

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

VALPROAT KULLANAN EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA
SERUM İNSÜLİN, LEPTİN VE NÖROPEPTİD-Y
DÜZEYLERİ

129657

DOÇ. DR. KÜRŞAD AYDIN
ÇOCUK NÖROLOJİSİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

129657

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYŞE SERDAROĞLU

ANKARA-2003

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	43
10. EK TABLOLAR	55

KISALTMALAR

AEİ : Antiepileptik ilaç

BT : Bilgisayarlı tomografi

CBZ : Karbamazepin

CRF : Kortikotropin

EEG : Elektroensefalogram

FLB : Felbamat

GABA: Gamma amino butirik asit

GBP : Gabapentin

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

ILAE : International League Against Epilepsy (Uluslararası epilepsi ile savaş derneği)

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

MSS : Merkezi sinir sistemi

MR : Manyetik rezonans

NE : Norepinefrin

NMDA: N-metil D-aspartat

NPY : Nöropeptid-Y

TPM : Topiramat

VKİ : Vücut kitle indeksi

VPA : Valproat

TEŞEKKÜR

Pediatric Nöroloji ihtisasım ve tez çalışmam süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Serdaroğlu ve Prof. Dr. Kıvılcım Gücüyener' e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alev Hasanoğlu' na, numunelerin çalışılmasında Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarının imkanlarını sağlayan Prof. Dr. Peyami CİNAZ' a, numuneleri büyük bir özveri ile çalışan Biyolog Elif Taç Ayvalı' ya, istatistiklerin yapılmasında emeği geçen Uzm. Psk. A. Şebnem Soysal' a ve numunelerin toplanmasında emeği geçen tüm Pediatri Araştırma görevlilerine teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen paroksizmal nörolojik bozukluklardan birisidir (14,114). Valproat (VPA), hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok nöbet türüne etkili antiepileptik ilaçtır (23,29). Epilepsi tedavisindeki bu etkinliğinin yanında bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. Ağırlık artışı da antiepileptik ilaçların (AEİ) yan etkilerinden birisi olup daha ziyade VPA, gabapentin (GBP) ve vigabatrin (VGB) gibi ilaçların alımından sonra görülmektedir (18,59). kullanımı ile ortaya çıkan ve progressif olarak artan kilo alımı ilaç toleransında azalmanın yanında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır (7,55,56). Serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklik muhtemel nedenlerden olmakla birlikte bu ağırlık artışının patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır (66,84,103). Leptin, enerji dengesinin regülasyonunda görev alan ve yağ dokudan sentezlenen bir hormondur. Pek çok çalışmada obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (68,87,104). Endojen bir antikonvülzan olan nöropeptid Y (NPY), hem santral hem de periferik sinirlerde, adrenal dokuda ve pankreasta sentezlenmektedir. Beslenmenin regülasyonunda görev alan NPY' nin leptinin santral etkilerine aracılık ettiği de bilinmektedir (45,52,68,96).

Bu çalışma ile;

1. VPA kullanan epileptik çocuklarda vücut kitle indeksindeki (VKİ) değişimi
2. Serum glukoz, insülin, kortizol, leptin ve NPY düzeylerini ölçmek, açlık serum insülin glukoz oranlarını saptamak
3. Tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin ve NPY düzeylerini karşılaştırarak erken dönem değişiklikleri saptamak
4. Kız ve erkek çocuklar ile jeneralize ve parsiyel epilepsili çocukların serum glukoz, insülin, kortizol, leptin ve NPY düzeylerini karşılaştırmak
5. Serum ilaç düzeyi ile bu parametreler arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak suretiyle VPA kullanan çocuklardaki ağırlık artışının patogenezinde bu faktörlerin rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

1. Tanım

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen paroksizmal nörolojik bozukluklarından birisi olup beyinde değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (90,92,114). İki veya daha fazla sayıda ateş veya kafa travması gibi uyarıcı bir neden olmaksızın nöbet görülmesi durumunda epilepsi tanısından söz edilir (8,14,23,47).

