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

VALPROİK ASİDE BAĞLI DİŞ ETİ HİPERPLAZİSİNİN ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN VE BAZI SİTOKİNLERİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nebahat Yılmaz

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hüseyin Tan

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI V
KISALTMALAR Vİ
ŞEKİLLER Vİİ
TABLOLAR Vİİİ
TEŞEKKÜR SAYFASI İX
ÖZET X
ABSTRACT Xİİ
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. EPİLEPSİ 2
2.1.1. Tanımlama 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Etiyoloji 2
2.1.4. Patofizyoloji 5
2.1.5. İnsidans 5
2.1.6. Sınıflama 6
2.1.7. Ayırıcı tanı 8
2.1.8. Prognoz 8
2.1.9. Tedavi 8
2.2. VALPROİK ASİT 10
2.2.1. Etki mekanizması 10
2.2.2. Farmakokinetik özellik 10
2.2.3. Yan etkiler 10
2.3. DİŞ ETİ HİPERPLAZİSİ 12
2.3.1. Etiyoloji 12
2.3.2. Patogenez 13
2.3.3. Tedavi 13
2.4. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR 15
2.4.1. Serbest radikaller 15
2.4.2. Oksijen toksisitesi 16
2.4.3. Oksidatif hasarın sonuçları 17
2.4.4. Hastalıklarda serbest radikallerin rolü 17
2.4.5. Antioksidanlar 18

2.4.6. Antioksidan sistemin başlıca elemanları 18
2.4.7. Etki mekanizmalarına göre antioksidan savunma sistemi 20
2.5. SİTOKİNLER 21
2.5.1. İnterlökinler 21
2.5.2. Diş eti hiperplazisinde sitokinlerin rolü 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM 23
3.1. Hasta seçimi 23
3.2. Diş eti hiperplazisinin değerlendirilmesi 23
3.3. Materyalin toplanması 24
3.4. Total antioksidan kapasite ölçümü 25
3.5. İnterlökin–6 ölçümü 25
3.6. İnterlökin–8 ölçümü 25
3.7. İstatistiksel incelemeler 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 42
7. KAYNAKÇA 44

TEZ ONAYI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kararı ile "Valproik Aside Bağlı Diş Eti Hiperplazisinin Etyopatogenezinde Total Antioksidan Kapasitenin ve Bazı Sitokinlerin Rolünün Araştırılması" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Nebahat Yılmaz tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir.

Etik kurulun 10.02.2005 oturum tarihli, 1 numaralı toplantısının 33 sayılı kararı ile araştırmanın etik kurula uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 14.02.2005 oturum tarihli, 12 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

KISALTMALAR

EEG : Elektroansefalografi
ILAE : Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (*International League Against Epilepsy)*
SSS : Santral sinir sistemi
MR : Magnetik rezonans görüntüleme
GABA : Gama amino butirik asid
VPA : Valproik asit
SOD : Süperoksit dismutaz
GSH : Glutatyon
GSH-PX : Glutatyon peroksidaz
GSH-Red : Glutatyon redüktaz
GST : Glutatyon transferaz
SPSS : *Statistical Package for Social Sciences*
IL : İnterlökin
IFN : İnterferon
TNF : Tümör nekrozis faktör
G-CSF : Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF : Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
TGF : Transforme edici büyüme faktör.
PDGF : Platelet orijinli büyüme faktörü.
CTGF : Konnektif doku büyüme faktörü.
MCP : Monosit kemoatraktan protein.
MIP : Makrofaj enflamatuar protein.
NK : Doğal öldürücü hücre.
NO : Nitrik oksit.
PAF : Platelet aktive edici faktör.
PG : Prostaglandin.
ELİSA : *Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay.*

ŞEKİLLER

Şekil	**sayfa**
2.1.1. Başlangıç yaşına göre epilepsi insidansı	5
4.1. Serum TAS ile serum IL–6 düzeyi korelasyon grafiği	34
4.2. Serum TAS ile tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği	34
4.3. Tükürük TAS ile tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği	35
4.4. Serum IL–6 ile serum IL–8 düzeyi korelasyon grafiği	35
4.5. Serum IL–8 ve tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği	36

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1.1. Epileptik nöbetlerin etiyolojik sınıflandırması (ILAE 1993)	4
2.1.2. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması (ILAE 1981)	7
2.3.1. Diş eti hiperplazisinin en sık nedenleri	12
2.3.2. Diş eti hiperplazisine neden olan ilaçlar	12
2.4.1. Oksijen ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler	16
4.1. Hastaların periodontal muayene bulguları	26
4.2. Grupların periodontal muayene sonuçları	27
4.3. Periodontal muayene korelasyon tablosu	27
4.4. Çalışma grupları	28
4.5. Grupların yaşlarının istatistikî karşılaştırılması	28
4.6. Gruplar arasında cinslerin verilerinin karşılaştırılması	29
4.7. Grup 1'de cinsler arasında verilerin karşılaştırılması	29
4.8. Grup 2'de cinsler arasında verilerin karşılaştırılması	30
4.9. Kontrol grubunda cinsler arasında verilerin karşılaştırılması	30
4.10. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması	32
4.11. TAS ve IL'ler arasındaki ilişki	33

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günlerden itibaren verdiği bilgi ve moral desteği dışında, tez çalışmamın kurgulama aşamasından bitimine kadar harcadığı emek ve desteği için tez yönetici hocam Doç. Dr. Hüseyin Tan Bey'e, yine uzmanlık eğitimim boyunca bizlerden desteklerini esirgemeyen Tıp Fakültesi Dekanı ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamda hastalarımızın dişetlerinin değerlendirilmesi ve tükürük örneklerinin alınmasında emeği olan Yrd. Doç. Dr. Taşkın Gürbüz Bey'e, alınan serum ve tükürükte biyokimyasal çalışmaları gerçekleştiren Uzm. Dr. Fevzi Polat Bey'e teşekkür ediyorum.

Şu ana kadar ki yaşantımda maddi ve manevi desteği ve eğitimimin devamı için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili babam Ahmet ve annem Ayşe Yılmaz'a sonsuz teşekkürler. Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olup desteğini esirgemeyen ağabeyim Mustafa ve eşi Nurhayat'a, hayatıma anlam katan yeğenlerim Muhammed Ali ve Irmak'a, çalışmamda beni cesaretlendiren ve yardımlarını esirgemeyen kardeşlerim Tahsin, Nezahat, Yavuz ve Sündüs'e ayrıca teşekkür ediyorum.

ÖZET

Epilepsi, çocuklarda sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Valproik asit (VPA) epileptik çocukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Birçok yan etkisi yanında diş eti hiperplazisi de yapabilir. Diş eti hiperplazisi, hücrelerin sayısındaki artışa bağlı diş etinin genişlemesidir.

Radikaller, dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine ise antioksidan savunma sistemleri adı verilir.

İlaca bağlı diş eti hiperplazisinde bazı sitokin ve büyüme faktörleri seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber literatürde total antioksidanların (TAS) diş eti hiperplazisinde rolünü araştıran çalışma yoktu. Yine VPA' ya bağlı diş eti hiperplazisi patogenezinde TAS ve sitokinlerin rolünü gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu bilgilerden yola çıkarak epileptik çocuklarda VPA' ya bağlı gelişen diş eti hiperplazisi etyopatogenezinde TAS'ın ve bazı sitokinlerin rolünü araştırmak istedik. Bu çalışmada, VPA kullanan epilepsi hastalarında gelişen diş eti hiperplazisinde, TAS, interlökin (IL)–6 ve IL–8'in rolü araştırıldı. Çalışma 4-15 yaşları arasında VPA ile monoterapi alan 52 epilepsi hastası ile yeni tanı alan ve antiepileptik tedavi almamış 23 epilepsi hastası üzerinde yürütüldü. Serum ve tükürükte TAS, IL–6 ve 8 düzeyleri *Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay* (ELİSA*)* ile tespit edildi.

Serum TAS düzeyi VPA' ya bağlı diş eti hiperplazili grupta (2.63±0.94 mmol/L) ve hiperplazisiz grupta (2.45±0.56 mmol/L) ile kontrol grubuna (1.73±0.60 mmol/L) göre yüksek bulundu ($p<0.001$), ancak hiperplazili ile hiperplazisiz gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Tükürük TAS düzeyi, ilaç kullanan hiperplazisiz grupta (0.42±0.25 mmol/L) ile hiperplazili grupta (0.35±0.22 mmol/L) ve kontrol grubunda (0.42±0.22 mmol/L) ile farklı değildi ($p>0.05$).

Serum IL–6 düzeyi, VPA alan hiperplazili (27.39±11.30 pg/mL) ve hiperplazisiz grup (32.55±6.31 pg/mL) ve serum IL–8 düzeyleri hiperplazili (38.78±26.75 pg/mL) ve hiperplazisiz grupta (34.68±13.85 pg/mL) ile kontrol grubundan (9.08±5.80 & 10.95±7.74 pg/mL) daha yüksekti ($p<0.001$). Yine hiperplazili ve hiperplazisiz gruplar arasında serum IL–6 ve IL–8 düzeyleri farksızdı ($p>0.05$). Dişeti hiperplazisi gelişen grubun tükürük IL–8 düzeyi (4156.52±1551.56 pg/mL) hiperplazisiz grup (1923.96±1297.83 pg/mL) ve kontrol grubundan (2230.86±1343.64 pg/mL) anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç olarak, VPA alan hastalarda TAS, IL–6, IL–8 serumda artmakta, tükürükte ise sadece IL–8 artmaktadır. VPA tedavisi alan hiperplazili ve hiperplazisiz gruplarda istatistiksel olarak fark olmadığı için VPA' ya bağlı hiperplazinin patogenezinde bu parametrelerin rol oynamamış olacağı kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Valproik asit, Total Antioksidan Kapasite, IL–6, IL–8

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurologic disorder commonly seen in the children. Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug commonly used in the treatment of epileptic children. In addition to the many side effects of VPA, it may also cause gingival hyperplasia. Gingival hyperplasia is gingival enlargement due to the increase in the number of cell.

Radicals are defined as very effective molecules which are low molecular weight, short life-spanned molecules and include an unpaired electron in outer orbitals. Antioxidant defensive systems refer to the defensive systems preventing the damage of reactive oxygen species in the body.

Although there are a lot of studies revealing an increase in the levels of growth factors and some cytokines in gingival hyperplasia due to the drug, there is no study indicating the role of total antioxidant status (TAS) in gingival hyperplasia in the literature. We could not find out any study indicating the role of TAS or cytokines in the pathogenesis of gingival hyperplasia secondary to VPA. From this knowledge, we aimed to investigate the roles of some cytokines and TAS in the etiopathogenesis of gingival hyperplasia in epileptic children on VPA therapy.

In the study, the roles of TAS, interleukin (IL)–6 and 8 in the gingival hyperplasia in epilepsy patients on VPA therapy were examined. The study was carried on 52 patients with epilepsy on VPA monotherapy in the age range of 4-15 years and on 23 patients with epilepsy, who are not receiving any antiepileptic drug. TAS, IL–6 and IL–8 levels in serum and saliva were detected by means of ELISA.

Serum TAS levels in patients with both gingival hyperplasia (2.63±0.94 mmol/L) and gingival hyperplasia-free (2.45±0.56 mmol/L) on VPA monotherapy were found higher than those of the control group (1.73±0.60 mmol/L) ($p<0.001$). But, there was no significant difference in TAS between gingival hyperplasic and non-hyperplasic groups ($p>0.05$). Salivary TAS levels, there was no significant difference in with gingival hyperplasia group (0.35±0.22 mmol/L), nonhyperplasia group (0.42±0.25 mmol/L) and control group (0.42±0.22 mmol/L) ($p>0.05$).

Serum IL–6 (27.39±11.30 pg/mL in hyperplasia group, 32.55±6.31 pg/mL in nonhyperplasia group) and serum IL–8 levels (38.78±26.75 pg/mL in hyperplasia group, 34.68±13.85 pg/mL in nonhyperplasia group) were significantly higher than in the control group (9.08±5.80 and 10.95±7.74 pg/mL respectively) ($p<0.001$ for both). Also, there was no significant difference between hyperplasic and non-hyperplasic

groups in terms of IL–6 and IL–8 values ($p>0.05$). Salivary IL–8 levels were found to be higher in the gingival hyperplasia group (4156.52±1551.56 pg/mL) than in the nonhyperplasia (1923.96±1297.83 pg/mL) and control (2230.86±1343.64 pg/mL) groups ($p<0.001$).

In conclusion, serum TAS, IL–6 and IL–8, and only salivary IL–8 levels were found to be increased in the patients receiving VPA. In the groups with hyperplasia and without hyperplasia receiving VPA treatment, as there was no statistically significant difference, we concluded that these parameters in the pathogenesis of gingival hyperplasia due to VPA could not play a role.

Key Words: Epilepsy, Sodium Valproate, Total Antioxidant Status, IL–6, IL–8.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk döneminde sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve uzun süreli ilaç tedavisi gerektirir. Antiepileptik ilaç tedavisinin akut, idyosenkratik, doza bağımlı, teratojenik ve kronik birçok etkileri vardır. Uzun süreli kullanıma bağlı olarak karaciğer, sinir sistemi, hematopoetik sistem, kas-iskelet sistemi, deri ve endokrin sistemin etkilendiği, metabolik ve immünolojik değişikliklerin ortaya çıktığı, ilaç kullanım süresi uzadıkça da bu etkilerin arttığı gösterilmiştir (1). Valproik asit (VPA) epileptik çocukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Birçok yan etkisi olan valproik asit diş eti hiperplazisi de yapabilir (2).

Tükürük, birçok protein, glikoprotein, elektrolit ve organik molekülü içeren heterojen bir sıvıdır. Bu sıvı ağızda bir iyon rezervuarı, temizleyici bir solüsyon ve tampon görevi görmektedir. Tükürük birçok koruyucu özelliklerinin yanında alınan gıdaların çiğnenmesi ve sindirilmesi esnasında ortaya çıkan ve oksidatif strese yol açan serbest oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır (3).

Kronik enflamatuar periodontal hastalıklarda serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu bilinmektedir. Antiepileptiklere bağlı diş eti hiperplazisinin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir, bununla birlikte bakteriyel plağın sebep olduğu enflamasyonu artırıp konnektif doku sentezinin artmasına ve diş eti hiperplazisine yol açabileceği ileri sürülen hipotezlerden biridir (4). Literatür araştırmamızda VPA' ya bağlı diş eti hiperplazisinde total antioksidanların (TAS), interlökin (IL)–6 ve IL–8'in çalışılmadığını gördük.

Bu bilgilerden yola çıkarak epileptik çocuklarda valproik aside bağlı gelişen diş eti hiperplazisinin etyopatogenezinde TAS ve bazı sitokinlerin rolünü araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ:

2.1.1. Tanımlama; epilepsi kelimesi, yunanca kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelen “epi” üstünden “lipsis” tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiş, buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seizure” fiilinden gelişmiştir (5).

Nöbet, beyinde bir grup nöronun anormal ve asenkron elektriksel deşarjı sonucu görülen klinik tablodur. Bu klinik tablo, hasta veya gören tarafından algılanan bilinç, motor, duyu, otonomik ya da ruhsal değişikliği içeren ani ve geçici bir fenomendir.

İki veya daha fazla unprovoke nöbet epilepsi olarak tanımlanır. Yirmi dört saat içinde oluşan birden fazla nöbet tek nöbet olarak değerlendirilirken, status epileptikus atağı da tek nöbet olarak kabul edilir. Sadece febril nöbet ya da yenidoğan döneminde nöbet geçirenler bu kategoriye dahil edilmez (6).

Unprovokasyonun tanımı ise komplekstir. Unprovokasyon, nöbetin akut beyin hasarı veya bir hastalık ile bağlantısı olmamayı tarifler. Epilepsiyi tanımlaması için bu tekrarlayan nöbetlerin, doğrudan doğruya bir kafa travması, ilaç intoksikasyonu ve ateşe bağlı olmaması gerekir. Bazı spesifik uyarıcı faktörler refleks epilepsilere sebep olur. Örneğin, fotosensitivite epilepsili çocuklarda ani ışık veya primer okuma epilepsili çocuklarda kompleks bir yazının okunması nöbeti uyarır. Kişinin aktivitesi, uyku yoksunluğu, şiddetli duygusal stresler nöbeti uyarabilir, epilepsi yoksa bunların nöbet oluşumunda önemi yoktur (7).

