

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VALPROAT KULLANAN EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
SERUM İNSÜLİN, LEPTİN, GHRELİN, GH,
IGF-1 VE IGFBP-3 DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gül YÜCEL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR

MALATYA-2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Tablolar dizini	III
Şekiller dizini	IV
Kısaltmalar dizini	V
ÖNSÖZ	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım	
2.1.2. Sınıflama	
2.1.3. Epidemiyoloji	
2.1.4. Etiyoloji	
2.1.5. Tanısal değerlendirme	
2.1.6. Ayırıcı tanı	
2.1.7. Prognoz	
2.1.8. Tedavi	
2.1.9. Antiepileptik ilaç seçimi	
2.1.10. Antiepileptik ilaçların yan etkileri	
2.1.11. Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı ağırlık artışı	
2.2. SODYUM VALPROAT	9
2.2.1. Biyokimyasal özellikleri	
2.2.2. Farmakokinetik özellikleri	
2.2.3. Etki mekanizması	
2.2.4. Klinik kullanımı	
2.2.5. Tedavi edici seviyeleri ve dozajı	
2.2.6. Diğer antiepileptik ilaçlar ile etkileşimleri	
2.2.7. Yan etkileri	
2.2.8. Valproat kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı	
2.2.9. Valproatın büyüme gelişme üzerine olan yan etkileri	
2.3. İNSÜLİN	16
2.3.1. Hiperinsülinizm (insülin direnci)	
2.3.2. İnsülin obezite ilişkisi	
2.3.3. Valproatın insülin üzerine etkileri	

2.4.LEPTİN.....	17
2.4.1. Leptinin enerji dengesi üzerine etkisi	
2.4.2. Leptin obezite ilişkisi	
2.4.3. Büyüme gelişme üzerine etkisi	
2.4.4. Diğer biyolojik etkileri	
2.4.5. Valproatın leptin üzerine etkileri	
2.5.GHRELİN.....	23
2.5.1. Ghrelinin enerji dengesi üzerine etkileri	
2.5.2. Ghrelin obezite ilişkisi	
2.5.3. Ghrelinin büyüme üzerine etkisi	
2.5.4. Ghrelinin büyüme hormonu ve insülin aksındaki rolü	
2.5.5. Diğer etkileri	
2.6. IGF VE IGFBP SİSTEMLERİ	29
2.6.1. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (İnsülin-like Growth Factor, IGF)	
2.6.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler	
2.6.3. GH - IGF-1 aksı	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇLAR	57
ÖZET	58
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	74

Tablo I	:Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (ILAE -1989).....	5
Tablo II	:Antiepileptik ilaçların gruplandırılması.....	6
Tablo III	:Antiepileptik ilaçların sistemlere göre yan etkileri	8
Tablo IV	:Hasta grubunda tedavi öncesi ve 6. aydaki değerler	37
Tablo V	:Prepubertal hasta grubunda tedavi öncesi ve 6. aydaki değerler	44
Tablo VI	:Pupertal hasta grubunda tedavi öncesi ve 6. aydaki değerler	45
Tablo VII	:Erkek hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki değerler	46
Tablo VIII	:Kız hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki değerler	47

Şekil 1 : Valproatın biyokimyasal yapısı.....	9
Şekil 2 : Leptinin biyokimyasal yapısı.....	18
Şekil 3 : Leptin salınımını düzenleyen faktörler	19
Şekil 4 : Besin alımının kontrolü.....	20
Şekil 5 : Ghrelinin biyokimyasal yapısı.....	23
Şekil 6 : Enerji dengesinin kontrolünün nöro-hormonal düzenlenmesi.....	25
Şekil 7 : GH - IGF-1 aksı.....	32
Şekil 8 : Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki ağırlık değişimi.....	38
Şekil 9 : Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki boy değişimi.....	38
Şekil 10 : VKİ değerlerindeki değişim.....	39
Şekil 11 : Boy SDS değerlerindeki değişim.....	39
Şekil 12 : Serum glikoz düzeylerindeki değişim.....	40
Şekil 13 : Serum insülin düzeylerindeki değişim.....	40
Şekil 14 : HOMA-IR değerlerindeki değişim.....	41
Şekil 15 : Serum leptin düzeylerindeki değişim.....	41
Şekil 16 : Serum ghrelin düzeylerindeki değişim.....	42
Şekil 17 : Serum GH düzeylerindeki değişim.....	42
Şekil 18 : Serum IGF-1 düzeylerindeki değişim.....	43
Şekil 19 : Serum IGFBP-3 düzeylerindeki değişim.....	43

KISALTMALAR DİZİNİ

AN	:Arkuat nükleus
AgRP	:Agouti-related peptid
ALT	:Alanin transaminaz
AST	:Aspartat transaminaz
ALP	:Alkalen fosfataz
AEİ	:Antiepileptik ilaç
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CRF	:Kortikotropin saliverici faktör
EEG	:Elektroensefalogram
GABA	:Gamma amino butirik asit
GABA-T	:Gamma amino butirik asit transaminaz
GAD	:Glutamik asit dekarboksilaz
GH	:Büyüme hormonu
GHRH	:Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
HOMA-IR	:Homeostasis model assesment - insulin resistance
IGF- 1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü -1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3
ILAE	:International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
MSS	:Merkezi sinir sistemi
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	: N-metil D-aspartat
NPY	: Nöropeptit -Y
PTH	: Parathormon
POMC	:Propiomelanocortin
SDS	:Standart deviasyon skoru
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VPA	:Valproat

ÖNSÖZ

Hayatımın en önemli adımlarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, beni yetiştiren başta, tez çalışmamın seçimi, yürütülmesi ve değerlendirilmesi konusunda ilgisini hep gördüğüm tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Serdal Güngör ve desteğini her an yanımda hissettiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşehan Akıncı ve yetişmemde emeği olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim Halil Özerol, Doç. Dr. Saim Yoloğlu ve Yrd. Doç. Dr. Yunus Karakoç' a bunun yanında beraber çalışmaktan zevk aldığım tüm pediatri araştırma görevlisi, hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde daima beni destekleyen sevgili anne ve babama ve biricik kardeşim Can Yücel' e, tüm zor dönemelerde her zaman yanımda olan güç kaynağım, canım, en büyük ödülüm, sevgili kardeşim Nur Yücel' e en içten minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Gül Yücel
Malatya 2006

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup, değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalmasıyla ortaya çıkan geçici ve yineleyici serebral fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1, 2, 3). Günümüze kadar epileptik aktivitenin oluşumunu önleyecek ilaçların geliştirilmemiş olmasına karşın, epilepsi tedavisinde nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen antikonvülzanlardan yararlanılmaktadır. Bu ilaçlar, düzenli kullanıldıkları sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler, ancak epilepsi oluşumunu engelleyemezler (4). Uygun antiepileptik ilaç seçimi ve iyi izleme sonucu tüm epilepsi tiplerinde iyileşme ve olguların %70-80' inde nöbetlerde %75 oranında azalma olabileceği belirtilmektedir (2, 5).

Valproat (VPA), hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok nöbet türüne etkili antiepileptik ilaçtır (6, 7). Epilepsi tedavisinde bu etkinliğinin yanında bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. Ağırlık artışı antiepileptik ilaçların (AEİ) yan etkilerinden birisi olup daha ziyade VPA, gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra görülmektedir (8, 9). VPA kullanımı ile ortaya çıkan ve zamanla ilerleyen kilo alımı ilaç toleransında azalmanın yanında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır (10, 11, 12). Serum glikoz ve insülin düzeylerindeki değişiklik muhtemel nedenlerden olmakla birlikte bu ağırlık artışının patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır (13, 14, 15). VPA ile tedavi edilen epilepsili hastalarda kilo artışı yanında, endokrin düzensizliklere yol açtığı ve büyüme gelişmeyi de olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (19, 20, 21).

Leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alan ve yağ dokusundan sentezlenen bir hormondur. Pek çok çalışmada obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (16, 17, 18).

Ghrelin enerji dengesinin sağlanmasına katılan en son hormon olup, besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır (22, 23). Ghrelin, leptin ve insülin salınımının regülasyonunu sağlar (24). Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkileri vardır. Besin alımını uyarır. Karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar (25). Ghrelin obezite, insülin direnci ve aşırı kilo artışı ile ilişkili görünmektedir (25). Leptin Nöropeptid Y yolağını süprese ederken, ghrelin aktive ederek besin alımı ve iştahı artırarak kilo alımına yol açmaktadır. Leptin salınımı hiperinsülinemi ve diyetsel obeziteyi inhibe ederken, aksine ghrelin stümüle eder (26). Ghrelin antogonistleri kilo kontrolü ve obezite tedavisinde güçlü şişmanlığı önleme hedefi gibi gözükmektedir (27). Ghrelin büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır (28). Ayrıca ghrelin uygulaması büyüme hormonu salınımını indüklemektedir (29).

Bu çalışmada; valproat ilişkili ağırlık artışında erken dönem vücut kitle indeksindeki (VKİ) değişim ile birlikte açlık serum glukoz, insülin, leptin ve ghrelin düzeyindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlandı. VPA başlanan epileptik çocuk hastalarda daha önce hiç çalışılmamış olan gıda alımı ve beslenmenin regülasyonunda leptin ile birlikte son yıllarda özellikle üzerinde çok durulan ghrelin düzeylerindeki değişiklikleri saptamanın VPA bağımlı ağırlık artışının patogenezi açıklamakta oldukça yararlı olacağı düşünüldü. Bununla birlikte VPA tedavinin büyümeye etkisi, bu etkinin ghrelin, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ile nasıl bir bağ kurarak gerçekleştirdiğini incelemenin de çocuk yaş grubunda antiepileptik tedavinin büyüme üzerine olan etkisini açıklamakta oldukça yararlı olacağı düşünüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen paroksizmal nörolojik bozukluklarından birisi olup beyinde değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (1, 2, 30, 31). Ateş veya kafa travması gibi uyarıcı bir neden olmaksızın iki veya daha fazla sayıda nöbet görülmesi durumunda epilepsi tanısından söz edilir (2, 4, 6, 32).

Dünya Sağlık Örgütü; beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyuşal, otonomik veya zihinsel bir olayı ile sonuçlanan beyinin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğı olarak tanımlamıştır (33).

Epileptik atak bir hastalık olmayıp farklı etkenlere bağılı bir semptomdur. Klinik ve elektriksel bulgular olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre ayrıcalık gösterir. Nöbet sırasında bilinç kaybı, anormal duyuşal veya motor aktivite (tonik veya klonik kontraksiyon), vejetatif, entelektüel veya davranışta fonksiyon bozukluğı şeklinde nöbetler (İngilizce “seizure”, “attack”, “fit” veya “spell”), tekrarlayıcı nitelikte ise epilepsi deyimi kullanılır (2).

2.1.2. Sınıflama

Günümüzde halen Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (International League Against Epilepsy (İLAE) 1981 yılında yapmış olduğı (34) epileptik nöbetlerin sınıflaması ve 1989 yılında yaptığı (35) epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması (Tablo 1) geçerliliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte son yıllarda özellikle nöbet semiyolojisi ve terminolojisini daha fazla dikkate alan yeni sınıflandırmalar üzerinde durulmaktadır (36, 37).

2.1.3. Epidemiyoloji

Epilepsi prevalansı %0,5-1 arasında değişmektedir (31, 34). Türkiyede de 0-16 yaş grubunda, 2004 yılında yapılan tarama çalışmasıyla epilepsi prevalansı %0,8 olarak bulunmuştur (30). Bu tarama çalışmasında saptanan hastaların %26,6'sının anti epileptik ilaç kullandığı saptanmıştır (30).

İmmatür beyin nöbete çok daha duyarlı iken yaşla birlikte beyin matürasyonunun tamamlanması nöbete olan duyarlılığı azaltmaktadır (38). Yaşamın ilk 5 yılında epilepsi görülme sıklığı kızlarda yüksek olmakla birlikte tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir (39). Ortalama olarak epilepsilerin %30'u 0-5 yaşlarında, %34'ü erken okul çağında, %13'ü ergenlikte ve %23'ü 20 yaşından sonra başlar (39).

2.1.4. Etiyoloji

Genetik eğilim, konjenital yapısal anomaliler, metabolik hastalıklar, hipoksi ve prematürite gibi perinatal faktörler, postnatal enfeksiyonlar, travma, tümör, menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar, arterio-venöz malformasyonlar, anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, serebral trombozlar, sinüs trombozu, arteritler gibi serebrovasküler olaylar, serebral anoksi, nörodejeneratif hastalıklar, toksik ve metabolik nedenler epilepsi oluşumuna neden olabilen durumlardan bazılarıdır (1, 2, 40-42).

2.1.5. Tanısal değerlendirme

İyi alınmış bir nöbet hikayesi ve nörolojik muayene epilepsi tanısı için en önemli basamaktır. Tanımlanan nöbetin epileptik bir olay olup olmadığı, nöbet tipi veya mümkün ise epileptik bir sendroma uyup uymadığı ve varsa altta yatan bir nedenin varlığı tanımlanmaya çalışılmalıdır. İnvazif olmayan, kolay uygulanabilir ve nispeten ucuz bir inceleme yöntemi olan elektroensefalografi (EEG) ile uyanık, hiperventilasyon ve fotik uyarı ile elde edilen traseler yardımıyla epileptik aktivitenin olup olmadığı, fokal veya jeneralizasyon gösterip göstermediği veya bir epileptik fenomen ile ilişkili olup olmadığı tanımlanabilir(1, 2, 42, 43). Gerekliğinde kısa veya uzun süreli video EEG ve invazif EEG monitörizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılabilir (44, 45). Bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlığı araştırılır. Hikaye, nörolojik muayene veya görüntüleme yöntemleri enfeksiyöz, toksik, metabolik veya dejeneratif bir hastalığın varlığını düşündürüyorsa tanıya yönelik ayrıntılı incelemeler yapılabilir (40, 42).

Tablo I: Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (ILAE -1989)

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal,parsiyel) epilepsi ve sendromlar

1.1. İdiopatik

- Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal, frontal, paryetal ve oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik ilerleyici epilepsia parsiyalis kontinuası
- Özel şekillerde uyarılabilen epilepsiler

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar

2.1. İdiopatik

- Benign ailevi neonatal konvülziyonlar
- Benign neonatal konvülziyonlar
- Süt çocukluğunun benign myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil myoklonik epilepsi
- Uyanıklıkta gelen grandmal epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Özel şekillerde uyarılabilen epilepsiler

2.2 Kriptojenik veya semptomatik

- West sendromu (İnfanıl spazm)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik –astatik epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1 Nonspesifik etiyoloji

- Erken myoklonik ensefalopati
- Supresyon burstlü erken epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2 Spesifik sendromlar

3. Fokal veya jeneralize olduğu bilinmeyen epilepsi ve sendromlar

3.1. Hem jeneralize hemde fokal nöbetli epilepsiler

- Yenidoğan nöbetleri
- Süt çocuğunun şiddetli myoklonik epilepsisi
- Yavaş dalgalı uykuda devamlı diken dalgalı epilepsi
- Akkiz epileptik afazi (Lendau-Kleffner)
- Diğer tanımlanamayan epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal özelliği olmayan epilepsiler

4. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

- Febril konvülziyonlar
- İzole nöbetler veya izole status epileptikus
- Akut semptomatik nöbetler (toksik, metabolik, eklampsi vs.)

2.1.6. Ayırıcı tanı

Nöbet yakınması ile başvuran olguların yaklaşık %20'sini epileptik olmayan durumlar oluşturmaktadır. Uyku miyoklonileri, apne, miyoklonus, jitterines, hiperekspleksia, uyku bozuklukları, senkop, migren, tik bozukluğu, katılma nöbetleri, paroksizmal vertigo ve paroksizmal distonik bozukluklar bunlardan bazılarıdır (2).

2.1.7. Prognoz

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde tam nöbet kontrolü görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta yatan nedenlerin varlığı, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin çıkışından AEİ başlanmasına kadar geçen süre ve nörolojik defisit olup olmaması gibi faktörlerin varlığı prognozu etkilemektedir (2, 4, 32, 34).

2.1.8. Tedavi

Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun AEİ hemen başlanmalıdır. Antiepileptik tedavi ile amaç, nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, mümkünse tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı zararları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesini ve sosyal hayatına dönebilmesini sağlamak olmalıdır (4, 32, 34). Dirençli epilepsilerde AEİ dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (34, 44, 46).

Antiepileptik ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak aşağıdaki gruplara ayrılmıştır Tablo II (4).

Tablo II: Antiepileptik ilaçların gruplandırılması

Majör İlaçlar	Fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin, valproat.
Minör İlaçlar	Diazepam, klonozepam, lorezepam, klobazam, etosüksimit sultiam.
Yeni Antiepileptikler	Vigabatrin, okskarbazepin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid.
Diğer İlaçlar	ACTH, asetazolamid, B6 vitamini, flunarizin gammaglobulin.

2.1.9. Antiepileptik ilaç seçimi

Epilepsi tedavisinde son yüzyıl içerisinde fenobarbital, fenitoin, diazepam, primidon, etosüksimid, karbamazepin ve valproat gibi AEİ'ler kullanılmaktayken, son onbeş yıl

içerisinde yeni AEİ olarak tanımlanan vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid, levatirasetam, topiramet, okskarbazepin ve tiagabin gibi ilaçlar kullanıma girmiştir (4, 6, 47-50). Ancak yeni AEİ' ler genellikle ilave olarak kullanılmaktadır (51, 52). Buna karşılık çocukluk döneminde fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve valproat halen majör AEİ olma özelliğini sürdürmekte ve çocukluk çağı epilepsi tedavisinde bu ilaçlardan biri ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (1, 4, 34, 50).

Antiepileptik tedavide amaç nöbet oluşumunu önlemek olmalıdır. Ancak kullandığımız AEİ' lar sodyum ve kalsiyum akımlarının inhibisyonu ile tekrarlayıcı ateşlemeyi önleme, Gamma amino bütirik asit (GABA) aracılıklı inhibisyonu güçlendirme, karbonik anhidraz inhibisyonu, glutamat ve N-metil D-aspartat (NMDA) yolu ile olan sinaptik aktivasyonun azaltılması yoluyla nöbet tekrarlarını önleyerek etkili olmaktadır (4, 6, 32, 47, 54).

Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu antiepileptik ilaçlar faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır. Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğu hastada hayat boyu tedaviye gerek olması, birden fazla ilaç kullanımı, epileptik çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması, kötü beslenme, araya giren hastalıklar bu toksisiteyi artırmaktadır (55).

2.1.10. Antiepileptik ilaçların yan etkileri

Antiepileptik ilaçlar başta merkezi sinir sistemi (56, 57, 58) olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (4, 48, 49, 51, 59, 60). Bu yan etkilerden bazıları Tablo II' de gösterilmiştir.

2.1.11. AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışı

Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı kilo alımı sık görülen, istenilmeyen yan etkilerden olup, valproat, karbamazepin ve yeni antiepileptiklerden vigabatrin ve gabapentin kullanımında bildirilmiştir (9). Özellikle valproat ile ilişkili iştah ve ağırlık artışı sık olarak tanımlanmıştır (9, 79, 80, 84, 88, 98, 99, 100).

Hem erişkinlerde hem de çocuklardaki AEİ ilişkili ağırlık artışı kozmetik kusurların yanında hipertansiyon, diabet ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır (10, 11, 12). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu da potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (13, 91, 92, 93, 94, 101).

AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışının muhtemel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte glikoz düşüklüğünün neden olduğu hipotalamik iştah artışı, artmış gıda alımı ve enerji tüketimindeki azalma muhtemel nedenler olabilir. Glikoz düşüklüğü, AEİ ile uzun zincirli yağ asitlerinin yarışması sonucu artmış uzun zincirli yağ asitlerinin neden olduğu hiperinsülinizmden kaynaklanabilir. Bir diğer muhtemel neden ise AEİ' lara bağlı olarak doğrudan karnitin eksikliği ile yağ asidi oksidasyonundaki aksama ve bunun neden olduğu glikoz tüketimindeki artmadır (13, 15, 82, 84, 87, 89, 90). Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılıklı nörotransmisyonu artırması karbonhidratlara karşı iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (9).

Tablo III : Antiepileptik ilaçların sistemlere göre van etkileri

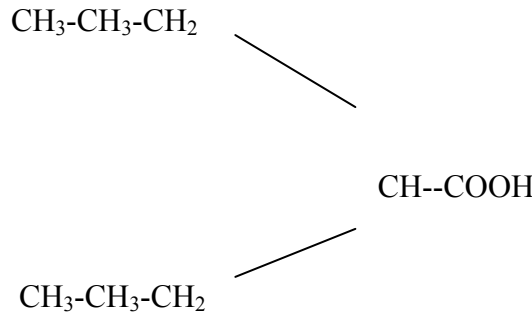
Merkezi sinir sistemi	Uykuya eğilim, başağrısı, sedasyon, konfüzyon, MSS depresyonu, hallüsinasyon, ataksi, tremor, vertigo, davranış bozukluğu, hiperaktivite, uyku bozuklukları.
Kardiovasküler	Hipotansiyon, bradikardi, dolaşım kollapsı, atrioventriküler blok, myokard yetmezliği, asistoli, ventriküler fibrilasyon, P-R uzaması.
Hematolojik	Aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, megaloblastik anemi, eozinofili, uzamış kanama zamanı, trombosit agregasyonunda bozulma, K vitamin eksikliği.
Göz ve KBB	Bulanık görme, konjunktivit, diplopi, nistagmus, görme alanı defektleri, myozis, ağız ve farinks kuruluğu, hipersalivasyon, stomatit, diş eti hiperplazisi.
Gastrointestinal	Bulanti, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı (özellikle fenobarbital ve topiramet), ishal veya konstipasyon, iştah artışı ve kilo alma (özellikle valproik asit, gabapentin ve vigabatrin).
Hepatik	Karaciğer enzimlerinde artış, sarılık, toksik hepatit, fatal karaciğer hasarı, amonyak artışı, Reye sendromu.
Genitoüriner	İdrar retansiyonu, kan üre artışı, proteinüri, glikozüri, rena taş oluşumu, impotans.
Dermatolojik	Döküntü, hipersensitivite, ürtiker, eksfoliatif dermatit, eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu, fotosensitivite, lupus benzeri döküntü, kızıl ve su çiçeğine benzer döküntü, toksik epidermal nekrolizis, hirsutizm, fasiyal ödem.
Lokal	Ağrı, nekroz, enflamasyon, tromboflebit.
Diğer	Alopesi, enürezis, bronkospazm, laringospazm, lenfadenopati, hiperglisemi, osteomalazi .

2.2. SODYUM VALPROAT

Sodyum valproat, serbest asit formu olan valproik asit şeklinde kullanılmaktadır. Nöbet tedavisi için yapılan çalışmalarda çözücü olarak kullanılırken nöbeti önleyici etkisi olduğu farkedilmiştir. İlk kez 1964 yılında, Carras ve ark. tarafından kullanılmıştır. Fransa'da 1969 yılında satılmaya başlanmış olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1978 yılında patent almıştır. En geniş etki alanına sahip antikonvülzan ilaç grubunu oluşturmaktadır (4, 61).

2.2.1. Biyokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetattır. Yapı bakımından MSS' nin ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA' ya benzemektedir. Antikonvülzan aktivitesi bilinen bir dizi yağ veya karboksilik asitten biridir. Bu etki karbon zincir uzunluğu 5 ile 8 atom arası olanlarda en yüksektir. Dallanma veya doymamışlık ilacın aktivitesini önemli ölçüde değiştirmezken, lipofilitesini etkileyip etki süresini uzatabilmektedir (5, 61).



