

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

138661

SODYUM VALPROAT VEYA KARBAMAZEPİN KULLANAN  
ÇOCUKLARDA SERUM HOMOSİSTEİN, FOLİK ASİT VE VİTAMİN B<sub>12</sub>  
DÜZEYLERİ

138661

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMANLAMA BAKANLIĞI

UZMANLIK TEZİ

DR. ERGÜN SÖNMEZGÖZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. CENGİZ YAKINCI

MALATYA-2002

## TEŐEKKÜR

Bu çalıőmanın her aőamasında yardım, öneri ve desteğini esirgemeyen beni yönlendiren danıőman hocam sayın Prof. Dr. Cengiz YAKINCI'ya, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ayőehan Akıncı ve değerli hocalarıma;

Ayrıca çalıőmalarım ve tez yazımı sırasındaki büyük sabırlarından dolayı sevgili eőime ve biricik oğlum Yusuf Emre'ye teőekkür ederim.

Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ

## KISALTMALAR

AP	Aksiyon Potansiyeli
AED	Antiepileptik İlaç
BDZ	Benzodiazepin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CBZ	Karbamazepin
DPH	Difenilhidantoin
EIA	Enzim immün assay
EPSP	Eksitatör Postsinaptik Potansiyel
FB	Fenobarbital
FLB	Felbamat
GABA	Gaba-Amino Butirik Asit
GABA-T	GABA transaminaz
GPT	Gabapentin
CBS	Sistation $\beta$ -sentetaz
İV	İntravenöz
JTK	Jeneralize Tonik-Klonik
LTG	Lamotrijin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MTHFR	Metilentetrahidrofolat
NO	Nitrik Oksit
PB	Fenobarbital
PDS	Paroksizmal Depolarizasyon Şifti
PMD	Primidon
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
PTZ	Pentilenetetrazol
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
VPA	Sodyum Valproat
VGB	Vigabatrin

## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

Giriş.....	1
Amaç.....	2
Genel Bilgiler.....	3
A. Antiepileptik İlaçlar.....	3
A.1 Tarihçe.....	3
A.2 Antiepileptik İlaçların Genel Özellikleri.....	4
A.3 Antiepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizması.....	5
A.4 Epilepsi Tedavisinde Kullanılan ilaçlar.....	7
A.5 Antiepileptiklerin Yan Etkilerinin Genel Özellikleri.....	17
A.6 Antiepileptiklerin Hematolojik Yan Etkileri.....	17
B. Homosistein.....	18
B.1 Homosisteinin Yapısı.....	18
B.2 Homosisteinin Metabolizması.....	19
B.3 Homosistein İle Vasküler Hastalık Arasındaki İlişkiler.....	23
B.4 Homosisteinin Azalmasının Etkileri.....	26
B.5 Homosisteinin Biyokimyasal Fonksiyonları.....	27
B.6 Homosisteinin Medikal Uygulamaları.....	27
Bireyler ve Yöntem.....	29
İstatistiksel Analizler.....	30
Bulgular.....	30
Tartışma.....	34
Sonuçlar.....	38
Özet.....	40
Kaynaklar.....	41

## **Şekiller**

**Şekil 1** Homosisteinin Metabolizması..... **22**

**Şekil 2** Homosistein İle Endotelyal Disfonksiyon Arasındaki İlişki..... **25**

**Şekil 3** Serum HMS Düzeylerinin VPA, CBZ ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması..... **31**

**Şekil 4** Serum Folik Asit Düzeylerinin Sodyum Valproat, Karbamazepin ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması..... **32**

**Şekil 5** Serum Vitamin B<sub>12</sub> Düzeylerinin Sodyum Valproat, Karbamazepin ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması..... **33**

## **Tablolar**

**Tablo 1** Sodyum Valproat, Karbamazepin Kullananlarda ve Kontrol Grubunda Ortalama Homosistein, Vitamin B<sub>12</sub> ve Folik Asit Düzeyleri..... **30**

**Tablo 2** Sodyum Valproat, Karbamazepin Kullananlarda ve Kontrol Grubunda Ortalama Trombosit Sayısı, PT, PTT ve Fibrinojen Değerleri..... **31**

## GİRİŞ

Epilepsi çeşitli klinik ve elektrofizyolojik bulgularla seyreden ve değişik etiyolojiye bağlı olarak meydana gelebilen kronik bir santral sinir sistemi bozukluğudur. Semptomlar bir fonksiyonun (bilinç, konuşma gibi) durması ya da bazı fonksiyonların (motor, duyu) uygun olmayan biçimde ve istemsiz olarak ortaya çıkmasıyla oluşabilirler (1,2).

Antiepileptik ilaçlar (AED) antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. Genel anestezikler ve çeşitli hipnosedatif ilaçlar gibi santral sinir sisteminde genel depresyon yapan bütün ilaçlar; bilinci belirgin derecede bozan veya bilinç kaybı yapacak dozlarda antikonvülsan etki yaparlar. Antiepileptikler esas itibarıyla epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle fazla bir sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır. Bu ilaçların çoğu selektif ve epileptojenik nöronlara kısıtlı depresyon yaparlar (3).

AED'lerle tedavi, epilepsiye karşı halen mevcut tedavi olanağını teşkil eder. Bu ilaçlar epilepsi tedavisinde ağız yolundan uzun süre kullanılır. Genellikle, verildikleri sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler. Epilepsinin radikal tedavisini sağlamaları olağan değildir. Bir hastada birkaç epilepsi tipinin birlikte bulunması sık görüldüğünden, bu hastalarda iki veya daha fazla AED'nin aynı zamanda kullanılması gerekebilir (3).

Uzun süreli AED kullananlarda çeşitli hematolojik yan etkilerin gözlemlendiği bilinmektedir. AED'ler homosistein (HMS) metabolizmasında görev alan folik asit (FA) ve vitamin B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>) düzeylerini etkileyerek hiperhomosisteinemiye ve hiperhomosisteinemi ise vasküler endotel

disfonksiyonuna yol aarak trombovasküler hastalıklara neden olduğu sanılmaktadır. Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin epilepsinin kendisinden kaynaklandığını ve hiperhomosisteineminde epilepsi eşiğini dūřürdüđünü savunmaktadır (4-6).

### **AMAÇ**

Öykü, klinik ve EEG bulgularına göre epilepsi tanısı almış ve uzun süreli sodyum valproat (VPA) veya karbamazepin (CBZ) kullanan çocuklarda oluşabilecek hematolojik yan etkilerin erken tanı, tedavi ve takibi için;

1. HMS düzeylerinin ne şekilde etkilendiğini ve çocukluk çağında kullanımı gittikçe artan VPA ve CBZ'nin trombovasküler hastalıklar açısından risk taşıyıp, taşımadıklarını araştırmak,
2. Uzun süreli VPA ve CBZ kullanımının; trombosit sayısı, PT, PTT ve fibrinojen düzeyini nasıl etkilediğini test etmek amaçlandı.

# GENEL BİLGİLER

## A. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

### A.1 Tarihçe

Antiepileptik aktiviteye sahip olduğu bilinen ilk sentetik organik ajan fenobarbitaldir. Bu ilacın sedatif özellikleri, araştırmacılara nöbetleri süprese edici etkisini test etmeye ve ortaya koymaya yol açmıştır. Merritt ve Putnam 1938'de kimyasal ajanların antiepileptik etkilerini araştırmak için deney hayvanlarında kullanılmak üzere bir elektro şok nöbet testi geliştirdiler. Çeşitli ilaçların taranmasından sonra fenitoinin sedatif etki göstermeden nöbetleri süprese ettiğini keşfettiler. Elektro şok nöbet testi antiepileptik ilaçların bulunmasında çok faydalı olmuştur. Elektro şokla indüklenen tonik yayılıma karşı etkili olan ilaçların genellikle insanlarda parsiyel ve tonik-klonik nöbetlerde etkili olduğu ispatlanmıştır. Diğer bir tarama testi ise kemokonvülzan pentilentetrazol'ün (PTZ) indüklediği nöbetler olup bu test insanlarda absans nöbetlerine karşı etkili ilaçların belirlenmesinde oldukça faydalıdır. 1965'ten önce piyasaya sunulan ilaçların çoğunun kimyasal yapıları fenobarbitale çok yakın benzerlikler gösteriyordu. Bu ilaçlar arasında hidantoinler, oksazolidinler ve süksinimidler bulunmaktaydı. 1965'ten sonra çıkan ajanlar arasında benzodiazepinler (BDZ), bir imminostilben olan karbamazepin (CBZ), dallı zincirli bir karboksilik asit olan sodyum valproat (VPA), bir feniltrazin olan Lamotrijin (LTG) ve bir gamma amino bütirik asit (GABA) siklik analogu olan gabapentin (GBT) yer almaktadır (7).