2.1.2. Tarihçe; epileptik nöbetler birkaç bin yıl önce tanımlanmıştır. Kaydedilen ilk tanımlama 3000 yıl önce Mezopotamya’da sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlere aittir. Hipokrat 2500 yıl önce epilepsi hakkında ilk kitabı yazmıştır. Hipokrat o döneme kadar epilepsi etiyolojisinde kabul edilen tanrısal nedenleri reddetmiştir. Ancak, ortaçağ döneminde Hipokrat teknikleri unutuldu ve yeniden tanrısal etiyoloji hakim oldu.

Modern çağda epilepsi etiyolojisinin araştırmaları Fritsch, Hitzig, Ferrier ve Caton tarafından 1870’lerde yapılan çalışmalar ile başladı. 1929 yılında Berger kafa derisinde elektrotlarla insan beynindeki elektriki sinyalleri kaydetti. Bu keşif ile de epilepsinin sınıflandırılmasında elektroansefalogram (EEG) kullanılmaya başlandı (8).

2.1.3. Etiyoloji; epileptik nöbetler birçok serebral ya da sistemik hastalığın semptomu olabilir, bu yüzden etiyolojisi çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (*International League Against Epilepsy;* ILAE) 1993’te epidemiyolojik

çalışmalarda kullanılmak üzere epileptik nöbetlerin etiyolojik sınıflandırmasını yayınlamıştır (Tablo 2.1.1.) (6).

Bu sınıflandırmada öncelikle nöbeti akut olarak uyaran bir neden olup olmadığı araştırılır. Böylece provoke ve unprovoke nöbet ayrımı yapılır. Provoke nöbetler, nöbeti ortaya çıkaran akut bir etiyolojinin varlığı ile karakterizedir, bu nedenle akut semptomatik nöbetlerle aynı kategoride yer alır. Bu nöbetler epilepsi olarak değerlendirilmezler. Unprovoke nöbetler ise semptomatik ve idyopatik nöbetler olarak iki kategoride incelenmektedir.

Semptomatik nöbetler bilinen bir serebral disfonksiyon sonucu görülen nöbetlerdir. Akut semptomatik nöbetler akut sistemik, toksik ya da metabolik bozukluğa; enfeksiyon, inme, kafa travması, alkol intoksikasyonu, alkol yoksunluğu, intraserebral kanama gibi akut santral sinir sistemi (SSS) olayına bağlı görülen nöbetlerdir. Nöbetler genelde izoledir, ancak alkol yoksunluğu nöbetlerinde olduğu gibi, akut olay tekrarlarsa yineleyen nöbetler, hatta status epileptikus görülebilir.

Semptomatik nöbetler hastanın geçmişinde tanımlanmış, epileptik nöbet riskini artırabilecek, SSS bozukluğu sonucu gelişen nöbetlerdir. Semptomatik nöbetler de statik ensefalopati ve progresif SSS bozukluğuna eşlik eden nöbetler olarak iki kategoride incelenmiştir.

Etiyolojisi bilinmeyen unprovoke nöbetler idyopatik epilepsiler ve kriptojenik epilepsiler olmak üzere iki kategoride incelenmiştir. İdyopatik terimi 1989'da ILAE tarafından tanımlanmıştır ve spesifik sendromlar için kullanılmaktadır (9), belirgin bir nedeni olmayan nöbetler için kullanılmamalıdır. Kriptojenik terimi ise nöbet riskini artırabilecek herhangi bir faktör ile birlikteliği belirlenemeyen nöbetler için kullanılır.

İdyopatik epilepsiler, adından da anlaşılacağı gibi, mevcut araştırma yöntemleriyle altta yatan bir nedenin gösterilemediği durumlar olarak kabul edilmektedir. Oysa son yıllarda genetik bilimindeki yoğun gelişmeler bu tür epilepsilerin kalıtımsal özellikte olduğunu göstermektedir. İdyopatik epilepsilerin bir kısmı klinik özellikleri açısından iyi tanınmakta, ek olarak günümüzde, büyük ailelerde yapılan genetik çalışmalarla yeni türler tanıtılmaktadır. Kriptojenik epilepsiler, idyopatik epilepsilerin bilinen özelliklerine uymamaları nedeniyle semptomatik gibi görünen fakat mevcut araştırma yöntemlerinin yine de etiyolojik bir bilgi vermediği durumlardır (10).

Tablo 2.1.1. Epileptik Nöbetlerin etiyolojik Sınıflandırması (ILAE 1993):

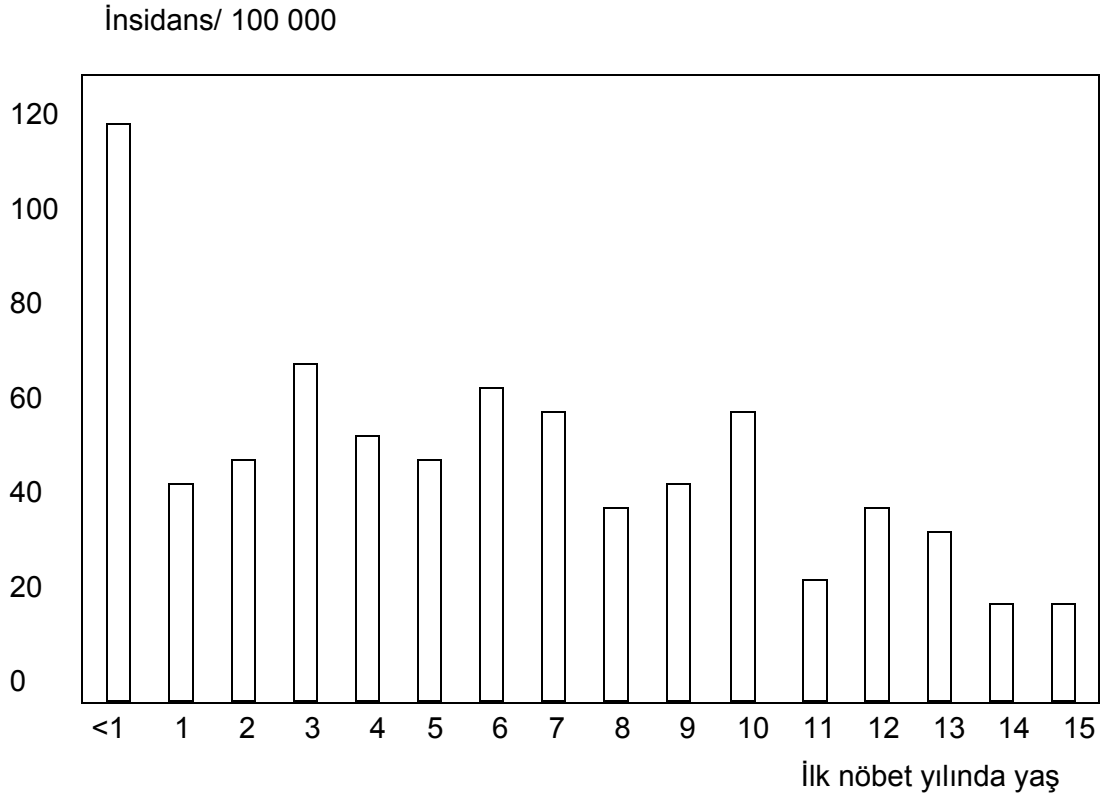
1. Semptomatik nöbetler
   - A. Provoke nöbetler (akut semptomatik nöbetler)
     - a) Kafa travması (travmatik beyin hasarından sonra ilk 7 gün)
     - b) Serebrovasküler olay (SVO) (SVO' dan sonra ilk 7 gün)
     - c) SSS enfeksiyonu (aktif enfeksiyon esnasında)
     - d) SSS tümörü
     - e) İntrakranyal cerrahi sonrası (cerrahi sonrası erken dönemde)
     - f) Toksik (ilaçlar, alkol ve çevresel toksinlerle temas sonrası)
     - g) Yoksunluk (alkol ya da ilaçların kesilmesi)
     - h) Metabolik (elektrolit imbalansı, hipoglisemi, üremi, serebral anoksi)
     - i) Ateş (SSS enfeksiyonu olmaksızın ateşle beraber görülen)
     - j) Multipl nedenler
   - B. Unprovoke nöbetler
     - I. Statik ensefalopati ile sonuçlanan nedenlere bağlı kronik semptomatik nöbetler
       - a) Kafa travması (travmadan 1 hafta sonra görülen nöbetler; cerrahi gerektiren açık kafa travması, intrakranyal hematom, hemorajik kontüzyon ya da fokal nörolojik defisit ile sonuçlanan kapalı kafa travması, deprese kafa kemiği kırığı ya da 30 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ya da posttravmatik amnezi)
       - b) Serebrovasküler olay (SVO' dan 7 günden uzun süre sonra)
       - c) SSS enfeksiyonu (SSS enfeksiyonu sekeli olarak görülenler)
       - d) Prenatal ve perinatal risk faktörleri (beynin gelişimsel malformasyonları, rezidüel motor defisit ile giden ciddi neonatal ensefalopati, gösterilmiş bir etiyoloji olmaksızın görülen mental motor retardasyon ile görülen nöbetler)
       - e) Alkole bağlı (akut yoksunluk ya da intoksikasyon olmaksızın kronik alkol bağımlılığı hikâyesi olanlarda)
       - f) Postensefalopatik durumlar (toksik ya da metabolik ensefalopati hikâyesi olanlarda)
       - g) Multipl nedenler
       - h) Diğer
     - II. Progresif SSS bozukluğuna bağlı semptomatik unprovoke nöbetler
       - a) Tümörler (başarılı şekilde tedavi edilemeyen SSS tümörler)
       - b) Enfeksiyonlar (Creutzfeldt-Jacob ya da Subakut Sklerozan Panensefalit gibi yavaş virüs enfeksiyonları ya da başarı ile tedavi edilemeyen bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar)
       - c) Otoimmün (Lupus Eritematoz, Multipl Skleroz gibi)
       - d) Metabolik (mitokondriyal ensefalopatiler, Fenilketonüri gibi)
       - e) Dejeneratif (Alzheimer hastalığı gibi)
2. Etiyolojisi bilinmeyen unprovoke nöbetler
   - A. İdyopatik epilepsiler
   - B. Kriptojenik epilepsiler

2.1.4. Patofizyoloji; nöbet, serebral korteksin elektriki yapısındaki paroksizmal olaylardır (8). Nöbeti oluşturan deşarj santral sinir sisteminde normal ileti yollarını kullanarak yayılmakta, eksitatör sistemler ile şiddeti artmakta ve inhibitör mekanizmalar ile engellenmektedir (11).

Epilepsi oluşum ve gelişimi farklı anatomik, fizyolojik ve patolojik substratları içermektedir (11). Kortikal nöron ağı içinde inhibitör ve eksitatör güçler arasındaki ani uyumsuzluk nöbetle sonuçlanır. *Gamma amino-butyric acid* (GABA) beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir; GABA-A ve GABA-B reseptörlerine bağlanır. Glutamat ise beyindeki ana eksitatör nörotransmitterdir. Eksitasyonun artması, ya da inhibisyonun azalması nöbet ile sonuçlanır (8).

2.1.5. İnsidans; epilepsi tüm çocukların % 0,5-1'inde görülen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 150 000 çocuk ve gencin ilk nöbetini geçirdiği ve bunların 30 000'inin daha sonra epilepsi tanısı aldığı bildirilmiştir (12).

Çocukluk çağı epilepsisinin yıllık insidansı, doğumdan 16 yaşına kadar yaklaşık 40/100 000'tır. Bu insidans hayatın ilk yılında 120/100 000, 1–10 yaş yaşları arasında 40–50/100 000 olacak şekilde plato çizer ve erken adolesan dönemde 20/100 000'e kadar ani düşme gösterir (Şekil 2.1.1) (7).



Şekil 2.1.1. Başlangıç yaşına göre epilepsi insidansı.

Nöbet tiplerinde insidans değişkendir. Çocukluk çağındaki epilepsi sendromlarının yaklaşık %75'i jeneralize tonik-klonik veya çeşitli tip fokal nöbetlerle seyrederken %15'inde absans tipi nöbetler görülür.

Epilepsi veya konvülsiyonların prevalans bilgilerini toplamak çok kolay değildir, bu da aktif epilepsiyi tanıma güçlüklerinden kaynaklanır. Bir çalışmada son beş yıl içinde nöbet geçirenler ya da antiepileptik ilaç alanlar aktif epilepsi olarak tanımlandı ve çocukluk çağında epilepsinin prevalansı 4.3-9.3/1000 olarak bulundu (7).

2.1.6. Sınıflama; epilepsinin sınıflandırılması tanıda, tedavinin planlanmasında ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Ancak epilepsinin sınıflandırılmasında hangi kriterlerin göz önüne alınacağı konusunda fikir birliği olmadığı için uzun yıllar değişik sınıflamalar yapılmıştır. Son olarak 1981 yılında ILAE'nin klinik kriterlere ve EEG bulgularına göre yaptığı nöbet tipi sınıflandırılması kabul edilmiştir, 1981 yılında yeniden bazı değişiklikler yapılarak bugünkü şekline getirilmiştir (Tablo 2.1.2.) (13).

Başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilere jeneralize epilepsiler denir. Nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği nöbetlerle seyreden epilepsilere parsiyel (fokal) epilepsiler denir. Bunlar beynin belli alanlarından çıkan lokalize deşarjlardır. Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetlerinin izlendiği ve EEG bulgularının olduğu bir başka duruma da fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler denir (9).

Nöbet tipleri ve başlangıç yaşları ile tedaviye yanıtı, klinik gidişleri ve ortak EEG bulguları mevcut, fakat etiyolojileri farklı olabilen durumlar "epilepsi sendromu" adını alır (14). Epileptik sendromların ayırt edilmesi nöbet tipi, etiyoloji, anatomi, presipite eden faktörler, başlangıç yaşı, ciddiyeti, kronikleşmesi ve bazen prognoz yönünden önemli bilgiler sağlar. Bu nedenle ILAE 1989 yılında epileptik sendromları kriter alarak Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Klasifikasyonu'nu yayınlamıştır (9).

Tablo 2.1.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 1981):

1. Parsiyel nöbetler
    A. Basit parsiyel nöbetler
        a) Motor bulgularla seyreden
        b) Otonomik semptom ve bulgularla seyreden
        c) Somatosensoryal veya özel sensoryal semptomlarla seyreden
        d) Psişik semptomlarla seyreden
    B. Kompleks parsiyel nöbetler
        a) Basit parsiyel başlayıp bilinç kaybı ile devam eden nöbetler
        b) Başlangıçta bilinç kaybı ile seyreden nöbetler
    C. Parsiyel başlayıp sekonder olarak jeneralize olan nöbetler:
        a) Basit parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler
        b) Kompleks parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler
        c) Basit parsiyel başlayıp önce kompleks parsiyel nöbetle süren daha sonra jeneralize olan nöbetler
2. Jeneralize nöbetler
    A. Konvülsif nöbetler:
        a) Tonik nöbetler
        b) Klonik nöbetler
        c) Tonik-klonik nöbetler
        d) Atonik nöbetler
    B. Nonkonvülsif nöbetler:
        a) Absans nöbetleri
        b) Atipik absans nöbetleri
    C. Miyoklonik nöbetler
3. Sınıflandırılamayan epileptik nöbetler;

nöbetlerin yukarıdaki formlara benzemediği durumlar için geçerlidir. Yenidoğan döneminin çiğneme, pedal çevirme gibi çeşitli nöbet tipleri şimdilik bu grupta incelenmektedir.

2.1.7. Ayırıcı tanı; iki veya daha fazla unprovoke klinik nöbet hikâyesi, hemen hemen tanısaldır. Ancak bazen, çocuklarda epilepsiyi taklit eden bazı bozukluklar yanlış tanı konulmasına neden olur (refleks anoksik nöbetle seyreden pallid veya vasodepresör senkoplu katılma nöbeti gibi).

EEG gerçek nöbet olmaksızın epilepside tanısal değildir. Normal çocukların küçük bir yüzdesinde EEG'de epileptiform aktivite vardır. Kronik epilepsili bir çok çocuğun ise interiktal EEG'si normaldir. Bu oran %40'ların üzerine çıkabilir. Bununla beraber interiktal EEG spesifik tanıyı ima etmesi açısından önerilmektedir. Beyin görüntülemeleri yapısal anomalileri göstermesi açısından önerilir (7).

2.1.8. Prognoz; epilepsi prevalansı ve insidansının karşılaştırılması epilepsi vakalarının çoğunda hastalığın zamanla iyileştiğini akla getirmektedir, aksi takdirde prevalansın çok daha fazla olması beklenirdi (15, 16).