Şekil 1: Valproatın biyokimyasal yapısı

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yolu ile alınan ilaç mide bağırsak kanalından otuz dakika ile iki saat arasında emilmektedir. Yemekten sonra alınması emilimini yavaşlatmakta, fakat etkisini azaltmamaktadır. Tamamına yakın düzeyde emilmektedir. Emilimi mide pH'sı ile ters orantılıdır. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. Sadece %3'ü değişmeden atılan ilacın kalanı karaciğerde aktif metabolitlere dönüştürülmektedir. Valproat %95 oranında karaciğerde P-450 enzim sistemi ile metabolize edilmektedir, ancak P-450 enzim sentezini indüklememektedir. Glukuronillenmiş metabolitler idrarla atılmaktadır. Valproat

uygun dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Yüksek dozda alındığında bu süre 30 saate kadar çıkabilir. Metabolitleri de antiepileptik aktivite göstermektedir (5, 63).

2.2.3. Etki mekanizması

Valproatın antikonvülzan aktivitesinin ortaya çıkış süresi, ilacın plazma veya doku seviyeleri ile pek ilişkili bulunmamıştır. Valproatın etki mekanizmaları incelendiğinde dikkat genellikle GABA üzerinde yoğunlaşmaktadır. Valproat uygulamasından sonra beyinde GABA seviyelerinin arttığı gösterilmiş ise de bunun hangi mekanizma ile olduğu açıklık kazanmamıştır. Antikonvülzan etkinin GABA'nın beyin seviyesi artmadan oluştuğu gözlemlendiğinden, bu mekanizmada hala şüpheler mevcuttur (5).

Valproatın GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazı (GAD) artırdığı ileri sürülmektedir (5, 61, 62). Yeni tanımlanan GABA taşıyıcısı GAT-1'in inhibitör etkisinin valproatın antikonvülzan etkisine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (5, 61, 62). Çok yüksek dozlarda valproat beyinde GABA'yı parçalayan enzim olan GABA transaminazı (GABA-T) inhibe ederek GABA yıkımını önler. Ayrıca GABA'nın süksinik semialdehit dönüşümünü bloke eder. GABA'nın nöronal ve glial geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta GABA düzeyini artırır. Sadece yüksek dozda meydana gelen bu etki GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırır. Gama hidroksi barbiturat gibi epileptojenik GABA metabolitlerini inhibe eder (5). GABA haricindeki mekanizmalarla glisin, aspartat, bazı biyojenik aminler ve siklik nükleotidleri de etkilemesi antiepileptik etkisine katkıda bulunur. Valproat, kemirgenlerin beyinde aspartat konsantrasyonunun azalmasına yol açar, ancak bu etkinin antikonvülzan etkisiye katkısı bilinmemektedir (5).

Yüksek konsantrasyonlarda valproatın hücre zarı potasyum iletimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük valproat konsantrasyonları hücre zarı potansiyellerini hiperpolarize olmaya meyilli kılmaktadır. Bu bulgular valproatın hücre zarındaki potasyum kanalları üzerine doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca voltaja bağımlı sodyum kanallarını da bloke etmektedir. Valproatın geniş etki spektrumu tek bir moleküler mekanizma ile açıklanamamaktadır (61). Eser element metabolizmasının epilepsi patofizyolojisi ve tedavisindeki rolü olduğu bilgisinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, serum VPA seviyeleri ile çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada VPA'nın plazma glutatyon peroksidaz aktivitesini artırdığı saptanmıştır. Bu eser element ve enzimin de VPA'nın etki mekanizmasında rolü olabileceği ileri sürülmektedir (64).

2.2.4. Klinik kullanımı

Valproat absans nöbetlerine karşı etkilidir. Her ne kadar absans nöbetleri tek başına olduğunda seçilecek ilk ilaç etosüksimit ise de, beraberinde jeneralize tonik klonik atak geçiriyorsa valproat tercih edilmektedir. Komplike olmayan absans nöbetlerinde etosüksimidin tercih edilmesinin nedeni valproatın idiyosenkratik hepatotoksitesidir. Valproatın miyoklonik nöbetlerin bir kısmını kontrol etmedeki etkisi eşsizdir. Miyoklonik epilepsilerde VPA tedavi ile %75 vakada nöbetlerden tamamen kurtulma sağlanmaktadır. Fenobarbitale yardımcı olarak jeneralize tonik klonik epilepsi tedavisinde yararlı olabilir. Jeneralize tonik klonik nöbetlerde, özellikle primer jeneralize olanlarda etkilidir. Bu iki tür epilepsinin bir arada bulunduğu olgularda tek ilaç olarak kullanılabilir (5, 62, 65, 66).

Bebeklerin hipsaritmili miyoklonik epilepsisinde ACTH ve hidrokortizonun etkinliğini artırmaktadır. Yine bebeklerde febril nöbetleri önlemektedir, bu endikasyonda diazepam ve fenobarbitalin alternatifidir. Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardif diskineziyi düzeltebilmektedir. Postherpetik nevraljide trisiklik antidepresanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir. Atonik atakları olan birkaç hastada etkili olmuştur ve bazıları ilacın parsiyel nöbetlerde de etkili olduğunu ileri sürmektedir. Valproat ayrıca bipolar bozukluk ve migren profilaksisinde de faydalı bulunmuştur (5, 61).

2.2.5. Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı

Oral dozu başlangıçta 10-15 mg/kg/gün olup, günlük doz ikiye bölünerek verilmektedir. Çoğu hasta için 25-30 mg/kg/gün dozu uygun olmasına rağmen, 60 mg/kg/gün hatta daha yüksek doza ihtiyaç duyan hastalar da mevcuttur. Tedavi edici düzey 50-100 µg/ml arasındadır. Başlangıçta yüksek doz verilirse belirgin sedasyon, sannolans ve hatta koma oluşabilir. Bu nedenle başlangıçta düşük doz verilir ve bu doz giderek artırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu yan etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (5).

2.2.6. Diğer Antiepileptik İlaçlar ile Etkileşimleri

Valproat, fenitoin ile karmaşık bir şekilde etkileşmektedir. Bu ilaç başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu artırabilmektedir. Birkaç hafta içinde total fenitoin serum konsantrasyonunda genellikle düşme olur ve 1-4 ay içinde fenitoin düzeyi normale döner. Fenobarbital alan hastalarda valproat ilave edilirse, fenobarbitalin serum düzeyini %25-68 oranında arttırarak, belirgin sedasyon ve daha ciddi MSS depresyon

belirtilerine neden olabilir. Valproat fenobarbitalin parahidroksilasyonunu inhibe ederek bu etkileşmeye neden olmaktadır. Valproat diazepamı plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden uzaklaştırır ve sedatif etkisini özellikle tedavinin başlangıç döneminde artırabilir. Lamotrijinin metabolizmasını inhibe eder ve plazma düzeyini artırır Karbamazepin, fenitoin ve primidon ise valproatın serum konsantrasyonunu düşürmektedir (5).

2.2.7. Yan Etkileri

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Bulantı ve kusmanın, VPA'nın mideye doğrudan olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkiler dozun azaltılması, ilacın tok karına alınması veya enterik kaplı şekilde kullanılması ile giderilmektedir. Yan etkilerin en aza indirilmesi için ilaç düşük dozda başlanıp yavaş artırılmalıdır (4).

Sedasyon tek başına valproat alan kişilerde nadir olmasına rağmen, fenobarbital eklendiğinde belirgin hale gelebilmektedir. Bunun yanı sıra doz ilişkili tremor, uyuşukluk, ataksi, nistagmus, dizartri görülebilir. Tremorlar statik veya selim esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolmaktadır (67). Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanı uzayabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür. Kemik iliği süpresyonu yapabilir (5). Seyrek olarak geçici saç dökülmesine neden olabilir (5).

Valproat ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitedir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir(79). Hepatotoksite iki farklı şekilde görülebilmektedir: Daha sık görülen, geçici, doza bağlı, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden tip ve diğeri ise nadir görülen, ağır seyirli ilaç dozuna bağlı olmayan, semptomatik hepatit ile giden tipidir. Birinci tip, genellikle tedavinin ilk üç ayında ve hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT) değerleri, dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden zaman içinde düşmektedir. İkinci tip nadir de olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir. Bu risk 2 yaşın altındaki hastalarda ve çeşitli ilaçları kullanmakta olanlarda oldukça yüksektir. Karaciğerde koenzim A'ya bağlanarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma (hiperamonyemi) ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilmektedir. En korkulan yan etkisi karaciğerde yağlanma ile giden Reye sendromuna benzer klinik tablodur. Mitokondriyal enzim eksikliği olan hastalar için bu risk çok fazladır. Bu nedenle iki yaşın altında özellikle metabolik hastalık kuşkusu duyulan

çocuklarda kullanılmamalıdır (4). Buna benzer bir sonuç ABD’de ülke çapında VPA’ a bağlı karaciğer hasarlanmasını incelemeye yönelik olarak yapılan retrospektif bir çalışmada da elde edilmiştir. VPA kullanmakta olan 700 binden fazla hastanın dahil edildiği bu çalışma sonuçlarına göre; hepatotoksite nadir bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilmektedir. Hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanılıyorsa, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (68, 69). Aynı çalışmaya göre ikinci yüksek riskli grup 3-10 yaş arasında olup birden fazla ilaç kullanan çocuklardır. VPA tedavinin epileptik hastalarda hipokarnitemiye neden olduğu bazı yazarlarca bildirilmektedir (70-73). VPA’nın neden olduğu hepatotoksitelyi azaltmak veya geri döndürmek için VPA ile birlikte L-karnitin kullanımı gündemdedir. Boan ve ark. (74) VPA’ a bağlı hepatotoksitenin L-karnitin kullanımı ile geriye döndürülebildiğini ve VPA ile L-karnitin alan hastalarda, L-karnitin tedavisi kesildiğinde karaciğer toksisitesinin devam edeceğini bildirmektedir. Epelaka ve ark. (75)’nin yaptıkları çalışmada VPA’nın karaciğer enzimleri üzerine olan etkileri incelenmiştir. VPA ilişkili hepatotoksitelye nedeni henüz açıklığa kavuşturulamamış olup, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olan VPA konjugasyonu, sitokrom P-450 hidroksilasyonunu ve hidroksile olan metabolitlerin mitekondriyal beta oksidasyonunu etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Bu metabolitlerin bazılarının mitekondriyal glutatyon rezervleri ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile etkileştiği ileri sürülmektedir (75, 76). Lipit peroksidasyonunun karaciğerde VPA’ nın etkisini artırdığı ve VPA-ilişkili toksisitenin ilaç kullanım süresi ile ilişkili olduğu Razalf ve ark. (77) tarafından bildirilmektedir. Pankreatit VPA’nın nadir görülen ancak önemli olan yan etkilerindendir (5).

Teratojenik olduğundan gebelere verilmesinden kaçınılmalıdır. Sodyum valproat alan gebe kadınlarda spontane düşük ve canlı doğan bebeklerinde dismorfik bulgular, spina bifida, belirgin immatürite ve diğer malformasyonlar bildirilmektedir(5).

Son yıllarda kullanım alanının genişlemesi nedeniyle VPA zehirlenmesi olgularında artış bildirilmektedir. ABD’ de son beş yılda zehirlenme merkezlerine VPA zehirlenmesi nedeni ile başvuran hasta sayısında 4 kat artış olduğu görülmektedir. VPA zehirlenmesinde görülen bulgular; koma, nöbetler, solunum depresyonu, metabolik asidoz, hiperamonyemi, methemoglobinemi, hipernatremi, hipotansiyon, trombositopeni ve lökopenidir. Spiller ve ark. (78)’nin yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, bir yıl içerisinde hastanelere VPA zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Kan ilaç düzeyi 100 µ/ml’nin üzerinde olan 186 hastanın verileri incelendiğinde, kan ilaç düzeyi 450 µ/ml’nin üzerinde olan hastalarda daha ciddi klinik

bulguların gözleendiği ve hastanede kalış süresinin uzadığı, serum ilaç seviyesi 850µ/ml'nin üzerinde olanlarda ise koma, solunum baskılanması, metabolik asidoz ve aspirasyon görüldüğu bildirilmektedir (78).

2.2.8. Valproat kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı

VPA hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok epilepsi türünde etkili antiepileptik ilaçtır. VPA, voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı ve GABA aracılıklı inhibisyonu artırmak suretiyle antiepileptik etki göstermektedir (1, 4, 7, 34).

AEİ ile ilişkili ağırlık artışı da esas olarak ilk kez 1981 yılında VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir(79). Hafif-orta ve önemli derecede kilo artışı ilaç kullanımına başlanan ilk üç ay içinde görülmektedir(80). VPA kullanımına bağlı kilo artışının patogenezi henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır. VPA kullanımı ile serum karnitin azalması, insülin salınımının artması ve serum leptin seviyelerinin artması kilo artışına yol ağtığı ileri sürülen muhtemel nedenlerdendir (81,82,83). Ülkemizde 2000 yılında yapılan bir çalışmada VPA kullanan çocuklarda anlamlı ölçüde kilo artışı olduğu görülmüş ve bu durumun artmış insülin ve azalmış kan şekeri değerlerinin yol ağtığı iştah artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. (84).

VPA ile ilişkili ağırlık artışının VPA kullanan hastaların % 4 - 70'inde görüldüğu ve bu etkinin özellikle doz artışında daha belirgin olduğu (30mg/kg dozun üzerinde) ve düşük dozlarda görülmeyeği belirtilmekle birlikte kontrollü çalışmalar yoktur. VPA kullanan kız ve erkekler arasında da ağırlık artışı açısından bir fark gösterilememiştir. VPA ile ilişkili ağırlık artışının patogenezi de henüz tam olarak açıklanamamıştır (82, 84). Ancak VPA kullanımı yağ asidi oksidasyonu için esansiyel olan karnitin eksikliğine neden olmaktadır(85). Yine VPA'nın serum albuminine bağlanmada uzun zincirli yağ asitleri ile yarışmasının hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilmektedir (9, 13, 15, 86-90). İnsülin ise iştah artışı ile birlikte gıda alımında artışa ve lipogeneze yol açmaktadır. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm olabilmektedir. Hiperinsülinizm yanında hiperandrojenizm ve diğer hormonal değişikliklerde önemlidir (91, 92, 93, 94, 95, 96). Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılıklı nörotransmisyonu artırması karbonhidratlara karşı iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (9). Valproat GABA agonisti gibi davranır. Glutamik asit dekarboksilaz etkinliğini uyarırken gamma aminobütirik asit transaminazı inhibe eder ve sonuğa beyinde GABA etkinliğini artırır. Besin alımı ve düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan nöropeptit Y'nin

sentezini ve hareketlerini etkileyerek kilo alımına yol açar (97). Bütün bunlara rağmen, çocuklarda VPA kullanımına bağlı ağırlık artışı ile ilgili çalışmalar oldukça az olup patogenezi de yeterince aydınlatılamamıştır(13, 14, 15).

2.2.9. Valproatın büyüme gelişme üzerine olan yan etkileri

Son yıllarda AEİ'lerin bilinen yan etkilerinin yanı sıra, özellikle uzun dönemde endokrin sistem üzerine de çeşitli etkileri olduğu tanımlanmıştır. Osteoporoz (102, 103) subklinik hipotroidi (104, 105), hiperkolesterolemi (102, 106), bunların başlıcaları olup bu yan etkilerin klinik önemi tartışmalıdır. AEİ'lerin büyüyen gelişen çocuk organizmasına uzun dönem yan etkilerinin belirlenmesi, bu yan etkilerin önlenmesi ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (107).

VPA ile birlikte diğer AEİ'in tiroit fonksiyonları, büyüme ve kemik mineral metabolizması üzerine olan etkileri uzun yıllardan beri araştırılmaktadır (108, 109, 110, 111). Uzun süreli AEİ tedavisinin hipokalsemi, hipofosfatemi, serum alkalen fosfataz (ALP) ve paratiroid hormon (PTH) seviyelerinde artış, aktif vitamin D seviyelerinde azalma, raşitizm ve osteomalazi gibi kemik metabolizması bozukluklarına yol açtığı ileri sürülmektedir (103). AEİ'lerin kemik metabolizması üzerine etkilerinin etyolojisinde karaciğerde enzim indükleme özelliği olan AEİ'ler tarafından vitamin D metabolizmasında artış, bağırsaktan kalsiyum emiliminde azalma gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür(112). Ancak bu etkinin enzim indükleme özelliği göstermeyen AEİ'lerle de bildirilmesi, normal vitamin D seviyelerine karşın kemik mineral dansitesinde azalmanın saptanması, AEİ'lerin osteoblastlar üzerine doğrudan inhibitör etki göstererek kemik yapımını engelledikleri görüşünü ortaya koymuştur(113). Uzun dönem VPA tedavisi kemik mineral dansitesinde düşüklük ve kemik oluşumunda azalma yaparak kısa boya neden olmaktadır (114).

Ratlarda yapılan bir çalışma ile valproatın kıkırdak doku oluşumunu inhibe ederek ve ossifikasyonu hızlandırarak longitudinal büyümeyi engellediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada iskelet morfolojisi tamamlandıktan sonra da kemik gelişimini etkileyebileceği bildirilmektedir (115).

VPA tedavi alan prepubertal hastalarda, insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3 (IGFBP-3) değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda büyüme hormonu (GH) salınımının azalmasıyla yavaş lineer büyüme sonucu, kısa boya neden olduğu bildirilmektedir (116).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada valproatın üreme ve iskelet gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir(117). Ancak başka bir çalışmada ise valproat ya da diğer antiepileptik ilaçların kız çocuklarında ve ergenlerde büyüme ve cinsel gelişimi etkilemediği bildirilmiştir (118). Yirmi yaşın altında valproat kullanmaya başlanan genç kızlarda adet düzensizliği ve hiperandrojenizmin daha sık görüldüğü ve bu şikayetlerin valproatın yol açtığı kilo alımına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (93, 119, 120). Ayrıca şişmanlık ile ilişkili polikistik over sendromu da potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (13, 91, 92, 93, 94, 101). Bu nedenle polikistik over gelişme riski olan hastalarda VPA'dan sakınılmalıdır (121).

2.3. İNSÜLİN

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salınan ve beslenmenin düzenlenmesinde rol alan en önemli hormonlardan biridir. Metabolizmaya etkileri besin alımı, glikozun kullanılması, lipit ve protein sentezini artırmak şeklindedir. Beslenmeyi takiben kan glikozunun artması ile ortaya çıkan insülin salınımındaki artış, doğrudan metabolik etkilerinin yanında insülin benzeri faktörlerin biyoyararlanımını artırarak büyümeyi dolaylı olarak ta etkilemektedir (122). İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir(122).İnsülin spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörün β zincirinin tirozin otoposforilasyonu ile etkisini göstermektedir. Eğer insülin reseptör β zinciri serin fosforilasyonuna uğrarsa tirozin kinaz aktivitesi inhibe olur ve böylece genetik olarak insülin direnci meydana gelir (123, 124). İnsülin direnci, kompensatuvar olarak insülin salınımında artışa neden olur. Aşırı insülin salınımı da uzun dönemde β hücre harabiyetine ve tip -2 diyabet gelişimine yol açabilmektedir (123, 125).

2.3.1. Hiperinsülinizm (insülin direnci)

Organizmada fizyolojik düzeylerde oluşan insülin yanıtının daha yüksek insülin düzeyleri ile sağlanmasıdır. Açlık insülininin $15 \mu\text{U/ml}$ 'den yüksek olması durumunda hiperinsülinizmden söz edilir. Ancak insülin direncinin varlığına açlık insülininin glukozu veya glukozun insüline oranına ve HOMA-IR (Homeostasis model assessment: insulin resistance) değerlerine bakılarak karar verilir. İnsülin direncini belirlemede en geçerli ve yaygın olarak kullanılan açlık insülin glukoz oranı hesaplanırken; insülin $\mu\text{U/ml}$, glukozda mg/dl olarak ölçüldüğünde oranın $0,04$ 'den büyük olması durumunda insülin direncinin varlığından sözedilir (126, 127).

2.3.2. İnsülin obezite ilişkisi

İnsülin kaslarda ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Adipozite ve tokluk sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir. İnsülin deney hayvanlarına santral yolla uygulandığında enerji alımını azaltır, ancak bu anoreksijenik etki leptin yetmezlikli hayvanlarda oluşmaz. Bu nedenle insülinin leptinle birlikte enerji metabolizmasının uzun süreli düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (128). İnsülin leptin salınımını artırır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (129, 130).

Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur. İnsülinin özel bir transport sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği gösterilmiştir (131, 132). Kilo alımının insülin duyarlılığını azaltması, insülinin vücut yağı ile olan yakın ilişkisini açıklamaktadır. Kilo artınca normal glukoz homeostazını sağlamak için direnci yenmek amacıyla insülin salınımı artar. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (129, 133). Ayrıca hiperandrojenemi sıklıkla hiperinsülinemiye eşlik eder ve hirsutizme neden olur (129).

2.3.3. Valproatın insülin üzerine etkileri

VPA kullanımına bağlı hiperinsülinizm, ağırlık artışı, polikistik over gelişimi ve diğer hormonal etkiler son yıllarda en çok araştırılan konulardandır (9, 13, 15, 86- 89).

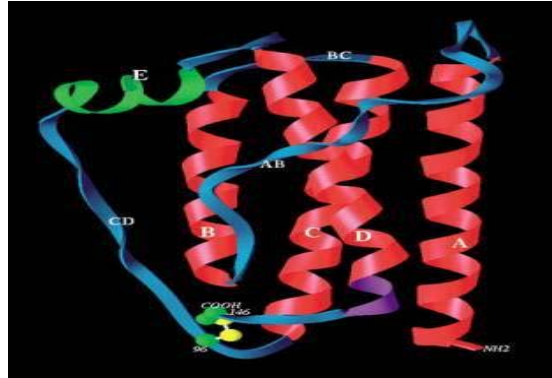
VPA tedavisine bağlı obezite gelişiminde daha çok hiperinsülinemi ve insülin direnci mevcudiyeti suçlanırken, VPA serum konsantrasyonu ve insülinemi arasında önemli korelasyon bildirilmemektedir (130).

2.4. LEPTİN

Obes farelerin ob/ob doygunluk faktöründen yoksun olduğu gösterilmiş ve bu faktöre ait gen 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından, 6. kromozomda izole edilmiştir (131, 132). İnsanlarda ise leptin geni 7q³¹⁻³ bölgesinde bulunmaktadır (133).

Leptin, ob genin bir ürünü olarak yağ dokudan sentezlenen (134), beyinde enerji alımı ve tüketimini düzenleyen, hipotalamik merkezleri aktive eden, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamo - hipofizer aksı düzenleyen, 16 kD molekül ağırlığında, 167 aminoasitli, protein yapısında bir hormondur. Yapısı interlökin- 6 (IL-6) ve interlökin-11

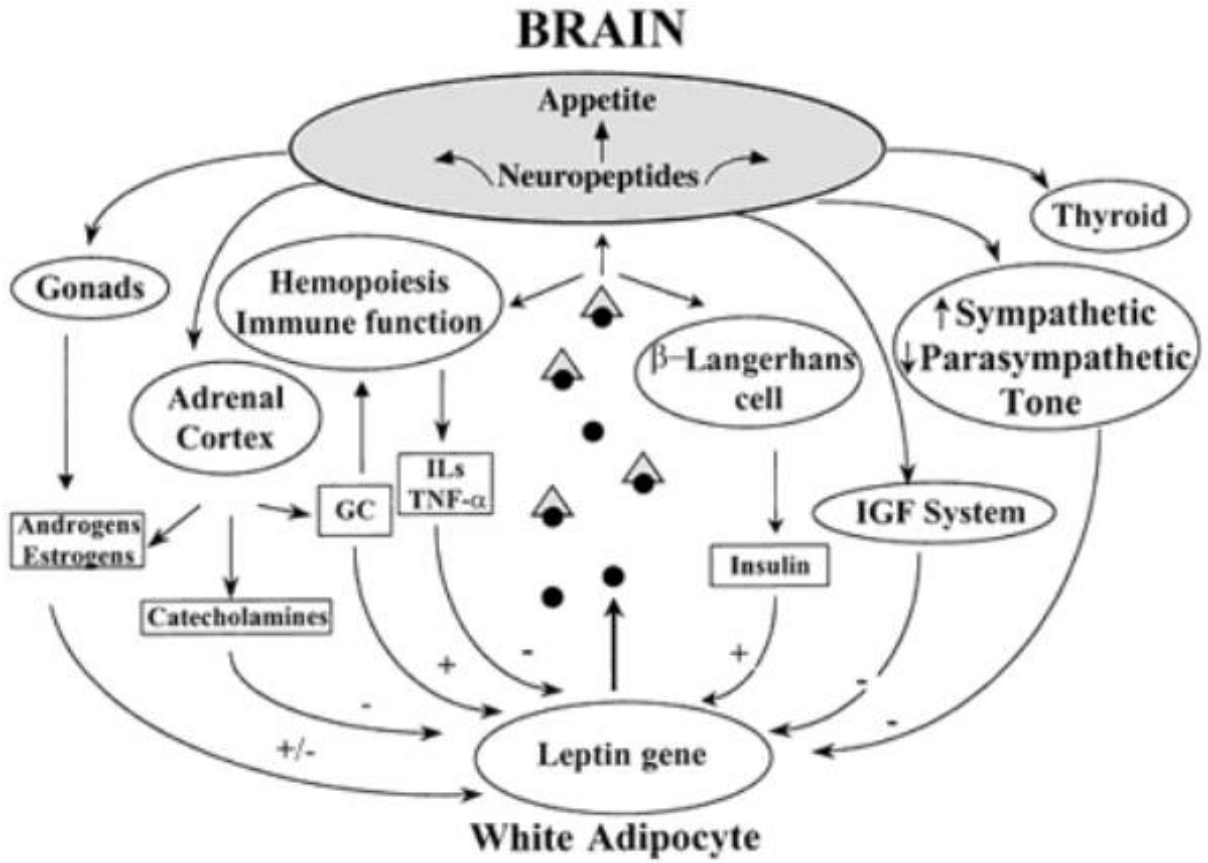
(IL-11) ile benzerlik gösterir. (135, 136, 137). Biyolojik aktiviteden N terminal bölgesi sorumludur (Şekil 2) (135).



