



T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPTİK HASTALARDA SERUM ÇİNKO
BAKIR VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN
ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI DEĞERLERİ

UZMANLIK TEZİ
TEZ YÖNETİCİSİ PROF. DR. GAZİ ÖZDEMİR

DR. TAŞKIN DUMAN

ESKİŞEHİR - 1991

ÖNSÖZ

Günümüzde epilepsiye ilişkin araştırmaların önemli bir kısmı bu hastalığın biyokimyasını ve fizyopatolojisini aydınlatmaya yöneliktir. Değişik sistemlerle ilgili pek çok hastalıkta eser elementlerin durumları araştırılmış ve bu konuda önemli bilgiler elde edilmiş olup bu bilgilerin tedavi açısından değerlendirilmesine ilişkin görüşler ortaya atılmıştır.

Noron metabolizmasında önemli olan eser elementlerden çinko, bakır ve magnezyumun epilepsideki durumu pek çok araştırmaya konu olmuştur. Biz epileptik hastalarda bu eser elementlere ilişkin değişimlerin epilepsinin kendisinden mi yoksa antiepileptik tedaviden mi kaynaklandığını araştırmayı planladık.

Bu araştırmanın planlanmasında ve gerçekleştirilmesiyle ilgili her aşamada bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile çalışmayı yönlendiren hocam Prof.Dr. Gazi Özdemir'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ÇİNKO	3
BAKIR	8
MAGNEZYUM	14
GEREÇ VE YÖNTEM	19
ÇİNKO ANALİZİ	20
BAKIR ANALİZİ	20
MAGNEZYUM ANALİZİ	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	49
ÖZET	51
KAYNAKLAR	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi bilinen en eski hastalıklardan biridir. Epilepsiye ilişkin klinik gözlem ve bilgiler de oldukça eskilere dayanır. Tüm yaş gruplarında görülebilmesi, bazan idiyopatik bir hastalık bazan bir semptom olarak ortaya çıkması, absans nöbetlerden grand-mal statusa kadar değişen, oldukça geniş bir klinik spektrum göstermesi epilepsiyi karmaşık hale getiren özelliklerdendir.

Epilepsinin kliniğine ilişkin oldukça yerleşik bilgiler bulunmasına rağmen, biyokimyası ve fizyopatolojisiyle ilgili kesinleşmiş bilgi çok azdır. Nöronları nöbete uygun hale getiren değişimler nelerdir? Nöronda anormal deşarjı başlatan faktörler nelerdir? Günümüzde epilepsiye ilişkin çalışmaların bir kısmı bu sorulara yanıt bulmaya yöneliktir.

Eser elementler ve biyolojik fonksiyonlarına ilişkin bilgi birikimi son yüzyılda başlamıştır. Başlangıçta eser

elementlere ilişkin bilgiler invitro deneyler ve hayvan deneylerine dayanırken, giderek artan klinik çalışmalar eser elementler hakkında yeni bilgiler edinmemizi sağlamaktadır. Pek çok hastalıkta eser elementlerin durumu incelenmiştir.

Sinir sistemi ve nöron metabolizması ile yakın ilgili olan çinko, bakır ve magnezyumun epileptik hastalardaki durumu birçok araştırmaya konu olmuştur. Epileptik hastalarda bu elementlere ilişkin gözlenen değişimler çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bizim çalışmamız epileptik hastalarda bu eser elementlere ilişkin değişimlerin epilepsinin kendisinden mi, yoksa antiepileptik tedaviden mi kaynaklandığı sorusuna yanıt aramak amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla çalışmayı hiç antiepileptik tedavi almamış hastalarda başlatmayı ve tedaviden sonraki sonuçları izlemeyi uygun bulduk.

GENEL BİLGİLER

ÇİNKO

Çinkonun canlıların yaşam ve gelişiminde temel bir element olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. 1869 da Raulin çinko eksikliğinin invivo fenomenolojisinden söz etmiştir. 1934 yılında Tood, Elvahjem ve Hard sıçanlarda yaptıkları çalışmalar sonucunda çinkonun temel bir besin maddesi olduğunu saptamışlardır. 1940 yılında Kelein ve Mann sığır eritrosit karbonik anhidraz enziminin bir çinko metaloenzimi olduğunu bulmuşlardır. 1955 de Tucker ve Salmon domuzlardaki parakeratozun çinko eksikliği sonucu oluştuğunu ve gıdaya çinko eklenmesiyle önlenebileceğini göstermişlerdir. 1956 ve 1959 yıllarında Wallae ve ark. sirozlu olgularda hiperzinküri ile birlikte serum ve karaciğer çinko düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Smith çinko eksikliği bulunan farelerin plazma A vitamini düzeylerinin düşük olduğunu

saptamıştır. Smith ve Goodman sirozda retinol bağlayıcı proteinle, A vitamini kapsamının azaldığını göstermişlerdir.¹

Uluslararası Biokimya Birliğinin Enzim Adlandırma Komisyonu tarafından tanımlanan 6 enzim ana grubunun (Oksidoredüktazlar, Transferazlar, Hidrolazlar, Liyazlar, İzomerazlar, Ligazlar) her birinde en azından bir adet çinko enzimi örneği vardır. Bu enzimler karbonhidrat, Lipit, protein ve nükleik asitin sentez ve yıkımını kapsayan çok çeşitli metabolik olaylara katılırlar.²

Çinkodan yoksun diyetle beslenen tavuklarda yumurtlamanın azaldığı ve belirgin embrionik anomalilerin görüldüğü, ileri derecede çinko eksikliği bulunan dişi sıçanlarda ise üremenin aksadığı gösterilmiştir.¹

Embrional gelişmede çinkonun rolüne ilişkin yapılan bir çalışmada ananefalik doğan bebeklerin annelerinin serum çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır.³

Çiftleşmeden önce normal diyetle beslenen sıçanlara gebelik süresince çinkodan yoksun diyet verilmesinin, implantasyon bölgelerinin yaklaşık yarısının rezorbsiyonuna neden olduğu ve fetusların %90'ında büyük konjenital malformasyonların bulunduğu gözlenmiştir. Gebe sıçanlara sadece ilk 10 gün çinkodan

yoksun diyet verilmesi halinde fotuslardaki malformasyon oranı %22 olmaktadır.⁴

Çinkodan yoksun fetusların karaciğerlerinden hazırlanan kromozom yaymaları, kromozom kusurlarını, özellikle eksiklikler ve terminal kopuklukları göstermiştir. Bu tip kromozom anomalileri maternal kemik iliğinde de saptanmış ve gerek annede gerekse fetal dokulardaki insidansı önemli düzeyde bulunmuştur.⁴

Lenfositlerde çinko nonspesifik bir mitojen olarak işlev görmektedir. Lenfosit mitozunun çinko ile şiddetlenmesi muhtemelen mitozu katılan enzimlerin aktivitesindeki artışla ilgilidir.

Tavuk embrio hücre kültürlerinde DNA sentez hızının, vasattaki çinkonun uzaklaştırılması veya yoğunluğunun azaltılması ile inhibe olduğu gözlenmiştir.⁵

Normal kişilerde serum çinkosunun yaklaşık %30-40' ı bir alfa-2-makroglobuline sıkıca, %50-60' ı daha gevşek halde serum albuminlerine bağlıdır. %1-4' ü birçok aminoasitten biri ile mikroligant yapmış olarak dolaşımda bulunur. Kandaki çinkonun 3/4' ü eritrositlerde karbonik anhidrazda geri kalanı plazmadadır.

Serum çinko yoğunlukları genel enfeksiyonlar ve iltihabi reaksiyonlar esnasında veya endotoksin kullanılmasını takiben süratle ve önemli oranda düşer. Serum çinkosu normalin %70'ine kadar inebilmektedir.⁶

Laboratuvar sıçanlarına öldürücü olmayan sınırlarda endotoksin uygulandığında çinko değerlerindeki düşüş endokotsin dozunun logaritması ile lineer bir ilişki göstermiştir.

Karaciğer veya diğer dokularda demirde olduğu gibi depo çinko formları yoktur.

Çinko hücrede en yoğun olarak çekirdek ve mitokondride bulunur. Hem DNA'nın, hem de RNA'nın yapısında çinko saptanmıştır.

İnsanda günlük çinko gereksinimi kilogram başına 0.3 mg olarak tahmin edilmektedir.

Çinko bitki ve hayvan kaynaklı besinlerde yaygın olarak bulunur. Sütün litresinde 2.3 mg kadar çinko vardır. Besinlerle alınan çinko barsaklardan kısmen emilir. Çinko içeren başlıca dokular (yoğunluk sırasına göre): prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, kas, pankreas, gastrointestinal traktus ve kan dır. İnsülin molekülünün önemli bir kısmı çinkodan oluşur.

