

T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ

**PROJE BAŞLIĞI**  
ANTI EPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN EPİLEPSİLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR  
BOR VE SELENYUM DÜZEYLERİ

**Proje No:**

2766

TT-07-15

Proje Türü

Tıpta uzmanlık

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Prof Dr Sefer Kumandaş Erciyes  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Nörolojisi Bilim Dalı

Araştırmacının Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Dr Hüseyin Per

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Eylül 2011

KAYSERİ

**Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimine katkıları için Teşekkür ederiz.**

## Özet

Nisan 2006- Şubat 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında takip edilen iki veya daha fazla antiepileptik kullanmasına rağmen konvulsiyonları devam eden dirençli epilepsi tanısı almış 32'si erkek, 21'i kız 53 olguda serum ve idrar selenyum ve bor düzeyleri çalışıldı. Antiepileptik tedavi alan olgulardan 9 yaşından büyük olan 26 olgu grup 1, 9 yaştan küçük olan 27 olgu grup iki olarak sınıflandırıldı. Sağlam olan 32 olgu 9 yaş altı ve 9 yaş üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmamızda 9 yaşından büyük 1. grup olgularımızda serum selenyum düzeylerini 29.5 (23-39) µg/L, aynı yaş kontrol grubunda 60 µg/L, 9 yaşından küçük ikinci grup da 28 (24-42) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 46 µg/L, 42 (34-89) µg/L bulundu. İdrar selenyum düzeyleri 1. grupta 27.0 (21-45) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 62.5 µg/L (36-84), 2. grupta 27 (23-37) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 54 (44-78) µg/L bulundu. Birinci grup da serum bor düzeyleri 37.5 ( 26-126 ) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 56 (34-100) µg/L, grup 2 de 45 (27-176) mgr/L aynı yaş kontrol grubunda 50.5 (32-85) µg/L bulundu. İdrar bor düzeyleri ise grup 1 de 37 (23-482) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 312 (150-435) µg/L, grup 2'de ise 48 (24-105) µg/L aynı yaş kontrol grubunda 281 (93-466) µg/L bulundu. Sonuç olarak, bu değerler selenyum için Türkiye'de daha önce bulunan selenyum düzeylerine benzer gözlenmekle beraber, Avrupa ülkelerine göre alt sınırdan tespit edildi. Dirençli epilepsi grubunda serum selenyum seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, bunun da dirençli nöbetlerin etyolojisinde sebep olabileceği düşünüldü. Serum Bor düzeyleri diğer ülkelere göre benzerken idrar bor düzeyleri düşük bulundu. Dirençli epilepsili hastaların tedavisinde selenyum takviyesinin gerekliliği görülürken, bor düzeylerinin etyolojide yer almadığı gözlenmiştir.

## Summary

### **Evaluation of serum and urinary selenium and boron levels in children with drug resistant epilepsy.**

Serum and urinary selenium, and boron levels were studied in 53 patients (32 males, 21 females) diagnosed with drug resistant epilepsy whose convulsions continued in spite of using 2 or more antiepileptic drugs, and followed at Erciyes University Pediatric Neurology Department between April 2006 and February 2007. The patients using antiepileptic treatment were divided into 2 groups: Group 1 consisting of 26 patients who were younger than 9 years of age, and Group 2 consisting of 27 patients who were older than 9 years of age. The control groups including 32 healthy children were divided into 2 groups as group 3 and 4: those under 9 years of age and those over 9. In our study, serum selenium levels were found to be 29.5 µg/L (23-39) in group 1, and 60 µg/L in the group 3; 28 µg/L (24-42) µg/L in group 2, and 46 µg/L 42 µg/L (34-89) in group 4. Urinary selenium levels were 27 µg/L (21-45) in group 1, and 62,25 µg/L (36-84) in group 3; 27 µg/L (23-37) in group 2, and 54 µg/L (44-78) in group 4. Urinary Boron levels were 37 µg/L in group 1, and 312 µg/L (150-435) in group 3; 48 µg/L (24-105) in group 2, and 281 µg/L (93-466) µgr/L in group 4. Although selenium levels determined in this study were similar to those observed in Turkey, they were found to be in the lower limit when compared to European countries. Selenium levels were higher in the drug resistant epilepsy group than those of the controls. It was thought that this might be a cause of etiology in resistant convulsions. While the serum boron levels were similar to other countries, urinary boron levels were found to be low. In the treatment of epilepsy, selenium supplement is required, and it was observed that boron levels did not exist in the etiology

## GİRİŞ

Hayvanlar ve insanlar için esansiyel bir element olan bor hücre membran fonksiyonlarında etkili olup, birçok metabolik enzim aktivitesini de etkilemektedir. % 90-95 kadarı vücutta birikmeden idrar ile atılmaktadır. Kemik, tırnak, kıl, karaciğer ve dalak gibi organlarda az miktarda birikmektedir. Borun insan vücudu için çok yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Steroid hormonların metabolizmasında, kalsiyum, magnezyum, vitamin D metabolizması, enerji kullanımı, immun fonksiyonlar ve plazma lipid profilleri üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyum ve D vitamini olmak üzere vücut minerallerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kalsiyum ve magnezyumun azalmasını önleyerek kemik yapısını koruduğu belirlenmiştir. Bor azlığı D vitamini azlığını hızlandırır. Ayrıca çocukların öğrenme yetenekleri ve okul becerilerinin artmasına katkıda bulunduğu, sportif performans ve atletik yapının gelişmesi için gerekli olduğu bilinmektedir. Deneysel ve epidemiyolojik veriler borun sağlıklı kemik ve eklemler için esansiyel olduğunu göstermektedir. Vitamin E ile birlikte güçlü bir antioksidan ve hücre koruyucusu olarak çalışan selenyum, özellikle glutatyon peroksidaz enziminin yapısında rol almaktadır.

Glutatyon peroksidazın vucuttaki seviyesi direkt olarak selenyuma bağlıdır. Dokuların oksidasyon nedeniyle zarar görmesini engeller. Ağır metaller ve diğer zararlı maddelerden vücudu korur. Sigara, alkol, okside yağlar, civa, kadmiyum gibi insanlara zararlı maddelerin etkilerini azaltır. Protein sentezine, büyüme ve gelişmeye katkı sağlar.

Selenyum normal beyin gelişimi ve fonksiyonları için de gereklidir. Yaşlılarda düşük selenyum düzeyleri senilite ve kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Dirençli epilepsilerin tedavisinde selenyum ilavesi epileptik nöbetlerin şiddeti ve sayısını azaltır. Deneysel çalışmalarda da epilepsi oluşturulan ratlarda selenyum verilmesinin epileptik

atakları önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada valproik asid ve karbamazepin alan hastalarda serum selenyum seviyeleri düşük bulunmuş, diğer bir çalışma da ise mental retardasyonu ve dirençli epilepsisi olan iki çocukta tespit edilen selenyum eksikliğinin düzeltilmesiyle epileptik nöbetlerin kontrol altına alındığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada dirençli epilepsili çocuklarda, serum ve idrarda bor ve selenyum düzeylerini belirleyerek dirençli epilepsilerde bor ve selenyumun etiyolojide rol alıp almadığını saptamak, ileri çalışmalarda serumda bor veya selenyum seviyesi düşük bulunan hastalara yerine koyma tedavisi ile dirençli epileptik nöbetlerin düzelişip düzelmediğinin tespiti amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

Epilepsi; çocuk nörolojisinin en önemli kronik hastalıklarından biri olup genel prevalansı %0.5-1 olarak kabul edilmektedir (1-4). Epilepsi terimi Yunanca tutmak yakalamak manasına gelen  $\epsilon\pi\lambda\alpha\mu\beta\alpha\nu\epsilon\rho\nu$ -epilambanein kelimesinden gelmektedir. Bu kelimenin iki anlamı olduğu kabul edilir. Birincisi, hastalığın şeytanların yakalaması sonucunda saldırı, atak, hamle şeklinde oluşan bir kavram olduğu inancıdır. Bu kavram, özellikle hastaların bilinçlerinin kaybolduğu vücutlarının sarsıldığı ve sanki başka biri tarafından kontrol ediliyormuşçasına hareket ettiği epileptik nöbetler için kullanılmıştır. İkinci anlamı olan yakalanmak ise aniden oluşan hastaya nöbet ve sonrası olaylardan kaçma şansı vermeden yakalayan hastalık olarak yorumlanmaktadır. Epilepsinin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Hipokrat 25 asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiş, fakat yaklaşık bir asır öncesine kadar insanların bu hastalığa karşı tutumlarında büyük bir değişiklik görülmemiştir. Epilepsi tıp terminolojisine ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve ‘‘Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur’’ şeklinde tariflemiştir (5).

Eski çağlarda ise Tanrı tarafından gönderilen tehlikesi büyük bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Mukaddes bir hastalık olup kötü ruhlarla bağlantılı olma şeklinde tariflenmiştir. Tedavide, bağış, kurban kesme, dua, dini ayinler, türbe ziyareti, kutsal obje kullanma (zincir, kolye, şapka), fitoterapi (kedi otu, ayı gülü, beyaz şeytan otu, kınakına, güzel avrat otu) kullanılmıştır. Akşemsettin (1390-1459) epilepsi için özel ilaç hazırlamış ve müzik tedavisi (Rast makamı) uygulamıştır. İbn-i Şerif epilepsiyi “Epilepsi gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi” şeklinde tarifleyerek, tedavide afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoğlu (1385-1470) epilepside ilk kez cerrahi teknikler tanımlamıştır. Paracelsus (1493-1541) epilepsiyi “Epilepsi mistik bir hastalık değil, organik bir hastalıktır, hayvanların da epilepsisi olabilir, hastalık ortadan kalkmaz, ancak semptomlar önlenebilir” şeklinde tariflemiştir (4-9).

Epilepsi terimi ilk defa 1874 yılında Jackson tarafından “epilepsi gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmalarının adıdır.” şeklinde tarif edilmiştir (10). Klinik ayrımlarını yapmak güç olsa da bu tanım modern epileptik fenomenleri anlamının temeli olarak kalmıştır. 1920 yılında elektroensefalogram (EEG) kullanımı ile epileptik nöbetler anlaşılmaya başlanmıştır (11). Gibbs ve ark. (12) EEG ile epilepsi tiplerini Grandmal, psikomotor, petitmal diye gruplandırmışlardır. Penfield and Jasper (13) anatomik başlangıç ve cerrahi gereksinimi ifade etmişlerdir.

Lennox (14,15); elektroklinik sınıflama yaparak epileptik nöbetleri

- Petitmal triadı (saf petitmal, myoklonik, atonik)
- Konvulsif triad (jeneralize, fokal, Jaksonien)
- Temporal lob triadı (subjektif, tonik fokal, otonomik) olarak tanımlamıştır.

Gastaut (16,17) fokal veya jeneralize ayırımı, EEG bulguları, yaş, etyoloji ve anatomik bölgeye göre sınıflama yapmıştır. Epileptik nöbet ile epileptik sendrom arasındaki farkı vurgulamıştır.

Epilepsi en ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütüncce epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanda 50-100/100.000 civarında olmakla birlikte adolesan döneme kadar populasyonun %4-10 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemektedir. Bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90'ı ya yetersiz tedavi görmekte yada hiç tedavi görmemektedir. Lord Byron, Dostoevsky, Napoleon, Julius Sezar, Vincent van Gogh, Alfred Nobel ve Tchaikovsky gibi ünlülerin de muzdarip olduğu epilepsi tarih boyunca insanları etkilemiştir (1-9).

