

Epilepsili Çocuklarda Valproik Asit ve Karbamazepin Tedavisinin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi

The Effects of Carbamazepine and Valproic Acid on Serum Lipids in Epileptic Children

Sema SALTİK, Müferret ERGÜVEN, Fatma DURSUN, Sare ÖZLÜ

Epilepsi 2005;11(1):16-21

Amaç: Epilepsili çocuklarda, karbamazepin (KBZ) ve valproik asit (VPA) tedavisinin serum lipid profili üzerine etkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya, en az iki, en çok üç yıldır antiepileptik ilaç olarak VPA (n=19) veya KBZ (n=11) monoterapisi gören, idiyopatik veya kriptojenik epilepsili 30 çocuk alındı. Kontrol grubu ise benzer yaşlarda 15 çocuktan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarına alınan çocuklarda, serum lipid profilini etkileyebilecek sistemik bir hastalık ve ilaç kullanımı veya ailelerinde aterosklerotik kalp hastalığı öyküsünün bulunmaması şartı arandı. Tüm gruplarda serum total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid düzeyleri ölçüldü ve LDL/HDL, TK/HDL oranları hesaplandı; bulunan sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Karbamazepin tedavisi gören hastalarda serum TK düzeyi, kontrol grubuna (p<0.01) ve VPA grubuna (p<0.05); HDL düzeyi kontrol grubuna (p<0.01); LDL düzeyi kontrol ve VPA gruplarına (p<0.05) göre yüksek bulundu. Valproik asit tedavisi gören hastalarda ise sadece serum HDL düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç: Sonuçlarımız epilepsili hastalarda 2-3 yıl süreyle uygulanan KBZ tedavisinin serum HDL, LDL ve TK düzeylerinde; VPA tedavisinin ise serum HDL düzeyinde artışa yol açtığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan/yan etki; karbamazepin/farmakoloji/terapötik kullanım; çocuk; epilepsi/kan/ilaç tedavisi; lipid/kan; lipoprotein/kan; trigliserid/kan; valproik asit/farmakoloji/terapötik kullanım.

Objectives: We aimed to determine the effects of carbamazepine (CBZ) and valproic acid (VPA) on serum lipid levels in epileptic children.

Patients and Methods: The study included 30 children with idiopathic or cryptogenic epilepsy, who had been receiving monotherapy with CBZ (n=11) or VPA (n=19) for 2-3 years. A control group of 15 age-matched children was also included. Inclusion criteria in the study and control groups were the absence of any systemic disease or drug use that might affect the serum lipid profile and the absence of a family history of atherosclerotic heart disease. Serum levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride were measured and LDL/HDL, TC/HDL ratios were calculated.

Results: Patients on CBZ monotherapy had significantly higher serum levels of TC and HDL compared to controls (p<0.01), TC compared to the VPA group (p<0.05), and LDL compared to both groups (p<0.05). Those on VPA monotherapy exhibited significantly higher HDL levels compared to controls (p<0.05).

Conclusion: Our findings show that CBZ therapy is associated with increases in serum HDL, LDL, and TC levels, while VPA therapy only results in increased HDL levels in epileptic children.

Key Words: Anticonvulsants/adverse effects; carbamazepine/pharmacology/therapeutic use; child; epilepsy/blood/drug therapy; lipids/blood; lipoproteins/blood; triglycerides/blood; valproic acid/pharmacology/therapeutic use.

Dergiye geliş tarihi: 13.12.2004 Düzeltme isteği: 22.02.2005 Yayın için kabul tarihi: 01.03.2005

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

İletişim adresi: Dr. Sema Saltık, Acıbadem Cad., No: 146, Park Sitesi, H Blok, Da: 9, 34660 Üsküdar, İstanbul.

