

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalmalardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir (1).

Epilepsi sık rastlanan ve sonuçları insan hayatı ve yaşam kalitesini etkileyen önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi prevalansı 5-10/1000 kişidir (2).

Epidemiyolojik çalışmalar, epilepsi insidansının yaşamın ilk on yılı ile 75 yaş üzeri kişilerde en sık görüldüğünü göstermektedir(3). Çocuklardaki yüksek insidansın gelişimsel faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nöbetler pediatrik nörolojide en sık karşılaşılan problemi oluşturmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde epilepsi geçirenler tipik olarak tıbbi ve eğitimsel komplikasyonlarla karşı karşıya kalmakta ve nöbetler nedeni ile sosyal zorluklar yaşamaktadır(4).

Epilepsi ve onun tedavisinin endokrin sistem üzerine olan etkileri pek çok çalışmacının ilgisini çekmektedir. Tıp teknolojisinin ilerlemesi ile gerekli hormon ölçümlerinin yapılabilir hale gelmesi bu klinik patolojilere yol açan endokrin anormallikleri de gözler önüne sermiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalarda epilepsi dışında antiepileptik ilaçların da hipotalamo-hipozer ve gonadal aksa etki ettiği bulunmuştur. Özellikle limbik sistemden kaynaklanan deşarjlar direkt olarak hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salgılanmasında değişimlere neden olabilir (5). Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra prolaktin başta olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış veya azalma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Kullanılan antiepileptik ilaçlar(AEİ) hormonların metabolizmalarını ve fonksiyonlarını etkileyerek kan düzeylerini değiştirebilirler. AEİ'nin büyük bir kısmının tiroid fonksiyonları üzerinde de belirgin bazı etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli antiepileptik tedaviyle tiroid hormon düzeylerinin değişebileceği, hipotiroidizm gelişebileceği bildirilmiş olup antiepileptik tedavi süresince tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmesi vurgulanmıştır.

Bu çalışmada antiepileptik ajan kullanan epileptik çocuklarda tiroid hormon ve tiroid stimulan hormon (TSH), kortizol düzeyleri değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.A TANIMLAMA

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tanımına göre epilepsi ‘serebral nöronların aşırı deşarjına bağlı tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize, çeşitli etyolojilere bağlı olarak gelişen kronik bir beyin hastalığıdır’. Başka bir ifade ile epileptik nöbetler beyindeki nöronların anormal ve yoğun deşarjları sonucu ortaya çıkan, şuur değişiklikleri ile birlikte olan ya da olmayan; motor, duysal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize bir durumdur. Epileptik nöbetlerin tekrarlamasıyla karakterize klinik duruma da epilepsi denilir. Epilepsi bilişsel, davranışsal, emosyonel, motor veya duysal bozukluklara neden olabilir.

2.1.B EPİDEMİYOLOJİSİ

Epilepsi prevalansı 5-10/1000 olup(8), insidansı ise toplumdan topluma değışmekle birlikte genellikle yılda 20-50/ 100.000 olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz sağlık hizmetlerinden ötürü bu oranın daha yüksek olduğu düşünölmektedir(8). Epilepsinin prevalansı gelişmiş ölkeler için ortalama 6/1000, gelişmekte olan ölkelerde ise 18.5/1000 olarak belirlenmiştir(9).

Epilepsi nöroloji pratiğinde çocukluk ve ergenlik çağında en sık, ileri yaşta ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci en sık rastlanan hastalık olarak bildirilmektedir. Doğumdan 20 yaşına kadar olan zaman diliminde epilepsinin ortaya çıkma riski yaklaşık %1 civarındadır. Bütün nöbetlerin

yaklaşık %75'i 20 yaş altında görülür. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu zaman dilimi 10 yaş altıdır (10).Cinsiyet ve ırklar arasında epilepsi insidansı açısından farklılık saptanmamıştır. Ailesinde epileptik üyeler bulunan kişilerde epilepsi gelişme olasılığı daha fazladır. Her iki ebeveyn de etkilenmişse risk 1/25'den yüksektir (11).

2.1.C TARİHÇE

Epilepsi, insanlık tarihinin başlangıcından beri bilinmektedir. Epilepsi kelime olarak Yunanca 'kavramak, yakalamak, ele geçirmek' anlamına gelen 'Epi' ve tutmak, tutup sarsmak 'lipis' kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. 'Seizure' kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki İngilizce 'to seize' fiilinden türetilmiştir(12, 13).

Eski Yunanlılara kadar epileptik hastaların Tanrının gazabına uğramış kişiler olduğu düşünülürdü. Öteden beri epileptik nöbetlerin sıklığının, ay tarafından düzenlendiğine inanılmıştır. Epilepsi hastalarına her zaman tanrısal bir imaj yüklenir olmuştur. Epilepsi İsa'nın nöbetleri olan bir çocuğa şifa vermesi ile incil'de, Shakespeare'nin Othello'su gibi karakterler ile edebiyatta kendine yer bulmuştur. Ayrıca Dostoyevski ve Van Gogh gibi büyük sanatçılarında epileptik olduğu bilinmektedir(14). Hipokrat(MÖ 460-377) epilepsinin beyinle ilişkili olduğunu söyleyen ilk kişidir. Diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini söylemiştir(15).

Şeytanın vücudu ele geçirmesi ile ilgili boş inanışlar tanı ve tedavi açısından güçlükler yol açmıştır. Ancak, aşırı cinselliğin nöbetlere yol açtığı düşüncesi ilk epileptik ilacın keşfiyle sonuçlanmıştır. Geçici cinsel işlev kaybına yol açtığı bilinen bromid, 1850'lerde ilk kez epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bromidin etkili bir epileptik olduğu anlaşılsa da yan etkileri nedeni

ile kullanımı kısıtlı olmuştur. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan ‘on the sacred disease’(kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye ‘mal caduque’ adını vermiştir(12,16).

19. Yüzyılın ünlü nöroloğu Huglings Jackson, epilepsiye günümüzde kullanılan tanıma uyan bir şekilde, nöronların ani, artmış ve düzensiz deşarjına bağlı olarak gelişen, sinir sisteminin intermittan bir bozukluğu şeklinde tanımlamıştır(17).

2.1.D SINIFLAMA

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE – International League Against Epilepsy) son kırk yıl içinde değişen sınıflamalarla epilepsi ve epileptik sendromları tanımlamaya çalışmıştır. Amaç, tanımlamanın tüm epilepsi türlerini kapsaması, her konvüziyonun bir epilepsi olmadığı, epilepsi ile epileptik konvüziyonun birbirinden ayırt edilmesi gereğinin açıkça belirlenmesi ve sonuçta antiepileptik tedavinin daha bilinçli yapılmasını sağlamaktır.

Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik(EEG) Sınıflaması(18)

ILAE (International League Against Epilepsy)-1981

I-Parsiyel (fokal) Nöbetler

A-Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1-Motor semptomlu

- a)Fokal Motor
- b)Yayılan fokal motor (Jacksonian)
- c)Versif
- d)Postüral

e) Fonatuar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)

2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu

a) Somatosensoryel

b) Vizüel

c) Odituvar

d) Olfaktor

e) Gustatuar

f) Vertiginöz

3-Otonomik Semptomlu

4-Psişik Semptomlu

a) Disfazik

b) Dismnesik (örnek : déjà vu)

c) Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması)

d) İllüzyonlar (örnek: makropsi)

e) Hallüsinasyonlar (örnek : müzik parçaları)

g) Affektif (örnek: korku öfke vb.)

B-Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç Bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

a) Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu gelişmesi

b) Otomatizmlerle giden

2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden

b) Otomatizmlerle giden

C- Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

1-Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi

2- Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi

3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete, ardından jeneralize nöbete dönüşmesi.

II-Jeneralize Nöbetler (konvülzif veya nonkonvülzif)

1-Absans Nöbetleri

- a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- b) Hafif klonik komponentli
- c) Atonik komponentli
- d) Tonik komponentli
- e) Otomatizmalı
- f) Otonomik komponentli

2-Atipik Absans

- a) Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan
- b) Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması

3-Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)

4-Klonik nöbetler

5-Tonik nöbetler

6-Tonik-Klonik nöbetler

7- Atonik nöbetler (Astatik)

III-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi nedeniyle)

Epilepsiler, jeneralize ve fokal olarak başlıca iki ana grup olarak belirlenirler. Parsiyel veya fokal nöbetler genellikle tek bir serebral hemisferdeki sınırlı sayıdaki nöronun aktivasyonu ile başladıktan sonra ya lokalize kalır ya da beyin boyunca yayılır. Jeneralize nöbetler ise her iki serebral hemisferde birden nöron aktivasyonu ile başlayarak ilk andan itibaren yaygın olarak seyrederek. Parsiyel başlangıçlı nöbetler, beraberinde jeneralize nöbetler olsun olmasın en

sık görülen nöbet tipidir ve hastaların %60'ında görülür. Her ne kadar parsiyel ve generalize nöbetlerin oluşum mekanizmaları birbirinden farklı olsa da genel olarak nöbetlerin, inhibitör mekanizmanın azalması ve eksitatör mekanizmaların artması ile dengenin bozulması sonucu oluştuğu düşünülmektedir(19).

2.1.D.1 PARSIYEL NÖBETLER(20)

Beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olması (kompleks parsiyel) veya olmamasına (basit parsiyel) göre ikiye ayrılırlar. Her iki nöbet tipi korteksin diğer bölgelerine yayılarak sekonder generalize nöbetlere dönüşebilir. Parsiyel nöbetler generalize tonik-klonik nöbetlere dönüşür ise tam bilinç kaybı olur.

a) Basit Parsiyel Nöbetler

Bu nöbet tipinde bilinç korunmuştur. Hasta nöbet anında yanıt verebilir konumdadır ve nöbet esnasında yaşadıklarını hatırlayabilir. Bazen hastanın farkındalığının korunmasına rağmen yanıt verebilirliği yitirilmiş olabilir fakat amnezi gelişmez. Bu tür nöbetlerde bilinç genellikle korunur, ancak deşarjın bilinç ile ilişkili bölgelere yayılması ile bilinç kaybı gelişebilir. Bilinç kaybı genellikle birkaç dakika sürer. Belirti ve bulgular nöbet odağına bağlıdır.

Motor korteksi ilgilendiren parsiyel nöbetlerde en sık yüz, kol ve bacağı içeren ritmik klonik aktivite görülür. Nöbet belirli bir bölgede sınırlı kaldığı gibi diğer motor kortekse bir sıra izleyerek yayılabilir (Jaksonian yürüyüş). Nöbet sonrası tutulan ekstremitelerde dakikalar veya saatler sürebilen güç kaybı olabilir (Todd paralizisi). Bu durum postiktal nöronal hiperpolarizasyon sonucu ortaya çıkan, iktal dönemde salınmış endojen peptidlerin etkisi veya nöbetin süresi ile

ilişkili olan, 48 saate kadar uzayabilen ve nöbetin izlendiği vücut bölgesinde görülen fonksiyonel motor defisittir.

Fokal motor aktivitenin, sıklıkla klonik motor spazmlar halinde, yayılım olmaksızın, etkilendiği vücut kısmı ile sınırlı kalıp, saatlerce, günlerce devam etmesi ‘epilepsia parsialis continua’ olarak adlandırılır.

b) Kompleks Parsiyel Nöbetler

Kompleks parsiyel nöbet tanımı aura, bilinç kaybı, otomatizmaların varlığı ile konur ve temporal lob epilepsisi olarak da bilinir. Genellikle yarım ile birkaç dakika kadar süren bu nöbetlerin belirgin özelliği, bilinç değişikliğinin olması ve nöbetlere otomatizmaların eşlik edebilmesidir. Nöbet basit parsiyel nöbet şeklinde başlar ve sonrasında bilinç değişikliği gelişebilir veya nöbetin başlangıcında bilinç değişikliği vardır.

Kompleks parsiyel nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hipokampal bölgeden kaynaklanan nöbetlerdir. Bu nöbetlerde, yükselen epigastrik his, karın ağrısı, bulantı veya hastaların iyi tanımlayamadıkları bir duygu şeklinde aura gözlenebilir. Bunu kısa süreli donakalma, beraberinde veya ardından gelen otomatizmalar izler.

Otomatizmalar nöbet esnasında ya da sonrasında görülen, amneziye eşlik eden çok az koordine istemsiz motor hareketlerdir. Nöbet ortaya çıktığı anda hastanın yapmakta olduğu etkinliğe devam etmesi şeklinde olabileceği gibi, yeni bir etkinliğin gözlenmesi şeklinde de olabilir. Hasta otomatizmayı genellikle hatırlamaz. Postural işlevler genellikle iyi korunmuştur. Otomatizmalar kompleks parsiyel nöbetlere özgü olmayıp, generalize nöbetlerde de görülebilir.