## A.2 Antiepileptik İlaçların Genel Özellikleri

İdeal bir AED hiçbir yan etkiye neden olmaksızın bütün nöbetleri süprese etmelidir. Günümüzde kullanılan ilaçlar maalesef bazı hastalarda nöbeti kontrol altına almakta başarısız olamakta kalmayıp sıklıkla yan etkilerde neden olmaktadır. Bu yan etkiler SSS'deki hafif bozukluklardan tutun da aplastik anemi veya karaciğer yetmezliğine bağlı ölüme kadar gidebilmektedir. Böylece epilepsili hastayı tedavi eden hekim, hastada nöbetleri en iyi şekilde kontrol altına alacak uygun ilacı veya ilaç kombinasyonlarını seçmek ve istenmeyen etkilere yol açmayacak şekilde uygun dozda vermek gibi önemli bir meseleyle karşı karşıya kalmaktadır. Hastaların genellikle %50'sinden fazlasında nöbetlerin tam kontrolü sağlanırken %25 kadarında ise önemli ölçüde kontrol altına alınır. Başarı şansı yeni tanı konulmuş hastalarda daha yüksek olup nöbetin tipi, aile öyküsü ve birlikte bulunan nörolojik anormalliklerin yaygınlığı gibi faktörlere bağlıdır (8).

Toksisiteyi azaltmak için, tekli ilaç tedavileri araştırılmaktadır. Eğer nöbetler yeterli plazma konsantrasyonlarında verilen ilk ajanla kontrol altına alınamıyorsa, aynı anda başka bir ajan verilerek ilk ilaç, ikinci başka bir ilaçla değiştirilmiş olur. Bununla birlikte, aynı hastada iki veya daha fazla nöbet tipi olduğunda birden fazla ilaç tedavisi gerekebilir (7).

Plazmadaki ilaç konsantrasyonlarının ölçümü, verilen antiepileptiklerin dozunu optimize edilmesini büyük ölçüde kolaylaştırır. Özellikle tedavi başlandığında, doz ayarlamalarından sonra terapötik başarısızlık durumunda, toksik etkiler görüldüğünde veya çoklu ilaç tedavisi verildiğinde

kolaylaştırır. Bununla birlikte, bazı ilaçların klinik etkileriyle plazma konsantrasyonları korelasyon göstermez. Sonuçta terapötik rejim, toksisite ve etkinin klinik olarak değerlendirilmesiyle tesbit edilmelidir (7).

### **A.3 Antiepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları**

Epilepsinin çeşitli türlerinin patogenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça henüz ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel oluşturur. Antiepileptikler etkilerini başlıca üç yolla gösterirler(1):

1. Sodyum ve kalsiyum akımlarının baskılanması ile tekrarlayıcı ateşlemeyi etkileme: Fenobarbital (FB), difenilhidantoin (DPH), CBZ, VPA, GPT, LTG, felbammat (FLB).
2. GABA aracılığı ile olan baskılamayı güçlendirme : FB, BDZ, vigabatrin (VGB), VPA.
3. N-metil aspartat ve glutamat yolu ile olan sinaptik aktivasyonu azaltma: LTG.

Bazı AED'ların hedefi inhibitör sistem iken, bazıları eksitatör sistemi baskılayarak etki etmektedirler. İnhibitör sistem üzerinden etki eden ilaçlardan FB ve BDZ GABA reseptörlerinin değişik kısımlarına bağlanarak GABA reseptörleri vasıtasıyla Cl<sup>-</sup> girişiyle meydana gelen inhibisyonu artırırılar. Fenobarbital klor kanallarının açık kalma süresini artırırken,

benzodiazepinler açık kanal sayısını artırır. Vigabatrin ise GABA'yı parçalayan enzim olan GABA transaminazı inhibe eder. GABA'nın artışı inhibitör nörotransmisyona neden olur. Yeni antiepileptik ilaçlardan olan tiagabin, presinaptik terminale GABA'nın yeniden alımını sağlayarak etki gösterir. Gabapentinin ise GABA sentezini veya salınımını artırarak etki ettiği düşünülmektedir (1,2).

Eksitatör sistemi baskılayan ilaçlardan fenitoin, karbamazepin ve yeni antiepileptiklerden lamotrijin, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronların uyarılma yeteneğini azaltırlar. Primer olarak absans nöbetlerde kullanılan etosüksimit sadece talamik nöronlarda bulunan kalsiyum akımını bloke ederek, diken-dalga paternindeki neokortikal nöronların meydana getirebileceği ateşlemeyi engeller.

NMDA reseptör sisteminde; iyon kanallarının bloke edilmesine ilave olarak antikonvulsif etki, glutamat bağlanmasını bloke ederek veya reseptör kompleksinde diğer bölgelerin aktivasyonunu sağlayarak da (örneğin glisin koaktivatör bölgesi) oluşmaktadır. NMDA reseptöründeki voltaj bağımlı iyon kanallarının  $Mg^{++}$  ile bloke edilmesi de antikonvulsan etki için diğer bir yoldur. Magnezyum sülfat eklampsideki konvülsiyonları kontrol etmek için kadın doğum ünitelerinde yıllardır kullanılmaktadır.

Bazı ilaçlar örneğin valproik asit, topiramate, felbamat ve gabapentin hem eksitatör hem de inhibitör sistemi kullanarak antikonvulsif etki göstermektedirler.

## **A.4 Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

### **Fenitoin**

Belirgin derecede sedasyon yapmaksızın antiepileptik etki oluşturur. Antiepileptik etkisi selektif olmasına karşın, nöron düzeyinde etkisi selektif değildir. SSS'deki ve periferdeki bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar, bu nöronal etkilerinden dolayı primer odaktan çıkan deşarjların SSS'nin normal bölgelerine yayılımını inhibe ederek nöbetlerin oluşmasını önler.

Parsiyel ve jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetlerde etkilidir. Status epileptikus tedavisinde İV infüzyonla kullanılabilir. Hastada JTK epilepsi ile birlikte absans nöbet de varsa, absans nöbetlerini sıklaştıracığından tek başına kullanımı kontrendikedir.

En sık görülen fonksiyonel yan etkisi nörolojik belirtilerdir. Özellikle nistagmus görülür. Ayrıca gingiva hipertrofisi, allerjik belirtiler, raşitizm, bulantı kusma yapabilir. Uzun süreli kullanımı folik asit eksikliğine yolaçabilir(3,7).

### **Fenobarbital**

Kullanılan en eski antikonvülzandır. Hem parsiyel hem de jeneralize nöbetlerde etkilidir. Epileptik nöbetler yanında febril konvülsiyonlar ile nefes tutma nöbetlerinin önlenmesinde ve status epileptikusta başarı ile kullanılmaktadır. Yenidoğan konvülsiyonlarında ilk ilaç olarak kullanılmaktadır.

Sedasyon, uyuşukluk, baş dönmesi, diplopi, cilt döküntüleri, lökopeni, trombositopeni, osteomalazi, K vitamini eksikliği ve kanamalar görülebilir(2,3).

### **Süksinimitler**

Absans nöbetlerde etkin olup ilk seçilecek ilaçtır. Ancak JTK nöbetleri uyurabildiğinden absans nöbetleri yanında JTK nöbetleri olan hastalara verilmemeli. Absans nöbetlerde VPA ile birlikte verildiğinde %100'e yakın nöbet kontrolü sağlar (2,3).

### **Vigabatrin**

Bir GABA analogu olan vinil GABA, GABA'nın başlıca yıkım enzimi olan GABA transaminaz (GABA-T)'in selektif ve irreversibl inhibitörüdür. GABA-T'ye bağlandığında enzim yıkıldığından etkisi yeni enzim yapılıncaya kadar sürer. Serebral GABA konsantrasyonlarında artmaya neden olup GABAerjik işlevleri güçlendirir.

VGB öncelikle dirençli epilepsi tedavisinde ek ilaç olarak kullanılmıştır. Parsiyel kompleks epilepside en etkin olduğu gösterilmekle birlikte miyoklonik tonik, atonik, atonik absans ve tonik-klonik nöbetlerden bir veya birkaçının birarada bulunduğu pirimer jeneralize epilepsilerde de etkin olduğu bildirilmiştir. Lennox-Gastaut ve West sendromlu hastaların yarısında tam nöbet kontrolünü de içine almak üzere %50 den fazla nöbet kontrolünü sağlar(10,11).

## **Gabapentin**

Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte tekrarlayıcı ateşlemeyi etkilediği ve bu etkisini Na<sup>+</sup> kanalları üzerinden gösterdiği düşünülmektedir.

Sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde en fazla etkili olup, basit parsiyel nöbetlerde etkisi daha fazladır. JTK nöbetlerde etkisi tartışmalıdır. Maksimum plazma düzeyine üç saate ulaşır ve yarılanma ömrü 5-7 saattir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Diğer antikonvülzanlarla etkileşimi yoktur.

Başlıca yan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi, nistagmus, ataksi, tremor, bulantı ve kusmadır (10-12).

## **Lamotrigin**

Folat antagonistidir. Glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin sinir uçlarından salınımlarını bloke ederek Na<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyonunu uzatır.

Hem parsiyel, hem de jeneralize dirençli epilepsilerde etkili olmakla birlikte, kompleks parsiyel, absans, atonik, jeneralize, tonik-klonik nöbetlerde de etkilidir.

Yarılanma ömrü tek başına alındığında yirmi dört saattir. VPA ile birlikte kullanıldığında yarılanma ömrü 60 saat kadar uzayabilir. Etkin plazma düzeyi 0.5-4.5 mg/mL'dir.

Başlıca yan etkisi, uykuya eğilim, panik atakları, delirium, baş ağrısı, çift görme, bulantı, kusma, ataksi ve EKG'de PR mesafesinin uzamasıdır. Kardiak problemi olanlarda kullanılmamalıdır (10-12).

