

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

**EPİLEPTİK HASTALARDA GHRELİN DÜZEYİNİN
BELİRLENMESİ VE GHRELİN DÜZEYİNİN NÖBET
OLUŞUMUNDAKİ ETKİLERİ**

**Dr. Esmâ CANSU MUTLU
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**

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

**EPİLEPTİK HASTALARDA GHRELİN DÜZEYİNİN
BELİRLENMESİ VE GHRELİN DÜZEYİNİN NÖBET
OLUŞUMUNDAKİ ETKİLERİ**

**Dr. Esmâ CANSU MUTLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. F.Dilara İÇAĞASIOĞLU**

**SİVAS
2010**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen ve her zaman örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. F.Dilara İÇAĞSIOĞLU'na, istatistik çalışmalarım da yardımcı olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Zinet ÇINAR'a, ve bugüne kadar her zaman zor anımda desteğini esirgemeyen ve hep yanımda olan annem, babam ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esmâ CANSU MUTLU

Not: Bu çalışmaya başlanmadan önce T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20-05-2008 tarih ve 2008-5/1 nolu kararı (Ek 1) ile izin alınmıştır

Bu tıpta uzmanlık tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında "Epileptik Hastalarda Ghrelin Düzeyinin Belirlenmesi ve Ghrelin Düzeyinin Nöbet Oluşumundaki Etkileri" adlı T-366 nolu tez projesi ile desteklenmiştir.

ÖZET

Epilepsi çocukluk çağının en sık görülen nörolojik hastalıklarından biridir. Epileptik nöbetlerin ve Antiepileptik İlaçların (AEİ) hormon düzeylerinde değişikliklere yol açabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, hormonların da nöbet aktivitesi üzerine etkili olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. Ancak, epileptik nöbet ve AEİ ile endokrin sistem arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ghrelin (GHR), büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi, besin alınımı ve uykunun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Hayvan modellerinde, GHR'nin nöropeptid Y (NPY) ve Gama-amino bütirik asit (GABA) sentezini artırarak endojen antiepileptik etkisi olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda ise; potasyum kanallarını etkileyerek, uyku düzenini bozarak ve/veya büyüme hormonu düzeylerini arttırarak, epileptik nöbeti tetiklediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda; epileptik çocuklarda GHR düzeylerini belirlemeyi, bu düzeylerin epileptik nöbet oluşumuna etkisini, ayrıca valproik asit (VPA) tedavisinin yan etkileri arasında sayılan ağırlık artışının GHR ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı ile takip edilen 71 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak da benzer yaş grubundan 29 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturmadan önce yerel etik kurul onayı alınarak, aileler çalışma hakkında bilgilendirildi ve ayrıntılı onam formu dolduruldu. Tüm çocukların boy ve ağırlıkları ölçüldü, Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı. Sekiz-on saatlik açlık sonrası alınan serum örneklerinde; lipit profili ve GHR düzeyleri bakıldı.

Epileptik çocukların 33'ü kız, 38'i erkek, yaşları ise 6 ay 12 yıl ($7,06\pm 4,00$) yıl arasında değişiyordu. GHR düzeyi; epileptik çocuklarda $254,06\pm 183,78$ pg/ml, kontrol grubunda $139,42\pm 65,54$ pg/ml saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında, epileptik çocukların GHR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hastaların %36'sı VPA tedavisi alıp en az 6 aydır nöbet geçirmeyen, %35'ide yeni tanı almış epileptik olgulardı. VPA tedavisi alan hastalarda GHR düzeyi: $267,30 \pm 189,25$ pg/ml, tedavi almayan grupta ise, $240,83 \pm 179,93$ pg/ml idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Ayrıca kontrol grubu, VPA tedavisi alanlar ve ilaç kullanmayan hastalar boy, ağırlık, VKİ ve lipit profili açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Çalışmamızın sonuçları; GHR'nin endojen antiepileptik etkisinin olmadığını, aksine nöbet oluşumuna katkısı olabileceğini, ayrıca VPA tedavisi ile ilişkili tartı alımında rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu etkilerin değerlendirilmesinde daha uzun süreli, daha fazla hastanın katıldığı kontrollü klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Ghrelin, Valproik Asit, Vücut Kitle İndeksi

SUMMARY

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases of childhood. There are not only studies demonstrating that epileptic attacks and Antiepileptic Drugs may result in changes on hormone levels but also studies suggesting that hormones may be influential on attack activity. However, the relationship between epileptic attacks and Antiepileptic Drugs and endocrine system has not been clarified yet. Ghrelin (GHR) is a hormone which allows for growth hormone release and plays a role in energy balance, food intake and regular sleep routine. In animal models, it has been proved that GHR has an endogenous antiepileptic effect by increasing the synthesis of neuropeptide Y (NPY) and Gama-amino butyric acid (GABA). In different studies, however, it has been stated to trigger epileptic attacks by affecting potassium channels, disturbing regular sleep routine and/or increasing the level of growth hormones.

The objective of this study was to determine GHR levels in epileptic children and to research the effect of those levels on the formation of epileptic attacks and the relationship between GHR and weight gain, which is regarded to be one of the adverse effects of valproic acid (VPA) treatment.

71 patients who had applied to the Children's Neurological Disease Clinic of Cumhuriyet University Hospital and given medical treatment with the diagnosis of epilepsy comprised of the study group. On the other hand, the control group included 29 healthy children from similar age group. Prior to the creation of the study group and the control group, the approval of the local ethical committee was obtained; families were informed about the study and informed consent forms were completed. The heights and weights of all children were measured and their Body Mass Indexes (BMI) were calculated. In the serum samples taken after an eight- or ten-hour hunger, their lipid profiles and GHR levels were observed.

Of the epileptic children, 33 were girls and 38 were boys; their ages varied between 6 months and 12 years ($7,06\pm 4,00$). GHR level was determined to be $254,06\pm 183,78$ pg/ml in the epileptic children and $139,42\pm 65,54$ pg/ml in the control

group. In a comparison of the groups, GHR level of the epileptic children was found to be statistically and significantly higher than that of the control group ($p < 0,05$).

36% of the patients had previously received VPA treatment and had not have any epileptic attacks for at least 6 months while 35% of the patients had just been diagnosed to be epileptic. GHR level was $267,30 \pm 189,25$ pg/ml in the patients who had previously received VPA treatment and $240,83 \pm 179,93$ pg/ml in the patients who had not received any treatment. No significant difference was determined between the two groups ($p > 0,05$).

Furthermore, no significant difference was determined between the groups when the control group, the patients who had previously received VPA treatment and the patients who had not taken any drugs were evaluated according to weight, BMI and lipid profile ($p > 0,05$).

Results of the study indicate that GHR does not have an endogenous antiepileptic effect; on the contrary, it may have a contribution to the formation of epileptic attacks; and it does not play a role in weight gain in association with VPA treatment. However, longer-termed controlled clinical and experimental studies in which more patients participate are needed for the evaluation of the said effects.

Key Words: Epilepsy, Ghrelin, Valproic Acid, Body Mass Index

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Tanım:.....	3
2.1.2. Sınıflama.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etiyoloji.....	7
2.1.5. Tanısal Değerlendirme.....	8
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.7. Prognoz.....	9
2.1.8. Tedavi.....	9
2.1.9. Antiepileptik İlaç Seçimi.....	10
2.1.10. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri.....	11
2.2. GHR.....	11
2.3. GHR ve Epilepsi.....	15
2.4. Sodyum Valproat.....	19
2.4.1. Biyokimyasal Özellikleri.....	19
2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	19

2.4.3. Etki Mekanizması.....	20
2.4.4. Klinik Kullanımı.....	21
2.4.5. Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı.....	21
2.4.6. Diğer Antiepileptik İlaçlar ile Etkileşimleri.....	22
2.4.7. Yan Etkileri.....	22
2.4.8. Valproat Kullanımı ile İlişkili Ağırlık Artışı.....	24
2.5. Enerji Dengesi ve Beslenmenin Kontrolü.....	25
2.5.1. Hipotalamusun beslenme kontrolünde rol alan merkezleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Olguların seçimi:.....	27
3.2. Ölçümler:.....	28
3.3. Serum örneklerinin toplanması:.....	28
3.4. Serum örneklerinin çalışılması:.....	28
3.4.1. Biyokimyasal Analiz:.....	28
3.4.2. Ghrelin:.....	29
3.5. İstatistiksel analiz:.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	:	Adrenokortikotropik Hormon
AEİ	:	Anti Epileptik İlaç
AgRP	:	Agouti-Related Peptide
ALT	:	Alanin Transaminaz
ALP	:	Alkale Fosfataz
ARN	:	Arcuat Nükleus
AST	:	Aspartat Transaminaz
BHSR	:	Büyüme Hormonu Sekretojenik Reseptörü
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca ²	:	Kalsiyum
CART	:	Kokain ve Amfitamin Düzenleyici Amfitamin
DMN	:	Dorso Medial Nükleus
EEG	:	Elektro-Ensefalografi
FSH	:	Folikül Sitümüle Edici Hormon
GABA	:	Gama Aminobütirik Asit
GH	:	Growth Hormon
GHR	:	Ghrelin
GHRH	:	Growth Hormon Releasing Hormon
GnRH	:	Gonotropin Releasing Hormon
HDL	:	High Density Lipoprotein
HPA	:	Hipotalamo-hipofizer Adrenal Aks
ILAE	:	International League Against Epilepsy
IP	:	Intraperitoneal
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	:	Lateral Hipotalamus
LEH	:	Lüteinize Edici Hormon
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE	:	Norepinefrin
NPY	:	Neuropeptide Y
NREM	:	Non-Rapid Eye Movement
NTS	:	Nucleus Tractus Solitarius
P	:	Fosfor
PJE	:	Primer Jeneralize Epilepsi
POMC	:	Pro-Opiomelanocortin
PTZ	:	Pentilen Tetrazol
SPSS	:	Statistical Package for the Social Science
PVN	:	Para-Ventriküler Nükleus
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TSH	:	Troid Sitümüle Edici Hormon
VMN	:	Ventro Mediyal Nükleus
VPA	:	Valproik Asit

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Rat GHR'sinin yapısı.....	13
Şekil 2.2. Alternatif kesimden kaynaklanan değişik GHR türleri.....	14
Şekil 2.3. İnsan GHR'sinin gen ve protein yapısı.....	15
Şekil 2.4. GHRin SSS'de inhibitör nörotransmitterleri modülasyonu.....	18
Şekil 2.5. VPA'nın biyokimyasal yapısı.....	19
Şekil 4.1. Grupların GHR açısından karşılaştırılması.....	34

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Antiepileptik İlaçların Gruplandırılması.....	10
Tablo 2.3. Enerji dengesi ve beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller.....	26
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Grupların boy, ağırlık ve VKİ'ye göre dağılımları.....	31
Tablo 4.3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların nöbet tipine göre karşılaştırılması..	32
Tablo 4.4. Grupların laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.5. Kontrol grubu ile çalışma grubundaki bireylerin GHR yönünden değerlendirilmesi.....	35

1. GİRİŞ

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 (1-3).

Epileptik nöbet esnasında ve sonrasında akut ve kronik olarak hormonlarda değişiklik olabilmektedir. GHR nöroendokrin etkisi olan enerji dengesini ayarlayan uykunun evrelerine de etki eden bir hormondur. Aynı zamanda santral sinir sisteminde (SSS) NPY aktivitesini artırmakla kalmayıp GABA-erjik aktiviteyi de artırarak antiepileptik olarak rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Nöbet geçiren hastalarda nöbet sonrası bakılan GHR düzeyinin yüksek olduğu ve bunun nöbetin açığa çıkmasında tetikleyici rol aldığı düşünülmüştür. Bununla beraber sıçanlarda nöbet oluşturulduktan sonra GHR enjeksiyonunun vagal sinir uyarıp antiepileptik etki gösterip nöbeti sonlandırıldığı görülmüştür (5, 6).

GHR'nin açlık üzerine etki ederek besin alımını uyarır, karbonhidrat kullanımını artırır ve yağ kullanımını azaltarak enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. Bu mekanizma ile GHR obezite, insülin direnci ve aşırı kilo artışı ile ilişkili gibi görünmektedir (7-11).

Uygun antiepileptik ilaç seçimi ve iyi izlem sonucu tüm epilepsi tiplerinde nöbetlerde %75 oranında azalma olabileceği belirtilmektedir (1, 12). VPA, hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve ağırlık artışında rolü olduğu düşünülen bir ilaçtır (12-15).

Biz de çalışmamızda epileptik hastalarda GHR düzeyini belirlemeyi, nöbet üzerine etkilerini ve VPA ile GHR arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım:

Dünya Sağlık Örgütü; Epilepsiyi beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda anormal deşarjlarına bağlı olarak, ani ve geçici motor, duyuşal, otonomik veya zihinsel bir olay ile sonuçlanan, beyinin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (16).

2.1.2. Sınıflama

Epileptik nöbetler için genel olarak kabul gören sınıflandırma sistemi epilepsi tedavisinde görev alan dünya çapında bir organizasyon olan ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından geliştirilmiştir. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması Tablo 2.1.'de görölmektedir.

Tablo 2.1. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (ILAE -1989)

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

1.1. İdiopatik

- Sentrotemporal dikenli beniğn çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal, frontal, paryetal ve oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik ilerleyici epilepsia parsialis 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 (İnfantil 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.)

Epileptik nöbetler klinik özelliklerine ve elektro-ensefalografi (EEG) özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. En temel ayırım parsiyel ve jeneralize nöbetler arasındadır. Parsiyel nöbetler, bir serebral hemisferde sınırlı sayıda nöronun eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşmaktadır.

Jeneralize nöbetler ise, her iki serebral hemisferde bulunan nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşmaktadır. Parsiyel nöbetler olarak başlayan ve ardından tüm beyne yayılan nöbetler sekonder jeneralize olarak adlandırılır. Parsiyel nöbetler; serebral kortekste spesifik bir alanda veya odaktan başlarlar. Nöbetin spesifik belirtileri, nöronal değarjın kaynaklandığı veya yayıldığı korteks bölümüne göre değişmektedir.