2. Sınıflama

Günümüzde halen Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (İLAE) 1981 yılında yapmış olduğu (24) epileptik nöbetlerin sınıflaması ve 1989 yılında yaptığı (25) epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması (**Tablo I**) geçerliliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte son yıllarda özellikle nöbet semiyolojisi ve terminolojisini daha fazla dikkate alan yeni sınıflandırmalar üzerinde durulmaktadır (38,69).

3. Epidemiyoloji

Epilepsi prevalansı % 0.5-1 arasında değişmekte (24,92) olup ülkemizde yakın zamanda 0-16 yaş grubunda yapılan oldukça geniş katılımlı prevalans çalışmasında % 0.8 olarak bulunmuştur (90). Ancak immatür beyin nöbete çok daha duyarlı iken yaşla birlikte beyin matürasyonunun tamamlanması nöbete olan duyarlılığı azaltmaktadır (51).

Tablo I: Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması (İLAE –1989)**1. Lokalizasyona bağlı epilepsi ve sendromlar****1.1. İdiopatik**

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

1.2. Semptomatik

- Temporal, frontal, parietal 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 konvülsiyonlar
- Benign neonatal konvülsiyonlar
- Süt çocukluğunun benign myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil myoklonik epilepsi
- Uyanıklıkta gelen grand mal epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Özel şekillerde uyarılabilen epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik

- West sendromu
- Lennox-Gastaut sendromu
- Myoklonik-astatik epilepsi
- Myoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik**2.3.1. Nonspesifik etyoloji**

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

2.3.2. Spesifik sendromlar**3. Fokal veya jeneralize olduğu belinlenemeyen 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 (Landau-Kleffner)
- Diğer tanımlanamayan epilepsiler

3.2. jeneralize veya fokal özelliği olmayan epilepsiler**4. Özel sendromlar****4.1. Duruma bağlı nöbetler**

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

4. Etyoloji

Genetik eğilim, konjenital yapısal anomaliler, metabolik hastalıklar, hipoksi, enfeksiyon ve prematürite gibi perinatal faktörler; postnatal enfeksiyonlar, travma, serebrovasküler olaylar, nörodejeneratif hastalıklar, toksik ve metabolik nedenler epilepsi oluşumuna neden olabilen durumlardan bazılarıdır (4,14,17,75,114).

5. Tanısal değerlendirme

İyi alınmış bir nöbet hikayesi ve nörolojik muayene epilepsi tanısı için en önemli basamaktır. Tanımlanan nöbetin epileptik bir olay olup olmadığı, nöbet tipi veya mümkün ise epileptik bir sendroma uyup uymadığı ve varsa altta yatan bir nedenin varlığı tanımlanmaya çalışılmalıdır. İnvazif olmayan, kolay uygulanabilir ve nispeten ucuz bir inceleme yöntemi olan EEG ile uyanık, uykuda, hiperventilasyon ve fotik uyarı ile elde olunan traseler yardımıyla epileptik aktivitenin olup olmadığı, fokal veya jeneralizasyon gösterip göstermediği veya bir epileptik fenomen ile ilişkili olup olmadığı tanımlanabilir (6,14,75,114). Gerektiğinde kısa veya uzun süreli video-EEG ve invazif EEG monitörizasyonu ile ayrıntılı inceleme yapılabilir (39,79). Bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin MR incelemesi ile yapısal veya organik serebral bir lezyonun varlığı araştırılır. Hikaye, nörolojik muayene veya görüntüleme yöntemleri enfeksiyöz, toksik, metabolik veya dejeneratif bir hastalığın varlığını düşündürüyorsa onlara yönelik ayrıntılı incelemeler yapılabilir (4,75).

6. Ayırıcı tanı

Nöbet yakınması ile başvuran olguların yaklaşık % 20' sini epileptik olmayan durumlar oluşturmaktadır. Uyku myoklonileri, apne, myoklonus, jitteriness, hipereksplesia, uyku bozuklukları, senkop, migren, tik bozukluğu, katılma nöbetleri, paroksizmal vertigo ve paroksizmal distonik bozukluklar bunlardan bazılarıdır (114).