### **Felbamat**

Etki mekanizması bilinmemektedir. NMDA reseptöründe sitriknine duyarsız glisin yerine bağlanarak etki gösterdiği sanılmaktadır.

Lennox Gastaut sendromu başta olmak üzere pek çok dirençli epilepsi de kullanılmaktadır.

Başlangıç dozu 15 mg/kg/gün olup 45 mg/kg/gün'e kadar yükseltilir. Yarılanma ömrü 11-12 saattir. Diğer antiepileptikler ile etkileşir. VPA düzeyini yükseltir, CBZ düzeyini düşürür (10-12).

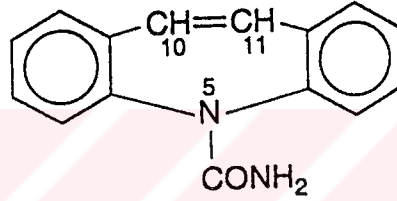
### **Zonisamid**

Zonisamid (1,2-benzizoksazol-3 metan sulfonamid) PTH ve CBZ ile aynı etkiyi gösterir, fakat yapısal olarak onlardan farklıdır. Dirençli parsiyel ve sekonder JTK nöbetlerde etkin olduğu bildirilmiştir. Progresif miyoklonik epilepsili hastalarda da nöbet sıklığında azalma ve günlük işlevlerde düzelme yaptığı gösterilmiştir. Tedavi dozu 8.8-10.5 mg/kg'dır. Tedavi edici sınırları dar olup 20-40 mg/mL arasında değişir. Ancak 30 mg/mL'de bile yan etkiler ortaya çıkabilir. Yarılanma ömrü 27 saattir. Mental yavaşlama, konuşmada yavaşlama ve konuşma güçlüğüne yol açabilir. Uyuklama, ataksi, iştahsızlık, baş ağrısı, döküntü ve böbrek taşı oluşması diğer yan etkilerdir (10-12).

## Karbamazepin

Karbamazepin ilk defa 1974 yılında A.B.D'de antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya onay almıştır (7).

**Kimyasal yapısı:** Kimyasal olarak trisiklik antidepresanlarla ilişkili olup 5 pozisyonunda karbamil grubu taşıyan bir imminostibilen türevidir. Bu kısmı, potent antiepileptik aktiviteden sorumludur (3,7).



*Karbamazepin*

**Farmakolojik etkileri:** İnsanlarda ve hayvanlardaki etkisinin birçok yönüyle fenitoinin etkisine benzemesine rağmen bu iki ilacın potansiyel olarak önemli farklılıkları vardır. Karbamazepinin antidiüretik etkisi mevcut olup bazen plazmadaki ADH konsantrasyonlarının azalmasına neden olur.

**Etki mekanizması:** Fenitoin gibi karbamazepin de, in vitro çalışmalarda fare spinal kord veya kortikal nöronların uzamış depolarizasyonu ile sağlanan uyarılmış aksiyon potansiyellerinin oluşumunu engeller. Bu inaktivasyon sonunda voltaja bağlı sodyum kanallarının aktivitesi yavaşlar. Karbamazepinin bu etkileri insanlarda BOS sıvısında belli bir terapötik konsantrasyon seviyesine çıktığında görülür. Karbamazepinin bu konsantrasyonlardaki etkisi selektiftir, spontan aktivite veya GABA-glutamat



cevabı üzerine hiçbir etkisi yoktur. Karaciğerde karbamazepin, 10, 11-epoksid türevine oksitlenir, bu stabil türev ana bileşiğin etkinliğini gösterir ve dihidroksi türevine dönüştürülerek inaktive edilir. Nörotoksik yan tesirinin epoksid metabolitine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan karbamazepine göre daha az toksik olduğunu gösteren incelemeler vardır (3,7,13).

**Farmakokinetik özellikleri:** Karbamazepinin farmakokinetik özellikleri komplekstir. Karbamazepinin bu özellikleri sınırlı aköz solübilite ile ilgilidir. Karbamazepin kendisinin de arasında bulunduğu birçok antiepileptik ilaçlardan etkilenir. Hepatik oksidatif enzimler bu ilaçların aktif metabolitlerine dönüşümünü artırır. Oral alımından sonra yavaşca emilir, 4-8 saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır ve bütün dokulara hızla yayılır, yaklaşık olarak %75'i plazma proteinlerine bağlanır ve BOS'daki konsantrasyonlarıyla plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu arasında benzerlik vardır. Uzun süreli kullanımdan sonra sitokrom P450 (CYP2C9 ve CYP3A4) enzimlerinde belirgin indüksiyon yapar. Otoindüksiyon nedeniyle eliminasyon hızı artar ve yarılanma ömrü ortalama 12 saate iner. Tek doz ilaç alımında yarılanma ömrü daha uzundur. Fenobarbital veya fenitoin alan hastalarda CBZ'nin ortalama yarı ömrü 9-10 saate düşer. 10-11 epoksidin yarı ömrü ise ana bileşikten biraz daha kısadır (7,13).

**Terapötik kullanımı:** Absans ve miyoklonik nöbetler hariç bütün nöbet tiplerine karşı kullanılır. Etkinliği fenitoininkine göre biraz daha düşüktür. Öte yandan fenitoin gibi non-lineer kinetik göstermemesi, eliminasyonunun değişken olmaması ve nörolojik ve bilinçsel yan tesirleri daha az göstermesi nedeniyle tercih edilir.

Karbamazepin'in çocuklarda günlük dozu 20-30 mg/kg'dır. Yan etki insidansını azaltmak için tedavinin başlangıcında düşük dozda başlanır. Tedavi edici etkisini 6-12 µg/mL'lik plazma konsantrasyonunda oluşturur.

**İlaç etkileşimleri:** Fenobarbital, fenitoin, valproat karbamazepin metabolizmasını artırır. Karbamazepin'de primidonun fenobarbitale dönüşümü ve fenitoinin biyotransformasyonunu artırır. Karbamazepinle eş zamanlı valproat verilmesi karbamazepinin plazma konsantrasyonunu azaltır. Karbamazepin metabolizması eritromisin ile inhibe edilir (9,13).

**En sık görülen yan etkileri:** Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, diare veya kabızlık. Nörolojik bozukluklar: Uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi, nistagmus yapabilir. Antikolinergik yan etkiler: CBZ, yapıca imipramine benzediğinden antikolinergik yan etkiler oluşturur; ağızda kuruluk, midriyazis, yakın görmede bozulma ve idrar retansiyonu yapabilir. Allerjik cilt hastalıkları: Uygulamanın başlangıcında görülen yan tesirlerin 1/3'ünün cilt ile ilgili olduğu ve bunların ilacı alanların yaklaşık %5'inde görüldüğü bulunmuştur. Başlangıç döneminden sonra insidans azalır. Bazı cilt reaksiyonları ciddi niteliktedir; bunların arasında eritroderma, ekfoliyatif dermatit, toksik püstüloiderma, sistemik lupus eritematosus benzeri reaksiyon, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz. Kemik iliği depresyonu ve lenfadenopati, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilir. Uzun süreli kullanımı uygunsuz vazopresin salınımına ve buna bağlı dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir (7,9,13).



**Etki mekanizması:** VPA nöronlar üzerinde fenitoin ve etosüksimitin etkisine benzer şekilde etkiler oluşturur. Uygun terapötik konsantrasyonlarda farelerdeki kortikal veya sipiral kord nöronlarının depolarizasyonu ile tekrar tekrar indüklenen uzamış uyarıları inhibe eder. Buradaki etki hem fenitoinin hemde karbamazepinin etkisiyle benzerlik göstermekte ve bu etkiyi sodyum kanallarının inaktivasyonu ile gösterir. Yapısı bakımından SSS'nin ana inhibitör mediyatörü olan GABA'ya benzer. Yüksek dozlarda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ederek GABA yıkımını azaltır ve sinaptik düzeyini yükseltir. Ancak, bu etki aynı hayvanda deneysel nöbetleri önlemeye yeten daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmez. Ayrıca, sodyum valproat GABA'nın nöronal ve glial uptake'ini inhibe ettiğide gösterilmiştir; bu etki sonucu GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırabilir. Beyin GABA düzeyi üzerindeki etkinin insanda tedavi dozlarında oluşması şüphelidir. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığında gösterilmiştir (7,13).

**Farmakokinetik özellikleri:** VPA oral yoldan verildikten sonra hızlıca ve tamamen absorbe edilir. Enterik kaplı tabletler şeklinde veya yemeklerle alınmasıyla birkaç saat gecikmesine rağmen plazma pik konsantrasyonuna 1-4 saate ulaşır. Volüm dağılımı yaklaşık olarak 0.2 ml/kg'dır. VPA'nın %90 kadarı plazma proteinlerine bağlanır. VPA hiçbir değişikliğe uğramadan idrar veya feçesle atılır. Terapötik dozlarda verildiğinde, ilacın çoğu glukronik asitin ester konjugatlarına dönüştürülürken geri kalanından mitokondriyal metabolizma sorumludur. 2-propil-2-pentenoik asit ve 2-propil-4-pentenoik asit gibi bazı metabolitleri ana bileşikler kadar antiepileptik aktiviteye sahiptir.