Parsiyel nöbetler basit ve kompleks parsiyel nöbet olarak ayrılmaktadır. Basit parsiyel nöbetleri, kompleks parsiyel nöbetlerden ayıran temel özellik; basit parsiyel nöbetlerde şuur kaybının olmamasına rağmen kompleks parsiyel nöbetlerde şuurun kısmen veya tamamen kaybolabilmesidir. Hem basit parsiyel hem de kompleks parsiyel nöbetler, genellikle tonik-klonik olan ve tüm beyni etkileyen sekonder jeneralize nöbetlere dönüşebilir. Bu değişim o derece hızlı gelişebilir ki, ilk parsiyel (fokal) nöbetin saptanması güçtür, hatta fark edilmeyebilir.

Jeneralize nöbetler; her iki serebral hemisfer boyunca, nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşur ve konvülsiyonları içerebilir veya içermeyebilir. Jeneralize nöbetler, bulgu ve belirtilerine dayanarak birçok kategoride sınıflandırılmıştır. Örneğin, absans, atipik absans, atonik, klonik, miyoklonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler sayılabilir.

Absans nöbetler veya atipik absans nöbetler (petit mal) – hastanın düşünce veya aktivite akışında anlık bir kesinti veya durma ile karakterizedir.

Atipik absans nöbetler, tipik absanstan hem klinik hem de epidemiyolojik olarak ayrılır. Tipik absans nöbetlerinin başlangıcı daha aşamalıdır, süresi 10 saniyeden daha uzundur, nöbetin sonlanması daha yavaştır ve postiktal dönemde konfüzyon görülür.

Atonik nöbetler aynı zamanda "düşme atakları" olarak bilinir. Düşme atakları postural kas tonusunda ani kayıpla oluşur, genellikle yalnızca birkaç saniye sürer, şuur kaybı ve postiktal konfüzyon yoktur.

Miyoklonik nöbetler, şuur kaybı olmaksızın, tek veya tekrarlayan kas seğirmeleri şeklindedir.

Tonik nöbetler özellikle yüzde veya gövdede, kasların sürekli kontraksiyonunu içerir, kollar veya bacaklar sıklıkla (fleksiyon) veya gerilir ve şuur bozulur. Otonom sinir sisteminin stimülasyonu – örneğin anormal solunum paterni, taşikardi, kan basıncı artışına yol açabilir – ve postiktal konfüzyon, uzamış tonik epizodlarla birlikte görülür.

Klonik nöbetler ardı ardına hızlı kas kasılmaları ve gevşemeleriyle karakterizedir. Tıpkı tonik nöbetler gibi, şuur kaybı ve postiktal konfüzyon da klonik nöbetlere eşlik eder.

Tonik-klonik nöbetler (grand mal), çoğu insanın epilepsiyle ilişkilendirdiği dramatik ve "tipik" nöbetlerdir. Fokal başlangıçlı olmayan tonik-klonik nöbetler genellikle aniden, uyarıcı bir aura olmaksızın başlar.

Epilepsi sınıflandırılması yalnızca açığa çıkan nöbetlerin sınıflandırılması değildir. Nöbet sınıflandırılmasındaki tanımlayıcı unsurlara ek olarak hastalığın nedeni, ortaya çıkış yaşı, nöbetlerle birlikte olan özellikler lokalizasyon gibi

göstergeleri içeren nitelikte yapılmıştır (17). İlk epilepsi sınıflaması 1969 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy: İLAE) tarafından yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda nöbet semiyolojisinin ve terminolojisini daha fazla dikkate alarak yeni sınıflandırmalar yapılmış ve halen geçerliliğini sürdüren İLAE 1989 sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.1.) (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Epilepsi prevalansı %0,5-%1 arasında değişmektedir (19, 20). Türkiye’de de 0-16 yaş grubunda, 2004 yılında yapılan tarama çalışmasıyla epilepsi prevalansı %0,8 olarak bulunmuştur (21). Bu tarama çalışmasında saptanan hastaların %26,6’sının antiepileptik ilaç kullandığı saptanmıştır (21).

Çocuklarda yaş, büyüme ve gelişme faktörleri sadece epilepsinin gelişip gelişmememe konusunu belirlemede değil (20) nöbetlerin klinik ve elektriksel görünümleri hangi tip nöbetlerle karşılaşılabileceği konusunda da birinci derecede önemlidir. Tüm otoriteler tarafından kabul görmese de genel olarak yaş, hastalığın prognozunu belirlemede önemli faktör olarak kabul edilir (22-24).

İmmatür beyin nöbete çok daha duyarlı iken yaşla birlikte beyin matürasyonunun tamamlanması nöbete olan duyarlılığı azaltmaktadır (25). Yaşamın ilk 5 yılında epilepsi görülme sıklığı kızlarda yüksek olmakla birlikte tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir (26). Ortalama olarak epilepsilerin %30’u 0-5 yaşlarında, %34’ü erken okul çağında, %13’ü ergenlikte ve %23’ü 20 yaşından sonra başlar (26).

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, 13, 16-32).

2.1.5. Tanısal Değerlendirme

Dikkatli ve ayrıntılı öykü alma doğru tanının temel taşıdır. Tam bir nörolojik muayene ve genel muayene şarttır. Özellikle ciltte yer alan akromik, hipokromik lekeler ve hemanjiomlar gibi stigmatlar ve diğer anomaliler önemli tanısal ip uçları içerebilir. Nörolojik bulgular özellikle serebral felç ile ilgili olanlar, tanı ve prognoz açısından önemlidir (33).

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 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, 32, 34).

Gerektiğinde kısa veya uzun süreli video EEG ve invazif EEG monitörizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılabilir (35, 36). 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 (30, 32).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Bir dizi paroksizmal durum çocuklarda epileptik nöbeti taklit edebilmektedir. Bu nedenle bazen yanlış tanı konulabilmektedir Nöbet yakınması ile başvuran olguların yaklaşık %20-30'unu 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 (1).

2.1.7. Prognoz

Çocuklarda epilepsinin prognozu her hastada önemli ölçüde epilepsi sendromunun tipine bağlıdır. Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde tam nöbet kontrolü görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Ancak prognozla ilgili bazı önemli göstergeler vardır. Nörolojik ve mental anormalliklerin olmayışı başta grandmal olmak üzere nöbetlerin sınırlı sayıda oluşu tek tip nöbet varlığı nöbetin hızlı kontrol altına alınması iyi prognozla ilişkilidir. Tersine nöbetin organik bir sebebinin oluşu mental ve nörolojik anormallik sık grandmal atak, tonik, atonik çok sayıda nöbet tipinin bir arada olması nöbetin erken yaşta başlaması, nöbetlerin çıkışından; Anti Epileptik İlaç (AEİ) başlanmasına kadar geçen süre kötü prognozla ilişkilidir (1, 20, 27, 28, 37).

2.1.8. Tedavi

Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun AEİ başlanması planlanmalıdır. İlk kez epileptik nöbet geçiren kişide aile öyküsü yoksa nörolojik ve fizik muayene, EEG normal ve her hangi bir sendromun stigmatlarını taşııyorsa AEİ ilaç başlamak için ikinci nöbet geçirmesi beklenmelidir. Tekrarlayan nöbetlerde AEİ hemen başlanmalıdır. AEİ tedavisi başlarken nöbetin cinsine yaşa ve en az toksik etkilere sahip ilaç başlanmalıdır. Epilepsi tanısında sendromik tanılar özellikle düşünülüp konulması gerekir. Çünkü bu tedavi şeklini değiştirecektir. 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. Tedavide AEİ başlamak kadar aile ve çocuklara psikolojik destekte ihmal edilmemelidir. (20, 27, 28). Dirençli epilepsilerde AEİ dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (20, 35, 38).

Antiepileptik ilaçlar; nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak Tablo 2.2.'de belirtilen gruplara ayrılmıştır (27).

Tablo 2.2. Antiepileptik İlaçların Gruplandırılması

Majör İlaçlar	Fenobarbital, difenilhidantoin, karbamazepin, Na - 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 İlaç Seçimi

İlaç seçimi öncelikle hastanın geçirdiği nöbet tipine bağlıdır (39). İlk başta monoterapi ile düşük dozda tedaviye başlayıp sonra tedavi dozuna çıkılmalıdır. 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 (27, 13, 40-43). Ancak yeni AEİ'ler genellikle ilave olarak kullanılmaktadır (44, 45). 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 (2, 27, 20, 43).

Genel olarak etkinlik dikkate alındığında AEİ'ler 3 geniş kategoriye ayrılabilir. Yalnızca nonkonvulziv nöbetlere ve belli miyoklonik nöbetlere etkili olanlar; bu kategoriye etosüksimit ve ilişkili bazı ilaçlar ve dionlar girmekte. Generalize yada parsiyel olsun, geniş bir dizi nöbete etkili olanlar; bu grupta benzodiazepinler, sodyum valproat, lamotrijin ve levetresetam yer almakta daha çok parsiyel nöbetler üzerine etkili olanlar arasında gabapentin, vigabatrin, tiagabin, primidon, fenobarbital fenitoin ve ilişkili maddeler, primidon, karbamazepin ve feneturid bulunmaktadır (46).

Antiepileptik tedavide amaç nöbet oluşumunu önlemek olmalıdır. Ancak kullandığımız AEİ'ler 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 (27, 13, 28, 41, 47). Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu antiepileptik ilaçlar faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır (48). 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 (49)

2.1.10. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri

Antiepileptik ilaçlar başta santral sinir sistemi (SSS) (50-52) olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (27, 41, 42, 44, 53, 54).

2.2. GHR

İlk kez Kojima ve ark. (55) tarafından tanımlanan GHR, enerji dengesinde etkili olduğu belirlenen en son hormondur, Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormondur (55-58). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (57, 58), meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (59). GHR mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Çalışılan dokuların GHR mRNA miktarının mide fundusunda en fazla olduğu, bunu da sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği belirlenmiştir (60).

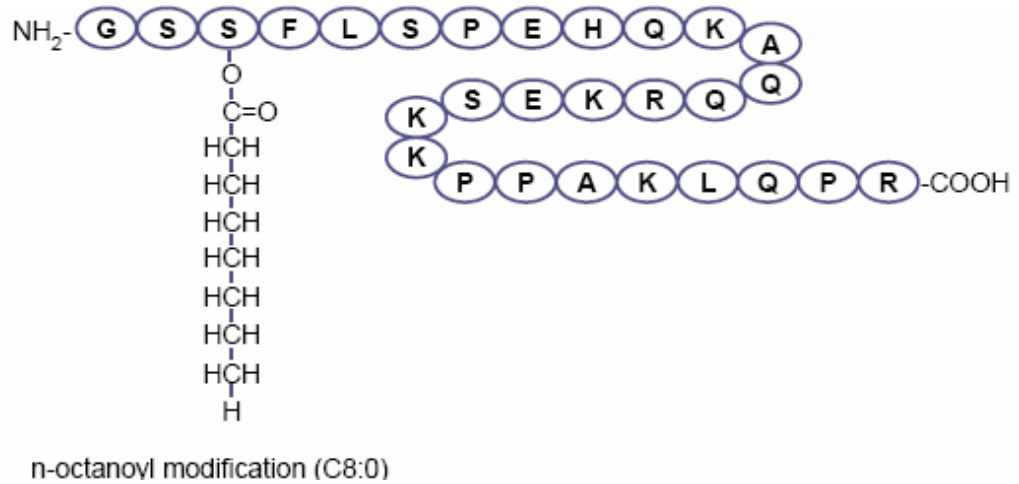
GHR gıda ve kilo alımını uyarır. GHR salınımı ile iştah açılır. GHR iştah büyüme yağ birikimi ne glikoneogenezzisi artırması gibi etkileri ile beyin ve periferel dokularda enerji harcanması ve depolanmasında görevli hormonlardan biridir. GHR hipofizden Growth hormon (GH) salınımını etkiler. Hücre proliferasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol oynar. Geçmişte GH sekresyonunun GH sentezini ve salınımını uyarın GH-releasing hormon (GHRH) ile baskılayan somatostatin olmak üzere iki peptid tarafından kontrol edildiği düşünölmekteydi. 1996'da sıçan midesinde, GHRH reseptöründen ayrı ve GH salınımını etkileyen, bir peptid ile bağlandığında GH sekresyonuna sebep olan bir başka reseptör daha tanımlandı: Growth Hormone Secretagogue Receptor (GHS-R) (61). Bu reseptörün endojen ligandını tanımlamak için yapılan çeşitli çalışmalardan sonra 1999 yılında, mide doku ekstralarında, GHS-R'e yüksek afinitede bağlanma kapasitesine sahip, GH salınımını GHRH ile karşılaştırılabilir hassaslıkta uyarın bir peptid elde edilerek "büyüme" anlamına gelen "ghre" kökünden tüeyen "Ghrelin" adı verildi (55).

GHR aynı zamanda GH salınımını artıran peptid anlamına da gelmektedir ve GHS-R üzerinden etki gösterdiği için bu reseptöre GHR reseptörü de denebilir (55, 62). GHR GH salınımını GHRH'dan farklı bir yol ile uyarır (56). GHRH, GHRH reseptörü üzerine ikincil mesajcı olarak görev yapan intraselüler CAMP'yi artırarak etki gösterir. GHR ise GHS-R'ünü aktive ederek inositol 1,4,5-trifosfat ve protein kinaz C sinyal transdüksiyonu ile intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu artırarak etki eder (55, 63). GHR diğer proteinlerden farklı olarak bir post-translasyonel modifikasyona uğrar.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda grelin uygulaması hipofizden salınan adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirlenmiştir (64). Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda GAH uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizölü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. GAH, GHS'ye benzer bir şekilde hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını uyarılmaktadır. GHS ve GAH, primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir (64).

Moleküler yapısında N terminalindeki 3. aminoasit olan Serin aminoasitinin hidroksil grubunun hidrojeni, bir hidrofobik parça, C₇H₁₅CO ile yer değiştirmiştir. Yani Serin aminoasitinin hidroksil grubu oktaniledir. Başka hiçbir doğal peptidin bu açil grubunda post-translasyonel modifikasyona sahip olduğu gösterilmemiştir.