2.1.D.2 GENERALİZE NÖBETLER(20)

Absans Nöbetleri

Tipik absans nöbetleri 10-20 saniye kadar süren, gün içinde çok sayıda tekrarlayabilen, ani başlangıç ve bitişi olan ve tam bilinç kaybı gözlenen nöbetlerdir. Nöbet esnasında yapılmakta olan etkinlik aniden durur, hastada boş bakış şeklinde dalma gözlenir. Nöbetlerde aura ve postiktal konfüzyon yaşanmaz. Nöbet esnasında yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi basit otomatizmalar veya klonik hareketler görülebilir. Midriyasis, solukluk, yüzde kızarma, terleme, salivasyon, piloereksiyon gibi otonomik belirtiler ortaya çıkabilir.

Absans nöbetleri hiperventilasyonla uyarılabilir. Bir kısmında fotosensitivite görülür. Tipik absans nöbetlerinde EEG bulgusu normal zemin aktivitesi ile ani başlangıçlı 3 Hz'lik generalize, burstler halinde simetrik diken-dalga kompleksleri şeklindedir.

Atipik absans nöbetleri, başlangıç ve bitişi daha belirsiz olup daha uzun süren ve kas tonusunda daha belirgin değişiklikler gösteren nöbetlerdir. Bilinç kaybı tam olmaz, otomatizmalar belirgindir ve otonomik fenomen sıktır. Hiperventilasyon ile daha az uyarılır, fotosensitivite daha nadirdir. Bu tür nöbet geçiren hastalarda diğer generalize nöbet tipleri, mental retardasyon ve nörolojik anormallikler eşlik edebilir. EEG'de normal zemin aktivitesi, asimmetrik 2.0-2.5 Hz düzensiz diken dalgalar, diken yavaş dalga burstleri ve paroksizmal hızlı aktivite izlenir. Atipik absans nöbetlerinde EEG'de deşarjlar daha yavaş (1.5-2.5) ve asimmetrik olma eğilimindedir. İnteriktal dönemde zemin aktivitesinde yavaşlama görülebilir.

Tonik komponentli absans nöbetinde simetrik ve asimetrik fleksör ve ekstansör kaslarda aktivite izlenirken atonik belirtili absans nöbetlerinde ise ekstremite ve postür kaslarında ani tonus azalması görülür. Hafif klonik komponentli absans nöbetlerinde ise kolay fark edilmeyen klonik seyirmelerden belirgin jerklere kadar değişen atımlar olur ve EEG kayıtlarında diken dalga aktivitesi ile senkron olan klonik hareketler görülür. Bazen generalize miyoklonik jerkler halinde de olabilir fakat postürü etkileyebilecek kadar şiddetli olmazlar. Otomatizmalı absans nöbetlerinde otomatizmalar, basit veya kompleks olabilir.

Miyoklonik Nöbetler

Miyoklonus, kas gruplarının istem dışı olarak ani, hızlı ve aritmik kasılmasıdır. Yüzde, gövdede, özellikle üst ekstremitelerde ve/veya generalize olabilir. Tek nöbet veya küme şeklinde ortaya çıkabilir. Az sayıda sıçramalarla bilinç kaybolmaz fakat hızla ilerler, status epileptikus formuna dönüşürse bilinçte bulanıklık olur. Uykuya dalarken veya uyanırken daha sık görülür. Fotosensivite sıklıkla eşlik eder. Epilepsi dışında da birçok nedene bağlı olarak görülebilir. EEG’de çoğu zaman çoklu diken-dalga deşarjları ortaya çıkar.

Tonik Nöbetler

Genellikle bir dakikadan kısa süren, ekstansör kas gruplarındaki ani tonus artışı şeklinde gözlenen nöbetlerdir. Hasta opistotonus postürü alır ve bu sırada gözler yukarı kayar, siyanoz gözlenir ve postiktal konfüzyon görülür. EEG’de düşük voltajlı hızlı aktivite veya 10 Hz’lik frekansı azalırken amplütüdü artan ritmik aktivite görülür.

Klonik Nöbetler

Tekrarlayıcı, ritmik klonik atımlar ile karakterizedir. Süt çocukluğu döneminde daha sık görülür. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemi kısadır. EEG’de 10 Hz’lik veya daha hızlı ritmik aktivite ortaya çıkar.

Atonik Nöbetler

Kas tonusunda azalma ile karakterizedir. Ani tonus kaybı sonucu düşmeler görülür. Yaralanmalar sıktır. Bu tür nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz. Hasta düşme sonrasında hemen yerden kalkar. Başın öne düşmesi şeklindeki nöbetlerde atonik nöbet kapsamına girer. EEG’de çoklu diken-dalga kompleksleri veya düzleşme görülür.

Tonik-Klonik Nöbetler

Daha önce grand mal olarak adlandırılan bu nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet tipidir. Primer olabildiği gibi basit veya kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder yayılması sonucunda gelişebilir. Bazı hastalar prodromal dönem yaşarlar. Bu belirtiler nöbetten saatler veya günler öncesinde başlayabilir. En sık rastlanan prodromal belirtiler mizaç değişimleri, uyku bozuklukları, anksiyete, sersemlik hissi, huzursuzluk ve konsantrasyon eksikliğidir.

Prodromal belirtiler aura ile karıştırılmamalıdır. Hasta nöbetin başlangıcında vokal kordlardaki spazma bağlı olarak epileptik çığlık çıkarılabilir, tüm iskelet kaslarındaki ani tonik kasılma sonucu yere düşer, ekstremiteler ve gövde gerilir, çenedeki kasılma sonucu dilini ısırabilir, yutkunamadığı için de salivasyon ve ağzında köpüklenme görülür. Solunum inhibe olursa siyanoz gelişir. İdrar ve gayta inkontinansı olabilir. Tonik faz sonrası klonik hareketler ve bu hareketler arasında yüksek volümlü sesler başlar,

siyanoz devam eder, salivasyon sürer. Gevşeme dönemi uzadıkça klonik hareketler yavaş yavaş azalır ve tamamen biter. Klonik dönemin sonunda mesane sfinkterinin gevşemesine bağlı olarak idrar inkontinansı gelişebilir. Nöbet sonlandığında hasta uykuya dalabilir veya ajitasyon gösterebilir. Bu durum 5-20 dakika sürer ve postiktal dönem olarak adlandırılır.

Hastalar nöbet sonrasında baş ağrısı, miyalji, yorgunluk gibi belirtilerden yakınır. İktal EEG bulgularına göre tutulum bilateraldir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde sinaptik gelişim, miyelinizasyon ve interhemisferik bağlantıların tamamlanmaması nedeniyle diğer nöbet tiplerine göre daha nadir gözlenir (21-22).

Etyolojilerine göre epileptik nöbetler; idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak ayrılabilir. İdiopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir patolojik bir süreç yoktur, ailesel özellik dikkati çeker, nöbetler göreceli olarak daha azdır ve tedaviye yanıt daha iyidir. Semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar saptanabilir, tedaviye yanıt değişkendir ve spontan sonlanma olasılığı düşüktür. Kriptojenik epilepsiler ise sebebi gizli kalan ancak altta yatan edinsel bir nedenin olması gerektiği düşünülen gruptur (23).

Epilepsiler anatomik olarak lokalize edildiğinde; temporal lob, frontal lob, oksipital lob ve parietal lob epilepsileri olarak ayrılabilir. Yeni tanı konmuş ve epileptik odağı klinik olarak belirlenebilen nöbetlerin yaklaşık olarak %30'u temporal lob başlangıçlıdır (24).

Tüm çabalara rağmen bugüne kadar hiçbir sınıflama yeterince tatmin edici olmamıştır. Ancak bir kişideki nöbet tipinin tanımlanması tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir.

2.1.E PATOFİZYOLOJİ

İki önemli iyon kanalı inhibitör ve eksitator aktiviteye sahiptir. Voltaja bağı Na ve Ca kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken voltaja bağı K kanalları repolarizasyonu sağlar. Voltaja bağı Na ve Ca kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanır. Voltaja bağı Na ve Ca kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaja bağı K kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Özellikle hipokampusta potasyum iyonlarının iyon kanallarından içeri akması ile aksiyon potansiyelinde depolarizasyon biter ve repolarizasyon başlar. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjı durdururken bir anlamda potansiyel bir antiepileptik görevi görür (22).

İkinci tip olan liganda bağı reseptörler, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterleri bağlar ve çeşitli kaskat sistemleri ile iyon geçiren porların açılması sonucu depolarizasyon ve hiperpolarizasyona sebep olur. En önemli inhibitör nörotransmitter GABA'dır. Tüm kortikal nöronlarda ve glial hücrelerde bulunan GABA, GABA A ve GABA B reseptörlerine bağlanır. GABA A reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunun hücre içine girişini sağlar ve membran hipereksitabilitesine neden olur. GABA B reseptörleri ise genellikle postsinaptik bölgede bulunur, kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımını engeller. Glutamat en önemli eksitator nörotransmitter olarak NMDA ve non-NMDA reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. NMDA reseptörleri sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişini sağlayarak yavaş etkili ve uzun süreli eksitator postsinaptik potansiyellere neden olur. Bu da epileptik burst sinyallerinin oluşmasına sağlar. Non-NMDA

reseptörlerinin en önemli alt tipi olan AMPA özellikle piramidal nöronlarda eksitator sinaptik aktivite yapar (22, 25).

Nöbet geçirme insidansı ilk dekatta özellikle de ilk yıl içinde en yüksektir. Birçok fizyolojik faktör gelişimini henüz tamamlamakta olan beyinin nöbet geçirme eğilimi ile ilişkili bulunmuştur. Voltaja bağlı Na ve Ca kanallarının gelişimi erken tamamlanırken, K kanallarının gelişimi sonradan olur. Erken dönemde aksiyon potansiyelinin uzun süre devam etmesi nöron içine kalsiyum girişinin ve nörotransmitter salınımının artmasına neden olur. Nöron içine fazla miktarda kalsiyum girişinin beyin tarafından bilinmeyen bir mekanizma ile dengede tutulduğu düşünülmektedir. Eksitator sinapslar inhibitör sinapslardan erken oluşur. Kritik dönemde eksitator sinapslar baskın olarak çalışırlar. Postnatal dönemde ise NMDA reseptörleri geçici olarak gelişimde görev aldığı için baskın olarak çalışır. İnhibitör sinapsların geç oluşması nöronal uyarılmayı sağlarken fonksiyonel inhibisyonu engeller. Substansia nigradaki immatur GABA A bağlanma paterni prokonvulzif etki gösterir. Gelişimin erken dönemlerinde elektriksel sinapslar sayıca fazladır ve dağılımı özellikle neonatal neokortex ve hipokampus bölgesindedir. Hızlı yayılan elektriksel aktivite nöronal ağda hızlı senkronizasyona sebep olarak nöbeti hazırlar (23,26).

Nöbet gelişimine neden olabilecek her bir mediatör, iyon kanalı, nörotransmitter, reseptör, gelişen beyin yapısal değişiklikleri ve iyon oranları beyindeki inhibitör ve eksitator dengeyi değiştirir. Küçük çocuklarda nöbet geçirme eğilimi hücresel ve moleküler düzeydeki karmaşık dengeler ve zamanlama ile ilişkilidir. Uyarılabilirlik beyin bölgesine ve hücre tipine göre değişir (24).

2.1.F ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Spesifik bir etyolojik yaklaşımın olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılmaması nedeniyle, epilepside ilaç tedavisine yaklaşım, epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından çok, kronik AEİ kullanımı ile semptomların kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır. AEİ epileptogenezi yani epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemez, sadece kullanıldıkları süre için merkezi sinir sisteminde genel bir depresyon yapmadan nöbetleri azaltır veya ortadan kaldırırlar. Genel olarak AEİ'lar nöronal eksitasyonu azaltırlar ya da inhibisyonu arttırırlar. Nöronlarda membran eksitabilitesini istirahat potansiyeli düzeyine çekerek membran stabilizasyonu sağlarlar. Bu nedenle antikonvulzif tedavi sadece semptomatik etkili olup, hastalığın kendisini tedavi etmez(27).

Epilepsi hastalarının büyük kısmı uygun antiepileptik tedavi ile nöbetsiz kalabilmektedirler. Uygun tedavi rağmen hastaların %30-40'ı nöbet geçirmeye devam etmektedirler. Kontrol edilemeyen nöbetleri olan hastalar anlamlı mortalite ve morbiditeye sahiptirler (28)

Tedavideki en önemli hedefimiz hiç şüphesiz, hastayı ilaç etkileşimlerinden ve yan etkilerinden koruyarak, nöbetsiz hale getirmek ve böylelikle yaşam kalitesini yükseltmektir. Kısacası nöbet eliminasyonu sağlamak veya nöbet sayısını azaltmaktır. Aynı zamanda uygun maliyet ve ilaçların yan etkileri de önem taşımaktadır(28).

Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarına antiepileptik tedavi başlanırken, monoterapi ile başlamak gerekir. Monoterapi ile epilepsi hastalarının yarıdan fazlasında başarılı nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi

hastalarının 1/3'ünde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapi gereksinimi olabilir (18, 29).