Bununla birlikte, sadece ilk söylenen bileşik (2-en-vaproik asit) plazma ve beyinde birikerek potansiyel olarak önemli yayılım gösterir. VPA'nın yarı ömrü yaklaşık olarak 15 saattir fakat diğer antiepileptik ilaçların alınmasıyla bu süre azalır (7,13).

**Terapötik kullanımı:** Absans nöbetlerinde tek başına etkilidir. Kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde kullanılabilir. Başlangıç dozu genellikle 15 mg/kg olup, maksimum 60 mg/kg/gün dozuna çıkarılır. Mide barsak kanalından hızla absorbe edilir. Aspirin, proteine bağlanma oranını azaltır serbest oranını artırır. Bu etkileşmenin klinik önemi belli değildir (13).

**İlaç etkileşimleri:** VPA ve fenobarbital arasındaki etkileşim iyi bilinmektedir. Plazmadaki fenobarbital konsantrasyonları, aynı anda VPA verildiğinde %40 kadar artar. Alta yatan mekanizma muhtemelen fenobarbital metabolizmasının inhibe edilmesidir ki yarı ömrü uzar ve değişime uğramamış üriner ilaç atılımı artar. VPA fenitoin metabolizmasını da inhibe edebilir fakat proteinin bağlanma alanlarında fenitoinle yer değiştirmesinden dolayı plazmadaki total konsantrasyonunda bir değişiklik olmayabilir. Yine de serbest ilaç konsantrasyonunda bir artış olması muhtemeldir. VPA ve klonazepam aynı anda verilmesi absans status epileptikus gelişimine neden olabilir ancak bu komplikasyon nadir görülür (7).

**Yan etkileri:** En sık görülen yan etkileri, bulantı kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal bozukluklardır. Trombosit agregasyonunu inhibe ettiği için kanama zamanını uzatabilir. Hepatotoksiktir, bu etki doza bağımlı değildir, idiosinkratik niteliktedir. Karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketasidoz yapar.

Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek hiperamonemi yapabilir ve fibrinojen düzeyini düşürebilir (7).

### **A.5 Antiepileptiklerin Genel Yan Etkileri**

İstenmeyen herhangi bir reaksiyona tedavinin yan etkisi denir. En sık görülen yan etkiler doza bağımlı, hafif ve reversibildir. Daha az görülen fakat potansiyel olarak daha ciddi olan yan etkiler idiosinkratik yan etkiler olup genellikle de doza bağı değildir (2,9).

### **A.6 Antiepileptiklerin Hematolojik Yan Etkileri**

VPA tedavisi sırasında hastaların %5'inde trombositopeni, %36'sında anormal protrombin zamanları ve %9'unda fibrinojen yüksekliği görülmektedir. Hastalarda cerrahiden önce pıhtılaşma ve trombosit fonksiyonlarının taranması gerekir ve özellikle trombositopeni olmak üzere kanama bozukluğu olan hastalara VPA verilmemelidir. VPA tedavisi sırasında Pelger-Hüet anomalisi ve makrositoz görülür.

Karbamazepin tedavisi alan bazı hastalarda idiosinkratik bir reaksiyon olan aplastik anemi görülür ve insidansı yılda yaklaşık 1/200000'dir. Agranülositoz, trombositopeni ve aneminin görüldüğü de bildirilmiştir (2,3,9).

Felbamat alan hastaların %32'sinde aplastik anemi geliştiği bildirilmiştir.

## B.HOMOSİSTEİN

### B.1 Homosisteinin Yapısı

Homosistein (2-amino-4-merkaptobütirik asid) 1932 yılında insülinin sülfürünü inceleyen duVigneaud tarafından sentez edilmiştir. Homosistein diyetle alınan metioninin metabolik demetilasyonundan elde edilen sülfidril içeren bir aminoasittir (14).



#### Homosisteinin yapısı

Metioninin homosisteine dönüşümü, DNA, steroid hormonların ve bazı proteinlerin sentezi için gerekli olan metil gruplarının serbestleştirilmesini sağlayan intrasellüler metabolizmasının vazgeçilmez esansiyel bir komponentidir (15). Plazmadaki homosisteinin çoğu proteine bağlı olup, kalan serbest homosistein ise redükte veya okside formlarda bulunur. Plazmada dört farklı şekilde bulunan homosisteinin; %1'i serbest thiol şeklinde, %70-80'i plazma proteinleriyle disülfid bağı yapmış şekilde, %20-30'u sistein içeren disülfid bağı ile birleşmiş homosistein dimerleri olan thiollerle kombine olarak bulunur. Total plazma homosistein terimi bu dört formun toplam değeri olarak tanımlanır. Total plazma homosisteinin normal seviyeleri 5-15 µmol/L arasında değişmektedir. Homosistein metabolizmasıyla ilgili enzimlerdeki mutasyonlar ve vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> ve folik asit eksiklikleri hiperhomosisteinemiyle birliktelik gösterir. 5-10

metilentetrahidrofolat (MTHFR) enzimindeki 677C→T mutasyonu, enzimi termostabil ve fonksiyon görmez hale getirir. Diyet faktörlerinin de homosistein düzeyleri üzerinde major bir etkisi mevcuttur. Diyet proteininden elde edilen oral metionin, homosistein konsantrasyonlarındaki kısa süreli artışları indükler ve yaşlı populasyondaki düşük B vitamin seviyeleri, yükselmiş plazma homosisteininin primer belirleyicisi olabilir (14,16).

## B.2 Homosisteinin Metabolizması

Homosistein remetilasyon veya trans-sülfürasyon şeklinde metabolize edilir (17,18).

Remetilasyon: Düşük protein alımı durumlarında, homosistein, iki metionin koruyucu remetilasyon yolundan birisiyle primer olarak metabolize edilir. Karaciğerde homosistein, büyük oranda metil donörü olan betainli betain-homosistein metiltransferaz tarafından remetile edilir. Remetilasyon, diğer dokuların çoğunda donör olarak N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolat ihtiva eden metionin sentetaz ile katalize edilir. Bu metil donör oluşumu, N<sup>5</sup>-N<sup>10</sup>-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin varlığına bağlıdır. Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin), metionin sentetaz için kofaktördür (7).

Trans-sülfürasyon: Remetilasyon yolu satüre hale geldiğinde veya sisteine ihtiyaç duyulduğunda, homosistein sistation β-sentetaz (CBS) ile sistatoine ve daha sonra da sisteine dönüştürülür. Vitamin B<sub>6</sub> esansiyel bir kofaktördür. Sistein sülfata daha ileri metabolize edilir ve idrarla atılır.

Proteinlerin yapısına girmeyen homosistein, vücutta sentez edilmesine karşın sadece esansiyel bir aminoasit olan metioninin metabolizmasından elde edildiği için esansiye bir bileşiktir. Metioinin metilasyonu ile çok yönlü

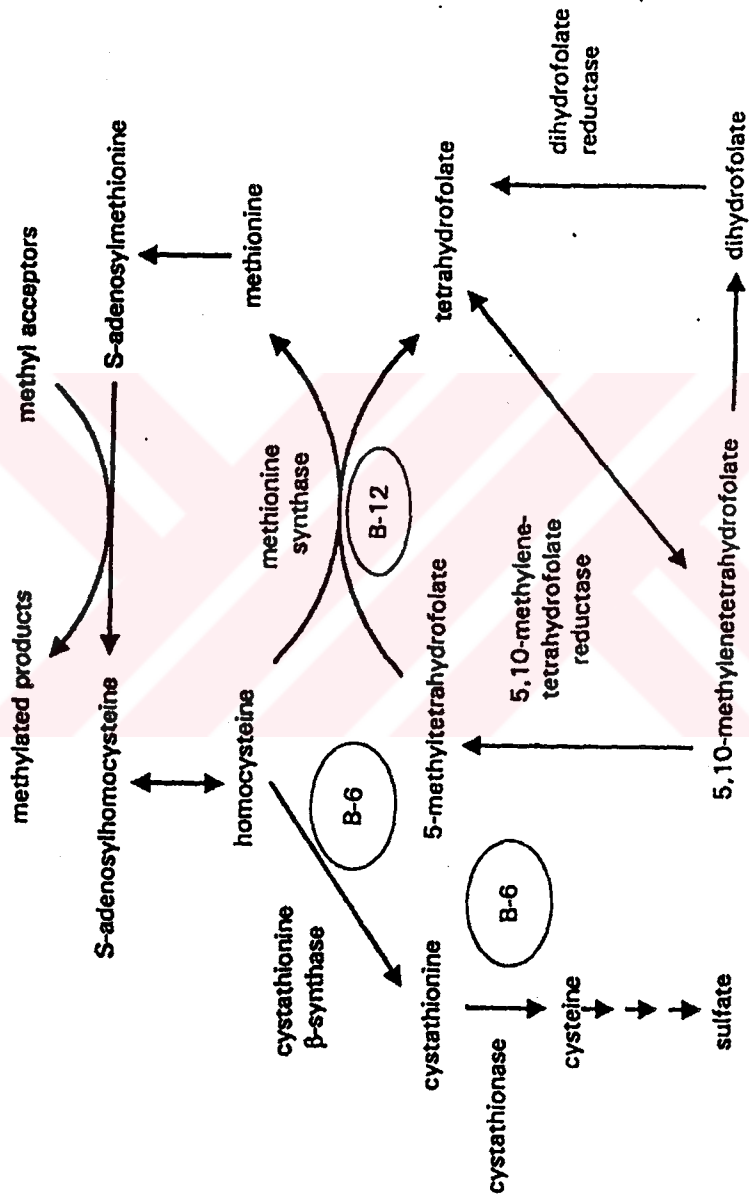


metil vericisi olan S-adenozil metionin meydana gelir. S adenzil metionin sellüler alıcılara metil grubunu transfer etmesi ile de S adenzil homosistein oluşur ve S-adenozilmetionin bağımlı transmetilasyon reaksiyonları, geri beslemeyi inhibe eder. S adenzil homosisteinin homosistein ve adenosine ayrılması homosistein oluşumuna neden olan metabolik yoldur. Bu reaksiyon S adenosil homosistein hidrolaz tarafından katalize edilir ve reaksiyon S adenzil homosistein sentezini destekler. Metabolik akış hidroliz yönündedir. Hücre içi homosistein hem metionine tekrar metillenir hem de serin ile birleştirilir. Sistatyonin  $\beta$  sentetaz enzimi tarafından katalize edilerek, bu enzim aktivasyonu için B<sub>6</sub> vitamininin biyolojik aktif formu olan pridoksal 5 fosfat gerekmektedir. Sistatyonin sentezinin fizyolojik önemi bu reaksiyonun geri dönüşümsüz olmasından dolayı homosisteinin bir metionin prekürsörü olarak daha fazla kullanılmasını engellemesidir (Şekil 1) (18).