Bu modifikasyon, peptidin GH salgılatıcı biyolojik aktivitesi için temeldir (62) ve GHR'in N terminalinde hidrofobiklik oluşturduğu, böylece molekülün daha kolaylıkla beyin dokusuna geçerek hipofiz/hipotalamusta etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Şekil 2.1) (65). Rat GHR'sinin yapısı 3.aa olan Serine oktanoik asit ile açillenmiştir (63).

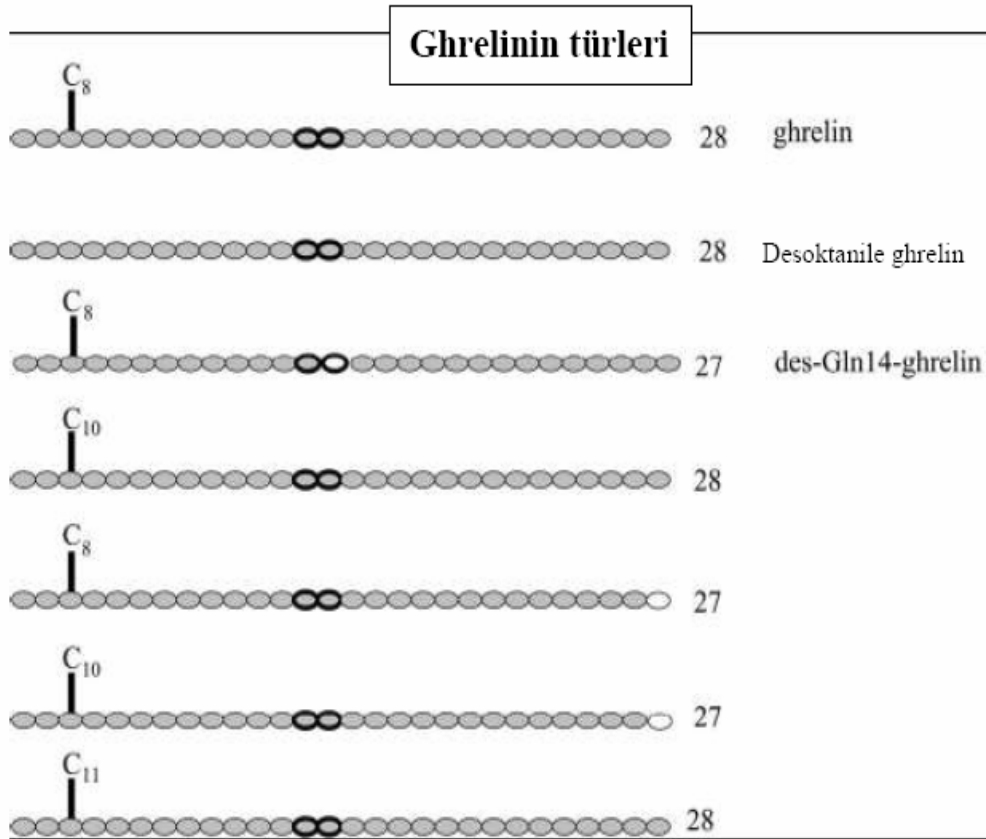


Şekil 2.1. Rat GHR'sinin Yapısı.

GHR'in mide ve plazmada bulunan iki ana formu vardır. Bunlar oktanoil modifiye GHR ve variantları olan desaçil (veya desoktanile) GHR ve des-glutamin GHR'dir (Şekil 2.2.) (66).

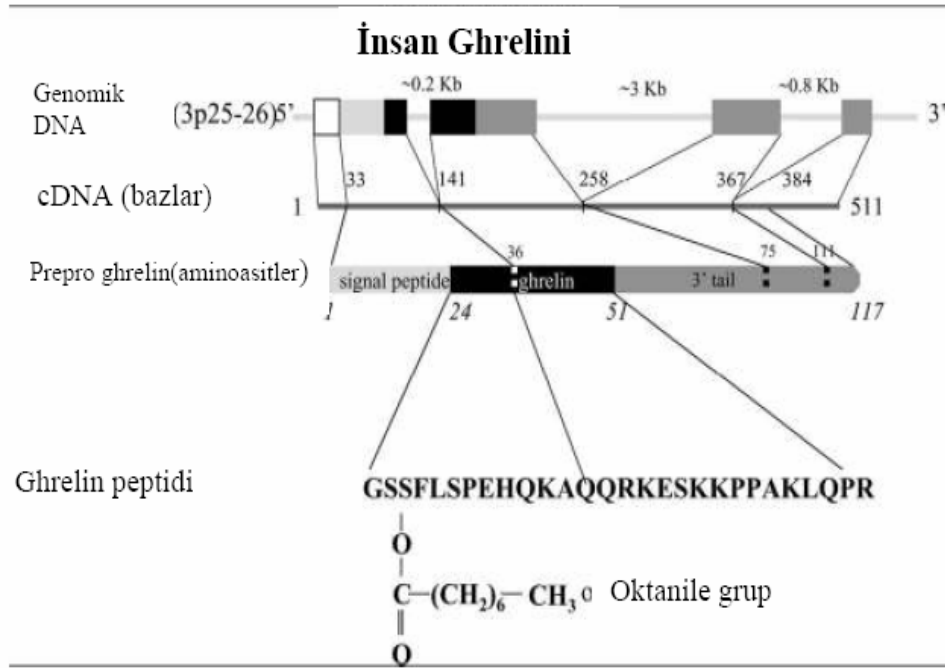
Des-oktanile GHR: in vivo olarak insanlarda ve ratlarda GH salınımını uyaramaz (56). GHR'in aktivitesi için temel olan Serin aminoasiti oktanoik asite sahip olmadığı için GHS-R bulunduran hücreleri aktive etme yeteneği yoktur çünkü beyin dokusuna transmembran difüzyon ile geçer (56, 67).

Des-Glutamin14-GHR: Bir glutamin aminoasiti eksikliği dışında (Gln14) GHR'e benzer. Bu izoform ratlarda GH salınımını GHR'inki ile aynı yolla uyarır (56).



Şekil 2.2. Alternatif kesimden kaynaklanan değişik GHR türleri (100)

GHR geni kromozom 3'te (3p25-26) lokalizedir (Şekil 2.3.). İnsan cDNA'sı, 117 aa uzunluğunda olan prepro-GHR kodlar. Prepro-GHR bir 23 aa.lık sinyal peptid ve 94 aa.lık pro-GHR içerir. Pro-GHR de 28 aa.lık olgun GHRi ve bir 66 aa.lık kuyruk içerir (62). GHR'in ilk 4. veya 5. parçası (Gly-Ser-Ser(n-oktanile)-Phe- Leu) in vitro kalsiyum mobilizasyonu için yeterlidir (68).



Şekil 2.3. İnsan GHR'sinin gen ve protein yapısı (63)

2.3. GHR ve Epilepsi

Epilepsili hastalarda hormon fizyolojisi ve nöroendokrin sistemde birçok değişiklikler olur, bu değişikliklerin sebebi henüz net olarak belirlenememiştir. Bununla beraber nöbet oluşumunun günlük aktivite ve uyku evreleri ile ilişkisi vardır. Peptit bir hormon olan GHR'in, endokrin ve uyku üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (68). Epilepsideki yüksek serum GHR düzeylerinin kökeni ve nöbetler ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte serum GHR düzeyindeki bu yükselmeler epilepsi hastalarında Non-Rapid Eye Movement (NREM) uykusundaki uzamaya katkı sağlayarak nöbet oluşumunda rol oynayabilir. Bir başka açıdan yüksek serum GHR düzeyleri büyüme hormonu üzerindeki etkileri nedeni ile hormon salgılanmasında değişikliklere ve/veya bozukluklara yol açabilir ve bu şekilde nöbet oluşumunda kolaylaştırıcı rol oynayabilir. Ayrıca GHR'in nöbet patogenezinde rolü olduğu sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir (9).

GHR esas olarak midede sentezlenmekle beraber birçok organda da sentez edilmektedir. SSS de ise esas sentez yeri hipotalamus olmakla beraber arcuat nükleus

(ARN), VMN, PVN, dorsomedial nükleus (DMN) üçüncü ventrikülde de mRNA'sı gösterilmiştir. GHR burada VMN, ARN; PVN, DMN, LH aksonlarında NPY ve POMC sekresyonunu artırır (69) (Şekil:2.4.). GHR hipotalamus haricinde cingulat gyrus, sensorimotor korteks ve medulla oblongatanın dorsal vagal kompleksinde de bulunmaktadır (69).

GHR'nin beslenmede önemli rolü olması ile beraber; aksonlardaki sinaptik bileşkede NPY salınımını artırdığı gösterilmiştir. NPY santral sinir sisteminde en çok bulunan peptitlerden biridir. Fizyolojik ve patolojik birçok fonksiyonda rol alır (örn: epilepsi, uyku, obezite, öğrenme ve hafıza) (4). NPY nöron uyarımında kritik olarak inhibitör bir rol oynar. İnvitro ve invivo yapılan insan ve hayvan deneylerinde NPY'nin endojen, antikonvilzan ve fokal epilepsilerde antiepileptik ajan olarak rol aldığı gösterilmiştir (70). GHR, beyinde NPY aktivitesini etkilemekle kalmayıp GABA-erjik aktiviteyi de artırır (71).

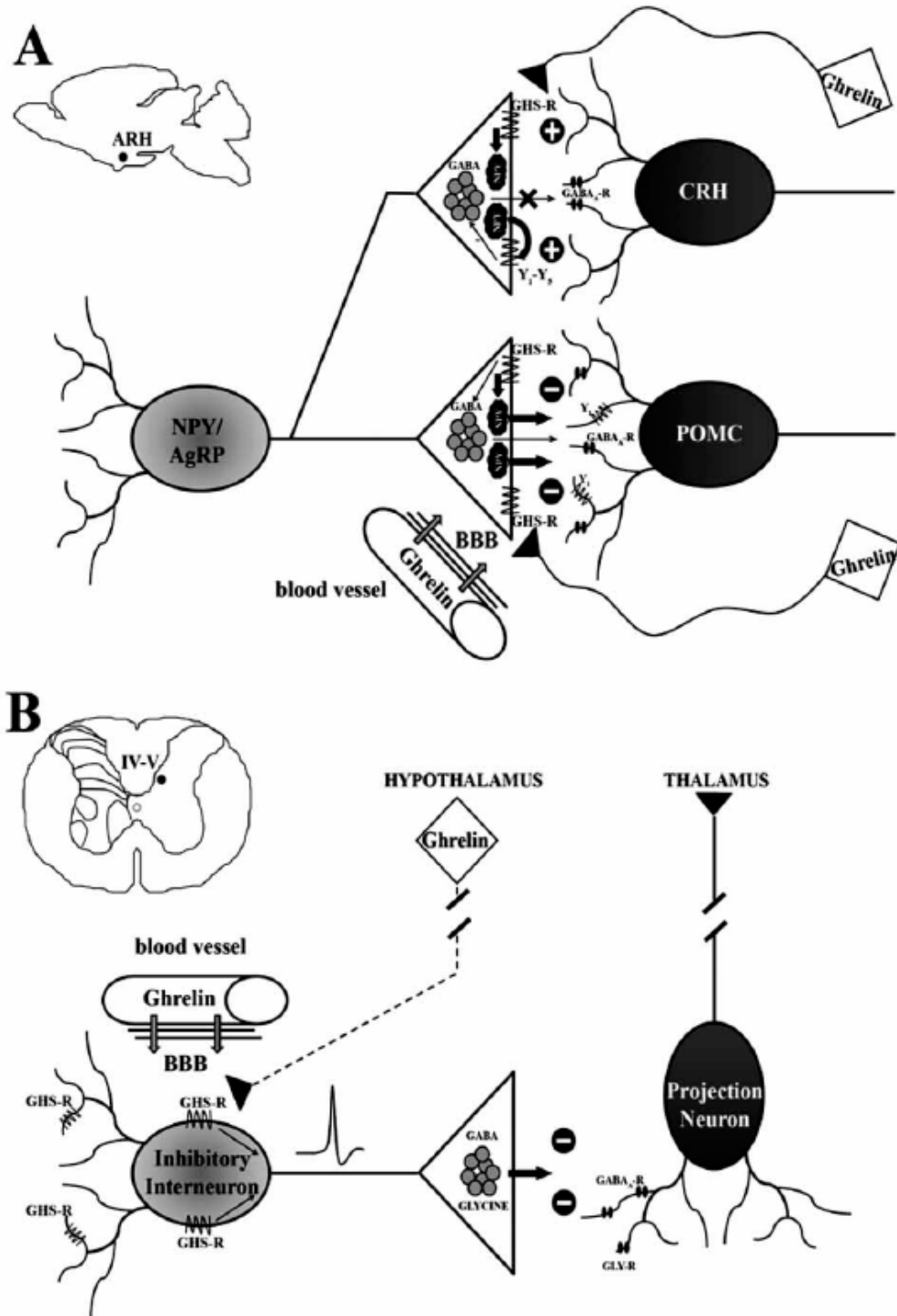
Büyüme hormonu sekretojenik reseptörü (BHSR) olarak davranan GHR fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder .PLC hücre içi Calsiyum (Ca^{2+}) seviyesini artırır. Bu etkisini L-tipi calsiyum kanalları üzerinden yapar. Bu kanallar aynı zamanda K^{+} Kanallarına etki ederek depolarizasyonu güçlendirir. Bu durum nöronların eksitabiletesini artırır (72).

GHR vücutta BHSR gibi davranıp hipofizde c-AMP seviyesini yükseltip GH salınımını artırır. GH uyarımı ile epileptik hastalarda nöbet tetiklenebilir (73).

Vagal sinir uyarımı dirençli epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (74). Son yıllarda yapılan çalışmalarda GHR'nin vagal sinir uyarısı ile anti epileptik ajan olarak davrandığı gösterilmiştir (75). Şu ana kadar bilinenlerin doğrultusunda (9, 27) GHR GABA ve NPY aktivitelerini etkileyerek ve vagus sinirini uyararak antiepileptik etki gösterir (6, 13). GHR'in epileptik hastalarda epileptik hayvan deney modellerinde etkisi şuanda net olarak bilinmemektedir.