Nöbet ve epilepsi farklı durumlar olup iki terim birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Epilepsi teriminin tam karşılığı “nöbet” değildir ancak “nöbet hastalığı” olabilir. Nöbetler bulgudur, oysa; epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler nöronların anormal istemsiz, ritmik deşarjlarından kaynaklanan zaman sınırlı paroksizmal belirtileridir. Tüm nöbetler konvülsif olmadığı gibi tüm konvülsiyonlarda nöbet değildir. Konvülsiyonlar sürekli (tonik) veya kesintili (klonik) istemsiz kas kontraksiyonları ile giden ataklardır. Epilepsi konvülsiyonların belli bir paroksizm içinde tekrarlaması olayıdır. Epileptik nöbetler; az ya da çok yaygın bir grup serebral nöronun anormal veya aşırı aktivitesi sonucu ortaya çıkan geçici klinik olaylardır. Uygun koşullarda normal insan beyninin epileptik nöbet oluşturabilme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi dışından kaynaklanan birçok değişiklik (özellikle çocuklarda) epileptik nöbetleri uyarabilir.

## **NÖBETLER/EPİLEPTİK SENDROMLARIN SINIFLAMASI**

Bir hastalığa ait ortak bir sınıflamanın kabul edilmesi o hastalığa ait altta yatan nedenlerin araştırılabilmesi, uygun tedavi ve takibin yapılabilmesi için gerekli ve önemli bir adımdır.

Epileptik sendromlar; nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, aile hikâyesi, fizik inceleme, iktal, interiktal EEG ve görüntüleme tetkikleri gibi pek çok faktörle tanımlanır. Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Epileptik sendromların



terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımada iletişimi kolaylaştırır; prognoz ve tedavide yol gösterici olabilir.

Sendromik sınıflamada nöbet tipi, nöbetlerin başlangıç yaşı, aile hikayesi, fizik inceleme, iktal ve interiktal EEG, grntleme çalışmaları (etyolojik faktörler) rol oynamaktadır (18-25).

### **Epilepsi nedenleri**

Hipoksik iskemik ensefalopati, beyin içine kanama ve infarkt, travma, ensefalit, menenjit, abse, intrauterin enfeksiyonlar, postnatal enfeksiyonlar, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, selenyum eksikliği, glikojen depo hastalıkları, metabolik hastalıklar, piridoksin eksikliği, polimikrogri, heterotopiler, lisensefali, holoprosensefali, hidransefali, kortikal displaziler, annenin kullandığı ilaçların ani kesilmesine bağlı yenidoğanlarda görülen yoksunluk sendromu, idyopatik benign neonatal nöbetler, tubero sklerozis, incontinentia pigmenti, nörofibromatozis, intrakraniyal tümörler, porfiri, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, toksinler, ilaç tedavisinin kesilmesi epilepsiye neden olabilir (18-30)

İlk insan EEG'sinin 1934'te kaydından bu yana nöbet ve epilepsi sendromlarının sınıflaması için pek çok çalışma yapılmıştır. Nöbetler geleneksel olarak grand mal veya petit mal nöbetler olarak sınıflandırılmış fakat bu terminolojinin bütün nöbetleri kapsamadığı görülmüştür. Standardizasyon ILAE tarafından 1981'de yapılmış, 1989'da gözden geçirilmiştir (31,32).

Nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak iki ana grupta incelenir. Nöbet anındaki bulgular esas alınarak sınıflama yapılır. Bu nedenle sınıflama test sonuçlarından çok klinisyenin gözlemlerine dayanılarak yapılır. Sınıflama için bazı vakalarda interiktal EEG bulgularına ihtiyaç duyulur. jeneralize nöbetler tüm korteksin tutulması nedeniyle nöbet başlangıcında tam şuur kaybı ile görülmektedir. Parsiyel nöbetlerde başlangıç sınırlı beyin bölgesinden olduğu için şuur korunabilir. Bu nedenle şuurun nöbet başlangıcında kaybolup

kaybolmamasına göre ilk ayırım yapılabilir. Parsiyel nöbetler daha sonra jeneralize olabilir (33-35).

### **Epilepsi ve Epileptik Sendromların ILAE Sınıflaması (1989)**

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler
2. Jeneralize epilepsiler
3. Fokal veya jeneralize olup olmadığı belirlenemeyen epilepsiler.
4. Özel durumlar

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler

#### **1.1. İdiyopatik Epilepsiler:**

Sentro-temporal dikenli benign çocukluk epilepsisi

Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi.

Primer okuma epilepsisi.

#### **1.2. Semptomatik Epilepsiler:**

Kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinü (Kojewnikow Sendromu, Rasmussen Ensefaliti)

Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri.

Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar

#### **1.3. Kriptojenik Epilepsiler:**

Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri.

### **2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**

#### **2.1. İdiopatik Epilepsiler**

Benign familyal/nonfamilyal yenidoğan konvulsiyonları

Benign infantil myoklonik epilepsi.

Çocukluk çağı absans epilepsisi/juvenil absans epilepsisi

Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)

Uyanıklıkta jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi

Diğer idyopatik jeneralize epilepsiler

## **2.2. Kriptojenik veya semptomatik**

West sendromu (infantil spazm)

Lennox-Gastaut sendromu

Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler

Myoklonik absansla karakterize epilepsiler

## **2.3 Semptomatik**

### **2.3.1 Nonspesifik etyoloji**

Erken myoklonik ensefalopati

İnfant döneminde süpresyon-burst ile giden erken epileptik ensefalopati

### **2.3.2 Spesifik etyoloji**

Nonketotik hiperglisinemi

Fenilketonüri, pridoksin bağımlılığı veya eksikliği

Geç infantil seroid lipofuksinozis

Progresif myoklonik epilepsi

Erişkin seroid lipofuksinozis

## **3. Fokal veya generalize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar.**

### **3.1. Hem generalize hem fokal nöbetler**

Yenidoğan nöbetleri

Ciddi bebeklik dönemi myoklonik epilepsisi

Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalgalar gösteren epilepsi

Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

### **3.2. Fokal veya generalize görünüşün belirgin olmadığı durumlar**

## **4. Özel sendromlar**

### **4.1. Duruma bağlı nöbetler**

\*Febril konvulsiyonlar

\*İzole nöbetler veya izole status epileptikus

\*Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler (alkol, ilaç, gebelik, non-ketotik hiperglisemi vb.)

### **İdyopatik epilepsiler:**

Epilepside tanıda epilepsi türlerinin belirlenmesi esastır. Altta yatan gösterilebilen bir nedenin olmadığı muhtemelen kalıtsal yatkınlığın rolü olduğu düşünölen epilepsi ve epileptik sendromlardır. Moleküler biyoloji ve genetikteki son gelişmeler çoğu idyopatik epilepsinin genetik geçişli nörotransmisyon anormalliğine bağlı olduğunu göstermiştir. Tüm epilepsi vakalarının % 60'ında bir neden bulunamaz, nöbetler genellikle 15 yaşından önce başlar.

### **Semptomatik epilepsiler:**

Semptomatik epilepsi bilinen bir yapısal neden veya bilinen bir hastalık sonucu oluşur. Yapısal nedenler; malformasyon, tümör, travma olabilir ve görüntöleme yöntemleri ile neden gösterilebilir. Yapısal anomali dışında perinatal anoksi, metabolik anormallikler ve kromozom defektleri de semptomatik epilepsiye neden olabilir.

### **Kriptojenik Epilepsiler:**

Kriptojenik epilepside yapısal bir kaynaktan şüphelenilir ancak gösterilebilir bir hastalık ve neden yoktur. Bazı vakalarda mental retardasyon, silik hemiparezi gibi nörolojik bulguların varlığı nedeniyle yapısal beyin hastalığı düşünölmür. Yüksek rezolüsyonlu MRG inceleme ile pek çok kriptojenik epilepsi nedeni saptanmakta ve bu vakalar semptomatik gruba kaymaktadır (25,27,29).

Günümüze kadar epileptik aktivitenin oluşmasını önleyecek ilaçların geliştirilememiş olmasına rağmen tedavide nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen anikonvulsanlardan yararlanılmaktadır (36-44). Kullanımdaki ilaçlar

nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak major ve minor antikonvulsanlar olmak üzere iki grupta toplanabilirler.

**Major** :Fenobarbital (FB), fenitoin (FT), karbamazepin(CBZ),valproat (VPA),

**Minor**: Diazepam, klonazepam (CLN), lorazepam, clobazam (CLB), etosuksimid (ETH)

**Yeni ilaçlar**: Vigabatrin (VGB), gabapentin (GBP), lamotrijin (LTG), felbamat (FLB), zonizamid, topiramet (TPM), okskarbazepin (OXZ), levetirasetam (LVT), pregabalin (PG), tiagabine (TGB)

**Diğer ilaçlar**: Adrenokortikotropik hormon (ACTH), asetazolamid, B6 vitamini, intravenöz immünglobulin, pridoksal fosfat

**Etki mekanizmasına göre antiepileptiklerin sınıflandırılması**

**Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke edenler**

CBZ, FT, LTG

**Kalsiyum akımını değiştirenler**

ETH

**GABA metabolizmasını değiştirenler**

FB, GBP, TGB, VGB

**Birden çok mekanizma ile etkili olanlar**

VPA, TPM, FLB

**TABLO 1: İLAÇ TERCİHLERİ VE NÖBET TİPLERİ**

Nöbet şekli	İlk sıra ilaçlar	İkinci tercihler
Fokal±sekonder	CBZ, VPA, OXC, FB	BZD, LTG, TPM, LVT,
Jeneralizasyon		VGB
Jeneralize tonik, klonik	tonik- VPA, CBZ, FB, OXC	LTG, TPM, LVT
Kompleks parsiyel	CBZ, OXC, LTG, LVT	TPM, TGB
Myoklonik	VPA, LTG, TPM, LVT	BZD, FB, LVT, ETH, Asetozolamid
Absans	VPA, ETH	LTG, CLN
JTK+absans	VPA+LTG	
Juvenil absans	VPA, LTG	CLN
Epileptik spazm	ACTH, VGB, VPA	CLN, Pridoksin, TPM
Lennox-Gastaut	VPA, TPM, LTG	FLB, ketojenik diyet
Juvenil myoklonik	♂ VPA, LTG ♀LTG, TPM, LVT	TPM VPA

Antikonvulzan tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını yükseltir. Bunlar, ilaç seçiminin nöbet tipine göre yapılması, tedaviye tek ilaç ile başlanması, ilaç prepratlarının seçiminde hastanın yaşı, mental durumu ve ailenin sosyoekonomik düzeyinin dikkate alınması, antikonvulsanların farmokinetikleri elverdiği ölçüde seyrek aralıklarla verilmesi, kan düzeyinin sağlanması, hesaplanan doza yavaş ulaşılması, nöbetler kontrol altına

alınincaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmadan bir ilaçtan vazgeçilmemesi, nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi yapılmaması, plazma düzeylerinin gerekmedikçe belirlenmemesidir, Hastaların en az 6 ayda bir kontrol edilmesi gereklidir.