Tedaviye başlamadan önce hastanın mevcut durumunun nöbet olup olmadığı belirlenmelidir. Daha sonra nöbet tipinin doğru olarak tanımlanması, anamnez, EEG, MR bulgularının birlikte değerlendirilerek sendromik sınıflamanın yapılmasıdır. Bu aşamalardan sonra hastanın o an için antiepileptik tedaviye ihtiyacı olup olmadığına karar verilir. Eğer tedavi kararı verilmişse, hastanın nöbet tipine en uygun ilaç seçilmelidir. Sonrasında komorbid durumların gözetilmesi, ilaç yan etkileri, etkileşimleri, kullanım kolaylığı ve maliyet göz önünde bulundurularak tedavinin son şekli verilmelidir. Tedaviye verilen yanıt, nöbetlerin başlangıç yaşı, ilaçsız dönemdeki nöbet sayısı ve tedaviye erken yanıt, EEG ve MR bulguları ile ilişkilidir (28, 31, 32).

AEİ etkilerini değişik mekanizmalar ile gerçekleştirirler. Nöron membranında Na blokajı {karbamazepin(KBZ), fenitoin, okskarbazepin(OKZ), lamotrijin, valproik asit(VPA)}, GABA'ya bağlı inhibisyonun artırılması {fenobarbital(FB), benzodiazepin, topiramet(TPM)}, T-tipi Ca kanalı blokajı (etosüksimit), GABA transaminaz inhibisyonu (vigabatrin), eksitator aminoasit glutamatın salınımının ya da reseptörlerinin bloke edilmesi (TPM, lamotrijin) bu etki mekanizmalarını oluşturur. Görüldüğü gibi AEİ'nin bazıları tek bir mekanizma üzerinden değil, birkaç yolu birden kullanarak antikonvulziv etki göstermektedir(33, 34, 35)

Konvansiyonel ilaçlar ile ilgili olarak, parsiyel nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde sodyum kanal bloke edici ilaçlarla yanıt alındığı (difenilhidantoin, KBZ), kalsiyum kanal bloke edici ilaçların (etosüksimid) absans nöbetlerine karşı etkili olduğu, GABAerjik (FB

,benzodiazepam) ve çoklu etki mekanizmalı ilaçların (VPA) hem parsiyel hem de jeneralize nöbet hastalıklarının birçoğunda kullanıldığı bilinmektedir(36)

Günümüzde epilepsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılamaması, sadece antikonvulzif etki ile semptomların kontrolünü sağlamayıp, direkt epileptogeneze etki ederek hastalığın kendini tedavi edecek bir tedavi oluşturulmasına engel teşkil etmektedir (33-35).

Epilepsi ve nöbetlerin patogenezi anlamada ilerlemeler olmasına rağmen, insanlarda epilepsinin hücresel temeli hala aydınlatılamamıştır. Epilepsiye neden olan çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür(35)

Tablo 2.1: Antikonvülzanların özellikleri ve kullanım alanları(37)

İLAÇ	ENDİKASYON (KONVÜLZYON TİPİ)	DOZ	OPTİMAL SERUM DÜZEYİ(µg/ml)	YAN ETKİ/TOKSİSİTE
Fenobarbital (luminal,luminaletten)	Jeneralize tonik/klonik Parsiyel Status epileptikus	3-5 g/kg/gün(PO) 2 dozda 20 g/kg/doz(İV)	10-40	Hiperaktivite,irritabilite,dikkat eksikliği,uyku bozukluğu, stevens-johnson sendromu, bilişsel işlevlerde bozukluk
Primidon (mysoline,Granmid)	Jeneralize tonik/klonik parsiyel	<8 yaş 10-25 mg/kg/gün(PO) 2-3 dozda	–	Agresif davranış,fenobarbitale benzer etkiler
Etosüksimid (Petimid)	absans	Başlangıç:10 mg/kg/gün(PO) 40 mg/kg/gün(maks. 1,5gr) (PO)	40-100	Tonik klonik nöbetleri
Karbamazepin (Tegretol)	Jeneralize tonik/klonik parsiyel	Başlangıç:10mg/kg/gün(PO) 20-30 mg/kg/gün(PO) 3 dozda	8-12	Baş dönmesi,uyku hali, diplopi, karaciğer disfonksiyonu, anemi, nötropeni, uygunsuz ADH salgısı
Klonozepam	Absans	<30kg:başlangıç:0,05	>0,013	Uyku hali, irritabilite,

(Rivotril)	Miyokloni İnfanıl spazm Parsiyel Lennox-Gastaut akinetik	mg/kg/gün(PO) her hafta 0,05 mg/kg arttırılır (maks. 0,2 mg/kg/gün)(PO) >30kg: 1,5mg/kg/gün(PO) 3 dozda(maks. 20 mg/gün)		davranış bozuklukları, depresyon, hipersalivasyon
Valproat (Deposim,Convulex, Valposim, Depakin)	Jeneralize tonik/klonik Absans Miyoklonik parsiyel	Başlangıç: 10mg/kg/gün (PO) Her hafta 5-10 mg/kg arttırılır 30-60 mg/kg/gün(PO) 3-4 dozda	50-100	Bulantı,kusma, iştahsızlık,uyku hali, amenore, ağırlık artması, saç dökülmesi, hepatotoksisite
Fenitoin (Epanutin, Hidantoin, Phenytoin)	Jeneralize tonik/klonik Parsiyel Status epileptikus	3-9 mg/kg/gün(PO) 2 dozda 15-20 mg/kg/doz(İV) (maks. Yenidoğanda 0,5 mg/kg, daha büyüklerde 1-3 mg/kg)	10-20	Hirşutizm, diş eti hipertrofisi, ataksi, döküntü, stevens- Johnson sendromu, nistagmus, bulantı, kusma, hematolojik bozukluklar
Lamotrigin (Lamictal)	Diğer ilaçlara yanıtsız tüm konvülziyon türlerinde	Başlangıç:2mg/kg/gün (PO) 5-15 mg/kg/doz(PO) 2-3 dozda (kombine tedavide daha düşük dozlar)	-	Döküntü, baş dönmesi, ataksi, uyku hali, diplopi, baş ağrısı, kusma
Vigabatrin (Sabril)	İnfanıl spazm, diğer ilaçlara yanıtsız konvülziyonlarda	Başlangıç:30 mg/kg/gün(PO) 30-100 mg/kg/gün(PO) 1-2 dozda	-	Hiperaktivite, ajitasyon, uyku hali, ağırlık artması, optik nörit

Tablo 2.2 Modern antiepileptik ilaçların yaygın nöbet tipleri ve sendromlarda etkinlikleri(38)

Nöbet/sendrom tipi	FBM	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Kısmi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sekonder yaygın	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tonik-klonik	?+	?+	+	+	+	?	?	+	?+	+
Absans	?+	-	?+	+	-	?	-	?	-	?+
Myoklonik	?	-	+	+ ^a	-	?	?	+	-	+
Lennox-Gastaut	+	?	?	+	0	?	?	+	?	?
İnfanıl kasılmalar	?	?	?	?+	0	?	?+	?+	+	?+

FBM, felbamat; GBP, gabapentin; LEV, levetirasetam; LTG, lamotrijin; OXC, okskarbazepin; PGB, pregabalin; TGB, tiagabin; TPM, topiramat; VGB, vigabatrin; ZNS, zonisamid;

+, etkinliği kanıtlanmış; ?+, olasılıkla etkili; ?, bilinmiyor; -, kontrolü kötüleştiriyor; 0, etkisiz.

a:Lamotrijin , bazı olgularda myoklonik nöbetleri ağırlaştırabilir.

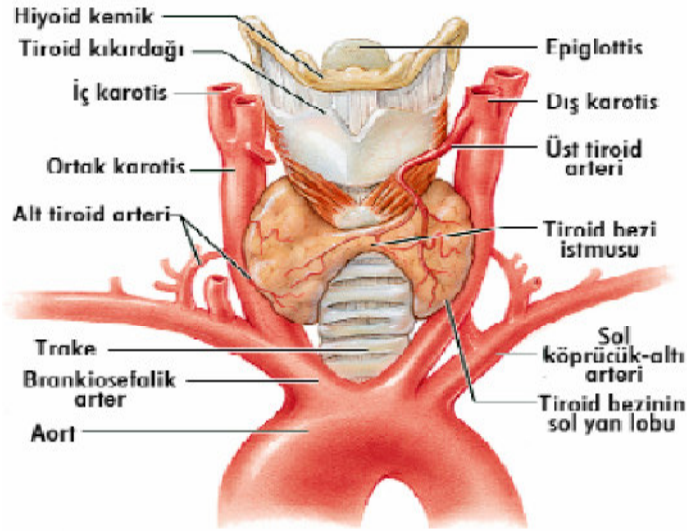
Tablo 2.3 Antikonvülsanların mekanizmalarının karşılaştırılması(39)

	Na ⁺ kanal blokajı	GABA potansiyasyonu	Glutamat antagonizması
Topiramat	X	X	X
Fenitoin	X		
Karbamazepin	X		
Valproat	X	X	
Barbitüratlar		X	
Benzodiazepinler		X	
Vigabatrin		X	
Tiagabin	X		
Lamotrijin	X	X	X
Felbamat			

2.2 TİROİD HORMONLARI

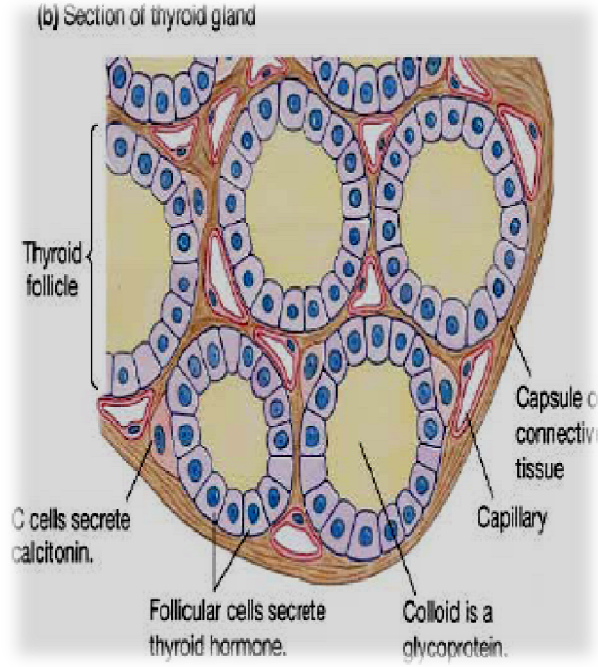
2.2.A FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi boynun önünde isthmusla birbirine bağlanan iki loblu büyük bir endokrin organdır (Şekil 2.1). Tiroglobulin adlı glikoproteini sentezleyen foliküllerden oluşur. Tiroid hormonlarının öncülü olan kolloid (tiroglobulin + iyot) folliküllerin lümenini doldurur (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 Tiroid bezinin anatomisi

TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH düzeyine yol açan bir durumdur. Bu değişiklikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar.

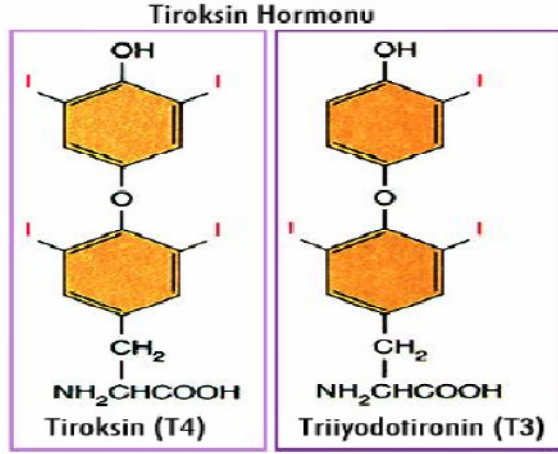


Şekil 2.2 Tiroid dokusunun histolojik yapısı

Tiroid hormonları tirozin amino asitinden türerler, bağlı olan iyotun sayısı ve pozisyonu hormon tipini belirler. Buna göre T4 (tiroksin=tetraiodyotironin) ve T3 (triiodotironin) olmak üzere iki ana hormon üretilir (Şekil 2.3). Dolaşımda %93 oranında T4 (tiroksin) ve %7 oranında T3 (triiodotironin) bulunur(40,41).