GHR aynı zamanda nöroprotektif bir peptittir. Bazı çalışmalarda hücreyi apoptozis, iske mi ve reperfüzyon injurisine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

GHR; kardiyak, endotel, adiposit, adrenalın zona glomeruloza tabakası da, pankreasın β hücrelerinde ve intestinal epitelde hücreyi apoptozise karşı koruduğu gösterilmiştir (76, 77). Bununla beraber GHR'nin oksijen ve glikoz eksikliğinde, iske mi ve reperfüzyon sonucu oluşan hasara karşı da SSS'de noronları koruduğu gösterilmiştir (78). Hipotalamik nöronların mitokondriyal transmembran potansiyelini düzenleyerek, Bcl-2/baks oranını sabit tutarak ve caspaz 3 aktivasyonu yaparak hipotalamusu oksidatif hasara karşı korur (78-79). Aynı zamanda primer kortikal nöronları lipopolisakkarit, glutamat ve N-metil-d-aspartat (NMDA) ve H_2O_2 'nin apoptotik etkisine karşı korur (80). GHR'nin bu etkileri yanında SSS'de hücre proliferasyonunu ve rejenerasyonunu da artırdığı gösterilmiştir (81-83).



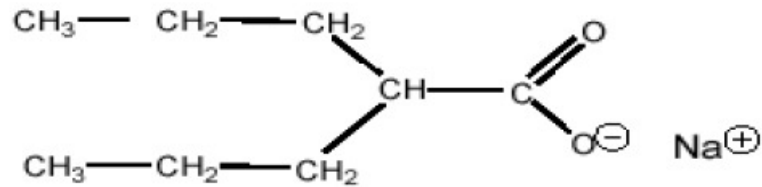
Şekil 2.4. GHRin SSS'de inhibitör nörotransmitterleri modülasyonu

2.4. Sodyum Valproat

Sodyum valproat, serbest asit formu olan valproik asit (VPA) şeklinde kullanılmaktadır. Nöbet tedavisi için yapılan çalışmalarda çözücü olarak kullanılırken nöbeti önleyici etkisi olduğu fark edilmiştir. 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 (27, 84).

2.4.1. Biyokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetattır. Yapı bakımından SSS'in ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'a benzemektedir. Antikonvülzan aktivitesi bilinen bir dizi yağ veya karboksilik asit türevinden biridir. Bu etki karbon zincir uzunluğu 5 ile 8 atom arası olanlarda en yüksektir. Dallanma veya doymamışlık ilacın aktivitesini önemli ölçüde değiştirmezken, yağda erirliğini etkileyip etki süresini uzatabilmektedir (12, 84). Valproatın biyokimyasal yapısı Şekil 2.5.'de görülmektedir



Şekil 2.5. VPA'nın biyokimyasal yapısı

2.4.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yolu ile alınan ilaç sindirim sisteminden 30 dakika ile iki saat arasında emilmektedir. Yemekten sonra alınması emilimini yavaşlatmakta, fakat etkisini azaltmamakta ve 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.

VPA, % 95 oranında karaciğer de P-450 enzim sistemi ile metabolize edilmekte, ancak P-450 enzim sentezini indüklememektedir. Glukronillenmiş metabolitler idrarla atılmaktadır. VPA uygun dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Yüksek dozda alındığında bu süre 30 saate kadar çıkabilir. Metabolitleri de antiepileptik aktivite göstermektedir (12, 85).

2.4.3. Etki Mekanizması

VPA'nın antikonvülzan aktivitesinin ortaya çıkış süresi, ilacın plazma veya doku seviyeleri ile pek ilişkili bulunmamıştır. VPA'nın etki mekanizmaları incelendiğinde dikkat genellikle GABA üzerinde yoğunlaşmaktadır. VPA uygulamasından sonra SSS'de GABA seviyelerinin arttığı gösterilmiş ise de bunun hangi mekanizma ile olduğu açıklık kazanmamıştır. Antikonvülzan etkinin GABA'in SSS seviyesi artmadan oluştuğu gözlemlendiğinden, bu mekanizmada hala şüpheler mevcuttur (12).

VPA'nın, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazı (GAD) artırdığı ileri sürülmektedir (12, 84). Yeni tanımlanan GABA taşıyıcısı GAT-1'in inhibitör etkisinin VPA'nın antikonvülzan etkisine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (12, 84).

Yüksek konsantrasyonlarda VPA'nın hücre zarı potasyum iletimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük VPA konsantrasyonları hücre zarı potansiyellerini hiperpolarize olmaya meyilli kılmaktadır. Bu bulgular VPA'nın hücre zarındaki potasyum kanalları üzerine doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca voltaja bağımlı sodyum kanallarını da bloke etmektedir. VPA'nın geniş etki spektrumu tek bir moleküler mekanizma ile açıklanamamaktadır (84). 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 (86). Ayrıca VPA kullanımı ile ilişkili endojen bir antikonvülzan olan

NPY'nin artısının da antiepileptik etkinlikte, özellikle uzun dönem regülasyonda rolü olabilir (87).

2.4.4. Klinik Kullanımı

VPA çocuk ve erişkinlerde hem jeneralize hem de parsiyel epilepsilerde kullanılabilen geniş spektrumlu antiepileptik ilaçtır. Absans epilepsi, jeneralize tonik klonik ve myoklonik epilepsilerde ilk seçenek olarak kullanılırken febril nöbet profilaksisinde de etkilidir (12, 88).

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 tardiv 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 (12, 84).

2.4.5. Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı

Oral olarak alındıktan sonra hızlı ve tama yakını emilir. Emilim miktarı yiyeceklerden etkilenmez. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık olarak 2-8 saat ve yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 8-18 saattir. Hızlı bir şekilde vücuda dağılır ve santral sinir sistemine dakikalar içinde ulaşır. Çoğunluğu albumine olmak üzere yaklaşık %90 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde büyük oranda konjugasyon ve aynı zamanda bir miktar da oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bazı metabolitleri antikonvülzan olarak aktiftir. Karbamazepin gibi hepatik enzimleri ve dolayısıyla kendi metabolizmasını ve diğer birçok ilacın metabolizmasını indüklemeyebilir. Ancak diğer ilaçların metabolizmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek kan düzeylerini yükseltebilir. İdrar ve gaita yolu ile atılır (89, 90).

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, somnolans 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 (12).

2.4.6. Diğer Antiepileptik İlaçlar ile Etkileşimleri

VPA, fenitoin ile karmaşık bir şekilde etkileşmektedir. Bu ilaç başlangıçta birkaç gün içinde serbest fenitoin serum konsantrasyonunu artırabilmektedir. Fenobarbital alan hastalarda VPA ilave edilirse, fenobarbitalin serum düzeyini %25-68 oranında arttırarak, belirgin sedasyon ve daha ciddi SSS depresyon belirtilerine neden olabilir. VPA diazepamın 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 VPA'nın serum konsantrasyonunu düşürmektedir (12)

2.4.7. Yan Etkileri

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Yan etkilerin en aza indirilmesi için ilaç düşük dozda başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır (27).

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 (91).

Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanı uzayabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür. Kemik iliği süpresyonu yapabilir (12). Seyrek olarak geçici saç dökülmesine neden olabilir (12).

Valproat ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitedir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir (92).

VPA kullanımında hepatotoksite nadir bir aşırı duyarlık reaksiyonu olarak kabul edilmekle beraber; özellikle hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanıyor ise, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (93, 94).

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 kuşkusunu duyulan çocuklarda kullanılmamalıdır (27).

Hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanılıyorsa, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (93, 94). 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 (95-95).

VPA'nın neden olduğu hepatotoksiteyi azaltmak veya geri döndürmek için VPA ile birlikte L-karnitin kullanımı gündemdedir. Bohan ve ark. (99) VPA' a bağlı hepatotoksiteyi 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. (100)'nın yaptıkları çalışmada VPA'nın karaciğer enzimleri üzerine olan etkileri incelenmiştir. VPA ilişkili hepatotoksite 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 (100, 101). Lipit peroksidasyonunun karaciğerde VPA' nın etkisini artırdığı ve VPA- ilişkili toksisitenin ilaç kullanım süresi ile ilişkili olduğu Razalf ve ark. (102) tarafından bildirilmektedir. Pankreatit VPA'nın nadir görülen ancak önemli olan yan etkilerindendir (12).

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 (12).

Spiller ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli bir çalışmada serum ilaç seviyesi 850µ/ml'nin üzerinde olanlarda koma, solunum baskılanması, metabolik asidoz ve aspirasyon görüldüğü bildirilmektedir (103).

2.4.8. Valproat Kullanımı ile İlişkili Ağırlık Artışı

AEİ ilişkili ağırlık artışı esas olarak ilk kez 1981 yılında VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir (92). Hafif- orta ve önemli derecede ağırlık artışı ilaç kullanımına başlanan ilk üç ay içinde görülmektedir (92). VPA kullanımına bağlı ağırlık artışının patogenezi henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

VPA kullanımı ile serum karnitinin azalması, insülin salınımının artması ve serum leptin seviyelerinin artması ağırlık artışı ile ilişkili bulunmuştur (104-106). Ülkemizde yapılan bir çalışmada VPA kullanan çocuklarda anlamlı şekilde ağırlık artışı olduğu görülmüş ve bu durumun artmış insülin ve azalmış kan şekeri değerlerinin yol açtığı iştah artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (107). VPA ile ilişkili ağırlık artışının, VPA kullanan hastaların % 4-70'inde görüldüğü ve bu etkinin doz artışında daha belirgin olduğu (30 mg/kg/gün dozun üzerinde) ve düşük dozlarda görülmediği belirtilmekle birlikte kontrollü çalışmalar yoktur. VPA

kullanan kız ve erkek hastalar arasında da ağırlık artışı açısından fark gösterilememiştir (104, 108).

VPA kullanımının yağ asidi oksidasyonu için esansiyel olan karnitin eksikliğine neden olabileceği belirtilmektedir (109). Yine VPA'nın serum albuminine bağlanmada uzun zincirli yağ asitleri ile yarışmasının hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilmektedir (14, 70, 110, 111).

Hiperinsülinizm ise lipogeneze yol açmaktadır. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm olabilmektedir. Hiperinsülinizm yanında hiperandrojenizm ve diğer hormonal değişiklikler de önemlidir (99, 107).

Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılı nörotransmisyonu artırması iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (112). VPA, Besin alımı ve düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan NPY'nin sentezini ve etkinliğini etkileyerek de ağırlık artışına yol açar . Ayrıca VPA'nın GHR salınımını artırarak iştah açılmasına neden olup obezite yaptığına dair kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bütün bu verilere rağmen VPA kullanımına bağlı ağırlık artışı ile ilgili çalışmalar oldukça az olup patogenez de tam olarak aydınlatılamamıştır (70, 113).

2.5. Enerji Dengesi ve Beslenmenin Kontrolü

2.5.1. Hipotalamusun beslenme kontrolünde rol alan merkezleri

Hipotalamusun özellikle periventriküler ve mediyal hipotalamik bölgesinde yerleşmiş nükleusları iştah ile ilişkili görevlere sahiptir. Arkuat nükleus, 3. ventrikül komşulugunda yerleşen, beslenme ve enerji dengesinde rol alan nöronların yoğun şekilde bulunduğu bir hipotalamik sahadır. Burada beslenmeyi uyarıcı özelliği olan NPY ve agouti ilişkili peptid (AgRP) salgılayan nöronlar ile beslenmeyi baskılayıcı özelliği olan proopiomelanokortin (POMC) ve Kokain ve Amfetamin düzenleyici transkript (CART) salgılayan nöronların iç içe bulunduğu gösterilmiştir. Bu nöronların çalışması üzerine insülin, leptin, GHR gibi maddelerin düzenleyici etkileri vardır. Arkuat nükleustaki bu nöronlardan çıkan uyarılar paraventriküler (PVN),

ventromedial (VMN) ve lateral hipotalamustaki (LH) nükleuslara iletilir. PVN/VMN ‘tokluk merkezi’, LH saha ise ‘açlık merkezi’ olarak görev yapar. Bu merkezlerin birbirleri ile olduğu kadar beyin diğer bölgeleri ile de nöronal ilişkisi vardır. Periferden nükleus traktus soliterius (NTS) yolu ile iletilen uyarılar direkt olarak iştah merkezlerine ulaştırılabilir. Bu sahaların gelişmiş kortikal nöronlarla da ilişkisi vardır (114)

Enerji dengesi, beslenmenin santral ve periferik kontrolünde rol alan birçok oreksijenik ve anoreksijenik etkili molekül vardır. Bu moleküller Tablo 2.3.’te gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Enerji dengesi ve beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller

Oreksijenik (iştah açıcı) moleküller	Anoreksijenik (iştah azaltıcı) moleküller
Nöropeptid Y (NPY)	Leptin
GHR (GHR)	İnsülin
Agouti ilişkili peptid (AgRP)	Adiponektin
MCH	α -MSH
Galanin	CRH
Hipokretin 1 ve 2	TRH
Oreksin A ve B	POMC/CART
Noradrenalin	Oksitosin
	Serotonin
	Nörotensin
	Ürokortin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğine nöbet geçirme şikayeti ile başvurarak epilepsi tanısı alan yaşları 6 ay ile 12 yıl arasında olan 71 hasta ve kontrol grubu olarak yine aynı tarihler arasında Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine rutin takip için başvuran benzer yaş grubunda 29 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 100 prepubertal çocuk seçildi.

Vaka ve kontrol gurubundan ilk başvurularında, ailelerinden bir bilgilendirme formu ile birlikte Tıbbi Etik Komitesinin önerisi yönünde hasta yakınlarından izin alındı. Demografik nitelikleri, nöbete başlama yaşı, neonatal nöbet öyküsü, ailede nöbet öyküsü, akraba evliliği, antiepileptik ilaçlar, nörolojik ve fizik muayene bulguları, EEG ve radyolojik inceleme bulgularını içeren bir anket formu şeklinde tüm epileptik hastalara uygulandı.