Yapılan çalışmalar yeni tanı alan epilepsi hastalarında hastalığın çoğunlukla kısa seyrettiğini ve tedavinin başlaması ile nöbetlerin çoğunlukla sonlandığını göstermiştir (15). Uzun süreli epilepsi hastalarında ise prognoz yeni tanı alan hastalara göre çok daha kötüdür. Nöbetler kontrol altına alınana kadar geçen süre uzadıkça, uzun süreli remisyon şansıda azalmaktadır (17–19).

Epilepsi prognozunu etkileyen en önemli faktör altta yatan etiyolojidir. Normal bir çocukta ilk jeneralize tonik-klonik nöbet ve normal EEG sonrası nöbet tekrar riski %20–30 iken, mental retardasyonlu, parsiyel nöbeti olan ve EEG'de diken aktiviteleri olan çocukta tekrar riski %80-90'dır. Şayet ikinci nöbet gözlenirse, genellikle birinci nöbetten kısa süre sonra gelişir ve %75'i ilk altı ayda olup çoğunluğu ilk nöbetten sonraki beş hafta içindedir, iki yıldan sonra rekürrens nadiren gözlenmiştir (7). Nöbetleri 2–12 yaş arası başlayan hastalarda remisyon oranı daha yüksek iken iki yaş altında prognoz daha kötüdür (18, 20, 21).

Epileptik çocuklarda mental retardasyon, nöromotor gelişim geriliği ve davranış bozuklukları sık görülmektedir. Mental retardasyon, epilepsi ile birlikte seyreden bir beyin hasarına bağlı ya da spesifik epileptik bir sendromun komponenti olarak görülebilir. Ayrıca antiepileptik ilaçların terapötik dozlarda bile kognitif fonksiyonları bozduğu ve davranış bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (21–23).

Mortalite mental retardasyonu ve/veya nörolojik defisiti olan epilepsi hastalarında yüksektir (19–21, 24). Ölüm nedeni çoğunlukla primer hastalığıdır, ama beklenmeyen ölümler, kazalar ve intiharlar diğer ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (25).

2.1.9. Tedavi; epilepsi tedavisi ilaç ve cerrahi tedaviyi içerir. Epilepside ilaç tedavisine, 1857 yılında Locok tarafından potasyum bromid'in nöbet üzerindeki yararlı etkilerinin keşfedilmesinden sonra başlanmıştır. Bromid 70 yıldan daha uzun bir süre

tercih edilmiş bir ilaçtır. 1912 yılında Hauptmann tarafından fenobarbital bulunmuş ve daha sonra dünyada en yaygın kullanılan antiepileptik ilaç halini almıştır. Antiepileptik ilaç tedavisinde esas ilerleme 1938 yılında Merritt ve Putman tarafından fenitoinin bulunması ile olmuştur (11).

En çok kullanılan antiepileptik ilaçlar; fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit, pirimidon, klonazepam, felbamat (felbatol), gabapentin, lamotrigin, topiramat ve fosfenitoin'dir. Yeni antiepileptik ilaçlar; vigabatrin, okskarbazepin, tiagabin, zonisamid, levetirastam ve rektal uygulanan diazepam'dır (7).

2.2. VALPROİK ASİT:

Birleşik Devletler'de kimyacı Burton tarafından 1881'de bir organik solvent olarak sentezlenmiştir (26). Antikonvülzan özellik Meunier tarafından tanımlanmıştır (26) ve ilk olarak absans nöbetlerin tedavisinde kullanılmıştır (27). İlk kez 1966 yılında Lambert tarafından bipolar bozukluklardaki etkisi rapor edilmiştir (26).

Kimyasal ismi; sodyum di-n-propil asetik asit'tir. Kimyasal formülü: $C_8H_{15}O_2Na$.

2.2.1. Etki mekanizması;

- voltaj bağımlı sodyum (Na^+) kanallarının blokajı,
- uzun süreli kullanımda beyin Gama amino butirik asid (GABA) içeriğinde artış,
- yüksek dozda, T -Tip Kalsiyum (Ca^{2+}) akımının inhibisyonu (28).

İnhibitör bir aminoasit olan GABA'yı enzimatik olarak yıkan GABA transferaz ve süksinil semialdehit dehidrogenaz enzimlerini zayıf biçimde inhibe ederek beyinde GABA yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır (29). Ayrıca GABA'nın nöron ve glia hücrelerinden geri alınımını durdurmaktadır (30).

2.2.2. Farmakokinetik özellikler; VPA gastrointestinal sistemden tamamen emilir, ancak dozaj formlarına göre emilim hızları değişir. Maksimum plazma konsantrasyonu şurup alınımından 0.5–1 saat, kapsül alınımından 0.5–2 saat, enterik kaplı tablet alınımından 1–6 saat sonra ulaşır, gıdalar absorbsiyon zamanını uzatır ancak azaltmaz. Pediatrik hastalarda günlük idame dozu infantlarda, 20–70 mg/kg/gün çocuklarda 15–60 mg/kg/gün olarak önerilmiştir. VPA'nın plazma dağılım hacmi 0.15–0.25 lt/kg, maksimum konsantrasyonu 60–100 mg/lt'dir (7).

VPA karaciğerde aktif ve inaktif metabolitlere metabolize edilir ve bazı metabolitleri de antiepileptik etki gösterir. Metabolizasyonda ana yollar glukuronidasyon, mitokondride beta-oksidasyon ve sitokrom P_{450} 'de oksidasyondur. VPA'nın eliminasyon yarı ömrü kısadır. Doğumdan sonraki ilk birkaç haftada 17–40 saattir, infant ve erken çocukluk döneminde 3–20 saate kadar hızlı bir düşüş gösterir, bu nedenle gün içinde 3–4 kez bölünmüş dozlar halinde alınmalıdır (7).

2.2.3. Yan etkiler;

A. Kognitif fonksiyonlar; VPA alımı esnasında sedasyon ara sıra gözlense de diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımda en sıktır. VPA kullanımı ile kognitif fonksiyonlarda minimal yan etki gözlense de, VPA seviyesi yüksek olan hastalarda doğrudan doğruya hafızada zayıflama, algılamada azalma ve muhakeme zamanında uzama gözlenir (7, 31).

B. Davranış tarzı; uyku getirici, daha güzel ve uzun uyku veya huzursuz ve kısa uyku, uykuya geçişte zorluk, hiperaktivite, agresivlik, yorgunluk, mutsuzluk (31).

C. Gastrointestinal sistem;

Ağırlık artışı; çocuk ve adolesanların antiepileptik ilaç yan etki taramalarında kilo alımı en sık valproik asit alımında bulundu. Bu istenmeyen ağırlık artışı adultlarda %26, çocuk ve adolesanlarda %15'ti. Ayrıca ağırlık artışı kadınlarda daha sık gözlendi (7, 26, 31).

Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, iştah artışı (31).

Gastrik iritasyon; ilacın gıdalarla beraber alımı ile veya dozun azaltılması ile azaltılabilir veya bazı çocuklarda anti-asit veya H2-reseptör blokörleri ile VPA tedavisine devam edilebilir (7).

Hepatotoksisite; çoklu antiepileptik ilaç tedavisi alan mental retardasyonlu, çok küçük çocuklar (0–2 yaş) yüksek risk altındaki hastalardır. Fatal hepatotoksisite riski 2 yaş altında VPA ile monoterapi alan çocuklarda 1/118 000 iken politerapide risk 1/800'dir. Sadece VPA alan ve karaciğer yetmezliği nedeni ile ölen hastaların %95'inde yetmezlik bulguları tedavinin ilk altı ayında gözlendi. VPA ile tedavinin ilk altı ayında 2–3 haftada bir laboratuar testleri önerilmektedir (7, 26).

Pankreatit; özellikle genç hastaların küçük bir kısmında (< %1) tedavinin erken döneminde idiosenkratik pankreatit görülebilir (26).

D. Hematolojik; VPA tedavisi esnasında hastaların %9'unda fibrinojen, %36'sında protrombin zamanında anormallik, %5'inde trombositopeni gözlenir. Hastaların cerrahi öncesi kanama ve pıhtılaşma testlerinin yapılması gereklidir. Özellikle trombositopenili kanama bozukluğu olan hastalara VPA verilmemelidir. VPA tedavisi esnasında *Pelger-Huët* anomalisi ve makrositik kırmızı hücreler gözlenebilir (7, 26).

E. Tremor ve hareket bozuklukları; VPA tedavisine başlandıktan sonraki ilk bir ayda gözlenebilir ve doz bağımlıdır, dozun azaltılması ile tremor geriler (31).

F. Diğer; prepubertal dönemde hiperinsülinemi ve hipoandrojenizm (32), VPA tedavisi alan çocukların %12'sinde saçlarda değişiklikler (cansız ve dalgalı saçlar), poliüri, polidipsi, enürezis gözlenir (7,26, 31). Gestasyonun ilk on haftasında VPA'ya maruz kalan infantların %4'ünde nöral tüp defekti gelişir (26).

2.3. DİŞ ETİ HİPERPLAZİSİ:

Diş mine, dentin, sement ve pulpadan (diş özü) oluşur. Bir dişin dışarıdan sadece taç kısmı görülür ve diğer kısımları çene kemiği içinde gizlenmiştir, üzeri diş eti dokusu ile örtülüdür. Diş eti diş köklerinin çevresini saran sert, lifli ve kan dolaşımı ile iyi beslenen bir yapı olup, normal rengi uçuk pembedir. Sert ve kemiğe sıkıca yapışan 4-5 mm'lik diş eti daha yumuşak bir bağlantı ile yanak ve dudak içini döşer, bu yapıya mukoza denir.

Diş eti hiperplazisi veya diş eti kalınlığında artış hücrelerin sayısındaki artışa bağlı diş etinin genişlemesidir. Diş eti hiperplazisi derecelendirilmesi; grade 0: hiperplaziye ait bulgu yok; grade I: interdental papillada sınırlı genişleme; grade II: diş eti kenar ve papillaları tutan genişleme; grade III: genişleme taç kısmın dörtte üçünü örtmüştür (33). İlaç aracılı diş eti hiperplazisinin klinik ve histolojik karakteri epitelde hiperplazi, keratinize epitelde hipertrofi ve artmış konnektif doku birikimidir (34).

2.3.1. Etiyoloji; diş eti hiperplazisinin etyolojik nedenleri (Tablo 2.3.1.) (33);

Tablo 2.3.1. Diş eti hiperplazisinin en sık nedenleri:

1. İlaçlar
2. Herediter gingival fibromatozis
3. Nörofibromatozis
4. Lösemik diş eti infiltrasyonu
5. Hodgkin lenfomasının bir bulgusu olarak diş eti hiperplazi
6. Sweet-like sendrom
7. Schinzel-Giedion sendrom

İlacın uyardığı diş eti hiperplazisi ilk kez 1939 yılında antiepileptik ajan fenitoin tedavisi sonrası bildirilmiştir (33, 35-40). Daha sonra pek çok ilacın diş eti hiperplazisi yapıcı etkisi gözlenmiştir. İlaca bağlı diş eti hiperplazisine birçok lokal, genetik ve sistemik faktörün katkıda bulunduğu bildirilmiştir (33, 38) (Tablo 2.3.2.).

Tablo 2.3.2. Diş eti hiperplazisi nedeni olan ilaçlar:

1. Antikonvülzanlar; fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, VPA, pirimidon, ethotoin, felbamat, mefenitoin, metsüksimid, fenobarbital, fensüksimid.
2. Siklosporin
3. Kalsiyum kanal blokörleri; nifedipin, amblodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, nitrendipin, nikardin, verapamil, nimodipin,

Genç bir erkekte eritromisin kullanımıyla diş eti hiperplazisi tanımlanmıştır (41).

2.3.2. Patogenez; ilaç aracılı diş eti hiperplazisi çocuklarda erişkinlerden daha sıktır. Hiperplazinin şiddeti ve sıklığını artıran en sık neden, plak skoru ve diş eti enflamasyonudur. Kötü ağız hijyeni diş eti hiperplazisinde önemli bir neden olup, plak tutulumunu artıran ortodontik apereyler bu riski artırmaktadır.

Yaş, ilacın uyardığı diş eti hiperplazisi için önemli bir risk faktörüdür, fenitoinin uyardığı diş eti hiperplazisi özellikle erken adolesan döneminde gözlenmiştir. Bu dolaşımdaki androjenin diş eti fibroblastlarıyla olan ilişkisi ile açıklanabilir. Erken adolesan ve adolesanlarda dolaşımdaki androjen seviyesi artmıştır ve bu ilaçlar (fenitoin, siklosporin, nifedipin) testosteronun aktif metaboliti olan 5α-dihidrotestosterona dönüşümünü hızlandırır. Bu metabolit diş eti fibroblast alt gruplarını aktive eder ve kollajen sentezinde artış ve/veya kollajenaz aktivitesinde azalmaya neden olur.

Cinsiyet, bazı diş eti hiperplazisi olgularında önemli bulunmuştur. Siklosporin ve kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi sonrası gelişen diş eti hiperplazisi erkeklerde 2–3 kat daha sık gözlenmiştir (34, 42, 43).

Genetik heterojenite, ilaç dozu, ilacın serum, doku ve tükrük konsantrasyonu, ilacın tablet ya da solüsyon formunda olması diş eti hiperplazisi sıklığını etkiler. Kombine ilaç kullanımı diş eti hiperplazisinde anlamlı bulunmuştur; siklosporin ile kalsiyum kanal blokörlerinin, fenitoin ile karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaçların birlikte kullanımının, diş eti hiperplazisini artırmasına karşılık, siklosporin ile azatiyopirinin, siklosporin ile prednizolonun birlikte kullanılmasının diş eti hiperplazisini azalttığı görülmüştür (33, 34, 38, 39, 42, 44, 45).

İlaç aracılı diş eti hiperplazisinde olası birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır; diş eti fibroblast alt topluluğuna direk etki ile kollajen miktarında artış, enflamasyona yatkınlık ile fibroblast aktivitesinde artış, kollajenaz aktivitesinde azalma. İkinci teori, ilacın hücresel folik asit deplesyonuna neden olarak kollajenaz aktivatör enzim ürünlerinde azalma ve epitel matürasyonunda bozulma ve enflamasyona yatkınlık. Son teori ise hücrede fagositozu başlatan hücre membranında mevcut divalan katyonların membran transportunun bozulması (37).

2.3.3. Tedavi; uygun ağız hijyen programları; ağız hijyeni plak oluşumunda ve enflamasyon oluşumunda azalmayla doğrudan ilişkilidir. Çalışmalarda, altı ay içinde diş eti hiperplazisinde anlamlı gerileme olduğu ve programın devamında gerilemenin devam ettiği gösterilmiştir.

Diş eti hiperplazisine neden olan ilacın yerine hiperplazi yapmayan ilacın başlanması temel esastır. İlaç dozunun azaltılması ile de diş eti hiperplazisinde gerileme gözlenmiştir.

Farmakolojik tedavi; azitromisin, metronidazol ve klaritromisini de içeren çeşitli antibiyotiklerin kullanımını takiben diş eti hiperplazisinde iyileşme gözlenmiştir.

Cerrahi tedavi; cerrahi tedavi çoğunlukla estetik nedenlerle yapılır. CO_2 lazer kullanımı ile cerrahi süre kısaltılabilir, hızlı postoperatif kanama kontrolü sağlanabilir veya konvansiyonel cerrahi için mevcut kontrendikasyon varlığı halinde tercih edilebilir (38, 45).

2.4. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR:

2.4.1. Serbest radikaller; atomlar, proton ve nötronlardan oluşan pozitif yüklü bir çekirdek ve çekirdeğin etrafında bulunan negatif yüklü elektronlardan oluşurlar. Elektronlar hem partikül hem de dalga özelliğine sahip olup çekirdek etrafında ışık hızı ile hareket eder. Belirli elektronların bulunma olasılığının en yüksek olduğu yer orbital olarak adlandırılır (46).

Radikaller, dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (46, 47). Böyle bir kimyasal tür basit bir atom ya da kompleks yapılı bir organik molekül olabilir. Her türde kimyasal ve biyokimyasal tepkime daima atomların dış orbitallerinde ki elektronlar seviyesinde gerçekleşir (46).

Serbest radikallerin biyolojik materyallerdeki varlığı yaklaşık 50 yıl önce keşfedilmiştir. Bu olaydan kısa bir süre sonra Denham Harman oksijen radikallerinin in-vivo enzimatik reaksiyonların ürünü olarak meydana gelebileceği hipotezini ortaya atmıştır. Denham Harman 1956'da serbest radikalleri Pandora'nın felaketler kutusuna benzeterek, bunların büyük çaplı hücresel hasar, mutagenez, kanser ve biyolojik yaşlanmanın dejeneratif sürecinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür (48).