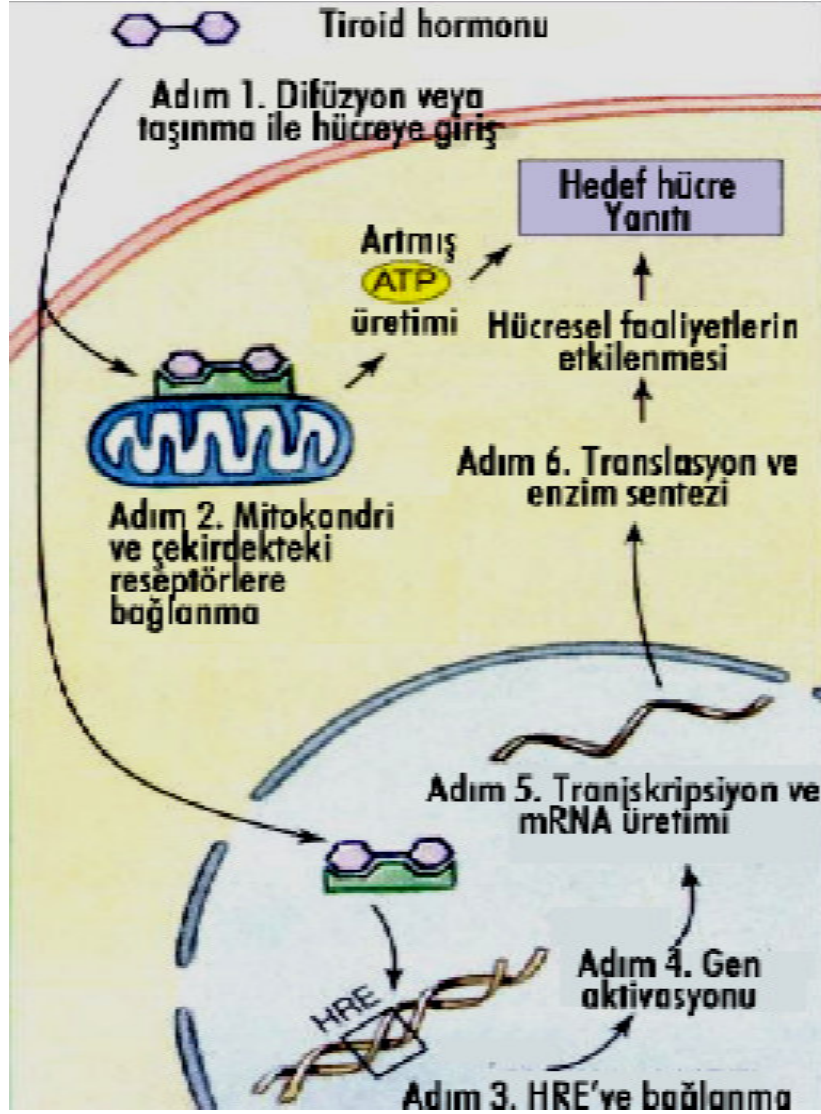
Tiroksinin hemen tamamı dokularda triiodotironine dönüşür. T3, T4'ün dört katı güçtedir ve kanda daha süre kalır. Dolaşımda T3 ve T4 serbest ve bağlı olarak iki formda taşınır. T4 ve T3'ün %99'undan fazlası serumda üç major taşıyıcı proteine bağlı olarak taşınır. Başlıca taşıyıcı plazma proteini tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'dir, az miktarlarda da transtiretin ve albümine bağlanır (40, 41).

Hormonlar bağılı olduklarında aktif değildirler. Bağlayıcı proteinler hormonları yıkılmaktan koruyarak ve böbrekten atılmalarını önleyerek plazmada kalma sürelerini uzatırlar. Tiroid hormonlar da steroid hormonlar gibi serbest forma geçtiklerinde aktiftirler ve hipotalamo-hipofizer aks üzerine negatif geribildirim(feedback) etkiyle sabit bir konsantrasyonda tutulurlar. T4 bir prohormondur ve hedef dokularda 5'iyonidaz enzimi ile bir iyot atomunu kaybederek T3'e dönüşür(42). Tiroid hormonlarının reseptörleri nükleer DNA proteinleridir. Reseptörlere en yüksek ilgiyi T3 gösterir(43,44).



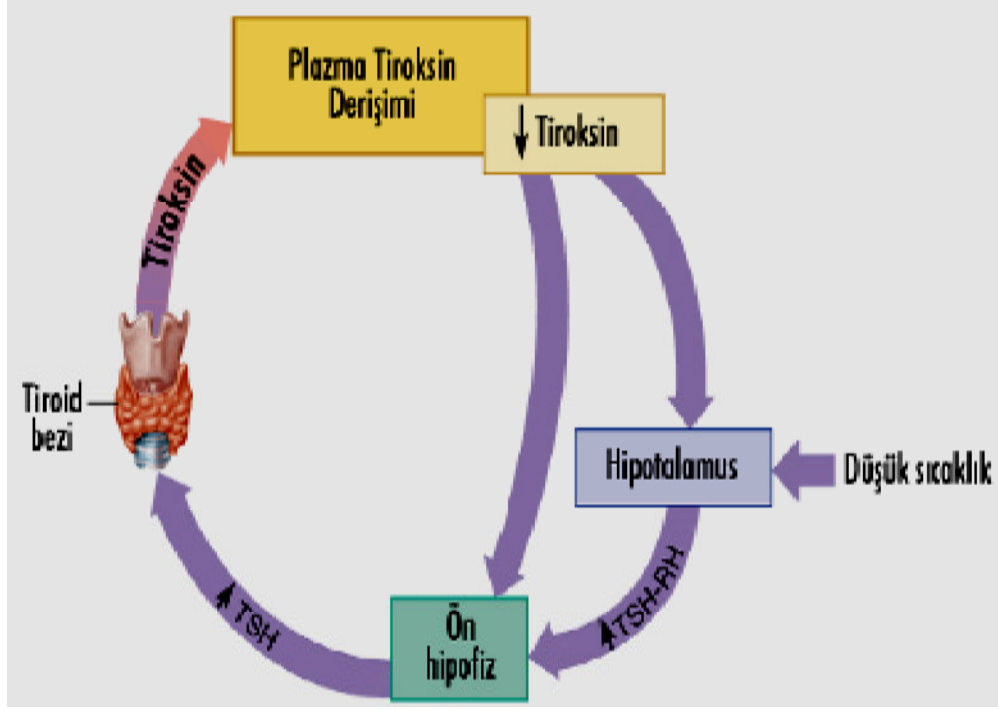
Şekil 2.3 Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapısı

Tiroid hormonları çok sayıda genin nükleer transkripsiyonunu artırır ve tüm vücutta metabolik aktivitede genel artışa neden olur. Mitokondri sayısı, büyüklüğü, toplam yüzey alanı, aktivitesinde ve hücre zarında iyonların aktif taşınımında artış olur(Şekil 2.4). Sonuç olarak bazal metabolizma hızı artar ve beden ağırlığında azalmaya neden olabilir. Protein sentez hızı ve eşzamanlı protein katabolizma hızı artar. Büyüme hızı artar. Tiroid hormonları büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörleri ile sinerjistik etki gösterir. Enzim aktivitelerini arttırdıklarından dolayı vitaminlere olan ihtiyacı da artırır (45)



Şekil 2.4 Tiroid hormonunun hücresel etki mekanizması

TSH tiroid hücreleri yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığıyla protein kinazları aktifler ve tiroid bezi follikülerinde iyodür pompa aktivitesini, tirozinin iyotlanmasını ve tiroid hormonlarının sentez ile salınımını artırır. Tiroid hormonlarının kan düzeylerinin TRH ve TSH üzerine negatif geribildirim etkisi vardır. TSH, hipotalamik TRH ile uyarılır diğer yandan soğuk TSH'yı uyarır, duygusal reaksiyonlar TSH ve TRH salgısını etkiler(Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Tiroid hormonlarının salınımı ve feedback mekanizması

Otoimmünite (Graves hastalığı), tiroid adenomu, tiroid nodülü, hipofiz tümörü, tiroiditler, dışardan T3-T4 verilmesi ve ektopik tiroid dokusu sebebiyle hipertiroidi gelişebilir. Otoimmün tiroidit, guatrojenik ilaçlar-besinler, cerrahi çıkarım, radyasyona maruziyet, endemik iyot eksikliği, konjenital enzimler ya da tiroid dokusu ile ilgili kusurları nedeniyle hipotiroidi ortaya çıkabilir.

Hipertiroidi kliniğinde hastada uyarılabilirlikte artış, ısıya dayanıksızlık, terlemede artış, az ya da çok kilo kaybı, ishal, kas zayıflığı, taşikardi, aşırı yorgunluk ve uykusuzluk, tremor, ekzoftalmi, sinirlilik ve psişik bozukluklar

görülür. Tiroid hormonlarının plazma düzeyleri yükselmiştir. TSH düzeyleri, T4 ve T3'ün hipofiz bezini baskılaması sonucu düşüktür.

Hipotiroidi kliniğinde hastada zihinsel yavaşlık, üşüme, deride pullanma, kilo artışı, kabızlık, kas güçsüzlüğü, kalın-kaba ses, bradikardi, yorgunluk ve uyku hali, saç uzamasında yavaşlama ve miksödem görülür. Hastalığın erken evrelerinde tiroid hormonundaki azalmaya bağlı olarak TSH düzeyleri yükselir. Yüksek TSH tiroid bezini uyarak normale yakın bir hormon düzeyini sağlar ancak daha ileri aşamalarda tiroid bezi tamamen durur(46).

2.2.B TİROİD HORMONUNUN GENEL ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının vücuttaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir(46-48):

1-Kalorijenik etki:

Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır.

2-Sempatik sinir sistemine etkisi:

Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotirodinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür(50). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir(50).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır(51). Deneysel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde(52) ve tüm kalp preparatlarında beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu gösterilmiştir(53).

3-Pulmoner etkiler:

Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

4-Hematopoetik etkiler:

Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artar ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır.

5-Gastrointestinal etkiler:

Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir. Sindirim sisteminde; sindirim salgılarının salgılanma hızında artış ve motilitede artışa neden olurlar.

6-Kemik metabolizmasına etkileri:

Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

7-Nöromuskuler etkiler:

Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir. Santral sinir sisteminde; merkezi sinir sisteminde uyarıcı etkileri vardır ve bunun sonucunda sinirlilik, anksiyeteye yol açabilirler. Sinaptik uyarılmada artış sonucu yorgunluğa rağmen uykusuzluğa yol açarlar. Kas-iskelet sisteminde; kas cevabında, gücünde artış / azalmaya ve yüksek frekanslı kas tremorlarına yol açarlar. Santral sinir sisteminde; merkezi sinir sisteminde uyarıcı etkileri vardır ve bunun sonucunda

sinirlilik, anksiyeteye yol açabilirler. Sinaptik uyarılmada artış sonucu yorgunluğa rağmen uykusuzluğa yol açarlar.

8-Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler:

Karbonhidrat metabolizmasını her yönüyle uyarırlar. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz Emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Bunun sonucunda hücrelerin glukoz alımında, glikolizde, glikoneogenezde, glukozun emiliminde ve insülin salgısında artma meydana gelir. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur. Yağ metabolizmasını artırır ve böylece lipolizi uyarırlar, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırır, hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır sonuçta plazma kolesterol, fosfolipid, trigiliserid miktarı azalır.

9-Kardiyovaskuler sistem üzerine etkiler:

Hipotiroidili hastalara tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir. Bazı araştırmacılar tiroid hormonunun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatator etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir(54). Düşük vasküler direnç diyastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atriyal basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur(55). Hayvan deneylerinde, normal deneklere T3 verilmesinden sonra kardiyak debi ve atım hacminin arttığı, periferik direncin de düştüğü gözlemlenmiştir. Hipertiroidik hastalarda kalpte hipertrofi gözlenmektedir. Deneylerde T4 verilisinin birinci haftasında hayvan kalbinde sol ventrikül boyutunda %135'e varan artışlar bildirilmiştir(56). Hipotiroidili hastalarda da düşük kardiyak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravaskuler hacim, artmış

vasküler direnç, uzamış dolaşım zamanı ve uzamış diastolik gevşeme zamanı gözlenir.

10-Endokrin sistem üzerine etkiler:

Bez aktivitelerinde artışa ve dokuların hormon ihtiyacında azalmaya yol açarlar. Üreme sisteminde; erkeklerde eksikliğinde libido kaybı, fazlalığında impotansa yol açarlarken kadınlarda eksikliğinde menoraji, polimenore, amenoreye fazlalığında ise oligomenore ve amenoreye neden olabilirler. Tiroid hormonları fetal dönemde ve doğumdan sonraki birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlarlar. TRH (Tirotropin Serbestleştirici Hormon) hipotalamusta yapılır ve adenohipofizden TSH salınımını stimüle eder. Soğukta hipotalamustaki termoregülatör merkez uyarımı TRH salınımını artırır. TSH sekresyonu hipotalamik TRH'nın tonik stimülasyonu ile tiroid hormonlarının tonik inhibisyonu altındadır (47) ve normalde serum tiroid hormonlarındaki bir azalma feed-back mekanizmanın aktiflenmesine yol açarak pituitier TSH sekresyonunda artışa neden olur. Neticede latent hipotiroidili bir hastada tiroid hormon seviyeleri normal düzeyde iken TSH konsantrasyonu artmış olarak bulunur.