Çinko vücuttan özellikle gaita ile (büyük bir kısmı emilmemiş olan çinko) ve az bir kısmı idrar ile atılır.⁷

İnsanda çinkonun mutlak eksikliği oluşmadığından ve deneysel olarak oluşturulması mümkün olmadığından, bu konudaki bilgilerimizin çoğu hayvan deneylerine dayanmaktadır.

Yüksek miktarda çinkonun kazara alınması genellikle

gıda veya içkilerin galvanize kaplarda saklanması sonucu olmakta ve ateş, bulantı, kusma ve diyareye neden olmaktadır. Konsantre çinko klorür alınması ağır doku nekrozuna neden olmaktadır. Çinko oksit dumanının solunması, solunumdan saatlerce sonra, ateş, üşüme ve lökositozun eşlik ettiği akciğer iltihabına yol açmaktadır. Bu tablo çinko dumanı ateşi adıyla bilinir. Hayvanlardaki deneysel çalışmalar akciğerlerde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu olduğunu ortaya koymuştur. Çinko klorür dumanı solunması halinde klinik tablo iltihabi pnömoninin de şiddetli olması nedeniyle çok daha ağır olmaktadır.

BAKIR

Bakır çok önemli fizyolojik işlevlere sahip bir eser elementtir. Bakırın biyolojik önemi 19. yüzyılın başlarından itibaren anlaşılmaya başlamıştır. 1957 yılında serebrokuproin, 1965 yılında eritrokuproin'in izole edilmeleri bakıra ilişkin bilgilerin dönüm noktaları olmuştur. Serebrokuproin 1957 yılında Porter ve Folch tarafından insan beyninden izole olunan, bakır içeren bir proteindir.

Bakır eksikliğinin ilk tanımlanan belirtilerinden biri, bakırdan fakir yemle beslenen evcil hayvanlarda spontan kırıkların gözlenmesidir. Bu konuda araştırılan köpeklerde kemik korteksi ince ve trabeküller defektli bulunmuştur.

Bakır eksikliği bulunan tavukların kemiklerinde soluble kollojen oranının normalden yüksek ve bu soluble kollojenle aldehydik işlevin normalden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar kemikteki kollojen çapraz bağlanmanın bakır eksikliği nedeniyle bozulduğunu

düşündürmüştür.

Bakırdan yoksun diyetle beslenen domuz ve tavuklarda, büyük arterlerdeki yapısal defektlerin yol açtığı masif iç kanamalar gözlenmiştir. Bu hayvanlarda anjiyoreksiden önce sıklıkla dissekan anevrizmalar görülmüştür.

Bakır eksikliği gösteren hayvanların dokularındaki makroskopik ve mikroskopik patolojiler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Örneğin bakırdan yoksun olanların aortalarında kallojen miktarlarında değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bunlarda olgun elastin konsantrasyonu ileri derecede depresedir. Çünkü bakır eksikliği bulunan dokularda molekül içi çapraz bağlanma, yeni bir beta zinciri oluşturmak üzere iki alfa zinciri arasında kovalen bağlanma azalmıştır.

Bakırdan yoksun diyetle beslenen sıçan yavrularında kalp yetmezliği olduğu ve genişlemiş kalplerinin apekslerinde anevrizmalar bulunduğu saptanmıştır. Atrium ve ventrikül adalelerinde nekroz bölgeleri ile sıklıkla hemoperikardium izlenmiş olup benzer lezyonlar domuzlarda da bildirilmiştir. Kardiak hipertrofi, olaya eşlik eden anemi ile kısmen açıklanabilirse de demir eksikliği nedeniyle ve aynı derecede anemisi bulunan hayvanlara göre bakır eksikliği olanlardaki hipertrofinin çok daha belirgin olduğu saptanmıştır.⁸

Bakır eksikliği, merkezi sinir sistemini esas olarak gelişme döneminde etkiler. Bakırdan yoksun diyetle beslenen gebe kobayların doğurduğu yavrularda serebellum önemli derecede etkilenmiştir ve beynin tümünde miyelinizasyon eksiktir.⁸

Hayvan deneylerinde bakır tedavisinin korpus striatumu da içeren beyin sapı bölümünde dopamin konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir. Noradrenalinin biyosentezinde erken evrede işlev gören bir enzim olan dopamin-beta-hidroksiloz da bir kuproenzimdir ve bakırdan yoksun bırakılan yeni doğmuş sıçanların beyinlerinde noradrenalin düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir.⁸

Bakır eksikliği kuzularda beynin anormal gelişmesi, serebellum agenezisi ve kortekste atrofik bölgelerin bulunmasına bağlı olan ataksik bir hastalığa yol açar. Benzer durum kobaylarda da gözlenmiştir.⁴

Sığır hipofiz bezlerinin bakırla invitro enkübasyonunu takiben hipofizden GH, TSH, LH ve ACTH salınmasında önemli bir artış olduğu belirlenmiştir.⁹

Gıdalarla alınan bakır düzeylerinin hepatik ilaç metabolizmasına olan etkileri konusunda yapılan çalışmalar gıdasal bakır düzeyinin sıçanlarda hepatik ilaç metabolizmasını etkilediğini göstermiştir.¹⁰

Bakır derinin normal keratinizasyonunda rol oynar.

Günümüzde bakır ile ilgili iki önemli medikal konu; bağ dokusu metabolizmasında ve merkezi sinir sisteminde bakırın işlevidir.

İnsanda bakır eksikliği mutad dışı bir klinik durum olup bunun nedeni hemen tüm diyetlerin miligramlarca bakır içermesidir. Günlük bakır alımı genellikle 5 mg/kg'ı aşar. Diyare veya malobrosbsiyonu bulunan ve diyeti hemen tamamen süttten oluşan bebeklerde arasıra bakır kullanılması ile düzeltilebilen bir nötropeni ve anemi sendromu tanımlanmıştır.

Oral yolla alınan bakırın %40 kadarı ince barsaktan absorbe olur. 1-2 saat sonra karaciğerde toplanır. Seruloplazmin sentezi ile yeniden kana geçen bakır kanda 48-72 saat kalır. Bakırın organizmadaki dönüşüm süreci 18-20 günde tamalanır. Bu süre Wilson hastalığında 1800 gündür. Serumdaki bakırın %94'ü seruloplazmine bağlıdır. Seruloplazmine bağlı bakır, seruloplazmin molekülünün büyük olması nedeniyle membranlardan geçmez ve dokularda birikmez. Kanla dokular arasındaki bakır alışverişi seruloplazmin dışındaki proteinlere bağlı olan ve direkt reaksiyon veren bakır olarak adlandırılan bakır fraksiyonundan sağlanır. Seruloplazmin %0.34 oranında bakır içerir, yani mol başına 8 atom bakır taşır. Normalde 100ml plazmada 30 mgr seruloplazmin bulunur.

Yetişkin insan vücudunda toplam 100-150 mgr bakır

bulunur. Günlük bakır gereksinimi 2.5 mg kadardır. Bebeklerde günlük gereksinim 0.05 mg/kg' dır. Ortalama diyetler 2.5-5 mg bakır içerdiğinden günlük bakır ihtiyaını kolayca karşılar.

Temel bir yapıtaşı olara bakır içeren enzimlere kuproenzim denir. Bakırın biokimyası büyük ölçüde kuproenzimlerle ve bunların metabolik işlevleri ile ilgilidir. Bilinen kuproenzimlerin büyük bir kısmı fizyolojik öneme sahip reaksiyonları kataliz ederler. Bu nedenle bakır, organizmada birçok önemli fizyolojik işleve sahiptir. Bakır eksikliğinde ilk saptanan belirti anemidir. Çünkü bakır, demir metabolizmasını da içeren bir dizi eritropoetik işleve de katılır.⁸

Hemoglobin sentezi için demirle birlikte bakır da gereklidir. Eritrositlerde. içinde bakır taşıyan bir protein olan eritrokuprein 1965 yılından bu yana bilinmektedir. Eritrokuprein mol başına 2 atom bakır içeren ve molekül ağırlığı 33.000 olan bir proteindir. Normal yetişkin insan eritrositi, içinde 100 ml plazmadan arınmış hücre başına 30-36 mgr eritrokuprein taşır. Bu hücrelerin içinde bulunan bakır 93-114 gr/100 ml dir. Bakır gastrointestinal kanaldan demirin absorpsiyonunu kolaylaştırır.

Tirozinaz bir kuproenzim olup 3-4 dihidroksifeni- lalanin (DOPA) oluşturmak üzere tirozinin hidrosilasyonu

ve DOPA'nın melanine dönüşmesindeki oksidasyonu kataliz eder. Bakır defekti bulunan hayvanlarda pigmentasyon eksikliği saptanmıştır.

Menkes sendromu X'e bağlı hereditör bir hastalık olup erkek çocuklarda hızla ilerleyen merkezi sinir sistemi dejenerasyonunu tanımlar. Gıdalarda yeterli bakır bulunmasına karşın bu bebeklerde bakırın emilim ve taşınmasındaki yetersizlik sonucu düşük serum bakır düzeyi vardır. Emilimdeki bu genetik kusur nedeniyle bebekler düşük bakırlı diyetle beslenen deney hayvanlarında belirlenen bakır eksikliği belirtilerini gösterirler. Sinir sistemi belirtileri dışında kalan diğer önemli belirtiler arasında beyin arterlerinin kıvrımlı olması, bu arterlerin lamina elastika internasında parçalanmalar bulunması ile arteriyel obstrüksiyonlar görülmesi sayılabilir. Pili torti, hipotermi, süratli mental bozulma ile erken ölüm Menkes sendromunun özellikleridir.⁸

Bakır, toksisite potansiyeli taşıyan bir temel elementtir. 10 mg bakırın özellikle proteine bağlı olmayan iyon biçiminde alınmasından sonra bulantı, kusma, ishal ve kramplarla seyreden karın ağrıları izlenir. Bakır borular veya kaplarda uzun süre bekletilen limon suyu, içkiler veya karbonatlı meşrubatlar bu tablonun sık raslanan nedenleridir.

MAGNEZYUM

Magnezyumla ilgili bilgiler oldukça eskiye dayanır. Onsekizinci yüzyılda magnezyum izole edilmiş ve bitkilerde magnezyum tuzlarının bulunduğu gösterilmiştir, ancak hayvanlarda magnezyum ile ilgili çalışmalar son yüzyılda ağırlık kazanmıştır. Meltzer ve Auer 1905 yılında yaptıkları deneylerde magnezyumun hayvanlar üzerinde sakinleştirici etkisi olduğunu belirtmişlerdir.¹¹

Magnezyum ekstrasellüler sıvının dört ana katyonundan biridir. Birçok enzim için ko faktör olan magnezyumun günlük gereksinimi 0.2-0.35 gr kadardır.⁷ Normalde günlük gıdalarda alınan magnezyum miktarı bu değerlerin üstünde olduğundan magnezyum eksikliğine pek rastlanmaz.

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 20 gr magnezyum bulunur ve bunun % 70'i magnezyum fosfat halinde kemik dokusunda yer alır. Geri kalan %30'u yumuşak dokuda ve vücut sıvılarındadır. Tüm kan 2-4 mgr/100ml kadar

magnezyum içerir. Serumdaki miktar kan hücrelerinin içerdiği magnezyumun yarısından daha azdır. Kas içinde bulunan magnezyum miktarı 21 mgr/100 gr dır. Beyin-omurilik sıvısı içinde yaklaşık olarak 3 mgr/100mlt magnezyum bulunur. Migrende beyin-omurilik sıvısı magnezyum düzeyleri düşük bulunmuştur.¹²

Magnezyumun barsaktan absorpsiyonu ve atılımına ilişkin Mg²⁸ ile yapılan çalışmada ortalama bir diyetle (20 mEq Mg/gün) beslenenlerde ağız yolu ile alınan radyoaktif magnezyumun %44.3'ünün absorbe olduğu bildirilmiştir. Magnezyumu az (1.9 mEq/gün) diyetle beslenenlerde absorpsiyon oranının %75.8 olduğu, fazla miktarda magnezyum (47 mEq Mg/gün) vücuda girince %23.7 sinin absorbe olduğu belirtilmiştir. Gıdalarla alınan magnezyum mide HCl 'inden etkilenerek MgCL₂ haline dönüşür ve suda erir hale geçer.⁷ Ağız yolu ile alınan magnezyumun absorpsiyon oranı ve süresi bu elementin en büyük kısmının ince barsaktan absorbe olduğunu göstermiştir. Radyoaktif magnezyum uygulandıktan sonraki ilk 48 saatte absorbe olunan miktarın yaklaşık %10'u idrarla atılır. Aldosteron böbreğe ait magnezyum klirensini arttırır. Diyetle alımı sınırlandırıldığında magnezyum hem barsaklar hem de böbrekler tarafından iyi korunur ve atılımı kısıtlanır.¹³

Düşük miktarda magnezyum içeren diyetle (0.18

mgr/yiyeceğin 100 gramı) beslenen farelerde vazodilatasyon, hiperemi, hiperirritabilite, kardiyak aritmi, konvülzyonlar ve ölüm gözlenmiş, kalsiyum düzeyleri normal kaldığı halde tetani gelişmiştir.¹³

Magnezyum eksikliği meydana getirilen deney hayvanlarında diyet rejimlerinde çoğu kez yeterli kabul edilen potasyum miktarlarından fazlası verildiği halde, hafif ve sürekli özellikte anlamlı bir potasyum eksikliği gözlenmiştir.¹³

Paratirodektomize edilen ve magnezyumdan yoksun bırakılan hayvanlar ile kontroller karşılaştırıldığında magnezyumdan yoksun hayvanlarda fosfor atılımının fazla olduğu izlenmiştir¹³. Magnezyum eksikliği oluşturulan hayvanların kas analizlerinde düşük magnezyum seviyeleri saptanmıştır.

Magnezyum eksikliğinde miyositoliz ve nekroz ile birlikte kalp ve iskelet kaslarında patolojik değişimler gözlenir. Böbreklerde nefrokalsinozis oluşur. Magnezyum eksikliğinde saptanan nefrokalsinozisin sadece Henle kulpunun yukarı çıkan bacağına geniş kısmında görülmesi karakteristiktir ve lümen içinde mikrolitlerin şekillenmesinden dolayıdır. Ancak lameller, taşın büyüklüğü arttıkça hücrelerde sekonder nekroz oluşturur.¹³

Böbrek yetmezliğinde serum magnezyum düzeyi

yükselme eğilimi gösterir. Manik depressif psikozda lityum tedavisi sonucu eritrosit magnezyum konsantrasyonu yükselir. Bazı miyopatilerde de eritrosit magnezyum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur.¹⁴

Magnezyum eksikliğinin sözkonusu olduğu klinik durumlar malabsorbsiyon sendomları, kronik alkolizm, uzun süren ve ağır su kayıpları, diyabetik asidoz, karaciğer sirozu ve primer hiperaldosteronizmdir¹³. Hiperaldosteronizmde de serum magnezyum düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Uzun süre parenteral yolla tedavi edilmeleri gereken hastalarda idame sıvıları magnezyum ihtiva etmediği takdirde magnezyum eksikliği gelişebilir.

Magnezyum eksikliğinde görülen nörolojik belirtiler nöromuskuler sistem ile santral sinir sistemine aittir. Nöromuskuler sisteme ait başlıca belirtiler olarak kas fasikülasyonları, güçsüzlük ve tetani ile birlikte pozitif Chwostek belirtisi gözlenebilir. Santral sinir sistemi ile ilgili olarak da kişilik değişiklikleri, ajitasyon, delirium, belirgin psikoz ve koma görülebilir. Koreiform ve atetozik hareketler de dikkati çekmiştir.¹³

Hipomagnezeminin bulunması bu katyonun anlamlı bir eksikliğini göstermez. Normal kişilerde günde 1 mEq veya daha az magnezyum içeren bir diyet uygulandığında 4-5 gün içinde idrarla atılım bu düzeylere düşer. Alkolik hastalarda 4-5 gün süreyle az veya hiç besin almama

sonucunda hipomagnezemi saptanır, fakat bu durumda magnezyum eksikliği pek azdır.¹³

Magnezyumun vasküler tonusu etkilediği bilinmektedir. Deneysel olarak oluşturulan hipomagnezemi santral nörotransmitter salınımına ve trombosit hiperagregasyonuna yol açmaktadır. Hipomagnezemi durumunda vasküler düz kasların β adrenerjik relaksasyonu gecikir. Seratoninle uyarılan vazokonstriksiyon, önceden magnezyum verilmesi ile etkin biçimde önlenebilmektedir. Ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonunun azalması potasyum iyonunun hücre dışına çıkmasına ve sodyum ile değişimine yol açar.

Migrenli hastalarda yapılan çalışmada migrenlilerde beyin magnezyum düzeyleri nükleer magnetik rezonans spektroskopisi kullanılarak ölçülmüş ve migren atağı sırasında beyinde intrasellüler magnezyum düzeyi düşük bulunmuştur. Hipomagnezeminin migrenlilerde vazokonstriksiyonu arttıran etkenlerden biri olduğu ileri sürülmüştür.¹²

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 1989-Eylül 1990 tarihleri arasında nöroloji polikliğine başvuran, klinik ve elektroensefalografik olarak ilk kez epilepsi tanısı konup ve yine ilk kez antiepileptik tedaviye başlanan 26 hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Hastalardan, plastik enjektör ve paslanmaz çelik iğne ile antekübital venden 10 cc kan alındı. Alınan kan dizpozible polietilen tüplere kondu. 3000 devir/sn de 15 dk. santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumların aktarılması için üç kez deiyonize sudan geçirilmiş pipetler kullanıldı. Her serum için pipet değiştirildi. Serumlar dizpozible polietilen tüplere konarak tüpler parafilm ile iyice kapatıldı ve ölçümler yapıncaya kadar -15°C de saklandı.

Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Kontrol grubundan da hasta grubuna benzer koşullarda kan alındı ve saklandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde T testi, varyans analizi ve regresyon-korelasyon analizleri kullanıldı.

ÇİNKO ANALİZİ

Standart çinko sülfat çözeltisi: 1 ml = 1.0 mg Zn

Reaktifin bileşimi: $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

Mol ağırlığı: 287.56

H_2O % 43.86, susuz % 56.14

Zn = % 22.74

4.393 gr çinko sülfat deiyonize suda çözüldü ve 1 litreye tamamlandı. Bu çözeltinin milimetresinde 1.0 mg çinko vardır. Hazırlanan bu standart çözeltiden üç ayrı oranda dilüe edilerek çalışma çözeltileri hazırlandı.

Alete çinko başlığı takılarak lamba akımı 10 mA, dalga boyu 213.8 nm, aralık 1.3 nm olarak ayarlandı. Çalışma çözeltileri verilerek aletin kendi absorbands grafiğini çizmesi sağlandı. Numuneler alete verilerek printerden sonuçlar okundu.

BAKIR ANALİZİ

Standart bakır sülfat çözeltisi: 1 ml = 0.1 mgr Cu

Reaktifin bileşimi: $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Mol ağırlığı: 249.69

H₂O % 36.07, susuz % 63.93

Cu % 25.46

0.393 gr bakır sülfat tartılarak deiyonize suda çözünerek 1 litreye tamamlandı. Bu çözeltinin 1 milimetresinde 0.1 mgr bakır vardır. Hazırlanan standart çözelti değişik oranlarda seyreltilerek çalışma çözeltileri oluşturuldu.

Alete bakır başlığı takıldı. Lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 324.8 nm, aralık 1.3 nm olarak ayarlandı. Hazırlanan bakır çözeltileri verilerek aletin absorbands grafiği hazırlaması sağlandı. Numuneler verilerek sonuçlar printerden okundu.

MAGNEZYUM ANALİZİ

Standart magnezyum sülfat çözeltisi: 1 ml = 0.1 mg Mg

Reaktifin bileşimi: MgSO₄ . 7H₂O

Mol ağırlığı: 246.49

H₂O % 51.16 susuz % 48.84

Mg % 9.87

Magnezyum sülfat kristallerinden 1.014 gr tartıldı. Saf demineralize suda çözülerek 1 lt ye tamamlandı. Bu çözeltinin 1 mlt'sinde 0.1 mg Mg vardır. Hazırlanan bu standart çözeltiden üç ayrı oranda dilüe edilerek çalışma çözeltileri oluşturuldu.

Alete Mg başlığı takıldıktan sonra üç ayrı standart çalışma çözeltileri verilerek aletin kendi kendine absorbans grafiği çizmesi sağlandı. Numuneler verilerek sonuçlar printerden okundu.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 26 hastadan 14'ü erkek (%53.846), 12'si kadındır (%46.153). Erkek/kadın/ oranı 1.166/1 dir. Kontrol grubu 27 sağlıklı gönüllüden oluşmakta ve bunların 16'sı erkek (%59.259), 11'i kadındır (%40.74).

	Erkek	%	Kadın	%	Toplam
Hasta	14	53.846	12	46.153	26
Kontrol	16	59.259	11	40.74	27

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarında cinslere göre dağılım

Kadın ve erkek hastaların serum çinko ve bakır değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arası istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (Tablo-2).

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	97.464	21.900	5.853
2	12	89.167	20.224	5.838

TEST İST. (t)= 1.00 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: Kadın hastaların serum çinko düzeyleri ile erkek hastaların serum çinko düzeyleri arasında önemli fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	133.393	24.394	6.520
2	12	145.417	27.209	7.855

TEST İST. (t)= -1.19 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: Kadın hastaların serum bakır düzeyleri ile erkek hastaların serum bakır düzeyleri arasında önemli fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	2.547	0.737	0.197
2	12	3.325	1.036	0.299

TEST İST. (t)= -2.27 : SD= 24 : p<0.05

Yorum: Kadın hastaların serum magnezyum düzeyleri erkek hastaların serum magnezyum düzeylerinde önemli düzeyde yüksektir.

Tablo-2

Kadın ve erkek hastaların serum magnezyum değerlerinin karşılaştırılmasında ise kadın hastaların serum magnezyum düzeylerinin erkek hastalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık gösterecek kadar yüksek olduğu saptandı (Tablo-2).

Kontrol grubundaki kadın ve erkeklerin serum çinko bakır ve magnezyum değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı saptandı (Tablo-3).

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	16	123.641	8.732	2.183
2	11	121.614	11.586	3.493

TEST İST. (t)= 0.52 : SD= 25 : p>0.05

Yorum: Kontrol grubundaki kadınların serum çinko değerleri ile kontrol grubundaki erkeklerin serum çinko değerleri arasında önemli fark yoktur.

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	16	111.281	24.015	6.004
2	11	129.682	29.295	8.833

TEST İST. (t)= -1.90 : SD= 25 : p>0.05

Yorum: Kontrol grubundaki kadınların serum bakır değerleri ile kontrol grubundaki erkeklerin serum çinko değerleri arasında önemli fark yoktur.

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	16	3.246	0.740	0.185
2	11	3.406	0.582	0.176

TEST İST. (t)= -0.60 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: Kontrol grubundaki kadınların serum magnezyum değerleri ile kontrol grubundaki erkeklerin serum çinko değerleri arasında önemli fark yoktur.

Tablo-3

Çalışma grubundaki en küçük hastanın yaşı 9, en büyük hastanın yaşı ise 79'dur. Hastaların yaş ortalaması 30.77'dir. Kontrol grubunda en küçük yaş 12 en büyük yaş 64'tür. Kontrol grubunun yaş ortalaması 40.81'dir. Hastaların serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri ile yaşları arasında yapılan regresyon-korelasyon analizlerinde önemli düzeyde ilişki bulunmamıştır (Tablo-4).

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerin serum çinko, bakır ve magnezyum değerleri ile yaşlarına ilişkin yapılan regresyon-korelasyon analizlerinde de anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (Tablo-5).

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	141.13	141.13	0.31	p>0.05
ARTIK	24	11044.88	141.13		
GENEL	25	11186.01			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = +97.93 - 0.14 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F(1 : 24) = 0.31 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F(24 : 25) = 0.32 : p > 0.05$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = -0.11 : t = -0.55 : SD = 24 : p > 0.05$$

Yorum: Hastaların yaşları ile serum çinko düzeyleri arasında ilişki yoktur.

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	1.36	1.36	0.00	p>0.05
ARTIK	24	17668.64	1.36		
GENEL	25	17670.00			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = \%+139.42 - 0.01 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F(1 : 24) = 0 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F(24 : 25) = 0 : p > 0.05$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = -0.01 : t = -0.04 : SD = 24 : p > 0.05$$

Yorum: Hastaların yaşları ile serum bakır düzeyleri arasında ilişki yoktur.

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	0.28	0.28	0.30	p>0.05
ARTIK	24	22.50	0.28		
GENEL	25	22.78			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = +2.72 - 0.01 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F(1 : 24) = 0.3 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F(24 : 25) = 0.31 : p > 0.05$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = 0.11 : t = 0.55 : SD = 24 : p > 0.05$$

Yorum: Hastaların yaşları ile serum magnezyum düzeyleri arasında ilişki yoktur.

Tablo-4

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	263.55	263.55	2.93	p>0.05
ARTIK	25	2249.15	263.55		
GENEL	26	2512.70			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = \%+130.60 - 0.19 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F(1 : 25) = 2.93 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F(25 : 26) = 2.73 : p > 0.05$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = -0.32 : t = -1.71 : SD = 25 : p > 0.05$$

Yorum: Kontrol grubunda serum çinko düzeyi ile yaş arasında ilişki yoktur.

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	2292.59	2292.59	3.35	p>0.05
ARTIK	25	17131.63	2292.59		
GENEL	26	19424.22			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = +95.82 + 0.57 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F(1 : 25) = 3.35 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F(25 : 26) = 3.07 : p < 0.01$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = 0.34 : t = 1.83 : SD = 25 : p > 0.05$$

Yorum: Kontrol grubunda yaş ile serum bakır düzeyleri arasında ilişki yoktur.

DK	BD	KT	KO	F	P
REGRESYON	1	0.02	0.02	0.04	p>0.05
ARTIK	25	11.27	0.02		
GENEL	26	11.29			

DOĞRUSAL REGRESYON DENKLEMİ:

$$Y = +3.27 + 0.00 X$$

REGRESYONUN ÖNEMLİLİĞİ:

$$F (1 : 25) = 0.04 : p > 0.05$$

DOĞRUSAL MODELİN TESTİ:

$$F (25 : 26) = 0.04 : p > 0.05$$

İLİŞKİ KATSAYISI VE ÖNEMLİLİĞİ:

$$r = 0.04 : t = 0.20 : SD = 25 : p > 0.05$$

Yorum: Kontrol grubunda yaş ile serum magnezyum düzeyleri arasında ilişki yoktur.

Tablo-5

Epilepside hastalık süresinin serum çinko bakır ve magnezyum düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla hasta grubu, ilk nöbetten itibaren geçen süreye göre ikiye ayrıldı. İlk nöbetinden itibaren geçen süre bir yıl ve daha az olan 14 hasta ile bir yıldan fazla olan 12 hastanın serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri istatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı saptandı (Tablo-6 ve Tablo-7).

1 yıldan az

	Zn	Cu	Mg
AY	69.75	124.5	1.6225
AY	100.25	141.5	2.5925
FÜ	94.00	188.5	2.8725
HY	55.00	156.5	1.5900
MÇ	92.25	129.0	2.4775
ÖG	126.00	100.5	2.6187
RY	76.75	158.5	3.6862
TG	90.50	121.0	2.4850
BK	81.00	160.5	4.6712
HD	120.00	130.0	3.8637
İS	97.00	116	3.4837
KA	49.75	114.5	1.1925
OC	72.00	118.0	3.4450
HK	129.50	186.5	2.7425

n=14

1 yıldan fazla

	Zn	Cu	Mg
FS	114.00	174.5	2.5725
SK	105.75	131.0	1.5300
TÇ	98.25	116.0	3.9200
CK	100.25	170.5	2.1462
EK	93.25	153.0	4.1462
İÖ	90.75	136.5	1.4125
KY	72.25	118.5	2.7525
KT	123.5	161.5	4.0010
AT	106.75	121.5	2.7600
SC	88.00	175.0	3.3025
SP	114.75	161.0	3.5875
AÇ	70.25	94.5	4.0832

n=12

Tablo-6: İlk nöbetinden itibaren geçen süre 1 yıl ve daha az olan hastalar ile 1 yıldan fazla olan hastaların serum çinko, bakır ve magnezyum değerleri

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	89.768	24.478	6.542
2	12	99.813	18.209	5.257

TEST İST: (t) = -1.18 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: İlk nöbetinden itibaren geçen süre 1 yıl ve daha az olan hastalar ile 1 yıldan fazla olanların serum çinko düzeyleri arasında fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	138.964	27.216	7.274
2	12	142.792	26.745	7.721

TEST İST: (t) = -0.36 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: İlk nöbetinden itibaren geçen süre 1 yıl ve daha az olan hastalar ile 1 yıldan fazla olanların serum bakır düzeyleri arasında fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	14	2.810	0.962	0.257
2	12	3.018	0.976	0.282

TEST İST: (t) = -0.54 : SD= 24 : p>0.05

Yorum: İlk nöbetinden itibaren geçen süre 1 yıl ve daha az olan hastalar ile 1 yıldan fazla olanların serum magnezyum düzeyleri arasında fark yoktur.

Tablo-7: İlk nöbetinden itibaren geçen süre bir yıl ve daha az olan hastalar ile bir yıldan fazla olan hastaların serum çinko, bakır ve magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması.

Çalışma grubuna alınan hastalardan, antiepileptik tedaviye başlanmadan önce, antiepileptik tedavinin başlangıcından bir ay sonra ve üç ay sonra kan alınarak serum çinko, bakır ve magnezyum değerlerinin ölçülmesi planlanmış fakat tedavi öncesi kan alınan hasta sayısı 26 iken, bunların 13'ü bir ay sonraki kontrole, bu 13 hastanın da ancak 9'u üç ay sonraki kontrole geldiğinden değerlendirme buna göre yapılmıştır.

Çalışma grubundaki, hiç antiepileptik tedavi almamış 26 epileptik hasta ile 27 sağlıklı gönüllünün serum çinko düzeylerinin karşılaştırılmasında, hasta grubunda serum çinko düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterecek kadar düşük olduğu bulundu (Tablo-8).

Bakır düzeylerinin karşılaştırılmasında hasta grubunda serum bakır düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterecek kadar yüksek olduğu saptandı (Tablo-8). Serum magnezyum düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede fark bulunmadı (Tablo-8).

13 hastanın bir aylık antiepileptik tedavi sonrasındaki serum çinko, bakır ve magnezyum değerleri ile aynı 13 hastanın antiepileptik tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılmasında, bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-9).

9 hastanın bir aylık ve üç aylık antiepileptik tedavi sonrası serum çinko, bakır ve magnezyum değerleri ile aynı hastaların tedavi öncesi değerleri arasında farklılık bulunmadığı saptandı (Tablo-10).

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	27	122.815	9.831	1.892
2	26	93.654	21.153	4.148

TEST İST: (t) = 2.90 : SD= 51 : p<0.01

Yorum: Hastaların serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede düşüktür.

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	27	118.767	27.333	5.260
2	26	140.731	26.527	5.202

TEST İST: (t) = -2.97 : SD= 51 : p<0.01

Yorum: Hastaların bakır düzeyleri kontrollerden önemli derecede yüksektir.

GRUPNO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA
1	27	3.335	0.659	0.127
2	26	2.906	0.955	0.187

TEST İST: (t) = 1.94 : SD= 51 : p>0.015

Yorum: Hastalar ile kontrol grubu arasında serum magnezyum düzeyleri yönünden fark yoktur.

Tablo-8

1. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 93.06
1. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 21.04
1. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 5.84
2. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 90.67
2. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 19.25
2. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 5.34

EŞLEŞTİRİLMİŞ t TESTİ

FARKLARIN ORTALAMASI	= 2.39
FARKLARIN St. SAPMASI	= 23.26
FARKLARIN St. HATASI	= 6.45

T= 0.37 : SD= 12 : P>0.05

Yorum: Tedavi öncesi serum çinko değerleri ile bir aylık antiepileptik tedavi sonrası serum çinko değerleri arasında önemli fark yoktur.

1. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 141.19
1. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 22.83
1. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 6.33
2. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 133.92
2. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 25.35
2. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 7.03

EŞLEŞTİRİLMİŞ t TESTİ

FARKLARIN ORTALAMASI	= 7.27
FARKLARIN St. SAPMASI	= 25.49
FARKLARIN St. HATASI	= 7.07

T= 1.03 : SD= 12 : P>0.05

Yorum: Tedavi öncesi serum bakır değerleri ile bir aylık antiepileptik tedavi sonrası serum bakır değerleri arasında önemli fark yoktur.

1. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 3.14
1. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 1.05
1. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 0.29
2. ÖRNEĞİN ORTALAMASI	= 3.19
2. ÖRNEĞİN S. SAPMASI	= 1.15
2. ÖRNEĞİN S. HATASI	= 0.32

EŞLEŞTİRİLMİŞ t TESTİ

FARKLARIN ORTALAMASI	= -0.06
FARKLARIN St. SAPMASI	= 1.53
FARKLARIN St. HATASI	= 0.42

T= 0.14 : SD= 12 : P>0.05

Yorum: Tedavi öncesi serum magnezyum değerleri ile bir aylık antiepileptik tedavi sonrası serum magnezyum değerleri arasında önemli fark yoktur.

Tablo-9: 13 hastanın antiepileptik tedavi öncesi ve bir aylık antiepileptik tedavi sonrası serum çinko, bakır ve magnezyum değerlerinin karşılaştırılması.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA	KARŞILAŞTIRMA
1	9	92.03	22.85	7.62	Önemli fark yoktur
2	9	89.92	23.32	7.77	Önemli fark yoktur
3	9	101.44	38.30	12.77	Önemli fark yoktur

Sonuç: Önemli fark yoktur.($p>0.05$)

Yorum: Tedavi öncesi ile, bir aylık ve üç aylık antiepileptik tedavi sonrası serum çinko düzeyleri arasında önemli fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA	KARŞILAŞTIRMA
1	9	140.11	21.74	7.25	Önemli fark yoktur
2	9	132.83	30.62	10.21	Önemli fark yoktur
3	9	146.56	42.23	14.08	Önemli fark yoktur

Sonuç: Önemli fark yoktur.($p>0.05$)

Yorum: Tedavi öncesi ile, bir aylık ve üç aylık antiepileptik tedavi sonrası serum bakır düzeyleri arasında önemli fark yoktur.

GRUP NO	N	ORTALAMA	S. SAPMA	S. HATA	KARŞILAŞTIRMA
1	9	3.07	1.26	0.42	Önemli fark yoktur
2	9	3.50	1.03	0.34	Önemli fark yoktur
3	9	3.67	1.01	0.34	Önemli fark yoktur

Sonuç: Önemli fark yoktur.($p>0.05$)

Yorum: Tedavi öncesi ile, bir aylık ve üç aylık antiepileptik tedavi sonrası serum magnezyum düzeyleri arasında önemli fark yoktur.

Tablo-10: 9 hastanın antiepileptik tedavi almadan önce tedaviden bir ay sonra ve üç ay sonraki serum çinko, bakır ve magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması.

Adı Soyadı	Yaş	Cins	Nöbet Tipi	Kaç yıldır nöbet geçiriyor	Son Nöbeti	Antiepileptik	Geçirdiği Hastalıklar	İlaç Kullanımı	BBT	EEG
BK	34	K	Grand-mal	1 yıl	Aynı gün	Epdantoin 3x1	θ	θ	Subkortikal diffuz odem	Sol dominaslı bifrontotemporal focal abnormaleteli trase
CK	14	K	Grand-mal +psikomotor	2 yıl	10 gün önce	Tegretol 2x1 Epdantoin 2x1/2	Çocukluğunda menenjit	θ		Sol temporal fokal abnormaleteli trase
EK	40	K	Grand-mal	2 yıl	15 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	Sol temporal fokal abnormaleteli trase
HD	32	K	Grand-mal	1 yıldır	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	Sentransefalik
İÖ	35	E	Grand-mal	3 yıl	3 gün önce	Epdantoin 2x1	25 yaşında eklem romatizması geçirmiş.	θ		Sentransefalik
İS	14	E	Grand-mal	5 gün	5 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	İV duyarlı latent
KY	22	E	sol fokal başlayıp jeneralize olan Grand-mal	9 yıl	1 hafta önce	Epdantoin 3 x1 Maliasin 3x1	θ	θ		Sol frontotemporal abnormaleteli trase
KT	43	K	Grand-mal	10 yıl	Aynı gün	Epdantoin 3x1	θ	θ	N	İV duyarlı latent
KA	9	E	Grand-mal + sola versif	6 ay	20 gün önce	Tegretol 2x1	θ	θ		İV duyarlı latent abnormaleteli trase
AT	45	E	Psikomotor	12 yıl	Aynı gün	Tegretol 2x1	θ	θ		İV duyarlı latent
OC	79	E	Grand-mal	1 yıl	15 gün önce	Epdantoin 2x1	Hipertansif	Loxen 3x1/2	sol kapsula externada lakün	Sol temporal fokal abnormaleteli trase
SC	18	K	Grand-mal	2 yıl	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ		sentresefalik
SP	9	E	Grand-mal	4 yıl	20 gün önce	Depakin 1/2+1	θ	θ		İV duyarlı latent epileptojenik

Adı Soyadı	Yaş	Cins	Nöbet Tipi	Kaç yıldır nöbet geçirmiyor	Son Nöbeti	Antiepileptik	Geçirdiği Hastalıklar	İlaç Kullanımı	BBT	EEG
AÇ	28	K	Psikomator	10 yıl	7 gün önce	Tegrafol 2x1	5 yıl önce kafa travması	Desyrel 1x1		Sentralfolik onjinli epileptojik trase
AY	50	K	Grand-mal	4 ay	1 gün önce	Epdantoin 2x1 Maliosin 1	θ	θ		sentralpefanik
AY	25	E	Grand-mal	ilk	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ		sentralpefanik
FU	17	K	Grand-mal	9 ay	1 gün önce	Epdantoin 3x1	Oligofren	θ		Difaz kortikal ve subkortikal
FS	18	E	Grand-mal	2 yıl	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ		HV duyarlı ent latent abnormo liteli trase
HY	45	K	Grand-mal	1 aydır (toplam 4)	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	fokal abnormoli trase
HK	58	E	Grand-mal + psikomator	1 yıl	1 gün önce	Epdantoin 3 x1 Tegratol 3x1	θ	θ	sosfoatol AVM	sentransefalik
MÇ	25	E	Grand-mal	ilk	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	sentransefalik
ÖG	23	E	Grand-mal	ilk	1 ay önce	Tegretol 2x1	θ	θ		
RY	55	K	Grand-mal	1 yıl	1 ay önce	Tegretol 2x1	θ	θ		sol dominaslı
SK	24	E	Grand-mal	2 yıl	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	abnormaliteli trase
TÇ	14	K	Grand-mal	2 yıl	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	abnormaliteli trase
TG	24	E	Grand-mal	ilk	1 gün önce	Epdantoin 2x1	θ	θ	N	sentransefalik

TARTIŞMA

Çinko eksikliğinde büyüme geriliği, mikrosefali, yarık damak, kardiak anomaliler, eklem bozuklukları ve renal anomalilerin yanısıra genital anomaliler de izlenmiştir. Malabsorbsiyon sendromuna bağlı hipogonadizm görülen bazı hastalarda çinko verilmesinin yararlı sonuçları görülmüştür. Çinko yetersizliğinde sperm sayısında ve serum testesteron düzeylerinde düşüş bildirilmiştir.¹⁵

Serum, plazma, eritrosit ve BOS çinko değerlerinin cinslere göre farklılık göstermediği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{16, 17, 18, 15} Serum çinko düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.¹⁹

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde cinslere göre ayrılıp serum çinko değerleri yönünden değerlendirildiğinde serum çinko düzeylerinin cinslere göre değişmediği saptandı.

Serum çinko konsantrasyonunun yaşla değişim

gösterip göstermediği tartışmalıdır. Plazma çinko konsantrasyonunun yaşla ters orantılı değişim gösterdiği bildirilmiştir.^{19, 20} Serum çinko değerlerinin, parçalanmış trombositlerdeki çinkonun eklenmesinden dolayı plazma çinko değerlerinin % 16 kadar üzerinde olduğu bilindiğinden¹⁸ serum ve plazmaya ait değerlerin kıyaslanması bu konuda yanılgıya neden olmayacaktır. Erişkinlerde serum çinko düzeyinin yaşa göre önemli farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da vardır.^{16,17} Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının ayrı ayrı yaptığımız değerlendirmelerde yaş ile serum çinko düzeyleri arasında kolerasyon bulunmadığını saptadık.

Steidl ve arkadaşlarının antiepileptik tedavi altındaki hastalarda yaptıkları çalışma, epileptik hastalarda serum çinko değerlerindeki düşmenin antiepileptik tedavinin ilk beş yılı içinde meydana geldiğini ve hastalığın seyrinde değişmediğini göstermiştir.¹⁴ Palm ve Hallmans'ın çalışmalarında ise 7 epileptik hastada difenilhidantoin tedavisinin ilk günlerinde serum çinko düzeylerinde yükselme olduğu ancak bir ay sonra serum çinko düzeylerinin başlangıç değerlerine düştüğü bulunmuştur.²¹ Bizim hastalarımızda tedavi öncesi ile bir aylık ve üç aylık antiepileptik tedavi sonrasındaki serum çinko düzeyleri arasında önemli farklılık yoktu. Ancak hasta grubunun tedavi öncesindeki çinko değerleri kontrol

grubundan düşük bulunmuştur.

İnhibitör transmiterler olan santral GABA sistemindeki bozukluğun, epilepsinin fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı son zamanlarda güncellik kazanan görüşlerdendir. Bu görüş, beyinde GABA artışı veya santral olarak aktif olan GABA mimetik ajanların terapötik yaklaşımda etkili olacağı düşüncesine yol açmıştır. Beyinde GABA konsantrasyonu, GABA'nın katabolizmasından sorumlu olan GABA- α -oxoglutarate aminotransferase enzimi inhibe edilerek arttırılabilir. GABA- α -oxoglutarate aminotransferase enzimi inhibitörlerin çeşitli deneysel epilepsi modellerinde antikonvulsan etki göstermesi bu görüşü destekler niteliktedir. Bu inhibitörler ile sağlanan GABA konsantrasyonu artışı, elektrokonvulsif eşiğin yükselmesine neden olur.²³ Çinko inhibitör nörotransmitter GABA'nın metabolizmasında mutlak gerekli olan faktörlerden biridir. Taurin bir non-esansiyel aminoasittir. Metabolizması oldukça komplekstir, sentezi sistinden başlar. Çeşitli dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. Beyindeki dağılımı GABA ve çinkonun dağılımına benzer.²²

Kedinin kortikal ve spinal nöronlarında elektroforetik uygulama ile yapılan çalışmada, taurinin depressan etkiye sahip olduğu öngörülmüştür. Taurin ouabainin toksik etkilerini geriye çevirebilir ve intrasellüler K^+

konsantrasyonunu düzenleyebilir. Barbeau ve Donaldson ouabaine ile nöbet oluşturdıkları deney hayvanlarında taurinin nöbetleri süprese edici etkisi olduğunu taurin verilmiş olan ratlarda, oubain verilmesinden nöbet başlamasına kadar geçen sürenin uzamış olduğunu ve bu etkilerin taurin dozuna bağlı olduğunu saptamışlardır. Taurinin insanlarda da antikonvulsan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.²² Bazı epilepsi olgularında beyin-omurilik sıvısında taurin miktarının azaldığı ve taurin verildiğinde beyin-omurilik sıvısı glutamik asit miktarının arttığı gözlenmiştir. Çinkonun beyindeki taurin miktarını arttırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.²⁴

Serum çinko düzeyini etkileyen en önemli faktörlerden biri Lökosit Endojen Mediatördür. Epileptik hastalarda serum çinko düzeylerinde saptanan düşüklüğün lokosit endojen mediatör ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Lökosit endojen mediatör, bakteriel enfeksiyon gibi organizmanın stress altında kaldığı durumlarda salgılanarak çinko, demir ve aminoasitlerin karaciğere akmasına neden olur ve serum çinko düzeyini düşürür. Lökosit endojen mediatör düşük ağırlıklı bir protein olup aktivite makrofajlar ve granulositlerde oluşur.¹⁵

Epileptik hastalarda serum Çinko düzeylerinde düşüklük birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.^{21,25,14,22} çinko düzeylerindeki düşüklüğün

epilepsinin kendisinden mi yoksa antiepiletik tedaviden mi kaynaklandığı konusunda değişik görüşler ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, serum çinko düzeylerindeki azalmanın hastalar antiepiletik ilaç almadan önce de bulunduğunu ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum çinko düzeyleri arasında önemli fark bulunmadığını saptadık. Bu bulgular serum çinko düzeylerindeki düşüklüğün antiepiletik tedaviden değil epilepsinin kendisinden kaynaklandığını göstermektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar kadın ve erkeklerde serum bakır düzeylerdeki ile ilgili değişik bilgiler içermektedir. Palm ve Hollmans, epileptik kadın ve erkeklerde serum bakır düzeylerini benzer bulmuşlar, kontrollerde ise erkeklerin serum bakır düzeylerinin kadınlardan yüksek olduğunu belirtmişlerdir.²¹ Brunia ve Buyze 8-12 ve 12-17 arasındaki yaş gruplarında kızlar ile erkekler arasında serum bakır düzeyleri yönünden fark olmadığını, 17-40 yaş gruplarında ise erkeklerin serum bakır düzeylerinin kadınlardan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.²⁶ Kadınlarda serum bakır düzeylerinin erkeklerden yüksek olduğunu belirten başka çalışmalar da vardır.²⁷

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında kadınların serum bakır değerleri erkeklerden yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmadığını saptadık.

Yenidoğan bakır konsantrasyonu erişkinlerdekini üç katı kadardır. İlk yaşlarda günlük bakır gereksinimi 80 mg/kg olup yetişkinlerde ise günlük gereksinim 30 mg/kg'a iner.²⁷

Erkeklerde serum bakır düzeylerinin yaşla birlikte düşme gösterdiği bildirilmiştir.²⁶ Bunun aksine erkeklerde serum bakır düzeyinin yaşla birlikte artma gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.²⁸ Kadınlarda ise serum bakır düzeylerinde yaşla değişme olmadığı belirtilmiştir.^{26,28} Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yaş ile serum bakır düzeyleri arasında ilişki bulunmadığını saptadık.

Palm ve Hollmans çalışmalarında antiepileptik tedavinin başlamasıyla ilk 24 saat içinde serum bakır düzeyinin yükselmeye başladığını, 48 ve 72'nci saatlerde aynı kaldığını, bir aylık tedavi sonunda serum bakır düzeylerinin daha da yükseldiğini saptamışlardı.²¹ Çalışmamızda, antiepileptik tedavi almadan önceki serum bakır düzeyleri ile bir aylık ve üç aylık tedavi sonrasında serum bakır düzeyleri arasında önemli fark bulunmadı.

Çeşitli çalışmalarda antiepileptik tedavi alan hastalarda serum bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur.^{29,30,31,32} Epileptiklerle sağlıklı kontroller arasında plazma bakır düzeyleri yönünden fark

bulunmadığını bildirenler de vardır.³³

Epileptik hastalarda saptanan yüksek serum bakır düzeyleri ile ilgili olarak üç olasılık ileri sürülmüştür. I- Serumdaki yüksek bakır düzeyleri konvulziyon sırasındaki aşırı kas aktivitesinin bir sonucudur. II- Antiepileptiklerin yan etkisi olarak serumda bakır konsantrasyonu artmaktadır. III- Yüksek serum bakır düzeyi epilepsinin natürü ile ilgilidir.

Normal kişilerde en ağır egzersizlerden sonra bile serum bakır düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Konvulzyonla seyreden epilepsi formları ile konvulzyonla seyretmeyen formlar arasında serum bakır düzeyi yönünden sistematik farklılık bulunmamıştır.²⁶ Epileptik hastalarda izlenen serum bakır düzeyleri yüksekliğinin difenilhidantoinin yan etkisi olabileceği ileri sürülmüşse de sağlıklı kişilere difenilhidantoin verilmesi, serum bakırında yükselmeye yol açmamıştır.²⁶

Bizim hastalarımızda serum bakır düzeyleri antiepileptik tedaviden önce yüksekti, tedaviden önceki değerler ile bir aylık ve üç aylık tedavi sonrasındaki serum bakır düzeyleri arasında istatistiksel bakımdan önemli fark yoktu. Bu veriler bize serum bakır düzeyi yüksekliğinin epilepsinin natürüne ilişkin olduğunu düşündürmüştür.

Magnezyumun günlük gereksinimi için erkeklerde, kadınlardan daha yüksek değerler, çeşitli kaynaklarda

verilmektedir ve bu farklılık erkeklerin vucüt ağırlığı ortalamasının kadınlardan daha fazla olması ile ilgilidir.¹³

Çalışmamızdaki kontrol grubunda kadın ve erkeklerin serum magnezyum konsantrasyonlarını farksız, Epileptik hastalarda ise kadınların magnezyum konsantrasyonlarını erkeklerden yüksek bulundu.

Magnezyum sinir sistemi irritablitesini etkileyen önemli faktörlerdendir. Magnezyum eksikliğine bağlı tetani bunun bir örneğidir.¹⁴ Magnezyum ile ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde magnezyum eksikliğinin ratlarda odyojenik uyarıya sessiz kalma süresini azalttığı bildirilmiştir.¹⁴ Hayvanlarda intravenöz olarak uygulanan magnezyum sülfatın, penisilin ile oluşturulan nöbet odaklarını baskılayıcı ve interiktal EEG spikelerini engelleyici etkisi olduğu saptanmış ve bu etki serum magnezyum konsantrasyonu ile ilgili bulunmuştur.¹¹ Konvülziyonların patogeneğinde önemli rol oynayan Na^+ K^+ ATPase enzimi magnezyum varlığında stimule olur.²⁴

Katz ve arkadaşları çalışmalarında, tedavi altındaki epileptik hastaları incelemiş ve serum magnezyum konsantrasyonlarında düşme olmadığını saptamışlardır.³⁴ Vasiliades ve Sahawreh, tedavi altındaki epileptik hastalarda serum magnezyum ile difenilhidantoin konsantrasyonları arasında bağlantı bulunmadığını, Steidl ve arkadaşları da tedavi altındaki epileptik hastalarda

eritrosit magnezyumunda kronik düşüşler olduğunu belirtmişlerdir.³¹ Eritrosit magnezyum konsantrasyonlarında azalma bulunan hastaların yüzdesi, antiepileptik tedavi süresiyle artmıştır. Düşüşün özellikle 5 yıllık bir tedaviden sonra izlenmiş olması, tedavinin bu düşüşte etken olduğunu düşündürmüştür.¹⁴

Çalışmamızda antiepileptik tedavi almamış hastalar ile kontrol grubu arasında serum magnezyum düzeyleri bakımından fark bulunmamıştır. Bir aylık ve üç aylık tedavi sonrası serum magnezyum değerleri de farksız bulunmuştur.

SONUÇLAR

Ocak 1989-Eylül 1990 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran, hiç anti epileptik tedavi almamış 26 hasta ile 27 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığımız çalışmada;

- Serum çinko ve bakır düzeyleri cinsiyetle farklılık göstermemiştir.

- Serum magnezyum düzeyleri kontrol grubunda cinsiyetle fark göstermediği halde hasta kadınlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur.

- Serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri ile yaş arasında ilişki izlenmemiştir.

- Anti epileptik tedavi almamış epileptik hastalardaki serum çinko bakır ve magnezyum düzeyleri hastalık süresi ile değişme göstermemiştir.

- Hasta grubunun serum çinko değerleri kontrollerden düşük, bakır değerleri kontrollerden yüksek, magnezyum değerleri ise hastalar ve kontrollerde farksız bulunmuştur.

- Epileptik hastalarda tedavi öncesi ile bir aylık ve üç

aylık antiepileptik tedavi sonrası serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

Çalışmamız epileptiklerde çinko düzeylerindeki düşüklüğün ve bakırdaki yüksekliğin tedaviden değil, epilepsinin kendisinden kaynaklandığını göstermiştir.

ÖZET

Eser elementler ve epilepsi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan araştırmada çalışma grubunu antiepileptik tedavi almamış 26 hasta, kontrol grubunu ise 27 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Hastaların 14'ü erkek 12'si kadındır. Grubun yaş ortalaması 30.77 olup en küçük hasta 9 en büyük hasta 79 yaşındadır. Hastalardan antiepileptik tedaviden önce, tedaviden bir ay sonra ve üç ay sonra kan alınarak serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometri ile ölçüldü. Bulunan değerler birbirleriyle ve kontrol grubuna ait değerlerle istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastalar ve kontrollerde yapılan değerlendirmede yaş ile serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Serum çinko ve bakır düzeyleri cinsiyetle farklılık göstermemiştir. Serum magnezyumu kontrollerde cinsiyet farkı göstermediği halde hasta kadınlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur.

Epileptik hastalarda serum çinko düzeyleri düşük, bakır düzeyleri yüksek, magnezyum düzeyleri ise kontrollerden farksız bulunmuştur.

Hastaların serum çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri üç aylık antiepileptik tedavi ile değişme göstermemiştir.

Çalışmamız Epileptiklerde çinko düzeylerindeki düşüklüğün ve bakırdaki yüksekliğin antiepileptik tedaviden değil, epilepsinin kendisinden kaynaklandığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 1 Brunch RE, Sullivan JF: Clinical and nutritional aspect of zinc deficiency and excess, The Medical Clinics of North America, 60-4, 675-685,1976.
- 2 Riordan JF: Biochemistry of zinc, The Medical Clinics of North America 60-4, 661-674,1976.
- 3 Çavdar AO et all: Incidene of "Anenephaly" and relation to zinc in Turkey. Proc. Int. İstanbul symposia on hematologia Turkey (1981) Sermet Matbaası, 1982, 483-487.
- 4 Hurley SL: Trace elements and Teratogenesis The Medical Clinics of North America 60-4, 773-775, 1976.
- 5 Chvapil M: Effect of Zinc on Cells and Biomembranes. The Medical Clinics of North America 60-4, 799-812, 1976.
- 6 Beisel RW: Trace elements in Infections Processes. The Medical Clinics of North America 60-4, 839-840, 1976.
- 7 Yenson M: İnsan Biyokimyası, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. İstanbul, 1981, 577-589.

- 8 O'Dell BL: Biochemistry of Copper The Medical Clinics of North America 60-4, 687-703, 1976.
- 9 Henkin RI: Trace Elements in Endocrinology The Medical Clinics of North America 60-4, 779-798, 1976.
- 10 Becking GC: Trace Elements and Drug Metabolism. The Medical Clinics of North America 60-4, 813-830, 1976.
- 11 Lawrance FB and Gücer G: Effect of Magnesium of Epileptic Foci. *Epilepsia*. 19, 81-91, 1978.
- 12 Ramadan NM et all: Low Brain Magnesium in Migraine, Headache, 29: 590-593, 1989.
- 13 Harrison: İç Hastalıklarında Temel Bilgiler (Çev. editörü N.K. Menteş). Menteş Yayınevi İzmir, 1976, 506, 539-541.
- 14 Steidl L et all: Metabolism of Magnesium and Zinc in Parients Treated with Antiepileptic Drugs and with Magnesium Lactate. *Magnesium* 6. 284-295, 1987.
- 15 Prasad A S: Clinical, Biochemical and Nutritional Shectrum of Zinc Deficiency in Human Subjetc: An Update *Nutrition Reviews* 41-7 197-208, 1983.
- 16 Davies I J et all: Measurement of plasma zinc. Pt. I. In health and disease. *journal of Clinical Pathology* 21, 359-365, 1968.
- 17 Halsted JA, Smith Jr JC: Plasma-zinc in health and disease. *Lancet*, 1: 322-324, 1970.
- 18 Lindemann RD et all: Influence of age and sex on plasma and red-cell zinc concertrations. *Journal of Gerontology* 26: 358-363, 1971.

- 19 Palm R, Halmans G: Zinc concentrations in the cerebrospinal fluid of normal adults and patient with neurology and Psychiatry 45. 685-690, 1982.
- 20 Laitien R et all: Zinc, Copper and Growth Status in Children and Adolescents Pediatric Research 25: 323-326, 1989.
- 21 Palm R, Hallmans G: Zinc and Copper Metabolism in phenytoin therapy. Epilepsia 23, 453-461, 1982.
- 22 Barbeau A, Donaldson J: Zinc, Taurine and Epilepsy. Arch. Neurol 30, 52-58, 1974.
- 23 Löscher Wolfgang: Anticonvulsant and Biochemical Effects of Inhisitors of GABA Aminotransferase and Valproic Acid During Subchronic Treatkent in Mice. Biochemical Pharmacology 31-5, 837-842, 1982.
- 24 Apak S: Pediatrik Epileptoloji ve antikonvulsif ilaç tedavisi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 15-40, 1986.
- 25 Yavuzer S et all: Idiopatik epilepside iz elementler ve antioksidan mekanizmeler Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 3-1 82-87, 1985.
- 26 Brunia CHM, Buzye G: Serum copper levels and epilepsy. Epilepsia. 13: 621-625, 1972.
- 27 Reinhold JG: Trace elements. A selective survey. Clin Chem 21, 476-500, 1975.
- 28 Yuince AA et all: Influence of age and sex on serum copper and cerulo-plasmin levels journal of Gerontology 29, 277-281, 1974.

- 29 Taylor JD et all: Serum copper levels and diphenylhydantoin. Am.J. Clin. Pathol 61, 577-578, 1974.
- 30 Hurd RV et all: Selenium, zinc and copper changes with valprole acid: Possible relation to drug side effects Neurology 34: 1393-1395, 1984.
- 31 Vosiliodes J et all: Effect of diphenyhydontoin on serum copper, zinc and magnesium Clin. Chem 21: 637-638, 1975.
- 32 Canelas HM et all: Disorders of copper metabolism in epilepsy. Acta Neurol Scand. 40: 97-106, 1964.
- 33 Smith WGJ et all: Copper zinc and magnesium plasma levels in epilepsy. Neurology Psychiatry 45: 1072, 1982.
- 34 Katz HS et all: Foilure to confirm anticonvulsant hypomagnesemia Brit. Med. J. 1, 341, 1976.