Radikaller; kovalent bağların homolitik kırılması, normal bir molekülün elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle elektron transferi ile oluşurlar (46).

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar: Serbest radikallerin ekzojen kaynakları; İlaçlar; aminotriazol, asetaminofen, bleomisin, doksorubisin, hiperbarik oksijen, klonzin, klozapin, 3,4-metilendioksimetamfetamin, nitrofurantoin, siprofloksasin, trisiklik antidepresanlar, triglitazon, metal iyonları; demir, bakır, kadmiyum, nikel, krom, cıva, kirleticiler; asbest lifleri, mineral tozlar, ozon, karbon monoksit, nitrik oksit, nitrojen dioksit, silika, bazı solventler, toksinler, hipoklorit, kükürt dioksit, yangın, parakuat, dikuat, plumbagin, juglone, radyasyon; ultraviyole ışık, x-ray, gamma radyasyon(47).

Vücudumuzda ve çevremizde sadece oksijenin değil, diğer atom merkezli radikaller de oluşabilir. Oysa özellikle biyolojik sistemlerde radikallerden bahsedildiğinde oksijen radikalleri akla gelir (46, 47). Hücresel koşullarda oluşabilen oksijen radikalleri ile oksijen içeren reaktif türlerin önemli olanları Tablo 2.4.1.'de görülmektedir (46).

Tablo 2.4.1. Oksijen ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler.

Tür:	Adı:	Tür:	Adı:
$^1O_2$	Singlet oksijen	NO	Nitrik oksit
$O_2^{-\cdot}$	Süperoksit	$NO_2^{\cdot}$	Nitrojen dioksit
H_2O_2	Hidrojen peroksit	NO_2^+	Nitril katyonu
$^{\cdot}OH$	Hidroksil radikali	NO^-	Nitroksil
$ROO^{\cdot}$	Peroksi radikali	NO^+	Nitrozil
ROOOH	Hidroperoksit	$ONOO^-$	Peroksinitrit
$RO^{\cdot}$	Alkoksi radikali	$ONOO^{\cdot}$	Peroksinitrit radikali
$ROOR^{'}$	Endoperoksit	N_2O_3	Dinitrojen trioksit
$HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksi radikali	N_2O_4	Dinitrojen tetroksit

2.4.2. Oksijen toksisitesi; bilinen bütün canlı türleri, organik moleküllerin içindeki şekli ile oksijene gereksinim duysalar da, serbest formdaki oksijen her canlı türü için aynı şeyi ifade etmez: Aerobik canlılar yaşamları için mutlaka moleküler oksijene ihtiyaç duyarlar. Fakültatif anaeroblar oksijenin varlığını tolere edebilirler, oysa zorunlu anaerobik canlılar sadece oksijensiz ortamda yaşayabilirler. Anaerobik canlılardaki oksijenin toksik etkisinin nedeni, oksijenden kaynaklanan bazı reaktif türlerin biyolojik molekülleri oksitlemeleri ve bu reaktif türlere karşı anaerobik türlerde savunma sisteminin bulunmamasıdır. Oksijen sadece anaerobik türlerde değil yaşamları için mutlaka moleküler oksijene bağımlı olan yüksek yapılı canlılarda da toksik etkilidir. Oksijenin canlılardaki toksik etkileri başlıca iki yol ile gerçekleşir. Moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe eder, oksijen ile indüklenen konvülzyon ile beyinde GABA düzeyleri arasında bir ilişki vardır. Oksijen, GABA sentezini katalizleyen glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA derişimini düşürmektedir. Oksijenin bazı enzimlerde gösterilen inhibitör etkisine rağmen, doğrudan oksijenin kendisinden kaynaklanan inhibisyon ancak sınırlı sayıda enzimlerde görülmüştür ve bu tür inhibisyonların hızı da çok zayıftır. İlk kez 1954 yılında, oksijenin biyolojik sistemlerde görülen toksik etkilerinin oksijenin bazı reaktif türlerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (46).

Normal fizyolojik şartlarda oluşan serbest radikaller, biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Akut hücre hasarının oluşabilmesi için radikallerin fazla üretimi veya detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz olması gereklidir. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (49).

Radikal moleküller, antioksidan savunma sistemi ile dinamik denge içinde bulunduğu sürece organizma için yararlıdırlar. Örneğin fagositik hücreler tarafından mikroorganizmaların öldürülmesinin ana mekanizması serbest radikal üretimidir. Serbest radikaller, apopitozisin tetikleyicisi, habercisi ve efektörü olarak görev yaparlar. Bu şekilde aşırı hücre çoğalmasını önleyerek homeostaziste yer alırlar. Antioksidan savunmanın çökmesi de apopitozisi tetiklemektedir. Serbest radikaller ikinci habercidirler, transkripsion faktörlerini aktive ederler. Hücrenin büyümesini sağlayan olayı düzenlerler (50).

Hücre bileşenlerinden, proteinler, membran lipitleri, nükleik asitler ve ekstraselüler matriks radikallerden etkilenen moleküller arasında en çok risk altında bulunan moleküllerdir (51). Serbest oksijen radikalleri protein, karbonhidrat ve lipid moleküllerinde oksidatif hasara neden olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin etkisiyle oluşan lipid peroksidasyonu ve karbonhidrat oksidasyon ürünleri de proteinlerin aminoasit içeriğinde modifikasyonlar oluşturmakta ve plazma protein karbonil (PCO) içeriğinde artışa neden olmaktadır (52).

2.4.3. Oksidatif hasarın sonuçları; serbest radikaller, hücre içi tiyol gruplarının ve pirimidin nükleotidlerinin oksidasyonu, sinyal transdüksiyonu ve iyon homeostazının bozulması, sitoskeletal organizasyonun modifikasyonu, glikolizin inhibe olması, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, nikotin adenin dinükleotid (NAD) kaybı, mitokondriyal Membran Potansiyel (MMP) kollapsı ve takiben Adenozin Tri Fosfat (ATP) kaybı ile hücre hasarına yol açarlar (53).

2.4.4. Hastalıklarda serbest radikallerin rolü; pek çok hastalıkta, oksidatif stresin bir sebep mi yoksa primer hastalık sürecinin bir sonucu mu olduğu açık değildir. Bununla birlikte enzimlerin ve yapısal proteinlerin oksidatif modifikasyonlarının hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynayabileceği kesinlik kazanmıştır (48).

Protein oksidasyonu ile ilişkilendirilmiş olan hastalıklar şunlardır: Epilepsi, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, diyabet, yenidoğan sepisi, malnütrisyon, Duchen ve Becker kas distrofisi, juvenil kronik ve romatoid artrit, katarakt oluşumu, koroner kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği/üremi, primer sklerozan kolanjit, alkole bağlı karaciğer hastalığı, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik hepatit C, kistik fibroz, mesane kanseri, parkinson hastalığı, polikistik over hastalığı, preeklemsi, psöriazis, sepsis, sistemik amiloidoz, varikosel, serebral iskemi, nazal polipozis, adenoid hipertrofisi ve presbiakuzi (48, 49, 53–59, 61-68).

2.4.5. Antioksidanlar; reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir (69).

Antioksidanlar, hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir (47).

2.4.6. Antioksidan sistemin başlıca elemanları (70, 71):

A. Enzimler
   a. Süperoksit dismutaz (SOD); süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayan bir metaloenzimdir. Bütün hücrelerde bulunmaktadır (72).
   b. Katalaz; yapısında protoporfirin IX Fe (HEM) grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (73). Hidrojen peroksit'i moleküler oksijene ve suya parçalayan reaksiyonu katalizlemektedir (51). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoza membranında yüksek miktarda bulunmaktadır (74). Peroksidaz aktivitesi de bulunmaktadır.
   c. Glutatyon peroksidaz (GSH-PX); memeli eritrositlerinde varlığı ilk kez 1957 yılında Mills tarafından gösterilmiştir (75, 76). GSH-PX, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte tetramer yapısında bir enzimdir (75).
   d. Glutatyon redüktaz (GSH-Red); NADPH varlığında oksitlenmiş glutatyonun indirgenme reaksiyonunu katalizlemektedir. Bu oksido-redüksiyon enziminin, koenzimi NADPH, prostetik grubu ise FAD'dir (77, 78).
   e. Glutatyon transferaz (GST)

B. Suda çözünen radikal tutucular
   a. Glutatyon (GSH); Başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeylerde bulunan ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir (79). GSH'un pek çok metabolik görevi bulunmaktadır; 1; GSH-PX, GSH-Red ve GST gibi enzimlerin substratıdır, 2; serbest radikallerle ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korur, 3; protein yapısındaki sülfidril (-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutarak, pek çok protein ve enzimin inaktivasyonunu engeller, 4; aminoasitlerin membrandan transportunu sağlar, 5; hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini önler (80–83).

b. Vitamin C; suda çözünen vitaminlerdendir, insanlarda sentezlenemediği için dışarıdan alınmalıdır. Hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapmaktadır. Güçlü bir antioksidandır. Lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek, lipitleri ve zarları oksidan hasara karşı korur. E vitamininin rejenerasyonunda da görev alır (70, 71, 84).
c. Ürik asit; normal plazma konsantrasyonunda antioksidan etki göstermektedir. Demir ve bakır iyonlarını bağlayarak etkisizleştirmektedir. Singlet oksijen, hipoklorit, hidroksil, süperoksit ve peroksil radikallerini temizlemektedir. Lipid radikalleri üzerine etkisi bulunmamaktadır(70, 71, 84).
d. Glukoz
e. Sistein

C. <u>Yağda çözünen radikal tutucular (70, 71, 84)</u>
   a. Vitamin E; yağda çözünen bir vitamindir. Zarda bulunan fosfolipidlerin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksitlerini ve diğer radikalleri indirger.
   b. Karotenoidler ve retinoidler; A vitamininin ön maddesi karoten en önemlisidir. Karotenoidler singlet oksijeni baskılamakta, peroksit radikallerini temizlemektedirler.
   c. Bilirubin; lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve süproksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısı olduğu bildirilmiştir.
   d. Ubikinonlar; lipitlerde çözünen ve izoprenoid takı içeren kinin türevleridir. Oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileşerek lipit peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin hasar görmesini engellemektedirler.
   e. Flavonidler; lipitlerde çözünürler. Lipid peroksidasyonunu başlatan radikalleri tutarak, metal iyonlarını bağlayarak ve radikal oluşturucu enzimleri inhibe eder.

D. <u>Metal iyonlarını bağlayan proteinler</u>
   a. Ferritin
   b. Transferrin
   c. Haptoglobulin
   d. Hemopeksin
   e. Seruloplazmin
   f. Albümin

2.4.7. Etki mekanizmalarına göre antioksidan savunma sistemi (85) :

A. Koruyucu antioksidanlar; bunlar serbest radikal oluşumunu baskılar (SOD, katalaz, GSH-PX, GST, karotenoidler, transferin, albümin, haptoglobülin, seruloplazmin).

B. Radikal temizleyici antioksidanlar; zincirin başlamasını ve kırık zincirin uzamasını baskılar (albümin, bilirubin, karotenoidler, ubiquinol, ürik asit, vitamin A, vitamin C, vitamin E).

C. Tamir ve yapım enzimleri; hasarın tamirini ve membranların yeniden yapılanmasını sağlar (DNA tamir enzimleri, lipaz, proteaz, transferaz).

2.5. SİTOKİNLER:

Sitokinler hücresel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır, fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir (86).

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef hücre davranışını etkiler. Yerel veya uzak etkileri olabilir. Glikoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler (IL), lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler olarak adlandırılırlar. Sitokinler şöyle sınıflandırılabilir:

A. Nonspesifik immüniteyi ve enflamasyonu artıranlar (proenflamatuar sitokinler); IL–1, IL–6, IL–8, interferon (IFN)–α, IL–5, tümör nekrotizan faktör (TNF) , IFN–γ
B. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda görev alanlar (spesifik immünite): IL–2, IL–4, IL–5, IL–12, IL–13, IL–14, IL–15, IL–16.
C. Kemik iliği prokürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar: Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF).
D. Regülatör sitokinler: IL–10, transforme edici büyüme faktörü (TGF)–β.
E. Kemokinler: IL–8, monosit kemoatraktan protein (MCP)–1,2,3, eozinofil kemotaksisi (eotaksin), makrofaj enflamatuar protein (MIP)–1α, MIP–1β.

Sitokinlerin başlıca etkileri yerel ve sistemik olarak şöyle özetlenebilir; yerel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçerek enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikalleri salınması, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksisite aktivasyonu), pro-koagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen medyatör salımıdır. Sistemik etkileri; ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimülan faktör artışı, doğal öldürücü (NK) aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışıdır. Bu arada diğer proenflamatuar medyatörler endotelden TNF–α ve IL–1 etkisi ile salınırlar ve vazodilatatör nitrik oksit (NO), platelet aktive edici faktör (PAF), prostaglandin (PG)–E_2, PG–I_2 veya vazokonstriktör (endotelin) etki yaparlar (87).

2.5.1. İnterlökinler; çok sayıda IL saptanmış ve bunlara 1'den 16'ya kadar numara verilmiştir. Bazıları enflamasyonu arttırırken bazılarının ise enflamasyonu baskılayıcı etkileri vardır. IL–1'in α ve β olmak üzere iki alt tipi olup monosit, lenfosit, endotel

hücresi ve mikroglia gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınırlar. Enflamasyon, ateş, ve karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezinin yanı sıra TNF-α'nın fonksiyonunu artırır. IL–6 ise IL–1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir, IL–8 ise nötrofil ve T lenfositler için uyarıcı olup anjiyogenik özelliği vardır (88).

2.5.2. Diş eti hiperplazisinde sitokinlerin rolü; yara iyileşmesi ve konnektif doku döngüsü, makrofaj, lenfosit ve daha az olarak fibroblastlardan salınan sitokin ve kemokinler tarafından kontrol edilir. Son çalışmalar hiperplazili diş etinde spesifik sitokinlerin yüksek seviyelerini gösterdiler. İlaç aracılı diş eti hiperplazisinde IL–6, IL–1β, fibroblast büyüme faktörü (FGF)–2, Platelet orjinli büyüme faktörü (PDGF)–B, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) gibi sitokin ve büyüme faktörleri seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (34).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi; çalışma, 2005–2006 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik nöroloji Kliniği, Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği ve Biyoteknoloji Bölümleri'nde yürütüldü. Çocukların 36'sı erkek, 16'sı kız 52 hasta çalışmaya alındı, 16'sı erkek 7'si kız 23 hasta kontrol grubu olmak üzere, 75 hasta çalışmaya dahil edildi.

Epilepsi tanısı anamnez, fizik muayene, EEG ve seçilen vakalarda beyin görüntüleme tetkikleri kullanılarak aynı pediatrik nörolog tarafından konuldu.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

a. 2–14 yaş arası epilepsi tanılı hastalar,
b. daha önce başka antiepileptik ilaç almamış ve sadece VPA alan hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

a. daha önce periodontal tedavi ya da diş eti cerrahisi almış olmak,
b. mental retardasyonu olmak,
c. diş etini etkileyen endokrin nedenler (diyabetes mellitus), hematolojik (trombositopenik purpura, lösemi), immün yetmezlik gibi sistemik hastalıkların varlığı,
d. kalsiyum kanal blokerleri, fenitoin, siklosporin gibi diş eti hiperplazisine neden olduğu bilinen ilaç kullanımı.

Daha önce antiepileptik ilaç almamış ve herhangi bir dışlanma kriteri taşımayan epilepsili hastalar kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilmeden önce ebeveynlerden bilgilendirilmiş yazılı izin alındı**.**

Bütün çocuklar çalışmaya alınmadan önce aynı pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi. Hasta ve ebeveynlerden hastaların; yaş, kilo, cinsiyet, epilepsi tipi, tedavi dozu tedavi süresi diş fırçalama alışkanlığı hakkında bilgiler alındı.

3.2. Diş eti hiperplazisinin değerlendirilmesi; diş etinin değerlendirmesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'nde aynı diş hekimi tarafından yapıldı. Hasta klasik muayene koltuğunda otururken, nötral ışık altında, periodontal sond ve ağız aynasıyla yapıldı. Hastanın diş etinin durumu; diş eti indeksi, plak indeksi, cep derinliği ve diş eti hiperplaziyle değerlendirildi.