Tel: 0216 - 325 82 75 Faks: 0216 - 349 63 11 e-posta: semasaltik@ixir.com

Epilepsi, tedavisi genellikle uzun süreli, hatta ömür boyu ilaç kullanımı gerektiren bir hastalıktır. Karbamazepin (KBZ) ve valproik asit (VPA) çocukluk çağı epilepsilerinde ilk ve en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Her iki ilaç da karaciğerde metabolize olmaktadır. Karbamazepin, karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek bu enzimlerle metabolize olan safra asitleri, kolesterol, diğer lipidler, bilirubin, pek çok diğer endojen molekül ve eksojen ilaçların metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır.^[1] Karaciğerin mikrozomal enzimlerinin aktivasyonu ile hiperlipidemiye yol açtığı bildirilmektedir.^[2-5] Valproik asit ise karaciğer enzim induksiyonuna neden olmaz. Farklı görüşler olmakla birlikte,^[9] her iki antiepileptik ilacın kullanım süreleri ile ilişkili olarak lipid profilini değiştirdiği ileri sürülmektedir.^[2-8,10] Ancak, ilaçların her biri için bu değişikliğin ne yönde olduğuna dair çok farklı görüşler vardır. Serum lipid profili, ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığının oluşumunu veya hastalıktan korunmayı belirleyen en önemli faktörlerden biridir.^[11] Dolayısıyla, bu ilaçların aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkisi konusu önem kazanmaktadır. Bu ilaçların ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığı riskini artırdığını iddia eden çalışmaların^[2,3] yanı sıra, bu riski azalttığını gösteren çalışmalar da vardır.^[12,13]

Çocukluk çağındaki uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının lipid profili üzerine etkileri üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, en az iki yıl süreyle KBZ ve VPA monoterapisi kullanan hastalarda serum lipid profilinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, kliniğimizde izlenen epilepsili olgulardan aşağıdaki ölçütlere göre seçilen 30 çocuk hasta (11 KBZ, 19 VPA) alındı.

1. Psikososyal-motor gelişiminin, kranyal manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), metabolik tetkiklerin normal olması ve kliniğimizde idiyopatik/kriptojenik epilepsi tanısı ile takip edilmesi;

2. İlk antiepileptik ilaç ve monoterapi olarak en az iki, en çok üç yıldır düzenli olarak KBZ veya VPA tedavisi alması ve ilaçların serumda terapötik düzeyde olması;

3. Serum lipid profilini etkileyebilecek epilepsi dışında başka sistemik hastalığın olma-

ması, antiepileptik dışında başka ilaç kullanılmaması, ailede aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunmaması.

Kontrol grubu olarak, çocuk polikliniklerine başka nedenlerle başvuran, lipid profilini etkileyebilecek sistemik bir hastalığı (diabetes mellitus, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi gibi hastalıklar özellikle sorgulandı) ve ilaç kullanımı olmayan, ailede aterosklerotik kalp hastalığı bulunmayan 15 çocuk seçildi. Çalışma ve kontrol gruplarından, kan tetkikleri için 12 saatlik gece açlığını takiben sabah kan alındı. Bu kandan biyokimya laboratuvarımızda total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid düzeyleri ölçüldü ve LDL/HDL, TK/HDL oranları hesaplandı. Karbamazepin, valproik asit ve kontrol gruplarına ait bu parametreler kendi aralarında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler NCSS 2000 McGraw Hill paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda cinsiyetin etkisini araştırmak amacıyla iki yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı; $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki-üç yıl süreyle antiepileptik olarak VPA kullanan 19 hasta (11 erkek, 8 kız; ort. yaş 9.05 ± 2.87 ; dağılım 5-15); KBZ kullanan 11 hasta (7 erkek, 4 kız; ort. yaş 10.4 ± 1.5 ; dağılım 7-12) ve kontrol grubuna seçilen toplam 15 olgu (7 erkek, 8 kız; ort. yaş 9 ± 1.69 ; dağılım 6-12) arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Üç grubun TK, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri ve TK/HDL ve LDL/HDL oranları Tablo 1'de, bu verilerin istatistiksel karşılaştırması Tablo 2'de gösterildi.