Sistatyonin gamma sistatyonaz enzimi tarafından sistein ve alfa keto bütirata parçalanır. Bu enzim aktivitesi için pridoksal 5 fosfata gereksinim duyar ve gamma sistatyonaz metioninin, sisteine dönüşümünü tamamlar. Bu yola transsülfürülasyon yolu denir. Homosisteinin metioinine dönüştürülmesi ise hem betain homosistein metil transferaz enzimi hem de 5-metil tetrahidrofolat homosistein metil transferaz enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzimlerden betain homosistein metil transferaz enzimi karaciğerde sınırlıdır. Ancak böbrekte az miktarda bulunmaktadır. Metionin sentetaz ise hayvan dokularında yaygın olarak bulunur ve metil verici olarak 5-metil tetrahidrofolat ve kofaktör olarak B<sub>12</sub> vitaminine gereksinim duyar. Bakteriyel enzimlerle yapılan çalışmalar metilkobalaminin homosisteini metillediğini ve 5-metil tetrahidrofolatın metil grubunun kobalamini tekrar metillediğini

göstermiştir. Bu reaksiyonda 5-metil tetrahidrofolat, tetrahidrofolata dönüştürülür. 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz enzimi homosistein metabolizmasını L-metil malonil CoA mutazla birlikte folatlara ve B<sub>12</sub> vitaminine bağlar.





Şekil 1: Homosistein metabolizması

Homosistein, FA ve B<sub>12</sub>'ye bağlı remetilasyonu B<sub>12</sub> ve FA arasındaki ilişkiyi açıklar. Bunlardan herhangi birinin eksikliği kanda ve kemik iliğinde megaloblastik değişikliklere yol açar. Bu durum FA verilmesi ile düzelir.

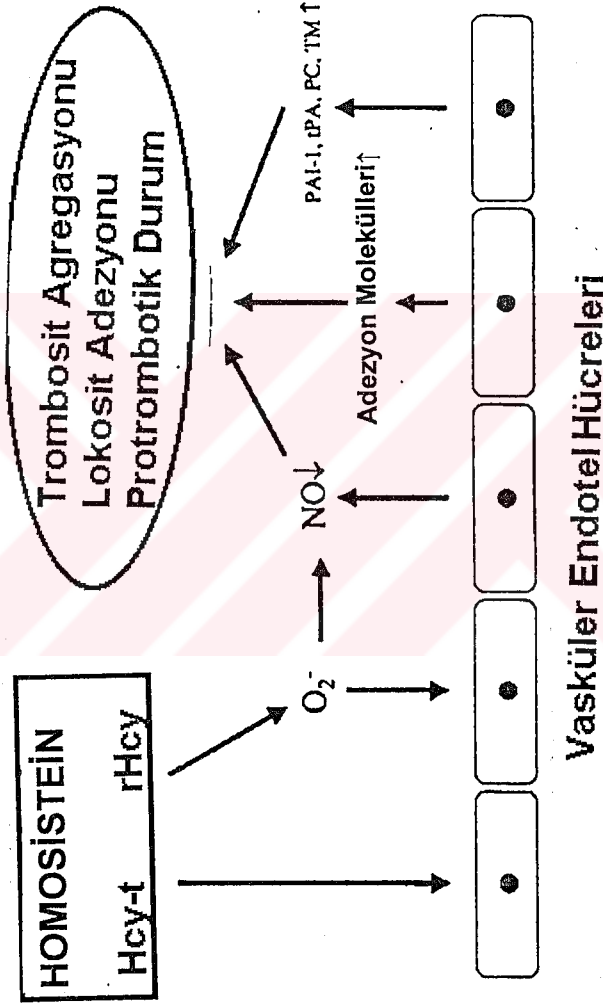
Homosisteinin metionine dönüşümü ayrıca metil vericisi olarak betaine gereksinim gösteren betain-homosistein metiltransferaz enzimi tarafından da katalize edilir. Bu enzim memelilerde metioninin hemostazisi ile ilgilidir.(16,18)

### **B.3 Homosistein İle Vasküler Hastalıklar Arasındaki İlişkiler**

Homosisteinin olası klinik önemi, ilk olarak nadir görülen metabolik bir bozukluk olan homosistinürinin tanımlanmasından sonra 1960'lı yıllarda tanımlandı. Ciddi homosisteinemili çocuklarda (plazma konsantrasyonları >100 µmol/L) yaygın prematür aterosklerozis geliştiği görüldü. Çocukların genellikle pulmoner emboli, miyokardial infarktüsü, SVO ve periferel arteriyel trombozlar gibi vasküler komplikasyonlardan öldüğü belirtilmektedir. İntimal kalınlaşma ve fibröz plak oluşumunun daha yaygın ve intravasküler tromboz oluşumuna daha fazla bir yatkınlığın olmasına rağmen vasküler patoloji geleneksel erişkin aterosklerozundaki patolojiye benzerdir. Homosistinürili bazı çocuklarda diyetle metionin alımının kısıtlanmasıyla birlikte B vitamini desteğinin sağlanması homosistein düzeylerinin dşürölmesinde etkilidir. Bu tedavi rejimlerinin homosisteinürik hastalarda büyük oranda kardiyovasküler riski azaltığının gözlenmesi, yükselmiş homosistein konsantrasyonlarının vasküler homosisteinüri patolojisinin oluşumuna yol açtığını desteklemektedir. Homosisteinin ateroskleroz gelişiminde nedensel bir role sahip olup olmadığı veya basitce artmış bir vasküler risk belirleyicisi olup

olmadığı konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan kanıtların homosisteinin vasküler hastalıkların patogeneğinde direkt bir rolünün olduğunu desteklemesi, plazma homosistein ve vasküler endotelial fonksiyon arasında dinamik ve ters bir ilişki varlığını ortaya koymaktadır. Akut hiperhomosisteinemi, aterosklerozun erken bulgusu olan hızlı başlangıçlı vasküler endotelial disfonksiyon oluşumuna neden olur. Bu gözlemler in vitro olarak homosisteinin endotel hücrelerinin fonksiyonları üzerine olan doza ve zamana bağlı etkileri konusunda hazırlanan raporlarla tutarlılık göstermektedir. Endotel disfonksiyonu, keza düşük doz oral metionin alımını veya diyetle hayvansal protein tüketimi sonrası plazma homosisteininin artmasıyla da indüklenir. Bu bulgular diyetle bağlı plazma homosisteindeki artışların bile ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (19-22,24).

Homosistein ile endotel disfonksiyonu arasındaki olası mekanizmalar Şekil 2'de özetlenmiştir.



**Şekil 2. Homosistein ile endotel disfonksiyon arasındaki ilişki**

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü, tPA: Doku plazminojen aktivatörü

PC: Protein C, TM: Trombomodülin, Hcy-t: Homosistein thiolaston,

rHcy: İndirgenmiş homosistein

Homosistein, endotel hücrelerinde, süperoksit anyon radikalleri ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretimine etki ederek göstermektedir. Serbest radikal süperoksit anyonlarının üretimi LDL oksidasyonuna ve nitrik oksitin deaktivasyonuna yol açabilir. Endotelde salınan major vazodilatatör olan nitrik oksitin deaktivasyonu, yapacağı tüm vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve monosit adezyonu gibi etkiler sonucu ateroskleroz oluşumuna yol açabilir. Hiperhomosisteinemi sırasındaki oksidan stres varlığı, lipid peroksidazların ölçülmesi ve homosisteinin indüklediği endotel disfonksiyonunu tersine çeviren antioksidan C vitamini etkisiyle doğrulanmaktadır. Daha sonraları yapılan in vitro çalışmalar, homosisteinin proteinler üzerindeki amin gruplarıyla etkileşime girdiğini, muhtemelen enzim veya reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu olayların in vivo önemi henüz bilinmemektedir (25,26).