3.1. Olguların seçimi:

Çalışma grubu belirlenirken rastgele örnekleme ile 2 grup oluşturuldu. Birinci grup epilepsi tanısı alan ancak henüz AEİ tedavisi almayan ,2.grup ise epilepsi tanısı ile takip edilen ve en az 6 aydır VPA tedavisi alan ve yine en az 6 aydır nöbeti olmayan hastalardan oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olguların fizik muayene ayrıntılı nörolojik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Anormal nörolöjik muayene bulgusu, eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı, düzenli bir ilaç kullanımı (anti-epileptik ilaç hariç), diğer hastalıklar (nörolojik, endokrin, romatizmal, hematolojik, akut veya kronik enfeksiyonlar ve/veya inflamasyonlar) karaciğer veya böbrek

yetersizliği, madde veya alkol kötüye kullanımı, tanner evrelemesine göre evre 2 ve üzeri olanlar, gelişme geriliği olanlar çalışma grubu dışında bırakıldı.

Tüm olguların boy kilo ve baş çevreleri ölçülüp VKİ hesaplandı. Epilepsi tanısı almış ve VPA tedavisi alan hastaların dosya kayıtlarından önceki kilo, boy değerleri not edilip VKİ; Ağırlık (kg) / Boy (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Lipit profili, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), açlık kan şekeri (AKŞ) kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve GHR düzeyi ölçüldü.

3.2. Ölçümler:

Tüm hastaların, boy, kilo, baş çevresi ölçümleri yapıldı. Baş çevresi tek kullanımlık standart kağıt mezuralarla, ayakta duramayan hastaların boyları yatarak tek tarafı hareketli standart mezura ile ayakta durabilenlerin boyları ise dik pozisyonda ölçüldü. Hastaların ağırlık ölçümleri ise; 2 yaşından küçüklerin 10 grama duyarlı bebek terazileri ile büyük çocukların ise 100 grama duyarlı sabit terazilerle yapıldı.

3.3. Serum örneklerinin toplanması:

Tüm hastalarda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid, AKŞ, ALP, ALT, AST, fosfor, kalsiyum ve GHR düzeylerinin ölçülmesi için 8-10 saatlik gece açlığını takiben sabah kapaklı, düz biyokimya tüpüne antekubital venlerinden kan örnekleri alındı. Numuneler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldıktan sonra her 1 ml serum için 10 µl aprotinin ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl ilave edilip çalışılmak üzere numuneler -80 C°'de bekletildi.

3.4. Serum örneklerinin çalışılması:

3.4.1. Biyokimyasal Analiz:

Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, AKŞ, ALP, ALT, AST, fosfor, kalsiyum ve rutin tetkikler hastanemiz biyokimya laboratuvarında

Beckman Coulter LX 20 cihazda biyokimyasal kitlelerle, kalorimetrik-enzimatik yöntemle çalışıldı.

3.4.2. Ghrelin:

Hastanemiz nükleer tıp laboratuvarında Organon Teknika Microwell System cihazda, Phoenix Pharmaceuticals marka, minimum dedeksiyon limiti:45 pg/ml olan Ghrelin RIA (radioimmünoassay) Kitlerle çalışıldı ve değerler pg/ml olarak ifade edildi.

3.5. İstatistiksel analiz:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde 'SPSS (ver:14.0)' (Statistical package for the social science) istatistik paket programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi, Tukey testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Fisher Kesin Khi-Kare ve Ki-kare testi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Kontrol Grubunda 29, Grup 1’de 35 ve Grup 2’de 36 olmak üzere toplam 100 çocuğa ait veriler değerlendirildi.

Cinsiyet yönünden bakıldığında çalışmaya alınan toplam 100 çocuktan: 49’unun (% 49) kız ve 51’inin de (% 51) erkek olduğu tespit edildi. Bireylerin Gruplara göre cinsiyet dağılımı şu şekilde idi: kontrol grubundaki bireylerin; 16’sı (% 55,2) kız, 13’ü (% 44,8) erkek, Grup 1’deki bireylerin; 17’si (% 48,6) kız, 18’i (% 51,4) erkek ve Grup 2’deki bireylerin ise; 16’sı (% 44,4) kız, 20’si (% 55,6) erkek idi. Tüm bireylerin yaş ortalaması ise 6,66 yıl olarak tespit edildi. Bireylerin Gruplara göre yaş ortalamaları ise kontrol grubundaki bireylerin; $5,67 \pm 4,10$ yıl, Grup 1’deki bireylerin $6,28 \pm 4,45$ yıl ve Grup 2’deki bireylerin ise $7,83 \pm 3,57$ yıl olduğu tespit edildi.

Yaş ve cinsiyete yönünden gruplar karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılıklar önemsiz bulundu. ($p > 0,05$) (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Gruplar	Yaş (n, yıl) $x \pm s$	Cinsiyet (n, %)	
		K	E
Kontrol	29 $5,67 \pm 4,10$	16 55,2%	13 44,8%
Grup 1	35 $6,28 \pm 4,45$	17 48,6%	18 51,4%
Grup 2	36 $7,83 \pm 3,57$	16 44,4%	20 55,6%
<u>Sonuç:</u>	F=2,52 p=0,085 p > 0,05	$\chi^2=0,74$ p=0,689 p > 0,05	

Gruplar VKİ yönünden karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama VKİ’si $16,88 \pm 1,89$ kg/m², Grup 1’in ortalama VKİ’si $16,97 \pm 3,65$ kg/m², Grup 2’nin ortalama VKİ’si $16,33 \pm 2,54$ kg/m² olarak tespit edildi.

Boy, ağırlık ve VKİ'ye göre çalışmaya alınan bireyler karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılıklar önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların boy, ağırlık ve VKİ'ye göre dağılımları.

Gruplar	Boy m $x\pm s$	Ağırlık kg $x\pm s$	VKİ kg/m ² $x\pm s$
Kontrol	1,12±0,28	22,67±12,82	16,88±1,89
Grup 1	1,12±0,29	23,02±12,41	16,97±3,65
Grup 2	1,23±0,23	26,02±11,87	16,33±2,54
<u>Sonuç:</u>	F=1,98 p=0,143 p > 0,05	F=0,76 p=0,470 p > 0,05	F=0,527 p=0,592 p > 0,05

Gruplar nöbet tiplerine göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılıklar önemli bulunmuştur. ($p<0,05$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların nöbet tipine göre karşılaştırılması.

Gruplar	Nöbet Tipi		
	Jeneralize Tonik	Fokal	Atonik
Grup 1	23 65,70%	2 5,70%	10 28,60%
Grup 2	32	0	4

	88,90%	0,00%	11,10%
<u>Sonuç:</u>	$\chi^2 = 6,03$		
	$p=0,049$		
	$p < 0,05$		
	Önemli		

Her gruptaki hastalar laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında trigliserit, kolesterol, HDL-kolestrol, LDL, ALP, ALT, AST, AKŞ, kalsiyum ve fosfor yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılıklar önemsiz bulundu. ($p>0,05$) (Tablo 4.4.)

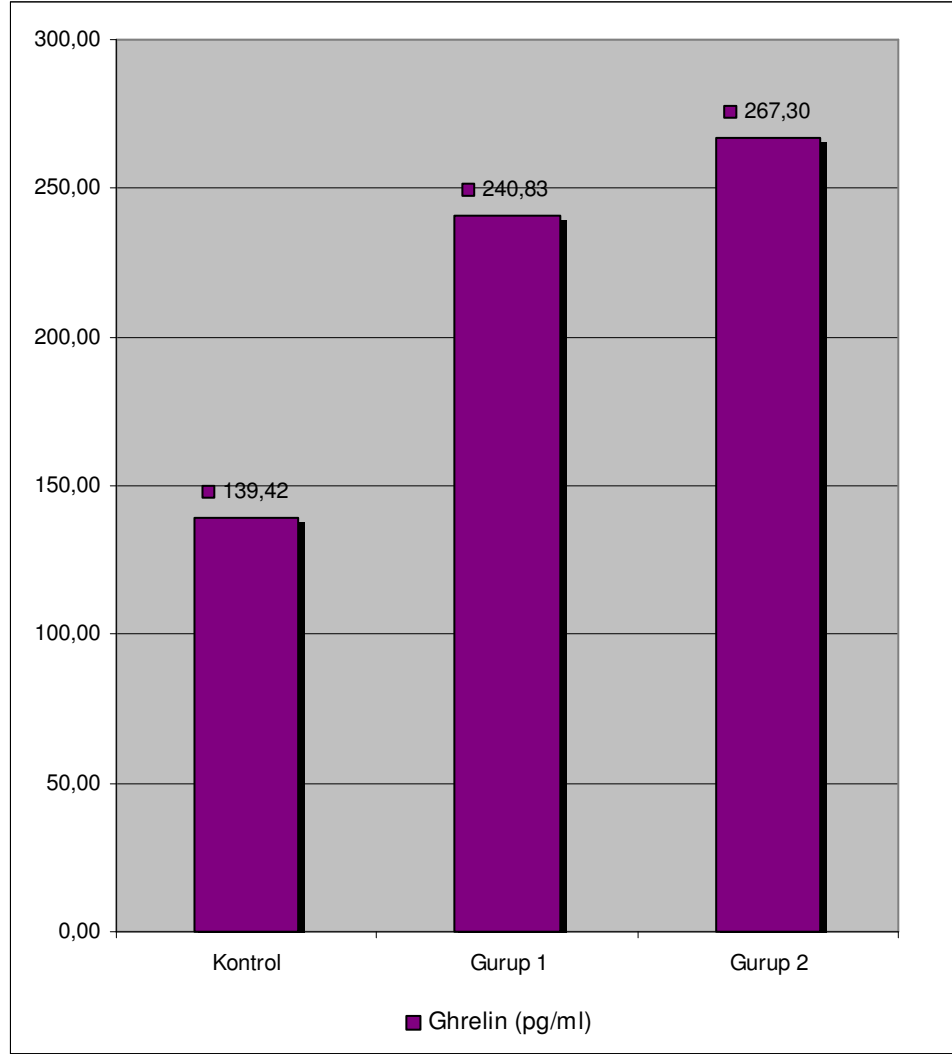
Tablo 4.4. Grupların laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	Kontrol $\bar{x} \pm s$	Grup 1 $\bar{x} \pm s$	Grup 2 $\bar{x} \pm s$	Sonuç:
Trigliserit (mg/dl)	121,73 \pm 43,91	125 \pm 40,41	114,94 \pm 45,67	F=0,49 p=0,611 p>0,05 önemsiz
Kolesterol (mg/dl)	139,38 \pm 30,86	141,37 \pm 36,09	134,86 \pm 30,15	F=0,37 P=0,692 p>0,05 önemsiz

HDL-Kol. (mg/dl)	40,62 ± 5,36	41,77 ± 7,18	41,78 ± 7,85	F=0,28 p>0,05	p=0,755 önemsiz
LDL (mg/dl)	68,55 ± 22,69	62,57 ± 16,39	67,14 ± 12,31	F=1,08 p>0,05	p=0,341 önemsiz
ALP (U/L)	154,28 ± 49,53	169,83 ± 55,85	158,89 ± 43,01	F=0,84 p>0,05	p=0,432 önemsiz
ALT (U/L)	24,94 ± 11,55	26,37 ± 11,39	27,22 ± 13,86	F=0,26 p>0,05	p=0,765 önemsiz
AST (U/L)	29,31 ± 8,6	30,86 ± 13,16	31,56 ± 8,31	F=0,38 p>0,05	p=0,679 önemsiz
AKŞ (mg/dl)	92,79 ± 8,64	94,49 ± 13,12	92,14 ± 12,59	F=0,37 p>0,05	p=0,692 önemsiz
Kalsiyum (mg/dl)	9,43 ± 0,44	9,55 ± 0,58	9,4 ± 0,43	F=0,89 p>0,05	p=0,414 önemsiz
Fosfor (mg/dl)	3,25 ± 1,39	3,88 ± 1,22	3,3 ± 1,15	F=2,62 p>0,05	p=0,077 önemsiz
GHR (pg/ml)	139,42 ± 64,55	240,83 ± 179,93	267,3 ± 189,25	F=2,62 p<0,05	p=0,006 önemli

Kontrol grubunun GHR değeri 139,42±64,55 pg/ml, Grup 1'in GHR değeri 240,83±179,93 pg/ml ve Grup 2'in GHR değeri 267,30±189,25 pg/ml olarak bulundu. GHR yönünden gruplar arası farklılıklar önemli bulundu. (p<0,05) (Tablo 4.4.) Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında ise;

- Kontrol grubu ile Grup 1 arasındaki farklılık önemli (p<0,05),
- Kontrol grubu ile Grup 2 arasındaki farklılık önemli (p<0,05),
- Grup 1 ile Grup 2 arası farklılıklar ise önemsiz bulundu (p>0,05).(Şekil4,1)



Şekil 4.1. Grupların GHR açısından karşılaştırılması

Çalışma grubu ile kontrol grubu GHR yönünden karşılaştırıldığında ise kontrol grubu GHR değeri $139,42 \pm 65,54$ pg/ml, çalışma grubu GHR değeri $254,06 \pm 183,78$ pg/ml olarak ölçüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Kontrol gurubu ile çalışma gurubundaki bireylerin GHR yönünden değerlendirilmesi.

	GHR (pg/ml)
	$\bar{x} \pm s$
Kontrol Gurubu	139,42 \pm 65,54
Çalışma Gurubu	254,06 \pm 183,78
<u>Sonuç:</u>	p=0,0001 p<0,05

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen nörolojik hastalığı olan epilepsinin fizyopatolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Epilepsi hastalarında hormonal bozukluk şikayetinin çok görülmesi nedeniyle, birçok çalışmada endokrin sistem ile epilepsi arasındaki ilişki incelenmiştir. Epileptik nöbetlerin ve epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların özellikle hipotalamo-hipofizer hormonlar olmak üzere bazı hormonların serum seviyelerini değiştirebildiği gösterilmiştir. Bu değişimin sebebi henüz net olarak bilinmemektedir. Hormonların serum seviyelerindeki değişiklikler uyku düzenini de etkilemektedir. Bunun sonucunda da epileptik nöbete yatkınlık olabilmektedir.