Monoterapi ile ilaca ait yan etkiler daha az görülür. İlaç etkileşim sorunu ile karşılaşılmaz. Bilişsel işlevler daha az etkilenir ve daha ucuz tedavi olanağı sağlanır. İlaç sayısı arttıkça hastaların ilaçları düzenli kullanma olanağı azalır, yan etkiler artar. Monoterapi ile çocuk vakaların %75'inden fazlasında uzun süreli remisyon sağlanabilir. Antikonvulsanlar tek tek verildiğinde nöbetlerin kontrol altına alınamadığı durumlarda veya hastanın farklı antikonvulsanlara yanıt veren farklı tipte nöbetlerinin bulunduğu durumlarda politerapi uygulanabilir. Sinerjistik kombinasyonu yakalamak güçtür. İlaç kombinasyonlarının yararlı olması için etkinliğinin toksisiteden fazla, etkileşimlerinin en az, etki biçimleri ile toksisitelerinin farklı ve alınmalarının kolay olması aranılan özelliklerdir. Ancak dirençli epilepsilerde bu bilgiler gözardı edilerek hastaların klinik durumları ve ilaç kan düzeyleri yakından izlenerek değişik kombinasyonlar denenebilir. Tek ilaç etkili değilse ikinci ilacı eklemek yerine etkili olabilecek bir başka ilacı denemek gerekir. İkinci ilaç etkili olunca ilk ilaç azaltılarak kesilir. İlk ilaç 6-8 haftada azaltılarak kesilmeli ve ilaç kesimine de ikinci başlanan ilacın etkili düzeye çıkması ile başlanmalıdır (42-44).

Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak üçte biri pek çok antiepileptik ilaçla tek başına veya kombine olarak tedavi edilsede ilaca dirençli olabilmektedir. Bu durum son 10 yılda çıkan ilaçlarla da değişmemiştir. Bir ilaca yanıt vermeyen hastanın farklı etki mekanizmasına sahip başka bir ilaçla da nöbet geçirme şansı en az %20 olmaktadır. Epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde antiepileptik ilaçlar yeterli nöbet kontrolü sağlayamamaktadır. Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında sıklıkla kullanılan antiepileptik ilaçlar sayı ve dozunun yüksek olması ve tekrarlayan nöbetler nedeniyle ilaç toksitesi artmakta, kognitif ve psikososyal disfonksiyon gelişebilmektedir. Dirençli epilepsi

hastalarında cerrahi, ketojenik diyet, vagal sinir stimulasyonu gibi tedavi seçenekleride uygulanabilmektedir (44-47).

Dirençli epilepsi hastanın nöbet tipine uygun ilaçları yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetlerin sürmesi olarak tanımlanır. Bu tanım için kullanılması gereken antiepileptik sayısı, nöbet sıklığı ve hastalık süresi üzerine görüş birliği sağlanamamıştır.

İlk antiepileptik ilaca yanıt vermeyen hastaların sadece %11'inde daha sonraki tedavilerle nöbetsizlik sağlanabilmesi ve antiepileptik ilaçlara direnç gelişiminde genetik faktörlerin rolunun gösterilmesi epilepsinin başlangıcından itibaren dirençli olduğunu düşündürmektedir. Sık nöbetlerin ilerleyici nöronal disfonksiyon veya kayıp nedeni olabileceğinin gösterilmesi ise alternatif tedavilerden yararlanacak hastaların erken evrede belirlenmesi gerekmektedir.

Epilepsili hastalarda dirençli epilepsi gelişmesi ile ilişkili olabilecek faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erkek cinsiyet, nöbetlerin erken yaşta başlaması; nöbet başlangıcının bir yaşından önce olması, hastalık süresinin uzun olması, tedavi öncesi ve tedavi sırasında nöbet sayı ve sıklığının yüksek olması, nöbet tipi, tedavi süresince veya hastalık süresi boyunca statusta kalması, EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu veya fokal/jeneralize aktivite bozukluğu, zeka geriliği ve motor kayıp olması, nöroradyolojik bulgu olması, dirençli epilepsi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Febril konvulsiyon veya ailede epilepsili birey bulunması dirençli epilepsi gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (48-51).



## SELENYUM

Selenyum (Se), 1817 yılında İsveçli Kimyager Berzelius tarafından bulunmuştur. İlk kez Schwartz ve Foltz tarafından 1957 yılında yapılan klinik çalışmada selenyum verilmesi ile hepatik nekrozun düzeldiği gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda musküler distrofi ve pankreatik fibrozisde Se kullanılması ile düzelmenin görülmesi ile bu konudaki çalışmalarda artış gözlenmiştir (52,53).

Rotruck ilk kez 1973 yılında Se'un glutatyon peroksidaz enziminin aktif merkezinde yer alan esansiyel bir element olduğunu tespit etmiştir (54). Glutatyon ile birlikte hidrojen peroksit hücre yıkıcı özelliğe sahip olup bu yıkıcı etkiden glutatyon peroksidaz enziminin hidrojen peroksidi parçalaması ile korunulabildiği gösterilmiştir. Eritrositteki glutatyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli Se eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma olmaktadır. Se glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocuklarında büyüme ve gelişmede yeterli düzeyde alınması gerektiği bildirilmektedir.

Alınan selenyumun %38-85'i bağırsaklardan emilir ve %90' ı idrarla %10'uda dışkı ile atılmaktadır. Organizmada en fazla böbrek korteksinde, karaciğerde, pankreas ve hipofiz bezi gibi dokularda biriktiği saptanmıştır. Çok küçük miktarlarda da solunum ve deri yoluyla da vucuda girebilir. Enterohepatik sirkulasyondan etkilenmez, feçeste; gastrointestinal sistemden absorbe edilmeyen proteinlere bağlanmış şekilde tespit edilebilir (55,56).

Vitamin A, E, C, metionin, proteinler ve sentetik antioksidanların varlığı Se absorpsiyonunu ve kullanımını artırırken B2, B6, E vitamini, metionin ve proteinlerin azlığı, Hg, Ag, Pb, Cd ve As gibi ağır metaller, sülfür ve merkaptunun fazlalığı ise Se absorpsiyonunu azaltmaktadır (56,57).

Plazma Se düzeyi yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kord kanında term ve pretermiler arasında fark göstermemekte fakat neonatal döneme göre daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Plazma Se düzeyi 10 yaşında erişkin dönemindeki değerinin %90'nına ulaşır. Yenidoğanlar için normal değeri 40-100 ng/ml iken erişkinlerde 50-150 ng/ml arasında değişmektedir.

Kwashiorkor, fenilketonuri, akçaağaç şurubu hastalığı, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, pankreatit, kistik fibrozis, diabetes mellitus, renal yetmezlik, çeliak hastalığı, hemolitik anemi, romatoid artrit, multiple skleroz, kolon ve meme kanseri, Glanzman trombastenisi, müskuler distrofi ve primer bilier sirozda serum Se düzeyinin aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir (52-59). Protein enerji malnütrisyonunda (PEM) Se düzeyi ile ilgili ilk çalışmada Schwartz 1961'de Güney Amerika'da 2 PEM'li çocukta Se replasmanı ile kilo alımının hızlandığını ve klinik iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir (60). Burk ve ark (61) Guatemala'da PEM'li çocuklarda Se'u 23 ng/ml, kontrol grubunda ise 57 ng/ml bulmuşlardır. 1970 yılında Tayland'da yapılan bir çalışmada PEM'li çocuklarda serum Se düzeylerinin düştüğü ve Se depolarının belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir (62).

Willmore ve Rubin (63); Se'un beyin fonksiyonları üzerine etkileri konusunda değişik çalışmalar yapmış ve Se'un önemini tekrar gündeme getirmiştir. Fe<sup>2+</sup> ile indüklenmiş selenyum uygulaması ile EEG anormalliklerinde düzelme gözlenmiştir. Histolojik çalışmalarda da doku hasarında azalma gözlenmiştir. Oztas ve ark (64) pentilentetrazol ile indüklenmiş konvülsiyonlarda kan beyin bariyerinin bozulmasını diyetle Se desteği ile azaldığını göstermişlerdir. Schweizer ve ark (65) Se eksikliği olan ratlarda hipokampal hücre ölümünü gözlediklerini ve Se'un nöron koruyucu özelliği olduğunu ve bu etkisinin

seleprotein ekspresyonu ile olduğunu vurgulamışlardır. Yetersiz beyin Se düzeyleri beyin fonksiyonlarında azalmaya, nöronal kayba, travma ve diğer nörodejeneratif durumlarda disfonksiyonun artmasına neden olmaktadır.

Sinir sistemi fonksiyonlarının devamında esansiyel bir element olan Se'un önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Konvulsiyon sırasında artmış nörometabolik aktivite nöronal membranların instabilitesine yol açarak peroksidatif hasar ile birlikte oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına lipid peroksidasyonuna ve konvülsiyonların dirençli olmasına ve nöronal hasarın artmasına neden olmaktadır. Konvulsiyonların kontrolünde antioksidan savunma sistemi aktivitesinde azalma veya serbest oksijen radikali oluşumundaki artış ile sonuçlanan membran lipid peroksidasyonunun kritik role sahip olduğu belirlenmiştir. Se eksikliğinde glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma ile lipid peroksidasyonuna sonuçta membran hasarına ve nöronal hücre kaybına neden olmaktadır. Se antioksidan savunma mekanizmasında ve oksidatif regülasyonda önemli rol oynamaktadır. Antioksidan savunma mekanizması membran bütünlüğünün devamında önemli olup prostasiklin üretiminden korur, lipid, lipoprotein ve deoksiribonukleik asit gibi biyolojik moleküllere olan ileri oksidatif hasarı azaltır (66,67).

Erişkin insan beyninin farklı bölgelerinde farklı Se konsantrasyonu rapor edilmiştir (68). Hock ve ark (69) beyinde en yüksek selenyum konsantrasyonunun putamende 1093 ng/g olduğu rapor etmişlerdir. Daha fazla gri madde içeren bölgelerde daha yüksek Se konsantrasyonu seviyesi eğilimi vardır. Beyaz cevherde daha düşük miktarda olduğu bildirilmiştir. Ejima ve ark (70) Japonya da yapılan bir çalışmada beyin korteksi ve beyaz cevherde 115-155 ng/g, ve putamende 206-222 ng/g Se düzeylerini tespit etmişler Se'un beyin glanduler bölgelerinde konsantre olduğunu göstermişlerdir. Drasch ve ark. (71) serebral kortekste 111 ng/g, pituiter bezde 545 ng/g Se bulunduğu tespit etmişlerdir. El-Yazigi ve ark. (72) BOS'ta Se konsantrasyonunu ortalama 12 ng/mL ve Meseguer ve ark (73) 19 ng/mL tespit etmişlerdir. Bu serum Se seviyesinin yarısı kadardır. Genç ratların 13 hafta

süre ile Se'dan fakir diyetle beslendiđi bir çalıřmada kandaki Se seviyesi belirgin olarak dūřtuđu halde beyindeki Se seviyesi belli bir oranda muhafaza edildiđi belirlenmiřtir (74).

## **BOR**

Bor (B) elementi Dūnya Sağlık Őrgütü (DSŐ) tarafından 1996 yılında “insan sağlığı için olası temel elementler” sınıfına alınmıştır (75). B elementi henüz insanların beslenmesinde önemli bir besin olarak kabul edilmemesine rağmen; hücre zarı fonksiyonunda, mineral ve hormon metabolizmasında ayrıca enzim reaksiyonlarında önemli

rol oynayabileceği insan ve hayvanlar üzerinde yapılan kısıtlı araştırmalarda gösterilmiştir (76).