#### **B.4 Homosisteinin Azalmasının Etkileri**

FA ve  $B_{12}$ , homosisteinin metionine remetilasyonunda esansiyel kofaktörler olup alınan diyetle bu vitaminlerin bulunması plazma homosistein konsantrasyonlarının etkin şekilde azalmasına yol açar. Alınan diyetle 0.5-5 mg dozlarında FA bulunması, homosistein konsantrasyonlarını yaklaşık %25 oranında azaltır. Ek olarak 0.5 mg/gün dozunda oral vitamin  $B_{12}$  verilmesi plazma homosisteininde %7'lik bir düşüşe neden olur. Epidemiyolojik veriler homosistein konsantrasyonlarındaki bu orandaki düşüşün, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini %15-30 kadar azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Son yapılan çalışmalar homosistein azalmasının ateroskleroz işaretleri

üzerine olan etkileri araştırmıştır. Gönüllü sağlıklı kişilere ve koroner kalp hastalığı olan hastalara B vitamini verilmesi sonucu endotele bağlı dilatasyon ve serum endotel hasarında iyileşme olduğu görülmüştür (19,27).

### **B.5 Homosisteinin Biyokimyasal Fonksiyonları**

Homosisteinin biyokimyasal fonksiyonları şunlardır (14,16);

1. Systationin, sistein ve başka metabolitler için prekürsördür
2. Metionin korunmasında etkilidir.
3. Betain-homosistein metil transferaz reaksiyonu için metil reseptörüdür. Kolin metabolizması için zorunlu bir basamaktır.
4. Doku folatlarını yeniden siklusa alınması için temel bir substrattır.

### **B.6 Homosisteinin Medikal Uygulamaları**

Homosisteinin klinikle ilgisi, 1962'de systationin sentetaz defektli homosistinürisi bulunan hastaların tanımlanması ile başlamıştır. Hiperhomosisteinemide, trombovasküler olaylar klinik tabloya hakimdir. Homosistinürili hastalarda da remetilasyon bozukluğuna bağlı olarak oluşur. Hiperhomosisteinemi homosisteinin kan düzeyi ve vasküler bozukluklar arasında bir ilişki kurulmuştur.

Homosistinürisi olan hastalarda nadiren plazma total homosistein seviyeleri en fazla 100  $\mu\text{mol/L}$  dir. Ancak, plazma homosistein seviyesinin yeni gelişen metodlarla ölçümü daha büyük bir homosisteinemi hasta grubunu tanımlamaya olanak sağlamıştır.



Plazma homosistein değerleri, 15-50  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişen bireyler vasküler bozukluklar açısından riskli kabul edildi. Bu hastalara, Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit verilerek plazma homosistein düzeyleri üzerine etkisi tesbit edildi(14).



## BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmada; Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde en az bir yıl süre ile takip edilen, öykü, klinik ve EEG bulgularına göre epilepsi tanısı almış çocuklar değerlendirildi. Çalışmaya gelişimi iyi ve epilepsi dışında herhangi bir hastalığı olmayan 2-16 yaşları arasında en az bir yıl süre ile antiepileptik olarak VPA kullanan 36 (14 erkek, 22 kız), CBZ kullanan 30 (18 erkek, 12 kız) ve sağlıklı (kontrol) 29 (17 erkek, 12 kız) çocuk alındı. Mental ve motor geriliği olanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, proteinürisi, hiperlipidemisi ve son iki ay içinde multivitamin kullananlar çalışmadan çıkartıldı. Çocukların hiçbiri son dört ay içinde nöbet geçirmemişti. CBZ veya VPA alan ve sağlıklı çocuklarda en az altı saatlik açlıktan sonra HMS, FA, B<sub>12</sub> düzeylerini ölçmek için 6 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden 2000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemolizli ve hiperlipemik serumlar çalışmaya alınmadı. Serumlar çalışılincaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı. Serum B<sub>12</sub> ve FA değerleri immulite 2000 analizörü kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. PT, PTT, fibrinojen, trombosit sayısı ölçümleri için alınan kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. Homosistein ölçümü için Axis Homocysteine EIA (Axis-Shield AS Oslo-Norveç) firması tarafından üretilen enzyme immunoassay (EIA) ticari kiti kullanılarak mikro ELISA yöntemi ile serum HMS değerleri ölçüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler bilgisayar ortamında SSPS for Windows 7.5 istatistik paket programı kullanılarak, tek yönlü varyans analizi, en küçük önemli fark yöntemi ve Ki-kare analizi uygulandı.

## BULGULAR

Ortalama trombosit sayıları, PT, PTT, fibrinojen, HMS, FA, B<sub>12</sub> düzeyleri sırasıyla, kontrol grubunda 321414±70615/mm<sup>3</sup>, 13.4±4.2 sn, 32.2±8.1 sn, 341.5±118.0 mg/dL, 9.2±2.7 µmol/L (5-15 µmol/L), 9.0±2.0 ng/mL (3-17 ng/mL), 343±162 pg/mL (180-900 pg/mL), VPA alan grupta 253555±79284/mm<sup>3</sup>, 12.1±6.4 sn, 36.2±10.4 sn, 265.6±59.0 mg/dL, 14.0±6.8 µmol/L, 7.3±2.9 ng/mL, 368±159 pg/mL ve CBZ alan grupta 290033±85110/mm<sup>3</sup>, 11.4±6.0 sn, 30.2±10.3 sn, 258.0±53.0 mg/dL, 16.0±13.1 µmol/L, 7.5±3.3 ng/mL, 285±157.6 pg/mL olarak bulundu (Tablo 1,2).

	<b>Homosistein (µmol/L)</b>	<b>Vitamin B<sub>12</sub> (pg/mL)</b>	<b>Folik asit (ng/mL)</b>
<b>VPA Grubu (n=36)</b>	<b>14.0 ± 6.8</b>	<b>368 ± 159</b>	<b>7.3 ± 2.9</b>
<b>CBZ Grubu (n=30)</b>	<b>16.0 ±13.1</b>	<b>285 ± 158</b>	<b>7.5 ± 3.3</b>
<b>Kontrol Grubu (n=29)</b>	<b>9.2 ± 2.7</b>	<b>343 ± 162</b>	<b>9.0 ± 2.0</b>

n: vaka sayısı

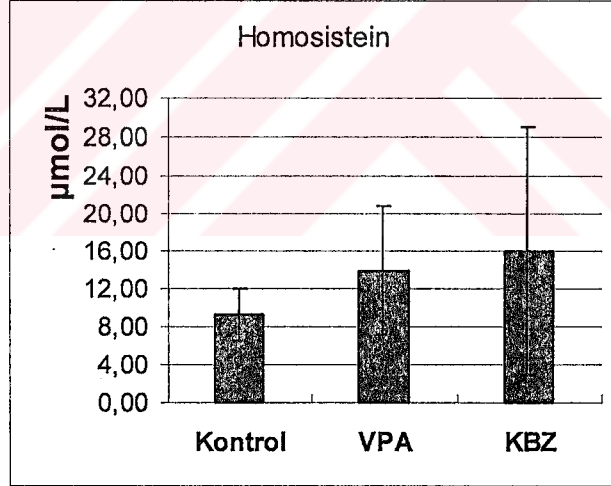
**Tablo 1.** Sodyum valproat (VPA), karbamazepin (CBZ) kullananlarda ve kontrol grubunda ortalama homosistein, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri

	Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	PT (sn)	PTT (sn)	Fibrinojen (mg/dL)
VPA Grubu (n=36)	253555±79284	12.1±6.4	36.2±10.4	265.6±59.0
CBZ Grubu (n=30)	290033±85110	11.4±6.0	30.2±10.3	258.0±53.0
Kontrol Grubu (n=29)	321414±70615	13.4±4.2	32.2±8.1	341.5±118.0

n: vaka sayısı

**Tablo 2.** Sodyum valproat (VPA), karbamazepin (CBZ) kullananlarda ve kontrol grubunda ortalama trombosit sayıları, PT, PTT, fibrinojen düzeyleri

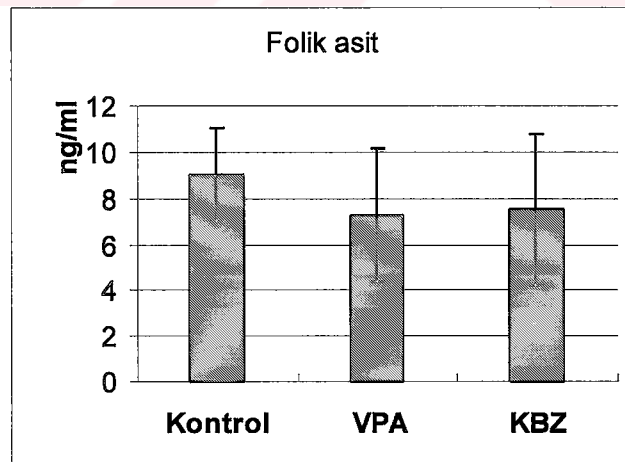
HMS düzeyleri, VPA ve CBZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ). (Şekil 3)