Serum TK düzeyi: Üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Karbamazepin grubunun TK düzeyinin, kontrol ve VPA gruplarından daha yüksek olduğu gözlemlendi; VPA ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı. Cinsiyetin total kolesterol üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Serum trigliserid düzeyi: Üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca, cinsiyetin se-

TABLO 1
Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyete göre serum lipid değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Valproik asit grubu	Karbamazepin grubu	F	p
TK (mg/dl)	Erkek	127.43±13.81	148.27±32.69	189.14±39.94	0.90	>0.05
	Kız	149.38±34.98	149.88±53.88	168.25±13.10		
	Toplam	139.13±28.67	148.95±41.51	181.55±33.46	4.64	<0.05
Trigliserid (mg/dl)	Erkek	80.57±49.54	62.73±31.06	75.71±42.30	0.27	>0.05
	Kız	63.25±17.84	80.38±27.50	93.25±46.05		
	Toplam	71.33±35.93	70.16±30.16	82.09±42.28	0.43	>0.05
HDL (mg/dl)	Erkek	41.14±9.03	58.00±6.36	60.71±16.21	3.00	>0.05
	Kız	46.13±13.12	44.38±8.65	53.50±3.11		
	Toplam	43.80±11.30	52.26±9.97	58.09±13.19	5.63	<0.01
LDL (mg/dl)	Erkek	75.43±10.98	77.55±28.68	113.29±27.70	1.58	>0.05
	Kız	90.63±28.03	98.63±33.62	96.75±12.69		
	Toplam	83.53±22.50	86.42±31.79	107.27±24.05	3.83	<0.05
TK/HDL	Erkek	3.21±0.70	2.59±0.70	3.17±0.41	2.50	>0.05
	Kız	3.35±0.77	3.40±1.30	3.14±0.12		
	Toplam	3.28±0.71	2.93±1.04	3.16±0.32	0.83	>0.05
LDL/HDL	Erkek	1.93±0.60	1.36±0.57	1.66±0.55	4.56	<0.05
	Kız	2.04±0.69	2.28±0.86	2.09±0.67		
	Toplam	1.99±0.63	1.75±0.83	1.85±0.18	0.60	>0.05

F: İki yönlü varyans analizi katsayısı; TK: Toplam kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

rum trigliserid düzeyi üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi.

Serum HDL düzeyi: Üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Karbamazepin ve VPA gruplarında HDL düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi; ancak, VPA ve KBZ grupları arasında fark bulunmadı. Cinsiyetin HDL üzerine etkisi olmadığı saptandı.

Serum LDL düzeyi: Üç grubun LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Karbamazepin grubunda LDL düzeyinin kontrol ve VPA gruplarından daha yüksek olduğu görül-

dü; VPA ve kontrol grupları arasında farklılık bulunmadı. Cinsiyetin TK üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi.

TK/HDL oranı: Üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu oran üzerine cinsiyetin bir etkisi de saptanmadı.

LDL/HDL oranı: Üç grubun oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Cinsiyetin bu oran üzerine etkisine bakıldığında, kızların LDL/HDL oranının erkeklerden daha yüksek olduğu saptandı. Bu yükseklik VPA grubundaki iki cinsiyet arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı.

TABLO 2
Serum TK, HDL, LDL değerlerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırması

	TK	HDL	LDL
Kontrol grubu / Valproik asit grubu	>0.05	<0.05	>0.05
Kontrol grubu/ Karbamazepin grubu	<0.01	<0.01	<0.05
Valproik asit grubu / Karbamazepin grubu	<0.05	>0.05	<0.05