İnsanlarda günlük ortalama B gereksinimi 1.7-7 mg arasında olup başlıca yiyecekler ve içme suyu ile vücuda alınmaktadır. B ihtiva eden temel besinler; meyveler, fındık ve sebzelerdir. Kısıtlı epidemiyolojik çalışmalara göre DS B için oluşturulan çevresel sağlık ölçülerine göre havadan 0,44 µg/gün, içme suyundan 0,2–0,6 mg/gün ve diyetle 1,2 mg/gün alınması normal sınırlar içinde kabul edilmektedir. Sindirim ve solunum sistemi yoluyla %100'e yakın bir oranda emilen bor, organizmaya alındıktan sonra borik asit (B(OH)<sub>2</sub>) ve oldukça az bir kısmı borat anyonlarına (B(OH)<sub>4</sub>) dönüşmekte, homeostatik bir mekanizma ile kan ve dokularda kararlı bir seviyede kalmaktadır. Bu homeostasis primer olarak böbrek tarafından düzenlenmektedir. Emilen B bileşiklerinin 24 saat veya daha az sürede yarılanıp birkaç gün içinde % 90'dan fazlasının hızlı bir şekilde üriner yolla atıldığı bilinmektedir (75-79) Hunt ve ark (80,81) günlük alınan B'un hızlı bir şekilde emilip büyük bir kısmının (%84–90) riner yolla atıldığını göstermişlerdir. Sutherland ve ark (78) 1999 yılında yaptıkları çalışmada günlük alınan B'un %85'nin idrarda, %8'nin ise gaita ile atıldığını bulmuşlardır.

Jansen ve ark (79) 1984 yılında yaptıkları çalışmada borik asit olarak 8 erkeğe verilen B'un 5 günlük sürede % 99 oranında üriner yoldan atılımlını tespit etmişlerdir. Araştırmaların ortak sonucu günlük alınan B miktarı ile üriner sistemden atılan miktar arasında korelasyon olduğudur (75-79).

Yüksek doz veya uzun süreli kronik B verilen deney hayvanlarında akut nörolojik bozukluklar, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, testiküler atrofi, fetal vücut ağırlığında azalma, iskelet malformasyonları, kardiyovasküler defektler gözlenmiştir. İnsanlar üzerinde toksik dozda görülen bulgular oldukça sınırlıdır. Akut yüksek doz B alınımında akut etkiler sonucu üst solunum yoluna ait kısa süreli tahriş etkisi grlmştir (82-84).

Nielsen'in (85) çalışması diyetle yüksek B alımı ile kalsiyum atılımının azalması ve iyonize plazma kalsiyum seviyelerinin artmasının B'un kalsiyum metabolizmasına önemli etkisi olduğunu desteklemektedir. Diyetle günlük 3 mg B alımı ile idrarla kalsiyum ve magnezyum atılımında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Postmenapozal kadınlarda da makromineral metabolizma üzerinde diyetle alınan B'un etkisi olduğu gösterilmiştir. Postmenapozal kadınlarda ortaya çıkan osteoporoz üzerine dışardan verilecek B'un olumlu etkiler yapabileceği düşünülebilir. Kemik metabolizması açısından önemli olan vitamin D, kalsiyum ve magnezyum ile ilişkisinin yanı sıra, steroid hormon metabolizmasını etkilediği ve menapoz sonrası kadınlarda antioksidan özellikleri de gösterilmiştir (86). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı kanser türleri üzerinde koruyucu, tedavi edici etkileri üzerinde gerek epidemiyolojik gerekse hayvan ve laboratuvar çalışmalarından ümit verici sonuçlar ortaya çıkmıştır (87-89). "Chemoprevention" tümör indüksiyonunu önlemeyi, kanser inhibisyonunu sağlamayı yada kanser progresyonunu geciktirmeyi amaçlayan ilaçların ya da diğer ajanların (doğal ya da sentetik) uygulamasına dayanır. Gallardo-Williams ve ark.(88), Barranco ve Eckhert (89), Cui ve ark (90)., yaptıkları hayvan deneylerinde ve geriye dönük saha çalışmalarında B'un "chemoprevention" yapıda bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir.

Borun insanlar üzerindeki fonksiyonel etkilerini daha detaylı araştırmak için, sağlıklı, yaşı ilerlemiş yetişkinler üzerinde Penland (91) tarafından yapılan çalışmada B'un diyet ile alımının azaltılması ile bilişsel ve psikomotor hareketler, EEG ve performans değerlendirilmiştir. Düşük B alımı psikomotor becerilerde azalma, zihinsel süreçte dikkat, algılama ve hafızaya bağlı görevlerde azalmaya neden olmuştur.

## **MATERYAL VE METOT**

Çalışmaya Nisan 2006- Şubat 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında takip edilen iki veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanmasına rağmen konvulsiyonları devam eden dirençli epilepsi tanısı almış 32'si erkek, 21'i kız olmak üzere toplam 53 olgu alındı. Aynı yaş grubunda kontrol grubu olarak sağlıklı 32 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalar aldıkları ilaç sayısı ve sürelerine bağlı olarak iki ayrı gruba ayrıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Dirençli epilepsi tanısı için iki veya daha

fazla antiepileptik ilaç almasına rağmen son 6 ayda 1'den fazla konvulsiyonu olan olgular seçildi. Tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirildi ve kan ve idrar numunelerinin alınması için izin ve onayları alındı.

Dirençli epilepsi grubu çocuklardan kan numuneleri heparinize edilmiş enjektörlere 5 cc olarak alındı, plazmaları ayrılan numuneler ependorflu tüplere konularak -20 C° de saklandı. Çalışma grublarından alınan idrar örnekleri de ependorflu tüplere konularak -20 C° de saklandı

### **1) Kullanılan Aletler**

#### **a) İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometresi (ICP-MS):**

Bu çalışmada B ve Se elementlerinin tayini Agilent marka 750 Series model indüktif eşleşmiş plazmalı kütle spektrometresi ile gerçekleştirildi. Tayin için kalibrasyon yöntemi kullanıldı. Kalibrasyon ve örnek çözeltilerinin sayım değerleri, iç standartların sayım değerlerine bölünerek elde edilen oranlar analitik sinyal olarak değerlendirildi.

### **2) Kullanılan Reaktifler ve Hazırlanışı**

#### **a) % 0.65 HNO<sub>3</sub> çözeltisi:**

5 ml derişik nitrik asit balon jojeye eklenerek saf su ile 500 ml'ye tamamlandı.

#### **b) 1000 ppm Se stok çözeltisi:**

1,000 g Se seyreltik HNO<sub>3</sub> içinde çözümlenerek 1000 ml'ye seyreltildi.

#### **c) 1000 ppm B stok çözeltisi:**

5.718 g H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> saf suda çözümlenerek 1000 ml'ye seyreltildi.

#### **d) Be ve Bi içeren iç standart:**

1000 ppm Be ve Bi çözeltilerinden 20 µl alınıp % 0.65'lik nitrik asit çözeltisi ile 100 ml'ye seyreltildi.

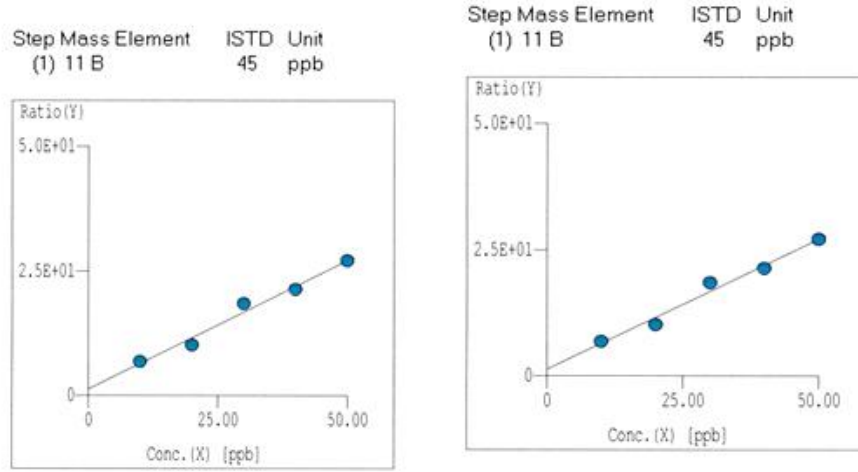
### **3) Örneklerin Hazırlanması**

Serum ve idrar örneklerinden 500 µl alınıp bir polietilen tüpe aktarıldı. Daha sonra bu örnekler % 0.65 HNO<sub>3</sub> çözeltisi ile 5 mL'ye seyreltildi.



#### 4) Serum ve idrar Örneklerinde Se ve B Tayini:

Seyreltilmiş serum ve idrar örnekleri, 10 ml'lik numune kaplarına doldurularak kalibrasyon standart ve iç standart çözeltileriyle birlikte autosampler'e yerleştirilip analiz edildi. Kalibrasyon aralığı her iki element için de 5-50 ppb olacak şekilde grafikler oluşturuldu. Elde edilen sinyaller kalibrasyon doğrusunda yerine koyularak derişimler software ile hesaplandı (92). Elde edilen grafikler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1:

Kalibrasyon Grafiği

#### İstatiksel değerlendirme

Çalışma gruplarından elde edilen örneklerde ölçülen parametreler, SPSS for Windows 10.0 paket bilgisayar programı yardımıyla değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorv-Smirov normallik analiz testiyle yapıldı, normal dağılıma uymayan veriler median ( Min-Max) olarak tanımlandı. Üç grup arasındaki farklılığa Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Banferoni düzeltmeli Mann-

Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerin dağılımı ise  $X \pm SD$  olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farklılığa ise Student's t testi kullanılarak bakıldı. Sayılabilen veriler ise % olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Chi kare testi kullanılarak bakıldı. Anlamlılık 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

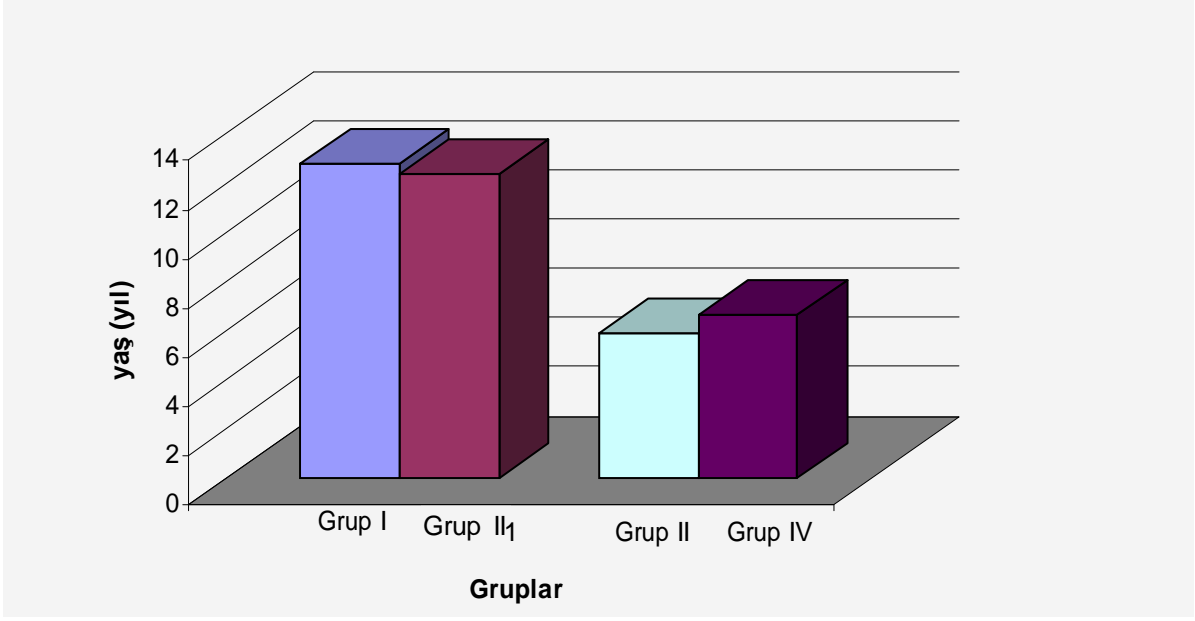
### Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Antiepileptik tedavi alan olgulardan 9 yaşından büyük olan 26 olgu grup 1, 9 yaştan küçük olan 27 olgu grup iki olarak sınıflandırıldı. Sağlam olan 32 olgu 9 yaş altı ve 9 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1, 14 erkek (%54) ve 12 kız (%46), Grup 2 18'i erkek (%67) 9'u kız (%33) olgudan oluşmaktaydı. Grupların yaş ortalaması benzerdi. (Tablo 2 ve Şekil 2).