7. Prognoz

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin % 70' inde iyileşme görülürken, % 20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta yatan nedenlerin varlığı, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin çıkışından AEİ başlanmasına kadar geçen süre ve nörolojik defisitinin olup olmaması gibi faktörlerin varlığı prognozu etkilemektedir (8,24,47,114).

8. Tedavi

Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun AEİ hemen başlanmalıdır. Antiepileptik tedavi ile amaç nöbet tekrarlarını önleyerek nöbeti tam olarak ortadan kaldırmak, bu mümkün olamıyorsa nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı zararları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesini ve sosyal hayatına dönebilmesini sağlamak olmalıdır (8,24,47). AEİ dışında özellikle dirençli epilepsilerde cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (9,24,39).

9. Antiepileptik ilaç seçimi

Epilepsi tedavisinde son yüz yıl içerisinde fenobarbital, fenitoin, diazepam, primidon, etosüksimid, karbamazepin ve valproat gibi AEİ' lar kullanılmaktayken son 15 yıl içerisinde yeni AEİ olarak tanımlanan vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid, levatirasetam, topiramat, okskarbazepin ve tiagabin gibi ilaçlar kullanıma girmiştir (5,8,10,22,23,28). Ancak yeni AEİ' lar genellikle ilave ilaç olarak kullanılmaktadır (32,62,110). 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 (8,14,24,28).

Epilepsi ile mücadelenin en iyi yolu şüphesiz nöbet oluşumunu önlemek olsa da bugün için bu mümkün olmayıp AEİ' lar sodyum ve kalsiyum akımlarının inhibisyonu ile tekrarlayıcı ateşlemeyi önleme, GABA aracılıklı inhibisyonu güçlendirme, karbonik anhidraz inhibisyonu, glutamat ve NMDA yolu ile olan sinaptik aktivasyonu azaltarak nöbet tekrarlarını önlemek suretiyle etkili olmaktadır (5,8,23,29,47).

10. Antiepileptik ilaçların yan etkileri

Antiepileptik ilaçlar başta MSS (3,19,64) olmak üzere, gastrointestinal, kardiovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (8,10,22,32,43,99). Bu yan etkilerden bazıları **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Tablo II: Antiepileptik ilaçların sistemlere göre yan etkileri

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

11. AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışı

AEİ kullanımına bağlı oldukça sık rastlanan iştah artışı ve ağırlık artışı özellikle de VPA ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (27,30,33,36,59,77,111,112). Hem erişkinlerde hem de çocuklardaki AEİ ile ilişkili ağırlık artışı kozmetik kusurların yanında hipertansiyon, diyabet ve kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır (7,55,56). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu da potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (46,50,53,54,57,66). AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışının muhtemel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte glukoz düşüklüğünün neden olduğu hipotalamik iştah artışı, artmış gıda alımı ve enerji tüketimindeki azalma muhtemel nedenler olabilir. Glukoz düşüklüğü AEİ ile uzun zincirli yağ asitlerinin yarışması sonucu artmış uzun zincirli yağ asitlerinin neden olduğu hiperinsülinizmden kaynaklanabilir. Bir diğer muhtemel neden ise AEİ' lara bağlı olarak doğrudan karnitin eksikliği ile yağ asidi oksidasyonundaki aksama ve bunun neden olduğu glukoz tüketimindeki artmadır (20,21,30,66,103,106,107). Ayrıca VPA' nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılıklı nörotransmisyonu artırması karbonhidratlara karşı iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (59).