Şekil 2: Leptinin biyokimyasal yapısı

Leptin, beyinde tokluk merkezini uyaran tokluğun uyarıcı sinyali olarak kabul edilmektedir (138, 139, 140, 141, 142). Plasentada da varlığı gösterilen leptinin esas olarak beyaz yağ dokudan sentezlendiği, kahverengi yağ dokuda ise bulunmadığı ve esas olarak visseral yağ dokudan ziyade derialtı yağ dokuda sentezlendiği kabul edilmektedir (141). Leptin birden fazla reseptör izoformuna (tek uzun form ve birden fazla kısa form) sahip olup bu reseptörler başta hipotalamus olmak üzere, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus, beyin kapiller endoteli, akciğerler, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kasında bulunmaktadır (143). Beyin dışındaki reseptörlerin varlığı leptinin doygunluk faktörü olmasının dışında da etkileri olduğunu düşündürmektedir. Uzun leptin reseptör izoformu, leptinin etkisini en hızlı ve en güçlü şekilde gösterdiği düşünülen arkuat ve paraventricüler hipotalamik çekirdekte bulunmaktadır (144). Leptin santral etkilerini esas olarak arkuat çekirdekteki Nöropeptit Y (NPY) aracılığı ile gösterirken, paraventricüler çekirdekteki Kortikotropin Salıverici Faktör (CRF) leptinin diğer hedeflerindedir. Leptin, NPY düzeylerini azaltarak iştahta azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya neden olmaktadır. Böylelikle hipotalamik NPY leptinin etkileri açısından hayati bir role sahiptir (142)

Leptin salınımı pulsatil olup diüurnal özellik göstermektedir. Sabah erken saatlerde leptin düzeyleri en yüksek iken, en düşük düzeyler öğleden sonra görülmektedir (146). Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir ve çeşitli faktörlerle düzenlenir (Şekil 3) (147).



Şekil 3: Leptin salınımını düzenleyen faktörler

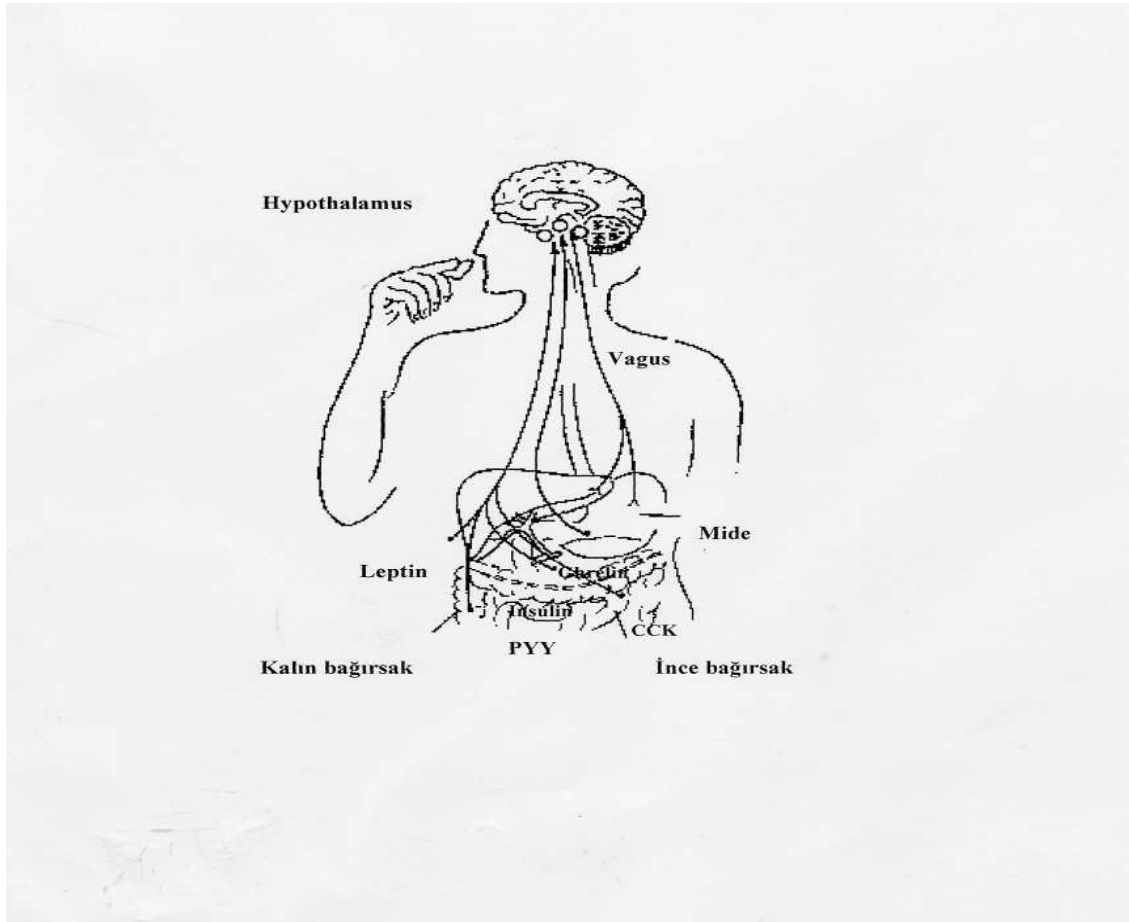
Leptin başlıca yağ hücrelerinde sentezlenir. Plasentada ve midenin epitel hücrelerinde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenir. Fizyolojik şartlarda adipositlerden salınan leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir. Plazmada serbest ve solubl reseptör proteine bağlı olarak bulunur (145).

- **Adipoz dokuda leptin sekresyonunu:** Aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamator sitokinler ($TNF\ \alpha$, IL-1) arttırırken, açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler, testosteron azaltır.
- **İskelet kasında leptin sekresyonunu:** Glikoz, glukozamin, lipidler arttırır.
- **Plasentada leptin sekresyonunu:** İnsülin, glukokortikoidler, hipoksi arttırır.
- **Midede leptin sekresyonunu:** Beslenme, kolesistokinin arttırır (148).

2.4.1. Leptinin enerji dengesi üzerine etkisi

Yemenin kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelin ve kolesistokinin; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde ise insülin, leptin ve Peptit-YY (PYY) rol oynar. Açlık

hissinde ghrelin, tokluk hissinde kolesistokin (CCK) ve Peptit-YY (PYY)'nin rolü önemlidir. (Şekil 4)(149).



Şekil 4: Besin alımının feedback kontrolü

2.4.2. Leptin obezite ilişkisi:

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu, VKİ ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Obezlerdeki bu yüksek leptin düzeyleri leptin etkisine karşı bir direncin varlığını düşündürmekte böylece de obezite sürdürülmektedir (142). İnsanlarda ve hayvanlarda kalori kısıtlaması yağ dokudaki leptin mRNA düzeylerini ve serum leptin düzeylerini azaltmaktadır. Beslenmenin yeniden başlatılması ile bu düzeyler yeniden yükselmektedir (150, 151).

Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve puberte dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (152, 153, 154). Bazı çalışmalar leptinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu gösterse de, farklı olmadığını gösteren bulgular da vardır (141, 155)

Leptin sentezi olmayan obez farelerde hipotalamik NPY ve mRNA konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu farelere leptin verilmesiyle NPY düzeylerinin de azaldığı görülmüştür (156) Leptin defektif farelerde (bu fareler belirgin hiperfajik ve obezdirler), leptin sentezlenemez ancak bu farelere leptin verilmesiyle beslenme durur ve kilo kaybı meydana gelir. Obez insanlarda da serum leptin düzeyleri ve leptin mRNA düzeyleri yüksek bulunmuştur (157).

Leptinin zayıflatıcı etkisi iyi bilinmekle beraber obez çocuklarda serum leptin düzeyi yüksektir ve obezitenin şiddeti ile yakın ilişkilidir (135, 157). Bu durum obezlerde leptin direncinin varlığıyla açıklanmaktadır. Leptin direncinin hipotalamus ve pankreas β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pankreas hücrelerindeki direnç, leptinin insülin sentezini baskılayıcı etkisinin kaybolmasına ve dolayısıyla hiperinsülinemiye yol açmaktadır (158, 159). Leptin glukoz metabolizması üzerine anti-insülin etki göstermekte, insülinin sinyal iletimini engellemekte obesitede hiperinsülinizme neden olabilmektedir (160). Dolayısıyla leptin ile ilgili obezite gelişiminde temel neden leptin direnci gelişmesidir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olabilir. Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (142)

Konjenital leptin eksikliği ve/veya leptin reseptör bozuklukları obezitenin nadir nedenlerindedir (161, 162)

2.4.3. Leptinin büyüme gelişme üzerine etkisi

Leptinin büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) reseptörünü ve gen transkripsiyonunu azalttığı, ghrelin reseptör gen (GHS) transkripsiyonunu ise arttırdığı bilinmektedir. Leptin böylece büyüme hormonu (GH) düzeyini ve GHRH' a GH yanıtını azaltır, ancak ghrelina GH yanıtını artırır. Leptinin GH eksenine üzerine olan bu etkisi, obezlerde uyarılara yetersiz büyüme hormonu yanıtı olarak iyi bilinmekte olup, yine leptin direncinin varlığıyla açıklanmaktadır (134, 157, 163).

Leptin pubertal gelişimde de önemli rol oynamaktadır. Leptin eksikliği olan sıçanların (ob/ob) puberteyi başlatamadıkları gözlenmektedir. Puberteyi başlatan mekanizmalara vücudun enerji depoları hakkındaki bilgiler leptin tarafından sağlanmaktadır. Pubertedeki hipotalamus-hipofiz-gonad eksenine erken aktivasyonunda leptinin tetik çekici olmaktan çok olayı kolaylaştırıcı rol oynadığı sanılmaktadır. Pubertenin başlayabilmesi için

vücudun belli bir yağ kütesine ulaşmasının gerekli olduğu bilinmektedir (164, 165, 166, 167). Serum leptin düzeyinin, kız çocuklarda yaşla arttığı erkek çocuklarda ise azaldığı bulunmuştur(168). Serum leptin düzeyinin, puberte sırasında kız çocuklarda arttığı erkek çocuklarda ise sabit kaldığını bildiren çalışmalar da vardır (169).

2.4.4. Diğer biyolojik etkileri

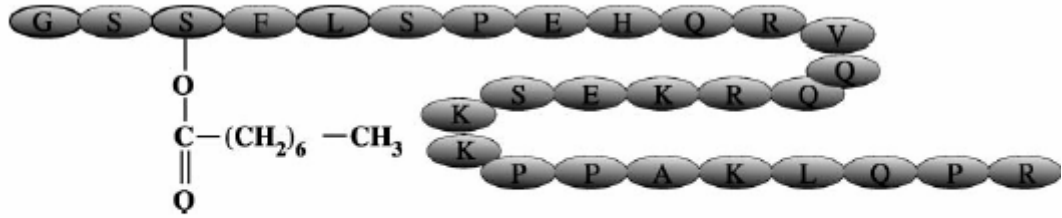
Leptin yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus düzeyinde iştah azaltıcı etkisi olan bir hormondur. Ancak gözlemler leptinin sadece besin alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde değil, başka metabolik ve nöroendokrin etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Leptinin ayrıca tiroit, hipotalamus, adrenal eksen üzerinde de fonksiyonları üzerinde durulmaktadır. Leptin NPY'yi inhibe eder. AgRP ile propiomelanocortin (POMC) üretimini artırır. Adrenokortikal glukokortikoid üretimini azaltır. İnsülinin β hücresinden üretimini ayarlar. Kadında over granuloza hücrelerinden steroid üretimini azaltır. Leptin ayrıca, glikokortikoidlere, akut infeksiyonlara, sitokinlere (TNF alfa, IL-6, Lösemi inhibitör faktör) olan yanıtı artırır. Leptin, lökosit sentezini uyarır ve eritropoetin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır. Anjiyogenez, yara iyileşmesi, kan basıncının düzenlenmesi üzerine leptinin periferik etkileri olduğunu destekleyen pek çok kanıt vardır. Ayrıca termogenezisi arttırıcı etkisi de vardır. Tiroit hormonları ve leptin termogenezis ve enerji dengelenmesinde benzer etki göstermekte olsalarda, aralarındaki ilişki henüz açıklığa kavuşmamıştır(170). Ayrıca son yıllardaki çalışmalarda leptinin invivo kemik oluşumunun güçlü bir inhibitörü olduğu bildirilmektedir. Farelerde deneysel olarak oluşturulan leptin fazlalığında kemik kitlesinde azalma gözlenmiştir (171).

2.4.4. Valproatın leptin üzerine etkileri

VPA ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüş ve leptin konsantrasyonundaki artış vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış ile ilişkilendirilmiştir (172,173). Epilepsi tanısı konularak VPA tedavi ilk kez başlanan prepubertal epileptik hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında VKİ ve leptin değerlerinde fark gözlenmezken, VPA tedavi ile kilo alımı olan hastalarda ise leptin değerlerinde artma bildirilmiştir (174). Ancak leptin yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamadığı gibi bu hastalardaki ghrelin düzeylerinin nasıl olduğu ve leptin ile ilişkisi de henüz bilinmemektedir.

2. 5. GHRELİN

İlk kez Kojima ve ark. (176) tarafından tanımlanan ghrelin, enerji dengesinde etkili olduğu belirlenen en son hormondur. 28 aminoasitten oluşmuş, lipofilik bir peptid olan ghrelin, tek bir yağ asidi içermektedir. Bu değişikliğin ghrelinin biyolojik aktivasyonu için gerekli olduğu belirtilmekte, ancak asilleşmemiş ghrelinin de hücre proliferasyonunda kullanıldığı bilinmektedir (175, 176). Ghrelinin biyokimyasal yapısı şekil 5’ de görülmektedir (185).



Şekil 5: Ghrelinin biyokimyasal yapısı

Esas olarak midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromofin hücreler tarafından salgılanmaktadır. Gastrektomi ile ghrelin salgısı %65 azalır. Mide dışında bağırsak, hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas, immün hücreler, plasenta, overler ve testislerde de ghrelin varlığı gösterilmiştir(177). Hipotalamusta arkuat nükleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisi vardır. Ghrelin reseptör geni 3. kromozomda (3q²⁵⁻²⁶) lokalize olup, 4 ekzonu bulunmaktadır. İki izoformu (GHS 1a ve 1b) vardır. GHS 1a, ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür (178).

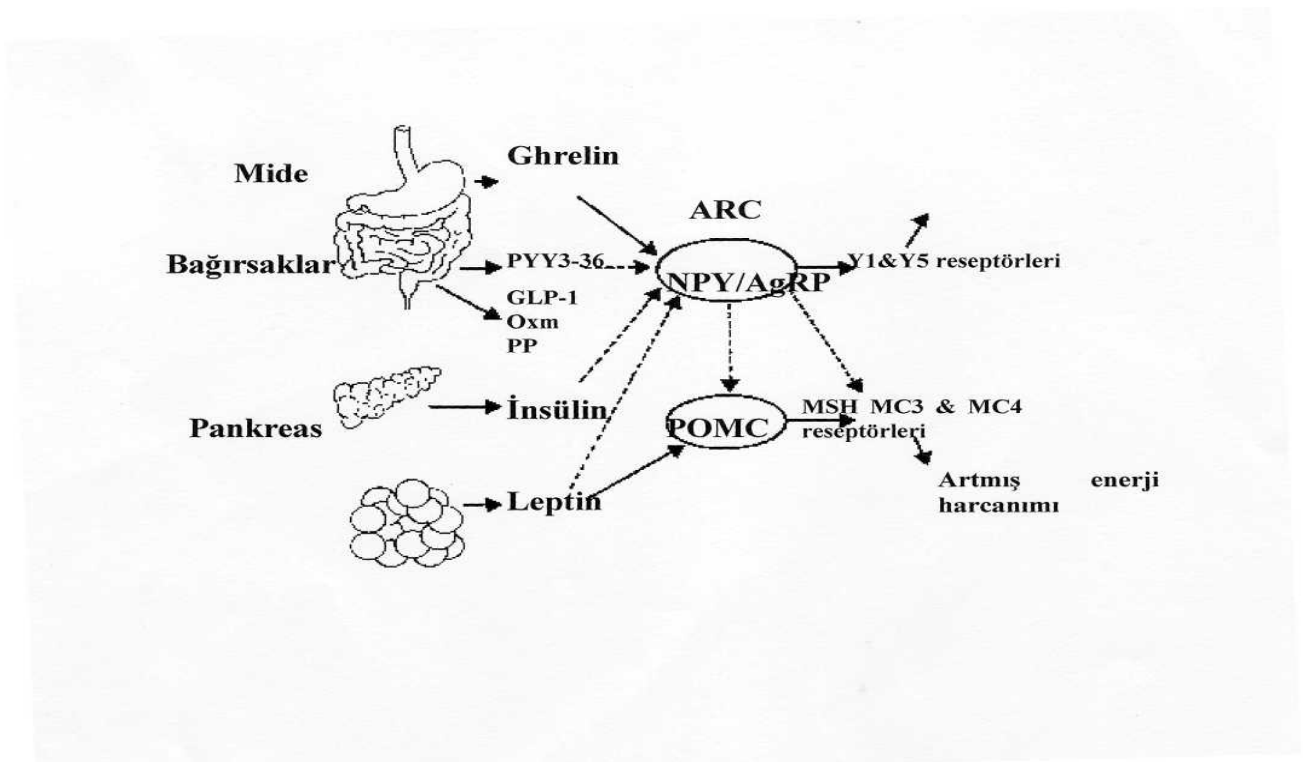
2.5.1. Ghrelinin enerji dengesi üzerine etkileri

Ghrelinin besin alımı ve tokluğun önemli bir belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkisinin olduğu, besin alımını uyardığı, karbonhidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azalttığı bilinmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Ghrelinin bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini

sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial ghrelin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu, ancak bu konunun mekanizmasının henüz bilinmediği vurgulanmaktadır (179). Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (180). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (181, 182). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (183). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (184). Ghrelinin oluşturduğu güçlü beslenme uyarısının kısmen arkuat nükleus (AN) aracılı, büyük ölçüde Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti-related peptid (AgRP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (184, 186). Ghrelin arkuat nükleusta NPY ve AgRP gen ekspresyonunu artırarak bu peptidlerin oreksijenik (iştah arttırıcı) etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar (184) İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (187). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (188). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (Şekil 6) (189). Ghrelin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (190, 191, 192). Plazma ghrelin konsantrasyonunun temel belirleyicisi enerji dengesidir. İnsanlarda intravenöz ghrelin infüzyonu ile besin alımında artış olduğu, plazma düzeyinin açlıkta arttığı saptanmıştır. Ghrelin düzeyi her öğün öncesi zirve yapmakta ve beslenmeyi takiben hızla en düşük seviyelere gerilemektedir (186). Kronik kullanımda gıda alımını önemli oranda arttırır. Midede ghrelin üretiminin uyarılmasının ise glukoz ve insülin metabolizması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Oral ya da intravenöz glukoz verilmesiyle ghrelin düzeyi azalırken, insülin infüzyonunun plazma ghrelin düzeyinde artış sağladığı belirtilmektedir (186). Ghrelin verilmesi deneklerin %75'inde acıkma hissine yol açmıştır.

Leptinin aksine obezlerde ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnütrisyonunda ise artmıştır. Anoreksia nervozada da kilo alımından sonra, plazma ghrelin düzeyi azalır (177). Ghrelinin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair bir çok kanıt vardır (177).

Şişman kişilerde aşırı beslenmeye cevaben ghrelin seviyesi azalır. Obez hastalardaki mide bağlama operasyonlarını takiben dolaşımdaki ghrelin seviyelerinde değişme olduğu ve takiben iştahın azaldığı gösterilmiştir (177). Ghrelin iştahı açar, yağ kitlesini artırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetikler. Dolaşımdaki ghrelin gıda alımı ile dalgalanma gösterir. Yemekten önce artar, yemekten sonra azalır (193, 194, 195). Dolayısıyla ghrelin obesite, insülin rezistansı ve beslenme ile, özellikle yüksek yağlı diet alımı ile dinamik evrede tamamen ilişkili görünmektedir. Gastrik peptid ghrelin ve GHS-R, sadece obezite için değil ayrıca, anoreksia, kaşeksi, blumia ve Tip 2 diabet için tıropatik hedefler gösterebilir (196).



Şekil 6: Enerji dengesinin kontrolünde gastrointestinal ve yağ dokudan gelen sinyallerle nöro-hormonal düzenlenmesi

2.5.2. Ghrelin obezite ilişkisi

Ghrelin asıl olarak mide ve hipotalamus tarafından üretilen yeni oreksijenik ve adipojenik peptiddir. Normal sağlıklı gönüllülere infüzyonu, iştah ve yiyecek alımının her ikisini birden artırır. Ghrelin antagonistleri kilo kontrolü ve obesite tedavisinde güçlü antiobesite hedefi gibi gözükmemektedir (197). Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale dönmüştür (198, 199). Obezlerde ghrelinin düşük

bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir (200, 201). Ratlarda ghrelinin introperitoneal enjeksiyonu sonrası yeme cevabı test edilen bir çalışmada da, obes ratlarda görülen ghrelin düzeyinde azalma, leptin yokluğunda obezite gelişiminde ghrelinin rolünü desteklemektedir (202).

Ghrelin düzeyi anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada ghrelin salınımının, beden kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (203). Anoreksia nervozada artan ghrelin seviyelerinin, şişmanlıkta görülen leptin direnci gibi patofizyolojik bir durumu yansıtıp yansıtmadığı veya bu artışın kompensatuvar bir mekanizma olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (203). Yüksek ghrelin düzeyleri, Prader Willi sendromu olarak adlandırılan bir pediatrik obezite durumunda da görülmektedir. Bu çok nadir görülen sendrom hipotoni, çocukluk çağında hiperfaji, obezite, hipogonadizm, mental gerilik ve kısa boy ile karakterizedir. Bu sendromun erken hipotalamus gelişmesinde bir defekt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (204).

Obezlerde aşırı beslenmeyle ghrelin düzeyinin düştüğü, ghrelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (177, 205). İnsülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma ghrelin düzeylerinin negatif bir ilişkiye sahip oldukları ve obezlerde ghrelin azalmasının, artmış insülin veya leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (206).

