığı (en az bir aile bireyinde koroner arter, inme veya perifer arter hastalığı) olmamak.

Tedaviden önce tüm hastalara EEG çekildi ve beyin manyetik resonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. Tetkikler sırasında kooperasyon kuramayan hastalara hydroxyzine (Atarax ®) 1 mg/kg/doz ağızdan verildi. Bununla da sedasyon sağlanamazsa kloralhidrat toz 50/mg/kg/doz ağızdan verildi.

Tetkik işlemlerinden sonra olgular iki gruba ayrıldı. Grup A'daki 16 hastaya CBZ ve grup B'deki 17 hastaya OXC başlandı. Her iki ilaç da ilk 1 hafta 10/mg/kg/gün olmak üzere 20/mg/kg/gün dozunda verildi. Tedavi başladıktan 1 ay sonra ve daha sonra 3-6 aylık

aralıklarla hastalar kontrole çağrılarak tam kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri ve serum CBZ ve OXC düzeyleri çalışıldı. Gerekli görülen olgularda CBZ ve OXC dozu 25-30 mg/kg/gün'e çıkıldı. Başlangıçta CBZ ya da OXC tedavisi başlanan ancak cevap alınamayıp ikinci bir ilaç eklenen ya da ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle başka bir antiepileptik ilaç başlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Karbamazepin grubundan 1 olgu nöbetler kontrol altına alınamadığı ve OXC grubundan bir olgu da ilaca bağlı cilt döküntüleri geliştiği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı grup A'dan 15 ve grup B'den 16 hasta tamamladı.

Tedavi başlanmadan önce tüm hastalardan en az 12 saatlik açlıktan sonra rutin olarak bakılan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitlere ek olarak serum vitamin B12, folik asit ve homosistein için venöz kan örnekleri alındı. Serum vit B12, folat ve HS düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarında radioimmunessay yöntemi ile çalışıldı. Altı aylık tedavi sonunda yine rutin olarak alınan kan testleriyle beraber serum B12, folik asit ve homosistein düzeyleri çalışıldı. Tüm hasta ya da hasta yakınlarına onam formu okutularak imzalatıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0, SigmaStat 3.1 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılan değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre normal dağılım gösterdiğinden dolayı; kontrol grubu ile A ve B grupların karşılştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), gruplar arasında fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Tukey testi, kontrol grubunda ölçüm yapılmayan değişkenler için A ve B grupları arasındaki karşılaştırmalarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, her bir grup için önce-sonra ölçümler arasındaki karşılaştırmalarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterildi. p değeri 0.05'in altında hesaplandığında anlamlı kabul edildi. Çalışmanın istatistik analizi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümünde yapıldı

BULGULAR

Grup A'daki 15 olgunun yaşları 18 ay ile 13 yıl (8.93±4.20 yıl) arasında, grup B'deki 16 olgunun yaşları 22 ay ile 12 yıl (8.81±4.18 yıl), kontrol grubundaki 28 çocuğun yaşları 14 ay ile 12 yıl arasındaydı (8.97±4.85 yıl). Gruplar arasında yaş dağılımı olarak istatistiksel olarak fark yoktu (p >0,05). Grup A'daki 15 olgudan 7'si kız, 8'i erkek, grup B'daki 16 olgudan 7'sı kız ve 9'u erkek, kontrol grubundaki 28 olgudan 14'ü kız ve 14'ü erkekti. Gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu (p >0,05) (Tablo V). Grup A'deki olguların nöbet tipleri şu şekildeydi: Jeneralize tonik-klonik nöbet 9 olguda, jeneralize tonik nöbet 4 olguda, ve parsiyel nöbet 2 olguda vardı. Grup B'deki nöbetler ise jeneralize tonik-klonik nöbet 8 olguda, jeneralize tonik nöbet 6 olguda, ve parsiyel nöbet 2 olguda mevcuttu.

Grup A'deki olguların tedavi öncesi serum vit B12, folik asit ve homosistein düzeyleri sırasıyla 426.93±11.69 pg/mL, 10.17±3.33 ng/mL, 7.94±1.46 µmol/L idi. Grup B'deki olguların başlangıçtaki serum vit B12, folik asit ve homosistein düzeyleri sırasıyla 429.44±12.32 pg/mL, 10.26±2.33 ng/mL, 8.38±1.84 µmol/L idi. Kontrol grubundaki çocukların serum B12, folik asit ve homosistein düzeyleri sırasıyla 411.00±21.00 pg/mL, 10.5±4.40 ng/mL, 7.77±4.13 µmol/L idi. Her iki grup ve kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında başlangıç serum B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p >0.05) (Tablo VI).

Grup A'daki olguların tedaviden 6 ay sonraki serum vit B12, folik asit ve homosistein düzeyleri sırasıyla 424.33±10.81 pg/mL, 8.01±2.48 ng/mL, 12.22±1.67 µmol/L idi. Grup B'deki olguların 6 ay sonraki serum B12, folik asit ve homosistein düzeyleri sırasıyla 425.13±13.87 pg/mL, 10.11±2.21 ng/mL, 7.98±1.31 µmol/L idi. Grup A'deki olgularda tedavi sonunda başlangıç değerlerine ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında homosistein

ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p >0.05$). Grup A'da tedavi sonunda serum homosistein seviyeleri yükselirken, folik asit seviyelerinin düştüğü tespit edildi (Şekil 4, 5). Grup B'deki olgular serum B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerler ile tedavi öncesi ve kontrol gruplarıdaki değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$)(Şekil 6) (Tablo VI).

Grup A'daki hastaların tedavi öncesi ve sonrası Hb değerleri 11.16±7.6 g/L, 11.59±66 g/L iken tedavi öncesi ve sonrası MCV değerleri sırasıyla 77.93±3.37 fL ve 78.60±3.94 fL idi. Grup B'deki olguların tedavi öncesi ve sonrası Hb değerleri 11.36±0.49 g/L, 12.19±1.81 g/L iken tadavi öncesi ve sonrası MCV değerleri sırasıyla 78.63±2.22 fL ve 77.75±3.79 fL idi. İki grup tedavi öncesi Hb ve MCV değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup A ve grup B'de tedavi öncesi ve sonrası Hb ve MCV değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo VII).