Parametreler aşağıdaki gibi değerlendirildi (89):

a. Diş eti indeksi; grade 0; normal, grade 1; hafif iltihaplı, renkte hafif değişiklik, hafif ödem, palpasyonla kanama yok, grade 2; orta iltihap, kızarıklık, ödem, palpasyonla kanama yok, grade 3; şiddetli iltihap, belirgin kızarıklık ve ödem, ülserasyonlar, spontan kanamaya yatkınlık.

b. Plak indeksi; grade 0; diş eti bölgesinde hiç plak yok, grade 1; serbest diş eti kenara yapışık ve diş bölgesini takip eden bir film plak; bu plak sadece diş yüzeyine bastırılınca fark edilebilir; grade 2; çıplak gözle görülebilen diş yüzeyinde, diş eti kenarında ya da diş eti cebinde orta derecede yumuşak depozitlerin birikimi, grade 3; diş eti cep, diş eti kenar ya da etrafındaki diş yüzeyinde aşırı yumuşak madde birikimi.
c. Cep derinliği; periodontal cep derinliği bir williams sondu kullanılarak ölçüldü. Bütün ölçüler, her bir dişin etrafındaki altı noktada diş eti kenarın en üst kısmından alındı (hem bukkal, hem lingual yüzlerde proksimal, orta nokta ve distalde). 3 mm'den büyük kısımların sayısı kaydedildi.
d. Diş etinde genişleme; ilk defa Angelopoulos ve Goaz'ın tanımladığı sonradan Miller ve Damm tarafından modifiye edilen indeks'e göre derecelendirildi. Diş eti dokusunun yüksekliği (diş eti yüksekliğinin ölçümü), sementoenamel bileşkeden serbest kenara kadar ölçüldü. Her bir dişin etrafındaki altı nokta aşağıdaki gibi derecelendirildi; grade 0; normal diş eti, grade 1; minimal büyüme (<2 mm artış) ve servikal uç ve daha az anatomik kuronu kaplayan diş eti, grade 2; orta derecede büyüme (2–4 mm'lik artış) ve/ veya orta üçüncü anatomik kurona yayılmış diş eti, grade 3; şiddetli hiperplazi, nodüler büyüme (>4 mm artış) ve/ veya diş kuronunun üçte ikisinden fazlasını kaplayan diş eti.
e. Diş etinin aşırı büyümesi (diş eti genişliğinin ölçümü), Seymour ve ark.'larının tanımladığı Miranda ve ark.'nın modifiye ettiği (Miranda –Brunet indeks), bütün interdental papillada ki buccolingual düzlemde de ölçüldü. Papilla çapındaki artış, enamel yüzeyinden dış papiller yüzeye kadar interdental temas noktasında ölçüldü. Aşağıdaki kriterlere göre biri bukkal papilla ve diğeri lingual ve palatal papilla için iki skor elde edildi; grade 0; papiller kalınlık <1 mm, grade 1; papiller kalınlık 1-2 mm, grade 2; papiller kalınlık >2 mm.
f. Standart periodontal bir sond (Michigan 8/11) hiperplazinin yaygınlığını değerlendirmede kullanıldı.
g. Diş fırçalama alışkanlığı: 0; düzensiz ya da diş fırçalama alışkanlığı yok, 1; günde bir kez fırçalama, >1; günde bir kereden fazla fırçalama.

3.3. Materyalin toplanması; çalışma grubuna kabul edilen hastaların her birinden 2 ml kan alınarak heparinli tüplere konuldu. Tüpler, dönme sayısı (revolutions per minute-rpm) 3500'de beş dakika santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Serumlar çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -80ºC' de saklandı.

Diş hekiminin muayenesi esnasında pipetle alınan tükrükler de çalışılacağı tarihe kadar -80ºC' de saklandı.

3.4. Total antioksidanların ölçümü; serum (plazma) çok sayıda çeşitli antioksidan moleküller içerir. Laboratuarlarda bunları ayrı ayrı ölçebilmek mümkün olmakla birlikte, bu ölçümler pahalı, uzun zaman gerektiren, yüksek teknolojili sistemler ve nitelikli iş gücü isteyen testlerdir. Bunun yanında, serumdaki bu antioksidanların oksidatif etkileri toplamsaldır. Bu nedenlerle, serumun antioksidatif bileşenlerinin antioksidan etkileri toplam olarak ölçülüp toplam antioksidan güç olarak değerlendirilebilir (90).

Serum ve tükrükte total antioksidan kapasite ölçümü için *The Cayman Chemical Antioxidant Assay* kullanıldı. Bu analiz ile örneklerin, ABTS®'nin (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]) metmiyoglobin tarafından $ABTS^{®\bullet+}$'ye oksidasyonunu inhibe ederek antioksidan kapasitesi ölçüldü. $ABTS^{®\bullet+}$ miktarı 750 nm'de absorbe eden okuyucu tarafından monitörize edildi. Örneklerin antioksidan kapasitesi ABTS® oksidasyonunu önleyen suda çözünen tokoferol analoğu Trolox ile karşılaştırıldı, birim milimolar Trolox equivalan, daha sonra mmol/L'ye çevrildi. Sonuçlar Bio-Tec İnstruments inc. Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) ile okundu (USA, seri no:190789).

3.5. İnterlökin–6 ölçümü; serum ve tükürük IL–6 ölçümünde The BioSource Human IL–6 katı faz sandviç Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) kit'i kullanıldı. Birim pg/mL olarak hesaplandı. Sonuçlar Bio-Tec İnstruments inc. Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) ile okundu (USA, seri no:190789).

3.6. İnterlökin–8 ölçümü: serum ve tükürük IL–8 ölçümünde The BioSource International, Inc. Human IL–8 katı faz sandviç ELİSA kit'i kullanıldı. Birim pg/mL olarak hesaplandı. Sonuçlar Bio-Tec İnstruments inc. Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) ile okundu (USA, seri no:190789).

3.7. İstatistiksel incelemeler; veriler ortalama değer ± standart sapma (ort ± ss) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki fark " t " testi ile yapıldı. Çalışma grupları ANOVA (varyans analizi) ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekanslar) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Epilepsi tanısı alan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, grup 1; VPA tedavisi alan ve diş eti hiperplazisi gelişmeyen, grup 2; VPA tedavisi alan ve diş eti hiperplazisi gelişen ve kontrol grupları olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tümü diş hekimi tarafından muayene edildi, muayenede tespit edilen bulgular Tablo 4.1.'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların periodontal muayene bulguları.

Periodontal bulgular	Grup 1 n E/K	Grup 2 E/K	Kontrol E/K	Toplam	%
Diş eti indeksi					
0	5/1	0	7/1	14	18.7
1	13/6	7/3	7/6	42	56
2	2/1	6/5	2/0	16	21.3
3	1/0	2/0	0/0	3	4
Plak indeksi					
0	3/0	0/0	3/1	7	9.3
1	12/7	7/2	10/6	44	58.7
2	6/1	6/6	3/0	22	29.3
3	0/0	2/0	0/0	2	2.6
Diş eti cep derinliği					
<3	21/8	15/8	16/7	75	100
>3	0/0	0/0	0/0	0	0
Vertikal büyüme indeksi					
0	21/8	0/1	16/7	53	70.7
1	0/0	9/6	0/0	15	20
2	0/0	5/1	0/0	6	8
3	0/0	1/0	0/0	1	1.3
Horizontal büyüme indeksi					
0	21/8	4/3	16/7	59	78.7
1	0/0	8/4	0/0	12	16
2	0/0	3/1	0/0	4	5.3

E; erkek, K; kız

VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastaların diş eti indeks skor ortalaması (1.65±0.64), VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyen (0.96±0.68) ve kontrol grubundan (0.73±0.61) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyenler ile kontrol grubu arasında diş eti indeks skor ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastaların plak indeksi skor ortalaması (1.69±0.63), VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyen (1.13±0.58) ve kontrol grubundan (0.95±0.56) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). VPA kullanan ve hiperplazi

gelişmeyenler ile kontrol grubu arasında plak indeks skor ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Diş eti cebi derinliği skoru tüm gruplarda <3 idi.
VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastalarda vertikal büyüme indeksi skor ortalaması 1.30±0.63, horizontal büyüme indeksi skor ortalaması 0.86±0.69 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların periodontal muayene sonuçları.

Periodontal bulgular	Grup 1 ort ± ss	Grup 2 ort ± ss	Kontrol ort ± ss
Diş eti indeksi	0.96±0.68	1.65±0.64[a]	0.73±0.61
Plak indeksi	1.13±0.58	1.69±0.63[a]	0.95±0.56
Diş eti cep derinliği	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Vertikal genişleme indeksi	0.00±0.00	1.30±0.63[a]	0.00±0.00
Horizontal genişleme indeksi	0.00±0.00	0.86±0.69[a]	0.00±0.00

a; p<0.001; grup 1 ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek.

Grupların periodontol muayene bulguları aşağıdaki şekilde karşılaştırıldı (Tablo 4.3):
Diş eti indeks skoru ile plak indeks skoru, vertikal genişleme skoru ve horizontal genişleme skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p<0.001).
Vertikal genişleme indeks skoru ile horizontal genişleme indeks skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p<0.001).

Tablo 4.3. Periodontol muayene korelasyon tablosu.

Periodontal muayene bulguları		Diş eti indeksi	Plak indeksi	Vertikal genişleme indeksi	Horizontal genişleme indeksi
Diş eti indeksi	r	1	0.796*	0.540*	0.487*
	p		0.000	0.000	0.000
Plak indeksi	r		1	0.482*	0.479*
	p			0.000	0.000
Vertikal genişleme indeksi	r			1	0.735*
	p				0.000
Horizontal genişleme indeksi	r				1
	p				

* ; p<0.001.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastadan, VPA alan 52 (%69.3) hastanın 29'unda (%38.7) diş eti hiperplazisi gözlenmezken, 23 (%30.7) hastada diş eti hiperplazisi

tespit edildi. Epilepsi tanısı alan ve henüz tedavi başlanmayan 23 (%30.7) kontrol grubunda ise hiç bir hastada diş eti hiperplazisi yoktu. VPA tedavisi alan 52 hastada diş eti hiperplazisi gelişme sıklığı %55.8 'di (Tablo.4.4).

Tablo 4.4. Çalışma grupları.

Grup	n(E/K)	%
Grup 1	29 (21/ 8)	38.7
Grup 2	23 (15/ 8)	30.7
Kontrol	23 (16/ 7)	30.7
Toplam	75 (52/ 23)	100

E; erkek, K; kız.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın en küçüğü 4, en büyüğü 15 yaşında ve yaş ortalamaları 9.20±3.24 yıl (ortanca yaş 10 yıl) idi. VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen 23 hastanın yaş ortalaması 10.90±3.08 yıl (ortanca yaş 11yıl) ile ilaç kullanan ve hiperplazi gelişmeyen 29 hastanın yaş ortalaması 9.03±3.02 yıldan (ortanca yaş 9 yıl) büyük olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu olarak alınan ve diş eti hiperplazisi olmayan 23 hastanın yaş ortalaması 7.70±2.96 yıl (ortanca yaş 7 yıl) ile VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyen grubun yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile hiperplazi gelişen grup arasında ki fark ise çok anlamlıydı ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların yaşlarının istatistiki karşılaştırılması

Grup	Grup 1 ort ± ss	Grup 2 ort ± ss	Kontrol ort ± ss
Yaş	9.03±3.02[a]	10.90±3.08[b]	7.70±2.96

a; grup 1'in yaş ortalaması grup 2'nin yaş ortalaması farkı $p<0.05$, grup 1'in yaş ortalaması ile kontrol grubun yaş ortalaması farkı $p>0.05$.
b; grup 2'nin yaş ortalaması grup 1'nin yaş ortalaması farkı $p<0.05$, grup 2'nin yaş ortalaması ile kontrol grubun yaş ortalaması farkı $p<0.001$.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 52 (%69.3)'si erkek, 23 (%30.7)'ü kız olup, grupların cinsiyet açısından ortalama değeri 1.31±0.46 ile erkekler kızlardan anlamlı olarak fazla ($p<0.001$) olmakla beraber gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). VPA kullanan hiperplazisiz grup ile VPA kullanan hiperplazili grup ve kontrol grupları arasında kız ve erkek hastalar arasında VPA dozu, VPA kullanım süresi, TAS serum ve tükürük, IL–6 serum ve tükürük, IL–8 serum ve tükürük

düzeylerindeki fark anlamlı değildi (p>0.05). Kızlarda diş fırçalama sayısı erkeklerden daha fazla olmak üzere fark anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplar arasında cinslerin verilerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Cinsiyet Erkek ort ± ss	Kız ort ± ss	İstatistiki t	değerler p
Doz (mg/kg)	18.83±6.70	20.14±5.72	-0.679	0.05*
Süre (ay)	29.25±23.79	41.88±41.51	-1.390	0.17*
Fırçalama (skor/gün)	1.42±0.60	1.82±0.88	-2.292	0.02**
Serum TAS (mmol/L)	2.27±0.79	2.33±0.81	-0.329	0.74*
Tükürük TAS (mmol/L)	0.42±0.23	0.35±0.23	1.297	0.19*
Serum IL–6 (pg/mL)	23.59±13.23	24.17±12.11	-0.179	0.85*
Tükürük İL–6 (pg/mL)	18.82±9.94	16.86±10.56	0.771	0.44*
Serum IL–8 (pg/mL)	28.07±19.95	30.00±24.01	-0.361	0.71*
Tükürük IL–8 (pg/mL)	2645.38±1611.59	2832.39±1884.68	-0.440	0.66*

* ; p>0.05, ** ; p<0.05

VPA tedavisi alan ve diş eti hiperplazisi gelişmeyen 1. grupta kız ve erkek cinsiyet açısından ilaç dozu, süresi, diş fırçalama skoru, serum ve tükürük TAS, IL–6 ve IL–8 düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup 1'de cinsler arasında verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Cinsiyet Erkek ort ± ss	Kız ort ± ss	İstatistikî t	değerler p
Doz (mg/kg)	18.14±6.10	20.50±4.00	-1.007	0.32*
Süre (ay)	26.24±19.98	39.13±42.12	-1.128	0.26*
Fırçalama (skor/gün)	1.66±0.65	1.37±0.74	1.030	0.31*
Serum TAS (mmol/L)	2.44±0.58	2.50±0.53	-0.241	0.81*
Tükürük TAS (mmol/L)	0.42±0.24	0.42±0.30	0.012	0.99*
Serum IL–-6 (pg/mL)	32.61±6.96	32.37±4.56	0.091	0.92*
Tükürük İL–6 (pg/mL)	20.04±12.92	15.62±9.50	0.878	0.38*
Serum IL–8 (pg/mL)	34.28±14.54	35.75±12.73	-0.250	0.80*
Tükürük IL–8 (pg/mL)	1867.85±1274.42	2071.25±1436.25	-0.371	0.71*

* ; p>0.05 (fark anlamsız).

VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen 2. grupta cinsiyet açısından, ilaç dozu, kullanım süresi, serum ve tükürük TAS, IL–6 ve IL–8 düzeyi arasında anlamlı

fark tespit edilmedi. Diş fırçalama skoru kızlarda erkeklerden daha fazla olmak üzere fark anlamlıydı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup 2'de cinsler arasında verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Cinsiyet Erkek ort ± ss	Kız ort ± ss	İstatistikî t	değerler p
Doz (mg/kg)	19.80±7.58	19.79±7.33	0.00	0.99*
Süre (ay)	33.47±28.50	44.63±43.61	-0.74	0.46*
Fırçalama (skor/gün)	1.40±0.63	2.50±0.75	-3.71	0.001**
Serum TAS (mmol/L)	2.61±0.97	2.68±0.95	-0.17	0.86*
Tükürük TAS (mmol/L)	0.37±0.21	0.33±0.25	0.32	0.74*
Serum IL–6 (pg/mL)	27.33±11.20	27.50±12.27	-0.03	0.97*
Tükürük İL–6 (pg/mL)	16.33±6.54	15.37±14.97	0.21	0.83*
Serum IL–8 (pg/mL)	37.60±24.34	41.00±32.49	-0.28	0.77*
Tükürük IL–8 (pg/mL)	3973.33±1400.87	4500.00±1853.18	-0.76	0.45*

***** ; p>0.05 (fark anlamsız), ** ; p<0.001 (fark anlamlı).

Bütün gruplarda olduğu gibi 2. grupta da erkekler kızlardan anlamlı olarak fazla idi (p<0.001).

Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından, diş fırçalama skoru, serum TAS düzeyi, serum ve tükürük IL–6 ve IL–8 düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Tükürük TAS düzeyi erkeklerde daha fazla olmak üzere fark anlamlıydı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kontrol grubunda cinsler arasında verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Cinsiyet Erkek ort±ss	Kız ort±ss	İstatistikî t	değerler p
Fırçalama (skor/gün)	1.12±0.34	1.57±0.78	-1.93	0.06*
Serum TAS (mmol/L)	1.73±0.59	1.75±0.66	-0.09	0.92*
Tükürük TAS (mmol/L)	0.48±0.23	0.28±0.12	2.09	0.048**
Serum IL–6 (pg/mL)	8.25±5.85	11.00±5.62	-1.04	0.30*
Tükürük İL–6 (pg/mL)	19.56±8.03	20.00±5.06	-0.13	0.89*
Serum IL–8 (pg/mL)	11.00±7.97	10.85±7.81	0.04	0.96*
Tükürük IL–8 (pg/mL)	2420.93±1473.05	1796.42±937.24	1.02	0.31*

* ; p>0.05 (fark anlamsız), ** ; p<0.05 (fark anlamlı).

Gruplar arası ilaç dozu ve süresi, diş fırçalama skoru, serum ve tükürük TAS, IL–6 ve IL–8 düzeyi sonuçları aşağıdaki şekilde tespit edilmiştir (Tablo 4.10);

İlaç kullanan hiperplazisiz grupta VPA dozu (18.79±5.63 mg/kg) ile hiperplazili grupta VPA dozu (19.80±7.32 mg/kg) arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hiperplazisiz grubun VPA kullanım süresi (29.79±27.62 ay) ile hiperplazili grubun VPA kullanım süresi (37.35±33.93 ay) arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Diş fırçalama alışkanlığı skoru hiperplazili grupta (1.78±0.85) ile hiperplazisiz grubun skorundan (1.58±0.68) daha fazla olmak üzere aralarındaki fark anlamsız tespit edildi ($p>0.05$), yine hiperplazisiz grup ile kontrol grubu (1.26±0.54) arasındaki fark anlamsız tespit edildi ($p>0.05$). Hiperplazili grupta diş fırçalama alışkanlığı skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$).

VPA kullanan hiperplazisiz grubun serum TAS düzeyi (2.45±0.56 mmol/L), hiperplazili grubun serum TAS düzeyi (2.63±0.94 mmol/L) arasında anlamlı bir faklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum TAS düzeyi (1.73±0.60 mmol/L), ilaç kullanan hiperplazisiz ve hiperplazili gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0.001$). Tükürük TAS düzeyi, ilaç kullanan hiperplazisiz grupta (0.42±0.25 mmol/L) ile hiperplazili grupta (0.35±0.22 mmol/L) ve kontrol grubunda (0.42±0.22 mmol/L) ile farklı değildi ($p>0.05$).

VPA kullanan hiperplazili grubun serum IL–6 düzeyi (27.39±11.30 pg/mL) ile hiperplazisiz grubun serum IL–6 düzeyinden (32.55±6.31 pg/mL) anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol grubunun IL–6 serum düzeyi (9.08±5.80 pg/mL), ilaç kullanan hiperplazisiz ve hiperplazili gruplardan çok daha anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.001$). Tükürük IL–6 düzeyi ilaç kullanan hiperplazisiz grupta (18.82±12.07 pg/mL), hiperplazili grupta (16.00±9.94 pg/mL) ve kontrol grubunda (19.69±7.14 pg/mL) ile farklı değildi ($p>0.05$).

VPA kullanan hiperplazisiz grubun serum IL–8 düzeyi (34.68±13.85 pg/mL), hiperplazili grubun serum IL–8 düzeyi (38.78±26.75 pg/mL) arasında anlamlı bir faklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum IL–8 düzeyi (10.95±7.74 pg/mL), ilaç kullanan hiperplazisiz ve hiperplazili gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0.001$). Tükürük IL–8 düzeyi, VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişmeyen grup (1923.96±1297.83 pg/mL) ile kontrol grubunun tükürük IL–8 düzeyi (2230.86±1343.64 pg/mL) arasında anlamlı fark tespit edilmezken ($p>0.05$), hiperplazili grubun tükürük IL–8 düzeyi (4156.52±1551.56 pg/mL) ile ilaç kullanan hiperplazisiz ve kontrol gruplarından daha yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 4.10. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Gruplar Grup 1 ort ± ss	Grup 2 ort ± ss	Kontrol ort ± ss	P
Doz (mg/kg)	18.79±5.63	19.80±7,32	-	0.579*
Süre (ay)	29.79 ±27.62	37.35±33.93	-	0.380*
Fırçalama	1.58±0.68	1.78±0.85	1.26±0.54	0.044**
Serum TAS[a]	2.45±0.56	2.63±0.94	1.73±0.60	0.000***
Tükürük TAS[a]	0.42±0.25	0.35±0.22	0.42±0.22	0.552*
Serum IL-6[b]	32.55±6.31	27.39±11.30	9.08±5.80	0.000***
Tükürük İL-6[b]	18.82±12.07	16.00±9.94	19.69±7.14	0.432*
Serum IL-8[b]	34.68±13.85	38.78±26.75	10.95±7.74	0.000***
Tükürük IL-8[b]	1923.96±1297.83	4156.52±1551.56	2230.86±1343.64	0.000***

* ; p>0.05 anlamsız ilişki), ** ; p<0.05 (zayıf ilişki), *** ; p<0.001(kuvvetli ilişki).

a: mmol/L, b: pg/mL

TAS ve IL'ler arasındaki ilişki (Tablo 4.11.);

Serum ve tükürük TAS arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.260, p>0.05).

Serum TAS ile IL–6 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r= 0.583, P<0.001) (Grafik 4.1).

Serum TAS ve tükürük IL–6 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=-0.050, p>0.05).

Serum TAS ile IL–8 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.270, p<0.05) (Grafik 4.2).

Serum TAS ve tükürük IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.181, p>0.05).

Tükürük TAS ve serum IL–6 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.011, p>0.05).

Tükürük TAS ile IL–6 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.328, P<0.01) (Grafik 4.3).

Tükürük TAS ile serum IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=-0.091, p=0.05).

Tükürük TAS ile IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.044, p=0.05).

Serum IL–6 ve tükürük IL–6 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=-0.007, p=0.05).

Serum IL–6 ile IL–8 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.493, P<0.001) (Grafik 4.4).

Serum IL–6 ile tükürük IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.186, p=0.05).

Tükürük IL–6 ile serum IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=-0.041, p=0.05).

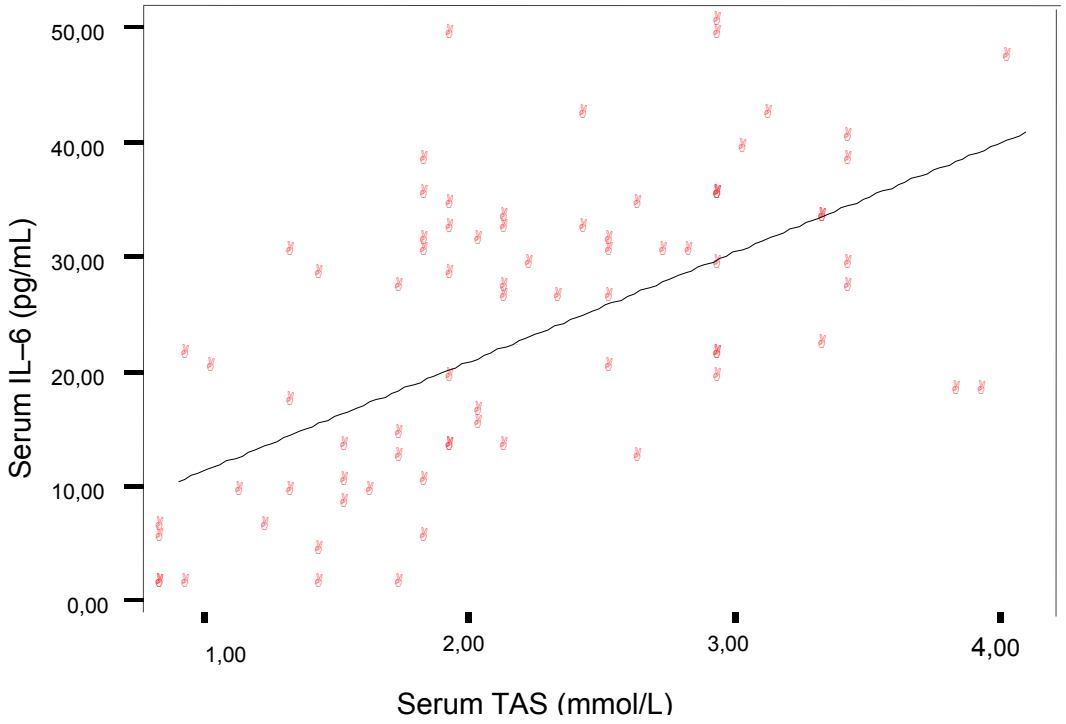
Tükürük IL–6 ile IL–8 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (r=0.026, p=0.05).

Serum IL–8 ile tükürük IL–8 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.266, p<0.05) (Grafik 4.5).

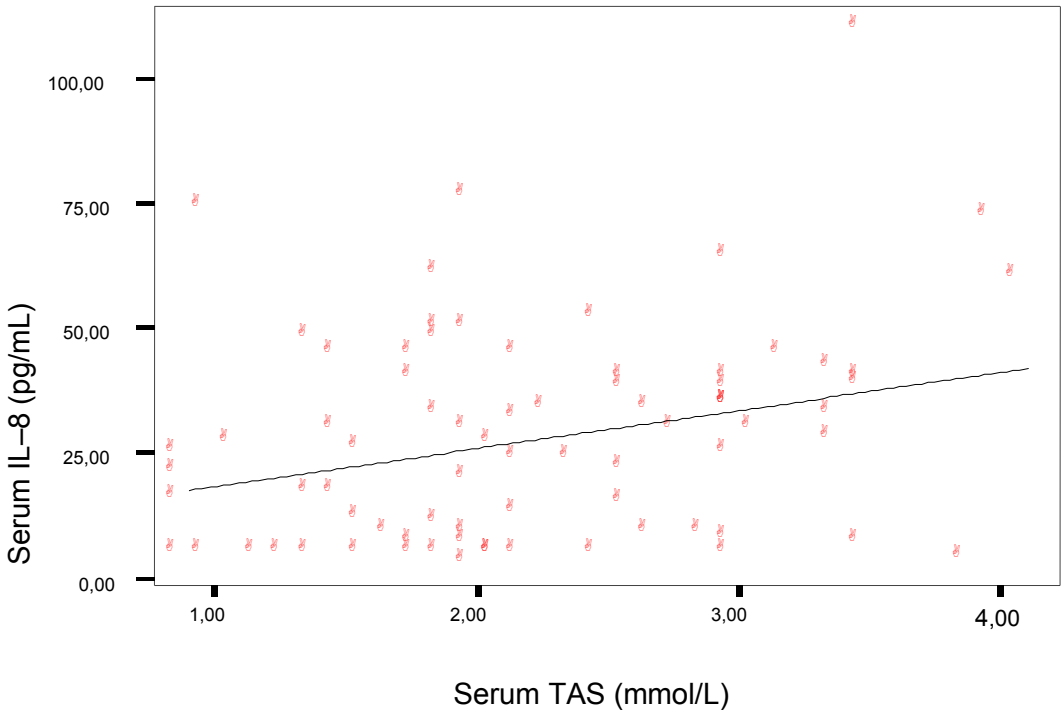
Tablo 4.11. TAS ve IL'ler arasındaki ilişki.

		TAS serum	TAS tükürük	IL–6 serum	IL–6 tükürük	IL–8 serum	IL–8 tükürük
TAS serum	r	1	0.260	0.583***	-0.050	0.270*	0.181
	p		0.827	0.000	0.671	0.019	0.121
TAS tükürük	r		1	0.011	0.328**	-0.091	0.044
	p			0.926	0.004	0.438	0.705
IL–6 serum	r			1	-0.007	0.493***	0.186
	p				0.950	0.000	0.110
IL–6 tükürük	r				1	-0.041	0.026
	p					0.726	0.824
IL–8 serum	r					1	0.266*
	p						0.021
IL–8 tükürük	r						1
	p						

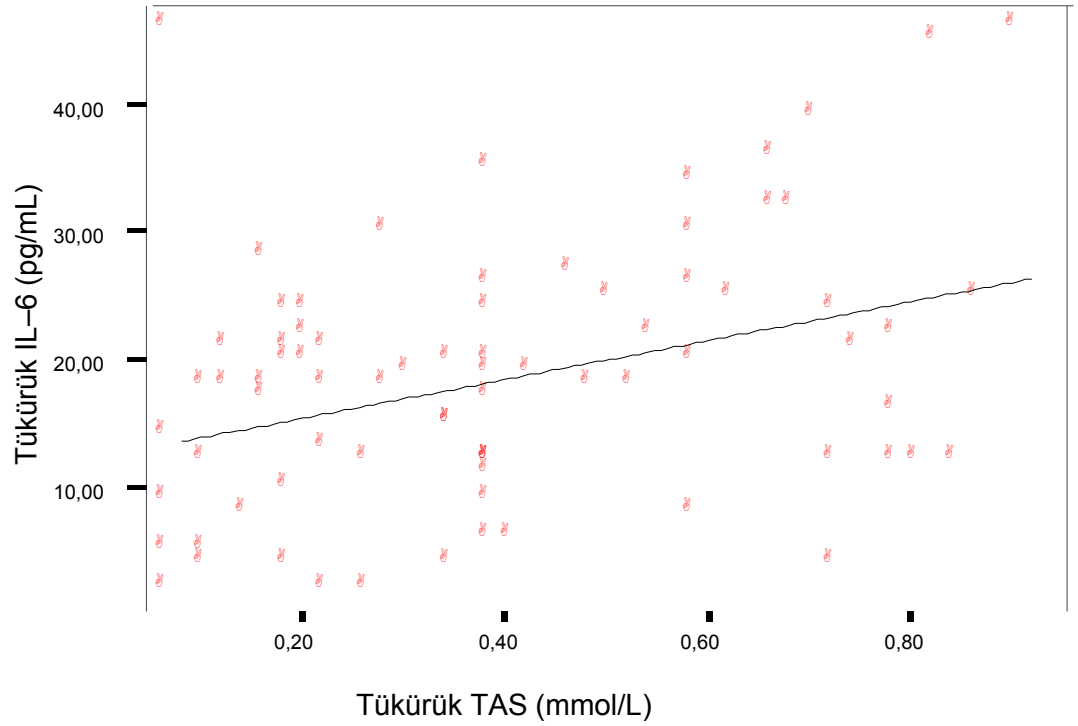
* ; p<0.05 (ilişki az anlamlı), ** ; p<0.01 (ilişki orta anlamlı), ***; p<0.001(ilişki çok anlamlı).



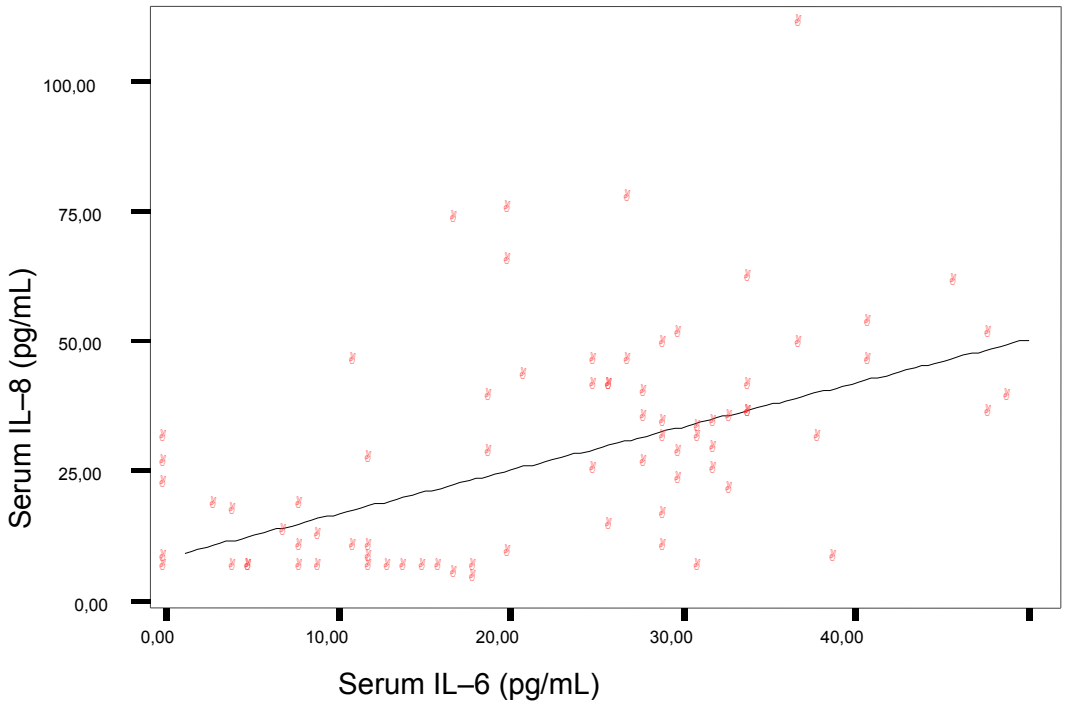
Grafik 4.1. Serum TAS ile serum IL–6 düzeyi korelasyon grafiği (r= 0.583, P<0.001).