Epilepsi ve endokrin sistem arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Epileptik nöbetlerin şiddetinin sirkadiyen olarak düzenlenen hormonların salgılanmasındaki değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir (115). Epileptik nöbetlerin özellikle hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek bazı hormonların seviyesini değiştirebileceği gösterilmiştir (116, 117). Bu değişiklikler epileptik nöbetten hemen sonra hormon düzeylerinde akut ve kısa süreli değişimler olarak gözlenebileceği gibi uzun dönemde kronik endokrin disfonksiyona da neden olabilir. Jeneralize tonik-klonik veya uzamış parsiyel nöbetlerden sonra serum prolaktin, vazopressin ve oksitosin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (115, 118). Nöbetler aynı zamanda temporal ve limbik korteks tarafından düzenlenen hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta fonksiyon bozukluğuna da yol açabilir (116). Limbik kortekste amigdala gibi bölgeler hipotalamus ile yoğun resiprokal bağlantılara sahiptir (116). Amigdalada kortikomedial çekirdek hipotalamus tarafından Gonodotropin releasing hormon (GnRH) salgılanma sıklığını uyarır (116). Özellikle de temporo limbik epilepsisi olan bayan hastalarda üreme hormonlarında fonksiyon bozukluğu nadir değildir (119). İnteriktal dönemde temporal kökenli tekrarlayan

veya ısrarcı epileptiform boşalmalar hipotalamo-hipofizer aksta kronik değişimlere neden olarak üreme hormonlarında fonksiyon bozukluklarına yol açabilir (119). Bu durum gonadal hormonlarda ve menstrüasyon döngüsünde kronik dengesizliklerle kendini gösterebilir (119, 120).

GHR büyüme hormonu sekretojenik reseptörünün (BHSR) endojen ligandı olan bir peptid hormondur (63, 120, 121). İnsanlarda GHR mRNA'sı midede, hipotalamusta ve diğer tüm dokularda izole edilmiştir (63, 120-122). İştah ve gıda alımının düzenlenmesi etkisinin dışında GHR'in büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon ve prolaktin salgılanmasının da düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (63).

Sağlıklı çocuklarda GHR düzeyinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. İntrauterin büyüme ile GHR arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; prematüre bebeklerde GHR düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş, bu durumun da; GHR'nin gebeliğin son dönemlerinde daha çok salgılandığı, besin alımını uyarıp, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını arttırarak fetusu dış ortama hazırlamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (146).

Whatmore ve arkadaşlarının sağlıklı prepubertal çocuklarda yaptıkları bir çalışmada kan GHR düzeyleri 162 pg/ml (60-493 pg/ml) saptanmış, GHR ile VKİ arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada pubertal dönemde erkeklerde GHR düzeyinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Kletter ve ark'da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir (147).

Çalışmamızda sağlıklı çocukların GHR düzeyleri; $139,42 \pm 65,54$ pg/ml olarak bulundu. GHR ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p < 0.05$). Çalışmamızın sonuçları sağlıklı çocuklarda yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

GHR, SSS'de hipotalamusta gösterilmiş olmakla birlikte SSS'nin diğer yerlerinde de saptanmıştır. GHR'nin nöronlardaki etkilerinin; membran eksitabilitesinin düzenlenmesi, nörotransmitter salınımının kontrolü, sinaptik ileti, nöronların yaşam süreleri, nöron proliferasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (81-83).

Yapılan çalışmalarda GHR'nin voltaj bağımlı Ca kanallarını etkileyerek nöronal depolarizasyonu engellediği, presinaptik uçtan GABA salınımını sağladığı inhibitör bir nörotransmitter olan dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalarla endojen antiepileptik olduğu düşünülmektedir (148).

Obay ve ark. (141) ise Berilgen ve ark. (4)'nın tersine artan GHR seviyelerinin antiepileptik etki gösterdiğini bulmuşlardır. Obay ve ark.'nın yaptıkları çalışma erişkin erkek Wistar sıçanları (n=35) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada GHR'nin nöbet üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Pentilen tetrazol (PTZ) ile oluşturulmuş nöbette GHR tedavisinin PTZ'ye olan duyarlılığı değiştirebileceği varsayımını doğrulamak için PTZ'nin uygulamasından 30 dakika önce intra-peritoneal (i.p). GHR veya serum enjeksiyonu yapılmıştır. Hayvanlar biri kontrol olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Tüm gruplara 50mg/kg konvülsif dozda intra-peritoneal olarak tek bir PTZ enjeksiyonu uygulanmıştır. Sıçanlar PTZ enjeksiyonundan sonra pleksiglas kafeslerde (50x50x40) tutulmuşlardır ve bir kamera sistemi ile davranışları 30 dakika süre ile izlenmiştir. PTZ enjeksiyonundan sonra miyoklonik nöbet, jeneralize klonik nöbet ve jeneralize tonik nöbetten oluşan 3 davranışsal değişikliğin ortaya çıkması için geçen süre gözlemlenmiştir. Bu 3 karakteristik bulgu tüm hayvanlarda gözlenmiştir. Bu beş grup tan 1. gruba 1 ml serum, 2.gruba 20 µg/kg GHR, 3.gruba 40 µg/kg GHR, 4.gruba 60 µg/kg GHR, 5.gruba 80µg/kg GHR verilmiş ve Kontrol grubunda ilk miyoklonik nöbet 72 saniye sonra gözlemlenmiştir. Farklı dozlarda GHR enjeksiyonu ile miyoklonik nöbet, jeneralize klonik nöbet ve jeneralize tonik nöbetten oluşan 3 davranışsal değişikliğin ortaya çıkması için geçen süre anlamlı derecede uzamıştır. Maksimum etki 80µg/kg GHR ile gözlemlenmiştir. Aynı zamanda nöbet süreleri üzerine 20µg/kg, 40µg/kg, 60µg/kg GHR dozlarında etki gözlemlenmezken 80µg/kg doz uygulaması nöbet

sürelerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bu çalışma GHR antiepileptik etkisini açıklamaktan uzak olmakla beraber doza bağlı GHR'nin sıçanlarda PTZ ile indüklenen nöbetlerin yoğunluğunu anlamlı şekilde azalttığı ama yok edemediğini göstermiştir (141).

GHR ve epilepsi arasındaki ilişki son zamanlarda araştırma konusu olmuştur. GHR nöbet üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. GHR'nin SSS üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Bunlardan biriside, GHR'nin SSS üzerindeki antioksidan etkisidir (6). Bilindiği gibi epileptik nöbetler sırasında oksidatif stres artmaktadır. Bununla beraber epileptik nöbeti kontrol altına almak için kullanılan antikonvülzan ajanların da oksidatif stresi artırdığını ve antioksidan savunma mekanizmasının aktivitesini azalttığı bilinmektedir (142, 143).

Obay ve Ark (6) GHR'nin, PTZ ile tetiklenen nöbetlerde antioksidanların azaldığını (glutasyon başta olmak üzere) ve lipid peroksidasyonunu arttığını bulmuşlar ve GHR enjeksiyonu ile nöronları oksidatif strese karşı koruyup nöroprotektif etki gösterdiğini bulmuşlardır (6).

Xu ve ark. (144) da "GHR sıçanlarda pilokarpin destekli nöbetlerde hipokampal nöronların hücre ölümüne karşı korumaktadır" isimli çalışmalarında GHR'nin nöron koruyucu etkisi üzerinde durmuştur. Kanıtlar GHR'nin nöron koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak GHR pilokarpin destekli nöbetlerde hücre ölümüne karşı hipokampal nöronları koruyup korumadığı bilinmemektedir. GHR'in hippocampus da pilokarpin destekli nöbetlerin sebep olduğu nöronal kaybı azaltıp azaltmadığını göstermek için Nissl boyaması kullanmışlar. GHR'nin fosfatidilinositol-3-kinaz ve Akt yolunu düzenleyerek koruyucu etki yaptığını ve ayrıca GHR tedavisi aktif kaspaz-3'ü inhibe ederek nöbetlerce desteklenen azalan Bcl-2 ile Bax oranını tersine çevirerek nöbetlerin sebep olduğu hippocampal nöral hasarı inhibe ettiğini göstermişlerdir (144).

GHR'in endojen antiepileptik etkilerinin olduğu bildirilmiş olmakla birlikte bu konuda yapılan çalışmalarda, nöbetleri tetikleyebileceğine ilişkin farklı görüşler de ileri sürülmüştür.

Berilgen ve ark. ILAE sınıflamasına göre nöbet tipleri belirlenmiş 20'sinde primer jeneralize nöbet, 15'inde parsiyel nöbet saptanan 35 hastayı incelemiştirlerdir (4). On ikisi kadın ve 8'i erkek olan PJE grubunda ortalama yaş $34,25 \pm 10,37$ yıl idi. Bu hastalarda tanı ile tedavinin başlaması arası geçen süre $2,06 \pm 0,27$ yıl idi. Nöbet kontrolü için PJE grubundaki hastaların 16'sı valproik asit 4'ü fenitoin kullanmakta idi. Jeneralize tonik-klonik nöbeti olan hastalar tedavi öncesi yılda ortalama $9,08 \pm 2,06$ kez nöbet geçirirken tedavi sonrası yaklaşık 5 yıl süre ile nöbet geçirmemişti. Sekizi kadın ve yedisi'si erkek olan parsiyel epilepsi grubunda yaş ortalaması $27,43 \pm 7,1$ yıl idi. Bu hastalarda tanı ile tedavinin başlaması arasında geçen süre $2,5 \pm 0,40$ yıl idi. Bu grupta tedavi öncesi nöbet sayısı yıllık ortalama $10,64 \pm 3,78$ iken tedavi sonrası son dört ayda nöbet gözlenmedi. Bu grupta basit parsiyel nöbet saptanan 5 hasta nöbet kontrolü için karbamazepin, kompleks parsiyel nöbet saptanan 10 hasta VPA alıyordu. Kontrol grubu 30 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hasta grubunun GHR seviyesi kontrol grubunun GHR seviyesine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştu. İki çalışma grubu karşılaştırıldığında parsiyel epilepsi grubunda GHR düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştu. Berilgen ve Ark. (4) her iki grup hasta VPA kullandığı için GHR yüksekliğini VPA'ya bağlamamışlardır. Berilgen ve ark. (4) yüksek GHR düzeylerinin büyüme hormonu ve prolaktin salgılanmasını etkileyerek nöbet oluşumunu kolaylaştırdığı varsayımında bulunmuşlardır. Yüksek GHR seviyelerinin nedenini açıklayamamakla birlikte nöbete yatkınlık oluşturduğunu ve epileptojenik aktivite gösterdiğini savunmuşlardır ve yüksek GHR seviyeleri ile nöbet tipi arasında da bağlantı kuramamışlardır (4).

Aydın ve ark. (145) epileptik hastalarda serum ve tükürük salgısında GHR ve nesfatin-1 düzeyi ve bunlarla nöbet arasındaki ilişkiyi incelemek için çalışmaya toplam 73 hasta alınmıştır. Bu hastaların dağılımı; primer jeneralize nöbet geçiren hastalarla yeni tanı alan ve antiepileptik ilaç tedavisi yakın zamanda başlanan 8

hasta; primer jeneralize nöbet geçiren ve antiepileptik ilaç tedavisine devam eden 21 hasta, fokal nöbet geçiren ve antiepileptik ilaç tedavisine devam eden 24 hasta ve 20 kontrol grubu şeklinde idi. Antiepileptik tedaviden önce hem tükürük hem de serum nesfatin-1 seviyeleri kontrollere göre PJE (PJE) ile tanılan hastalarda yaklaşık 160 kattı; bu seviyeler tedavi ile azalmış yine de kontrol değerlerinden 10 kat yüksek bulunmuştu. Antiepileptik ilaçlara devam eden parsiel epilepsiler ve PJE'si olan hastalardan tükürük ve serum nesfatin-1 seviyeleri de kontrol değerlerinden 10 kat daha yüksek bulunmuştu. Serum ve tükürük GHR seviyeleri kontrollerdekine göre tedaviden önce epileptik hastalarda önemli ölçüde (iki kat) düşükmüş; tedavi sonrasında bir kısmında yükselme gözlemlenmiş fakat kontrol değerlerinin altında kalmış. Bu sonuçlar düşük GHR ve özellikle oldukça yükselmiş nesfatin-1 seviyesinin epilepsi patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (145). Bu gözlemler Greco ve ark (139) bulgularına uymaktaydı fakat Berilgen ve ark.'na (4) karşıydı. Büyüme hormonu dahil serum hipofiz hormonu seviyeleri tek epileptik nöbetten sonra dahi arttığı bilinmektedir. Obay ve ark.(141) GHR, (20–80 lg/kg, i.p.) vagus sinir aktivitesi aracılığıyla 80 mcg/kg, i.p. PTZ ile epileptik nöbetlere karşı koruduğunu söylemektedir. Berilgen ve ark. (4) görüşü ise; eğer GHR epileptik nöbete karşı koruyorsa kritik konsantrasyon altındaki dolaşım yapan GHR seviyeleri nöbetleri kontrol edemez, yani düşük GHR epilepsinin etyopatogenezine katkı sağlayabilir, yönünde olmuştur (145).