Çalışma sırasında hiçbir hastada karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve elektrolit düzensizliği saptanmadı. Karaciğer fonksiyon testlerinden aspartat aminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) değerleri incelendi. Grup A'daki hastaların tedavi öncesi ve sonrası AST değerleri sırasıyla 28±7 U/L ve 31 ±4 U/L, ALT değerleri 27±2 U/L ve 29 ±4 U/L idi. Grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası AST değerleri 30±3 U/L ve 32±7 U/L, ALT değerleri 28±3 U/L ve 31 ±2 U/L idi. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo VIII).

Çalışma sırasında grup A'dan bir hasta nöbetleri CBZ ile kontrol altına alınamadığı için ve grup B'den bir hasta OXC'e bağlı deri döküntüleri geliştiği için çalışmadan çıkarıldı.

Tablo V: Grup A, grup B ve kontrol grubundaki hastaların demografik bulguları

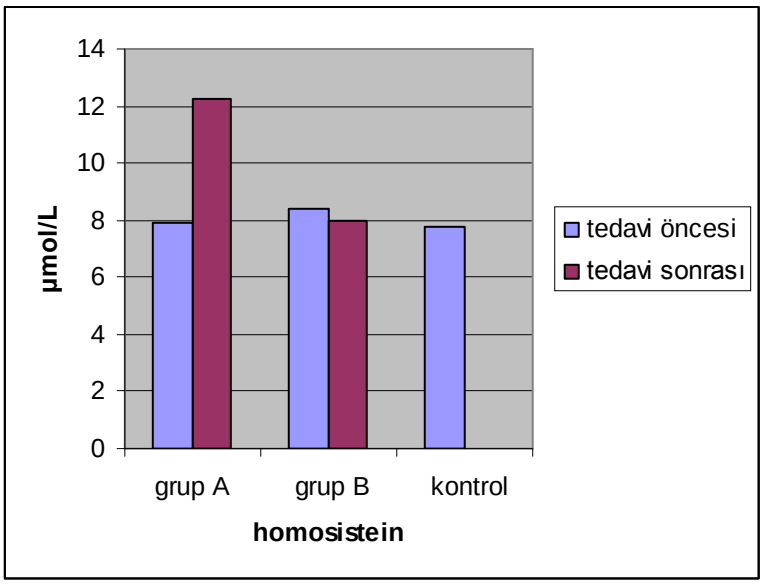
	Yaş (ort±*ss*)	Cinsiyet (E/K)
Grup A (n:15)	**8.93±4.20 yıl***	**7/8**
Grup B (n:16)	**8.81±4.18 yıl***	**7/9**
Kontrol (n:28)	**8.97±4.85 yıl**	**14/14**

*p>0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

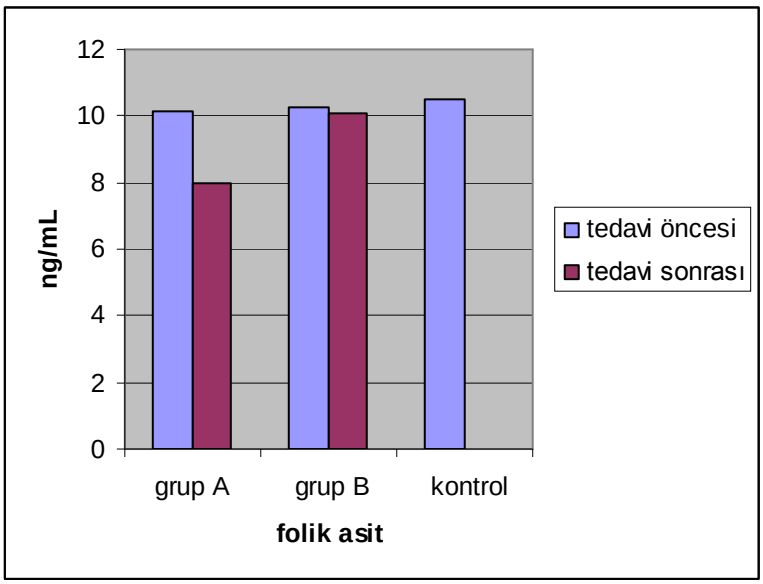
Tablo VI: Kontrol grubu, grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum homosistein, B12 ve folat düzeyleri

	Grup A		***Grup B***		Kontrol
	tedavi öncesi	***tedavi sonrası***	***tedavi öncesi***	***tedavi sonrası***	
Homosistein (µmol/L)	**7.94±1.46**	**12.22±1.67***	**8.38±1.84**	**7.98±1.31**	**7.77±4.13**
Folik asit (ng/mL)	**10.17±3.33**	**8.01±2.48***	**10.26±2.33**	**10.11±2.21**	**10.5±4.40**
Vitamin B12 (pg/mL)	**426.93±110.69**	**424.33±10.81**	**429.44±124.32**	**425.13±13.87**	**421.00±21.00**

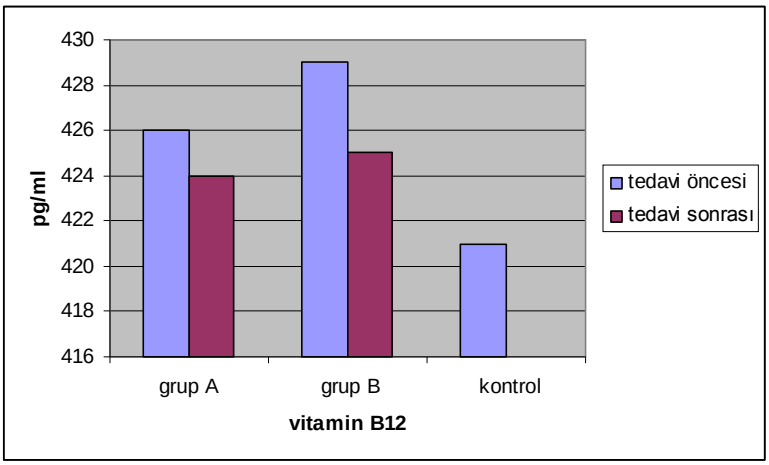
*p<0.05 tedavi öncesi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası homosistein seviyeleri.