Plazma ghrelin konsantrasyonundaki değişikliklerin, vücut yağındaki değişiklikler, insülin direnci, besin alımını içeren birçok fizyolojik ve patolojik durumla ilgili olduğu bildirilmektedir (207, 208, 209, 210, 211, 212). Plazma ghrelin düzeylerinin vücut yağı ile negatif korelasyon gösterdiği, vücut yağının sirküle edilen ghrelinin güçlü bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (207) Açlık plazma ghrelin konsantrasyonu diyabetik hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif korelasyon göstermiş, oral ve intravenöz glukoz verilmesinden sonra ghrelin konsantrasyonu azalmıştır. Ghrelin sirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalmıştır. Böylece ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek, bu sonuçlarla beslenme durumunun plazma ghrelininin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (208). Obez bireyler ile yapılan bir çalışmada da, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (209). Açlık plazma ghrelin düzeyinin vücut yağ kitlesi ile negatif ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (210).

Üç haftalık ağırlık kaybetme programından sonra plazma ghrelin düzeyi bakılan kişilerde, ağırlık kaybından sonra VKİ ve leptin düzeyleri anlamlı azalma gösterirken, açlık ghrelin düzeyinde değişiklik saptanmadığı belirtilmektedir. %5 ağırlık kaybının kısa dönemde hem açlık ghrelin düzeyinde, hem de öğün sonrası ghrelini normal düzeye getirmede yeterli olmadığı belirtilmiştir (211). Obezlerde 6 aylık ağırlık kaybetme programından önce ve sonra vücut kompozisyonu ve 24 saatlik plazma ghrelin profili incelenen bir çalışmada, plazma ghrelin düzeyleri öğün öncesi artmış, sonrasında ise hızla azalmıştır. Başlangıç vücut ağırlıklarına göre %17 ağırlık kaybı, 24 saatlik ghrelin profilinde %24' lük artış sağlamıştır. Diyetle ağırlık kaybetmede plazma ghrelin düzeyinde azalma saptanmış ve vücut ağırlığının uzun dönem regülasyonunda ghrelinin rolü olabileceği belirtilmektedir (212).

2.5.3. Ghrelinin büyüme üzerine etkisi

Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısı olup, büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır (178). İlk hayvan çalışmaları ghrelinin büyüme hormonu olarak kullanılabileceğini göstermektedir (213). Ghrelin en potent GH salıcısı olup, ratlara ghrelin uygulaması GH sekresyonunu indüklemektedir (214, 215). Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem invitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (216, 217). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30.'uncu dakikada zirveye çıkmakta, 180.'inci dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'un birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (218). Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (219). Hızlı büyüyen SGA'lı yenidoğanlarda, iyi büyümeyenlere oranla intravenöz glukoz sonrası ghrelin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da iştah arttırıcı etkisi ile gıda alımını arttırdığını ve büyümeyi hızlandırıcı etki gösterdiğini düşündürmektedir (220) Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir. Daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır (221).

2.5.4. Ghrelinin büyüme hormonu ve insülin aksındaki rolü

Ghrelinin ile IGF-1 arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (222). Aynı ghrelin düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmakta, büyüme hormonundan bağımsız olarak nütrisyonel durumdan etkilenmekte ve ayrıca intrauterin büyüme geriliğinde düzeyleri artmaktadır(223, 224). Whatmore ve ark (225) 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır (225). IGF-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin GH-IGF-1 aksı üzerinde inhibitör etki olduğunu düşündürmektedir (225). Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır(226). Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışarıdan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini fazla değiştirmemektedir(226). Ghrelinin direkt büyümeyi uyaran bir hormon olmadığı düşünülmektedir. IGFBP-1 düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 düzeyleri azalmaktadır.Ghrelin ile IGFBP-1 arasında ise pozitif ilişki olması ghrelinin insülin düzeylerini baskılayıcı etkileri sonucu ortaya çıkabilir(221). Bütün bu bulgular ghrelin, IGFBP-1 ve insülin arasında dinamik bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilir.Böylece yüksek ghrelin düzeylerinde IGFBP-1 artmakta, IGF-1 ise azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini artırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır (225). Bütün bu bulgular ghrelinin doğrudan büyümeyi uyaran hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir (225). Sağlıklı çocuk ve adölesanlarda ghrelin ve antropometrik ölçümler ile growth faktörler arasındaki ilişki araştırılan bir çalışmada, prepubertal çocuklarda ghrelin konsantrasyonunun, pubertedeki çocuklardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.Yaş, pubertal evre ve ghrelin arasında negatif korelasyon mevcut olduğu, pubertal evre artması ile ghrelinde azalmanın erkeklerde kızlardan daha belirgin olduğu belirtilmektedir. Ghrelin IGF-1, IGFBP-3 ve leptin ile negatif korelasyon gösterirken, IGFBP-1 ile ise pozitif ilişkilidir. Sonuç olarak çocuklarda puberte ile ghrelinde düşme, ghrelinin direkt büyümeyi başlatan bir hormon olduğunu göstermektedir.IGF 1 ile negatif, IGFBP 1 ile pozitif ilişkisinde ghrelinde düşme, pubertede büyüme artışını fasilite ediyor olabilir (227).

GH eksikliği olan hastalarda GH tedavisi ile IGF-1 düzeyinde artış, vücut ağırlığı ve vücut yağında azalma, insülin ve glikoz serum konsantrasyonunda artış gözlenirken, ghrelin ve leptin seviyelerinin düştüğü bildirilmektedir. IGF-1 düzeyinde artış, ghrelin sekresyonunda negatif feedback etki yapar. Tedavi alan GH eksikliği olan hastalarda vücut yağ kaybındaki artış ghrelin süpresyonuna yol açmakta, IGF-1 düzeyindeki artış ise ghrelin salınımında negatif feedback etki yapmaktadır (228).

2.5.4. Diğer etkileri

Radyoligand çalışmalarda adrenal, hipofiz, tiroit, over, plasenta ve testislerde ghrelin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle ghrelinin enerji dengesinin sağlanması dışında önemli fizyolojik rollerinin de olabileceği düşünülmektedir (177). Aterosklerozda düzeyi artır. Koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu özelliği vardır. Hipotansiyona neden olur. Ayrıca immün fonksiyonu da etkilemektedir. İmmünoaktif hücrelerin hipotalamusta arkuat nükleusta lokalize olduğu gösterilmiştir. Ghrelin inflamatuvar sitokinlere olan yanıtı azaltır. Sepsiste ghrelin düzeyi düşük bulunmuştur. Ghrelinin ayrıca prolaktin ve ACTH salgılatıcı etkisi olup, gonadotropinleri inhibe eder. Gastrik motiliteyi sağlayarak, gastrik asit sekresyonunu sağlar. Ghrelin uyku, davranış, besin alımı, adipozite, insülin ve glukoz metabolizması üzerine de etkileri vardır (178, 195).

2.6. IGF VE IGFBP SİSTEMLERİ:

2.6.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (İnsülin-Like Growth Factor, IGF)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetikler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır. Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluştururlar. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (231).

IGF-1 ve IGF-2 molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik gösterir.

IGF-1 geni 12.'nci kromozomun uzun bacağındadır. 95 kb boyundadır, 67 aminoasitten oluşur ve 6 ekzonu vardır.

IGF-2 geni 11.'nci kromozomun kısa bacağındadır. 35 kb olup, 67 aminoasitten oluşur ve 9 ekzonu vardır.

IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki gösterirler. Bu etkileri gerek *invivo* gerekse *invitro* geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kemik, beyin, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF'ler gösterilmiştir ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu gösterir.

IGF-1 ve IGF-2'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişemez. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir seyirde gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişemezler. IGF-1 geni yok edilmiş farelerde doğumda küçüktür (normalin %40'ı kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Dolayısıyla IGF-2 fetal büyüme faktörü iken, IGF-1 büyümenin her evresinde kritik bir öneme sahiptir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise *in utero* normal büyür ancak postnatal büyüme geriliği gösterirler. İntrauterin dönemde IGF-1 büyüme hormonu tarafından regüle edilmez ve prenatal kontrolü endokrin değil genetik faktörler ile ilgilidir. Bunun aksine olarak IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (232, 233, 234, 235).

2.6.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (İnsülin-Like Growth Factor Binding Protein, IGFBP)

IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu

sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. İnsülden farklı olarak IGF'ler plazmada bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşmaktadırlar. IGFBP'ler, IGF'lerin plazmadaki yarı ömrünü uzatır, hedef hücrelere taşınmasını ve IGF ile yüzey membran reseptörü ile ilişkisini sağlar.

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur:

-IGFBP₁ :25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunur ve karaciğer hücrelerinden salgılanır.

-IGFBP₂ :31 kDa molekül ağırlığında olup, serumda, serobrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır. Fetal ve erişkin birçok dokuda bulunur.

-IGFBP₃ :Postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülü de vardır ki hepsi de büyüme hormonuna bağımlıdır.

-IGFBP₄ :24 kDa ağırlığında bir proteindir. Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenir.

-IGFBP₅ :Serobrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir.

-IGFBP₆ :Serobrospinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir.

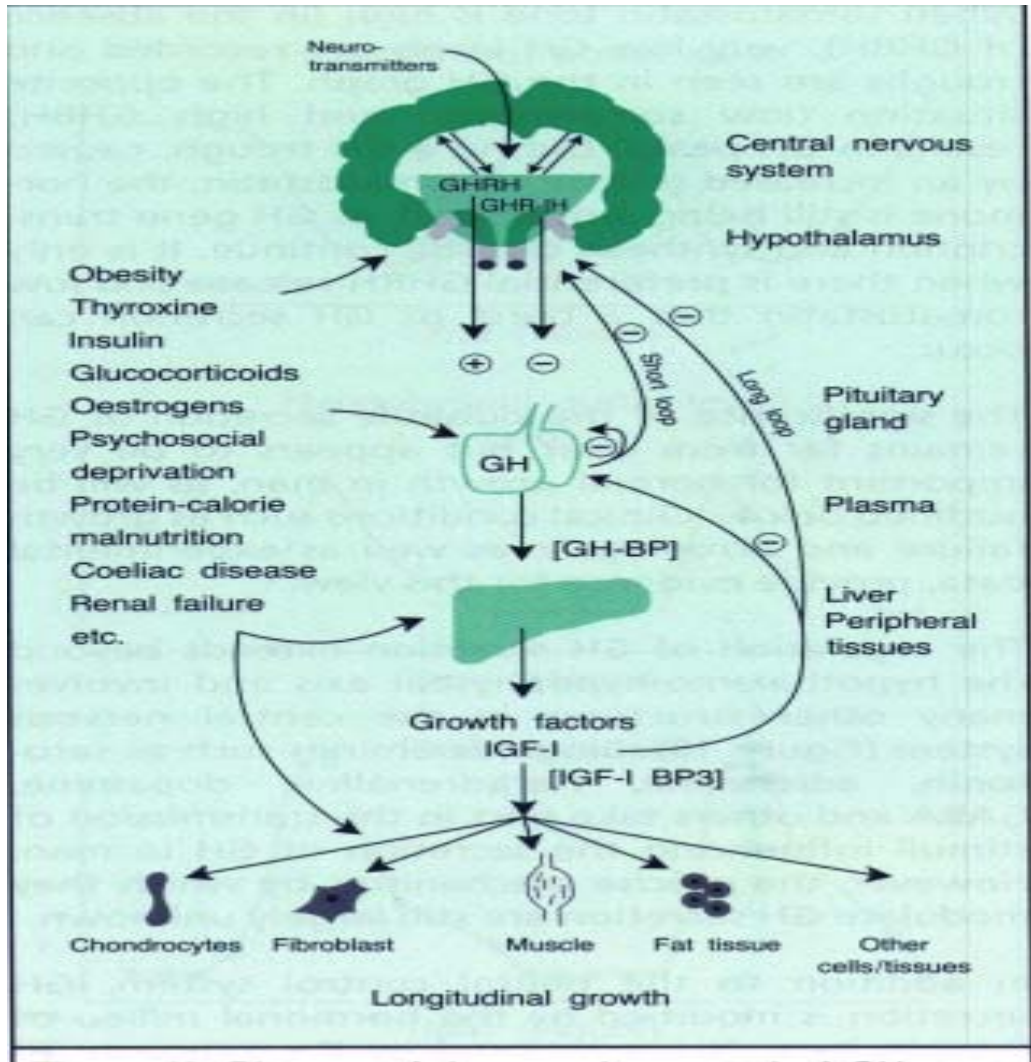
Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. IGFBP₃'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nükleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Her ne kadar IGFBP'ler IGF'lerin etkisini arttırabilse de, onlar da IGFBP'lerin yapımında hücre düzeyde etkili olabilir. Bu arttırıcı etki IGFBP₁, IGFBP₃ ve IGFBP₅'de gösterilmiştir (232, 233, 234).

2.6.3. GH – IGF Aksı

Büyümeyi sağlayan başlıca hormon GH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroit hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glikokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlar. GH ön hipofizden salgılanır. GH'un salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenler. GH büyümeyi IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1'in ana düzenleyicisi GH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-1 düzeyi üzerine insülin, tiroit hormonu

ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF-1'i de artırır. Pubertede büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken GH ve seks steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan erkeklerde ise testesterondan aromataz enzimlerin etkisi ile dönüşen estrodiol GH salgısını artırır. Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır (235).

Büyüme ve gelişmenin normal devamı için önemli koşullardan biri sağlık durumunun iyi olmasıdır. Kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vb.) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar. Ağır malnütrisyonunda büyüme hormonu reseptörlerinde ve IGF-1 düzeyinde azalma olur. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu ve azalmış IGF-1 düzeyleridir. Ayrıca aile içi huzursuzluklar, stresler gerek endokrin fonksiyonları bozarak gerekse beslenme bozukluğuna neden olarak büyümeyi durdurabilirler (235). GH - IGF aksı şekil 7' de görülmektedir (236).



Şekil 7: GH - IGF-1 aksı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Nöroloji Polikliniğine nöbet geçirme yakınması ile başvurarak epilepsi tanısı alan yaşları 3-15 arasındaki 35 hasta (17 kız, 18 erkek; 20 prepubertal, 15 pubertal) etik kurul onayı ve ailelerin izni alındıktan sonra dahil edildi.

Olguların seçimi:

Çalışma grubuna, nöbet geçirme öyküsüyle nöroloji polikliniğine başvurup, klinik ve laboratuvar yöntemleriyle epilepsi tanısı alan hastalar dahil edildi. Olguların tam kan sayımı, biyokimyasal analizleri, EEG, kranial BT, kranial MR ve gerekli görülen diğer incelemeler yapıldıktan sonra sadece ILAE-1989 sınıflamasına göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi. Anormal nörolojik muayene bulgusu, kranial BT veya MR bulgusu, tiroid, kalp, karaciğer, böbrek hastalığı gibi kronik hastalık öyküsü, endokrin bozukluk varlığı, kromozom anomalisi, herhangi bir nedenle ilaç alım hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak, çalışma grubuna alınan olguların tedavi öncesi serumlarının kullanılması planlandı.

İlaç seçimi:

Antiepileptik tedavi olarak, sodyum valproat 10mg/kg/günlük iki dozda başlanarak bir hafta sonra ortalama 20-25 mg/kg/gün olacak şekilde artırıldı. Tedavinin 6. ayında her hastadan serum ilaç düzeyi ölçüldü. Çalışma sonuna kadar hiçbir hastada ilave doz artırılmasına gerek duyulacak nöbet tekrarları olmadı.

Ölçümler:

Tüm hastaların, sodyum valproat tedavi başlanmadan önce ve tedavinin altıncı ayının sonunda standart terazi ile ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ve boy standart deviasyon skoru (boy SDS) belirlendi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Ağırlık (kg) / Boy (m²) formülü ile hesaplandı.

Boy SDS: $\frac{\text{Ölçülen boy} - \text{O yaş için 50. persentildeki boy}}{\text{Standart Deviasyon}}$ formülü ile hesaplandı.

İnsülin direncinin varlığını değerlendirmek için tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayında HOMA-IR (Homeostasis model assessment - insulin resistance) değerleri hesaplandı.

HOMA-IR : $\frac{\text{Kan şekeri(mmol/L)} \times \text{insülin}(\mu\text{u/ml})}{22.5}$ veya

HOMA-IR: $\frac{\text{Kan şekeri(mg/dl)} \times \text{insülin}(\mu\text{u/ml})}{405}$

Her iki formülde de HOMA-IR > 2.5 insülin direncini gösterir (127).

Serum örneklerinin toplanması :

VPA başlanmadan önce başlangıç (0.) ve tedavinin altıncı ayının sonunda açlık glikoz, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve ghrelin, leptin, insülin, c-peptid, growth hormon, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin ölçülmesi için kan alındı. Kan numuneleri en az 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah kapaklı düz biyokimya tüpüne alındı. Hemen çalışılacak olanlar laboratuvara gönderilirken, diğer numuneler 1 saat içerisinde 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldıktan sonra çalışılıncaya kadar -70 °C' de bekletildi.

Serum örneklerinin çalışılması:

Biyokimyasal Analiz: Rutin tetkikler hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Serumlar Olympus AU 2700 ve Olympus AU 640 biyokimyasal otoanalizörlerde, Olympus biyokimyasal kitlerle, kalorimetrik enzimatik yöntemle çalışıldı.

İnsülin ve C-peptid: İmmülite 2000 cihazda, BioDPC firması immülite kitlerle, enzim substrat bağlanması esasına dayalı, kemilüminesans immünometrik yöntemle çalışıldı. İnsülin uIU/ml olarak, C-peptid ng/ml olarak ifade edildi.

Valproat ilaç düzeyi: Dade Behring Syva cihazda, Emit 2000 valproik asid kiti ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı ve ug/ml olarak ifade edildi..

Ghrelin: Organon Teknika Microwell System cihazda, Phoenix firma ghrelin elisa kitlerle, Enzyme- Linked İmmunosorbent Assay (ELISA yöntemle) çalışıldı ve pg/ml olarak ifade edildi.

Leptin: Organon Teknika Microwell System cihazda, biosource firma leptin ELISA kitlerle, ELISA yöntemle çalışıldı ve ng/ml olarak ifade edildi.

GH: Organon Teknika Microwell System cihazda, DSL- 10- 1900 firma HCGH (active human growth hormon) elisa kitlerle, ELISA yöntemle çalışıldı. GH ng / ml olarak ifade edildi.

IGF-1 ve IGFBP-3: Organon Teknika Microwell System cihazda, Ray Biotech IGF-1 ve IGFBP-3 ELISA kitlerle, ELISA yöntemle çalışıldı. IGF-1 ng/ml olarak, IGFBP-3 µg / ml olarak ifade edildi.

Sonuçların değerlendirilmesi:

Sonuçların tamamlanmasından sonra boy SDS, HOMA-IR ve VKİ değerleri hesaplandı. Olguların tedavi öncesi başlangıç değerleri boy, ağırlık, VKİ, serum glikoz, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, insülin,

leptin, ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilip tedavinin 6. ay sonuçları ile karşılaştırıldı. Prepubertal ve pubertal çocukların sonuçları ile kız ve erkek çocukların sonuçları karşılaştırıldı. Puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre tespit edildi. Yaş, cinsiyet, puberte, serum ilaç düzeyleri ve VKİ ile bu parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildi. Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 2005 / 82 numaralı proje kapsamında İnönü Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı.

İstatistiksel analiz:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde 'SPSS for Windows 11.5' istatistik paket programı kullanıldı (Borland USA). Verilerin tanımlayıcı sonuçları; ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) şeklinde ifade edildi. Gruplardaki ölçüm değerlerimiz shapiro-wilk normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testler kullanıldı. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi Wilcoxon matched-pairs testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu ile prepubertal - pubertal olgular açısından sonuçlar arasında farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar için p değeri 0.05'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

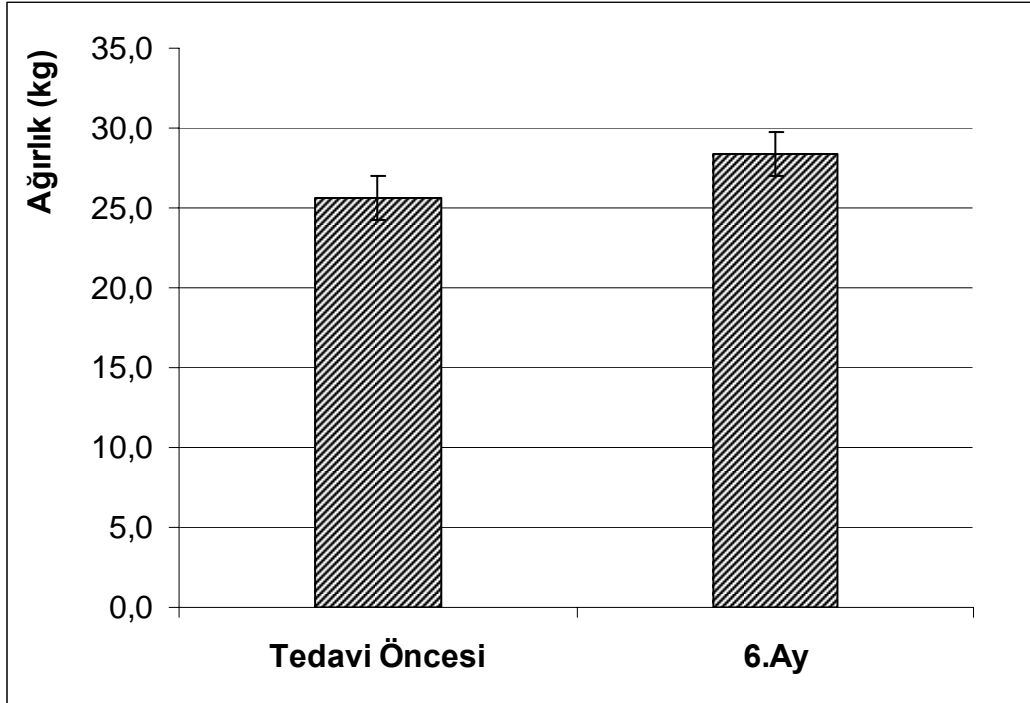
BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3 -15 yıl arasında (ortalama $7,85 \pm 3,90$) arasında değişen toplam 35 olgu (17 kız, 18 erkek; 20 prepubertal, 15 pubertal) dahil edilmiştir. Olguların 32'si idyopatik jeneralize, 3'ü idyopatik parsiyel epilepsili idi. Olguların 9 tanesinde ailede epilepsi hikayesi mevcuttu. Olguların tedavi öncesi değerleri kontrol grubu olarak alındı. Olgulara ait tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki veriler Tablo IV' de görülmektedir.