2.2.C TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH (normal sınırları: 0.34-5,60 μ Iu/mL) , serbest T4 (normal sınırları: 0,58-1,64 ng/dL) ve serbest T3'dur (normal sınırları: 2,5-3,9 pg/dL). Laboratuara ölçüm tekniğine göre farklılıklar göstermektedir.

Serum TSH düzeyinin ölçülmesi tiroid fonksiyonun değerlendirilmesi için tek başına en iyi metoddur çünkü serum T4 ve T3 düzeylerindeki çok küçük

değişikliklere bile TSH sekresyonu duyarlıdır (57,58). TSH serum düzeyi hipertiroidide düşük iken primer hipotiroidide yüksek düzeydedir. Ancak hipotiroidi, hipotalamik veya hipofizer kökenli olursa TSH miktarı genellikle normal ya da düşük düzeyde olmasına rağmen bazen de biyolojik olarak inaktif TSH sekresyonundan dolayı yüksek olarak da saptanabilir (58).

2.2.D HIPOTİROİDİ

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstruel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpabl bir gland yoktur. Bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir(46,57)

Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 primer hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer kaynaklı hipotiroidilerde T4 düzeyi düşük ve TSH düzeyi ise düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş olabilir(59) Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler(60).

Boyun sertliğinden şikayet, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündüren bulgular varlığında antikor düzeyleri tayin edilmelidir. Antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulinantikorları duyarlı ve özgündür (59).

Hipotiroidi taraması her 4000 doğumda bir görülen özellikle konjenital

hipotiroidiyi saptamak için çok önemlidir(61). Çünkü tedavisiz konjenital hipotiroidi beyin hasarına yol açabilir. Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4 (levotiroksin sodyum), T3 (liotironin sodyum) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir(63). Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene dek hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar, demir, sukralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdır(59).

2.3 ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ENDOKRİN FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Epilepsi ya da epileptik nöbetler sinir yolları üzerinden hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabilir ve bu yolla endokrin sistemi etkileyebilirler. Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra başta prolaktin olmak üzere cins hormon düzeylerinde artış ya da azalma şeklinde değişiklikler çeşitli çalışmalarda sıkça bildirilmiştir (6,7). Ancak, epilepsiye bağlı olarak ortaya çıkan endokrin değişikliklerin tam olarak nedenini ortaya koymak güçtür. Çünkü bu hastalığın tedavisinde kullanılan VPA, difenilhidantoin ve KBZ gibi antiepileptik ilaçların hormonal işlevler üzerindeki farmakolojik etkileri ortaya konmuş bir gerçektir (64).

Antiepileptik ilaçlar, hormonların metabolizmaları ve fonksiyonlarını değiştirerek kan düzeylerini etkileyebilirler. Ayrıca, bu ilaçların hipotalamo-hipofizer aksı etkileyen epileptik nöbetleri önlediği veya nöbetlerin sıklığını azalttığı dikkate alınırsa dolaylı olarak hormonların kandaki miktarlarını değiştirebileceği akla gelmektedir. Bu düşünceden hareket edilerek başlatılmış

olan araştırmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında tam bir uyum sağlanamamıştır. Antiepileptik ilaçların büyük bir kısmının cins hormonlarının katabolizma ve sentezini etkilediği kabul edilen bir noktadır. Ayrıca antiepileptik ilaçlar hipofizer işlevleri nörotransmitterler aracılığıyla da etkilemektedirler (65).

Daha nceki çalışmalardan edindiğimiz mevcut bilgilere göre; bu konunun nedenini tek bir açıdan kesin, net bir biçimde tanımlamak şu aşamada zordur. Hipofiz hormonları ve gonadotropinler dışında antiHormon işlev bozukluklarının ortaya çıkmasında büyük oranda hepatik enzimlerin indüklenmesi ve hormonların metabolizma artışı sorumlu tutulmaktadır(66). Bu etkinin büyük bir kısmının hepatik enzimlerin indüklenmesine bağlı olarak metabolizmanın artışı ile ilişkili olduğu dşnlmektedir. Özellikle difenilhidantoinin serum proteine bağlı iyot düzeyini düşürerek tiroid fonksiyon bozukluğu yaptığı bildirilmiştir(67-69). Yapılan çalışmalarda uzun süreli antiepileptik tedavide tiroid işlev bozukluğu ortaya çıkabileceği ve hipotiroidizm gelişebileceği bildirilmiş olup, uzun süreli antiepileptik tedavi süresince tiroid fonksiyonlarının izlenmesinin önemi vurgulanmıştır.

Çalışmamızda antiepileptiklerin tiroid ve adrenal işlevler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ:

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde, tek doktor tarafından düzenli olarak takip edilmiş 15 yaş altı 47'si kız, 59'u erkek olmak üzere toplam 106 hasta alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması(SD) 3,7 ($\pm$ 3,3)yıl, yaş aralığı ise 3 ay ile 14 yaş arasındaydı. Çalışmamızın verileri retrospektif olarak Ocak 2005 ile Ocak 2009 arasında takip edilen hastaların kayıtları incelenerek elde edilmiştir.

Çocuklardan 6 aydan az ilaç kullananlar, üç veya daha fazla antiepileptik kullananlar ve metabolik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm çocukların başvuru yaşı, başvuru sırasında tartısı, boyu, vücut kitle indeksi, nöbet tipi, EEG ve MRI bulguları, kullanılan antiepileptikler kayıt edildi. Bu hastaların endokrinolojik bozukluk olasılığı nedeniyle 0, 3, 6, 9. aylarda TSH, sT4, T4, kortizol düzeyleri dosya kayıtlarından elde edildi. Tiroid fonksiyon bozukluğu bulunanlarda etyolojiyi aydınlatmak için tiroid antikorlarına bakılmış, tiroid ultrasonografileri yapılmıştı. Tiroid hormon düzeyi düşük bulunan vakalara tiroid hormon yerine koyma tedavisi uygulandığı gözlemlendi.

Tüm hastaların EEG bulguları aynı hekim tarafından yorumlandı ve EEG bulgularına göre hafif, ağır olarak sınıflandırıldı.

LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ

Hormon düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Cobas Integra 800 otoanalizatöründe çalışılmıştır.

Kitlerin yaşa göre uygun normal aralıkları değerlendirilmede kullanılmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ve ETİK KURUL ONAYI

İstatistiki analizler Windows ile uyumlu SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistik analizlerinde verilerin normal dağılım uygunluğu "Kolmogrov-Smirnov" testi ile analiz edildi, öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında çok değişkenli "multivariate (wilks'lambda)" testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler "ki-kare" korelasyon analizi ile incelendi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değeri < 0.05 kabul edildi. Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından 21.01.09 tarihinde, 2009-159 proje numarası ile onaylandı.

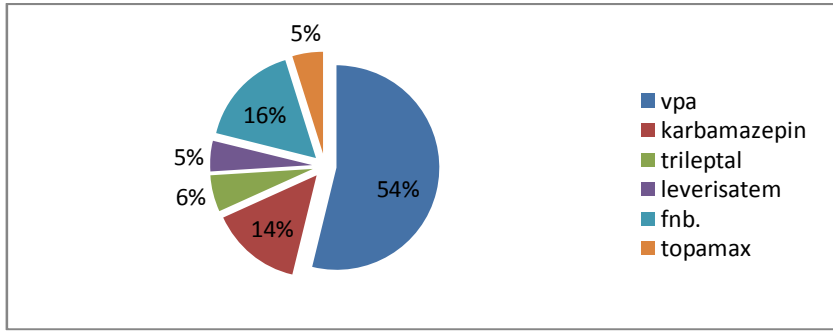
4. BULGULAR

VAKALARIN KLİNİK VE BAZI LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ:

Çalışmaya 59'u erkek(%55,7) ve 47'si kız(%44,3) toplam 106 çocuk alındı. Cinsiyetler arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($P>0,05$).

Çalışmadaki hastaların epilepsi tipi %86'sı generalize, %11'i parsiyel ve %3'ü absans olarak saptandı.

Epileptik hastaların %54'ü valproik asit, %14'ü karbamazepin, %16'sı fenobarbital, %6'sı okskarbazapin kullanmaktaydı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Kullanılan antiepileptik ilaçların dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların tümünde EEG'de epilepsi lehine bozukluk vardı. Bunların %84,9'de(n=90) hafif, %15,1'inde (n=16) ise ciddi EEG bulguları vardı.

Yüzaltı çocuğun 53'ünde(%50) MR bulguları normal, 53'ünde(%50) ise anormallik vardı.

Kız ve erkekler epilepsi tipinin generalize olup olmadığına göre karşılaştırıldığında generalize nöbetler erkeklerde (%63,3) daha sıkı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı($p=0,00$).

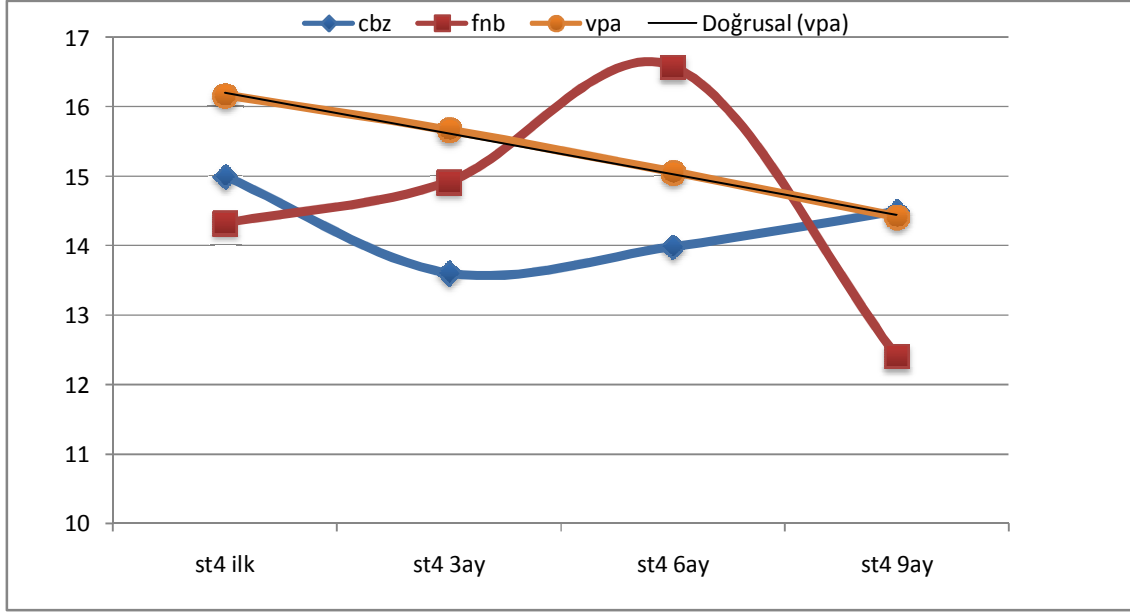
VAKALARIN TİROİD HORMONLARI VE KORTİZOL DÜZEYLERİ:

Antiepileptik ilaç grubuna göre farklı dönemlerde yapılan ölçümler sonucunda sT4 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,888$). Ölçülen sT4 değerleri kullanılan ilaç arasındaki etkileşim anlamlı değildir ($p>0,05$). Fakat VPA alan grupta Tablo 4.1’de görüldüğü gibi normal sınırlar içerisinde sT4 değerlerinde progresif düşme saptanmıştır. Şekil 4.2’de de doğrusal bir çizgi üzerinde sT4 düzeylerinde düşme gösterilmiştir.