Şekil 5: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası folik asit seviyeleri.



Şekil 6: Grup A, grup B ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 seviyeleri.

Tablo VII: Grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB ve MCV değerleri

	Grup A		Grup B	
	Tedavi öncesi	***tedavi sonrası***	Tedavi öncesi	tedavi sonrası
Hb (g/L)	**11.56±76**	**11.59±66***	**11.56±0.49**	**11.59±1.81***
MCV (fL)	**77.93±3.37**	**77.60±3.94***	**77.63±2.22**	**77.75±3.79***

*p>0.05 tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında

Tablo VIII: Grup A ve grup B'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST ve ALT değerleri

	Grup A		Grup B	
	Tedavi öncesi	***tedavi sonrası***	Tedavi öncesi	tedavi sonrası
AST (U/L)	**28±7**	**31 ±4***	**30±3**	**32 ±7***
ALT (U/L)	**27±2**	**29 ±4***	**28±3**	**31 ±2***

*p>0.05 tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçlar deri döküntüleri, bulantı ve kilo kaybı gibi hafif yan etkilere ek olarak elektrolit bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar ve hematolojik parametrelerde değişiklikler gibi ciddi yan etkilere yol açabilir [4,5]. Trombozun epilepsili hastalarda genel populasyona göre daha sık görüldüğü gözlenmiştir[9,10]. Antiepileptiklerin trombozla ilgisini araştıran epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilse de yetişkinlerde antiepileptik ilaçların çeşitli tıkayıcı damar hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [98].

Artmış serum homosistein seviyeleri tromboza zemin hazırlayabilir. Homosistein tiyol içeren bir aminoasittir ve protein sentezi için kullanılır. Hiperhomosisteinemi vasküler yapıya toksik etkileri olan bir durumdur [17]. Homosistein mikrovasküler komplikasyonlara; damar endoteli fonksiyonlarını bozarak, trombosit aktivasyonunu arttırarak, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşturarak ve vasküler düz kas proliferasyonunu indükleyerek yol açabilir [18-20]. Bunların yanısıra, HS yüksekliği oksidatif stresi arttırır, endotelden salınan relaksan faktörü azaltır ve nitrik oksit salınımını arttırır [21]. Tüm bu mekanizmalarla HS yüksekliği vasküler enflamasyon ve atereskleroza zemin hazırlar [83].

Antiepileptik ilaç kullanımının inme, miyokard enfarktüsü ve periferik damar hastalıkları gibi tıkayıcı damar hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir fakat bunun kesin nedeni saptanamamıştır [100]. Annegers ve arkadaşları epilepsili hastalarda iskemik kalp hastalıklarını incelemişler ve kardiyovasküler hastalık riskininin %11 arttığını saptamışlardır. Aynı çalışmada hastaların HS seviyeleri normal kontrollere göre %25 oranında yüksek bulunmuştur [98].

Homosistein yüksekliği ile nörolojik hastalıklar arasında ilişkiyi gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Yetişkinlerde homosistein yüksekliği ile sessiz inmeler ve beyin atrofisi arasında korelasyon saptanmıştır [79-81,84]. Akar ve arkadaşları HS yüksekliği ile serebrovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir [12]. Folat eksikliği ve buna bağlı homosistein yüksekliğinin sadece inme değil, Alzheimer ve Parkinson gibi bir çok nörodejeneratif hastalık gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır [102].

Bu bilgilerin ışığı altında antiepileptik ilaç alanlarda serum HS seviyelerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmalar DPH alan hastalarda yapılmış ve DPH alanlarda HS yüksekliği gösterilmiştir [29-31,42]. DPH'den sonra en fazla çalışılan antiepileptiklerden biri de karbamazepindir. Literatürde CBZ alan hastaları içeren hemen hemen tüm çalışmalarda homosistein yüksekliği raporlanmıştır [38,39,89,91-93]. Valproik asit dahil yeni geliştirilen antiepileptiklerle de çoğunlukla HS yüksekliği gösterilmiştir [35-40,45,92-94]. Okskarbazepin alan hastalarda yapılan 2 çalışmada HS seviyerinde değişiklik olmadığı rapor edilmiştir [44,96]. Mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ve yapmayan antiepileptiklerin HS üzerine etkisini araştıran bir çalışmada Apeland ve arkadaşları mikrozomal enzim indüksiyonu yapan CBZ, DPH ve FNB'in serum HS düzeylerini yükselttiğini göstermişlerdir [25]. Aynı çalışmada enzim indüksiyonu yapmayan VPA ile HS düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak CBZ alan grupta homosistein düzeyleri yükselirken, OXC alan grupta homosistein düzeylerinin değişmediğini saptadık.

Homosistein yüksekliği HS metabolizması ile ilgili bozukluklara bağlı gelişebilir [106]. Homosistein metiyoninin demetilasyonu ile oluşur. Homosisteinin metiyonine remetilasyonunda folik asit metil donörü, vit B12 ise kofaktör olarak görev yapar. Folat ve vit B12 eksikliğinde HS yüksekliği gösterilmiştir. Bazı yazarlar serum total homosistein seviyesini fonksiyonel folat ve kobalamin eksikliği için bir gösterge olarak kabul etmektedir [64]. Multivitamin tedavilerinin hiperhomosisteinemiyi düşürdüğü gösterilmiştir [99].

Antiepileptik ilaçların vitaminler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda bu ilaçların folat başta olmak üzere ve vitamin B12 ve piridoksal fosfat seviyelerinde değişikliklere yol açabildiği gösterilmiştir. İlk çalışmalar politerapi alan yetişkin hastalarda yapılmış ve folat düşüklüğü raporlanmıştır [27,35]. Yüzoniki antiepileptik alan çocukta yapılan başka bir çalışmada folat düşüklüğü gösterilmiştir [88]. Karbamazepin ile ilgili çalışmalarda folik asit düzeyleri genellikle düşük bulunmuştur [87,92,97]. Deda ve arkadaşları uzun süre antiepileptik kullanan çocuklardan CBZ alanlarda düşük serum folat düzeyleri kaydetmişlerdir [89]. Bazı çalışmalarda ise antiepileptik kullanma süresi ile folat düşüklüğü arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Okskarbazepin ile yapılan 3 çalışmada folat düzeylerinin değişmediği bulunmuştur [44,95,96].