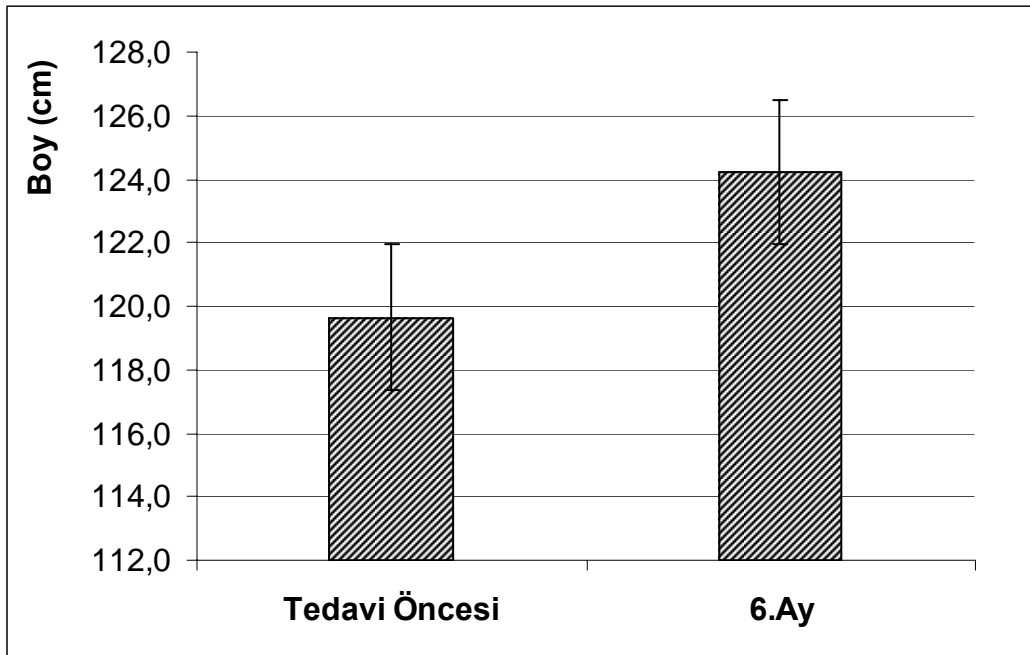
Tablo IV: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki verileri

	Tedavi öncesi n=35 Ortalama \pm SS	Tedavinin 6.ayı n=35 Ortalama \pm SS	p
Ağırlık (kg)	25,59 \pm 12,33	28,37 \pm 13,20	<0,001
Boy (cm)	119,64 \pm 26,84	124,21 \pm 25,98	<0,001
VKİ (kg / m ²)	16,77 \pm 2,49	17,30 \pm 2,52	<0,001
Boy SDS	-0,391 \pm 0,843	0,479 \pm 0,969	<0,001
HOMA-IR	1,656 \pm 1,01	1,763 \pm 1,064	>0,05
VPA düzeyi (ug / ml)	-----	76,61 \pm 25,46	>0,05
Total kolesterol (mg /dl)	152,00 \pm 22,13	154,11 \pm 20,97	>0,05
Trigliserid (mg /dl)	76,05 \pm 20,85	88,20 \pm 24,31	>0,05
LDL-kolesterol (mg /dl)	89,02 \pm 19,52	88,62 \pm 18,91	>0,05
HDL- kolesterol (mg /dl)	45,62 \pm 12,08	47,83 \pm 11,36	>0,05
VLDL-kolesterol (mg /dl)	17,68 \pm 7,95	18,73 \pm 7,26	>0,05
Glikoz (mg /dl)	88,88 \pm 5,90	89,05 \pm 8,38	>0,05
İnsülin (uIU / ml)	8,19 \pm 4,33	8,61 \pm 5,52	>0,05
C-Peptid (ng / ml)	1,34 \pm 0,58	1,62 \pm 0,79	>0,05
Leptin (ng / ml)	5,81 \pm 5,05	4,52 \pm 2,62	>0,05
Ghrelin (pg / ml)	1,36 \pm 0,76	2,11 \pm 1,37	<0,05
GH (ng / ml)	1,76 \pm 0,68	1,78 \pm 0,70	>0,05
IGF-1 (ng / ml)	522,78 \pm 100,64	464,45 \pm 100,03	<0,001
IGFBP-3 (µg / ml)	3918,72 \pm 976,41	3150,14 \pm 1484,57	<0,01

Olguların tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayındaki ağırlık ve boy değişimi incelendiğinde, hem ağırlık hem de boylarında aynı düzeyde anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Olguların ağırlık ve boy değişimleri şekil 8 ve 9’ da görülmektedir.

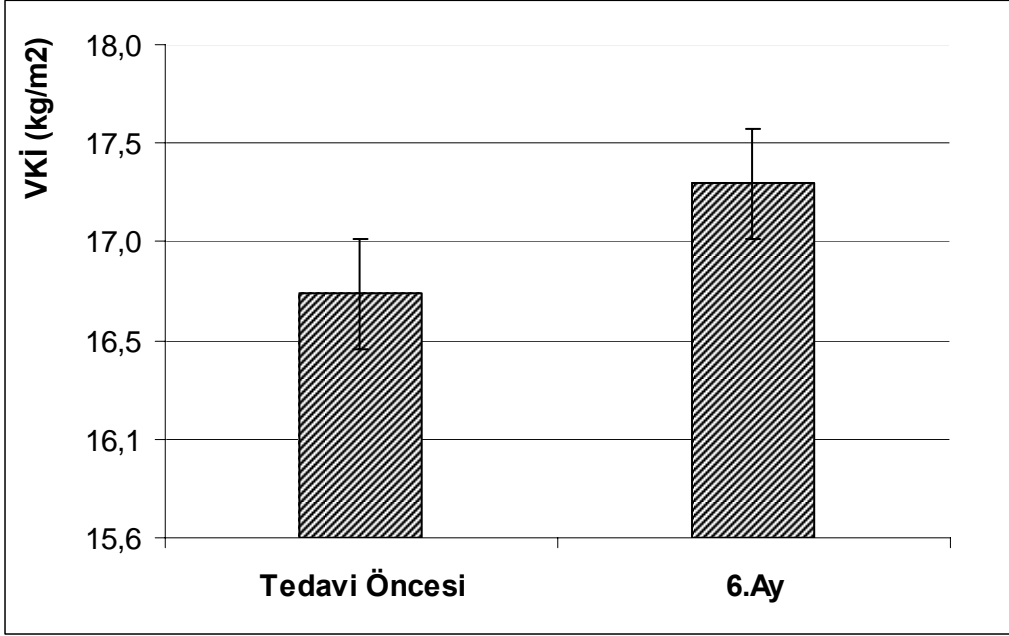


Şekil 8: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki ağırlık değişimi

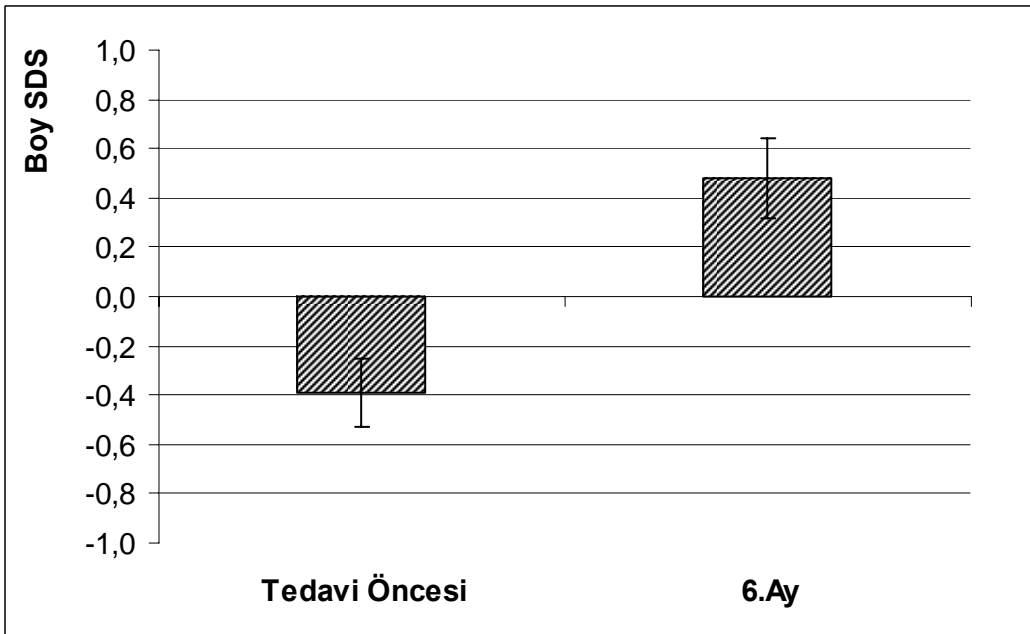


Şekil 9: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki boy değişimi

Ağırlık ve boydaki artışa paralel olarak VKİ ve boy SDS değerlerinde de aynı düzeyde anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Olguların tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayındaki VKİ ve boy SDS değerlerindeki değişim şekil 10 ve 11’de görülmektedir.

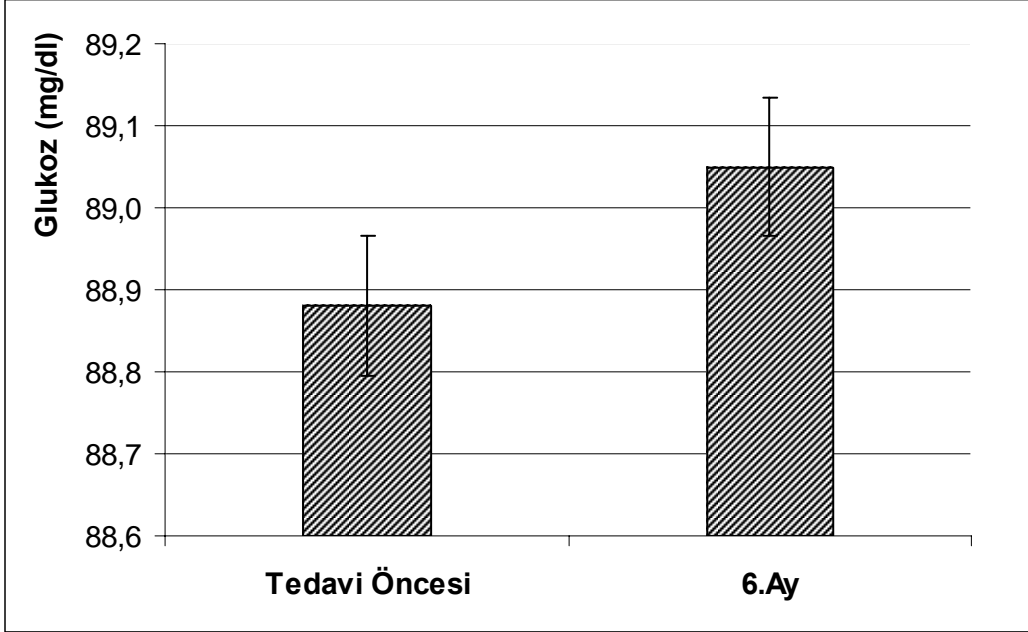


Şekil 10: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki VKİ değişimi

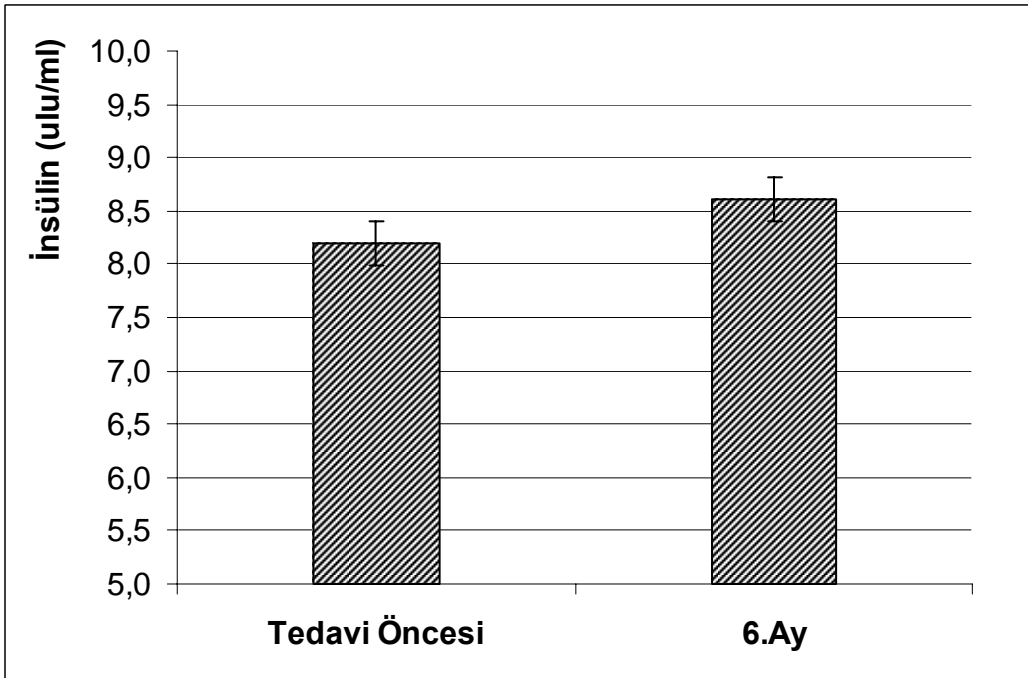


Şekil 11: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki Boy SDS değişimi

Olguların glikoz düzeylerinde tedavi ile artış olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum insülin düzeylerinde ise ilk 6 ayda çok belirgin olmayan bir artış izlenmekte olup ($8,19 \pm 4,33$ 'e karşılık $8,61 \pm 5,52$) bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

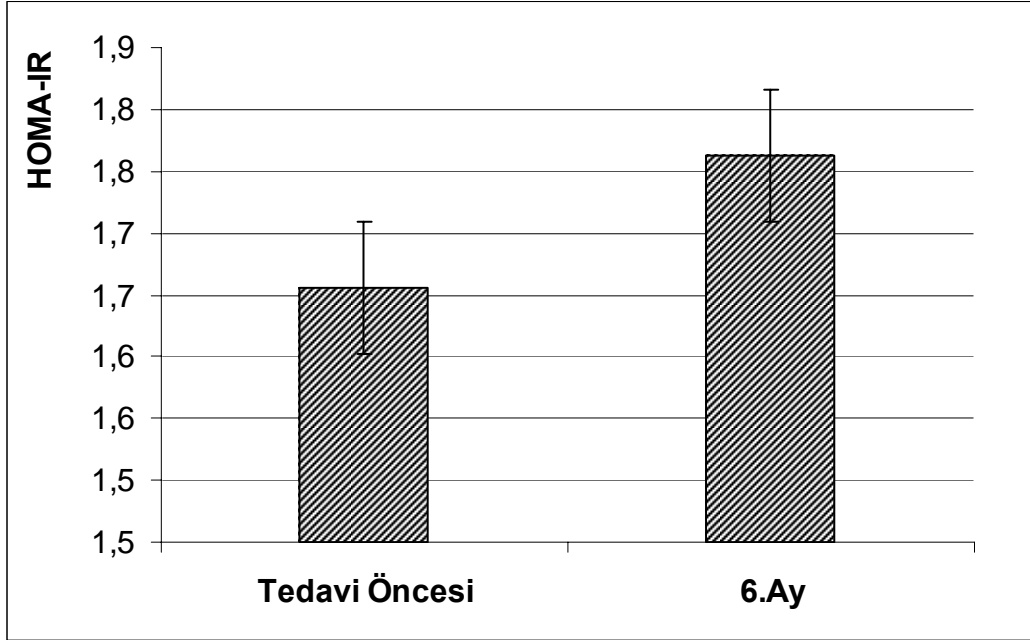


Şekil 12: Serum glukoz düzeylerindeki değişim



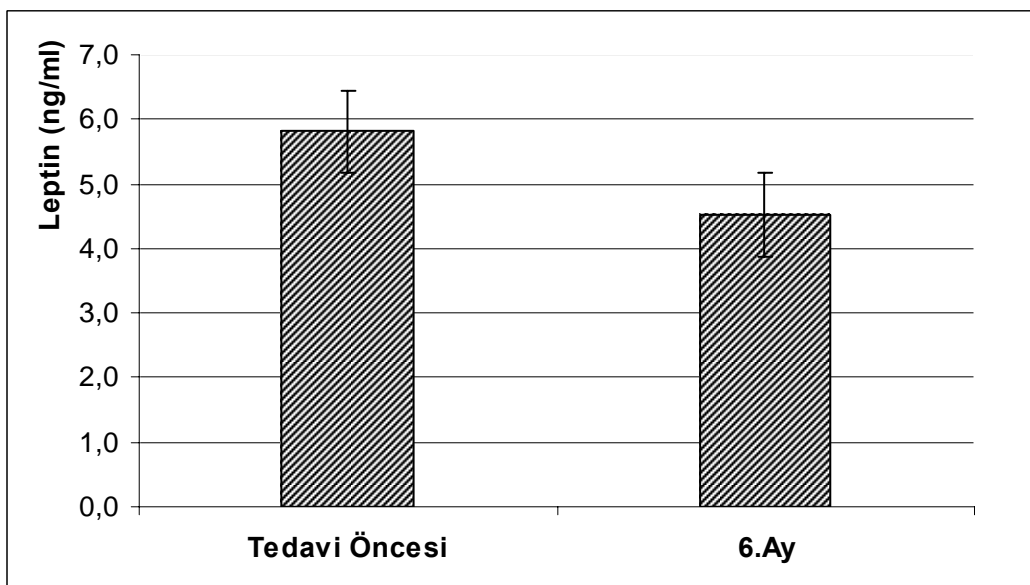
Şekil 13: Serum insülin düzeylerindeki değişim

Hiperinsülinemi varlığını gösterebilmek için olguların HOMA-IR değerleri hesaplandı. Sonuç tedavi öncesi değere göre yüksekti ($1,65 \pm 1,01$ 'a karşılık $1,76 \pm 1,064$) Ancak bu artış çok belirgin değildi ve dolayısıyla olgularda hiperinsülinemi gözlenmedi. ($p>0,05$). Olguların HOMA-IR değerlerindeki artış şekil 14' de görülmektedir



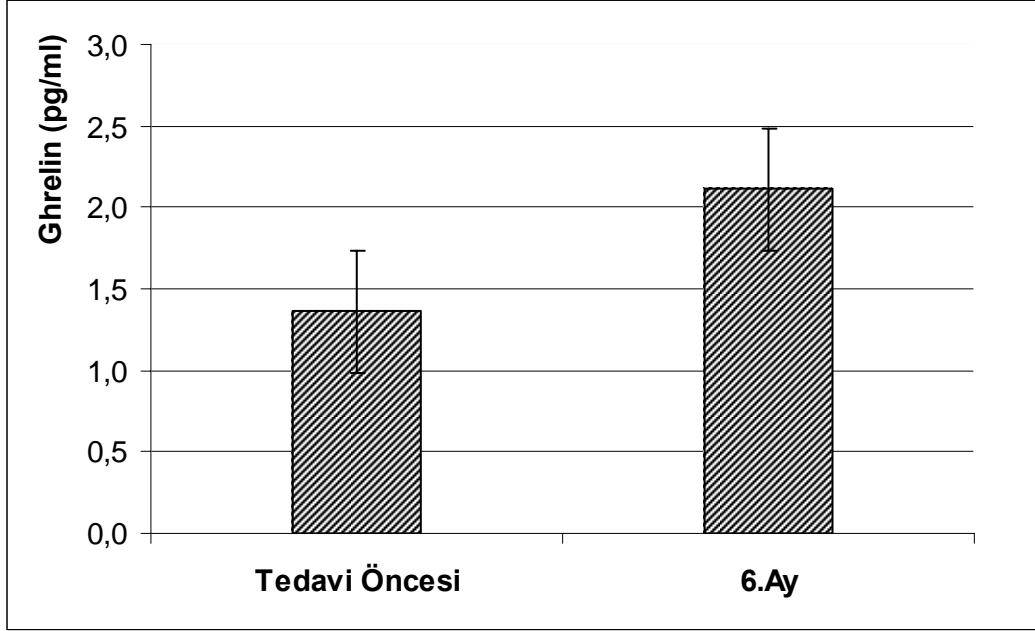
Şekil 14: Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HOMA-IR değişimi

Olguların altı aylık takibinde leptin düzeylerinde düşme gözlenirken, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

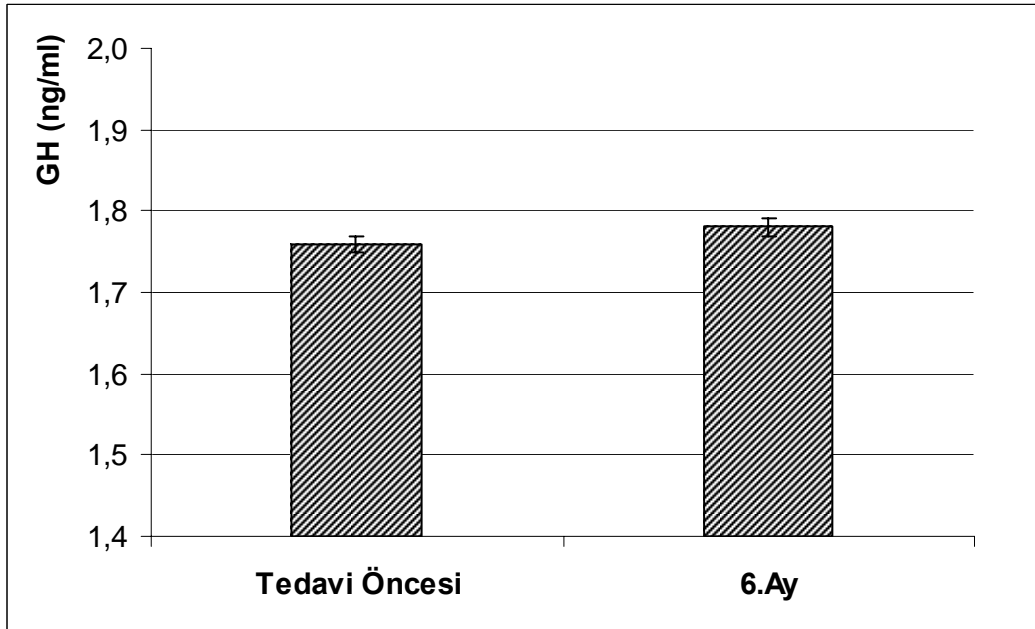


Şekil 15: Serum leptin düzeylerindeki değişim

Olguların serum ghrelin düzeylerinde ise takipte anlamlı artış izlendi ($p<0,005$). Serum ghrelin düzeylerindeki değişim Şekil 16’ da görülmektedir

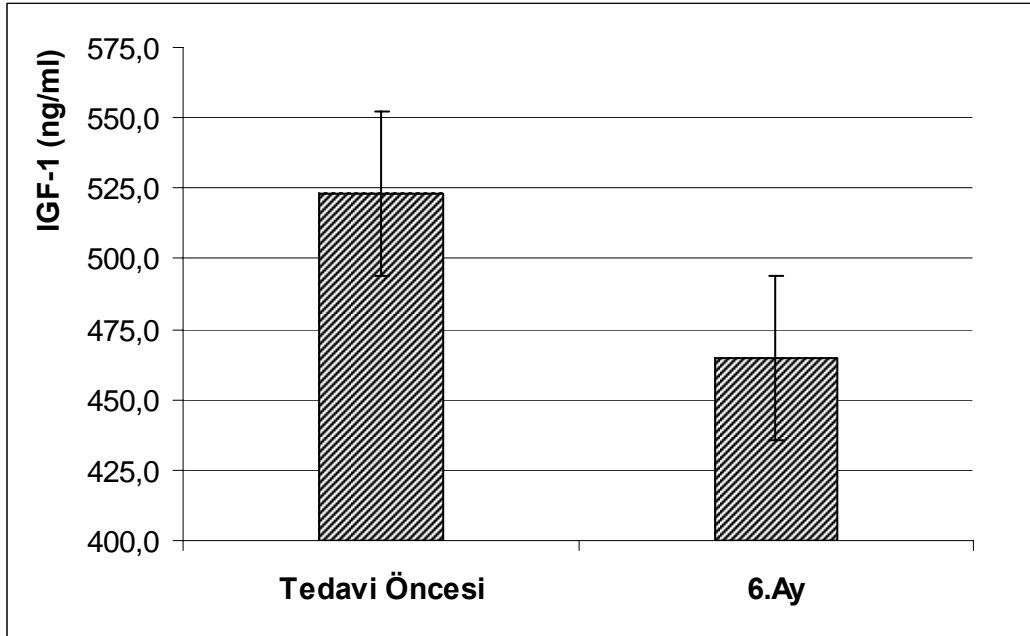


Şekil 16: Serum ghrelin düzeylerindeki değişim

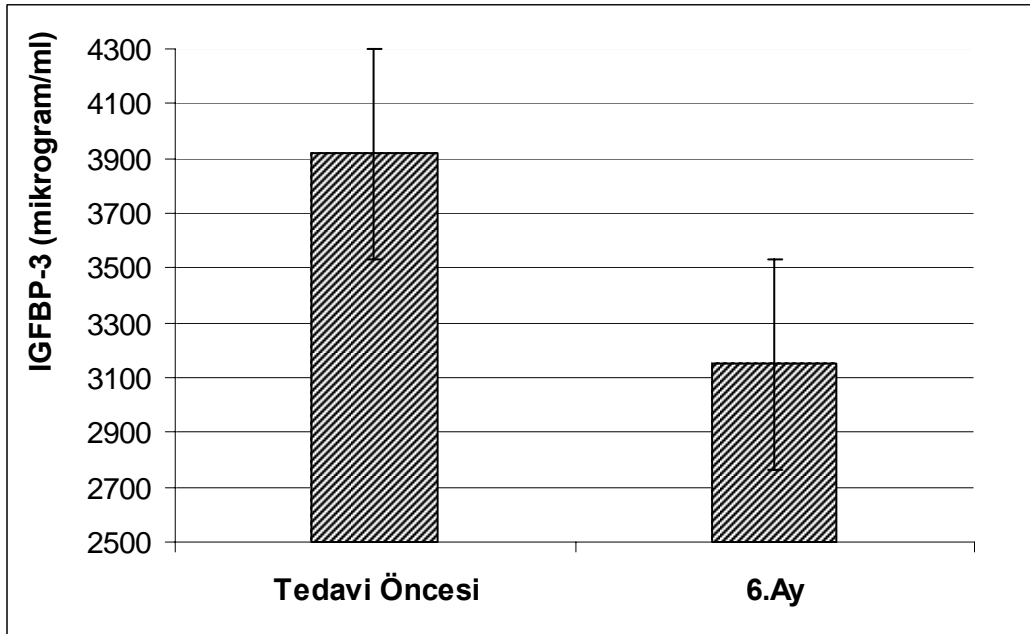


Şekil 17: Serum GH düzeylerindeki değişim

Serum GH düzeylerinde de tedavi ile artış gözlemlendi. Ancak serum GH düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$), serum IGF-1 ($p<0,001$) ve IGFBP-3 ($p<0,01$) düzeylerinde ise anlamlı azalma gözlemlendi. Serum GH, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki değişim sırasıyla şekil 17, 18 ve 19’da görülmektedir.