TABLO 4.1 Antiepileptik ilaç gruplarına göre farklı dönemlerde (0, 3, 6, 9. ay) sT4 ortalama(SD) değerleri(pmol/L)

ZAMAN AY	ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR						P DEĞERİ
	VPA	KBZ	FB	OKS	LEV	TPM	
0.	15,8(4,3)	15,7(4,6)	13,1(5,8)	16,7(3,7)	12,7(1,6)	13,7(1,22)	0,107
3.	15,2(3,6)	14,0(2,7)	14,7(3,7)	14,8(7,9)	16,0(3,3)	12,9(2,7)	0,103
6.	14,9(3,29)	14,1(2,4)	17,4(10,0)	14,7(7,2)	17,0(2,3)	13,7(1,6)	0,900
9.	14,4(5,4)	14,5(2,3)	12,4(6,0)	13,7(3,1)	15,0(3,4)	17,7(4,9)	0,771

*** (multivariate test, tüm değişkenler için $p=0,888$)



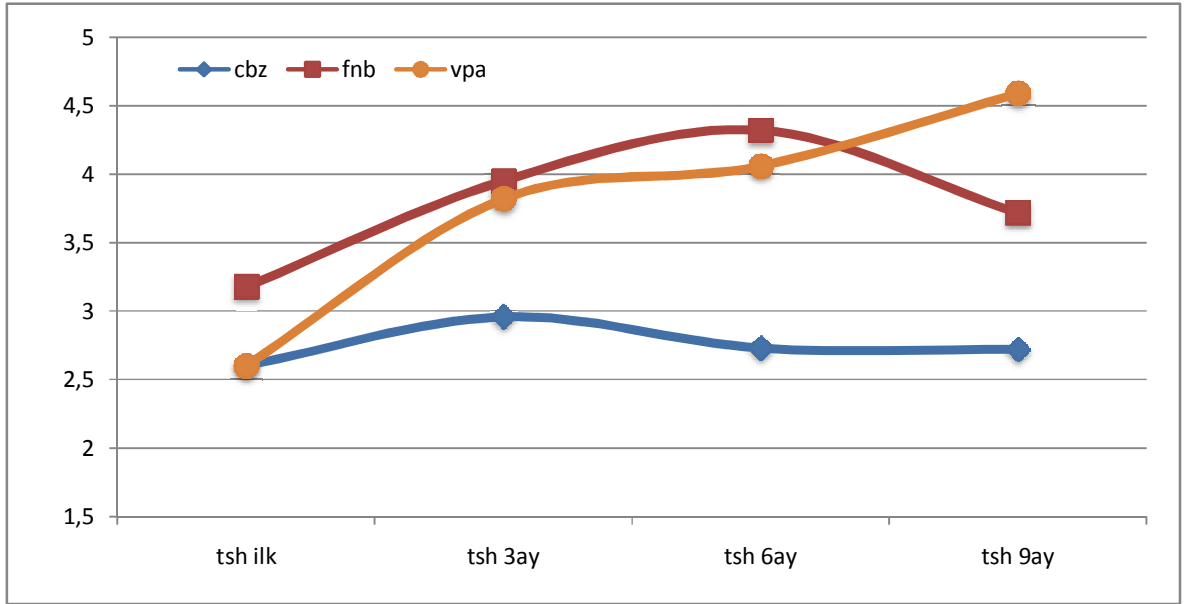
Şekil 4.2 Kullanılan antiepileptik ile 0, 3, 6, 9. Aydaki sT4 düzeyleri (pmol/L)

Antiepileptik ilaç grubuna göre farklı dönemlerde yapılan ölçümler sonucunda 0, 3, 6. ayda TSH değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.2). Ölçülen TSH değerleri kullanılan ilaç arasındaki etkileşim anlamlı değildir ($p > 0,05$). 9. ayda ise VPA alan hasta grubunda diğer ilaç kullananlara göre TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır ($p = 0,007$). VPA alan grupta Tablo 4.2’de ve şekil 4.3’de görüldüğü gibi normal sınırlar içerisinde TSH değerlerinde progresif yükselme görülmektedir.

TABLO 4.2 Antiepileptik ilaç gruplarına göre farklı dönemlerde (0, 3, 6, 9. ay) TSH ortalama(SD) değerleri(mIU/L)

ZAMAN AY	ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR						P DEĞERİ
	VPA	KBZ	FB	OXS	LEV	TPM	
0.	2,66(1,5)	2,0(1,4)	3,8(2,7)	2,8(1,6)	2,2(1,9)	2,7(1,1)	0,520
3.	4,0(2,5)	2,4(1,5)	4,4(2,7)	2,8(1,9)	2,2(1,9)	3,2(0,7)	0,110
6.	4,5(2,9)	2,3(1,1)	4,6(2,4)	3,5(4,1)	2,4(1,5)	3,0(1,6)	0,223
9.	4,6(2,8)	2,7(1,9)	3,7(2,4)	2,5(1,5)	2,4(2,0)	2,4(0,5)	<u>0,007</u>

*** (multivariate test, tüm değişkenler için p=0,395)



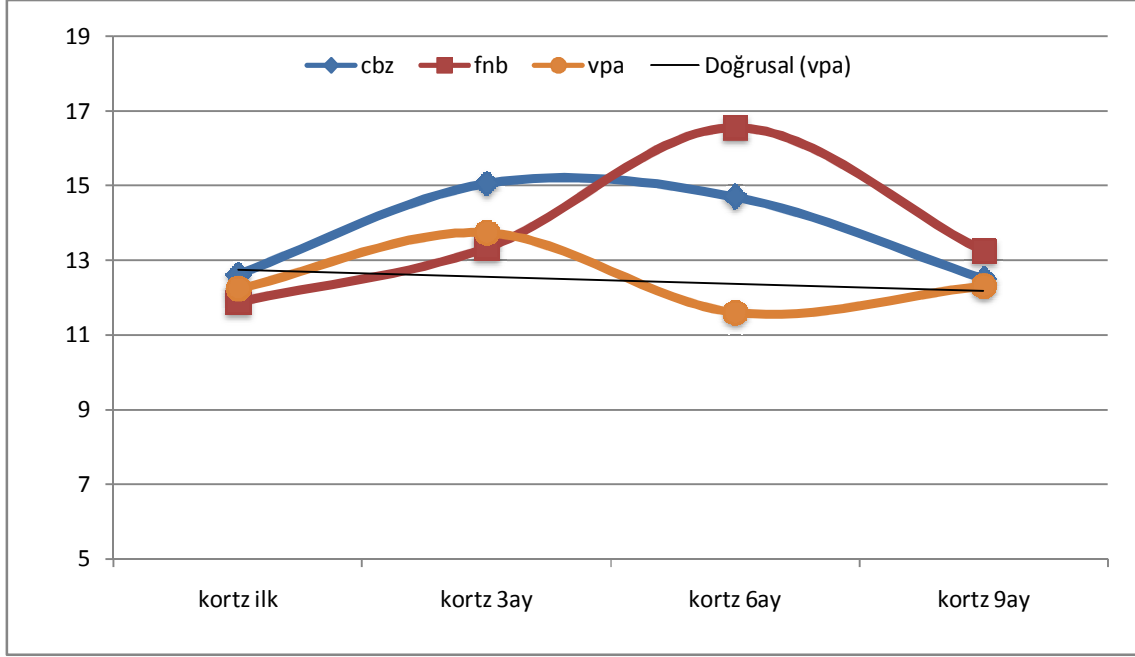
Şekil 4.3: Kullanılan antiepileptik ile 0, 3, 6, 9. Aydaki TSH düzeyleri (mIU/L)

Antiepileptik ilaç grubuna göre farklı dönemlerde yapılan ölçümler sonucunda kortizol değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,713$)(Tablo 4.3). Ölçülen kortizol değerleri kullanılan ilaç arasındaki etkileşim anlamlı değildir($p>0,05$). Şekil 4.4’de VPA kullananlarda kortizol düzeyinde doğrusal bir çizgi üzerinde değişme olmadığı görülmektedir.

TABLO 4.3 Antiepileptik ilaç gruplarına göre farklı dönemlerde (0, 3, 6, 9. ay) kortizol ortalama(SD) değerleri(mcg/dl)

ZAMAN AY	VPA	KBZ	OKS	LEV	TPM	P DEĞERİ
0.	12,1(5,2)	5,5(2,9)	8,8(1,2)	11,6(1,9)	13,1(3,1)	0,728
3.	13,8(8,3)	11,7(3,5)	19,8(1,4)	12,4(4,9)	11,3(3,7)	0,419
6.	11,2(4,1)	8,8(1,1)	8,8(2,2)	14,6(2,3)	6,1(1,6)	0,151
9.	11,1(5,9)	10,0(3,7)	14,9(6,1)	9,9(2,0)	13,2(5,2)	0,620

*** (multivariate test, tüm değişkenler için $p=0,395$)



Şekil 4.4 Kullanılan antiepileptik ile 0, 3, 6, 9. Aydaki kortizol değerleri

TİROİD HORMON TEDAVİSİ ALANLAR:

Dokuzu erkek, 12'si kız olmak üzere 1,5 ay ile 14 yaş arasında toplam 21(%19,6) çocukta takipte tiroid hormon bozukluğu saptandı.

Tiroid bozukluğu gelişmesi ile çocukların cinsiyeti arasında farklılık saptanmamıştır($p=0,197$).

Çocukların tiroid bozukluğu olma durumu kullanılan ilaç türüne göre değişiklik göstermemektedir($p=0,335$)(Tablo 4.4). Fakat Tablo 4.4'de görüldüğü gibi VPA kullanan 56 çocuğun 14'ünde(%25), FB kullanan 17 çocuğun 5'inde (%30) takipte tiroid bozukluğu gelişmiştir.

TABLO 4.4 Tiroid bozukluğu ve kullanılan ilaç ilişkisi

	TİROİD BOZUKLUĞU		TOPLAM
KULLANILAN İLAÇ	VAR	YOK	
VPA	14(%25)	42(%75)	56
KBZ	1(%7,1)	13(%92,9)	14
FB	5(29,4)	12(70,6)	17
LEV	0	5(%100)	5
OKS	1(16,7)	5(83,3)	6
TPM	0	5(%100)	5

($p=0,335$, $X^2=5,712$)

VPA ve diğer ilaçlar gruplandığında da tiroid hormonlarında bozulma sıklığını artırmadığı saptanmıştır ($p=0,205$, $X^2=1,608$).

Tiroid hastalığının türü ile cinsiyet, epilepsi türü ve kullanılan ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0,05$, X^2).

MRI bulguları ile tiroid hastalığı olma arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır($p=0,162$, $X^2=1,957$).

EEG bulguları ile tiroid bozukluğu yaşanması arasında istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,041$, $X^2=4,160$).

TABLO 4.5 EEG bulguları ile tiroid bozukluğunun karşılaştırılması

EEG BULGULARI	TİROİD BOZUKLUĞU		TOPLAM
	EVET	HAYIR	
HAFİF	15	76	91
AĞIR	6	9	15

($p=0,041$, $X^2=4,160$).

5. TARTIŞMA

Epilepsi gerek hastalığın kendisi gerekse uzun süre tedavisi dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Bugün dünyada elli milyonu aşkın epileptik insan olduğu düşünülürse ne derece önemli bir sorun olduğu anlaşılabilir. Bu nedenle epilepsi ve epilepsi benzeri konvülziyon ile seyreden hastalıklar üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta, yeni ilaç ve tedaviler geliştirilmektedir. Epilepsi tedavisi uzun süreli bir tedavi olduğu için yan etkilerinin iyi anlaşılması ve araştırılması gerekir.

Epilepsi ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlarla endokrin sistem arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (69). Karşılıklı olarak epilepsinin kendisi hormon dengesini etkileyebilirken hormonlar da nöbet aktivitesi üzerine etkili olabilmektedir(70,71). Ayrıca antiepileptik ilaçlar da dolaşan hormon konsantrasyonlarını değiştirerek hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyon değişikliklerine sebep olabilirler(6,7). Bununla birlikte epileptik hastalarda tiroid hormon değişikliğinin daha çok kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir(72,73).

Antiepileptik ilaçların tiroid bezi üzerindeki toksik etkileri daha önce yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir(74-77). Antiepileptik ilaçların tiroid bezi üzerine etkileri hakkındaki ilk çalışma 1962 yılında Oppenheimer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada fenitoinin serum proteinine bağlı iyot miktarında azalmaya yol açtığı, tiroksin bağlayıcı globulinden tiroksin sekresyonunda bozulmaya sebep olduğu bulunmuştur(74).

Bu çalışmaların sonucunda bazı antiepileptik ilaçların tiroid fonksiyonlarını belirgin ölçüde azalttıkları tespit edilmiştir. 1970'li yıllardan itibaren KBZ tedavisinin de epileptik hastalarda tiroid hormon dengesini değiştirdiği saptanmıştır. KBZ'in de fenitoin gibi tiroid fonksiyonlarını açıkça azalttığı ama ötiroid durumu bozmadığı saptanmıştır(66-68).

Deneysel çalışmalar özellikle steroid hormonların santral sinir sistemindeki nöronlarla etkileşime girebildiklerini ve nöronal eksitabilite ve protein sentezini azalttığını göstermiştir(78,79). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda östrojenin epileptik etkisi olduğu gösterilmiş; parsiyel epilepsili kadınlarda yapılan çalışmada intravenöz verilen östrojenin EEG değişikliklerine yol açtığı belirlenmiştir(80). Özellikle temporal epilepsili hastalarda hipotalamik-hipofizer aksın etkilenmesi sonucu endokrin bozuklukların ortaya çıkabileceği savunulurken, antiepileptik ilaçların da hormonal dengeyi bozabileceği ileri sürülmektedir(81).

Antiepileptik ilaçların tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizmaları geniş olarak araştırılmıştır. Metabolik enzimler steroidler gibi endojen ajanlarla eksojen olarak alınan ilaçları metabolize etmektedir. Antiepileptikler için metabolik reaksiyon başlıca sitokrom-P450(CYP) ve UDP-glukuronil transferaz(UGT) enzimleri tarafından katalizlenir. T4, hem glukuronidasyon hem de sülfatasyon ile metabolize edilir. Esas olarak UGT1A2 daha az bir oranda da UGT1A9, T4'ün karaciğerde primer konjugasyonundan sorumludur (82). UGT1A2 bilirubinin konjugasyonundan sorumlu olan primer izoenzimdir. Bilirubin glukuronidasyon aktivitesi FB tipi indükleyicilerle belirgin bir şekilde artar(83).