Literatürde antiepileptik alanların serum vitamin B12 düzeyleri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Farklı antiepileptik alan hastalarda yüksek [104,107], normal [42] ya da düşük [109] vit B12 seviyeleri bildirilmiştir. Karbamazepin alanlarda da benzer sonuçlar yayınlamış ve CBZ alan hastalarda genellikle serum vit B12 seviyesinin değişmediği gösterilmiştir 27,38,42 Okskarbazepinin serum B12 üzerine etkisini araştıran 2 çalışmada ise vit B12 seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir [44,96]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CBZ ve OXC alan hastalarda vitamin B12 seviyelerinde değişiklik bulunmamıştır.

Antiepileptiklerin vitamin seviyelerinde değişikliklere nasıl yol açtıkları tam olarak açıklanabilmiş değildir. En çok suçlanan mekanizmalardan biri metilentetrahidrofolat seviyelerine olan etkileridir. Bu mekanizma en sık DPH alan hayvanlarda ve insanlarda incelenmiştir [63,111,112]. Arakawa ve arkadaşları DPH'nin sıçanlarda folat seviyelerini düşürücü etkilerinin, hepatik metiyonin sentaz aktivitesini arttırmaları ve buna bağlı hepatik metiltetrahidrofolat düzeylerini düşürmelerine bağlı olduğunu göstermişlerdir [113]. Olası diğer mekanizmalar; sitokrom p-450 sistemini aktive etmeleri, bağırsak pH'ını arttırarak vitaminlerin absorbsiyonlarını etkilemeleri ve vitamin metabolizmaları ile etkileşimleridir

[87,95,114]. Antiepileptik ilaçlardan CBZ, DPH, Phb'in sitokrom p-450 enzim indüksiyonu yaparken, yeni geliştirilen antiepileptiklerden lamotrijin, topiramat, klonazepam ve OXC enzim indüksiyonu yapmaz. Hepatik enzim indüksiyonu yapmayan antiepileptiklerin serum folat seviyelerini fazla etkilemediği gösterilmiştir [33]. Sitokrom P450 indüksiyonu yapmayan VPA ile yapılan üç çalışmada serum folat düzeylerinin değişmediği bulunmuştur [35,93,91]. Çalışmamızda enzim indüksiyonu yapan CBZ alan grupta folat düzeyleri düşerken, enzim indüksiyonu yapmayan OXC alan grupta folat düzeyleri değişmemiştir.

Antiepileptiklerin serum HS, folat ve vit B12 düzeylerini değiştirdikleri saptandıktan sonra HS değişikliklerinin antiepileptiklerin vitaminler üzerine etkilerine bağlı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bunu ispatlayabilmek için antiepileptik alan hastalarda HS ile folik asit ve vit B12 seviyeleri arasında olası korelasyonu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu hipotezi araştıran ilk çalışmalar çoklu antiepleptik tedavi alan hastalarda yapılmıştır. Çoklu tedavi alan 130 epileptik çocukta yüksek serum HS ve düşük folat seviyeleri raporlanmıştır [87]. Schwaninger ve arkadaşları farklı antiepileptik alan erişkinlerde HS yüksekliği ve folat düşüklüğünü göstermiştir [27]. Sener ve arkadaşları yetişkinlerde 2 yıl CBZ, fenitoin ve VPA alanlarda serum B12, folat ve HS bakmışlar ve HS'in yükseldiğini, B12'nin değişmediğini, folatın ise sadece fenitoin alanlarda düştüğünü göstermiştir [93]. Verroti ve arkadaşları ise 60 çocukta yaptığı bir çalışmada 1 yıllık CBZ ve VPA tedavisi sonunda tedavi öncesine göre serum homosistein düzeylerinin yükseldiğini ve folat düzeylerinin düştüğünü, vit B12 seviyelerinin değişmediğini göstermiştir [97]. Karabiber ve arkadaşları 1 yıl süre ile CBZ ve VPA kullanan 68 çocukta Verotti ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzer bulgular saptamışlardır [39]. Daha kısa süreli antiepileptik kullanımının etkilerini araştıran bir çalışmada VPA ve CBZ alanlar çocuklarda tedaviden 5 ay sonra HS, folat ve B12 seviyelerine bakılmış ve HS seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada vit B12 ve folat düzeyleri CBZ alanlarda düşük bulunurken VPA alanlarda yükselmiştir [93]. Yeni antiepileptiklerden lamotrijin

ile yapılan çalışmada serum HS, folat ve vit B12 düzeylerinin etkilenmediği gösterilmiştir [35,36,94] . Uzun süreli OXC tedavisi alan hastalarda yapılan 2 çalışmada serum HS, folat ve vit B12 düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir [44,96]. Karbamazepin alan çocuklarda yapılan bir çalışmada düşük saptanan folat ve vit B12 seviyeleri OXC tedavisi başlandıktan bir süre sonra normale gelmiştir [95].

Araştırmamızda OXC grubundaki 16 olguda homosistein, folat ve vitamin B12 düzeylerinde değişiklik tespit edilmedi. Karbamazepin alan 15 olguda tedaviden 6 ay sonra serum vitamin B12 düzeyleri değişmezken, homosistein düzeylerinin yükseldiği (tedavi öncesi: 7.94±1.46 μmol/L, tedavi sonrası: 12.22±1.67 μmol/L) ve folat düzeylerinin düştüğü (tedavi öncesi: 10.17±3.33 ng/mL, tedavi sonrası: 8.01±2.48 ng/mL) gözlemlendi.