Şekil 18: Serum IGF-1 düzeylerindeki değişim



Şekil 19: Serum IGFBP-3 düzeylerindeki değişim

Tablo V: Prepubertal hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ağırlık, boy, VKİ, boy SDS, serum VPA düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, serum glukoz, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri

	Tedavi öncesi n=20 Ortalama ± SS	6.ay n=20 Ortalama ± SS	p
Ağırlık (kg)	16,35 ± 5,63	18,45 ± 6,11	<0,001
Boy (cm)	99,67 ± 16,30	104,80 ± 15,13	<0,001
VKİ (kg / m ²)	16,06 ± 1,58	16,44 ± 1,88	<0,05
Boy SDS	-0,440 ± 0,94	0,78 ± 1,03	<0,001
HOMA-IR	1,20 ± 0,78	1,42 ± 0,93	>0,05
VPA düzeyi (ug / ml)	-----	72,46 ± 24,04	>0,05
Total kolesterol (mg /dl)	155,15 ± 25,16	149,50 ± 24,20	>0,05
Trigliserid (mg /dl)	72,95 ± 20,41	76,65 ± 14,64	>0,05
LDL-kolesterol (mg /dl)	92,62 ± 20,90	88,55 ± 17,84	>0,05
HDL- kolesterol (mg /dl)	45,78 ± 13,05	47,20 ± 10,62	>0,05
VLDL-kolesterol (mg /dl)	15,81 ± 5,42	15,11 ± 2,78	>0,05
Glikoz (mg /dl)	87,95 ± 6,50	87,45 ± 8,06	>0,05
İnsülin (uIU / ml)	5,44 ± 3,35	6,46 ± 3,94	>0,05
C-Peptid (ng / ml)	1,03 ± 0,47	1,27 ± 0,61	<0,05
Leptin (ng / ml)	4,50 ± 3,63	3,55 ± 1,79	>0,05
Ghrelin (pg / ml)	1,37 ± 0,80	2,19 ± 1,09	<0,05
GH (ng / ml)	1,84 ± 0,71	1,90 ± 0,73	>0,05
IGF-1 (ng / ml)	543,52 ± 109,90	466,41 ± 113,63	<0,01
IGFBP-3 (µg / ml)	3660,51 ± 969,16	2835,72 ± 1410,67	<0,05

Tablo VI: Pubertal hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ağırlık, boy, VKİ, boy SDS, serum VPA düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL- kolesterol, VLDL-kolesterol, serum glikoz, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri

	Tedavi öncesi n=15 Ortalama ± SS	6.ay n=15 Ortalama ± SS	p
Ağırlık (kg)	37,91 ± 6,46	41,60 ± 6,68	<0,001
Boy (cm)	146,26 ± 7,74	150,10 ± 8,48	<0,001
VKİ (kg / m ²)	17,71 ± 3,17	18,45 ± 2,87	<0,05
Boy SDS	-0,3257 ± 0,70	0,074 ± 0,72	<0,01
HOMA-IR	2,26 ± 0,97	2,21 ± 1,08	>0,05
VPA düzeyi (ug / ml)	-----	82,14 ± 27,07	>0,05
Total kolesterol (mg /dl)	148,80 ± 17,48	160,26 ± 14,22	>0,05
Trigliserid (mg /dl)	80,20 ± 21,40	103,60 ± 26,45	>0,05
LDL-kolesterol (mg /dl)	84,24 ± 17,01	88,73 ± 20,88	>0,05
HDL- kolesterol (mg /dl)	45,41 ± 11,10	48,68 ± 12,61	>0,05
VLDL-kolesterol (mg /dl)	20,18 ± 10,09	23,56 ± 8,59	>0,05
Glikoz (mg /dl)	90,13 ± 4,91	91,20 ± 8,59	>0,05
İnsülin (uIU / ml)	10,22 ± 4,55	9,80 ± 4,65	>0,05
C-Peptid (ng / ml)	1,67 ± 0,59	2,09 ± 0,72	>0,05
Leptin (ng / ml)	7,56 ± 7,54	5,81 ± 3,04	>0,05
Ghrelin (pg / ml)	1,35 ± 0,72	2,01 ± 1,72	>0,05
GH (ng / ml)	1,64 ± 0,63	1,62 ± 0,65	>0,05
IGF-1 (ng / ml)	495,13 ± 82,28	461,85 ± 82,24	>0,05
IGFBP-3 (µg / ml)	4263,00 ± 904,69	3569,36 ± 1523,88	>0,05

Tablo VII : Erkek hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ağırlık, boy, VKİ, boy SDS, serum VPA düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, serum glikoz, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri

	Tedavi öncesi n=18 Ortalama ± SS	6.ay n=18 Ortalama ± SS	p
Ağırlık (kg)	26,35 ± 12,16	29,35 ± 13,0	<0,001
Boy (cm)	120,66 ± 25,48	125,05 ± 24,58	<0,001
VKİ (kg / m ²)	17,10 ± 2,85	17,75 ± 2,76	<0,005
Boy SDS	-0,41 ± 0,79	0,55 ± 0,91	<0,001
HOMA-IR	1,68 ± 1,10	1,86 ± 0,96	>0,05
Total kolesterol (mg /dl)	156,05 ± 25,43	158,22 ± 23,70	>0,05
Trigliserid (mg /dl)	74,27 ± 21,61	88,44 ± 23,39	<0,05
LDL-kolesterol (mg /dl)	88,27 ± 23,34	89,61 ± 22,14	>0,05
HDL- kolesterol (mg /dl)	47,93 ± 11,53	47,83 ± 9,03	>0,05
VLDL-kolesterol (mg /dl)	16,89 ± 8,15	18,90 ± 8,08	>0,05
Glikoz (mg /dl)	88,66 ± 6,89	90,27 ± 8,62	>0,05
İnsülin (uIU / ml)	7,56 ± 4,85	8,20 ± 3,81	>0,05
C-Peptid (ng / ml)	1,37 ± 0,62	1,72 ± 0,61	>0,05
Leptin (ng / ml)	6,23 ± 6,44	4,31 ± 2,30	>0,05
Ghrelin (pg / ml)	1,62 ± 0,73	2,10 ± 1,53	>0,05
GH (ng / ml)	1,67 ± 0,52	1,69 ± 0,70	>0,05
IGF-1 (ng / ml)	524,34 ± 113,20	461,59 ± 75,06	<0,05
IGFBP-3 (µg / ml)	3915,77 ± 1007,14	2875,72 ± 1474,67	<0,05

Tablo VIII: Kız hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ağırlık, boy, VKİ, boy SDS, serum VPA düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, serum glikoz, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri

	Tedavi öncesi n=17 Ortalama ± SS	6.ay n=17 Ortalama ± SS	p
Ağırlık (kg)	24,79 ± 12,82	27,32 ± 13,74	<0,001
Boy (cm)	118,55 ± 28,95	123,32 ± 28,11	<0,001
VKİ (kg / m ²)	16,42 ± 2,08	16,82 ± 2,24	<0,05
Boy SDS	-0,36 ± 0,91	0,39 ± 1,04	<0,05
HOMA-IR	1,62 ± 0,93	1,65 ± 1,18	>0,05
Total kolesterol (mg /dl)	148,58 ± 17,97	149,76 ± 17,29	>0,05
Trigliserid (mg /dl)	77,94 ± 20,50	87,94 ± 25,97	>0,05
LDL-kolesterol (mg /dl)	89,82 ± 15,14	87,58 ± 15,39	>0,05
HDL- kolesterol (mg /dl)	43,14 ± 12,51	47,83 ± 13,70	>0,05
VLDL-kolesterol (mg /dl)	18,52 ± 7,89	18,55 ± 6,53	>0,05
Glikoz (mg /dl)	89,11 ± 4,83	87,76 ± 8,18	>0,05
İnsülin (uIU / ml)	7,41 ± 4,33	7,56 ± 5,26	>0,05
C-Peptid (ng / ml)	1,24 ± 0,60	1,52 ± 0,91	>0,05
Leptin (ng / ml)	5,37 ± 5,08	4,74 ± 2,98	>0,05
Ghrelin (pg / ml)	1,70 ± 1,06	2,12 ± 1,24	>0,05
GH (ng / ml)	1,85 ± 0,82	1,88 ± 0,71	>0,05
IGF-1 (ng / ml)	521,13 ± 88,90	467,48 ± 123,52	<0,05
IGFBP-3 (µg / ml)	3921,94 ± 973,75	3440,69 ± 1482,71	>0,05

Serum valproat düzeyi terapötik sınırlar içerisinde ($76,61 \pm 25,46$) saptanmış olup, serum ilaç düzeyi ile VKİ, serum glukoz, insülin, leptin, ghrelin ve diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Olgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem de tedavinin altıncı ayında parametreler arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Her iki cinsiyette ghrelin düzeyinde belirgin artış mevcuttu. Erkeklerde IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$), kızlarda sadece IGF-1 değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

VKİ ile insülin ve leptin arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ancak VKİ ile ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Boy SDS ile ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Prepubertal hasta grubunda ghrelin ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında negatif ($p < 0,001$), leptin ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında ise pozitif ($p < 0,001$) ilişki saptandı. Pubertal hasta grubunda ise IGF-1 ile ghrelin arasında istatistiksel olarak bu korelasyon gözlenmedi ($p > 0,05$). Klinikte zıt etkilere sahip olan ghrelin ve leptin arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

GH ile ghrelin pozitif ($p < 0,05$), GH ile leptin arasında ise negatif korelasyon ($p < 0,05$) saptandı.

5. TARTIŞMA

Bir yağ asidi türevi olan VPA, erişkinlerde ve çocuklarda hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde etkili en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan birisidir (6, 7). Ağırlık artışı VPA' nın en sık görülen yan etkilerinden olup, ayrıca gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra da görülmektedir (8, 9). Antiepileptik ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve ilerleyerek artan kilo alımı ilaç toleransında azalmanın yanında tip-2 diabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (10, 11, 12). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm de potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (13, 91, 92, 93, 94, 101).

Özellikle çocuklarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi açıklamaya yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır ve mevcut çalışmalar bu mekanizmaları yeterince aydınlatamamıştır. Bununla birlikte glikoz düşüklüğünün neden olduğu iştah artışı, artmış gıda alımı, enerji tüketiminde azalma, hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm muhtemel nedenler olarak kabul edilmektedir (8, 9, 80, 84, 88). Yine karnitin metabolizmasındaki değişiklikler, yağ asidi oksidasyonundaki aksamalar, katekolamin değişiklikleri ve son yıllarda leptin seviyelerindeki değişikliklerin VPA bağımlı obezite gelişiminde önemli olduğu kabul edilmektedir (18, 33, 82). VPA' nın hipotalamusta doğrudan GABA' erjik agonist etkiyle iştah artışı ve gıda alımında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (9, 237).

AEİ ile ilişkili ağırlık artışı, ilk kez 1981 yılında Egger ve Brett tarafından VPA kullanan 100 çocuğun 44' ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir (71). Daha sonra Easter 260 çocuğu kapsayan çalışmasında VPA bağımlı ağırlık artış oranını %9,2 olarak bulmuş ve bu oranın karbamazepin kullananlardan farklı olmadığını iddia etmiştir (70). Novak ise 1,8 -16,9 yaş arasında toplam 55 (30 kız, 25 erkek) hastadan

oluşan retrospektif çalışmasında VPA bağımlı ağırlık artış oranını %36,4 bulmuştur (98). Erişkinlerde ise; Verrotti ve arkadaşları VPA tedavi alan 40 kadın hastada bir yıl sonunda %37,5 ağırlık artışı olduğu saptanmıştır (18). Biton ve arkadaşları ise VPA alan 45 hastanın %38' inde sekizinci ayın sonunda ağırlık artışı olduğunu saptamıştır (8). Dinesen VPA alan 63 epileptik hastada dört kilo veya daha fazla ağırlık artışı olan hastaların oranını %57 bulmuştur (88). Ayrıca bu çalışmada ağırlık artışı olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ağırlık, tedavi süresi, ilaç dozu ve serum ilaç düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Isojarvi ve arkadaşları VPA alan 22 kadın hastada obezite gelişim oranını %59 bulurken (93), Corman ve arkadaşları VPA alan 70 erişkin hastada ağırlık artış oranını %71 olarak bulmuş, hafif orta ve önemli derecede kilo artışının ilaç kullanımına başlanan ilk üç ay içinde görüldüğünü belirtmiştir (80).

Bizim çalışmamızda ise kısa süreli ve erken dönem değişiklikler araştırıldığından olgular ağırlık artışı olanlar ve olmayanlar diye ayrılmadı. Olgularımızda tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayında ağırlık, boy, VKİ ve boy SDS değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptandı ($p<0,001$). Çalışma grubu 3-15 yaş arası büyüme dönemi çocukları kapsadığından ağırlık ve boydaki artış olağan düşünülebilir ancak vücut yağ kitlesi ve büyümenin en duyarlı göstergesi olarak kabul edilen VKİ ve boy SDS' de artış olması anlamlı olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda serum açlık glikoz değerlerinde değişiklik saptanmazken, serum insülin ve HOMA-IR değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan yükselme olduğu gözlemlendi ($p>0,05$). Yapılan çalışmalarda VPA kullanan ve ağırlık artışı olan olgularda açlık serum glikozunda düşme, açlık insülin düzeyinde ise belirgin olarak yükselme olduğu belirtilirken, bizde anlamlı düzeyde olmayan değişiklikler olgularda henüz obezitenin gelişmemiş olmasına bağlı olabilir.

Serum valproat düzeyi tedavi sınırları içerisinde ($76,61 \pm 25,46$) saptanmış olup, serum ilaç düzeyi ile VKİ, serum glikoz, insülin, leptin, ghrelin ve diğer parametreler açısından anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmadı.

Serum glikoz ve insülin düzeyindeki değişiklikler VPA bağımlı ağırlık artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık saptanan bulgudur. Açlık serum glikoz düzeyinin düşmesi bu değişikliklerden birisidir (9, 82, 84). VPA' nın glukoneogenezi belirgin şekilde inhibe ettiği, yağ asidi oksidasyonunun azalması nedeniyle substrat olarak yağlar yerine karbonhidratların kullanımına yol açarak glikoz düzeylerinin düşmesine neden olduğu düşünülmektedir (9). Ayrıca insülin yüksekliği de serum glikozunun düşmesine katkı yapmaktadır. Ancak yapılan bir çok çalışmada insülin düzeyleri ile glikoz düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Bu durum ilave faktörlerin rolünün olduğunu göstermektedir

(9). Serum glikozundaki bu düşüş hiperinsülinizme benzer bir şekilde iştah artışı ve gıda alınımında artışa neden olarak ağırlık artışına yol açan faktörlerden biri olmaktadır. Şüphesiz serum insülin düzeyindeki artışlar VPA bağımlı obezite patogenezinde çok daha önemli kabul edilmektedir (9). VPA' a bağlı hiperinsülinizm oluşmasında bir çok faktörün rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda VPA' nın kısa zincirli (C 2) asetilkarnitin oluşumunu bozduğu, buna karşılık uzun zincirli açıl karnitinleri (C 10-16) artırdığı gösterilmiştir (85). Bu suretle yağ asitlerinin beta oksidasyonu bozulmakta ve glukoneogenez aksamaktadır. Ancak bu mekanizmayı dikkate alarak karnitin desteği yapılan hastalar ile karnitin verilmeyen hastalar arasında ağırlık artışı, serum glikoz ve insülin düzeyleri açısından bir fark olmadığı görülmüştür (84). Yine VPA' nın palmitat ile albümine bağlanmada yarışmak suretiyle uzun zincirli yağ asitlerinde artışa neden olduğu da saptanmıştır (87, 89, 90). Böylece uzun zincirli yağ asitlerindeki artış hiperinsülinizme neden olmaktadır. Ayrıca VPA' nın pankreas beta hücrelerine direkt etki ile insülin salgısında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (36). Hem erişkin hem de çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda da deneysel çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte hiperinsülinizm varlığı saptanmıştır. Isojarvi ve arkadaşları VPA alan 22 kadın hastada yaptığı çalışmada %59 oranında obezite, %64 oranında ise polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm geliştiğini göstermiştir (93). Bu hastalardaki ağırlık artışının ilerleyerek artma eğiliminde olduğu görülürken, açlık serum insülin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Epileptik kadınlardaki ağırlık artışı hiperinsülinizm ile ilişkili olup bu durum hiperandrojenizm ve polikistik over oluşumuna da yol açmaktadır (92, 93). Seksenbir epileptik ve ellibir sağlıklı kontrolde yapılan VKİ hesaplaması, leptin ve insülin düzeyleri ölçümü sonunda VPA tedavi alan hastaların ve kontrol grubunun %49'unda obezite saptanmıştır. VKİ değerleri benzer olmakla birlikte VPA alanların insülin düzeyleri kontrolden yüksek bulunmuştur (30). VKİ'leri benzer olmakla birlikte hem obez erkeklerin hem de obez kadınların insülin düzeyleri kontrolden yüksek bulunmuştur. Yine VPA alan zayıf erkek ve kadınların insülin düzeyleri de aynı cinsiyetteki kontrolden yüksek bulunmuştur (30). VPA alan her iki cinsiyetteki hem zayıf hem de obez kişilerde hiperinsülinizm varlığı VPA' nın hiperinsülinizme neden olduğunun önemli bir göstergesidir. Yaş aralığı 8,5-11,2 olan 20 kız çocukta yapılan bir çalışmada ise açlık insülin düzeyinin ağırlık artışı olanlarda belirgin olarak yüksek olduğu ($51,4 \pm 25,3$ 'e karşılık $28,2 \pm 12,9$) saptanmıştır (23). Bu çalışmada hem obez olanlarda hem de obez olmayanlarda serum ilaç düzeyi ile açlık serum insülin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Benzer bir çalışmada da VPA ile birlikte hem karnitin alanlarda, hem de plasebo alanlarda açlık serum glikozunda düşme,

açlık insülin düzeylerinde ve insülin glikoz oranlarında artış saptanmıştır (84). VPA bağımlı hiperinsülinizmin genellikle açlık ölçümleri olduğu bilinmesine karşılık son zamanlarda postprandial hiperinsülinizm geliştiği de bildirilmektedir (13, 237).

Bizim çalışmamızda ise açlık glikoz değerlerinde değişiklik saptanmazken, serum açlık insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükselme ($8,19 \pm 4,33$ 'a karşılık $8,61 \pm 5,52$) saptandı. Ayrıca serum insülin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p < 0,05$). Bu sonuçlar olgularımızda kilo alımı ve VKİ'de artış olmasına rağmen hiçbirisinde henüz obezite ve sonuçta hiperinsülinemi ile birlikte insülin direnci gelişmemiş olmasına bağlı olabilir.

Son yıllarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogeneğinde leptinin rolü üzerinde durulmaktadır(18, 36). Yağ dokusundan sentezlenen leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını düzenleyen ve tokluğun uyarıcı sinyali olarak kabul edilen bir hormondur (9, 12, 16, 138). Serum leptin düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ kütlesi arasında güçlü bir korelasyon vardır (15). Bu durum obezlerde leptin duyarlılığında azalma (leptin direnci) olduğunu düşündürmektedir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olarak düşünülmektedir (12). Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (12). VPA kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerde sınırlı sayıdaki çalışmada hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür (18, 36). Bizim çalışmamızda olguların altı aylık takibinde serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma izlendi. VPA kullanan 40 kadın hastada yapılan prospektif bir çalışmada bir yıl sonunda 15 hastada obezite geliştiği, açlık serum insülin ve leptin düzeylerinin obezite gelişenlerde belirgin şekilde arttığı gözlenirken, obezite gelişmeyenlerde değişmediği saptanmıştır (104). Bir diğer çalışmada ise serum leptin düzeyleri, VPA kullanan obezler ile VPA kullanmayan obez kontrollerde ve VPA kullanan zayıflar ile zayıf kontrollerde farklı bulunmamıştır (36). Bu sonuçlar VPA'nın tek başına leptin ilişkili iştah ve enerji tüketiminin düzenlenmesine etkisinin olmadığını düşündürmekle beraber leptinden bağımsız olduğunu da göstermemektedir (36). VPA ilişkili ağırlık artışının gelişim mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada da obezitenin serum glikozundaki düşme, hiperinsülinizm ve leptin düzeylerinde artışa bağlı olduğu, ayrıca leptinden daha önce NPY düzeylerinin arttığı belirtilmektedir. Ayrıca NPY bağımlı olduğu düşünülen kortizol yüksekliğinin de obeziteye katkı sağladığı vurgulanmaktadır (238). Bizim çalışmamızda

literatürden farklı olarak serum leptin düzeylerinde artış gözlenmedi. Bu sonuç olgularımızda henüz obezitenin ve dolayısıyla leptin direncinin gelişmemiş olması ile açıklanabilir.