Genel olarak FB, fentoin ve KBZ hepatik mikrozomal enzim sistemini aktivite ettiklerinden dolayı, enzim indükleyici antiepileptik ajanlar olarak bilinirler(74,75). Böylece T4'ün UGT1A2 tarafından metabolizması da bu epileptikler tarafından indüklenmektedir(83).

Antiepileptik ilaçlar enzim indüksiyonunun yanı sıra hormon bağlayıcı protein düzeyini yükselterek de serbest dolaşan hormon düzeylerini düşürmektedirler (84,85). Yapılan çalışmalarda KBZ alan hastalarda sT4

düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasının diğer bir sebebi de T4'ün periferde T3'e dönüşümünde artışı sebebiyle olabilir(73).

Tanaka ve arkadaşlarının antiepileptik ilaç kullanan 287 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada üç yıl KBZ kullanımı sonucunda T3 ve T4 düzeylerinde düşüş saptamışlar ve bu nedenle üç yıllık kullanım süresinden sonra KBZ kullananların tiroid fonksiyonlarının takibini önermişlerdir(86). Simko ve arkadaşları 29 KBZ kullanan hastayı 7 hafta boyunca takip etmişler ve tiroid hormon bozukluğu sıklığının artmadığını görmüşlerdir(87). Bizim çalışmamızda sT4 ve TSH ortalama değerleri KBZ ile diğer antiepileptik ilaç kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmada tiroid bozukluğu gelişme riskini anlamlı artırmadığı saptandı. Bizim çalışmamızdaki takip süresinin üç yıldan kısa olması bunun nedeni olabilir. Yeşiltepe ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da KBZ kullananlar ile diğer ilaç kullananlar arasında anlamlı fark yoktu(88). Yüksel ve arkadaşlarının yeni epilepsi tanısı almış(fakat tedavi başlanmamış) 16 hasta ile 13 KBZ tedavisi alan hastayı, 13 sağlıklı çocukla(kontrol grubu) karşılaştırdıklarında; tedavi almayan epilepsi hastaları ile kontrol grubunda endokrin parametrelerde farklılık tespit edilmemiştir(89).

Yapılan birçok çalışmada VPA'nın tiroid hormon düzeylerine etkisi tam açıklanamamıştır(90,91). VPA, tiroid hormon düzeylerini arttırabilir, hormonlar azaltabilir veya değiştirmeyebilir. Verotti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VPA'nın tiroid hormonlarının serum düzeyleri üzerine etkisi olmadığı, Ericsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise VPA'nın serum T3 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir(92, 93).

VPA proteinlere yüksek oranda bağlanmasına rağmen enzim indükleyici aktivitesinin olmadığı yapılan çoğu çalışmada gösterilmiştir(94). VPA'nın tiroid

hormonları üzerindeki etkisinin ilacın hepatik mikrozomal enzimleri indükleyici etkisinden çok enzimatik inhibitör etkisinden dolayı olabileceği bunun sonucunda VPA'ya bağlı tiroid hormon düzeylerinin artabileceği de belirlenmiştir(95,96). Ayrıca bir çalışmada VPA tedavisinin TSH seviyesini artırabileceği bunun nedeninin de VPA'nın GABA_A mimerjik özelliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır(97), çünkü GABA somatostatin salınımının inhibitörüdür ve somatostatin TSH sekresyonunu inhibe eder.

Bizim çalışmamızda VPA kullanan hastalarda sT4'de Tablo 4.1 ve Şekil 4.2'de görüldüğü gibi normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde belirgin düşme, buna karşın TSH'da da Tablo 4.2 ve Şekil 4.3 'de görüldüğü gibi normal sınırlar içerisinde belirgin yükselme saptanmıştır. Sadece 9. Ay TSH düzeyi VPA kullananlarda, diğer ilaçları kullananlara göre anlamlı yüksekti($p=0,07$). Fakat diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında tiroid hormon düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Bentsen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmasının sonuçları da bizim çalışmamıza benzer olarak bulunmuştu. Bu çalışmada VPA monoterapisinden sonraki 1 ay içerisinde T4 düzeyindeki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir(98).

Ünay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise VPA alanlarda ortalama sT4 ve TSH normal sınırlar içinde olmasına rağmen kontrol grubuna göre sT4'de anlamlı düşüklük, TSH'da ise anlamlı yükselme saptanmıştı(99).

FB tedavisinin ise tiroid fonksiyonları üzerine olan etkileri ile ilgili az sayıda çalışma olup, bunlardan Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FB'in ancak 6 yıldan uzun süre kullanıldığı durumlarda serum T3 ve T4 düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır(86). Yeşiltepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise FB kullananlarda serum sT4 ve TSH düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştı (88). Tıraş ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada 81 çocuk hastada KBZ ve FB kullanımının tiroid hormon seviyelerini etkilemediği görülmüştür(100). Bizim çalışmamızda da FB kullananlarda benzer olarak tiroid hormon bozukluğu istatistiksel olarak artmamıştı.

LEV, OKZ, Vigabatrin ve topiramat ile tiroid fonksiyonları üzerine etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Litaratürde de sınırlı sayıda yazı olup bizim çalışmamız bu nedenle bir örnek teşkil etmektedir. Vainionpää ve arkadaşlarının 78 çocuk hastada yaptıkları çalışmada KBZ ve OKZ'nin serum tiroid hormonlarını(sT4 ve sT3) düşürdüğü, VPA'nın ise TSH'ı yükselttiği fakat ötiroid hali bozmadığı saptanmıştır(101). Hirfanoğlu ve arkadaşlarının 53 epileptik çocukta yaptıkları çalışmada OKZ'nin sT4'ü düşürürken ötiroid hali etkilemediğini, uzun dönemde subklinik hipotiroidi riskini artırabileceğini bildirmişlerdir(102). Çalışmamızda OKZ, LEV, TPM kullanan çocuklarda tiroid hormonları farklılık göstermemiş, ortalama sT4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.

Çalışmamızda kortizol düzeyleri antiepileptik ilaçların kullanımından etkilenmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların EEG bulguları ile tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında EEG'de ağır bozukluğu olan grupta tiroid disfonksiyonu anlamlı olarak sık saptanmıştır. MR bulguları ile tiroid hormon düzeyleri arasında ise istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Literatürde çocuklarda benzer bir çalışma daha önce yapılmamış olması çalışmamızın bir önemli özelliğidir.

Bu çalışmamızın ve yapılan çalışmaların sonucunda; antiepileptik tedaviyle klinik veya laboratuvar olarak hipotiroidizm rapor edilmiş olup antiepileptik tedavi süresi uzadıkça endokrinolojik bozukluk çıkma olasılığının arttığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızda ve başka çalışmalarda antiepileptik ilaçlarla tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin ortaya çıktığının

gösterilmesi, antiepileptik tedaviye başlarken ve başladıktan sonra tiroid fonksiyonlarının bilinmesi gerektiğini, hastalarda hipotiroidi semptomları açısından takipleri ve hipotiroidi gelişme durumunda doğru ilaç seçilmesinin gerektiğini düşündürmüştür. Bu yönde yapılacak geniş örneklemli ve prospektif çalışmalar bu konudaki bilgilerimizin daha da gelişmesine yardımcı olacaktır.

ÇALIŞMANIN SONUÇLARI ve ÖNERİLER

- Antiepileptik ilaçların endokrin fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu bildirilmektedir. Ancak bu konuda çalışma sayısının kısıtlı, niteliğinin yeterli yol gösterici olmadığı düşünülüp bizim çalışmamız ile de antiepileptik tedaviye başlarken ve başladıktan sonra tiroid fonksiyonlarının takip edilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir.
- VPA çalışmamızda olduğu gibi çocukluk çağı epilepsilerinde oldukça sık kullanılan ve tiroid bozukluğu açısından en sık suçlanan antiepileptik ilaçtır. Çalışmamızda 9 ay boyunca antiepileptik ilaç kullanan hastalarda sT4 ve TSH düzeyleri takip edildiğinde ölçümler normal sınırlarda olmasına rağmen VPA kullananlarda TSH düzeyleri yükselirken, sT4 düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Bu nedenle VPA kullananların daha dikkatli ve sık izlenmesi önerilir.
- Çalışmamızda KBZ kullanımının tiroid hormon bozukluğu oluşturmadığı, bunun ise takip süresinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.
- Antiepileptik ilaç kullananlarda ilk aylarda tiroid hormon bozukluğu olasılığı düşük bulunduğu için ilk yılda hormon düzeyleri 3 aydan daha uzun aralıklarla bakılabilir.
- FB, LEV, OKZ ve TPM tedavileri ile tiroid fonksiyonları ile ilgili az sayıda çalışma olup bizim çalışmamızda tiroid hormonlarını etkilemedikleri saptanmıştır.
- Antiepileptik ilaç kullanımı sırasında kortizol düzeylerinin anlamlı ölçüde etkilenmediği belirlenmiştir.
- EEG bozukluğu derecesine göre tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının artması EEG bozukluğu ciddi düzeyde olan hastaların daha yakın izleminin gerekliliğini düşündürmüştür.

- MR bulguları ile tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında patolojik görüntüleme bulguları olan hastalarda tiroid hormon bozukluğu görülme sıklığı artmamıştır.
- Bu güne kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçlarında görülen bazı farklılıklar, çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının sayısının yetersizliği, ortalama yaş uyumsuzluğu, nöbet tipi, nöbet kontrol oranları ve hastalıklarının sürelerindeki bazı farklılıklar ile açıklanabilir. Tüm bu değişkenleri kapsayan, daha uzun süreli ve daha geniş örneklemlili çalışmalar bu konudaki bilgilerimizin artmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji Oğul E (ed). Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa-1996; 171-188.
- 2-Brodie M.J , French J.A . Management of epilepsy in adolescent and adults.The Lancet. July 22 , 2000 ; vol. 323-329.
- 3-Hauser WA. Seizure disorders: the chances with age. *Epilepsia* 1992;33 (suppl 4): S6-14.
- 4-O'Donohoe NV. Epilepsies of Childhood. 3rd ed. Oxford: Butterworth-HeinemannLtd; 1994:1-5
- 5-Bauer J, Isojärvi J, Herzog A. G , Reuber M , Polson D . Reproductive dysfunction in women with epilepsy : recommendations for evaluation and management. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002 ; 73: 121-25.
- 6- Dana-Heari J, Oxley J, Richens A . Pituitary Responsiveness to gonadotrophin releasing and thyrotropin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. Clin. Endocrinol. 1984 ; 20:163-168
- 7-Fiscsel H ,Knopfle Q . Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978; 19: 323-335.
- 8-Brodie M.J , French J.A . Management of epilepsy in adolescent and adults.The Lancet. July 22 , 2000 ; vol. 323-329.
- 9-Erdinç Oguz; Nöbetlerin semiyolojisi ve sınıflaması. *Epilepsi* 5US yayın 2001 Syf:17-18.
- 10-O.Charles Cockerell, Simon D. Shorvon.Epilepsy Current Concepts.Epidemiology.London-1996.p: 1.
- 11-Mark mumenthaler,Heinrich Mattle with Ethan Taub.Neurology.Epilepsy, Other Episodic Disorders of Neurologic Function, and Sleep Disorders.4th edition-Germany-2004.p:495.
- 12- Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arsivi*, 1965; 6(2): 57-65.

- 13- Chadwick D.: Epilepsy. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57:264-384,1994
- 14-Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991;32:798-809.
- 15-Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics; 1991.
- 16-Elçioglu Ö. Geçmiste, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.
- 17-Adams RD, Victor M, *Principles of neurology*. McGraw-Hill, _nc: 271-275, 1993
- 18-Betül Baykan,Candan Gürses. Epilepsi .Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed:A.Emre Öge.Nobel Tıp Kitabevleri ,İstanbul,2004,sayfa 279-309
- 19- Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-6
- 20- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
- 21-Swaiman KS, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology Principles and Practice*. New York: Mosby Press, 2005: 989-1181.
- 22-Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul: 5Us Yayın, 2002:63-107.
- 23-Aicardi J. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press, 1986: 44-111.
- 24-Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006:317-399.
- 25-Majeda M, Margineanu DG, Gorji A, Siep E. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology*. 2003 Oct; 45(5): 661-71.
- 26-Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA. Models for epilepsy and epileptogenesis:

report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland.

Epilepsia. 2002 Nov; 43(11):1410-20.

27-Löscher Wolfgang .New vision in the pharmacology of anticonvulsion . Eur J Pharmacol 1998; 342: 1-13

28-Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. Pharmacotherapy 2000; 20:191-9.

29-Josemir W .Sander .The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice . *Epilepsia* 2004 ;45 (6): 28-34

30-Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of Epilepsy.*Psychiatric Clin Neurosci*.2004 Jun;58(3): 3-6

31-Bazil CW. New antiepileptic drugs. *The Neurologist* 2002; 8: 71-81.