12. Valproat kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı

VPA hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok epilepsi türünde etkili antiepileptik ilaçtır. VPA, voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı ve GABA aracılıklı inhibisyonu artırmak suretiyle antiepileptik etki göstermektedir (8,14,24,29). AEİ ile ilişkili ağırlık artışı da esasen ilk kez 1981 yılında VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla farkedilmiştir (36). VPA ile ilişkili ağırlık artışının VPA kullanan hastaların % 4 ile 70' inde görüldüğü ve bu etkinin özellikle doz artışında daha belirgin olduğu (30 mg/kg

dozun üzerinde) ve düşük dozlarda görülmediği belirtilmekle birlikte kontrollü çalışmalar yoktur. VPA kullanan kız ve erkekler arasında da ağırlık artışı açısından bir fark gösterilememiştir. VPA ile ilişkili ağırlık artışının patogenezi de henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak VPA kullanımı yağ asidi oksidasyonu için esansiyel olan karnitin eksikliğine neden olmaktadır (20,30,93). Yine VPA' nın serum albuminine bağlanmada uzun zincirli yağ asitleri ile yarışmasının hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilmektedir (18,21,33,59,66,103,106,107). İnsülin ise iştah artışı ile birlikte gıda alımında artışa ve lipogeneze yol açmaktadır. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm olabilmektedir. Hiperinsülinizm yanında hiperandrojenizm ve diğer hormonal değişiklikler de önemlidir (46,53,54,57,85,95). Bütün bunlara rağmen, çocuklarda VPA kullanımına bağlı ağırlık artışı ile ilgili çalışmalar oldukça az olup patogenezi de yeterince aydınlatılamamıştır.

HİPERİNSÜLİNİZM

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salınan ve beslenmenin düzenlenmesinde rol alan en önemli anabolik hormonlardan birisidir. Metabolizmaya etkileri besin alımı, glukozun kullanılması, lipid ve protein sentezini artırmak şeklindedir. Beslenmeyi takiben kan glukozunun artması ile ortaya çıkan insülin salınımındaki artış, doğrudan metabolik etkilerinin yanında insülin benzeri faktörlerin (IGF) biyoyararlanımını artırarak büyümeyi dolaylı olarak ta etkilemektedir (89). İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir.

İnsülin, spesifik reseptörüne bağlandıktan sonra reseptörün β zincirinin tirozin otofosforilasyonu ile etkisini göstermektedir. Eğer insülin reseptör β zinciri serin fosforilasyonuna uğrarsa tirozin kinaz aktivitesi inhibe olur ve böylece genetik olarak insülin direnci meydana gelir (73,100). İnsülin direnci, kompensatuvar olarak insülin salınımında artışa neden olur. Aşırı insülin salınımı da uzun dönemde β hücre harabiyetine ve tip-2 diyabet gelişimine yol açabilmektedir (16,73).

Hiperinsülinizm (İnsülin direnci), organizmada fizyolojik düzeylerde alınan insülin yanıtının daha yüksek insülin düzeyleri ile sağlanmasıdır. Açlık insülininin $15 \mu\text{U/mL}$ den yüksek olması durumunda hiperinsülinizmden söz edilir. Ancak insülin direncinin varlığına açlık insülininin glukozu veya glukozun insüline oranına ve HOMA-IR (Homeostasis model assesment: insulin resistance) değerlerine bakılarak karar verilir. İnsülin direncini belirlemede en geçerli ve yaygın olarak kullanılan açlık insülin glukoz oranı hesaplanırken; insülin $\mu\text{U/mL}$, glukozda mg/dL olarak ölçüldüğünde oranın $0.04'$ den büyük olması durumunda insülin direncinin varlığından sözedilir (2,71).

Düşük doğum ağırlıklı bebekler daha sonraki yıllarda hiperinsülinizm açısından oldukça riskli kabul edilmekle birlikte (80) bir çok faktör hiperinsülinizme neden olmaktadır.

Başlıca insülin direnci görülen durumlar (89);

- *Leprechaunism*; İntrauterin büyüme geriliği, organomegali, akantozis nigrikans, hipertrikoz, açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve çok yüksek insülin düzeyleri ile karakterize insülin reseptör defektine bağlı olduğu düşünülen bir sendromdur.
- Rabson-Mendelson Sendromu; dismorfik yüz, insülin direnci, akantozis nigrikans, hirsutizm, dental hipoplazi, kalın tırnaklar, fallus ve klitoriste büyüme vardır
- Tip A insülin direnci; akantozis nigrikans, hirsutizm, oligo veya amenore gösteren müsküler yapılı kızlarda insülin reseptörü sayısı, reseptöre bağlanma ve bağlanma sonrası işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülen bir durumdur.
- Hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans sendromu
- Lipodistrofi sendromları
- Seip-Berardinelli sendromu

Hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilen durumlardan biride VPA kullanımıdır. VPA kullanımına bağlı hiperinsülinizm, ağırlık artışı, polikistik over gelişimi ve diğer hormonal etkiler son yıllarda en çok araştırılan konulardandır (27,30,46,50,53-59,66,77,85,95,103). VPA ile birlikte diğer AEİ' ın tiroid fonksiyonları, büyüme ve kemik mineral metabolizması üzerine olan etkileri ise uzun yıllardan beri araştırılmaktadır (41,49,86,105).

Hangi nedenle olursa olsun hiperinsülinizm varlığı iştah artışı ve obezite ile sonuçlanmaktadır (16). Bu da uzun dönem içerisinde insüline bağımlı olmayan diyabet,

hipertansiyon, serum lipidlerindeki arzu edilmeyen değişiklikler ve koroner kalp hastalıklarına; kızlarda ise polikistik over gelişmesine neden olmaktadır. İnsülin duyarlılığının da azaldığı bu hastalarda bazal serbest testosteronunun arttığı ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Bu durum overlerdeki insülin veya IGF-I reseptörleri aracılığı ile over androjenlerinin artmasına bağlıdır (13).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda VPA ile ilişkili ağırlık artışının patogeneğinde hiperinsülinizm yanında leptinin rolü üzerinde de durulmaktadır. VPA kullanan ve ağırlık artışı olan epileptik hastalardaki leptin düzeyleri ağırlık artışı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde yüksek bulunmakta; bu durum da leptin direncinin varlığını düşündürmektedir. Bu hastalardaki leptin yüksekliği genellikle insülin yüksekliğine paralel seyretmektedir (84,104).

LEPTİN

Leptin, *ob* genin bir ürünü olarak yağ dokudan sentezlenen (116), beyinde enerji alımı ve tüketimini düzenleyen hipotalamik merkezleri aktive eden, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamo-hipofizer aksı düzenleyen protein yapısında bir hormondur. Leptin, beyinde tokluk merkezini uyaran tokluğun uyarıcı sinyali olarak kabul edilmektedir (1,65,68,82,87). Plasentada da varlığı gösterilen leptinin esas olarak beyaz yağ dokudan sentezlendiği, kahverengi yağ dokuda ise bulunmadığı ve esas olarak visseral yağ dokudan ziyade derialtı yağ dokusunda sentezlendiği kabul edilmektedir (82). Bazı çalışmalar leptinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu gösterse de farklı olmadığını gösteren bulgular da vardır (81,82).

Leptin defektif farelerde (bu fareler belirgin hiperfajik ve obezdirler), leptin sentezlenemez ancak bu farelere leptin verilmesiyle beslenme durur ve kilo kaybı meydana gelir. Obez insanlarda da serum leptin düzeyleri ve leptin mRNA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu, VKİ ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Obezlerdeki bu yüksek leptin düzeyleri leptin etkisine karşı bir direncin varlığını düşündürmekte böylece de obezite sürdürülmektedir (87). İnsanlarda ve hayvanlarda kalori kısıtlaması yağ dokudaki leptin mRNA düzeylerini ve serum leptin düzeylerini azaltmaktadır. Beslenmenin yeniden başlatılması ile bu düzeyler yeniden yükselmektedir (26,65).

Leptin salınımı pulsatil olup diüurnal özellik göstermektedir. Sabah erken saatlerde leptin düzeyleri en yüksek iken en düşük düzeyler öğleden sonra görülmektedir (63,72).