TK: Toplam kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmasına rağmen, tedavinin uzun yıllar sürmesi, ilaçların etki mekanizması ve farmakokinetiği nedeniyle birçok yan etki oluşabilmektedir.^[14] Son yıllarda, AEİ'lerin serum lipid profili üzerine etkileri dikkat çekmiş ve geniş araştırma alanı oluşturmuştur.^[3-10] Epilepsili erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, aterosklerotik kalp hastalığının ve buna bağlı ölüm oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[12,13] Bu etkinin, AEİ'lerin karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapması sonucu HDL düzeyini artırmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.^[4,5,15] Literatürde karışık görüşler bildirilmesine rağmen, AEİ'lerin serum lipid profili üzerine çeşitli etkileri olduğu kabul edilmektedir.^[9] Ancak, hangi lipid fraksiyonlarının ve bunların ne yönde etkilendiğine dair görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde düzenli izlenen ve en az iki, en çok üç yıldır uygun terapötik düzeyde KBZ ve VPA monoterapisi alan hastalarımızın serum lipid profillerini inceledik. Bu iki ilaç, epilepsinin ilk basamak tedavisinde en sık kullanılmaları ve birinin (KBZ) karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapması, diğerinin (VPA) ise yapmaması nedeniyle seçildi. Sonuçlarımız, KBZ'nin serum TK, LDL ve HDL; VPA'nın ise sadece HDL düzeyini artırdığı; her iki AEİ'nin de serum lipid profilinde bazı değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

Çalışmamızda, KBZ kullanan hastalarda, TK düzeyinin VPA kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Benzer şekilde, KBZ kullanan hastalarda serum TK düzeyinin yükseldiği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir ve bu görüş kabul görmektedir.^[3,4,5,8,16-19] Hatta, KBZ tedavisi sırasında gözlenen hiperlipidemisinin en belirgin bulgusunun TK yüksekliği olduğu bildirilmiştir.^[19] Bunun yanı sıra, TK düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[9,15] Bu yükseklik karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlanmaktadır. Karaciğerde böyle bir etkisi olmayan VPA'nın serum TK düzeyi üzerine etkisi bulunmadığını saptadık. Valproik asit tedavisinin TK düzeyini düşürdüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi, TK düzeyi üzerine hiçbir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[5,8,10,18-20]

American Academy of Pediatrics serum TK üst sınırı değerini 200 mg/dl olarak bildirmiştir.^[21] Eiris ve ark.^[5] TK'nin bu sınır değerinin KBZ kullanan hastaların %42'sinde, kontrol grubundakilerin ise %12'sinde aşıldığını bildirmişlerdir. Ancak, bazı araştırmacılar, KBZ tedavisi sonucu TK'nin kontrol grubuna göre artış göstermesine rağmen serum sınır değerinin aşılmadığını bildirmişlerdir.^[16,17] Çalışmamızda, KBZ kullanan hastaların %20'sinde, VPA alan hastaların %15'inde, kontrol grubunun ise %6'sında TK üst sınırı aşılmıştır. Serum TK değeri de KBZ kullanan hastalarda çok daha yüksek bulunmuştur.

Serum trigliserid yüksekliği, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte, bu riski azaltan diğer parametrelerle dengelenmiş görünmektedir. Karbamazepin tedavisinin başlangıcından en az bir yıl sonra yapılan çalışmalarda serum TG düzeylerinde yükselme, VPA tedavisi sırasında yapılan çalışmalarda ise serum TG düzeyinde düşme olduğu bildirilmiştir.^[3,4,18] Farklı olarak, gerek KBZ'nin^[5,9,10,19] gerekse VPA'nın^[8,9,18,19] serum TG üzerine hiçbir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Çalışmamızda da, VPA veya KBZ'nin serum TG düzeyinde bir değişiklik yapmadığını gözledik.

Serum HDL düzeyi ile ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı arasında ters orantı olduğu kabul edilir. Karbamazepin^[3,4,18,20] ve VPA'nın^[4,20] serum HDL düzeyini artırdığı ve böylece aterosklerotik kalp hastalığından koruduğu, hatta iskemik kalp hastalığına ait ölüm oranını düşürdüğü bildirilmiştir.^[3,4,18,20] Ancak, bütün çalışmalar bu ilaçların HDL'yi artırdığı yönünde değildir; HDL değerinin değişmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^[9,19] Bizim sonuçlarımız, gerek KBZ'nin gerekse VPA'nın serum HDL düzeyini artırdığı yönündedir.