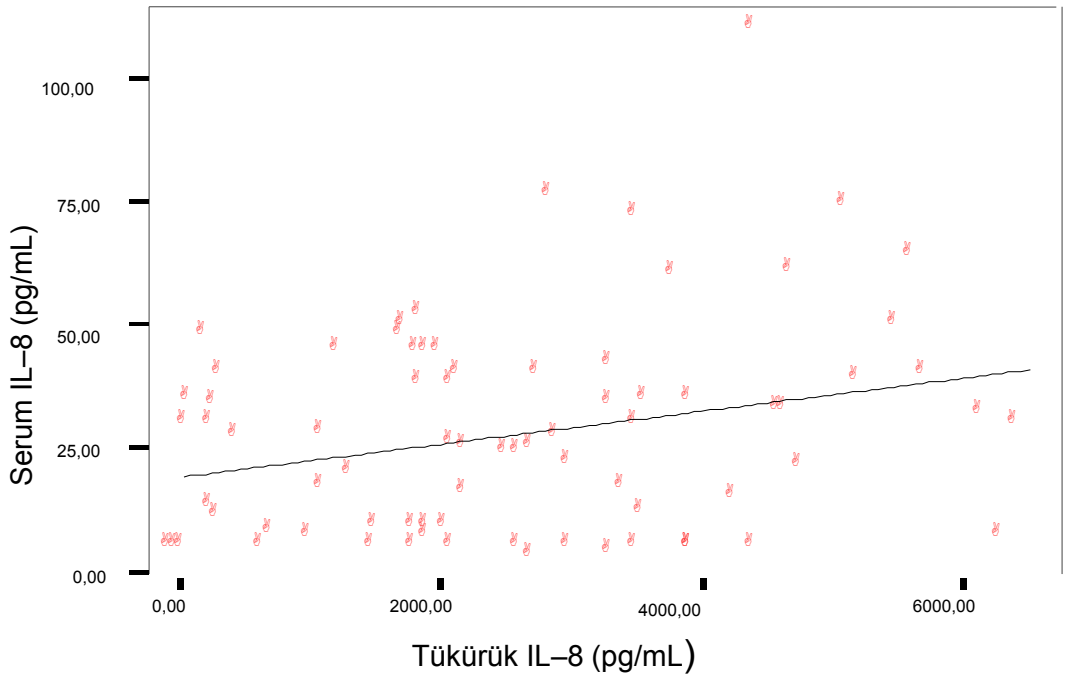
Grafik 4.2. Serum TAS ile tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği (r=0.270, p=<0.05).



Grafik 4.3. Tükürük TAS ile tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği (r=0.328, P<0.01).



Grafik 4.4. Serum IL–6 ile serum IL–8 düzeyi korelasyon grafiği (r=0.493, P<0.001).



Grafik 4. 5. Serum IL–8 ve tükürük IL–8 düzeyi korelasyon grafiği (r=0.266, p<0.05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, VPA kullanan epilepsi hastalarında gelişen diş eti hiperplazisinde, TAS, IL–6, IL–8'in rolü araştırıldı. Çalışma 4-15 yaşları arasında VPA ile monoterapi alan 52 epilepsi hastası ile yeni tanı alan ve antiepileptik tedavi almamış 23 epilepsi hastası üzerinde yürütüldü.

Çalışmamızda VPA kullanan hastaların %55.8'inde diş eti hiperplazisi tespit ettik. İlaçlara bağlı diş eti hiperplazisi daha önceden bilinmekteydi. İlk olarak 1939 yılında fenitoin kullanımı sonrası diş eti hiperplazisi tespit edildi (91). VPA ile monoterapi alan hastalarda ise diş eti hiperplazisi, ilk olarak 1979 yılında bir vaka sunumu ile tanımlandı (92). Daha sonra yine tek vakalık çalışmalarla VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisi varlığı bildirildi (37, 93). VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisi insidansını gösteren bir çalışma olmayıp Tan ve ark. 2004'te yaptıkları bir çalışmada VPA ile monoterapi alan 46 hastanın 19'unda (%41.3) diş eti vertikal büyüme indeks skorunda artış, 30 hastada da (%65.2) horizontal büyüme indeks skorunda artış tespit edildi (89).

Çalışmamızda VPA tedavisi alan ve diş eti hiperplazisi gelişen hastalarda diş eti ve plak indeks skoru, VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyen ve kontrol grubunun skorundan anlamlı olarak yüksek bulundu, VPA kullanan ve hiperplazi gelişmeyen grup ile kontrol grubu arasında diş eti ve plak indeks skorunda anlamlı fark tespit edilmedi. VPA alan ve hiperplazi gelişen hastaların %29.3'ünde vertikal genişleme indeksi, %21.3'ünde horizontal genişleme indeks skorunda artış tespit edildi. Diş eti indeks skoru ile plak indeksi skoru, vertikal büyüme skoru ve horizontal büyüme skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. VPA ve diğer ilaçlara bağlı diş eti hiperplazisi etyopatogenezini araştıran çalışmalar, diş etinde enflamasyon ve plakların hiperplazi gelişiminde etkili olduğunu gösterir yönde olup (33, 37–39, 42, 89, 93), bizim çalışmamızda bunu desteklemekteydi. Uygun ağız hijyeni ile enflamatuar değişikliklerin baskılandığı ve diş eti hiperplazisinde azalma olduğu görüşünü kuvvetle destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Oysa bizim çalışmamızda diş fırçalama skoru, hiperplazili hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Diş fırçalama alışkanlığının hiperplazili hastalarda yüksek bulunması, hiperplazide VPA'nın rolünü desteklemekteydi.

Yaş, ilaca bağlı diş eti hiperplazisinde önemli risk faktörlerindendir. VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisini gösteren çok fazla çalışma olmayıp, hiperplazi gelişen ilk vakanın yaşı 15 ay (92), ikinci vakanın yaşı 12 yıl (93) ve üçüncü vakanın yaşı 9 yıl (37) idi. Fenitoine bağlı diş eti hiperplazisi özellikle erken adolesan dönemde tanımlanmıştır. Bu ilişki dolaşımdaki androjen ve diş eti fibroblastlardaki etkileşim ile açıklanmıştır. Birçok hücre testosteronu aktif metabolit 5 α-dihidrotestosterona metabolize eder ve fenitoin

de bu metabolizmayı artırır. Androjenlerin diş eti hiperplazisindeki rolü, Adolesan ve erken adolesan dönemlerinde dolaşımda yüksek olan androjen ve aktif metabolitlerinin, diş eti fibroblast alt grupları aktivitesinde artış, kollajen sentezinde artış ve/ve ya kollajenaz aktivitesinde azalma yapıcı etkisi ile açıklanmıştır (42). Bizim çalışmamızda hiperplazi gelişen grubun ortanca yaşı 11 yıl ile hiperplazi gelişmeyen gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç diğer çalışmaları desteklemekle beraber bizim çalışma grubumuzun sadece çocuk hastalardan oluşması nedeni ile yaş faktörünün, VPA aracılı diş eti hiperplazisindeki rolünü gösteren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

İlaca bağlı diş eti hiperplazisinde cinsiyet risk faktörlerinden biridir. Fenitoin, siklosporin, kalsiyum kanal blokörleri ile yapılan çalışmalarda, erkeklerde kızlardan daha sık diş eti hiperplazisi geliştiği gözlenmiştir (39, 42). Bizim çalışmamızda VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen grupta erkekler kızlardan anlamlı olarak daha fazla olmakla beraber, gruplar arası cinsiyet farkı anlamlı değildi. Tüm gruplarda erkek sayısı daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında cinsiyet farkı olmadığından dolayı VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisinde cinsiyetin etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

İlaca bağlı diş eti hiperplazisinde ilacın dozu ve kullanım süresinin önemli risk faktörlerinden olduğunu gösteren çalışmalar (39, 42, 94) olmakla beraber bunu desteklemeyen çalışmalarda mevcuttur; Angelopoulos ve Goaz'ın 1972'de 14–72 yaşlarında 173 hastada fenitoin ile yaptıkları çalışmada cins, yaş, ilacın günlük dozu, tedavi süresi ve iyi ağız hijyeni ile diş eti hiperplazi arasında anlamlı ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (95). Çalışmamızda VPA kullanan epilepsili hastalardan oluşan hiperplazisiz ve hiperplazili grupta VPA dozu arasında anlamlı fark yoktu, yine hiperplazisiz grubun VPA kullanım süresi ile hiperplazili grubun VPA kullanım süresi arasında da anlamlı bir fark yoktu. Bizim sonuçlarımız da VPA'nın dozu ve süresinin diş eti hiperplazisinde rolünün olmadığı yönündeydi.

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir (69). Enzimlerin ve yapısal proteinlerin oksidatif modifikasyonlarının hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynayabileceği kesinlik kazanmıştır ve pek çok hastalık oksidatif hasar ile ilişkilendirilmiştir (48, 49, 53–59, 61-68). SSS kolaylıkla okside olabilen poliansatüre yağ asitlerini bol miktarlarda içermesinden dolayı, oksidatif metabolitlerin oranı yüksektir ve reaktif oksijen metabolitlerinin yarattığı zarara özellikle daha duyarlıdır. Epilepsinin patogenezinde de oksidatif stresin rolünü gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Frantseva ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışma ile lipid

peroksidasyonunun azaltılması ile nöbetin uyardığı reaktif oksijen ürünlerin artmasına bağlı gelişen hücre ölümünün azaldığını gösterdiler (58). Ben-Menachem ve ark. 2001 yılında yaptığı 5 vakalık çalışmada progresif miyoklonik epilepsili hastalarda SOD ve GSH-PX düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (56). Sudha ve ark. 2001 yılında 29 epilepsili hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada, GSH-PX düzeyi kontrol hastalarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada epilepsi tanılı 10 hastanın, 1 yıllık fenobarbital tedavisinden sonra GSH-PX düzeyinin arttığı gösterilmiştir (54). Yüksel ve ark. 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise VPA veya karbamazepin alan epilepsili hastaların GSH-PX düzeyleri tedavinin birinci ve ikinci yılında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşılık SOD düzeyinde ise tedaviyi takiben anlamlı artış tespit edilmiştir (96). Tüzün tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada, yaşları 9 ay -15 yıl olan epilepsili hastalarda, epilepsi için tedavi başlanmamış olan hastalar ve antiepileptik olarak VPA veya karbamazepin kullanan hastalar çalışmaya alınmış ve gruplar arasında ve sağlıklı kontroller arasında GSH-PX, GSH-Red, SOD arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (97).

Çalışmamızda, VPA ile tedavi alan ve diş eti hiperplazisi gelişmeyen grubun serum TAS düzeyi ve hiperplazili grubun serum TAS düzeyi, antiepileptik tedavi almamış epilepsili hastalardan oluşan kontrol grubun serum TAS düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. VPA kullanan hiperplazili grubun serum TAS düzeyi ile hiperplazisiz grubun serum TAS düzeyi arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tedavisiz grubun serum TAS düzeyinin düşük olması epilepsili hastalarda oksidatif stresin rolünü ve VPA ile tedavi sonrası TAS artışını gösterir bir çalışma olup diğer çalışmaları desteklemekteydi. Tükürük TAS düzeyi de baktığımız hastalarda tükürük TAS düzeyi ilaç kullanan hiperplazisiz grup, hiperplazili grup ve kontrol grubunda farklı değildi. Çalışma VPA'ya diş eti hiperplazisinde TAS etkisini araştıran ilk çalışma olup bu çalışma ile VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisinde TAS'ın etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

İlaca bağlı diş eti hiperplazisi etyolojisinde olası medyatörler; fibroblast basic büyüme faktörü (98–100), platelet orjinli büyüme faktörü (36, 101), konnektif doku büyüme faktörü (35), keratinosit büyüme faktörü (102), ve IL'ler (34, 36, 101, 103–108) ile çalışmalar yapılmıştır.

Sitokinler hücresel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Sitokinler çeşitli uyaranların etkisiyle immün ve non-immün hücrelerden sentezlenir ve

hedef hücre davranışını etkiler, sitokinlerden IL'lerin bazıları enflamasyonu arttırırken bazılarının ise enflamasyonu baskılayıcı etkileri vardır (86, 87).

İlaca bağlı diş eti hiperplazisinin patogenezinde IL'lerin rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak, VPA'ya bağlı diş eti hiperplazisinin patogenezinde sitokinlerin rolünü araştıran bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Çalışmamızda VPA alan ve diş eti hiperplazisi gelişenler ve gelişmeyenler ile VPA almayan epilepsili hastalarda serum ve tükrük IL–6 ve IL–8 düzeylerini ölçtük.

Çalışmamızda VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen grubun serum IL–6 düzeyi, hiperplazisiz grubun serum IL–6 düzeyinden anlamlı olarak düşük bulmuşken, kontrol grubunun serum IL–6 düzeyi, ilaç kullanan hiperplazisiz ve hiperplazili gruplardan çok daha anlamlı olarak düşük tespit ettik. Bizim çalışmamıza benzer olarak Williamson ve ark. 1994 yılında yaptıkları bir çalışma ile siklosporin kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen, 40–50 yaşlarında 20 hastanın diş etinde IL–6 protein ve mRNA düzeyinde artış tespit etmişlerdir (105). Bizim sonuçlarımızın aksine Iacapino ve ark. 1997 yılında fenitoin ve siklosporin alan, diş eti hiperplazili hastaların diş etinde IL–1β düzeyinde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (36). Ancak, bu araştırmacılar sadece IL–1β düzeyini değerlendirmişlerdir.

Tükürük IL–6 düzeyi, VPA kullanan hiperplazisiz grup, hiperplazili grup ve kontrol grubunda farklı değildi. Buduneli ve ark. 2001 yılında, adultlarda yaptıkları çalışmaya, fenitoin alırken diş eti hiperplazisi olan ve olmayan hastalarla ilaç kullanmayan ancak diş eti enflamasyonu olan ve sağlıklı kontroller alındı. Tükürüklerinde IL–1β ve IL–6 baktıkları bir çalışmada, fenitoin alan hiperplazili grupta IL–1β düzeyi, ilaç kullanmayan enflamasyonlu grup ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, ancak ilaç kullanan hiperplazisiz grup ile fark anlamsızdı. IL–6 düzeyi ise fenitoin alan hiperplazili grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olmakla beraber fenitoin alan hiperplazisiz grup ve enflamasyonlu grup arasındaki fark anlamsızdı (107). Modeer ve ark. 2000 yılında, fenitoin alan hastaların diş etinde IL–6 ve IL–8 düzeyinde artış tespit ederek, sitokinler ile konnektif doku etkileşiminin enflamatuar hücreleri aktive ederek, diş eti fibroblastlarının artışı ile diş eti hiperplazisine neden olabileceğini öne sürdüler (108). Bizim çalışmamızda VPA tedavisiyle serum IL–6 düzeyinin arttığı ve tükürük IL–6 düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte literatürde antiepileptik alan hastaların diş etinde bu sitokinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar IL–6 seviyesinin tükürüğe yansımadığını düşündürmektedir.

İlaç kullanan hiperplazisiz grubun serum IL–8 düzeyi, hiperplazili grubun serum IL–8 düzeyi arasında anlamlı bir faklılık tespit edilemezken, kontrol grubunun serum IL–8 düzeyi, ilaç kullanan hiperplazisiz ve hiperplazili gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. IL–8 için elde ettiğimiz sonuçlar IL–6'nın kine benzer olup tedavi ile serum düzeyleri yükselmiştir. Ancak bu sonuçlar hiperplazili ve hiperplazisiz grupta farklı olmayıp, serum IL–8 düzeyi hiperplaziye katkıda bulunmamıştır.

Tükürük IL–8 düzeyi, VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişmeyen grup ile kontrol grubunun tükrük IL–8 düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmezken, hiperplazili grubun tükrük IL–8 düzeyi ile ilaç kullanan hiperplazisiz ve kontrol gruplarından daha yüksek tespit edildi. IL–6'nın aksine IL–8'de serumdaki artışa tükürükteki artış eşlik etmiştir. Çalışmamızda serum TAS düzeyi ile serum IL–6, IL–8 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuç sitokinler ile TAS'ın birlikte tedavi ile arttığını ancak hiperplazide rol oynamadıkları görüldü.