**Tablo 2 : Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı**

<b>Gruplar</b>	<b>Yaş (yıl) X±SD</b>	<b>Cinsiyet t E/K</b>	<b>Sayı (n)</b>
<b>Grup I</b>	12.76 ± 2.76	14/12	26
<b>Grup II</b>	5.89 ± 1.47	18/9	27
<b>Grup III</b>	12.37 ± 2.27	9/7	16
<b>Grup IV</b>	6.63±1.31	9/7	16

X: ortalama, SD: standart sapma



**Şekil 2: Gruplara göre yaş dağılımı**

Laboratuar bulguları incelendiğinde hemoglobin değerleri 1. grupta  $13.7 \pm 1.12$  gr/dl, 2.grupta  $12.41 \pm 1.26$  gr/dl bulundu. Beyaz küre değerleri 1. grupta  $7249 \pm 2741$  /mm<sup>3</sup>, 2.grupta  $9095 \pm 3656$  /mm<sup>3</sup>, platelet değerleri ise 1. grupta  $241653 \pm 59170$  /mm<sup>3</sup>, 2.grupta  $326407 \pm 146563$  bulundu (Tablo 3).

Çalışma grublarında 35 olgu 2 ve 3, 18 olgu 4 ve 5 antiepileptik kullanmaktaydı. Kullanılan antiepileptikler karbamazepin ve valproik asid, 3'lü antiepileptik kullananlar CBZ, VPA, TPM, LTG, OXZ, LVT, CLN, CLB, FB ve FE idi.

**Tablo 3: Gruplara göre hemoglobin, beyaz küre ve platelet değerleri**

Parametreler	Grup 1	Grup 2	p
	n=26	n=27	
	X±SD	X±SD	
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	7249±2741	9095±3656	0.04
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	241653±59170	326407±146563	0.008
Hb (gr/dl)	13.7±1.12	12.41±1.26	<0.001

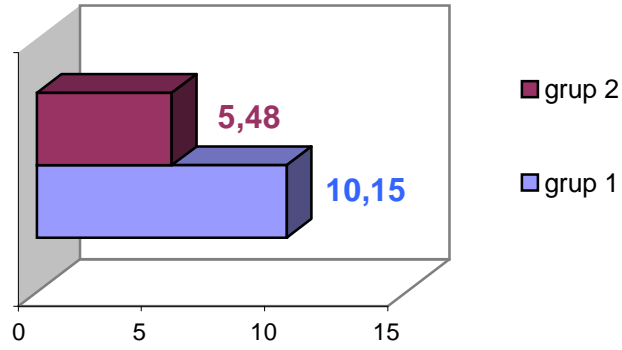
X: ortalama, SD: standart sapma

Çalışma gruplarında bulunan olguların hiçbirinde kalsiyum ve magnezyum değerlerinde düşüklük tespit edilmedi.

Çalışma grubunda ilaç kullanım süreleri incelendiğinde grup 1’de 10.15±3.62, grup 2’de ise 5.48 ± 1.52 yıl olarak bulundu (Tablo 4 ve Şekil 3).

**Tablo 4 : Gruplara göre ilaç kullanım süresi**

	Grup 1, n=26	Grup 2, n=27
İlaç kullanım süresi (yıl)	10.15 ± 3.62	5.48 ± 1.52

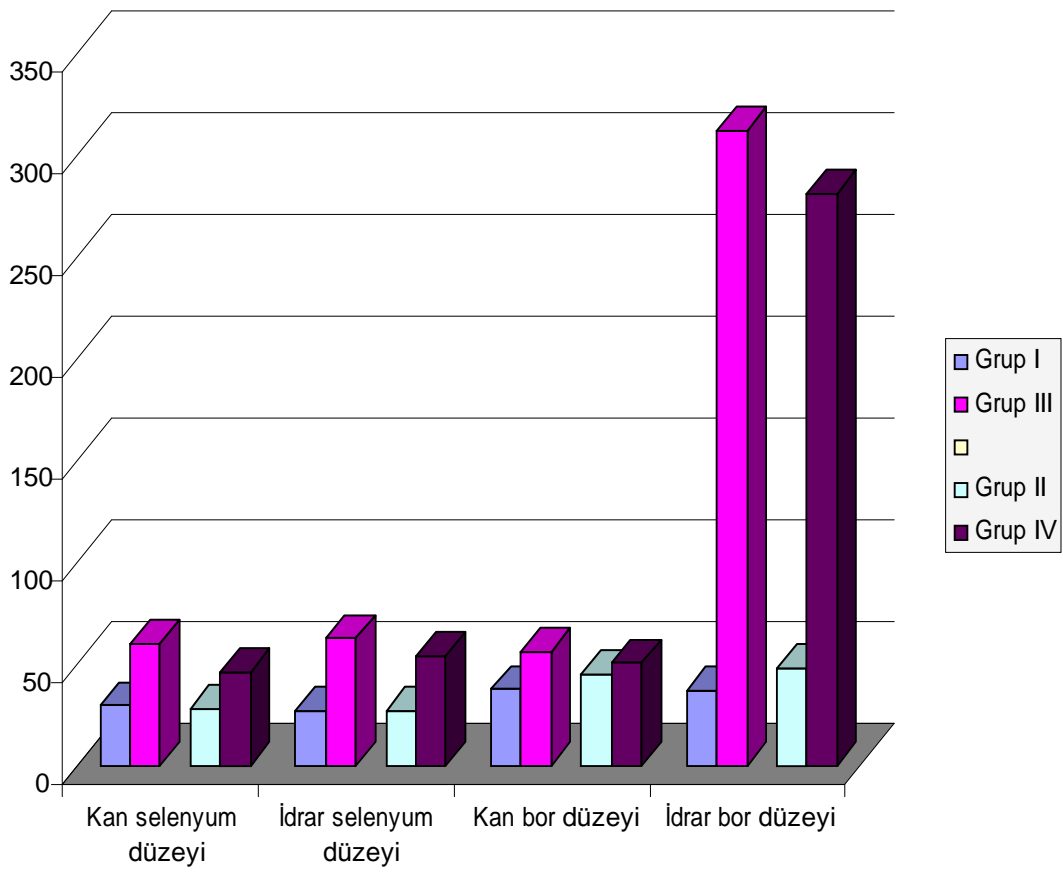


Şekil 3: İlaç Kullanım Süresi

Gruplara göre serum selenyum, idrar selenyum değerleri ve serum bor ve idrar bor düzeyleri incelendiğinde kontrol gruplarına göre grup 1 ve grup 2 serum selenyum, idrar selenyum ve idrar bor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ). Serum bor düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5 ve Şekil 4).

Tablo 5: Gruplara göre selenyum ve bor düzeyleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
	n=26	n=27	n=16	n=16	
	min-max	min-max	min-max	min-max	
Serum Selenyum ( $\mu\text{g/L}$ )	29.5 (23-39)	28 (24-42)	60 (40-93) <sup>a,b</sup>	46 (34-84) <sup>a,b</sup>	<0.001
İdrar Selenyum ( $\mu\text{g/L}$ )	27.0 (21-45)	27 (23-37)	62.5 (36-84) <sup>a,b</sup>	54 (44-78) <sup>a,b</sup>	<0.001
Serum Bor ( $\mu\text{g/L}$ )	37.5 (26-126)	45 (27-176)	56 (34-100)	50.5 (32-85)	0.18
İdrar Bor ( $\mu\text{g/L}$ )	37 (23-482)	48 (24-105)	312 (150-435)	281 (93-466) <sup>a,b</sup>	<0.001



**Şekil 4: Gruplar arasında serum bor, selenyum ve idrar bor selenyum düzeyleri**





## TARTIŐMA

Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda konvulsiyonlar uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. alıŐmalar epilepsili hastaların %20-30'unun medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğunu göstermiştir. Direnç kriterleri üzerine herhangi bir ortak karar verilmemiŐtir. Buna rağmen uygun antiepileptik ilacın yeterli ve uygun zaman diliminde kullanılmasına rağmen konvulsiyonların tekrarlanması Şeklinde tanımlanmıştır. Son olarak kabul gören tarif, en az iki antiepileptik ilacın uygun dozda ve aralıkta en az 6 ay kullanılmasına rağmen ayda bir yada daha fazla konvulsiyon olması Şeklinde açıklanmıştır (44-51).

Epilepsi tedavisi ve patofizyolojisindeki eser element metabolizmasının rolü bilinirken uzun süre antiepileptik kullanımının eser elementlerin metabolizmasını bozup-bozmadığı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda tartıŐmalı sonuçlar bulunmuştur (93-95).

Shiobara ve Longnecker (96,97) serum Se düzeyleri ile tırnak ve idrar düzeyleri arasında belirgin korelasyon gösterdiğini ve idrar Se'un düzeylerinin total Se düzeyini gösteren iyi bir kaynak olduğunu tespit etmişlerdir. Plazma Se düzeyi yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir (57). Kord kanında term ve pretem arasında fark göstermeksizin yenidoğan dönemine göre daha yüksektir. Hayatın 3. gününden itibaren düşme eğilimi gösterir ki bu değer bazal değer olarak kabul edilir. Plazma Se düzeyi 4. aya kadar düşmeye devam eder. Plazma Se düzeyi 10 yaşına gelindiğinde erişkin dönem değerinin % 90 değerine ulaşır. Yenidoğanlar için normal değeri 40-100 ng/ml iken erişkinlerde 50-150 ng/ml arasında değişmektedir (98). Çoşkun ve ark (99). yenidoğanda Se düzeylerini ortalama  $28.49 \pm 4.51$   $\mu\text{g/L}$ , Hıncal ve ark (98,100) kord kanında  $45 \pm 10$   $\mu\text{g/L}$ ; 2-12 aylık çocuklarda  $69 \pm 13$   $\mu\text{g/L}$ ; 12 ay ve 16 yaş arasında  $77 \pm 12$   $\mu\text{g/L}$ , 18-48 yaş arasında  $74 \pm 16$   $\mu\text{g/L}$ , Yurdakök ve ark (101). 2-12 ay arasında  $43.73 \pm 4.7$  ng/ml bulmuşlardır. Hıncal ve ark (100). Ankara'da 18-48 yaş arasında 71 sağlıklı yetişkinde ortalama serum Se düzeyini  $74.2 \pm 15.6$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit etmişlerdir. Gürgöze ve ark (102) serum Se düzeyini sağlıklı çocuklarda  $56.0 \pm 17.0$   $\mu\text{g/L}$  olarak bulmuşlardır. Mengubaş ve ark (103). 2-4 yaş arası sağlıklı çocuklarda  $44 \pm 2$   $\mu\text{g/L}$  düzeyinde saptamışlardır. Gürgöze ve ark (102) demir eksikliği anemisi olan çocuklarda ise Se düzeylerini  $33.6 \pm 8.2$   $\mu\text{g/L}$  olarak bulmuşlardır.