American Academy of Pediatrics serum LDL düzeyinin üst sınırını 139 mg/dl olarak bildirmiştir.^[21] Karbamazepin alan hastalarımızın %18'inde, VPA alan hastalarımızın %10'unda bu sınırın aşılmış olduğu görüldü. Literatürde AEİ'lerin diğer lipidler üzerine etkilerinde olduğu gibi, serum LDL üzerine etkisi konusunda da görüş birliği bulunmamaktadır. Antiepileptik alan erişkinlerle yapılmış olan bazı çalışmalarda LDL değerinin düştüğü^[10,15] bildirilmesine rağmen, KBZ tedavisi sırasında sıklıkla

yüksek değerler bildirilmiştir.^[3,4,8,18,19] Ayrıca, LDL değerinin AEİ'lerle tedaviden etkilenmediği de ileri sürülmüştür.^[9] Valproik asidin ise genellikle LDL düzeyinde bir değişikliğe yol açmadığı^[8,9,18,19] bildirilmekle birlikte, serum LDL değerlerinde azalmaya neden olduğu da belirtilmiştir.^[4] Çalışmamızda, literatürde sıklıkla bildirildiği gibi, KBZ grubunda LDL düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunurken, VPA grubunda bir değişiklik gözlenmedi.

Ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığının tanısı ve takibinde aterojenik oranların değerlendirilmesi daha önemli bulunmaktadır. Bu nedenle, TK yüksek bulunduğunda, HDL, LDL ve aterojenik oranların hesaplanması önerilmiştir.^[21] Ateroskleroz riskini değerlendirmede, TK/HDL ve LDL/HDL oranlarındaki artış tek başına kolesterol değerlerine göre daha önemli bulunmaktadır. Çalışmamızda, gerek VPA gerekse KBZ alan hastalarda bu oranların her ikisi açısından herhangi bir farklılık saptamadık.

Terapötik düzeyde düzenli kullanılan AEİ'lerin lipidler üzerindeki etkilerinde rol oynayan parametrelerden biri de ilaçları kullanma süreleridir. Karbamazepin tedavisi başladıktan sonra serum lipidlerindeki artışın, karaciğer mikrozomal indüksiyonuna bağlı olarak ikinci ayda olduğu bildirilmiştir.^[18,22] Yapılan çalışmalarda saptanan hiperlipidemi, genellikle KBZ tedavisinin en az altıncı ay ve birinci yılındaki sonuçların değerlendirilmesidir. Isojarvi ve ark.^[3] bir ve beş yıllık KBZ tedavisi sırasındaki lipid değerlerini inceledikleri çalışmalarında, TK ve HDL yüksekliğinin kalıcı, LDL ve TG yüksekliğinin ise geçici olduğunu ve tedavinin birinci yılı içinde normal değerlere döndüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, KBZ tedavisi sırasında lipid değerlerinde yükselme olan hastalarda, lipid değerlerinin tedavi kesildikten bir yıl sonra normale döndüğü bildirilmiştir.^[22] Serum lipid değerlerinin, AEİ kullanım süresiyle değişiklik gösterebilmesi nedeniyle, çalışmamızda en az iki, en çok üç yıl tedavi gören olgulardan oluşan homojen bir hasta grubu oluşturuldu. Sonuçlarımız 2-3 yıl gibi uzun süreli KBZ veya VPA monoterapisinin etkilerini göstermektedir.