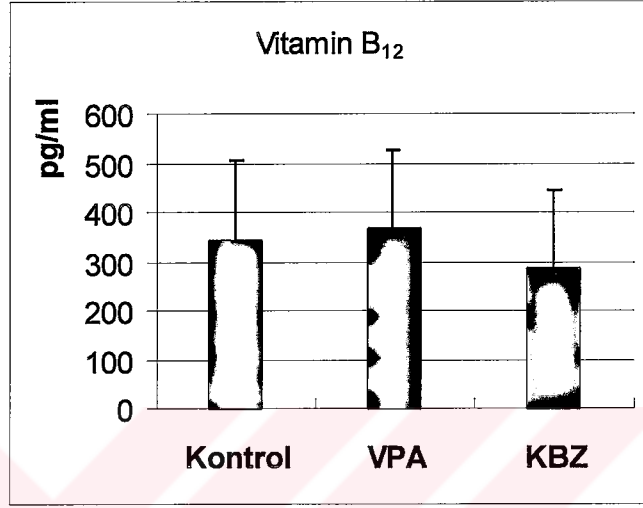
**Şekil 3.** Serum homosistein düzeylerinin VPA, CBZ ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

VPA ve CBZ kullananların %27.3'ünde, VPA kullananların %30.5'inde hiperhomosisteinemi (HMS>15  $\mu\text{mol/L}$ ) vardı. FA düzeyleri, VPA ve CBZ alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 4). B<sub>12</sub> düzeyleri VPA grubunda kontrol grubuna göre farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ) (şekil 5). CBZ grubunda B<sub>12</sub> seviyesi kontrol ve VPA grubuna göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). VPA ve CBZ alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında HMS ve FA açısından farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Trombosit sayıları VPA kullananlarda kontrol grubuna göre azalmıştı ( $p<0.01$ ). VPA ve CBZ alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). Fibrinojen düzeyleri VPA ve CBZ kullanan grupta düşük bulundu ( $p<0.01$ ). Gruplar arasında PT ve PTT değerleri açısından istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.** Serum folik asit düzeylerinin VPA, CBZ ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması



**Şekil 5.** Serum vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin VPA, CBZ ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Homosistein diyetteki metionin metabolizması sırasında oluşan S adenzil homosisteinden elde edilen sülfür içeren bir amino asittir. Metionin ve homosisteinin her biri diğeri için prekürsördür. Birinin sentezi diğerinin detoksifikasyon mekanizmasıdır. HMS'nin metabolizmasında sülfürasyonda piridoksin, metionin döngüsünde ise, folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> kofaktörleri gerekir. Bu vitaminlerin eksikliklerinde HMS'nin metionine remetilasyonu bozulur, metionin azalır ve HMS seviyesi artar. Hiperhomosisteinemi vasküler endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroz ve tromboemboli riskini artırır. Homosistinürili çocuklarda agresif prematüre vasküler hastalık gelişmesinin plazma homosisteininde hafif-orta derecede artışlara yol açabileceğinin bilinmesi ateroskleroz gelişimi ve progresyonunun anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Yükselmiş plazma homosistein düzeyi periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner kalp hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörüdür. (14,18,19,30,31).

Epidemiyolojik verilere göre uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı vazokluzif hastalıklarla ilişkilidir. HMS FA, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>'nın substrat veya kofaktör olarak kullanıldığı transsülfürasyon ve transmetilasyon yollarıyla metabolize edilir (4,5,6). Bu nedenle bu vitaminlerin bir veya bir kaçının eksikliğinde hiperhomosisteinemi oluşabilir. AED kullananlarda FA eksikliği geliştiği iyi bilinmektedir. Ayrıca bunlarda nöropsikiyatrik hastalık insidansıda artmaktadır. AED kullananlarda FA eksikliğinin muhtemel mekanizması;

FA'nın intestinal emiliminin bozulması, karaciğer enzimlerinin indüklenmesi, tüketimin artması ve koenzimlerle zıt etkileşimi olabilir (32).

AED kullanan bazı hastaların kemik iliklerinde FA eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler bildirilmiştir. FA metabolizmasıyla yakından ilişkili olarak en çok fenitoin araştırılmış ve fenitoin kullananlarda serum FA düzeyi düşük bulunmuştur (33).

Schwaninger<sup>34</sup> ve arkadaşları CBZ, PDH, VPA ve FB kullananları ve sağlıklı kontrol bireylerin serum HMS, FA, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> düzeylerini karşılaştırdılar. Bu çalışmada kontrol grubuna göre serum HMS düzeyi yüksek, FA ve B<sub>6</sub> düzeyi düşük bulunmuştur. Gruplar arasında serum B<sub>12</sub> düzeylerinde farklılık gözlenmiştir. Bu bulgular yüksek HMS düzeylerinin FA eksikliğinden kaynaklandığını düşündürmekteydi.

Nimmo<sup>35</sup> ve arkadaşlarının uzun süreli AED kullanan hastalarda periferik nöropati ve megaloblastik anemi prevalansı ve bunun FA seviyesi ile ilişkisini araştırmıştır. AED kullananlarda serum FA düzeyini düşük, B<sub>12</sub> seviyesini normal bulunurken AED kullananlarda periferik nöropati bulunmamıştır. Serum FA'deki düşüklüğü doza, tedavi süresine ve AED konsantrasyonuna bağlı olmadığını bildirmişlerdir.

May<sup>36</sup> ve arkadaşlarının uzun dönem VPA kullananlarda hematolojik bulguları değerlendirdikleri çalışmada; en yaygın hematolojik bulguyu trombositopeni (%66) ve makrositoz (%55) oluşturmuştur. Serum FA seviyesi hastaların hepsinde normal ve B<sub>12</sub> seviyesi ise yüksek bulunmuş, trombositopeni ise VPA dozu ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir.



AED'lerin çeşitli hematolojik bozukluklara sebep olduğu bilinmektedir. En belirgin olan trombositopenidir. Bunun nedeninin immün olabileceği düşünülmektedir (37).

Ono<sup>38</sup> ve arkadaşları AED (VPA, CBZ, fenitoin, fenobarbital) kullananlarda HMS'yi yüksek, FA'yı düşük bulunmuştur. FA eksikliği ve hiperhomosisteinemi olanlarda FA desteğinden sonra yüksek HMS düzeylerinin düştüğünü ve FA seviyelerinin normale geldiğini bildirmiştir. Hastaların hepsinde B<sub>12</sub> düzeyleri normal ve HMS değerleri ile aralarında korelasyon tesbit edilmemiştir. FA tedavisinden sonra hiperhomosisteineminin düzelmesi AED kullananlarda hiperhomosisteineminin nedeninin FA eksikliğinden kaynaklandığını göstermiştir.

Homosistein B<sub>6</sub> vitaminine bağlı sistatyonin β-sentetaz ile sistatyonine dönüşür. Ubbink<sup>39</sup> ve arkadaşları çalışmalarında B<sub>6</sub> eksikliği olanlarda ve kontrol grubu arasında açlık HMS düzeyleri açısından belirgin bir fark bulamamıştır.

Tamura<sup>40</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AED (VPA, CBZ, fenitoin, lamotrijin) kullananlarda hiperhomosisteinemi (%11.4) ve VPA kullananlarda B<sub>12</sub> konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. CBZ kullanan grupta HMS, FA, B<sub>12</sub> konsantrasyonları arasında zıt ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiş ve fenitoin ve CBZ alanların %77'sinde FA düşük iken sadece %18'inde düşük eritrosit folat seviyesi tesbit edilmiştir. Bu bulgular eritrosit folat seviyelerinin daha uzun dönemdeki FA durumu için güvenilir bir metod olduğunu göstermiştir.

Yoo<sup>41</sup> ve arkadaşları ise AED kullananlarda hiperhomosisteinemi tesbit edildiğini bildirmişlerdir.

Verotti<sup>42</sup> ve arkadaşlarının bir çalışmada, VPA veya CBZ kullanan hastalarda tedavi öncesi ve bir yıl ilaç kullanımından sonraki serum FA ve HMS düzeylerini karşılaştırmışlar ve serum FA düzeyini düşük, HMS düzeyini yüksek olarak bulmuşlardı. Serum B<sub>12</sub> değerlerinde gruplar arasında fark bulunamamıştı. Tedavi öncesi HMS düzeylerinin normal bulunması yüksek HMS düzeylerinin epilepsinin kendisinden kaynaklandığı görüşünü dışlamaktadır.

Uzun süreli AED tedavisine bağlı FA eksikliğinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bir çok araştırmacı düşük FA seviyelerinin tedavinin süresiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür<sup>34</sup>.

Literatürde AEI kullananlarda B<sub>12</sub> düzeyini düşük, normal ve yüksek olarak bildiren çalışmalar vardı. May<sup>36</sup>, Tamura<sup>40</sup> serum B<sub>12</sub> düzeyinin yükseldiğini, Nimmo<sup>35</sup>, Ono<sup>38</sup>, Verotti<sup>42</sup>, Schwaninger<sup>34</sup> normal, Krause ise düşük olduğunu bildirmiştir. B<sub>12</sub> düzeylerindeki farklı bulguların mekanizması tam anlaşılammıştır. Transkobalamin II düzeylerinin ölçülmesi bu konuda bir fikir verebilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar orta, hafif homosisteineminin vasküler hastalık için risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Stampfler<sup>47</sup> 95 persentilin üzerindeki homosistein seviyelerinde miyokard enfarktüs riskinin üç kat arttığını bildirmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar yükselmiş HMS düzeylerinin koroner kalp hastalığı gibi vasküler hastalıklarda bir risk faktörü olduğuna dair inandırıcı ve tutarlı kanıtlar sunmaktadır. Fizyolojik çalışmalar yüksek plazma homosistein düzeyinin vasküler endotelial disfonksiyonu

indüklediğini ve bu nedenle homosistein ve vasküler hastalık arasında güçlü bir nedensel ilişkinin olabileceğini göstermektedir (44-51).