Bu çalışmada 6 ay OXC tedavisi alan çocuklarda bu tedavinin serum homosistein, folik asit ve vitamin B12 seviyelerinde değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi. Karbamazepin alan grupta ise tedaviden sonra istatistiksel olarak HS düzeylerinde anlamlı yükselme, folat düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edilirken serum vit B12 düzeyleri değişme saptanmadı. Homosistein yüksekliği inmeye yatkınlık yaratabilir. Çalışma sonuçlarımız CBZ'in HS yüksekliğine yol açarak inmeye zemin hazırlayabileceğini, OXC'in ise böyle bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma sonuçlarına göre CBZ alan hastaların inme gelişme riski açısından takip edilmeleri ve HS yüksekliği saptanan olgularda folik asit kullanımı önerilebilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Araştırmamızda OXC alan 15 olgunun 6 aylık tedavi sonunda tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeylerinde değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

2. Karbamazepin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında tedavi sonunda serum serum B12 düzeylerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

3. Karbamazepin alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlere göre serum HS ve folik asit değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Homosistein düzeylerinde tedavi sonunda yükseliş saptanırken, folik asit düzeylerinde düşüş saptandı.

4. Karbamazepin ve OXC alan hastalarda tedavi sonunda tedavi öncesine göre Hb ve MCV değerlerinde istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

5. Çalışma sırasında karbamazepin grubunda bir hastada nöbetler kontrol altına alınamadığı ve OXC grubunda bir hasta döküntüleri olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

6. Çalışmamızda altı aylık CBZ tedavisi sonunda serum HS düzeylerinde artış, folat düzeylerinde azalma olduğu belirlendi. Okskarbazepin tedavisi ile serum HS, folat ve vit B12 düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Buna göre, CBZ alan hastalarda 6 aylık tedavi süresi sonunda serum HS ve folat düzeylerinin kontrol edilmesi önerilebilir.

ÖZET

Epilepsili Çocuklarda Karbamazepin ve Okskarbazepin Tedavisinin Vitamin B12, Folik Asit ve Homosistein Üzerine Etkisinin Araştırılması

Epilepsi çocuklarda %1-2 oranında görülen bir nörolojik bozukluktur. Antiepileptik ilaçlar nöbet tipine göre ve ilaçların olası yan etkileri göz önüne alınarak seçilir. Antiepileptiklerin deri döküntüleri, iştahta artma ya da azalma, ajitasyon, hepatotoksisite, nötropeni ve trombositopeni gibi bir çok yan etkileri mevcuttur. Antiepileptiklere bağlı serum HS düzeylerinde yükselme ve vitamin düzeylerinde değişiklikler de görülebilmektedir.

Bu çalışmada, epilepsi tanısı alan ve CBZ ya da OXC başlanan olguların tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki serum HS, folat ve vit B12 düzeyleri çalışıldı. Elde edilen sonuçlar benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Amacımız, CBZ ve onun bir türevi olan OXC'in serum HS, folat ve vit B12 düzeyleri üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Araştırmamızda, CBZ alan hastalarda tedaviden sonra HS düzeyleri yükselirken, folat düzeylerinin düştüğü ($p<0.05$), vit B12 düzeylerinin değişmediği ($p>0.05$) saptandı. Okskarbazepin alan grupta ise tedavi sonunda HS, folat ve vit B12 düzeylerinde değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sonuç olarak, bu çalışmada çocukluk çağında en az 6 ay OXC kullanan çocuklarda HS, folat ve vit B12 düzeylerinde değişme olmazken, aynı süre CBZ alan çocuklarda HS'nin yükseldiği, folatın düştüğü, vit B12'nin ise değişmediği tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Karbamazepin, okskarbazepin, homosistein, vitamin B12, folat

SUMMARY

The Effects of Carbamazepine and Oxcarbazepine on Vitamin B12, Folate and Homocysteine in Children with Epilepsy

Epilepsy is a common neurologic disorder effecting 1-2% of children . The selection of antiepileptic drug is done according to their effects on epileptic disorders and adverse effects. The main adverse effects of antiepileptics are skin rashes, increase or decrease in appetite, agitation, hepatotoxicity, neutropenia and thrombocytopenia. An increase in serum homocysteine and changes in serum vitamin levels were also reported due to antiepileptics.

In our study, serum homocysteine, vitamin B12 and folate levels were examined in children with epilepsy before and 6 months after carbamazepine or oxcarbazepine treatment. The results were compared to serum levels of the age and sex mached healty controls. The aim of the study was to compare the effects of carbamazepine and its derivative oxcarbazepine on serum homosysteine, vitamin B12 and folate levels.

Patients receiving carbamazepine had significantly higher homocysteine and lower folate levels after 6 months period ($p<0.05$). However, serum homocysteine, vitamin B12 and folate levels did not change in patients on oxcarbazepine treatment ($p>0.05$).

As a result, in this study while serum homocysteine, vitamin B12 and folate levels did not change 6 months later in patients on oxcarbazepine treatment, during the same period serum homocysteine levels incresed, folate levels decreased and vitamin B12 levels did not change with carbamazepin treatment.

Key Words: Carbamazepine, oxcarbazepine, homocysteine, vitamin B12, folate

KAYNAKLAR

1. Benghi E. Epilepsy. Curr Opin Neurol. 2007;20:169-174.

2. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. Brain 2006; 129:617-624.

3. French JA. The role of new antiepileptic drugs. Am J Manag Care. 2001;7: 209-14.

4. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. Pharmacol Ther. 2007;113(1):165-83.

5. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. JAMA. 2004 4;291(5):605-14.

6. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol. 2006;5:949-960.

7. Bill P. A, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy 1997; 27, 195-204.

8. Dam M, Ekberg Y, Loyning Y, Waltimo O. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. Epilepsy Res. 1989;3, 70−76.

9. French J A, Kanner A. S, M Bautista J. 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(5), 401-409.

10. Benes J, Parada A, Figueiredo A, Alves PC, Freitas AP, Learmonth DA, Cunha RA, Garrett J, Soares-da-Silva P. Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel

10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. J Med Chem. 1994;(14), 2582-2587.

11. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324:1149-55.

12. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. Thromb Res 2001;102:115-20.

13. Cattaneo M: Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Lipids. 2001;36:13-26.

14. Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. Semin Thromb Hemost. 2000;26:219-225.