Bizim çalışmamızda her 3 gruptaki çocuklar kan GHR seviyelerine göre karşılaştırıldığında; Kontrol grubunun GHR değeri $139,42 \pm 64,55$ pg/ml, Grup 1'in GHR değeri $240,83 \pm 179,93$ pg/ml ve Grup 2'in GHR değeri $267,30 \pm 189,25$ pg/ml olarak bulundu. GHR yönünden gruplar arası farklılıklar önemli bulundu. ($p < 0,05$) Tüm epileptik hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise GHR seviyesi kontrol grubunda: $139,42 \pm 64,55$ pg/ml çalışma grubunda: $254,06 \pm 183,78$ pg/ml olarak bulundu gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Çalışma grubunda GHR seviyeleri Kontrol grubuna göre yüksek bulunurken grup 1 ve grup 2 arasında ise GHR seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Grup 1 ve Grup 2 nöbet tiplerine göre karşılaştırıldığında; Grup 1'de 23 (%65,70) hasta JT, 2 (%5,70) hasta Fokal, 10 (%28,60) hasta Atonik nöbet, Grup 2'de ise 32

(%88,90) hasta JT, 0 (%0,00) hasta Fokal, 4 (%11,10) hasta Atonik nöbet geçiriyordu. Gruplar nöbet tiplerine göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılıklar önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar nöbet tipine göre karşılaştırıldığında ise ilaç kullanan grupta daha çok jeneralize tipte nöbet görülürken(%88.9) ilaç kullanmayan grupta jeneralize tipte nöbet daha az (%65.70) görülmektedir bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

Epileptik hastalarımızda GHR düzeylerini yüksek saptamış olmamız ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olması, bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda prolaktin ve GH düzeylerini belirlemedik ancak, epileptik hastalarımızda GHR düzeyinin yüksek olması, GHR'nin endojen antiepileptik etkisinin olmadığını, aksine nöbet oluşumuna katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Epilepsi tüm yaş gruplarında gözlenen en yaygın nörolojik bozukluk olup tekrarlayan nöbetler ile karakterizedir.Son yıllarda epilepsi oluşum mekanizmaları ile ilgili çalışmalar tedavide yeni AEİ'nin kullanıma girmesine neden olmuş ve uzun süreli tedavi süreci ise bu ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır.Bu yan etkiler arasında vücut ağırlığında artış ve obezite oldukça sıktır. VPA, KBZ, vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin ise bu yan etkiye en sık neden olan AEİ'lardır

Bir yağ asidi türevi olan VPA, erişkinlerde ve çocuklarda hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde etkili olan ve en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan birisidir (13, 47). Ağırlık artışı VPA'in en sık görülen yan etkilerinden olup, ayrıca gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra da görülmektedir (110, 123). Zaman ve doza bağlı olarak belirginleşen ağırlık artışı, ilaç toleransında azalmanın yanında dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların da oluşumuna zemin hazırlamaktadır (107, 124). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm de potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (14, 125-129).

Özellikle çocuklarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi açıklamaya yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır ve mevcut çalışmalar bu mekanizmaları yeterince aydınlatamamıştır. 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 (96). 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 (95). 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 (130).

Erişkinlerde ise; Verrotti ve ark. (105) VPA tedavi alan 40 kadın hastada bir yıl sonunda %37,5 ağırlık artışı olduğu saptanmıştır. Biton ve ark. (123) ise VPA alan 45 hastanın %38' inde sekizinci ayın sonunda ağırlık artışı olduğunu saptamıştır. Dinesen VPA alan 63 epileptik hastada dört kilo veya daha fazla ağırlık artışı olan hastaların oranını %57 bulmuştur (131). 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.

GHR, başlıca gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (62-66). Ekzojen GHR uygulaması farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Farelerde açlığın GHR salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir. Farelerde GHR'nin İP enjeksiyonu sonrası yeme cevabı test edilen bir başka çalışmada da leptin yokluğunda obezite gelişiminde GHR'in önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır (9, 131-135).

İnsanlarda GHR düzeyi obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksia nervozalı hastalarda artmaktadır. Anoreksiya nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada GHR salınımının, VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir

(136, 137). Anoreksiya nervozada ağırlık artışı sağlandıktan sonra plazma GHR düzeylerinde azalma meydana geldiği görülmüştür.

Obezlerde 6 aylık ağırlık kaybetme programından önce ve sonra vücut kompozisyonu ve 24 saatlik GHR profili incelenen bir çalışmada, başlangıç vücut ağırlıklarına göre % 17 ağırlık kaybı, 24 saatlik GHR profilinde % 24'lük artış sağlamıştır (138). Bütün bu veriler oreksijenik etkili olduğu bilinen GHR'in ağırlık artışına karşılık gelişen bir dizi kompensatuvar mekanizma ile kontrol edildiğini göstermektedir.

Bir çalışmada, VPA kullanan 40 ergenlik sonrası epilepsili kadın hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubu iki yıl takip edilmiş, hasta grubunda iki yıl sonunda %37.5 oranında obezite geliştiği saptanmıştır (139). Obezite gelişenlerde leptin ve insülin seviyeleri anlamlı oranda yüksek iken, GHR seviyesi düşük tespit edilmiştir. Aynı çalışmada VKİ'nin leptin ve insülin ile pozitif, GHR ile negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (139).

VPA'nın kilo almada GHR üzerinden etki ettiğine dair iddialara yönelik yapılan çalışmalarda ise VPA tedavisi ile kilo alımında ise Beta oksidasyon inhibisyonu, VPA'nın yağ asitleri ile albumin binding protine bağlanmada yarışması, hipotalamusta iştah ve enerji harcama üzerine regülasyonunu değiştirerek ve insülin ve leptin arştı ile kilo artışı yaptığı biliniyordu. GHR ve NPY keşfi ile ise kilo artışına dair hormonal düzenlenmesine ait yeni veriler elde edildi (140).

Güzel ve ark. (140) yaptığı çalışmada 24 tanesi jeneralize epilepsi, 1 tanesi de idiopatik parsiyel epilepsili hasta olmak üzere, (yaşları 4-12 y) 25 hastayı incelemişler (140). Bu hastalara 1 yıl süre ile VPA tedavisi verilmiş VPA tedavisi öncesinde VKİ, ağırlık ve boy ölçümleri not edilmiş. Tedavi öncesi GHR ve NPY düzeyleri çalışılmış, hiç birinde obezite yokken 1 yıl tedavi sonrası (bu süre zarfında nöbetler kontrol altında imiş) yeme alışkanlıkları ve günlük aktivitelerinde değişiklik olmamış 1 yıl sonra tekrar VKİ ağırlık boy ölçümleri not edilmiş. VKİ %95 üzeri obez olarak ele alınmış hastaların % 48 inde obezite gelişmiş olmasına rağmen NPY

ve GHR seviyeleri tedavi öncesine göre azalmış olarak bulunmuştur. VPA'nın VKİ, NPY ve GHR ile arasında korelasyon bulunamamasına rağmen, günlük VPA alımı ile GHR arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (140).

Bizim çalışmamıza ise 100 çocuk alındı. Cinsiyet yönünden bakıldığında çalışmaya alınan çocukların: 49'u (% 49) kız ve 51'i de (% 51) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki çocukların; 16'sı (% 55,2) kız, 13'ü (% 44,8) erkek birinci gruptaki olguların; 17'si (% 48,6) kız, 18'i (% 51,4) erkek 2.gruptaki olguların ise; 16'sı (% 44,4) kız, 20'si (% 55,6) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılıklar önemsiz ($p>0,05$) bulundu. Kontrol grubunun ortalama boyu $1,12\pm 0,28$ m, Grup 1'in ortalama boyu $1,12\pm 0,29$ m, Grup 2'nin ortalama boyu $1,23\pm 0,23$ m, Kontrol grubunun ortalama ağırlığı $22,67\pm 12,82$ kg, Grup 1'in ortalama ağırlığı $23,02\pm 12,41$ kg, Grup 2'nin ortalama ağırlığı $26,02\pm 11,87$ kg, Kontrol grubunun ortalama VKİ'si $16,88\pm 1,89$ kg/m², Grup 1'in ortalama VKİ'si $16,97\pm 3,65$ kg/m², Grup 2'nin ortalama VKİ'si $16,33\pm 2,54$ kg/m² olarak tespit edildi. Boy, ağırlık ve VKİ'ye göre çalışmaya alınan çocuklar karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılıklar önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan gruplar boy, yaş, ağırlık, cinsiyet ve VKİ yönünden karşılaştırıldığında fark anlamsız tespit edildi. Her üç grup, AKŞ, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, ALP, ALT, AST, Ca, P yönünden karşılaştırıldığında ise gruplar arası fark anlamsız bulunmuştur. ($p>0,05$) Hastalarımızda VPA kullanımına bağlı kilo problemi ve dislipidemi gözlenmedi. Çünkü VPA kullananlarla diğer gruplar arası fark kan parametreleri açısından kıyaslandığında anlamsız bulundu. ($p>0,05$) Grup 2 deki hastalar dosya kayıtların dan not edilen ağırlıklarına bakıldığında kilo artımı yoktu. Ve VKİ açısından Gruplar arası fark anlamsız olarak tespit edildi ($p>0,05$). Bu durum literatüre ters düşmektedir. Bu durum VPA tedavisi alan hastaların daha uzun süreli ve kapsamlı incelenmelerini gerektirmektedir. Güngör ve ark. VPA'in ağırlık artışı ve obezite üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, kilo artışı olan hastaların GHR düzeylerinin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Bu çalışmada VPA'in NPY'yi aktive ederek GHR düzeylerinde artışa ve obeziteye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan farklı çalışmalarda ise; VPA

tedavisi alan ve tedavi sırasında kilo artışı saptanan hastalarda serum GHR düzeylerinde artış olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda VPA ile tedavi edilen hastalarda kilo artışı saptamadık ve bu hastaların GHR düzeylerinde de anlamlı bir artış gözlenmedi ($p<0.05$).

GHR'nin dislipidemiye sebep olduğu özellikle de HDL üzerine azaltıcı etki gösterdiği bilinmektedir (66). Bizim çalışmamızda gruplarda ki bireyler trigliserit, kolesterol, HDL-Kolestrol, LDL, ALP, ALT, AST, açlık kan şekeri, Ca ve P yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılıklar önemsiz bulunmuştur. Biz burada çalışma gruplarında GHR yüksek bulmamıza rağmen gruplar arası lipit profilinde fark bulunmamaktaydı ve GHR yüksek tespit edilen hastalarda da dislipidemi gözlemlenmemiştir.

Sonuç olarak biz çalışmamızda Nöbet geçiren hastalarda GHR değerleri yüksek bulunmuştur. VKİ ile GHR yüksekliği arasında ilişki kurulamamıştır. Epileptik hastalarda yüksek GHR seviyeleri ilaç yan etkisine bağlanmamıştır. Çünkü hiç ilaç kullanmayan epilepsi hastalarında da GHR seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle biz bunu ilaç yan etkisi olarak değerlendirmedik. Aynı zamanda biz yüksek GHR değerlerini VKİ ile ilişkisini tespit edemedik. Bu farklı sonuçlar, hasta seçiminin (yaş, prepubertel evre) farklı olmasına, kullanılan AEİ'nin süresine bağlı olabilir.

Bu farklılıkları ortadan kaldırabilmek için epileptik hastaların AEİ tedavisi başlanmadan önce ve tedaviden sonra GHR düzeyine bakılmasının daha uygun olacağını düşünerek tedavi öncesi ve sonrası GHR düzeylerini değerlendirdik. GHR düzeyini; tedavi öncesi $240,83\pm 179,93$ pg/ml, tedavi sonrası $267,30\pm 189,25$ pg/ml saptadık. Bu iki değer arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde; VPA tedavisinin GHR düzeylerini etkilemediğini söyleyebiliriz. Ancak yine de bu durum tedavi süresi ile ilişkili olabilir.

Bunların netlik kazanabilmesi için daha ayrıntılı ve daha uzun çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kanaatimiz ilerleyen yıllarda GHR terapötik dozlarda dirençli epilepsili hastalarda AEİ ve nöroprotektif olarak kullanılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epileptik nöbet geçiren ve tedavi alan ve almayan grupta GHR, boy , kilo, VKİ, lipitler, ALP, ALT, AST, AKŞ, Ca, P yönünden gruplar karşılaştırıldığında şu sonuçlar bulunmuştur.

1. Kontrol grubu ile çalışma grubu GHR seviyeleri açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Guruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında;
 - Kontrol grubu ile Grup 1 arasındaki farklılık önemli ($p<0,05$),
 - Kontrol grubu ile Grup 2 arasındaki farklılık önemli ($p<0,05$),
 - Grup 1 ile Grup 2 arası farklılıklar ise önemsiz bulundu ($p>0,05$).
2. Yüksek GHR düzeylerinin nöbet oluşumunda tetik çekici olabileceği düşünülmektedir.
3. Gruplar arası yaş, cinsiyet, kilo, boy ve VKİ yönünden fark anlamsız bulunmuştur.
4. Kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arsında labaratuvar açısından karşılaştırıldığında, trigliserit, kolesterol, HDL-kolestrol, LDL, ALP, ALT, AST, AKŞ, kalsiyum ve fosfor yönünden guruplar arası farklılıklar anlamsız bulunmuştur.
5. VPA tedavisi ile ilişkili kilo artışının GHR düzeyleri ile ilişkili olmadığını bulduk.

6. Serum GHR seviyeleri ile AKŞ, Trigliserit, Kolesterol, HDL-Kolestrol, LDL, ALP, ALT, AST, Kalsiyum ve Fosfor arasında bir ilişki tespit edilememiştir.
7. VPA ile GHR arasında bir ilişki tespit edilememiştir.
8. Epileptik hastalarda GHR seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin VKİ ile ilişkisi bulunamamıştır.
9. Epileptik hastalarda yüksek GHR seviyeleri ile nöbet tipi, nöbet süresi, cinsiyet ve yaş arasında ilişki kurulamamıştır.
10. Ancak bu etkilerin değerlendirilmesinde daha uzun süreli, daha fazla hastanın katıldığı kontrollü klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(6): 447-452.
2. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: 65-69.
3. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 29th ed. WB Saunders Co. 2000; 607
4. Berilgen MS, Müngen B, Üstündağ B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 106-111.
5. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron* 2003; 37(4): 649-661
6. Obay BD, Taşdemir E, Tümer C, Bilgin HM, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazoleinduced oxidative stress in a rat seizure model. *Neuroscience Letters* 2009; 453: 58-61.
7. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the Regulation of Energy Homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003; 27: 12-14.
8. 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.
9. 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; 52(7):947-952.
10. Broglio F, Arvat E, Benso A, Papotti M, Muccioli G, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin: Endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 5: 1219-1227.