32-Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* 1999; 40: 20-5.

33-Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-7.

34-Günter Kramer. Vigabatrin. In: *Pediatric epilepsy Diagnosis and Therapy*. Eds: John M.Pellock . Second edition.DEMOS Medical, New York, 2001,pp: 499-506

35-Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsant. Eur J Pharmacol 1998 ;342: 1-13.

36-Keskin Sabiha, Antiepileptik ilaçların etki mekanizması Sendrom 1995;7(11):60-64

37-Olcay N, Türkan E. *Pediatric 3.baskı cilt 2* 2002:s1350

38-Hitiris N.,Brodie HJ,Review,Curr Opin Neurol 19:175-180.2006

39- Nelson *Pediatric Textbook*17th Ediotion;page 2001-2005

40-Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11: 47-64.

41-Bartalena L , Robbins J. Variations in thyroid hormone trnsport proteins andtheir clinical implications. *Thyroid* 1992; 2: 237-45.

- 42-Levey GS , Klein I .Disorders of The Thyroid. In:Stein J, editor. Stei's textbook of Medicine. 2nd edition. Brown;1994.p.1383-97.
- 43-Glass CK , Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990;1032:157-76.
- 44-Brent GA , Moore DD , Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. *Ann Rev Physiol* 1991;53:17-35.
- 45-Foord SM , Peters JR ,Dieguez C et al. Thyroid stimulating hormone. In:Lightman SL, Everitt BJ eds. *Neuroendocrinology*. Boston : Blackwell Scientific Publications , 1986 : 450-71.
- 46- Olcay N, Türkan E. *Pediatric* 3.baskı cilt 2 2002:s1229-1235.
- 47-Nelson *Pediatric Textbook*17th Edition;page1870-1879.
- 48- Thomas P Foley, Jr. *Pediatr.Rev.* 2004;25;94
- 49- Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , O'Connor T. , Smith J. , Nicod P. . Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxalase and Chromogranin-A5 in Hypothyroid Patients before and following Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:277-81
- 50- Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Reevaluation. *Am J Med* 1971;50:413-20.
- 51- Bilezikian JP , Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4:378-96.
- 52- Walker JD , Crawford FA , Mukherjee R , Zile MR , Spinale FG. Direct Effects of Acute Administration 3,5,3'triiodo-L-thyronin on Myocyte Function. *Ann Thorac Surg* 1994;58:851-6.
- 53- Ririe DG , Butterworth JF IV , Royster RL , MacGregor DA , Zaloga DP. Triiodotyrosine Increases Contractility Independent of Beta-adrenergic Receptors of Stimulation of Cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiology* 1995;82:1004 –12.
- 54- Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner

BM ,Kaplan NM , editors. Endocrine mechanisms in hypertension. Vol.2 New York:Raven Press; 1989 p.61-80

55- Klein I.Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM , Kaplan NM , editors. Endocrine Mechanisms in Hypertension. Vol.2 New York: Raven Press ;1989.p.1661-74.

56- Sanford CF , Griffin EE , Wildenthal K. Synthesis and Degradation of Myocardial Protein During The Development and Regression of Thyroxine Induced Cardiac Hypertrophy in Rats. Circ Res 1978;43:688-94.

57-Nelson Pediatrics Textbook 17th Edition;page1870-1871.

58- Martin I. Surks , M.D , and Rubens Sievert , M.D. Drugs and thyroid function. The New England Journal of Medicine. Dec. 1995 ;21 : 1688-1694.

59-Singer PA , Cooper DS , Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. JAMA. 1995;273:808-812.

60- Attia J, Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. Arch Intern Med. 1999;159:658-665.

61- Nelson Pediatrics Textbook 17th Edition;page1872.

62- Cassio A.,Cacciari E.Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus liothyronine? Department of Pediatrics, University of Bologna, Bologna, Italy. PMID: 12728088 [PubMed - indexed for MEDLINE]

63-Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: Interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme inducing antiepileptic drugs. Epilepsia; 2004;45: 764-768

64- Isojarvi JIT, Myllyla V.V. Pakarinen A.J. Effects of Carbamazepine on pituitary responsiveness to Luteinizing hormone releasing hormone, thyrotropin releasing hormone in epileptic patients. Epilepsia 1989;30:50-56.

65- Kirimi E, Karasalihoğlu S, Boz A. Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs. Eastern Journal of Medicine 1999;4; 23-26.

- 66- Liewendahl K , Majuri H , Helenius T : Thyroid function tests in patients on long term treatment with various anticonvulsant drugs. Clin Endocrinol 1978; 8: 185-191.
- 67- Oppenheimer JH, Fisher LV, Nelson KM, Jailer JW : Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. J Clin Endocrinol Metab. 1961 ; 21 : 252-262.
- 68- Rootwelt K , Ganes T , Johannessen S.I : Effect of carbamazepine , phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. Scand J Clin. Lab Invest 1978 ; 38 : 731-736.
- 69-Timiras PS , Hill HF : Antiepileptic drugs, hormone and epilepsy. Antiepileptic drugs mechanisms of Action 1980 : 655-666.
- 70-Mattson BH , Cramer JA : Epilepsy , sex hormones and antiepileptic drugs. Epilepsia 1985 ; 26 : 40-51.
- 71-Sundaram MBM , Hill A ,Lowry N : Thyroxine-induced petit mal status epilepticus. Neurology 1985 ; 35 : 1792-1793.
- 72-Isojärvi JIT , Pakarinen AJ , Myllyla VV : Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. Epilepsia 1988 ; 29:781-786.
- 73-Isojärvi JIT , Pakarinen AJ ,Myllyla VV : Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. Arch Neurol 1989 ; 46 : 1175-1178.
- 74-Isojärvi J.I.T , Pakarinen A. J , Myllyla V.V : Thyroid function with antiepileptic drugs. Epilepsia 1992 ; 33 : 142-148.
- 75-Rousso I , Pharmakiotis A , Gatzola M ,Karatzos E , Tourkantonis A : Effects of phenobarbital , diphenylhydantoin and carbamazepine on thyroid function in epileptic children. Acta Endocrinologia Suppl. 1984 ; 265 : 48-49.
- 76-Strondjord R. E , Aanderud S , Myking O. L , Johannessen S. L : Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. Acta Beurol. Scan. 1981 ; 63 : 111-121.

- 77-Deda G , Akıncı A , Teziç T , Karagöl U : Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *The Turkish Journal Of Pediatrics* 1992; 34: 239-244.
- 78-Fenwick PB, Toone BK, Wheeler MJ, Nanje MN, Grant R, Brown D, Sexual behaviour in a centre for epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1985;71:428-435.
- 79-Cramer JA, Jones EE. Reproductive function in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(suppl):s19-26
- 80-Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992;33(suppl):s49-61
- 81-Stoffel-wagner B, Bauer J, Flugel D, et al. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164-1173.
- 82- Findlay KA, Kaptein E , Visser TJ , Burchell B. Characterization of theuridine diphosphate-glucuronosyltransferase catalyzing thyroid hormoneglucuronidation in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2879-2883.
- 83-Bock KW, Bock-Hennig BS. Differential induction of human liver UDPglucuronosyltransferase activities by phenobarbital-type inducers. *Biochem Pharmacol.* 1987 ; 36 : 4137-4143.
- 84- Beastall GH, Cowan RA, Gray JM, Fogelman I. Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J* 1985; 30: 101-105.
- 85- Beastall GH , Cowan RA , Gray JM , Fogelman I : Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J* 1985; 30 : 101-105.
- 86- Tanaka K, Kodoma S, Yokohama S, Komatsu H, Konishi H, Momota K, et al. Thyroid function in children with long term anticonvulsant treatment. *Pediatr Neurol* 1987;13(2):90-4
- 87- Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317–321.

- 88-Yeşiltepe Mutlu G R, Vitrinel A, Ağzıkuru T, Cömert S, Edağ G Ç, Akın Y. Serum hormone levels of children receiving anticonvulsants;Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 47(1) : 47 - 50, 2008
- 89- Yüksel A, Kartal A, Cenani A, Yalçın E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. Acta pediatr Jpn 1993;35(2):108-12
- 90-Isojärvi JIT, Pakarinen AJ , Ylipalosaari PJ , Myllyla VV : Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 1990 ; 47 : 670-676.
- 91-Isojärvi JIT , Turkka J ,Pakarinen AJ et al. Thyroid function in men taking carbamazepine ,oxcarbazepine or valproate for epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 930-934.
- 92- Verrotti A, Basciani F, Morresi S et al.Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid.Pediatr Neurol 2001;25:43-46
- 93- Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M et al.Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid.Epilepsia 1985;26:594-6
- 94- Fariella RG , Varasi M , Smith MC. Valproic acid : mechanism of action. In: Levy RH , Meldrum BS, eds. Antiepileptic drugs . 4th ed. New York : Raven Pres 1995 : 581-8.
- 95- Larkin J. G , Macphee G. J. A , Beastall G. H , Brodie M. J : Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. Eur . J Clin. Pharmacol. 1989 ; 36 :213-216.
- 96- Perucca E ,Hedges A , Maki KA , Ruprah M , Wilson JF , Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 1984 ; 18 : 401-10
- 97- Lüscher N, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. Epilepsia 1980;21:611-615

- 98- Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand* 1983;67:235-241
- 99- Ünay B, Kalman S, Serdar M, Akın R, Gökçay E. (Department of Pediatrics, Gülhane Military Hospital, Ankara, Turkey). Hormone levels in children receiving antiepileptic treatment. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46: 182-186.
- 100-Tıras U, Erdeve O, Erturk B, Dallar Y. Antiepileptik Kullanan Çocukların Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2003, 12:25-29
- 101-Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JI. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*. 2004 Mar;45(3):197-203.
- 102-Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinaz P, Gucuyener K. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int* 2007 Dec;49(6):822-6.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatih Aygün

Doğum Tarihi: 19.04.1978

Doğum Yeri: Ankara

Adres: Marmara Evleri I.Kısım B-28 D-13 Beylikdüzü/İstanbul

Mesleki Unvan: Doktor

Eğitim Durumu:

2004-2009 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.(Çocuk Asistanı)

1996-2003 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Yüce Fen Lisesi

Ankara Çankaya Lisesi (Ortaokul)

Ankara Çankaya İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce(Hacettepe’de 1 yıl hazırlık)

Medeni Durumu: Evli, 2 çocuk babası

Katıldığı Kurslar:

2005 NRP kursu

2005 EKG kursu

2005 27. Pediatri Günleri

2006 4. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi

2006 28. Pediatri Günleri

2007 ÇİYAD

2007 ÇİYAD Eğitim Kursu

2007 29. Pediatri Günleri

2007 Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi

2007 4. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi

2008 Emzirme danışmanlığı

2008 Pediatrik Endokrin Aciller Sempozyumu

2008 30. Pediatri Günleri

2008 ANKEM kongresi

30 poster(8'i yurtdışı) ve editörde yayınlanmayı bekleyen 3 yazı.

DOSYA NO:

HASTA ADI ve SOYADI:

CİNSİYETİ:

DOĞUM TARİHİ:

TANISI:

BOYU: (SD) TARTISI: (SD) VKİ: (SD)

EEG BULGUSU: 1-HAFİF 2-ORTA 3-AĞIR

KRANİAL BT-MR BULGULARI: 1-NORMAL 2-PATOLOJİK

KULLANDIĞI ANTİEPİLEPTİK VE DOZU:

İKİDEN FAZLA ANTİEPİLEPTİK KULLANIMI:

TİROİD HORMONLARI:

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SIRASINDA 3.AY	TEDAVİ SIRASINDA 6.AY	TEDAVİ SIRASINDA 9.AY	TEDAVİ SIRASINDA 12. AY
ST4					
T4					
TSH					
KORTİZOL					

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU ZAMANI:

BOZUKLUK ŞEKLİ:

1-ST4 DÜŞÜK, T4 NORMAL

2-T4 DÜŞÜK, TSH NORMAL

3-TSH YÜKSEK veya NORMAL

BOZUKLUK ZAMANINDA TİROİD HORMONLARI DEĞERLERİ:

*ST4:

*TSH:

*T4:

TİROİD HORMONU BAŞLANGIÇ DOZU:

mcgr/m2/gün

mg/kg/gün

TEDAVİ DOZU:

mcgr/m2/gün

mg/kg/gün

TİROİD İLACI BAŞLANDIKTAN SONRA KONVÜLZİYON SAYISI:

1-ARTIŞ VAR

2-DEĞİŞMEDİ

TİROİD HORMONU TEDAVİSİNİ:

1-DÜZENLİ ALMIŞ

2-DÜZENSİZ ALMIŞ

TİROİD VOLÜMÜ:ANTI-TPO:ANTI-TG:TEDAVİ ÖNCESİ NÖROMOTOR GELİŞİMİ:1-GERİ2-NORMALTEDAVİ SONRASI NÖROMOTOR GELİŞİMİ:1-GERİ2-NORMAL