15. Woo KS, Chook P, Chan LL, Cheung AS, Fung WH, Qiao M, Lolin YI, Thomas GN, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. Am J Med. 2002;112:535-539.

16. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Cosby K, Sidawy AN. Folic acid inhibits homocysteine-induced proliferation of human arterial smooth muscle cells. J Vasc Surg. 1999;30:1121-1128.

17. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111–128.

18. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH: Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. Cell Death Differ. 2004:56–64,.

19. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endotheliumdependent vasodilation in humans. Circulation. 1997;95:1119–1121.

20. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest. 1993;91:308-18.

21. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation 1999;100:1161-8.

22. Selhub J. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr. 1999;19:217-46.

23. Huang SY, Chen CI, Chiou HY. The relationship of plasma homocysteine and nutrition factors in acute stroke patients. Nutr Sci. 2002.;27:211-220.

24. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, Ortiz D, Collins SC, Shea TB, Rogers E. Folate deprivation induced neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. Neurobiol Dis. 2003;14:32-42.

25. Apeland T, Mansoor M, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. Epilepsy Res. 2001;47:27-35.

26. Apeland T, Mansoor MA, Pentieva K, McNulty H, Seljeflot I, Strandjord RE. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. Epilepsy Res. 2002;51:237-47.

27. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. Epilepsia. 1999;40:345-50.

28. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanisms for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. J Neurol Sci. 1997;145:109-12.

29. James GK, Jons MW, Pudek MR. Homocysteine levels in patients on phenytoin therapy. Clin Biochem. 1997;30:647-9.

30. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. Ann Pharmacother. 1995;29:726-35.

31. Billings RE. Decreased hepatic 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in mice after chronic phenytoin treatment. Mol Pharmacol. 1984;25:459.66.

32. Lambie D, Johnson R. Drugs and folate metabolism. Drugs. 1985;30:145-55.

33. Froscher W, Maier V, Laage M, Wolfersdorf M, Straub R, Rothmeier J, Steinert T, Fiaux A, Frank U, Grupp D. Folate deficiency, anticonvulsant drugs and psychiatric morbidity. Clin Neuropharmacol. 1995;18: 165-82.

34. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol. 2006;5(11):949-60.

35. Gidal BE, Tamura T, Hammer A, Vuong A. Blood homocysteine, folate and vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy. Epilepsy Res. 2005;64(3):161-6.

36. Sander, J.W.A.S., Patsalos, P.N. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy. Epilepsy Res. 1992;13,89–92.

37. Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. Epilepsy Res. 2000;40(1):7-15.

38. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. Epilepsy Res. 2000;41(3):253-7.

39. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, Vitamin B12 and folic acid. Brain Dev 2003;25:113-5.

40. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Winter R, Kohl B, Werle E, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. Epilepsia 1999;40:345-50.

41. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanisms for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. J Neurol Sci. 1997;145:109-12.

42. Rościszewska D, Motta E, Guz I. Neurol Neurochir. Serum levels of vitamin B12 in epileptic patients treated with carbamazepine.1993;27(5):671-5.

43. Porras Tejero E, Lluch Fernández MD. Folic acid and vitamin B12 in children under long-term anticonvulsant therapy. An Esp Pediatr. 1993;38(2):113-8.

44. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Güvenc B. The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. Int J Lab Hematol. 2008;30(1):26-35.

45. Deda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. Acta Neurol Belg. 2002;102(3):122-6.

46. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47:626–630.

47. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin 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(4):271-4.

48. Helpelmann A, Taylor KP, Heils A, R, Gardiner RM, Covanis A, Lindhout D..Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2006; 47:1682-1690.

49. Haslam RHA. The nervous system. In: Textbook of pediatrics (16th ed). Eds: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2000, pp: 1793-1866.

50. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. Osservatorio Regionale per L'Epilessia (OREp), Lombardy. Epilepsia. 1996;37(11):1051-9.

51. Jawad S, Richen A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine for refractory seizures. Epilepsia. 1989;30:356-363.

52. Rogawski M. A. (2002). Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.), Antiepileptic Drugs (pp. 1−22). (5th ed.) Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins.

53. Steinhoff B. J, Hirsch E, Mutani, R. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. Acta Neurol Scand. 2003;107, 87-95.

54. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. Double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients. Epilepsy Res. 1989;3(1):70-6.

55. Brodie M. J, Overstall P.W, Giorgi L. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res. 1999;37, 18-87.

56. Larkin J. G, McKee P. J, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI, Lloyd P, Brodie MJ. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 1991;31, 65-71.

57. Johannessen, A. C., Nielsen, O. A. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. Epilepsy Res. 1987;1, 155−156.

58. Kramer, G, Tettenborn, B, Klosterskov, J. P. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. Epilepsia. 1992;33, 1145-1148.

59. Lucock M. Folic acid: Nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Mol Genet Metab. 2000; 71: 121–38.

60. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 767–71.

61. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003; 1: 62–81.

62. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006;134(2):125-36.

63. Grant HC, Hoff brand AV, Wells DG. Folate deficiency and neurological disease. Lancet 1965; 2: 763–67.

64. Reynolds EH, Rothfeld P, Pincus J. Neurological disease associated with folate defi ciency. BMJ. 1973; 2: 398–400.

65. Rosenquist T, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 1527–32.

66. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by peri-conceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327: 1832–35.

67. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338: 131–37.

68. Rudoph H. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med. 2000;51:357-375.

69. Stabler SP, Allen RH: Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr 2004; 24: 299 – 326.

70. D.H. Alpers. What is new in vitamin B12? Curr. Opin. Gastroenterol. 2005; 21:183–186.

71. Moelby L, Nielsen G, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. Metabolic cobalamin deficiency in patients with low to low normal plasma cobalamins. Scand J Clin Lab Invest. 1997;57:209-216.

72. Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin defficiency. Medicine 1991; 70: 229–45.

72. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin defi ciency: clinical aspects Bailliere's. Clin Haematol. 1996; 8: 657–78.

73. J.C. Linnell, H.R. Bhatt. Inherited errors of cobalamin metabolism and their management, Bailleres Clin. Haematol. 1995;8: 567–601.

74. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anaemia or macrocytosis. N Engl J Med. 1988; 318: 1720–28.

75. Bjorke Monsen AL, Ueland PM: Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. Am J Clin Nutr 2003; 78: 7-21.

76. Selhub J. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr. 1999;19:217-46.

77. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation. 1999;100:1161-8.

78. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest. 1993;91:308-18.

79. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. Stroke. 2001;32:1116–1119.

80. Polyak Z, Stern F, Berner YN, Sela BA, Gomori JM, Isayev M, Doolman R, Levy S, Dror Y. Hyperhomocysteinemia and vitamin score: correlations with silent brain ischemic lesions and brain atrophy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;16:39-45.

81. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarctions, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. Ann Nuerol. 2002;51:285-289.

82. Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jørgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:491-499.

83. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and the risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA. 2002;288:2015-22.

84. Longstroth WT, Katz R, Olson J, Bernick C, Carr JJ, Malinow MR, Hess DL, Cushman. Plasma total homocysteine levels and cranial magnetic resonance imaging findings in elderly persons. Arch Neurol. 2004;61:67-72.

85. Quadri P, Fragiacomo C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine, folate, and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and dementia. Am J Clin Nutr. 2004;80:114-22.

86. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. Am J Clin Nutr. 2000;71:993–998.

87. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, Sakura N, Ueda K. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. Metabolism. 1997;46(8):959-62.

88. Porras Tejero E, Lluch Fernández MD. [Folic acid and vitamin B12 in children under long-term anticonvulsant therapy. An Esp Pediatr. 1993;38(2):113-8.

89. Deda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 ;16(2):193-6.

90. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Güvenc B. The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. Int J Lab Hematol. 2008;30(1):26-35

91. Otoom S, Bakhiet M, Khan A, Sequeira R. Prolonged use of phenytoin, carbamazepine or valproate monotherapy on plasma levels of folate and B(12): a comparison between epileptic patients with or without cardiovascular disorders. Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(1-2):85-8.

92. Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroyianni S,. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(2-3):229-32.

93. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. Seizure. 2006;15(2):79-85.

94. Gidal BE, Tamura T, Hammer A, Vuong A. Blood homocysteine, folate and vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy. Epilepsy Res. 2005;64(3):161-6.

95. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbazepine therapy. Seizure. 1997;6(3):207-11.

96. Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. J Child Neurol. 2007;22(12):1389-92.

97. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. Epilepsy Res. 2000;41(3):253-7.

98. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Shirts, S.B. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. Epilepsia. 1984;25, 699–704.

99. Woo KS, Chook P, Chan LL, Cheung AS, Fung WH, Qiao M, Lolin YI, Thomas GN. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. Am Med. 2002;112:535-539.

100. Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoğlu A, Biberoğlu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsant. Acta Pediatr 2002;91:923-6.

101. Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M: Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. Lancet. 1999;353:1586–1587,.

102. Froscher W, Maıer V, Laage M, Laage M, Straub R. Folate deficiency, anticonvulsant drugs, and psychiatric morbidity. Clin Neuropharmacol. 1995;18(2):165±82.

103. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. Epilepsy Res. 2007;76(2-3):113-23.

104. Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. Epilepsy Res. 2000;40(1):7-15.

105. Yoo, J.-H., Hong, S.B. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. Metabolism. 1999;48, 1047–1051.

106. Robınson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, Rubba P. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. Circulation. 1998;97: 437-43.

107. Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: serum lipids, vitamins B6, B12, and folic acid, proteins, and fine structure of liver. Epilepsia. 1987;28:147–159.

108. Rościszewska D, Motta E, Guz I. Serum levels of vitamin B12 in epileptic patients treated with carbamazepine. Neurol Neurochir Pol. 1993;27(5):671-5.

109. Krause KH, Bonjour JP, ve ark. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. Drug Nutr Interact. 1988;5:317–343.

110. Vilaseca MA, Monros E, Arthuch R, Vilaseca MA, Pineda M. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemia. B-vitamins and the 677C T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Eur J Paediatr Neurol. 2000;4:269-77.

111. Hoffbrand A, Necheles T.F. Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin. Lancet. 1968;5:28–530.

112. Billings RE. Decreased hepatic 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in mice after chronic phenytoin treatment. Mol Pharmacol. 1984;25:459-66.

113. Arakawa, T, Honda, Y, Narisawa, K. Mechanism of decreased in serum folate levels of rats receiving diphenylhydantoin. Tohoku J. Exp. Med. 1973;111, 203–210.

114. Hishida, R, Nau, H. VPA-induced neural tube defects in mice: I: altered metabolism of sulfur amino acids and glutathione. Teratog. Carcinog. Mutagen. 1998;18 (2), 49–61.

EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA KABAMAZEPİN VE OKSKARBAZEPİN TEDAVİSİNİN B12 VİTAMİNİ, FOLİK ASİT VE HOMOSİSTEİN ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI İÇİN BİLGİLENDİRME FORMU

1. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı, 'Çocukluk çağı epilepsilerinde karbamazepin ve okskarbazepinin serum homosistein, B12 ve folat seviyeleri üzerine etkisi var mıdır?' ve 'Homosistein düzeylerindeki değişikliklerle vitamin düzeyleri arasındaki değişiklikler arasında ilişki kurulabilir mi?' sorularına yanıt bulmaktır. Yaşları 5-15 arasında değişen 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır. Çalışma 6 ay sürecektir.

2. ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ :

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz anda yaklaşık 10 cc (3 yemek kaşığı) kadar kan örneği çocuğunuzun kolunuzdaki bir toplar damardan alınacaktır. Yapılacak bu test tedavi öncesinde ve tedaviden sonraki 6 aylık periodlarda tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerin içinde rutin olarak yapılmaktadır. Aynı zamanda çocuğunuzun hastalığı ile ilgili size sorular sorulacaktır. Herhangi bir zamanda çalışmaya katılmak veya katılmamakta veya çalışmadan ayrılmakta özgürsünüz.