11. 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; 48(2): 11-17.
12. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, editors. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9 . Baskı, 2000; 68:1076-1093.
13. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
14. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinka E, Seppi K, Unterberger I, 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(7): 835-841.
15. Wu S, Legido A, De Luca F. Effects of Valproic Acid on Longitudinal Bone Growth. *J Child Neurol* 2004; 19(1): 26-30.
16. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987; 28: 36-45.
17. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 2:10-11.
18. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: WB Saunders 2007; 26: 2460-2461.
19. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J. Child Neurol* 2002; 17: 4–17.
20. 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.
21. Serdaroğlu A, Özkan 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; 19(4): 271-274.
22. Sillanpää M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 368:1–78.

23. Sillanpää M. Long term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 79- 88.
24. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: etiologic factors. *Epilepsia* 1977; 18(4): 489-498.
25. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49: 320-325.
26. Leviton A, Covan LD. Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 40-83.
27. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15 (5): 529-552.
28. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 2002; 17: 85-93.
29. O'Donohoe NV, *Epilepsies of Childhood* (2nd ed). London: Butterworth 1985; 25-37.
30. Anlar B. Konvülziyonlu hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15(6): 453-457.
31. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 16-23.
32. Murphy JV, Dehkhargani F. Diagnosis of childhood seizure disorders. *Epilepsia* 1994; 35: 7-17.
33. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 3:325-326.
34. Aydın K, Okuyaz C, Serdaroğlu A, Gücüyener K. Utility of Electroencephalography in the evaluation of common neurological conditions in children. *J Child Neurol* 2003; 18(6): 394-396.
35. Erdem A, Karataş A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci* 2002; 19: 1-11.
36. Okuyaz Ç, Aydın K, Serdaroğlu A, Bilir E, Gücüyener K. Çocuklarda uzun süreli video EEG monitorizasyonu. *Epilepsi* 2002; 8:151-155.
37. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 4:353-354.

38. Aysun S. Epilepsi tedavisinde cerrahi ve yeni seçenekler. In: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Ankara: Sinem ofset 1999; 941-948.
39. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2002; 4(3):217-225.
40. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22:27-39.
41. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. In: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Ankara: Sinem ofset 1999; 925-940.
42. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:168-175.
43. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17:2-8.
44. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
45. Leppik IE. Three new drugs for epilepsy: levatiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol* 2002; 17: 53-57.
46. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 4:372-373.
47. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332-372.
48. Dervent A, Eşkazan E. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 4:374-375.
49. Reynold's EH. Chronic antiepileptic toxicity. *Epilepsia* 1975; 16: 319-352.
50. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 46-49.
51. Bourgeois BFD. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2002; 17: 28-33.

52. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001; 42: 24-32.
53. 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.
54. Sztajnkrzyca MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 789-801.
55. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296:659-660.
56. Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:5485-5489.
57. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999; 33: 329-338.
58. Cavadas C, Silva AP, Mosimann F, Cotrim MD, Ribeiro CA, Brunner HR, et al. NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5956-5963.
59. Wan CP, Lau BH. Neuropeptide Y receptor subtypes. *Life Sci* 1995; 56: 1055-1064.
60. Szot P, Weinshenker D, White SS, Robbins CA, Rust NC, Schwartzkroin PA, et al. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli. *J Neurosci* 1999; 19:10985-10992.
61. Weinshenker D, Szot P, Miller NS, Rust NC, Hohmann JG, Pyati U, et al. Genetic comparison of seizure control by norepinephrine and neuropeptide Y. *J Neurosci* 2001; 21: 7764-7769.
62. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-659.
63. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend* 2004; 25: 27-68.

64. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174
65. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495-522.
66. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006; 26: 272-283.
67. Aydın S, Özercan İH, Dağlı F, Aydın S, Kumru S, Kılıç N, Şahin İ, Özercan MR. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40:368-372.
68. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
69. Ferrini F, Salio C, Lossi L. A Merighi Ghrelin in Central Neurons *Current Neuropharmacology* 2009; 7:37-49.
70. Verotti 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.
71. Howard AG, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.
72. Han XF, Zhu YL, Hernandez M, Keating DJ, Chen C. Ghrelin reduces voltage-gated potassium currents in GH3 cells via cyclic GMP pathways. *Endocrinology* 2005; 28: 217-224.
73. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In: Ranke MB, Wilton P, editors. *Progress in Growth Hormone Therapy-10 years of KIGS.* J. B. Barh Verlag 1999; 349-364.

74. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30: 765-785.
75. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, et al. Ghrelin a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005; 126:11-19.
76. Park JM, Kakimoto T, Kuroki T, Shiraishi R, Fujise T, Iwakiri R, Fujimoto K. Suppression of intestinal mucosal apoptosis by ghrelin in fasting rats. *Exp. Biol. Med.* 2008; 233: 48-56.
77. Rak A, Gregoraszczuk EL. Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: Action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm. IGF Res.* 2008; 18: 221-227.
78. Chung H, Kim E, Lee DH, Seo S, Ju S, Lee D, Kim H, Park S. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology* 2007; 148: 148-159.
79. Liu Y, Wang PS, Xie D, Liu K, Chen L. Ghrelin reduces injury of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. *Chin. J. Physiol.* 2006; 49: 244-250.
80. Yang M, Hu S, Wu B, Miao Y, Pan H, Zhu S. Ghrelin inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity via upregulating heat-shock protein 70. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 359: 373-378.
81. Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, Aberg MA, Blomgren K, Zhu C, Ghè C, Granata R, Ghigo E, Muccioli G, Eriksson PS, Isgaard J. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology* 2008; 149: 2191-2199.
82. Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N. Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 350: 598-603.
83. Yuzuriha H, Inui A, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, Meguid MM, Miyazaki J, Ninomiya M, Herzog H, Fujimiya M. Gastrointestinal hormones (anorexigenic

- peptide YY and orexigenic ghrelin) influence neural tube development. *FASEB J.* 2007; 21: 2108-2112.
84. Porter RJ, Meldrum B. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology* (8th ed). McGraw Hills Co 2001; 24: 395-418.
 85. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Drugs used to treat epilepsy. In: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, editors. *Pharmacology* (2nd ed). Lippincott Williams & Wilkins 2000; 143-150.
 86. Kürekçi AE, Alpay F, Tanındı S, Gökçay E, Özcan O, Akın R, et al. Plasma traceelement, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36: 600-604.
 87. Aydın K, Serdaroğlu A, Okuyaz C, Bideci A, Gücüyener K. Serum insulin, leptin, and neuropeptide Y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005; 20:848-851.
 88. Fenichel GM. Paroxysmal Disorders. In: Fenichel GM, editors. *Clinical Pediatric Neurology. A sign and symptom approach* (3th ed). WB Saunders Co 1997; 1-46.
 89. Loscher W. Serum protein binding and pharmacokinetics of valproate in man, dog and mouse. *J. Pharmacol* 1978; 204: 235-261
 90. Baillie TA, Sheffels PR. Valproic acid, chemistry and biotransformation *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 589-603.
 91. Holmes GL, Stafstrom CE. The Epilepsies. In: David RB, ed. *Child and Adolescent Neurology*. Mosby 1998; 8:183-234.
 92. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J.* 1981; 283:577-581.
 93. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002; 43:53-59.
 94. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46:465-469.

95. Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet* 1989; 689.
96. Toksoy H, Tanzer F, Atalay A. Serum carnitene, beta-hydroxybutyrate and ammonia levels during valproic acid therapy. *Turkish J Pediatr* 1995; 37:25-29.
97. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hiperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1992; 101: 782-785.
98. Hug G, McGraw CA, Bates SR. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid and carbamazepine in anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119:799-802.
99. Bohan TP, Helton E, McDonald I. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56:1405-1409.
100. Epeleka I, Grubiia T, Manduib A, Rekec B, Leniekd J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activites in sera of epileptic children. *Clinica Chimica Acta* 1998; 276:121-127.
101. 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.
102. Razalf M, Al-Beraiki AM, Ageel AM. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubuler disorder: Time dependence of peroxidative injury. *Pharmacological Research* 1997; 35:153-157.
103. Spiller HA, Krenzelok EA, Klein- Schwartz, Winter ML. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *Clinical Toxicology* 2000; 38: 755-760.
104. Breum L, Astrup A, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41:666-670.
105. Verrotti A, Basciani F, Moressi 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.

106. Riva R, Zaccara G, Albani F, Galli G, Campostrini R, Paganini M, et al. Effects of acute valproic acid administration on carnitine plasma concentrations in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 8:149-152.
107. Isojarvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-296.
108. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22:361-364.
109. Baraban SC, Hollopeter G, Erickson JC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 1997; 17:8927-8936.
110. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Safety* 2001; 24: 969-978.
111. 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.
112. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-421.
113. 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.
114. Silvano Zanutto B, John E, Staddon R. Bang-Bang Control of Feeding: Role of Hypothalamic and Satiety Signals. *Plos Comput Biol* 2007; 29: 3:127.
115. Quigg M. Seizures and circadian rhythms. In: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR, editors. *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. The Netherlands: Elsevier B.V. 2002; 31.
116. Morrell MJ. Catamenial epilepsy and issues of fertility, sexuality, and reproduction. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy: principles & practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 673-675.
117. Pritchard PB. The effect of seizures on hormones. *Epilepsia* 1991; 32:46-50.

118. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 1994; 90:73-77.
119. Herzog AG. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsy Res* 1989; 3: 151-159.
120. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 407-415.
121. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143:1353-1361.
122. Sanchez J, Oliver P, Pico C, Palou A. Diurnal rhythms of leptin and ghrelin in the systemic circulation and in the gastric mucosa are related to food intake in rats. *Pflugers Arch* 2004; 448:500-506.
123. 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.
124. Aynacı FM, Orhan F, Örem A, Yıldırımış S, Gedik Y. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein(a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neurol* 2001; 16: 367-369.
125. Herzog AG, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42:311-315.
126. Genton P, Bauer J, Duncan S, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 295-304
127. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446-451.
128. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy.*

Ann Neurol 1996; 39: 579-584.

129. 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.
130. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddigie Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproat. *J Child Neurol* 1999; 14:490-495.
131. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 65-69.
132. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral antiobesity targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3:379-388.
133. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.
134. Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003; 35:455-459.
135. Vallejo Cremades MT, Gomez Garcia L, Chacatas Cortesao M, Moreno C, Sanchez M, Miguel E, et al. Enriched protein diet-modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regulatory Peptides* 2004; 121:1-3,113-119.
136. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia ervosa. *Eur J Endocrinol* 2002;146:1-3.
137. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka 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.

138. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346:1623-1630.
139. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005; 65:1808-1809.
140. Güzel A, Karşlıoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y, Sayar E, Kundururacılar H. Evaluation of Serum Ghrelin and Neuropeptide Y Levels in Epileptic Children Taking Valproate Treatment. *Trakya Univ Tip Fak Derg* 2009; 26:18-23.
141. Obay BD, Taşdemir E, Tümer C, Bilgin HM, Atmaca M. Antiepileptic effects of ghrelin on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Peptides* 2007; 28: 1214–1219.
142. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatry* 2003; 27: 487-492.
143. Uma Devi P, Kolappa Pillai K, Divya V. Modulation of penthylenetetrazole-induced seizures and oxidative stress parameters by sodium valproate in the absence and presence of N-acetylcysteine. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 247-253.
144. Xu J, Wang S, Lin Y, Cao L, Wang R, Chi Z, Ghrelin protects against cell death of hippocampal neurons in pilocarpine-induced seizures in rats. *Neuroscience Letters* 2009; 453: 58–61.
145. Aydın S, Dağ E, Özkan Y, Erman F, Dağlı AF, Kılıç N, Şahin I, Karataş F, Yoldaş T, Barım AO, Kendir Y. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders *Mol Cell Biochem* 2009; 328: 49-56
146. Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Research* 2004; 55: 830-835.

147. Whatmore AJ. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 649-654.
148. Cowley MA, Grove KL. Ghrelin-Satisfying a Hunger for the Mechanism. *Endocrinology* 2004; 145: 2604-2606.

EKLER**Ek 1: Anket Formu****EPİLEPTİK HASTALARDA GHRELİN DÜZEYİ VE GHRELİN'İN NÖBET OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ**

.../.../20...

Adı-Soyadı:

Cinsiyeti:

Dosya numarası:

Telefon numarası:

Doğum tarihi:

Kilo: kg Boy..... cm Baş Çevresi: cm VKİ:

Nöbet tipi:

Kaç yıldır nöbet geçiriyor:

Kullandığı ilaç:

AKŞ: mg/dl Trigliserit:mg/dl Kolesterol:mg/dl

HDL-Kol:mg/dl LDL:mg/dl VLDL: mg/dl

ALP:U/L ALT:U/L AST:U/L

Ca:mg/dl P:mg/dl

Ghrelin:

MR:

CT:

EEG:

Diğer:

Ek 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

... / ... / 20...

HASTA ONAM FORMU

Sayın Veli;

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adına; Pediatrik Nöroloji Polikliniğine ve Pediatrik Nöroloji Servisine, nöbet geçirme şikayeti ile başvuran hastalarda, epilepsi tanısı ile takip edilen ve Navalproat tedavisi gören hastalarda ve yatarak tedavi gören hastalarda, Ghrelin Düzeyinin Belirlenmesi ve Ghrelin Düzeyinin Nöbet Oluşumundaki Etkilerini araştırmayı amaçlıyoruz. Bu şikayetle başvuran hastalarımızdan 3 cc kan alınarak hastalarda ghrelin düzeyi ve kan kolesterol düzeylerini belirleyeceğimiz bu çalışma için ilgili makamlardan gerekli izinler alınmıştır. Ancak sizin çocuğunuzdan yukarıda bahsedilen kan tahlilinin yapılabilmesi için onayınız gerekmektedir.

Sayın veli; kan alma işlemi sırasında yada sonrasında oluşabilecek riskler aşağıda sıralanmıştır;

- 1) Ağrı
- 2) Kızarıklık, morluk
- 3) Şişlik
- 4) Kanama
- 5) Kan alınan yerde lokal enfeksiyon

Bunları dikkatle okuyunuz ve onay veriyorsanız Adınızı Soyadınızı yazarak imzalayınız.

Onay vermiyorum

Onay Veriyorum