Ghrelın gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (176). İnsanlarda ghrelın düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (181, 182). Çalışmamızda serum ghrelın düzeylerinde VPA tedavinin altıncı ayında belirgin bir artış ($1,66 \pm 0,89$ 'a karşılık $2,11 \pm 1,37$) görülmüştür. Özellikle prepubertal hastalarda bu artış anlamlı iken ($p < 0,001$), pubertal olgularda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gözlemlendi. Olguların altı aylık takiplerinde leptin düzeyinde azalma, ghrelın düzeyinde artış görüldü. Ancak leptin ile ghrelın arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). VKİ ile leptin ve insülin arasında pozitif bir korelasyon mevcutken ($p < 0,05$), böyle bir ilişki VKİ ile ghrelın arasında gözlenmedi. Obez Zucker ratlarda insülin ve leptin düzeyinin yüksek, ghrelın düzeyinin ise düşük olduğu, insülin ve leptinin VKİ ile pozitif ilişkili iken, ghrelın ile VKİ arasında ilişki saptanmadığı ve aynı VKİ' deki obez ratlarda plazma ghrelının zayıf ratlardan daha düşük tespit edildiği belirtilmektedir (240). Beş obez beş zayıf genç erkekte 24 saat içerisinde her yedi dakikada bir ghrelın, leptin ve adiponektin düzeyleri ölçülerek yapılan bir çalışmada, obez grupta leptin düzeyi yüksek, ghrelın ve adiponektin düzeyleri düşük tespit edildiği, plazma ghrelın düzeylerinin zayıf kişilerde gece ve yemek ile ilişkili arttığı, obezitenin yokluğunda en yüksek ghrelın seviyelerinin sabah erken saatlerde gözlemlendiği belirtilmektedir (239). Anoreksiya nervozalı kadın hastaları içeren başka bir çalışmada ghrelın salınımının, VKİ ile güçlü ve negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (203). Ekzojen ghrelın uygulaması farelerde besin alımını artırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusunda artışa neden olmaktadır (180). Farelerde açlığın ghrelın salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (184). Farelerde ghrelının intraperitoneal enjeksiyonu sonrası yeme cevabı test edilen başka bir çalışmada da obez ratlarda görülen ghrelın konsantrasyonundaki artışın leptin yokluğunda obezite gelişiminde ghrelının rolünü desteklediği sonucuna ulaşılmıştır (202). Bir çalışmada, VPA kullanan 40 postpubertal epileptik kadın hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubu iki yıl takip edilmiş, hasta grubunda iki yıl sonunda %37,5 oranında obezite geliştiği saptanmıştır. Obezite gelişenlerde leptin ve insülin seviyeleri anlamlı oranda yüksek iken, ghrelın ve adiponektin seviyeleri düşük tespit edilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada VKİ'nin leptin ve insülin ile pozitif, ghrelın ve adiponektin ile negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (241). Bizim çalışmamızda serum ghrelın düzeyinde artış leptin düzeyinde ise azalma olması,

olgularımızda kilo alımı ve VKİ'de artış olmasına rağmen henüz obezitenin ve dolayısıyla insülin ve leptin direncinin gelişmemiş olması ile açıklanabilir. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımının kontrol grubuna göre %9-40 oranında arttığı gösterilmiştir (217). Sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada da ghrelin düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı ve prepubertal çocuklarda ghrelin konsantrasyonunun, pubertedeki çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (225). VPA tedavinin başlangıç döneminde artmış ghrelin düzeyinin olgularda iştah artışı ve besin alımını tetikleyerek kilo alımına yol açtığı düşünülebilir. VPA kullanan epileptik çocuk hastalarda kilo artışı, tedavinin başlangıç döneminde ghrelin düzeyinde artış ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda olguların boy ve boy SDS değerlerinde tedavinin altıncı ayında anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bu da VPA'nın erken dönemde büyümeyi olumsuz yönde etkilemediğini düşündürmektedir. Ancak tedavinin altıncı ayında serum GH düzeylerinde artış gözlenirken ($p>0,05$), serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde ise belirgin bir azalma dikkati çekti ($p<0,05$). Özellikle prepubertal hasta grubunda ghrelin ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında negatif anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Pubertal hasta grubunda ise ghrelin düzeyinde artış, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinde azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Vainionpaa ve ark. (120) epilepsi nedeni ile VPA tedavisi alan yaşları 8-18 arasında değişen 41 hasta kız çocuğu (16 prepubertal, 11 pubertal, 14 postpubertal) ile 54 sağlıklı kız çocuğu arasında yaptıkları karşılaştırmada, VPA tedavisi alan prepubertal ve pubertal kızlar ile aynı gruptaki sağlıklı kızlar arasında serum insülin, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3 düzeyleri arasında herhangi bir farkın olmadığı, VPA tedavisi alan postpubertal kızlar ile kontrol grubu arasında ise insülin, IGF-1 ve IGFBP-1 düzeyleri arasında önemli bir fark yok iken, IGFBP-3 düzeylerinin tedavi alan grupta daha düşük olduğu belirtilmektedir. Rattya ve ark (110) ise VPA tedavisinin endojen büyüme hormonu sekresyonunu arttırmadığı ve lineer büyümenin hızlanmadığı, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin VPA tedavi alan kızlarda normal saptandığı belirtilmektedir. VPA ile tedavi olan kızlarda kilo artışı gözlenirken bu durumun ilaca prepubertal yada pubertal dönemde başlanması ile ilgisinin olmadığı ve büyümeyi etkilemediği belirtilmektedir. VPA ve karbamazepin kullanan epilepsili prepubertal 100 hastada (60 hasta, 40 kontrol) yapılan bir çalışmada, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde önemli bir farklılık olmadığı, anti-epileptik ilaçların prepubertal epileptik çocuklarda kilo artışına yol açarak obeziteye neden olduğu fakat büyümeyi etkilemediği belirtilmiştir (243). Wren ve ark (217) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Ghrelin,

büyüme hormonu salgılatıcı hormon salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak ghrelin verildikten sonra GH düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise GH düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeyine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. (218). Whatmore ve ark (225)' nin 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile VKİ arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca prepubertal çocuklarda ghrelin konsantrasyonunun, pubertedeki çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuş, pubertal evre artması ile ghrelinde azalmanın erkeklerde kızlardan daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır (225). Ghrelin IGF-1 ve leptin ile negatif ilişki gösterirken, IGFBP-1 ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur (225). IGF-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin GH - IGF aksı veya periferal IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeyinde azalmanın IGF-1 düzeylerini artırdığı, böylece büyümenin hızlandığı ileri sürülmektedir. Bütün bu bulgular ghrelinin doğrudan büyüme uyarıcı hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine olan etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyüme hızlandırdığını düşündürmektedir (225). Bizim çalışmamızda ghrelin ve IGF-1 arasındaki negatif ilişki prepubertal olgularda daha belirgindi. VPA tedavisi sırasında özellikle prepubertal olgularda tedavi ile artan ghrelinin, GH-IGF-1 aksını negatif yönde etkileyebileceği düşünüldü. Bu durum literatürde belirtildiği gibi, ghrelin ile IGF-1 arasındaki negatif ilişki ile izah edilebilir. Malik ve ark. (228) büyüme hormonu eksikliği olan hastalarla, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeylerini farklı bulmamışlardır. Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışardan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini fazla değiştirmemiştir (228). Büyüme hormonu eksikliği olan hastalara büyüme hormonu verilerek yapılan başka bir çalışmada ise; GH tedavisi ile IGF-1 düzeyinde artış, vücut ağırlığı ve vücut yağında azalma, insülin ve glikoz serum konsantrasyonunda artış gözlenirken, ghrelin ve leptin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu sonuç ghrelin ile GH - IGF-1 aksı arasındaki negatif ilişkiyi doğrulamaktadır. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda vücut yağ oranındaki artışın ghrelin salınımında azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür. Büyüme hormonu tedavisi verilen hastalarda artan GH ve IGF-1 düzeyinin ghrelin salınımını negatif feedback etki ile baskıladığı sonucuna ulaşılmıştır (227). Bizim çalışmamızda pubertal grupta tedavi

sonrası serum GH ve IGF-1 düzeyi düşük, ancak serum ghrelin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu grupta tedavi sonrasında VKİ' nin anlamlı olarak artmış olmasına bağlı ghrelin düzeyinin düşmesi beklenirdi. Bu sonuçlar, pubertede artan cinsiyet hormonlarının ghrelin salgısını artırıcı etki göstermiş olabileceğini ve artan ghrelinin GH - IGF-1 aksını baskıladığı şeklinde veya VKİ' deki artışa paralel olarak artması beklenen serbest yağ asitlerinin GH' u baskılamış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Prepubertal grupta ise tedavi sonrası ghrelin düzeylerindeki artış anlamlıdır ($p<0.05$). Aynı hasta grubunda HOMA-IR değeri de tedavi ile artış göstermiştir. HOMA-IR değerinin normal sınırlar içinde olmasına rağmen tedavi öncesine göre yine de artış göstermesi, VPA kullanımına bağlı artan ghrelinin neden olduğu ileri sürülen insülin direnci ile izah edilebilir. Prepubertal grupta GH düzeylerindeki anlamlı olmayan artış, ghrelin artışı ile veya aynı zamanda VPA kullanımına bağlı insülin düzeylerindeki artış ile açıklanabilir. Ghrelin ve GH düzeylerindeki artışa rağmen IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki azalma ise ghrelinin GH - IGF-1 aksı üzerine olan negatif feedback etki ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, VPA kullanan epileptik çocuk hastalarda kilo artışı, tedavinin başlangıç döneminde ghrelin düzeyinde artış ile ilişkili olabilir. VPA tedavisinin başlangıç döneminde artmış ghrelin düzeyi olgularda iştah artışı, besin alımı ve kilo artışının tetikleyicisidir. Ayrıca VPA tedavisi sırasında artan ghrelin düzeyi IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olarak büyümeyi de olumsuz etkileyebilir. Ancak VPA ilişkili ağırlık artışının mekanizmasını ve büyüme üzerine olan olumsuz etkilerini daha iyi aydınlatılmak için hastaların daha uzun dönem izlenmesi ve başka ek faktörlerin varlığının da gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla yeni çalışmalara ve daha uzun dönem sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR:

1. Valproat tedavisi başlanan hastalarda tedavinin altıncı ayında ağırlık, boy, VKİ ve boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü.
2. Tedavinin altıncı ayında serum glukoz değerlerinde değişiklik saptanmazken, serum insülin değerlerinde belirgin yükselme olduğu gözlemlendi. Hiperinsülinemi varlığını gösterebilmek için hesaplanan HOMA-IR değerleri de tedavi öncesi değerlere göre belirgin yüksek bulundu ancak olguların hiçbirisinde klinik ve laboratuvar olarak hiperinsülinemi saptanmadı.
3. Serum lipid değerlerinde tedavinin altıncı ayında tümünde artış gözlenirken, serum lipidleri ile diğer parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı.
4. Serum valproat düzeyleri tedavi sınırları içerisinde olup, kan ilaç düzeyi ile diğer parametreler arasında bir ilişki saptanmadı.
5. Serum ghrelin seviyelerinde tedavinin altıncı ayında tüm hasta grubunda artış gözlenirken, bu artış özellikle prepubertal hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. Puberte ile serum ghrelin seviyelerinde artış mevcut olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
6. Olgularımızda serum ghrelin düzeyleri tedavinin altıncı ayında artarken, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde ise azalma görüldü. Özellikle prepubertal grupta ghrelin düzeyinde artış, IGF-1 ve IGFBP-3 azalma anlamlıydı.
7. Serum leptin değerlerinde ise tedavinin altıncı ayında azalma gözlemlendi. Leptin düzeyinde azalma ghrelin düzeyinde ise artışa rağmen yine de leptin ile ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
8. VKİ ile leptin ve insülin arasında pozitif bir korelasyon mevcutken, böyle bir ilişki VKİ ile ghrelin düzeyleri arasında gözlenmedi.
9. Boy SDS ile ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

ÖZET

VALPROAT KULLANAN EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA SERUM İNSÜLİN, LEPTİN, GHRELİN, GH, IGF-1 VE IGFBP-3 DÜZEYLERİ

Giriş ve Amaç: VPA çocuklarda ve erişkinlerde epilepsi tedavisinde sık kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Ancak ağırlık artışı gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. VPA'ya bağlı ağırlık artışının patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Ghrelin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisidir. Besin alımı ve iştahı uyarır. Enerji tüketimini azaltır. Karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Leptin ve insülin salınımını düzenler. Ghrelinin bu etkileri, insülin rezistansı ve aşırı kilo artışı ile ilişkili görünmektedir. Bu çalışmada VPA ilişkili ağırlık artışında ghrelinin rolü araştırıldı. Ayrıca epileptik çocuklarda VPA tedavisinin büyüme üzerine olan etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde ILAE-1989 sınıflamasına göre idiyopatik jeneralize veya idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı alarak VPA tedavisi başlanan, yaşları 3-15 yıl (ortalama $7,85 \pm 3,9$ yıl) arasında (17 kız,18 erkek; 20 pubertal,15 prepubertal) olgu alındı. Tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ayında sabah açlık döneminde serum örnekleri alındı ve -70°C ' de muhafaza edildi. Bu örneklerden açlık kan glikozu, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. Serum ghrelin, leptin, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ELISA yöntemle ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki değerler karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların tedavi öncesi ile tedavinin altıncı ayında ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, boy SDS değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Serum ghrelin düzeylerindeki artış ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Prepubertal ve pubertal grupta ağırlık, boy, vücut kitle indeksi ve boy SDS değerlerinde

anlamli bir artiş vardi. Prepubertal grupta ghrelin düzeyindeki artiş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı iken, pubertal grupta istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: VPA kullanan epileptik çocuk hastalarda kilo artışı, tedavinin başlangıç döneminde ghrelin düzeyindeki artiş ile ilişkili olabilir. VPA tedavinin başlangıç döneminde artmış ghrelin düzeyi iştah artışı, besin alımı ve kilo artışının tetikleyicisidir. Ayrıca VPA tedavisi sırasında artan ghrelin düzeyi IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olarak büyümeyi de olumsuz etkileyebilir. Ancak VPA ilişkili ağırlık artışının mekanizmasını ve büyüme üzerine olan olumsuz etkilerini daha iyi aydınlatılabilmek için hastaların daha uzun dönem izlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla yeni çalışmalara ve daha uzun dönem sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Valproat, obezite, büyüme, insülin, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3

SUMMARY

SERUM INSULIN, LEPTIN, GHRELIN, GH, IGF-1 AND IGFBP-3

LEVELS IN EPILEPTIC CHILDREN USING VALPROATE

Objective: VPA is commonly used in the treatment of epilepsy in both children and adults. Although it is a very effective drug, it has some unwanted side effects like weight gaining due to valproate treatment. The pathogenesis of valproate-associated weight gain is still controversial. Ghrelin is an important regulator of food intake and fullness. It increases carbohydrate consumption, decreases fat consumption and reduce energy expenditure as a result of induced food intake. It regulates insulin and leptin secretion. It seems that, ghrelin is related to the excessive weight gain and insulin resistance. In this study we investigated the role of ghrelin on valproate-associated weight gain in epileptic children. Effect of VPA treatment on growth in epileptic children is also investigated.

Matherials and Methods: Children who were diagnosed as idiopathic generalize and idiopathic partial epilepsy according to ILAE-1989 classification and were treated with VPA in our clinic were enrolled. this study. In 35 epileptic child (17 female, 18male; 20 puberty, 15 prepuberty). The patients aged 3 to 15 year (mean $7,85 \pm 3,9$ year). Serum samples of cases were taken either before or at the sixth month of the treatment in morning the starvation. Samples were stored in a deep freeze -70°C until assayed. Fasting glucose, insulin, c-peptid, leptin, ghrelin, GH, IGF-1, IGFBP-3 levels were measured on these serum samples. Serum ghrelin, leptin, GH, IGF-1, IGFBP-3 concentrations have measured ELISA method. The results obtained before and at sixth month of the treatment were compared.

Results: Body weight, height, BMI, height SDS measurements and serum ghrelin levels were found to be increased at the sixth month of VPA treatment. IGF-1,

IGFBP-3 levels were statistically lower than before the treatment levels. There were not a statistical difference between the pubertal and prepubertal age groups in respect of increase of body weight, height, BMI and height SDS.

Conclusion: Weight gain in epileptic children using VPA may be related to increased serum ghrelin level. Increased serum ghrelin level causes increased appetite, food intake and weight gain at the early stage of VPA treatment. In addition increased ghrelin level may have a negative effect on growth as a result of the decrease in IGF-1 level. But for being able to explain the mechanism of VPA related weight gain and the negative effect of VPA on growth, long term researchs are needed.

Keywords: Vaproate, obesity, growth, insulin, leptin, ghrelin,GH, IGF-1, IGFBP-3

KAYNAKLAR

1. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: S65-S69.
2. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(6): 447-52.
3. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 29th ed. WB Saunders Co. 2000; 607
4. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15 (5): 529-552.
5. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı, 2000; 68:1076-93.
6. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
7. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332-372.
8. Biton V, Mirza W, Montouris G, Voung A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-177.
9. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Safety* 2001; 24: 969-78.
10. Aynacı FM, Orhan F, Örem A, Yıldırım S, Gedik Y. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein(a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neurol* 2001; 16:367- 369.
11. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication. *Arch Neurol* 1993; 50: 590-593.
12. Isojarvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med.* 2001; 111:290-296.
13. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries , obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249:835-41.
14. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JIT. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43:514-517.
15. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 2002; 17: 265-268.
16. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30(3):765-785.
17. Rohner- Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334:324-325.
18. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53:230-232.
19. Wu S, Legido A, De Luca F. Effects of valproic acid on longitudinal bone growth. *J Child Neurol.* 2004 Jan; 19(1): 26-30.
20. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* Sep; 2001; 42(9):1141-7.
21. Lopponen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Knip M. Reduced levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child.* 1997 Jul;77(1):32-7.
22. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghreline: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001, 12: 118- 122.

23. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003; 27 :12-14.
24. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol*. 2003 Nov; 23(22):7973-81.
25. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice *Gut*. 2003 Jul; 52(7):947-52. Comment in: *Gut*. 2003 Jul; 52(7):918-21.
26. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obes Res*. 2003 Dec; 11(12):1463-70.
27. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral anti obesity targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Oct; 3(5):379-88
28. Ghrelin: Endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 5(Suppl 15): 1219-1227.
29. Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Dieguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behaviour. *Rev Med Univ Navarra*.2004 Apr-Jun;48(2):11-7
30. Serdaroğlu A, Ozkan S, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004 Apr; 19 (4): 271-4.
31. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J. Child Neurol* 2002; 17: S4 –S17.
32. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002; 17: S85-S93.
33. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987; 28:36-45.
34. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22: 489-501.
35. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 22: 489-501.
36. Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
37. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-13.
38. Holmes GL, Ben–Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain . *Pediatr Res* 2001; 49: 320-325.
39. Leviton A, Covan LD: Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1982;I: 40-83.
40. AnlarB. Konvülziyonlu hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15 (6):453 -57.
41. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsies. *Epilepsia* 2001;42 (Suppl 5) :16-23.
42. Murphy JV, Dehkhargani F. Diagnosis of childhood seizure disorders. *Epilepsia* 1994; 35: 7-17.
43. Aydın K, Okuyaz C, Serdaroğlu A, Gücüyener K. Utility of Electroencephalography in the evaluation of common neurological conditions in children. *J Child Neurol* 2003 Jun; 18(6):394-6..
44. Erdem A, Karataş A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci (Turkish)*2002; 19: 1-11.

45. Okuyaz Ç, Aydın K, Serdaroğlu A, Bilir E, Gücüyener K. Çocuklarda uzun süreli video EEG monitorizasyonu. *Epilepsi* 2002; 8:151-155.
46. Aysun S. Epilepsi tedavisinde cerrahi ve yeni seçenekler. İn: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Sinem ofset, Ankara, 1999; S:941-948.
47. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22:27-39.
48. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. İn: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Sinem ofset, Ankara, 1999; S:925-940.
49. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:168-175.
50. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17:2S2-2S8.
51. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs *N Engl J Med* 1996; 334:1583-1590.
52. Leppikn IE. Three new drugs for epilepsy: levatiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol* 2002;17:S53-S57.
53. Wheless JW. Using the new antiepilepsy drugs in children. *J Child Neurol* 2002;17: S58-S64.
54. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332-372.
55. Reynold's EH. Chronic antiepileptic toxicity *Epilepsia* 1975;16:319-352.
56. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl1) : 46-49.
57. Bourgeois BFD. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2002; 17: 2S28-2S33.
58. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 8): 24-32.
59. Feliciani C, Verrotti A, Coscione G, et al. Skin reactions due to anti epileptic drugs: several case-reports with long-term follow-up . *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16: 89-93.
60. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity : overview and management . *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 789-801.
61. Porter RJ, Meldrum B. İn: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 8th ed. McGraw Hills Co 2001; 24:395-418.
62. Eşkazan E, Onat F. Antiepileptik İlaçlar. İn: Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, ed(s). *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Gazi kitabevi 2000; 4:271-284.
63. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Drugs Used to Treat Epilepsy*. İn: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Pharmacology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 15:143-150.
64. Kürekçi E, Alpay F, Tanindi Ş, Gökçay E. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36:600-4.
65. Fenichel GM. Paroxysmal Disorders. İn: Fenichel GM, ed. *Clinical Pediatric Neurology A signs and symptoms approach*. Third ed. WB Saunders Co 1997; 1:1- 46.
66. Wallace SJ. Çocuklarda miyoklonus ve epilepsi: Valproat, etisüksimid, lamotrijin ve zonisamid ile tedavinin gözden geçirme çalışması. *Epilepsi* 1998; Res 29:147-60.
67. Holmes GL, Stafstrom CE. The Epilepsies. İn: David RB, ed. *Child and Adolescent Neurology*. Mosby 1998; 8:183-234.
68. Anderson G. Children versus adults: Pharmacokinetic and adverse -effect differences. *Epilepsia* 2002; 43: S 53-59.
69. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996;46:465-69.

70. Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity (Letter). *Lancet* 1989; i:689.
71. Toksoy H, Tanzer F, Atalay A. Serum carnitine, beta-hydroxybutyrate and ammonia levels during valproic acid therapy. *Turkish J Pediatr* 1995; 37:25-29.
72. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hiperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1992; 101: 782-785.
73. Hug G, McGraw CA, Bates SR. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991;119:799-802.
74. Bohan TP, Helton E, McDonald I. Effect of L-carnitine treatment for valproate – induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56:1405-9.
75. Epeleka I, Grubiia T, Manduib A, Rekić B, Leniekd J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. *Clinica Chimica Acta* 1998; 276:121-27.
76. Tang W, Borel AG, Fujimiya T. Fluorinated analogues as mechanistic probes in valproic acid hepatotoxicity: hepatic microvesicular steatosis and glutathione status. *Chem Res Toxicol* 1995; 8: 671-682.
77. Razalf M, Al-Beraiki AM, Ageel AM. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder: Time dependence of peroxidative injury. *Pharmacological Research* 1997;35(2):153-57.
78. Spiller HA, Krenzelok EA, Klein-Schwartz, Winter ML. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *Clinical Toxicology* 2000;38: 755-60.
79. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981; 283:577-581.
80. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24:240-44.
81. Riva R, Zaccara G, Albani F. Effect of valproic acid administration on carnitine plasma concentrations in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 8:149-52.
82. Breum L, Astrup A, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans : implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41:666-670.
83. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53:230-232.
84. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22:361-364.
85. Silva MF, Jacobs C, Duran M, de Almeida IT, Wanders RJ. Valproate induces invitro accumulation of long-chain fatty acylcarnitines. *Mol Genet Metab* 2001; 73:358-61.
86. Biton V, Mirza W, Montouris G, Voung A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-177.
87. Brodersen R, Jorgens N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990; 37:704-709.
88. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 70:65-69.
89. Vorum H, Andersen S, Brodersen R. Valproate competes with palmitate for binding to serum albumin. *Epilepsia* 1989; 30:370-373.
90. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993;16:55-64.

91. Genton P, Bauer J, Duncan S, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 43:295-304.
92. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43:446-51.
93. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip Mi Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39:579-584.
94. Isojarvi JIT, Tauboll E, Tapanainen JS, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a reponse and an alternative view. *Epilepsia* 2001; 42:305-310.
95. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JIT. Early hormonal changes during valproat or carbamazepine treatment. *Neurology* 2001; 57:440-444.
96. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczac M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42:1002-6.
97. Sharma S, Jacobs HS . Polycystic ovary syndrome associated with treatment with the anticonvulsant sodium valproate. *Current Opinion in Obtet Gynecol* 1997; 9:391-392.
98. Novak GP. Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproat. *J Child Neurol* 1999;14: 490-495.
99. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28:126-129.
100. Wolden - Hanson T, Gidal BE, Atkinson RL. Evaluation of a rat model of valproate-induced obesity. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1075-1081.
101. Herzog AG , Schacter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42:311-315.
102. Akin R, Okutan V, Sarıcı U, et al. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998; 19:129-31.
103. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjan S, Sawaya R, El- Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58:
104. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33:142-8.
105. Eiris-Punal J, Del Rio-Garma M, Del Rio Garma MC, Lojo- Rocamonde S, Novo-Rodriguez I, Castro -Gago. Long term treatment of chilren with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40:1761-6.
106. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33:932-5
107. Boran P, Yılmaz Y, Turan S, Bereket A. The Effects of Carbamazepine and Valproic Acid Monotherapy on Thyroid Functions, Lipid and Bone Metabolism. *Çocuk Dergisi* 2004; 4(3):157-162.
108. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobuline and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and valproic acid. *Epilepsia* 1985; 26:594-596.
109. Guo CY, Romen GM, Atkinson SA. Long- term valproat and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:1141-1147.