Antiepileptik ilaçların serum lipidleri üzerine etkisinde genellikle cinsiyetin rolü olmadığı bildirilmiştir.^[8,23] Çalışmamızda, VPA tedavisi

gören kızlarda LDL/HDL oranının erkeklerden daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum ayrıntılı incelendiğinde, bu yüksekliğin sadece bir hastadaki değerlerden kaynaklandığı düşünüldü. Literatürde, HDL düzeylerinin kadın hastalarda erkeklere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmesine rağmen, LDL/HDL oranı konusunda benzer bulguya rastlanmadı.^[3,24]

Antiepileptik ilaçların lipidler üzerine etkisini çocukluk grubunda inceleyen en geniş çalışma, Eiris ve ark.'nın^[6] 320 çocuk ve erişkin üzerinde yaptıkları çalışmadır. Anılan çalışmada, serum TK, LDL-K, HDL-K değerlerinin KBZ tedavisi ile yüksek, VPA tedavisi ile düşük bulunduğu ve KBZ tedavisinin aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, en az iki, en çok üç yıl süreyle uygulanan KBZ tedavisinin HDL, LDL ve TK değerlerini yükselttiği; ancak, tüm kolesterol değerleri yükseldiğinden hesaplanan aterojenik oranlarda (TK/HDL ve LDL/HDL) değişiklik olmadığı gösterildi. Aynı süreyle kullanılan VPA tedavisi ise sadece serum HDL düzeyinde yükselmeye neden oldu; ancak, bu yüksekliğe rağmen, aterojenik oranlarda değişiklik gözlenmedi. Yüksek yoğunluklu lipoproteininin ateroskleroz üzerine riski azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak, oranlarda değişiklik bulunmaması, her iki AEİ'nin aterosklerotik etkisi konusunda yorum yapmamızı önlemektedir. Gerek başka çalışmaların gerekse çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, AEİ'lerin, özellikle KBZ'nin lipid profilleri üzerine önemli etkisinin bulunduğu görülmektedir. Ancak, bu konuda geniş sayıda olguların geç erişkin dönemlere kadar uzun süreli ve ileriye dönük izlemlerini içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. 2, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1841-51.
2. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. Pharmacol Toxicol 1988; 62:243-9.
3. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. Arch Neurol 1993;50:590-3.
4. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anti-

- convulsants. *J Paediatr Child Health* 1997;33:242-5.
5. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, Novo I, Bravo M, Pavon P, et al. Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995;45:1155-7.
 6. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio MC, Castro-Gago M. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;41:1-7.
 7. Pita-Calandre E, Rodriguez-Lopez CM, Cano MD, Pena-Bernal M. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid, or phenytoin. *Rev Neurol* 1998;27:785-9. [Abstract]
 8. Sozuer DT, Atakil D, Dogu O, Baybas S, Arpacı B. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997;156: 565-7.
 9. Deda G, Caksen H, Icagasioglu D. Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:193-6.
 10. Zeithofer J, Doppelbauer A, Tribl G, Leitha T, Deecke L. Changes of serum lipid patterns during long-term anticonvulsive treatment. *Clin Investig* 1993;71:574-8.
 11. American Academy of Pediatrics. National cholesterol education program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescent. *Pediatrics* 1992;89(Suppl):525-84.
 12. Onat A, Şurdum Avcı G, Şenocak M, Örnek E, İşler M, Özışık U. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1991;19:16-88.
 13. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ ve ark. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1996; 24:8-15.
 14. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988;29:794-804.
 15. Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA, Tolppanen EM. Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs: a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1481-3.
 16. Çetinkaya F, Uysal S, Gürses N. The effects of anticonvulsive drugs on plasma lipids and lipoproteins in epileptic children. *Doğa Tr Medical Sciences* 1993;19:31-34.
 17. Franzoni E, Govoni M, D’Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich GC, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33:932-5.
 18. Yılmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gungor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101:217-20.
 19. Demircioglu 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.
 20. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtow O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983;33:510-13.
 21. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Statement on cholesterol. *Pediatrics* 1992;90:469-73.
 22. Verrotti A, Basciani F, Domizio S, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F, et al. Serum lipids and lipoproteins in patients treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19:364-7.
 23. Yıldız H, Emre U, Coşkun Ö, Gönülal B, İnan LE. Valproik asit ve karbamazepinin serum lipid profiline etkisi. *Epilepsi* 2002;8:94-98.
 24. Sudhop T, Bauer J, Elger CE, von Bergmann K. Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender-related study. *Epilepsia* 1999;40:480-4.