## SONUÇLAR

Çalışmamızda VPA ve CBZ kullananlarda HMS seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Hiperhomosisteineminin nedenini araştırmak için FA ve B<sub>12</sub> seviyelerine bakıldı. FA kontrol grubuna göre VPA ve CBZ kullananlarda düşük, B<sub>12</sub> seviyesi VPA grubunda normal bulunurken; CBZ grubunda düşük bulundu. HMS seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğinden, çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet grupları karşılaştırıldığında HMS düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışmamızda VPA kullananlarda hiperhomosisteinemi daha fazlaydı. Fakat VPA ve CBZ kullananların serum HMS seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Trombosit sayıları VPA kullananlarda kontrol grubuna göre düşüktü. VPA ve CBZ alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Fibrinojen düzeyleri VPA ve CBZ kullanan grupta düşük bulundu. Gruplar arasında PT ve PTT değerleri açısından istatistiksel fark yoktu.

Sonuç olarak;

1. Açlık plazma HMS seviyeleri, VPA veya CBZ tedavisi alanlarda belirgin olarak yüksektir.

2. Hiperhomosisteineminin nedeni VPA veya CBZ'nin FA eksikliğine yol açmasından kaynaklanıyordu.
3. Trombosit sayıları VPA kullananlarda ve fibrinojen değerleri VPA ve CBZ kullananlarda düşüktü.

VPA ve CBZ kullananlarda oluşabilecek hematolojik yan etkilerin bilinmesi erken tanı, tedavi ve hastaların takibinde önemlidir. Uzun süreli VPA ve CBZ kullananlarda HMS, FA, B<sub>12</sub>, trombosit sayısı ve fibrinojen değerlerinin ölçülmesi oluşabilecek komplikasyonların erken tanısında faydalı olabilir. VPA ve CBZ kullananlarda hiperhomosisteinemi tesbit edilen hastalarda tedaviye FA eklenmesi trombovasküler hastalıkların önlenmesinde faydalı olabilir.

## ÖZET

Uzun süreli AED kullananlarda çeşitli hematolojik yan etkilerin görüldüğü bilinmektedir. AED'lar homosistein (HMS) metabolizmasında görev alan folik asit (FA) ve vitamin B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>) düzeylerini etkileyerek hiperhomosisteinemiye ve hiperhomosisteinemi ise vasküler endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Çalışmaya yaşları 2-16 arasında olan ve en az bir yıl süre ile antiepileptik olarak CBZ kullanan 30, VPA kullanan 36 ve sağlıklı (kontrol) 29 çocuk alındı. CBZ veya VPA alan ve sağlıklı çocuklarda açlık serum B<sub>12</sub>, FA, HMS, fibrinojen, PT, PTT değerleri ve trombosit sayıları ölçüldü, sonuçlar istatistiki olarak karşılaştırıldı.

Ortalama trombosit sayıları, PT, PTT, fibrinojen, HMS, FA, B<sub>12</sub> düzeyleri sırasıyla, kontrol grubunda; 321414±70615/mm<sup>3</sup>, 13.4±4.2 sn, 32.2±8.1 sn, 341.5±118.0 mg/dL, 9.2±2.7 µmol/L, 9.0±2.0 ng/ml, 343±162 pg/mL, VPA alan grupta; 253555±79284/mm<sup>3</sup>, 12.1±6.4 sn, 36.2±10.4 sn, 265.6±59.0 mg/dL, 14.0±6.8 µmol/L, 7.3±2.9 ng/ml, 368±159 pg/mL ve CBZ alan grupta; 290033±85110/mm<sup>3</sup>, 11.4±6.0 dk, 30.2±10.3 sn, 258.0±53.0 mg/dL, 16.0±13.1 µmol/L, 7.5±3.3 ng/mL, 285.2±157.6 pg/mL olarak bulundu. HMS düzeyleri, kontrol grubuna göre VPA ve CBZ grubunda anlamlı derecede yüksek (sırasıyla p<0.01 ve p<0.05), FA düzeyleri, düşük bulundu (p<0.05). CBZ grubunda B<sub>12</sub> seviyesi kontrol ve VPA grubuna göre düşük bulundu (p<0.05). Trombosit sayıları VPA kullananlarda kontrol grubuna göre azalmıştı (p<0.01). Fibrinojen düzeyleri VPA ve CBZ kullanan grupta düşük bulundu (p<0.01).

VPA ve CBZ hiperhomosisteinemiye yol açtığı için oluşabilecek vasküler patoloji riskini azaltmak amacıyla tedaviye FA ve ilave olarak CBZ kullananlarda tedaviye B<sub>12</sub> eklenmesi faydalı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Yalaz K, Anlar B, Topcu M, Renda Y, Turanlı G, Aysun S. Konvülsiyon. Katkı Pediatri dergisi 1994;15: 447-529.
2. Reynolds JEF. Antiepileptic. In: Martindale The extra pharmacopocia 31st ed.1996; 363-92.
3. Kayaalp SO, Dalkara T. In: Kayaalp SO (ed). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.19 th. ed. 2000; 1076-93.
4. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. Epilepsia 1984; 25: 699-704.
5. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy:a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. J Clin Neurophysiol 1991; 8: 216-22.
6. Luoma PV, Myllylä VV, Sotaniemi EA, Lehtinen IA, Hokkanen EJ. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in epileptics treated with various anticonvulsants. Eur Neurol1980; 19:67-72.
7. Porter R, Meldrum BS. Antiepileptic Drugs. In: Katzung BG (ed). Basic & Clinical Pharmacology.5th ed.1992; 23: 331-49.
8. Elwes RDC, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. N Engl J Med 1984; 311: 944-47.
9. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Principles & Practice. Antiepileptic drug therapy in children. 1999; 692-714.

10. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. In: Yurdakök M, Coşkun T (Ed). *Pediatric yeni bilgiler ve yeni görüşler*, Ankara: Güneş yayınevi 1995: 656-66.
11. Marson AG, Chadwick DW. New drug treatments for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 70:143-48.
12. Pellock JM. Managing Pediatric epilepsy syndromes with new antiepileptic drugs. *Pediatrics* 1999; 104: 1106-16.
13. Winkler S, Luer MS. Antiepileptik drug review: Part 1. *Surg Neurol* 1998; 49: 449-52.
14. Finkelsstein JD, Martin JJ. Homocystein. *The int J of biochem and cell biol* 200; 32: 385-89.
15. Ueland PM. Homocysteine species as component of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-42.
16. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
17. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 40-4.
18. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, Mc Graw-Hill Inc. 1995; 1279-314.
19. Chambers JC, Seddon MDI, Shah S, et al. Homocystein-a novel risk factor for vascular disease. *J Roy Soc Med* 2001; 94: 10-13.
20. Dudman NP. An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999; 354: 2072-74.
21. Chambers JC, McGregor A, Jean Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1997; 351: 36-7.

22. 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.
23. Scott JM, Weir DG. Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. *J Cardiovasc Risk* .1998; 5: 223-7.
24. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effect of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin invest* 1993; 91: 308-18.
25. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
26. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 562-71.
27. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B<sub>6</sub> reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1988; 5: 249-55.
28. Lentz SR. Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sciences* 1997; 61:1205-215.
29. Lee M, Wang H. Homocysteine and hypomethylation, a novel risk to vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9; 48-53.
30. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
31. Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland Pm, farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N engl J Med* 1997; 337: 230-6.



32. Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: A review. *Epilepsia* 1975;16: 319-52.
33. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 726-35.
34. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 345-50.
35. Nimmo GR, Ryan MJ, Chalmers N, Patrick AW. The clinical importance of subnormal folate levels in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Scot Med J* 1987; 32: 171-2.
36. May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993; 34: 1098-101.
37. Ganick DJ, Sunder T, Finley JL. Severe hematologic toxicity of valproic acid. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12: 80-85.
38. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsant. *Metabolism* 1997; 46: 959-62.
39. Ubbink JB, Van der Merwe A, Delport R, et al. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996; 98: 177-84.
40. Tamura T, Aiso K, Johnston KE, et al. Homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub> in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000; 40: 7-15.
41. Yoo H, Hong SB. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. *Metabolism* 1999; 48: 1047-51.

42. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000; 41: 253-257.
43. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kynast G, Schmidt GH, Schelleenber B. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on vitamin status. *Drug Nutr Interact* 1988; 5: 317-43.
44. Gupta A, Moustapha A, Jacobsen DW, et al. High homocysteine, low folate and low vitamin B<sub>6</sub> concentrations: prevalent risk factors for vascular disease in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65:544-50.
45. Bostom AG, Gohh RY, Tsai MY, et al. Excess prevalence of fasting and postmethionine-loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1894-900.
46. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocystein and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
47. Stampfer MJ, Malinow R, Willent WC, et al. A prospective study of serum total homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
48. Demircioğlu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: Effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 142-6.
49. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999;40:345-50.

50. Dastur DK, Dave UP. Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients: serum lipids, vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid, proteins and fine structure of liver. *Epilepsia* 1987; 28: 147-59.
51. Verotti A, Domizo S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child health* 1997; 33: 242-5.