Sağlıklı adolesanlarda yapılan çalışmalarda, plazma Se düzeyi, Slovakya'da 58 ng/ml (104), Fransa'da göçmen ailelerin 2-5 yaşlarındaki sağlıklı çocuklarında 62.10 ng/ml (105), Amerika'da 1-10 yaş arasında 48-184 ng/ml olarak bulunmuştur (106). Çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan serum Se ölçümleri ortalama düzeyin 85  $\mu\text{g}$  olduğunu göstermiştir. En düşük selenyum oranı Çin, Yeni Zelanda, İsveç, Finlandiya ve Kuzey Almanya'da, en yüksek Se oranlarına ise ABD, Kanada Venezualla gibi ülkelerde rastlanmaktadır (96-106). Bizim kontrol gruplarında tespit edilen serum Se düzeyleri Grup 3' de 60 ng/ml, Grup 4 de ise 46 ng/ml bulundu. Bu değerler ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerlik gösterirken ABD, Kanada, Fransa ve diğer Avrupa ülkelerinden düşük bulundu.

Antioksidan özelliği nedeniyle insan ve hayvan beslenmesinde Se'un önemi giderek artma göstermektedir. Se toprak, bitki, hayvan ve insan organizması zincirinde devinim göstermektedir. Coğrafi farklılıklar, toprağın PH'sı ve endüstriyel bölgelere olan uzaklığı toprak Se içeriğinde, buna bağımlı olarak da bitkisel ve hayvansal gıdaların selenyum konsantrasyonunda anlamlı değişikliklere yol açmaktadır. Ulaşımında sağlanan kolaylıklar ve ticari gelişmeler dünyanın farklı bölgelerinden sağlanan gıdaları özellikle metropol ve büyük şehirlerin kullanımına sunmakta bu durum gıdalardaki Se içeriğinin toprağın selenyum oranına bağımlılığını ortadan kaldırmaktadır. Bununla beraber küçük yerleşim yerlerinde ise gıdaların Se içeriği hala toprağın Se oranından etkilenmektedir.

Çocuklarda günlük Se ihtiyacı 50-150 µg/gün olarak tespit edilmiştir (57) Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Araştırma Konseyi besin ve beslenme komitesi günlük gereksinim düzeyini 60-120µg/gün, günlük minimum-maksimum düzeylerini ise 24-500 µg/gün olarak belirtmiştir. Diğer taraftan organizmada optimum işlev için en düşük diyet düzeyinin 0.1 mg/kg olduğu belirtilmiştir (107).

Tırnak, serum, plazma, eritrosit veya serebrospinal sıvıda selenyum ölçümlerinin beynin Se seviyesini yansıtır yansıtmadığı halen tartışmalıdır. Hastalık dönemlerinde serum Se seviyesinin düştüğu gösterilmiştir. Nörolojik hastalıklarla Se arasındaki ilişkinin gösterildiği en kıymetli çalışmalar çocuklardaki dirençli konvulsiyonlarda saptanan serum Se seviyelerinin düşüklüğünü gösteren çalışmalardır. Weber ve ark (66). dirençli epilepsili ve tekrarlayan enfeksiyon tespit edilen 4 çocuk da serum Se ve glutasyon peroksidaz seviyelerinin ciddi şekilde düşük olduğunu vaka raporlarında göstermişlerdir. 1994 yılında Ramaekers ve ark (67) 1 yaş öncesindeki dirençli epilepsili 2 çocukta destek olarak Se verdiklerinde konvulsiyonların kontrol altına alındığını göstermişlerdir. Se kesilmesinde konvulsiyonların tekrarlandığı selenyumun tekrar verimesi ile konvulsiyonların kontrol altına alındığı gözlenmiştir. Total parenteral nutrisyon alan hastalarda görülen konvulsiyonlar ile Se

arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Se katılan formülasyonlarla katılmayanlara göre konvulsiyon gelişme riski daha az bulunmuştur (108).

Willmore ve Rubin (63) ratlarda  $Fe^{2+}$  ile induklenmiş konvulsiyonlarda Se uygulaması ile EEG paterninin normaleştiğini göstermişlerdir. Oztas ve ark (64) pentilentetrazol ile induklenmiş konvulsiyonlarda kan beyin bariyerinin bozulmasını dietteki Se'ü artırarak azaltmışlardır. Schweizer ve ark (65) Se eksikliği olan ratlarda hipokampal hücre ölümünü tespit etmişler ve Se'un nöronlar için potent koruyucu bir ajan olduğunu göstermişlerdir. Yetersiz beyin Se seviyeleri potansiyel olarak beyin fonksiyonlarında nöronal kaybı artırır ve endojen-eksojen stimulyasyonla travma ve diğer nörodejeneratif durumlarda beyin fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (65).

Se, epileptik hastalarda nöronal hasarı ve bozuk oksidatif stress siklusunu keserek defans mekanizmasını oluşturmaktadır.

Ashrafi ve ark (109) yaşları ortalama 54 ay olan dirençli epilepsi ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum Se seviyelerini  $68.88 \pm 17.58$  ng/mL ve  $85.93 \pm 13.93$  ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Dirençli epilepsili grupta Se düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ashrafi ve ark. (109) dirençli epilepsili hastalarda serum Se seviyelerinin tespit edilmesi gerektiğini, eksiklik halinde yerine konulması gerekliliğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda 1. grup olgularımızda serum Se düzeylerini 29.5 (23-39) µg/L ikinci grup da 28 (24-42) µg/L ve kontrol grubunda 42 (34-89) µg/L bulduk. Bulgularımız Ashrafi ve ark.'nın dirençli epilepsi grubunda olduğu gibi kontrol grubuna oranla hasta grubunda düşük bulunuldu.

Navarco-Alarcon ve ark (110) diabetli hastalarda serum ve idrar Se düzeylerini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Diabetli olgularda  $64.9 \pm 22.8$  µg/L bulunurken kontrol grubunda ise  $74.9 \pm 27.3$  µg/L Se düzeyi tespit edilmiştir. Çalışmamızda idrar selenyum düzeyleri 1. grupta 27.0 (21-45) microgram/L, 2. grupta 27 (23-37) microgram/L ve kontrol grubunda 54 (36-82) microgram/L bulduk. Çalışmamızda

idrar Se düzeyleri ve kontrol grubu idrar selenyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilirken, idrar selenyum ve serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Se değerleri Türkiye’de daha önce bulunan Se düzeylerine benzer gözlenmekle beraber, kontrol grupları Avrupa ülkelerine göre alt sınırdaki tespit edildi. Grup 1 ve 2 de serum Se düzeylerinin kontrol gruplarına göre düşük bulunması dirençli epilepsi oluşumunda Se’un katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Kontrol Se düzeylerinin daha önceki çalışmalara göre daha düşük bulunması Kayseri ve civarında Se düzeyinin düşük olması ile açıklanabilir. Çalışmamız daha önce Ashrafi ve ark (109) aynı konu üzerinde yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermekte olup kontrol grubu ve çalışma grubu arasında anlamlı fark tespit edildi.

Selenyumun hangi formunun beyne girdiği, Se’un beyne nasıl sağlandığı ve nerede korunduğu, hangi hücrelerin çoğunlukla selenyuma bağımlı olarak görev yaptığını bilmiyoruz. Beyinde bulunan Se’un biyolojik olarak da kullanılabilir olup olmadığı da bilinmemektedir.

Dirençli konvulsiyonları olan çocuklarda nöronal hasar ve instabiliteyi tetikleyen olası serum Se eksikliğinin takip edilmesi gerekli görünmektedir. Se desteği öncesi ve sonrasında antiepileptiklere cevap ile konvulsiyon sıklığını kıyaslamaya yönelik ileri kontrollü, çift kör çalışmaların yapılması gerekli görünüyor. Se eksikliği ve dirençli epilepsi arasındaki ilişki kanıtlanırsa, gelecekte Se desteği dirençli epilepsilerde tedavinin bir parçası olacaktır. Serum Se düzeyinin saptanması tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca eksiklik tespit edilen olgularda Se eklenmesi yararlı olabilir.

B mineralinin doğada yaygın olarak bulunmasına karşın insanlarla sağlık yönünden etkileşimi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hunt ve ark. (80), günlük alınan B’un hızlı bir şekilde emilip büyük bir kısmının (%84–90) üriner yolla atıldığını göstermişlerdir. Sutherland ve ark (78) günlük alınan B’un % 85’nin idrarda, %8 nin ise gaita ile atıldığı tespit etmişlerdir. Araştırmacıların hepsinin ortak noktası günlük alınan B ile üriner yol arasında

paralellik olduğu sonucuna varmış olmalarıdır. Akut toksik çalışmalar olmasına karşın B'un yumuşak dokuda birikim yapmadığı, eser miktarda büyüme çağına kadar kemik dokunun yapısına katılabileceği yönünde bulgulara ulaşmışlardır (111). Korkmaz ve ark (112) insanların kronik B etkisi altında kalsalar bile vücut dokularında B birikimi gerçekleşmediğini göstermişlerdir. Günümüze kadar hayvanlar üzerinde B toksikolojisine yönelik olarak birçok çalışma düzenlenmiştir (113,114). Olumsuz etkilerin gözlemlendiği düzeyi belirlerken Price ve ark (82) ratlardaki gelişimsel toksisite üzerine yaptığı çalışmayı temel almışlardır. Bu çalışmada 10 mg/kg/gün alınan B'un toksik olduğu vurgulanmıştır. Son çalışmalarda ratlara verilen B miktarının düzeyine bağlı olarak kandaki B düzeyinin yükseldiği, insanlarda böyle bir paralellik bulunmadığı hatta kanda oldukça düşük ve kararsız düzeyler saptandığı gösterilmiştir (115). Buna rağmen insan sağlığına olumlu katkı yapabilecek B düzeyi belirsizliği devam etmektedir. Hayvan deneylerinde toksik dozlar ile ilgili çalışmalar mevcuttur. B memelilerde gelişme ve büyümede vazgeçilmez olarak görünmesine rağmen yüksek dozlarda hayvanlarda ve bitki sistemlerinde ters etki yaptığı gözlemlenmiştir. Yüksek dozlarda bitkiler için zehirli olup ve borik asitin (borun doğadaki en yalın inorganik biçimi) testikuler hücrelerde yıkıma yol açtığı ve çok yüksek dozlarda rodentlere doyduğunda testikular atrofiye neden olduğu bildirilmiştir (113,114).

Nielsen and Penland (116), diyetle yüksek B seviyeleri ile kalsiyum atılımının azalması ve iyonize plazma kalsiyum seviyelerinin artmasının, B'un kalsiyum metabolizmasındaki etkisi ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmüştür. Diyete 3 mg/gün B eklenirse idrarla kalsiyum ve magnezyum atılımı belirgin olarak azalmaktadır. Çalışmalar diyet ile alınan B'un postmenapozal kadınlarda makromineral metabolizma üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar yorumlandığında yüksek doz B verilmesinin postmenapozal osteoporoz ya da osteopeni üzerinde etkili olup - olmadığının sorgulanmasını gerektirmiştir.

Kemik metabolizması açısından önemli olan vitamin D, kalsiyum ve magnezyum ile ilişkisinin yanında steroid hormon mekanizmasını etkilediği gösterilmiştir (86). Son yıllarda gerek epidemiyolojik gerekse hayvan ve laboratuvar çalışmalarında kanser türleri üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkileri üzerinde ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (87,89,90).

Borun insan vücudunda bir homeostasis mekanizması içinde sadece kemik dokuda biriktiği bilinmektedir. Fakat bu durum kemik dansitesinde azalma olarak kabaca tarif edilen osteoporoz gelişmesini etkilemediği görülmüştür. B spesifik steroid hormonları ile etkileşime geçer; insanlardaki ve tavuklardaki 25 hidroksikolekalsiferol'un konsantrasyonu ve sirkülasyonunu artırmış ve embriyonik veya yumurtadan çıkan tavuklardaki plakası morfolojisi gelişimi ve tavuklardaki vücut gelişimi üzerindeki diyetsel D vitamini eksikliğinin zarar verici etkilerine karşı koymuştur. Ek olarak, B insanlardaki 17B estradiol konsantrasyonunu artırmıştır (117).

Bor yumuşak dokularda birikmemekte kemik dokusunda birikmektedir. Yüksek doz veya uzun süreli kronik B verilen deney hayvanlarında, akut nörolojik düzensizlikler, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, testiküler atrofi (farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde), fetal vücut ağırlığında azalma, iskelet malformasyonlarında artış ve gebe dişi hayvanlarda kardiyovasküler defektler gözlemlenmiştir (82,83). Ancak insan verileri bu konuda sınırlıdır. B'un sadece akut kullanımında üst solunum yoluna ait kısa süreli tahriş etkisi gösterilmiştir (84).

Bor serum düzeylerini 980 sağlıklı olguda Japonyada ICPES ile Usuda ve ark (118) ölçmüşler, referans aralığını erkekler için 33.3-191.2 µg/L, bayanlar için 29.5-154.9 µg/L bulmuşlardır. Bu çalışmaya bakılınca yaş grubu olarak erişkin yaş grubunun alındığı görülmüş, özellikle 49 yaşa kadar olan grupta B düzeylerinin arttığı, 50-69 yaş grubunda bir plato yaptığını gözlemlenmişlerdir.

Imbus ve ark (119). Amerika'da sağlıklı gönüllülerde idrar ve serum B düzeylerini çalışmışlar idrarda 40-6600 µg/L, ortalama 715 µg/L, serum B düzeylerini ise ortalama 98.5 µg/L bulurken 39-365 µg/L değerlerini bulmuşlardır.

Abou-Shakra ve ark (120) idrar B düzeylerini 753 µg/L (155-2888 mgr), serum B düzeylerini ise ortalama 22.3 µg/L (8.3-48.1) bulmuşlardır. Mauras ve ark (121) 19 sağlıklı gönüllüde serum B düzeylerini 9.7-28.1 mgr/L bulmuşlardır.

Minoia ve ark. (122) İtalya'da 1990 yılında 119 denekte serum B ortalama 1890 µg/L, idrar B düzeylerini 470-7800 µg/L bulmuşlardır.

Chao ve ark. (123) sağlıklı erişkinlerde idrar B ortalama 798 µg/L düzeylerini tespit etmişlerdir.

Usuda ve ark (124) 102 elektronik işçisi erkekte idrar B düzeylerini ortalama 798.0 µg/L (398-1600) bulmuşlardır.

Çalışmamızda B serum düzeylerini antiepileptik tedavi alan olgularımızda 1. grup da 37.5 µg/L (26-126 µg/L), grup 2 de 45 mgr/L (27-176 µg/L) kontrol grubumuzda 43 µg/L (32-100 µg/L) bulduk. İdrar B düzeyleri ise grup 1'de 37 µg/L (23-482), Grup 2'de 48 µg/L (24-105) ve kontrol grubunda 334 (187-466) olarak bulduk. Bulgularımız diğer çalışmalardaki serum B düzeylerine benzerlik gösterirken idrar B düzeyleri düşük olarak tespit edildi. Bunun sebebi henüz bor seviyelerinin çocukluk çağında çalışılmamış olması ve yeterli sayıda örnek olmaması ile açıklanabilir.

Borun insan sağlığında steroid hormonları düzenlediği, kalsiyum kaybını ve kemiğin deminerilazasyonunu önlediği, kalsiyum ve magnezyum eksresyonunu azalttığı, kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Deneysel olarak vitamin D eksikliğinin karakteristik bulgularını hafiflettiği bulunmuştur. Borun kalsiyum, magnezyum ve vitamin D ile beraber değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

Bu bulgular ışığında dirençli konvulsiyonları olan olgularda kontrol grubu ve çalışma grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Dirençli konvulsiyonlu olguların bor



düzeyleinin kontrol grubuyla benzer şekilde bulunması etyolojide borun etken olmadığını göstermiştir.

## SONUÇLAR

- 1- Serum selenyum düzeyleri her iki grupta da kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur
- 2- Serum selenyum düzeyleri yönünden çalışma grupları arasında belirgin bir fark gözlenmedi
- 3- Çalışma ve kontrol grupları arasında Serum bor düzeyleri yönünden arasında belirgin bir fark saptanmadı
- 4- Çalışma grupları idrar bor düzeyleri ve kontrol grupları idrar bor düzeyleri arasında belirgin bir fark tespit edildi.
- 5- Bor düzeylerinin eksikliğinin epileptik hastalarda kalsiyum düzeylerini düşürdüğü bunun da konvulsiyonlara neden olabileceği fikrini destekleyen sonuç tespit edilememiştir. Borun kalsiyum, magnezyum, vitamin D ile beraber değerlendirilmesi daha uygun olabilir.
- 6- Serum selenyum düzeylerinin dirençli epilepsili olgularda düşünülmesi gerekliliği ve durdurulamayan nöbetlerde tedavide kullanılması gerekliliği düşünülmüştür.

- 7- Daha geniş serilerde selenyum eksikliği tespit edilenlere tedavi verilip nöbet sayısının gözlenmesi başka sebeplerin ekarte edilmesi düşünöldü.
- 8- Bor ve selenyum düzeylerinin hem çalışma gruplarında hem kontrol grubunda örnek sayısının artırılarak, antiepileptik ilaç kullanılmadan ve belli süre kullandıktan sonra tekrar değerlendirilerek bor düzeyleri üzerine antiepileptiklerin etkisi araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An pediatri* 2007;67:37-43.
2. Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. In Wyllie E, (ed). *The treatment of epilepsy principles and practise*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams. Philadelphia 2001. pp.135
3. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol* 2001;24:276-282.
4. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997;38:1275-1282.
5. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise “Al-Qanun fial-Tibb” (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003;52:1449–1453.
6. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg* 2006;102:1289.
7. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav* 2004;5:945-948.
8. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease'. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 1998;28:111-118.
9. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh* 1997;51:21-23.
10. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St. Andrews Med Crad Assoc* 1870; 3:1-45.
11. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.1st report. *Arch Psychiat. Nervenkr* 1929;87:527-570.

12. Gibbs FA, Lennox WC, Cibbs EL. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1936;36:1225-1235.
13. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Mass: Little, Brown, 1954.
14. Lennox WG. *Epilepsy and related disorders*. Vol 1 Boston: Little, Brown and Company. 1960;pp.532-574.
15. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950;5:626-644.
16. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;11:102-113.
17. Gastaut H, Broughton R. *Epileptic seizures*. Springfield IL 1972, Charles C Thomas Publisher
18. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112-120.
19. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007;48:1652-1663.
20. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:342-347.
21. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:533-543.
22. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:208-221.
23. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci* 2005;32:409-418.
24. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:15-20.
25. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181:52-56.

26. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-430.
27. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. *Br J Radiol* 2001;74:575-589.
28. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol* 2000;57:1689-1692.
29. Schwartzkroin PA, Walsh CA. Cortical malformations and epilepsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:268-280.
30. Thiele EA, Gonzalez-Heydrich J, Riviello JJ Jr. Epilepsy in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;8:671-694.
31. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
32. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
33. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181:52-56.
34. Mattson RH. Overview: Idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 2:2-6.
35. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, et al. Benign infantile epilepsy with complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:409-416.
36. Roger J, Rogawski P, Rogawski M. New antiepileptic drugs. From serendipity to rational discovery. *Epilepsia* 1992;33:1-6.
37. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998;51(suppl4):2-7.
38. Cramer JA, Fisher R, Ben-Mencehem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:598-680.
39. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001;19:289-311.

40. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams. 2002;pp.451-458
41. Pellock JM, Montouris GD, Ramsay RE. New developments in the treatment of epilepsy. *CNS Spectr* 2000;5(4 Suppl 2):1-8.
42. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology* 2007;69(24 Suppl 3):S17-22.
43. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
44. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.
45. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008;49:65-72.
46. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002;105:13-17.
47. Kim DY, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:113-120.
48. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev.* 2008 ;30:527-532
49. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:899-916.
50. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-1452.
51. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 3:14-27.
52. Shamburger RJ. Selenium metabolism and functions. *Clin Physiol Biochem* 1986;4:42-49.

53. Zumkley H. Clinical aspects of selenium metabolism. *Biol Trace Elem Res* 1988;15:139-146.
54. Coombs GF, Coombs SB. The nutritional biochemistry of selenium. *Ann Rev Nutr* 1984;4:257-280.
55. Diplock AT. Trace element in human health with special reference to selenium. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1313-1322.
56. Coombs FG. Selenium in foods. *Adv Food Res* 1992;32:85-113
57. Litov RE, Coombs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;57:339-351.
58. Oster O, Prellwitz W. Selenium and cardiovascular disease. *Biol Trace Elem Research* 1990;24:91-103.
59. Hawker FH, Stewards PM. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med* 1990;18:442-446.
60. Matias PM, Jackson AA. Selenium deficiency in kwashiorkor. *Lancet* 1982;11:1312-1313.
61. Burk RF Jr, Pearson WN, Wood RP, Viteri F. Blood-selenium levels and in vitro red blood cell uptake of <sup>75</sup>Se in kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1967;20:723-733.
62. Levine RJ, Olson RE. Blood selenium in Thai children with protein-calorie malnutrition. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;134:1030-1034.
63. Willmore JJ, Rubin JJ. Antiperoxidant pretreatment and iron induced epileptiform discharges in the rat. EEG and histopathologic studies. *Neurology* 1981;31: 63-69.
64. Oztas B, Kılıc S, Dural E, İspir T. Influence of antioxidants on the blood-brain barrier permeability during epileptic seizures. *J Neurosci Res* 2001;66:674-678.
65. Schweizer U, Brauer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaksan NE. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Rev* 2004;45:164-178.
66. Weber GF, Maertens P, Meng XZ, Pippenger CE. Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet* 1991;337:1443-4



67. Ramaekers VT, Calomme M, Berghe V, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994;25:217-223.
68. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem* 2003;86:1-12.
69. Hock A, Demmel U, Schicha H, Kasperek K, Feinendegen L. Trace element concentration in human brain. *Brain* 1975;98:49-64..
70. Ejima A, Watanabe C, Koyama H, Matsuno K, Satoh H. Determination of selenium in the human brain by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Biol Trace Elem Res* 1996 54:9-21.
71. Drasch G, Mail der S, Schlosser C, Roider G. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol Trace Elem Res* 2000;77:219-230.
72. El-Yazigi A, Al-Saleh I, Al-Mefty O. Concentrations of Ag, Al, Au, Bi, Cd, Cu, Pb, Sb, and Se in cerebrospinal fluid of patients with cerebral neoplasms. *Clin Chem* 1984;30:1358-1360.
73. Meseguer I, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1999;106:309-315.
74. Prohaska JR, Ganther HE. Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain. *J Neurochem* 1976;27:1379-1387.
75. World Health Organization, Trace Elements in Human Nutrition and Health, World Health Organization, Geneva 1996
76. Samman S, Naghii MR, Lyons Wall PM, Verus AP. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals, *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 227-235.
77. Simsek A, Velioglu SY, Coskun LA, and Saylı BS, Boron concentrations in selected foods from borate-producing regions in Turkey *J Sci Food Agric* 2003;83: 586-592.
78. Sutherland B, Leslie R, Woodhouse PS, Janet CK. Boron balance in humans, *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1999;12 271–284.