110. Rattya J, Vainionpaa L, Knip M, Lanning P, and Isojarvi JIT. The effects of valproate, carbamazepine, oxcarbamazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999;103:588-593.
111. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 43-46.
112. Weinstein RS, Bryce FG, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:1003-9.
113. Feldkamp J. Long term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct drugs effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:37-43.
114. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001 Sep; 42 (9):1141-7.
115. Wu S, Legido A, De Luca F. Effects of valproic acid on longitudinal bone growth. *J Child Neurol.* 2004 Jan; 19(1):26-30.
116. Lopponen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Knip M. Reduced levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child.* 1997 Jul;77(1):32-7.
117. Syndre PJ, Badura LL. Chronic administration of sodium valproic acid slows pubertal maturation in inbred DBA/2J mice: skeletal, histological, and endocrinological evidence. *Epilepsy Res*, 1995; 20:203-211.
118. Rattya J, Vainionpaa L, Knip M ve ark. The effects of valproate, carbamazepine, oxcarbamazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics*, 1999; 103:588-593.
119. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 1993; 329:1383-1338.
120. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakainen AJ. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol*, 1999; 45:444-450.
121. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia.* 2001 Aug; 42(8): 1002-6.
121. Saka N. Diabetes Mellitus. İn: *Pediatrici. Neyzi O, Ertuğrul T (eds). 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, S:1306-1321.*
123. Mercado MM, Mc Lenithan JC, Silver KD, Schuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Report* 2002; 2:83-95.
124. Takayama S, White MF, Kahn CR, Phorbol ester -induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem* 1998;263: 3440-7.
125. Berberoğlu M. Obezite ve glukoz intoleransı. *Çocuk ve Ergen Obezitesi Kurs Kitabı. THK Basımevi, Ankara 2002, S:31-36.*
126. Alberada M, Rodriguez- Espinoza J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assesment of insulin sensitivity and beta cell function from measurement in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507-1511.
127. Mathews DR, Hasker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.

128. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* 2002;19: 519-627
129. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4th ed, NewYork: Marcel Dekker, 2003; 823-858.
130. Schwartz MW, Figlewicz DP; Baskin DG. Insulin and the central regulation of energy balance : Update 1994. *Endocrinol Rev* 1994; 2:109-113.
131. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neuroscience* 1988; 11: 107-111.
132. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-930.
133. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854
134. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 2002;17 (4): 265-268. Comment in: *J Child Neurol*. 2003 Apr; 18 (4):306.
131. Coleman DL. Effects on parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9:294-297
132. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
133. Sone M, Osamura RY. Leptin and pituitary. *Pituitary* 2001; 4:15-23
134. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
135. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice MA. Leptin; physiology and pathophysiology. *Clin Physiology* 1998; 18:399-419.
136. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392:398-401.
137. Caro JF, Kolancynski JW, Nyce MR: Decreased cerebrospinal fluid /serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161
138. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptine in the neuro- endocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250-252.
139. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M, Leptin and its potential role in human obesity. *J Int Med* 1999; 245:643-652.
140. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30(3):765-785.
141. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B, Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44:382-390.
142. Rohner- Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334:324-325.
143. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:6093-6.
144. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996; 381:745.
145. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, et al. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1998; 395:763-770.
146. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3:575-579.

146. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1368-1372.
147. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999 Apr 20; 130(8):671-680.
148. Leptin Review. *Annu Rev Physiol*, 2000;62:413-437.
149. Konturek P.C., Czesnikiewicz G.M., Brzozowski T, et al. Neuro-hormonal control of food intake; Basic mechanisms and clinical implications. *J Physiology and Pharmacology* 2005; 56(6): 5-25.
150. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
151. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Int Med* 1999; 245:643-652.
152. Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. *Diab Nutr Metab* 1998; 11:17-19.
153. Cinaz P, Şen E, Bideci A, Ezgü FS, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1999; 88:753-756.
154. Blum Wf, Englaro P, Hanitsch S, Hertel NT, Muller J. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 82- 2904-2910.
155. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-3913
156. Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obesity* 1995;19:517-534.
157. Clayton PE, Tillmann V. Advances in endocrinology. *Arch Dis Child* 1998; 78:278-284
158. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858.
159. Schwartz MW, Figlewicz DP; Baskin DG. Insulin and the central regulation of energy balance : Update 1994. *Endocrinol Rev* 1994; 2:109-113.
160. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obes Res* 2003 Dec; 11(12):1463-70.
161. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-908.
162. Farooqi IS, O'Rahilly S. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000; 83:31-34.
163. Broglio F, Goltera C, Arvat E, Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res* 2003; 109-117.
164. Yu WH, Kimura M, Waczeqaska A, Karanth S, Mc Cann SM: Role of leptin in hypothalamic pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:11-73.
165. Ahmet M.L., Ong KKL., Morrell D.J. et all: Longitudinal study of leptin concentrations during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899-905.
166. Wauters M., Considine RV., Van Gall L.F: Human Leptin; from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143: 293-311.
167. Kiess W, Muller G, Galler A, Reich A, Deutscher J, Klamm IJ, Kratasch J. Body fat mass, leptin and puberty. *J Pediatr Endocr Metab* 2000; 13: 717-22.

168. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9): 2904-10.
169. Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. *Arc Dis Child.* 1997 Nov;77(5):396-400.
170. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice MA. Leptin; physiology and pathophysiology. *Clin Physiology* 1998; 18:399-419
171. Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 30(2)113-118. *PNAS,* 2004 ; 101 (9) :3258-3263.
172. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JIT. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43:514-517.
173. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53:230-232.
174. Caksen H, Deda G, Berberoglu M. Does long-term use of valproate cause weight gain in prepubertal epileptic children? *Int J Neurosci.* 2002 Oct; 112(10):1183-9.
175. Olavi U: Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Intern Med* 2003; 14:351- 356.
176. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secreteagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 12: 118-122.
177. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003; 27:12-14.
178. Ghrelin: Endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 5 (Suppl 15): 1219-1227.
179. Vallejo C, Gomez G, Chacatas C and et al. Enriched protein diet - modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regulatory Peptides* 2004; 121:1-3, 113-119.
180. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
181. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
182. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707-709.
183. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42.
184. Cummings DE, Purnell JQ, Weigle DS, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-1719.
185. Korbonits M, Grossman AB. Ghrelin : update on a novel hormonal system. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:S67-S70.
186. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V: Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regulatory Peptides* 2003; 116:15, 101-107.
187. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
188. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res.* 2001; 86:5992-5995.

189. Konturek P.C., Czesnikiewicz G.M., Brzozowski T, et al. Neuro-hormonal control of food intake; Basic mechanisms and clinical implications. *J Physiology and Pharmacology* 2005; 56(6): 5-25.
190. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5083-86.
191. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-244.
192. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3997-4000
193. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001; 44:87-93.
194. Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001; 280:R 1483-1487.
195. Broglio F, Goltera C, Arvat E, Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res* 2003; 109-117.
196. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*. 2003 Jul; 52(7) :947-52. Comment In: *Gut*. 2003 Jul; 52(7): 918-21.
197. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral anti obesity targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*: 2004 Oct; 3(5) 379-88.
198. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heian ML. Circulation ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50(4):707-709.
199. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*2002; 56:203-206.
200. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F(ed), 4 th ed, New York: Marcel Dekker, 2003;823-58.
201. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4753-4758.
- 202.. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci*. 2004 Dec 10; 76(4):473-8.
203. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader- Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:174-178.
204. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004 Jan-Feb; 15(1):12-20.
205. Akamizu T, Takaya K, Irako T and et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinology* 2004; 150:447-455.
206. Mocchioli G, Tschöp M, Papotti M, and et al Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin. implication in metabolism and obesity. *Eur J Pharmac*, 2002; 440:2-3, 235-254.
207. Björn F, Lillema M, Johannes H. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance and smoking in clinically healthy men: The atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 11:1460-1463.

208. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-244.
209. Laughlin T, Abbasi F, Lamendola C and et al. Plasma ghrelin concentration are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (4): 1630-1635.
210. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heian ML. Circulation ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50(4):707-709.
211. Morpurgo PS, Resnik M, Agosti F and et al. Ghrelin secretion in severely obese subjects before and after 3-week integrated body mass reduction program. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(8):723-727.
212. Cummings D, Weigle D, Frayo S, and et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New Eng J Med* 2002;346 (21): 1623-1630.
213. Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325 – 4328.
214. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci.*2004 Dec 10; 76(4):473-8.
215. Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Dieguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behaviour. *Rev Med Univ Navara.* 2004 Apr-Jun; 48 (2): 11-7.
216. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, et al. In vivo and invitro effects of ghrelin motilin related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73:54-61.
217. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5992-95.
218. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-11
219. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its reseptör, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
221. James RJ, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8): 3847-50.
222. Soriano –Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early aulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144:30-35.
223. Baker J, Lui JP, Robertson EJ. Role of insulin-like growth factors in embrionic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
224. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N. Engl J Med* 1997; 336:633-640.
225. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).*2003 Nov;59(5):649-54.
226. Janssen JA, Vander Toorn FM, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J. Endocrinol* 2001:145:711-716.
227. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growthhormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov; 88(11):5193-8.

228. Malik IA, English PJ, Ghatei MA, Bloom SR, MacFarlane IA, Wilding JP. The relationship of ghrelin to biochemical and anthropometric markers of adult growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2004 Jan; 60(1):137-41.
229. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
230. Loche S, Casini MR, Faedda A. The GH/IGF-1 axis in puberty. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 85: 1-4.
231. Cohen P and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford 2000; 286-302.
232. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism* (4th ed) Newyork: McGrawHill, Inc, 2001;1265-1316.
233. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed) Philadelphia : W.B. Saunders Co 1998;1427- 1505.
234. Clemmons DR. Insuline-like growth factors -1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia : W.B. Saunders Co 2001; 439-460.
235. Ferry RJ Jr, Cerri RW, Colen P. İnsuline-like growth factors binding proteins: New fonctions, *Hor Res* 1999; 51:53-67.
236. Lopez- Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG: Genetic defects of the growth hormone- insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol* 2000; 11:43.
237. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51:1274-8.
238. Aydın K, Serdaroğlu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K. Serum insulin, leptin and Neuropeptide Y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005 Oct; 20(10): 848-51.
239. Yıldız BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 13;101(28):10434-9.
240. Beck B, Max JP, Fernet B, Richy S. Adaptation of ghrelin levels to limit body weight gain in the obese Zucker rat. 2004 Jun 11; 318(4):846-51.
241. R. Greco, G. Latini, F. Chiarelli, P. Lannetti, and A. Verrotti, PhD: Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005; 65: 1808-1809.
242. Soriano GL, Barrios V, Martos G, Choven JA, Argente J.Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:119-121.
243. Serdaroğlu A, Babacan A. Valproat ve karbamazepin kullanan prepubertal epileptik çocuklarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri Ankara 2003; uzmanlık tezi

Ek 1: Olguların yaş, cinsiyet , VKİ ve serum ilaç (valproat) düzeyleri

Sıra	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık		Boy		VKİ		Serum İlaç Düzeyi	
				0	6	0	6	0	6	0	6
1	G Ç	13	K	39,3	42,3	157	163	15,9	15,9		93,3
2	Z.M	3	K	13,6	15,2	88	91,5	17,57	18,16		50,5
3	S S	4	K	8,5	10,7	74,5	83	15,31	15,55		36,09
4	F G	14	K	42	47	152	161	18	18,1		88,74
5	Y K	11	E	32	36	146	149	15	16,2		51,4
6	BÇ	3	E	15	17	95	100	16,6	17,0		45
7	BE	10	K	34	36	148	150	15,5	16,0		112,5
8	ÖD	6	E	29	33,2	120	125	20	21,2		138,4
9	BŞ	4	E	16,3	16,8	100	105	16,3	15,27		75,9
10	ET	12	E	38,3	42	148	153	17,4	17,9		52,5
11	ZBK	6	K	23,8	25,5	115	121,5	18	17,4		75,64
12	EEK	4	K	14,3	15,5	102	107	13,7	13,54		60,4
13	EA	4	K	15	17,5	91	96	18,1	19,0		84,2
14	MT	6	K	20,8	22	115	120	15,7	15,2		54,85
15	ÖE	5	E	17	19,5	104	110	15,7	16,1		65,4
16	AA	14	K	50	53,8	152	153	21,6	22,9		58,4
17	FD	10	K	34	34,9	134	136,5	18,9	18,96		132,46
18	EG	4	E	15	15,8	103	109	14,1	13,3		53,96
19	MBK	10	E	47	47,6	134	136	26,2	25,8		34,94
20	KP	8	E	27,3	31	132	134	15,6	17,3		77,4
21	DA	4	E	12	14	85	89	16,6	17,6		34,65
22	ÜÖ	4	K	8,3	10	72	82	16	14,9		87,42
23	KÖ	4	K	12,9	14,3	90	93	15,9	16,5		95,74
24	COK	4	E	10,8	13,8	84	92	15,4	16,3		79,8
25	AKÖ	15	E	41	45	155	157	17	18,2		64,5
26	HFC	7	E	19	22	108	111	16,3	17,8		89,7
27	MA	12	E	32	35	146	148	15	15,9		82,9
28	AGK	3	E	11,3	13,5	83	89	16,6	17,0		84,9
29	BU	6	K	18,3	20,0	113	115	14,4	15,1		68,6
30	GS	10	E	27,5	32	136	140	14,9	16,3		97,4
31	HSB	11	E	40,8	43	140	145	20,8	20,4		65,2
32	ŞÇ	11	K	28,8	34	140	145	14,6	16,1		89,4
33	EM	14	E	43	50,8	153	159	18,3	20,1		95,4
34	HNÖ	7	K	18,9	21,7	119	122	13,4	14,6		90,72
35	BED	12	K	39	44,2	153	156	16,6	18,1		113,2

Ek 2 : Olguların yaş , cinsiyet, Total kolesterol, Trigliserid, HDL kol., LDL kol., VLDL kol. düzeyleri

sıra	İsim	Yaş	Cins	Total Kol.		Trigliserid		LDL kol.		HDL kol.		VLDL kol.	
				0	6	0	6	0	6	0	6	0	6
1	G Ç	13	K	140	178	104	145	77	111	42	38	20,8	29
2	Z.M	3	K	150	127	68	59	97	83	39	34	13,6	9,8
3	S S	4	K	125	150	111	80	77	102	25,8	32	22,2	16
4	F G	14	K	158	163	146	96	84	87	45,3	57	29,2	19,2
5	Y K	11	E	126	136	48	102	68	77	48	42	9,6	20,8
6	BÇ	3	E	96	120	68	80	44	61	38	42	13,9	16,4
7	BE	10	K	148	160	47	117	92	85	46,9	58	9,4	20,4
8	ÖD	6	E	178	145	109	56	120	80	36	54	21,8	11,2
9	BŞ	4	E	219	210	56	94	153	150	55	50	11,2	18,8
10	ET	12	E	163	150	99	132	91	70	52	55	19,8	23,4
11	ZBK	6	K	211	132	114	82	116	64	62	52	22,8	16,4
12	EEK	4	K	135	157	79	91	86	75	33	64	15,8	18,2
13	EA	4	K	218	169	64	58	142	100	63	56	12,8	12,6
14	MT	6	K	172	124	76	89	122	70	35	36	15,2	17,8
15	ÖE	5	E	168	133	111	98	118	93	28	29	22,2	19,6
16	AA	14	K	154	166	194	160	87	103,	28	30,2	38,8	32,4
17	FD	10	K	198	141	67	47	114	62	71	70	13,4	9,4
18	EG	4	E	227	195	80	70	167	121	44	60	16	14
19	MBK	10	E	182	166	181	165	106	90	40	43	36,2	33
20	KP	8	E	155	156	55	54	87	95	57	67	11	10,8
21	DA	4	E	172	146	63	62	112	85	47	48	13	12,5
22	ÜÖ	4	K	168	154	104	105	113	95	34	40	20,8	18,4
23	KÖ	4	K	206	149	131	80	133	91	47	42	26,2	16
24	COK	4	E	131	130	35	75	60	60	63,9	53	7	16
25	AKÖ	15	E	132	151	80	100	64	97	48	38	20	18,2
26	HFC	7	E	167	170	98	75	83,4	102	64	53	19,6	15,3
27	MA	12	E	132	147	52	107	67,6	52	58	53	6,4	12,1
28	AGK	3	E	178	166	65	87	102	104	63	45	13	14,6
29	BU	6	K	140	141	44	67	82	104	48	37	8,8	13,4
30	GS	10	E	161	160	64	61	76	72	35	48	14	12,2
31	HSB	11	E	170	186	106	172	117	105	56	45	15,2	34,4
32	ŞÇ	11	K	136	163	99	123	77	104	39	42	19,8	24,6
33	EM	14	E	141	181	171	174	77	133	30	36	34,2	36,8
34	HNÖ	7	K	118	116	47	71	76	70	33	50	9,4	14,2
35	BED	12	K	124	156	80	138	66	83	42	75	16	27,6

Ek 3: Olguların yaş, cinsiyet, glukoz, insülin, c-peptid, leptin, ghrelin düzeyleri

Sıra	İsim	Yaş	Cins	Glukoz		İnsülin		C.Peptid		Leptin		Ghrelin	
				0	6	0	6	0	6	0	6	0	6
1	G Ç	13	K	96	98	8,98	6,84	1,52	1,38	3,582	3,582	2,645	1,017
2	Z.M	3	K	92	88	4,2	<2,0	0,7	0,57	6,567	3,582	3,255	0,813
3	S S	4	K	87	78	6,9	<2,0	0,98	0,72	2,388	2,388	11,394	1,220
4	F G	14	K	94	94	14,7	18,8	2,33	2,76	2,388	3,582	2,238	1,831
5	Y K	11	E	120	96	13,3	8,98	1,65	1,52	1,791	2,388	1,831	7,528
6	BÇ	3	E	57	87	<2,0	<2,0	<0,5	0,98	4,776	2,985	1,424	0,813
7	BE	10	K	96	100	8,39	4,70	1,34	0,91	6,567	5,970	3,662	0,610
8	ÖD	6	E	91	78	5,81	5,90	1,15	1,18	3,582	3,582	2,034	1,627
9	BŞ	4	E	78	82	3,34	3,75	0,73	0,93	8,358	10,149	2,848	1,424
10	ET	12	E	85	96	7,28	7,30	1,72	1,75	15,522	7,164	1,627	0,813
11	ZBK	6	K	94	102	7,51	6,12	1,15	1,09	9,552	5,373	10,173	1,424
12	EEK	4	K	84	75	4,29	<2,0	0,67	0,53	2,985	2,985	1,220	2,645
13	EA	4	K	83	90	5,82	7,08	1,18	1,57	3,582	2,388	0,406	11,597
14	MT	6	K	89	77	4,24	2,66	0,71	0,85	2,388	2,388	1,220	1,424
15	ÖE	5	E	92	80	13,9	6,77	1,62	1,55	16,716	2,388	1,220	1,831
16	AA	14	K	82	80	18,3	10,5	1,70	2,12	19-701	14,328	0,610	2,238
17	FD	10	K	89	91	11,7	5,92	1,04	1,94	15,522	7,164	2,034	1,220
18	EG	4	E	97	93	10,6	16,0	1,60	2,34	1,791	2,985	2,848	1,017
19	MBK	10	E	85	76	18,5	4,73	2,71	1,43	25,074	8,358	4,679	1,220
20	KP	8	E	98	104	9,76	10,2	1,98	1,57	6,567	3,582	0,610	2,645
21	DA	4	E	90	90	2,81	4,24	0,6	0,86	2,388	2,388	1,627	2,645
22	ÜÖ	4	K	83	95	9,76	14,2	<0,5	2,58	2,388	3,582	0,813	4,476
23	KÖ	4	K	90	87	4,81	<2,0	1,17	0,56	2,985	2,985	1,220	14,446
24	COK	4	E	82	100	<2,0	3,01	<0,5	0,97	1,791	2,388	0,813	2,441
25	AKÖ	15	E	92	90	4,45	8,55	1,12	2,47	1,791	2,985	1,424	1,017
26	HFC	7	E	95	89	5,18	8,84	1,14	1,75	3,582	4,176	2,848	2,238
27	MA	12	E	88	112	4,25	12,7	0,68	2,64	2,388	3,582	7,324	1,220
28	AGK	3	E	78	84	<2,0	11,6	<0,5	2,47	3,582	2,985	0,610	1,627
29	BU	6	K	95	84	3,19	2,25	0,66	0,90	1,791	2,388	1,017	2,441
30	GS	10	E	91	109	9,0	13,8	1,62	2,88	2,388	2,985	0,813	3,255
31	HSB	11	E	91	83	12,6	5,64	2,11	1,58	5,970	5,373	1,220	7,528
32	ŞÇ	11	K	87	81	7,68	7,82	2,54	2,32	4,179	5,373	1,017	2,848
33	EM	14	E	86	94	9,34	11,6	2,05	1,96	4,179	6,567	2,034	2,034
34	HNÖ	7	K	84	88	3,52	3,74	0,97	0,75	2,388	4,776	3,865	3,052
35	BED	12	K	90	84	4,89	29,2	0,97	3,72	2,388	7,761	7,121	0,813

Ek 4: Olguların yaş, cinsiyet, GH, IGF- 1, IGFBP - 3 düzeyleri

Sıra	İsim	Yaş	Cins	GH		IGF - 1		IGFBP - 3	
				0	6	0	6	0	6
1	G Ç	13	K	1,417	2,928	1151	771	3991	3889
2	Z.M	3	K	1,291	1,291	628	447	4280	3973
3	S S	4	K	1,417	1,333	466	1028	2884	3889
4	F G	14	K	3,558	3,390	676	447	4918	5501
5	Y K	11	E	2,299	1,753	476	600	2289	2367
6	BÇ	3	E	3,390	1,291	1322	428	3065	2024
7	BE	10	K	1,291	1,501	514	409	3516	7192
8	ÖD	6	E	1,291	1,249	533	486	3919	3233
9	BŞ	4	E	1,291	1,249	466	438	4623	6428
10	ET	12	E	1,375	1,291	447	428	1663	6079
11	ZBK	6	K	1,249	1,249	466	419	5056	4394
12	EEK	4	K	1,417	2,257	466	932	2746	10964
13	EA	4	K	3,516	1,963	571	400	4003	1795
14	MT	6	K	1,543	2,508	466	428	3600	2132
15	ÖE	5	E	1,921	1,963	457	428	4166	3624
16	AA	14	K	2,173	1,207	457	428	4960	5285
17	FD	10	K	1,207	1,207	476	409	4304	5904
18	EG	4	E	1,585	1,333	552	486	1579	3660
19	MBK	10	E	1,963	1,753	438	419	4370	2246
20	KP	8	E	1,375	2,802	856	419	5748	1332
21	DA	4	E	1,627	2,257	704	419	5236	652
22	ÜÖ	4	K	3,222	1,921	476	428	3534	1615
23	KÖ	4	K	2,005	1,627	466	428	3010	712
24	COK	4	E	1,795	3,935	447	457	2704	1200
25	AKÖ	15	E	1,333	1,375	571	436	3769	3215
26	HFC	7	E	1,375	1,207	666	466	2168	2631
27	MA	12	E	1,279	1,543	447	704	4888	3522
28	AGK	3	E	1,879	1,543	486	1113	3612	1801
29	BU	6	K	2,299	3,054	2406	676	2770	1609
30	GS	10	E	1,333	1,249	447	419	4918	1585
31	HSB	11	E	1,291	1,291	466	428	3179	1873
32	ŞÇ	11	K	1,291	1,207	447	419	6049	2445
33	EM	14	E	1,711	1,375	447	428	4695	3323
34	HNÖ	7	K	1,417	2,047	486	428	2613	3083
35	BED	12	K	1,207	1,291	428	457	4430	2108