3 . ÇALIŞMA İLE İLGİLİ RİSK:

Antiepileptiklerin seçimi ilaçların nöbet tipleri üzerine etkileri ve olası yan etkileri göz önüne alınarak yapılmaktadır. Antiepileptik ilaçlar bulantı, deri döküntüleri ve kilo kaybı gibi hafif yan etkiler yanı sıra kan elektrolit (tuz) bozuklukları, karaciğer testlerinde bozukluklar ve kan parametrelerinde değişiklikler gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Yeni geliştirilen antiepileptik ilaçlarda daha az yan etki gözlenmektedir. Karbamazepin (Tegretol®, karbalex®) 1963 yılından keşfedilen ve günümüzde de halen en sık kullanılan antiepileptiklerden biridir. Cilt döküntüleri, baş ağrısı, çift görme, tremor (ellerde titreme), karaciğer testlerinde bozukluklar, kansızlık, pıhtılaşma hücreleri ve enfeksiyondan koruyucu hücrelerin sayısında azalmaya yol açmak ile pıhtılaşmaya zemin hazırlamak en sık görülen yan etkileridir. Okskarbazepin (Trileptal®), karbamazepinin keto anoloğu olarak geliştirilen bir antiepileptiktir. Antiepileptik etkinliği karbamazepine göre daha fazla iken yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir. Baş ağrısı, çift görme, bulantı, kusma, cilt döküntüleri ve karaciğer testlerinde bozukluklar yanısıra nadiren kan elektrolit (tuz) seviyelerinde düşüklüklere yol açabilir.

Damardan kan alınması sırasında iğnenin battığı bölgede acıma veya morarma sık görülür. Duyarlı kişilerde bayılma olabilir. Çok nadiren kan alınan bölgede deri altında

pıhtılaşma ve şişme veya iğne çekildikten sonra kanamanın devam etmesi görülebilir. Bunların hemen hepsi 1-2 günde kendiliğinden kaybolur. Kan almak için kullanılacak iğne ve enjektör yeni, steril, ve tek kullanımlık olacaktır.

4. ÇALIŞMA İLE İLGİLİ YARARLAR **:**

Eğer çalışmaya katılırken test sonuçlarından haberdar edilmeyi isterseniz verdiğiniz adresten size ulaşılacaktır. Eğer serum vitamin düzeyleri, homosistein düzeyleri ile ilgili bozukluklar saptanırsa bunların ileride düzeltilmesi planlanabilir. Bir çok antiepileptik ilacın vitamin ve homosistein üzerine etkilerini gösteren çalışma olmasına rağmen okskarbazepin ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma sonucunda okskarbazepin alan çocuklarda vitamin ve homosistein düzeylerinin daha yakın takip edilmesi gerekliliği ortaya konabilir.

5. ÇALIŞMA HAKKINDA SORULAR SORMA VE ÇALIŞMADAN AYRILMA HAKKI

Her zaman çalışma ve çalışma ile ilgili olası riskler konular konusunda sorular sorma hakkına sahipsiniz. Çocuğunuzun güvenliği ile ilgili önemli ve yeni bilgilerden haberdar edileceksiniz. Eğer bu çalışma ile ilgili herhangi bir sorununuz olursa, lütfen aşağıdaki kişi ile temasa geçiniz.

İstediğiniz zaman bu araştırmadan çocuğunuzu çekme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmak gönüllüdür. Katılmayı reddetmek herhangi bir yaptırımı gerektirmez. Doktorunuz, çocuğunuz için en iyisinin bu olduğunu düşündüğü takdirde çocuğunuzu çalışmadan çekebilir.

Herhangibir sorunuz olduğunda veya araştırmayla ilgili bir rahatsızlık duyduğunuzda Dr. Gülhis Deda'yı (312) 3623030-6340 numaralı telefondan ya da Dr. Taner Sezer'i (312) 3623030-6327 ve 0 532 2569534 numaralı telefonlardan arayabilirsiniz.

Yazışma için Dr Gülhis Deda
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Cebeci, Ankara

adresini kullanabilirsiniz. Aklınıza gelen soruları sormadan ve bu sorulara yeterli yanıt almadan bu formu imzalamayın

YAZILI ONAY FORMU

KATILIMCI İSMİ : CİNSİYETİ : DOĞUM TARİHİ :
Çocuğumun katılımı sorulan klinik çalışmanın amaç ve işlemleri bana açıklanmıştır. Bu çalışma ile ilgili olası yararlar ve görülmesi mümkün olan herhangi bir risk ve bu çalışmaya bağlı rahatsızlıklar bana bildirildi. Soru sorma hakkım ve cevapları değerlendirme hakkım vardı. Bu çalışmaya katılımın gönüllü olduğunu ve çocuğumu bu çalışmadan istediğim zaman çekebileceğimi ve bunu yaptığımda, çocuğumun doktorundan ileride göreceğim bakım ve ilgiyi etkilemeyeceğini anladım. Ben, ... özgür ve yazılı olarak çocuğumun bu klinik araştırmada yer almasını onaylıyorum.
ADRES: TELEFON NUMARASI: TARİH: İMZA: VELİ/VASİ İMZASI:
ONAY ALMA OLAYINI GERÇEKLEŞTİREN KİŞİ: İSİM: İMZA: TARİH
TANIKLIK EDEN KURUM YETKİLİSİNİN: İSİM: İMZA: TARİH:

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:
Dosya no:
Yaşı:
Cinsiyeti:
Tanı yaşı:
Nöbet tipi:
Nöbet sıklığı:
EEG:
Kraniyel görüntüleme:
Varsa metabolik testler:

Aile öyküsü var mı:
Eşlik eden hastalık var mı?

Tedavi öncesi HB:
Tedavi öncesi Htc:
Tedavi öncesi MCV:
Tedavi öncesi RDV:
Tedavi öncesi vitamin B12:
Tedavi öncesi folik asit:
Tedavi öncesi homosistein:

Tedavi sonrası HB:
Tedavi sonrası Htc:
Tedavi sonrası MCV:
Tedavi sonrası RDV:
Tedavi sonrası vitamin B12:
Tedavi sonrası folik asit:
Tedavi sonrası homosistein:

Tedavide kullanılan ilaç:

Tedavi sırasında nöbet sıklığı: