

Valproik Asit, Karbamazepin, Levetirasetam Tedavisi Alan Epilepsili Çocuklarda Serum Lipid Düzeyleri ve Karotis Arter İntima Media Kalınlığının Kontrollü Olarak Değerlendirilmesi

Controlled Evaluation of Serum Lipid Levels and Carotid Artery Intima Media Thickness in Epileptic Children Treated with Valproic Acid, Carbamazepine and Levetiracetam

© Betül AKSOY¹, © Önder DOKSÖZ², © Aycan ÜNALP³, © Timur MEŞE², © Nurettin ÜNAL²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Atf: Aksoy B, Doksöz Ö, Ünalp A, Meşe T, Ünal N. Controlled Evaluation of Serum Lipid Levels and Carotid Artery Intima Media Thickness in Epileptic Children Treated with Valproic Acid, Carbamazepine and Levetiracetam. Forbes J Med. 2024;5(3):200-4

Öz

Amaç: Valproik asit (VPA), karbamazepin (KZP) ve levetirasetam (LEV) tedavileri alan idiopatik epilepsili hastalarda ateroskleroza yatkınlığın, serum lipid düzeyleri ve aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağ birikiminin indirekt göstergesi olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlığı (İMK) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya en az bir yıldır antiepileptik ilaç olarak valproik asit (n=24), KZP (n=15) veya LEV (n=15) monoterapisi gören idiopatik epilepsili 6-12 yaş arasındaki 54 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm hastalardan lipid düzeyleri bakıldı. İMK ölçümleri aynı hekim tarafından tüm hastalarda benzer pozisyonda sol ana karotis arter bulbusunun 2 cm proksimalinden yapıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çocukların yaş ortalaması VPA alanlarda 9,13±1,85 yıl, KZP alanlarda 9,21±2,32 yıl, LEV alanlarda 9,04±2,35 yıl ve kontrol grubunda 8,84±2,13 yıldır. Çalışmaya alınan epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum lipid değerleri ve boya göre ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sağlıklı kontrol grubu ile ilaç kullanan epilepsili hasta grupları arasında karotis arter İMK ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: VPA, KZP ve LEV tedavilerini alan hastalarda serum kolesterol değerlerinde önemli değişiklik ve karotis arter İMK anlamlı artış saptanmamıştır. İlaç kullanan epilepsili çocuklarda periyodik olarak lipid düzeyi bakılması ve periyodik olarak karotis arter İMK ölçümünün gerekliliği yönünden geniş çaplı prospektif çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, karbamazepin, levetirasetam, ateroskleroz, karotis arter intima media kalınlığı

Geliş/Received: 14.10.2024

Kabul/Accepted: 22.11.2024

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Betül AKSOY,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

✉ drbetulaksoy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7657-8007



Copyright© 2024 Yazar. Buca Seyfi Demirsöy Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Buca Seyfi Demirsöy Training and Research Hospital. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.



ABSTRACT

Objective: It is aimed to evaluate the tendency for atherosclerosis in idiopathic epileptic children treated with valproic acid (VPA), carbamazepine (CBZ) and levetiracetam (LEV) by measuring the serum lipid levels and carotid artery intima media thickness (IMT) that indirect marker of subintimal lipid deposition.

Methods: The study included 54 children with idiopathic epilepsy aged between 6 to 12 years who had been receiving VPA (n=24), CBZ (n=15) or LEV (n=15), and 20 healthy children as a control group. Lipid levels were measured in all patients. IMT measurements were made by the same physician in a similar position in all patients, 2 cm proximal to the left common carotid artery bulb, and compared with the control group.

Results: The mean age of the VPA group was 9.13±1.85 years, CBZ group was 9.21±2.32 years, LEV group was 9.04±2.35 years and it was 8.84±2.13 years in the healthy control group. No significant difference was detected between patients and control group in respect to age and sex distribution (p>0.05). No significant difference was found in serum lipid values and weight-for-height between patients and control group (p>0.05). No significant difference was detected IMT measurements between controls and patients (p>0.05).

Conclusion: No significant change in serum cholesterol values and increase in carotid artery IMT were found in patients receiving VPA, CBZ and LEV. The large-scale prospective studies regarding the necessity of periodically checking lipid levels and carotid artery IMT measurement in children with epilepsy.

Keywords: Valproic acid, carbamazepine, levetiracetam, atherosclerosis, carotid artery intima media thickness

GİRİŞ

Epilepsi, beyindeki nöronal hücrelerin çeşitli nedenlerle anormal elektriksel deşarjı sonucu oluşan epizodik bir serebral fonksiyon bozukluğudur. Epileptik nöbet, farklı faktörlerle oluşan bir semptom olup, bir hastalık değildir. Genel toplumda görülme sıklığı %0,5-0,8'dir.¹ Epilepsi, çocukluk çağına kronik hastalıklarından biri olup uzun süreli ve bazen de ömür boyu tedavi gerektirebilir. Epilepsi tedavisinin amacı, hayat kalitesini bozan yan etkileri olmadan nöbetleri kontrol altına almak veya en azından azaltmaktır. Antiepileptik ilaçlar ölümcül şüpheli advers ilaç reaksiyonlarıyla en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasında sayılmaktadır.² Klasik antiepileptiklerden biri olan valproik asit (VPA) absans epilepsi, miyoklonik epilepsi, miyoklonik astatik epilepsi, kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik epilepsi ve komplike febril konvülsiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.³ Bir diğer klasik antiepileptik olan karbamazepin (KZP), primer ve sekonder jeneralize nöbetlerde de etkili olmakla birlikte parsiyel nöbetlerde ilk tercih edilen ilaçlardan biridir. Hem çocuk hem de yetişkin hastalarda; parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkili yeni nesil bir antiepileptik ilaç olan levetirasetam (LEV) interiktal epileptiform deşarjları da azaltmaktadır.

Ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerdeki en yaygın ölüm nedenidir. Ateroskleroz, serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir. Literatürde antiepileptik ilaçların trigliserid (TG) ve total kolesterol (TK) düzeylerini artırarak aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskini artırdığı gösterilmiştir.⁴

Ateroskleroz gelişiminde uzun bir asemptomatik dönem vardır ve bu dönem yaşamın çok erken dönemlerinde başlamaktadır. Aterosklerozda öncü lezyon subintimal yağ birikimidir. Bu birikimin göstergesi olan karotis arterler intima media kalınlığı (İMK) ölçümü aterosklerotik lezyonların erken teşhisi için kullanılan yöntemlerden biridir.⁵

Çalışmamızda, VPA, KZP ve LEV tedavisi alan idiyopatik epilepsi hastalarında ateroskleroza yatkınlığın serum lipid düzeyleri ve karotis arter İMK'nin ölçülerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Prospektif olgu kontrollü olarak yapılan bu çalışmaya 6-12 yaş aralığındaki, obezite ve başka bir kronik hastalığı olmayan, en az 1 yıldır tek bir antiepileptik kullanan 54 epilepsili ve 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 74 çocuk alındı. Tüm hastalarda tonik klonik tipte nöbet ve primer jeneralize epilepsi mevcuttu.

Olguların antropometrik ölçümleri kaydedildi. On iki saat açlık ile 08:00-10:00 saatleri arasında, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), TG, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve TK ölçümleri yapıldı.

Karotis arter ultrasonografi (USG) ölçümleri, hastaların verilerinden bilgisi olmayan tek bir pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. USG ölçümlerinde Vivid S6 (General Electric's Healthcare, Milwaukee, WI) cihazı kullanıldı. L12 lineer ultrason probu ile görüntüler alındı. Ölçümler, hastalar supin pozisyondayken, baş hafif ekstansiyonda ve incelenen karotis arterin tersi yönüne dönük olarak gerçekleştirildi.⁵ İMK, sol ana karotis arterin bifurkasyonunun 2 cm proksimalinde yer alan uzak duvar görüntülerinden ölçüldü.

Bu çalışma için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2012/52, tarih: 27.12.2012).

İstatistiksel Analiz

Veriler "Statistical Package for Social Sciences for Windows 23.0" adlı standart programına kaydedildi. Gruplar arası cinsiyet yönünden karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında verilerin karşılaştırılmasında ANOVA ve

Kruskal-Wallis (KW) varyans analizi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı zaman KW varyans analizi uygulandı. Sonuçlar ortalama ve standart sapmalar (SS) olarak verildi. Sonuçlarda $p < 0,05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Vaproik asit, KZP ve LEV tedavisi alan hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubundaki olgular yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p=0,479$, $p=0,225$, Tablo 1).

VPA alan hasta grubunun boya göre ağırlık (BGA) %98,33±11,02, KZP alan hasta grubunun BGA %99,20±13,88, LEV alan hasta grubunun BGA %98,86±9,88, sağlıklı kontrol grubunun BGA %98,10±11,30 idi. BGA karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,405$). Hasta grubunda ilaç kullanım süreleri için istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,312$).

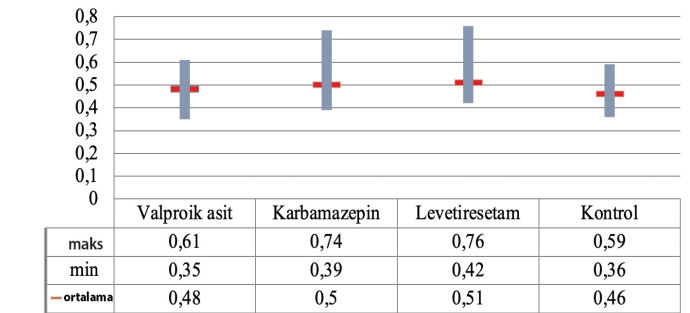
TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tedavi gruplarındaki hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,864$, $p=0,077$, $p=0,295$, $p=0,082$, Tablo 2).

Sağlıklı kontrol grubu ile VPA, KZP ve LEV tedavi grubundaki hastalar karotis İMK ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,527$, Şekil 1 ve 2).

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada antiepileptik ilaç alan hasta grupları ile kontrol grubu arasında TG, TK, LDL ve HDL değerleri ve karotis arterden ölçülen İMK'ler açısından fark saptanmamıştır.

Valproik asidin lipid profili üzerindeki etkisi, çeşitli çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların nedeni tartışılmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bazı çalışmalar serum lipid parametrelerinin hiçbirinde değişiklik olmadığını göstermiştir.^{5,6} Buna karşılık, başka bir çalışma TK ve LDL düzeylerinde azalma bildirmiştir.⁷ KZP'nin de VPA gibi lipid



Şekil 1. Karotis intima media kalınlıklarının gruplara göre karşılaştırılması

min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 1. Hastaların demografik bulguları

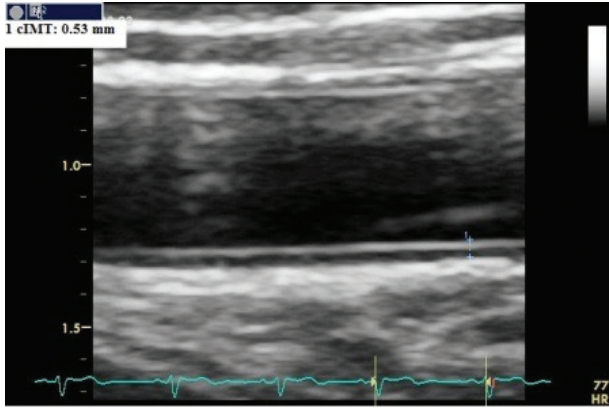
	VPA	KZP	LEV	Kontrol	p
Erkek, n (%)	12 (50)	7 (47)	7 (47)	12 (60)	0,479
Kız, n (%)	12 (50)	8 (53)	8 (53)	8 (40)	
Yaş (yıl) Ort±SS	9,1±1,8	9,2±2,3	9,0±2,3	8,8±2,1	0,225
Boya göre ağırlık (%) Ort±SS	98,3±11,0	99,2±13,8	98,8±9,8	98,1±11,3	0,405

VPA: Valproik asit, KZP: Karbamazepin, LEV: Levetirasetam, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki hastalar ve sağlıklı kontrollerin kan lipid düzeyleri

	VPA	KZP	LEV	Kontrol	p
Trigliserid (mg/dL) (ort±SS) (min-maks)	76,8±39,1 (35-221)	76,7±31,3 (45-147)	92,6±37,7 (45-171)	77,0±28,2 (30-127)	0,864
Total kolesterol (mg/dL) (ort±SS) (min-maks)	146,4±23,7 (106-193)	177,6±26,0 (133-216)	149,6±22,3 (123-203)	162,7±36,7 (116-280)	0,077
LDL (mg/dL) (ort±SS) (min-maks)	72,0±20,6 (43-106)	88,6±21,6 (57-137)	77,0±18,7 (49-124)	89,5±31,5 (49-194)	0,295
HDL (mg/dL) (ort±SS) (min-maks)	58,7±12,5 (38-85)	73,2±14,2 (54-97)	53,2±15,7 (35-77)	57,3±14,4 (34-85)	0,082

VPA: Valproik asit, KZP: Karbamazepin, LEV: Levetirasetam, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, min: Minimum, maks: Maksimum



Şekil 2. Ana karotis arter düzeyinde intima medianın ultrasonografik görüntüsü

profili üzerine etkisi tartışmalıdır. KZP tedavisinin karaciğer p450 enzimlerini indüksiyonu yoluyla hiperlipidemi gelişimine neden olabileceği ve bunun da aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.⁸ Yeni kuşak olan LEV, VPA ve KZP gibi klasik antiepileptiklerden farklı olarak mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmamaktadır. Literatürde LEV, KZP ve lamotrijin tedavilerinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırıldığı bir çalışmada LEV ve lamotrijinin lipid düzeylerinde değişiklik olmadığı, KZP kullananların ise daha yüksek LDL ve TK değerlerinin olduğu bildirilmiştir.⁹ Diğer bir çalışmada, LEV monoterapisi alan epileptik hastalar ile sağlıklı bireyler arasında lipid düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.¹⁰ Çalışmamızda da LEV, VPA ve KZP kullanan üç hasta grubunda da TK, TG, LDL ve HDL değerlerinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır.

Yağlı şeritler, ateroskleroz gelişiminde gözlenen en erken lezyondur ve çocuklarda daha sık bulunmaktadır. Mikroskobik olarak düz kas hücreleri ve makrofajlardan oluşan bu yapılara yaş ile birlikte fibromusküler lezyonlar eklenir.^{5,11} Yüksek çözünürlüklü B-mod USG ile değerlendirilen karotis arterde artmış İMK, aterosklerozun erken bir belirteci olarak kullanılmaktadır.^{5,12,13} Literatürde ailesinde diyabet, hiperkolesterolemi veya hipertansiyon öyküsü olmayan 6-14 yaş arası 100 obez çocuğun sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada, kan basıncı, glukoz, insülin, C-reaktif protein, TK ve TG değerleri ile birlikte karotis arter İMK ölçümleri obez çocuklarda kontrol grubundan anlamlı olarak farklı saptanmıştır.¹⁴ On-elli dört yaşları arasında, 369 hastada yapılan başka bir çalışmada, karotis ve femoral arter İMK ölçülmüş, sonuçlar bu değerlerin 18 yaşına kadar cinsiyet ve yaş ile değişmediği gösterilmiştir.¹⁵ Ancak İMK'nin 18 yaşından sonra belirgin arttığı gözlenmiştir.

Hamed ve ark.¹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, antiepileptik tedavi alan ve almayan yetişkin epilepsi hastalarında karotis arter İMK'nin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Schwaninger ve ark.¹⁷ tarafından yapılan ayrı bir çalışmada; uzun süreli fenobarbital, KZP, fenitoin, VPA tedavisi gören 51 yetişkin epilepsi hastasında serum lipoprotein (a) ve HDL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu çalışmada, lipoprotein (a) düzeyleri ile karotis arter İMK arasında bir korelasyon saptanmamış, ancak epilepsi hastalarında kontrol grubuna kıyasla İMK'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bir başka çalışmada, lipid düzeylerinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, epilepsili hastalarda karotis arter İMK'de anlamlı bir artış bulunmuştur.⁵ Beş-on sekiz yaş çocukları kapsayan diğer bir çalışmada, VPA ve LEV tedavisi alan epilepsi hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İMK'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak VPA ve LEV alan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.¹⁸ Çalışmamızda da VPA, KZP ve LEV alan epilepsili hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında İMK açısından bir fark bulunmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Prospektif ve 6-12 yaş arasındaki hastaların dahil edildiği bu çalışmada dahil edilen hasta sayılarının az olması ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı gibi aterosklerozun diğer göstergelerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca hastaların ortalama antiepileptik kullanım sürelerinin kısa olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

SONUÇ

Çalışmamızda VPA, KZP ve LEV alan hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında kan lipid düzeyleri ve karotis arterden ölçülen İMK açısından fark saptanmadı. Bunun nedeni obez ve kan basıncı yüksek çocukların çalışma dışı bırakılmış olması, 12-6 yaş arasındaki çocukların dahil edilmesi, ayrıca hiperlipidemi ve ASKH için diğer önemli risk faktörleri olan çocukların ise dahil edilmemesi olabilir.

İlerleyen yaşlarda klinik bulgu veren ateroskleroz, çocukluk çağıında başlayan ve bir çok faktörün oluşumuna etkisinin olduğu göz önüne alındığında; epilepsili, ilaç kullanan çocuklarda, özellikle de ailesinde hiperlipidemi ve ateroskleroz için önemli risk faktörlerini taşıyanlarda lipid düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca kan basıncı yüksek ve sigara içen, hiperlipidemi ve ateroskleroz için diğer önemli risk faktörleri olan hastalarda, özellikle obez çocuklarda, karotis arter İMK'nin periyodik olarak USG ile değerlendirilmesinin gerekliliğini belirlemek için geniş ölçekli, prospektif ve uzun vadeli kohort çalışmalarının yapılması yararlı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2012/52, tarih: 27.12.2012).

Hasta Onayı: Ankete başlamadan önce gönüllü hasta ve ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

Sunulduğu Kongre: Bu çalışma 2. Uluslararası İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Not: Bu yazı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık tezinden üretilmiştir (Tez Yazarı: Betül Aksoy, Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurettin Ünal, Doç. Dr. Aycan Ünalp).

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., N.Ü., Dizayn: B.A., A.Ü., N.Ü., Veri Toplama veya İşleme: Ö.D., T.M., Analiz veya Yorumlama: B.A., Ö.D., N.Ü., Literatür Arama: B.A., Ö.D., T.M., Yazan: B.A., A.Ü., N.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Johnston MV. The nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1993-2009.
2. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf*. 2012;35:519-33.
3. Rowan AJ. Valproat. In: Jr Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1599-607.
4. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MC, et al. Effects of long treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology*. 1995;45:1155-7.
5. Erdemir A, Çullu N, Yiş U, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev*. 2009;31:713-6.
6. Yıldız H, Emre U, Coşkun Ö, Gönülal B, İnan L. The effect of valproic acid and carbamazepine on serum lipid profiles. *Arch Epilepsy*. 2002;8:94-8.
7. Guo HL, Dong N, Chen F, et al. Effect of long-term valproic acid therapy on lipid profiles in paediatric patients with epilepsy: a meta-analysis. *Epileptic Disord*. 2022;24:822-30.
8. Eiris J, Novo-Rodríguez MI, Del Río M, Meseguer P, Del Río MC, Castro-Gago M. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000;41:1-7.
9. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrød L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;30-3.
10. Kamaşlı Ö, Kaplan Y, Kamaşlı S, Bakır M, Özcan C. The efficacy of lamotrigine and levetiracetam therapy on serum lipid profile in epilepsy patients. *Epilepsi*. 2011;17:53-7.
11. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1307S-15S.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5.
13. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):33-8.
14. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27:2506-8.
15. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16:1593-602.
16. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74:183-92.
17. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in medicated epileptic patients. *J Neurol*. 2000;247:687-90.
18. Karatoprak E, Tosun O. Effects of valproic acid and levetiracetam monotherapy on carotid intima-media and epicardial adipose tissue thickness in non-obese children with epilepsy. *Brain Dev*. 2020;42:165-70.