79. Jansen AJ, Schou SJ, 1984 Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. *Fd. Chem. Toxic* 1984;22: 49-53.
80. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations, *Am J Clin Nutr* 1997;65:803-813.
81. Hunt CD. Regulation of enzymatic activity. One possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol Trace Elem Res* 1998;66:205-225.
82. Price CJ, Marr MC, Myers CB, et al. The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1996;34:176-187.
83. Heindel JJ, Price CJ, Field EA, et al. Borate deposits of Turkey and Argentina. A summary and geological comparison. *Turkish J Earth Sci* 2000; 24:1-27.
84. Wegman DH, Eisen EA, Hu X, Woskie SR, Smith RS, Garabrandt D. Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposures. *Environ Health Perspectives* 1994;102:119-128.
85. Nielsen FH. Importance of Making Dietary Recommendations for Elements Designated as Nutritionally Beneficial, Pharmacologically Beneficial, or Conditionally Essential *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:113–129.
86. Devirian AT, Volpe LS. The physiological effect of dietary boron. *Crit Rev Food. Sci Nutr* 2003; 43-2: 219-231.
87. Korkmaz M, Uzgoren E, Bakirdere S, Aydin F, Ataman O.Y, Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells, *Environ Toxicolo* 2007;22:17-25.
88. Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, et al. Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice *Toxicol Pathol* 2004;32:73-78.

89. Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 2004;216:21-29.
90. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Dietary boron intake and prostate cancer risk, *Oncol. Rep* 2004;11-4:887-892.
91. Penland JG. Dietary Boron, Brain Function, and Cognitive Performance. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl 7):65-72.
92. Burguera M, Burguera JL, Rondón C, Carrero P. *Spectrochimica. Acta Part B* 2001;56:1845.
93. Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi S, et al. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995;36:600-604.
94. 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.
95. Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. *J Pharmacol Sci* 2004;96:465-473.
96. Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki KT. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;152:309-314.
97. Longnecker MP, Stram DO, Taylor PR, et al. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate measure of selenium intake. *Epidemiology* 1996;7:384-390.
98. Hincal F, Yetgin S, Ataçeri N. Selenium status in Turkey. I. Serum selenium levels in infants and children in Ankara. *Biol Trace Elem Res* 1989;20:161-167.
99. Coşkun T, Hincal S, Tatar N. Anne sütü ve bebek Se düzeyleri arasındaki ilişki. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995;38:331-338.

100. Hincal F, Başaran N, Yetgin S, Gökmen O. Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994;8:9-12.
101. Yurdakök M, Erdem G, Kanra G, Tekinalp G. Serum selenium concentrations in newborns with hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 1988;30:35-37.
102. Gürgöze MK, Aygün AD, Olçücü A, Doğan Y, Yılmaz E. Plasma selenium status in children with iron deficiency anemia. *J Trace Elem Med Biol* 2004;18:193-196.
103. Mengübaş K, Diab NA, Gökmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium status of healthy Turkish children. *Biol Trace Elem Res* 1996;54:163-172.
104. Brtková A, Béderová A, Magálová T, Babinská K. Serum selenium levels in children and adolescent in selected region in Slovakia. *Bratisl Listy* 1995;96:231-237.
105. Chakar A, Mokni R, Chappuis P, et al. Selenium status of healthy immigrant Parisian preschool children. *Biol Trace Elem Res* 1993;36:25-33.
106. Lloyd B, Robson E, Smith I, Clayton BE. Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activity. *Arch Dis Child* 1989;64:352-356.
107. Oster O, Prelwitz W. Are Germans Selenium deficient selenium in biology and medicine. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1989:pp.229-233.
108. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983;37:319-328.
109. Ashrafi MR, Shabani R, Abbaskhanian A, et al. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatr Neurol* 2007;36:25-29.
110. Navarro-Alarcón M, López-G de la Serrana H, Pérez-Valero V, López-Martínez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 1999;228:79-85.
111. Hubbard A.S. Comparative Toxicology of Borates, *Biol.Tr.Elem.Res* 1998;66 343-357.

112. Korkmaz M, Sayli BS, Sayli U, et al. Türkiye de Bor Alanlarında Yaşayan İnsanların Günlük Bor Alımının Hesaplanması, 9.Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi 24-27 Kasım 2005 Manisa.
113. Chapin RE, Ku WW. The reproductive toxicity of boric acid. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:87-91.
114. Ku WW, Chapin RE. Mechanism of the testicular toxicity of boric acid in rats: in vivo and in vitro studies. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:99-105.
115. Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, et al. 2001, The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. *Toxicol Sci* Apr 2001;60:257-263.
116. Nielsen FH., Penland JG. Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function, *J Trace Elem Exp Med* 1999;12:251–261.
117. Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:621-628.
118. Usuda K, Kono K, Yoshida Y. Serum boron concentration from inhabitants of an urban area in Japan. Reference value and interval for the health screening of boron exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:167-178.
119. Imbus Hr, Cholak J, Miller Lh, Sterling T. Boron, cadmium, chromium, and nickel in blood and urine. A survey of American working men. *Arch Environ Health* 1963;6:286-295.
120. Abou-Shakra FR, Havercroft JM, Ward NI. Lithium and boron in biological tissues and fluids. *Trace Elem Med* 1989;6:142-146.
121. Mauras Y, Ang KS, Simon P, Tessier B, Cartier F, Allain P. Increase in blood plasma levels of boron and strontium in hemodialyzed patients. *Clin Chim Acta* 1986;15;156:315-320.

122. Minoia C, Gregotti C, Di Nucci A, Candura SM, Tonini M, Manzo L. Toxicology and health impact of environmental exposure to boron. A review. *G Ital Med Lav* 1987;9:119-124.
123. Chao TC, Ho ML, Cheng HK, Lo DS, Bloodworth B. Normal boron excretion levels and borates related gastroenteritis cases in Singapore. *Singapore Med J* 1990;31:548-552.
124. Usuda K, Kono K, Dote T, et al. Study on urine boron reference values of Japanese men: use of confidence intervals as an indicator of exposure to boron compounds. *Sci Total Environ* 1998;220:45-53.

## EK-1

Grup	Yaş	cinsiyet	Selenyum serum	Selenyum idrar	Bor serum	Bor idrar
3	14	E	63	66	62	212
3	16	K	49	45	59	208
3	11	E	68	64	73	288
3	12	K	93	84	68	283
3	12	E	57	55	64	266
3	13	K	68	63	48	150
3	11	E	63	65	56	320
3	9	E	84	64	34	368
3	12	K	89	82	43	410
3	16	K	68	78	55	318
3	15	K	57	62	47	188
3	14	K	53	58	67	364
3	12	E	45	50	56	435
3	13	E	40	36	100	376
3	9	E	40	60	36	360
3	9	E	42	48	38	307
4	7	K	56	66	74	189
4	8	E	48	54	68	404
4	4	K	44	44	56	342
4	6	E	64	78	66	238
4	5	E	56	65	48	238
4	6	K	77	68	85	435
4	8	E	84	67	65	93
4	8	K	46	52	45	240
4	8	K	46	56	54	270
4	7	E	40	54	32	466
4	7	E	38	60	34	334
4	7	E	40	48	35	187
4	5	E	38	54	36	418
4	7	E	36	44	37	226
4	5	K	34	52	43	310
4	8	K	48	52	53	292

## Grup 1 Hasta Dağılımı

Yaş	Cins	İlaç Sayısı	Süre/Yıl	Sel Kan	Sel İdrar	Bor Kan	Bor idrar	WBC	PLT	Hgb
11	E	3	11	27	26,00	37	40	13570	273000	14,10
11	E	3	3	39	27,00	89	93	7600	306000	14,00
12	K	2	12	27	30,00	39	35	9120	184000	14,40
18	E	3	15	27	24,00	29	23	3770	168000	13,20
14	E	4	6,	27	25,00	31	28	6300	310000	13,90
16	E	3	15	30	27,00	35	28	12270	382000	14,80
12	E	3	7	27	21,00	33	24	8340	233000	12,50
13	K	3	8	26	27,00	34	30	11240	177000	13,50
18	E	4	17	31	27,00	66	52	3470	206000	13,80
14	K	2	13	30	27,00	44	36	7220	170000	14,80
16	E	3	6	31	27,00	40	30	6620	199000	12,40
10	K	2	7	33	45,00	126	482	6990	211000	15,80
15	E	4	14	23	31,00	32	38	3460	238000	14,00
16	K	3	8	33	28,00	49	45	3670	346000	13,70
11	K	3	11	26	24,00	26	40	8430	163000	12,30
15	K	3	14	34	33,00	95	123	5640	296000	13,20
14	K	2	13	30	26,00	48	37	7960	215000	14,40
11	K	2	10	30	26,00	34	28	8980	286000	15,10
13	E	2	7	27	24,00	32	32	3730	237000	12,60
14	K	4	14	26	24,00	28	37	9600	258000	12,90
10	K	5	10	38	34,00	86	100	6600	316000	11,70
9	E	2	9	30	24,00	38	29	6390	211000	14,30
9	E	5	9	24,	27,00	51	50	9270	265000	13,10
9	E	3	9	27	30,00	37	40	5140	241000	16,40
9	E	3	4	29	27,00	29	30	4200	167000	12,80
12	K	2	12	30	27,00	57	39	8900	225000	13,10



## Grup 2 Hasta Dağılımı

Yaş	Cins	İlaç Sayısı	Süre/Yıl	Sel Kan	Sel İdrar	Bor Kan	Bor idrar	WBC	PLT	Hgb
3	K	4	3	30	27	48	33	13310	429000	12,00
5	E	4	4	26	30	39	48	5030	226000	13,30
5	K	3	5	31	28	80	24	9080	265000	13,00
6	K	4	6	26	23	38	34	11170	187000	12,70
6	E	4	6	26	27	27	57	7650	228000	10,60
8	E	3	8	30	30	62	50	6560	226000	14,40
5	E	4	5	31	27	38	44	14150	607000	12,10
3	K	4	3	33	30	176	41	21730	580000	14,10
6	E	4	6	30	27	64	48	10320	288000	13,90
5	K	2	5	30	26	111	30	9540	398000	11,30
7	E	2	7	26	25	35	36	12830	271000	13,50
6	E	3	4	28	28	41	71	6970	214000	12,80
8	E	5	3	34	33	60	59	7920	339000	12,60
6	E	3	6	28	34	125	105	9590	667000	9,30
6	K	3	6	37	36	105	90	6320	246000	13,00
6	K	3	6	26	26	48	35	3480	252000	12,50
7	E	4	7	24	27	40	42	10550	594000	11,50
6	E	3	6	27	27	27	105	5870	259000	14,20
8	E	3	8	34	32	58	68	8610	127000	12,70
7	E	3	7	27	24	41	32	8030	381000	12,80
4	E	3	4	27	24	51	51	7980	265000	10,60
7	E	4	6	27	30	45	56	8260	212000	12,60
8	K	3	8	42	37	45	68	12720	510000,	9,80
3	K	5	3	25	30	30	48	9080	333000	12,70
6	E	3	5	30	24	38	48	6740	299000	12,90
5	E	3	5	37	34	102	87	5290	176000	11,90
7	E	4	6	27	25	33	25	6790	234000	12,40

TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Yardımcı Doç. Dr. Hüseyin Per'e ait "Direnci Epilepsili Çocuklarda Selenyum Ve Bor Düzeylerinin Serum Ve İdrarda Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :  
İmza

Başkan Prof. Dr. Selim Kuvitışın İmza

Üye Prof. Dr. Selim Kuvitışın İmza

Üye Prof. Dr. Hüseyin Gökse İmza

Üye Doç. Dr. Tamer Güneş İmza

Üye Yard. Doç. Dr. Hakan Gömür İmza