Bu hali ile çalışmamız çocuk yaş grubunda VPA 'ya bağlı diş eti hiperplazisi ile serum ve tükürükte TAS, IL–6 ve IL–8 ve TAS ile IL–6 ve IL–8 ilişkisini gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Sonuç olarak VPA alan hastalarda TAS, IL–6, IL–8 serumda artmakta, tükürükte ise sadece IL–8 artmaktadır. VPA tedavisi alan hiperplazili ve hiperplazisiz gruplarda istatistiksel olarak fark olmadığı için VPA'ya bağlı hiperplazinin patogenezinde bu parametrelerin rol oynamadığı kanaatine vardık.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dâhil edilen ve VPA ile tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunda diş eti hiperplazisi geliştiği tespit edildi.
2. VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastaların periodontal muayenesinde diş eti indeks skoru anlamlı olarak yüksek bulundu.
3. VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastaların periodontal muayenelerinde plak indeks skoru anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Diş eti indeks skoru ile plak indeks skoru, vertikal genişleme skoru ve horizontal genişleme skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
5. Plak indeks skoru ile vertikal ve horizontal skor indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
6. Vertikal genişleme indeksi ile horizontal genişleme indeks skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
7. Hiperplazili grubun diş fırçalama skoru, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla ifade edildi.
8. VPA kullanan ve hiperplazi gelişen hastaların yaş ortalaması hiperplazi gelişmeyen gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu.
9. Kontrol grubunun serum TAS düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.
10. İlaç kullanan hiperplazili ve hiperplazisiz grubun serum TAS düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi.
11. Tükrük TAS düzeyinde, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.
12. Kontrol grubunun serum IL–6 düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.
13. Tükürük IL–6 düzeyinde, gruplarda anlamlı farklılık tespit edilmedi.
14. Kontrol grubunun serum IL–8 düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.
15. VPA kullanan ve diş eti hiperplazisi gelişen grubun tükürük IL-8 düzeyi diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.
16. Serum TAS düzeyi ile serum IL–6 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
17. Serum TAS düzeyi ile serum IL–8 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
18. Tükürük TAS düzeyi ile tükürük IL–6 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

19. Serum IL–6 düzeyi ile serum IL–8 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
20. Serum IL–8 düzeyi ile tükürük IL–8 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

7. KAYNAKÇA

1. Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: A review. Epilepsia 1975; 16: 319–52

2. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Eng J Med 1996; 18: 168–175.

3. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. J Clin periodontol 2002; 29: 189–194.

4. Ogunbodede EO, Adamolekun B, Akintomide AO. Oral healthy and dental treatment needs in Nigerian patients with epilepsy. Epilepsia 1998; 39: 590–594.

5. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arşivi 1965; 6 (2): 57–65.

6. Commision on Epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsia. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34 (4): 592–596.

7. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Principles and Practice. St. Louis, Missouri: Mosby, 3th Edition 1999; pp: 629–718.

8. Cavazos JE, Lum F. Seizures and Epilepsy: Overview and classification eMedicine, Last Updated: October 18, 2004.

9. Commision on Classification and Terminology of the International League Aganist Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30 (4): 389–399.

10. Dervent A. Kavram olarak epileptik nöbet ve epilepsiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; epilepsilerde tanı ve tedavi sempozyumu 1998, İstanbul, s. 7–21.

11. Swaiman KF. Pediatric Neurology. Principles and practice. 2th edition, 1994; pp: 509–530.

12. Hauser WA. The prevalence and incidance of convulsive disorders in children. Epilepsia 1994; 35 (suppl 2): 1–6.

13. Commision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencepholographic classification of epileptic seizure. Epilepsia 1981; 22: 489–501.

14. Holmes GL, Stafstrom CE. Child and Adolescent Neurology in, The Epilepsies Chapter 8, pp:184

15. Annegers TF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia 1979; 20: 729–737.

16. Shorvan SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. The Lancet 1990; 31; 93–96.

17. Hopkins A. Epilepsy (Ed. Hopkins A) in 2th edition, Chapman&Hall, London, 1995.

18. Norman K. Recurrence, remission and relapse of seizures. Cleve. Clin J Med 1993; 60: 439–444.

19. Sillanpo M, Talava M, Kaleva O, et all. Long term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med 1998; 338: 1715–1722.

20. Aicardi J. Epilepsy and other seizure disorders. '' Diseases of the Nervous System in Childhood'' (Ed. Aicardi J.) in 2th edition, MacKeith Press, London, 1998, pp: 575–623.

21. Menkes JH, Sankar R. Paroxysmal Disorders. ''Child Neurology'' (Ed. Menkes JH, Sarnat HV.) in 6 th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, pp: 919–1026.

22. Sillanpo M. Medico-social prognosis of children with epilepsy. Acta Pediatr Scand 1973; 237: 1–104.

23. Addy DP. Cognitive function in children with epilepsy. Dev Med Child Neurol 1987; 29: 394–97.

24. Cockerell OC, Johnson AL, Sander J, et all. Prognosis of epilepsy: A Review and Further Analysis of The First Nine Years of The British National General Practice Study of Epilepsy, A Prospective Population-Based Study. Epilepsia, 1997; 38 (1): 31–46.

25. Nashef L, Fish DR, Garne S. Sudden death in epilepsy. A study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. Epilepsia 1992; 36: 1187–1194.

26. Bowden CL. Valproate. Bipolar Disord 2003; 5: 189–202.

27. Bourgeois BFD. Antiepileptic drugs in pediatric practice. Epilepsia 1995; 36 (suppl. 2): 34–45.

28. Orer HS. Drug effect on neuronal excitability&anti-epileptic drugs 2002

29. Taylor A, Ghose K. Diurnal variation of serum copper and zinc in epileptics receiving anticonvulsants. Human Toxicol 1986; 5: 195–200.

30. Apak S, Belgen E, Darendeliler F, Eroğlu L, Özmen M, Öztaş B. Pediatrik epileptoloji ve antikonvülzif ilaç tedavisi, İstanbul 1986; ss: 458–462.

31. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. Epilepsia 1988; 29(4): 794–804.

32. Tan H, Orbak Z, Kantarci M, Karaca L. Valproate-induced insulin resistance in prepubertal girls with epilepsy. J Ped Endocrinology&Metabolism 2005; 18 (10): 1–5.

33. Doufexi A, Mina M, Loannidou E. Gingival overgrowth in children: Epidemiology, pathogenesis and complications. A Literature Review. J Periodontol 2005; 76: 3–10.

34. Tracman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15 (3): 165–175.

35. Uzel Mİ, Kantarci A, Hong HH et all. Connective tissue growth faktor in drug-induced gingival overgrowth. J Periodontol 2001; 72: 921–931.

36. Iacopino AM, Doxey DD, Cutler CW et all. Phenytoin and cyclosporine a specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth faktor and interleukin–1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. J Periodontol 1997; 68: 73–83.

37. Anderson HH, Rapley JW, Williams DR. Gingival overgrowth with valproic acid: a case report. J Dent Child 1997: 294–297.

38. Marshall RI, Bartold PM. A Clinical review of drug-induced gingival overgrowths. Aust Dent J 1999; 44 (4): 219–232.

39. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A Review of Studies in the Rat Model. J Periodontol 1996; 67: 463–471.

40. İlgenli T, Atilla G, Cirit M, Azmak N. The role of serum lipids on cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. Tr J Med Sci 1999; 29: 297–301.

41. Valsecchi R, Cainelli T. Gingival hyperplasia induced by erythromycin. Acta Derm Venereol, 1992; 72: 157.

42. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2000; 27: 217–223.

43. Academy Report. Drug-associated gingival enlargement. J Periodontol 2004; 75: 1424–1431.

44. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. Aust Dent J 2001; 46 (1): 2–12.

45. Chabria D, Weintraub RG, Kılpatrick NM. Mechanisms and management of gingival overgrowth in paediatric transplant recipients: A Review. Int J Ped Dent 2003; 13: 220–229.

46. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Derg 2002; 33 (2): 110–118.

47. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet Fak Derg 2004; 15 (1–2); 91–96.

48. Çakatay U, Kayalı R. Protein oksidasyonunun klinik önemi. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 140–149.

49. Mihmanlı A, Güneylioğlu D, Özşeker F, Arslan S, Özgel M, Akaya E. Astımlı hastalarda serbest oksijen radikalleri ve antioksidanların aktiviteleri. Toraks Derg 2003; 4(3): 264–268.

50. Hatungil R. serbest radikallerin yol açtığı doku hasarı. Mersin Üniversitesi Tıp Fak Derg 2002; 3: 460–469.

51. Jesberger AJ, Richardson JS. Oxygen free radicals and brain dysfunction. NT J Neurosci 1991; 57: 1–17.

52. Kahraman A, Çakar H, Vurmaz A, Gürsoy F, Koçak S, Serteser M. Ağır egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkisi. Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 33–38.

53. Şentürk H. Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü. Kocatepe Tıp Derg 2004; 5 (Ek sayı): 1–8.

54. Sudha K, Ashalatha V, Anjali R. Oxidative stres and antioxidants in epilepsy. Clinica Chimica Acta 2001; 303: 19–24.

55. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels

in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. Epilepsy Res 2002; 48: 71–75.

56. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. Epilepsy Res 2000; 40: 33–39.

57. Öztaş B, Kılıç Ş, Dural E, İspir T. Influence of antioxidants on the blood-brain barrier permeability during epileptic seizures. J Neurosci Res 2001; 66: 674–678.

58. Frantseva MV, Perez Velazquez JL, Tsoraklidis G, et all. Oxidative stres is ınvolved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. Neurosci 2000; 97 (3): 431–435.

59. Mahle C, Dasgupta A. Decreased total antioxidant capacity and elevated lipid hydroperoxide concentrations in sera of epileptic patients receiving phenytoin. Life Sci 1997; 61 (4): 437–443.

60. Güzel S, Seven A, Civelek S, Salman S, Satman İ, Burçak G. Tip 1 diyabetiklerin erken ve geç döneminde antioksidan statü. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 243–248.

61. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et all. Effect of melatonin treatment in septic nevborns. Ped Res 2001; 50: 756–760.

62. Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in cairo, egypt. Eur J Clin Nutr 1999; 52: 669–673.

63. Fechner A, Böhme CC, Gromer S, Funk M, Schirmer RH, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwshiorkor. Ped Res 2001; 49: 237–243.

64. Seis H. (ed). Recommended reading for the next section of the bronchure is antioxidants in disease mechanism and therapy. advances in pharmacology volume 38. publ. Academic press, London, pp: 1–32.

65. Shklar G. Mechanisms of cancer ınhibition by anti-oxidant nutrients. Oral Oncology 1998; 34: 24–29

66. Armutcu F, Gürel A, Söğüt S, Aksu N, Ünalacak M. Alkol alışkanlığı olanlarda eritrosit oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri. Fırat Tıp Derg 2004; 9 (2): 50–53.

67. Balkan J, Kanbağlı Ö, Hatipoğlu A ve ark. Taurinin aterosklerotik tavşanlarda antiaterojen ve antioksidan etkisi. Kocatepe Tıp Derg 2004; 5: 37–42.

68. Kotan D. İskemik inmeli hastalarda serum ve bos oksidatif stres indeksi ile infarkt volümü arasındaki ilişki. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2005.

69. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Derg 2005; 10 (3): 117–122.

70. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998; 11 (Abs): 336–341.

71. Yalçın AS. Antioksidanlar. Klinik Gelişim 1998; 11: 342–346.

72. Sun Y, Oberley WL, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. Clin Chem 1988; 34: 497–500.

73. Smith EL, Hill RL, Lehmal R et all. Principle of Biochemistry. 7th Edition, Mc Graw-Hill, USA 1983; pp:382–383.

74. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwee VW. Harpers Biochemistry. 2th Edition, Typo Pres, 1991.

75. Ansari KA, Bigelow D, Kaplan E. Glutathione peroxidase activity in surgical and autopsied human brains. Neurochem Res 1985; 10 (5): 703–711.

76. Prohaska JR, Ganther HE. Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain. J Neurochem 1976; 27: 1379–1389.

77. Contarıu D, Evans S, Lahat E, Theitler J, Bistritzer T, Zaidman LJ. Inhibition of human red blood cell glutathione reductase by valproik acid. Biochem Pharmacol 1992; 43: 425–429.

78. Shan X, Aw TY, Jones DP. Glutathione depent protection against oxidative injury. Pharmac Ther 1990; 47: 61–71.

79. Anderson ME, Meister A. Glutathione Monoesters. Anal Biochem 1989; 183: 16–20.

80. Meister A. Glutathione, ascorbate and celluler protection. Cancer Res 1994; 54: 1969–1975.

81. Meister A. Selective modification of glutathione metabolism. Sci 1983; 220: 472–476.

82. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine. I. Chemical nature and biological reactions, Mayo Clin Proc 1988; 63: 381–388.

83. Toppel AL. Lipid peroxidation damage to cell components. Fed Proc 1973; 32: 1870–1874.

84. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. Cerrahpaşa Tıp Derg 1996; 27 (1): 41–50.

85. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. J Clin Periodontol 2002; 29: 189–194.

86. Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerine etkileri. Tr J Biology 1999; 23: 283–292.

87. Kültürsay N. Fetal ve neonatal pro-enflamatuar sitokin yanıtı-perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 299–307

88. Özmen N, Cebeci BS, Kardeşoğlu E. Kalp yetersizliğinde enflamatuar göstergeler. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 51–54.

89. Tan H, Gürbüz T, Dağsuyu İM. Gingival enlargement in children treated with antiepileptics. J Child Neurol 2004; 19: 958–963.

90. Erel Ö. Rutin biyokimyada yeni ve otomatik testler; Toplam antioksidan güç. Tr J Biochem, 2004; 29 (1): 1–176.

91. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. JAMA 1939; 112: 1244–45.

92. Syrjanen SM, Syrjanen K. Hyperplastic gingivitis in a child receiving sodium valproate. Proc Finn Dent Soc 1979; 75: 95–98.

93. Behari M. Gingival hyperplasia due to sodium valproate. J Neurol Neurosurg Ps 1991; 54: 279–280.

94. Dongari A, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. Oral Surg Med Oral Pathol 1993; 76: 543–8.

95. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 34: 898–906.

96. Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Ulutin T. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: Two-Year Prospective Studies. J Child Neurol 2001; 16: 603–606.

97. Şebnem BT. Epileptik çocuklarda antiepileptik ilaçların, antioksidan enzim sistemi ve plazma iz elementleri üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1999.

98. Sasaki T, Maita E. İncreased b-FGF level in the serum of patients with phenytoin-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1998; 25: 42–47.

99. Hong H, Trackman PC. Cytokine regulation of gingival fbroblast lysyl oxidase, collagen and elastin. J Periodontol 2002; 73: 145–152.

100. Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth faktor beta, basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. J Periodontal Res 1996; 31 (8): 545–55.

101. Nares S, May CN, Russel ED et All. Cyclosporine a upregulates platelet-derived growth faktor B chain in hyperplastic human gingiva. J Periodontol 1996; 67: 271–278.

102. Jyoti S, Olsen I. Keratinocyte growth factor is upregulated by the hyperplasia-inducing drug nifedipine. doi: 10. 1006/ Cyto 2000.0756; Cytokine 2000; 12: 1566–1569.

103. Modeer T, Brunius G, Linuma M, Lerner UH: Phenytoin potentiates interleukin–1-induced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts. Br J Pharmacol 1992; 106 (3): 574–578.

104. Brunius G, Iinuma M, Anduren I, Lerner UH, Modeer T. The Phenytoin metabolite p-HPPH upregulates prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged to interleukin–1. Life Sci 1993; 53 (6): 503–515.

105. Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM: Cyclosporine a upregulates interleukin–6 gene expression in human gingiva: possible mechanism for gingival overgrowth. J Periodontol 1994; 65: 895–903.

106. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Regulation of gingival fibroblast interleukin–6 secretion by cyclosporine A. J Periodontol 1999; 70: 1464–1471.

107. Buduneli N, Atila G, Kütükçüler N. Are ınflammatory cytokines potential mediators of phenytoin-induced gingival overgrowth? Tr J Med 2001; 31: 41–46.

108. Modeer T, Domeij H, Anduren I, Mustafa M, Brunius G. Effect of phenytoin on the production of interleukin–6 and interleukin–8 in human gingival fibroblasts. J Oral Pathol Med 2000; 29: 491–9.