Leptin, birden fazla reseptör izoformuna (tek uzun form ve birden fazla kısa form) sahip olup bu reseptörler başta hipotalamus olmak üzere, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus, beyin kapiller endoteli, akciğerler, böbrek, KC, pankreas,

adrenal bezler, overler, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kasında bulunmaktadır (101). Beyin dışındaki reseptörlerin varlığı leptinin doygunluk faktörü olmasının dışında da etkileri olduğunu düşündürmektedir. Uzun leptin reseptör izoformu, leptinin etkisini en hızlı ve en güçlü şekilde gösterdiği düşünülen arkuat ve paraventriküler hipotalamik çekirdekte bulunmaktadır (113). Leptin santral etkilerini esas olarak arkuat çekirdekteki NPY aracılığı ile gösterirken, paraventriküler çekirdekteki CRF leptinin diğer hedeflerindendir. Leptin, NPY düzeylerini azaltarak iştahta azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya neden olmaktadır. Böylelikle hipotalamik NPY leptinin etkileri açısından hayati bir role sahiptir (87). Leptin sentezi olmayan obez farelerde hipotalamik NPY ve mRNA konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu farelere leptin verilmesiyle NPY düzeylerinin de azaldığı görülmüştür (88).

Leptin ile ilişkili obezite gelişiminde temel neden leptin direnci gelişmesidir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olabilir. Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (87).

VPA kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür (84,104). Ancak leptin yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamadığı gibi bu hastalardaki NPY düzeylerinin nasıl olduğu ve leptin ile ilişkisi de henüz bilinmemektedir.

NÖROPEPTİD-Y

Polipeptid ailesinin pankreatik polipeptid (PP) ve peptid YY den sonra keşfedilmiş 36 aminoasitli diğer bir üyesidir (45,52,96). En yoğun olarak beyinde bulunan NPY, norepinefrin (NE) gibi transmitterlere benzer şekilde sinaptik veziküllerde depolanır. Genel olarak beslenmenin santral regülasyonunda, hipotalamik-hipofizer uyarım, serebral nöronal eksitabilite, duygulanım, kardiyovasküler fizyoloji ve sempatik fonksiyonda rolü olduğu düşünülmektedir (45,52,78,96).

Beslenme üzerine etkileri

NPY, peptid YY ve ilişkili diğer peptidlerin santral olarak verilmesi hafıza, vücut ısısı, endokrin hormon sekresyonu, kan basıncı, seksüel fonksiyon, nöronal eksitabilite ve anksiyolizis gibi bir çok fizyolojik değişikliğe yol açmaktadır. Ancak bu etkilerden en iyi bilineni beslenme üzerine olanlardır (45). Ratlara santral NPY enjeksiyonu T4 ve T3 de düşmenin (42) yanında hiperfajiye neden olmaktadır. Tekrarlanan dozlarda verilmesi NPY etkisine tolerans geliştirmeksizin beslenmeyi artırır ve bu süre on günden fazla olursa obezite gelişir (115). Yağ alımını da artırmakla beraber karbonhidrat alımındaki artış daha belirgindir (94). Gıda deprivasyonundan sonra artan hipotalamik NPY düzeyleri beslenmeyi takiben hızla normale dönmektedir. Potasyum klorür verilmesiyle endojen NPY salınımı uyarılarak besin almında artış gözlenirken (97), NPY antagonistleri veya duyarsız oligonükleotidlerin verilmesi ile hipotalamik NPY düzeyleri azalmakta ve gıda tüketimi düşmektedir (91).

NPY ayrıca fazla enerjinin yağ olarak depolanmasında, endokrin ve metabolik cevabın kordinasyonunda da rol almaktadır. Santral olarak NPY enjeksiyonu insülin ve glukokortikoid düzeyinde artmaya neden olmakta bu durum da enerjinin yağ olarak depolanmasını uyarmaktadır. NPY' nin glukokortikoid düzeyini CRF aracılığı ile

artırdığı düşünölmekte, beslenmeye etkileri ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının normal çalışmasına bağılıdır (44,45,108,115). Buna karşılık hipotalamik NPY de önemli ölçüde santral CRF tarafından regüle edilmektedir (102).

Santral ve periferik sinirlerde yaygın olarak bulunan NPY, iştahın regölasyonunu hem santral hemde periferik mekanizmalar aracılığıyla yapmaktadır (45,61). Periferde adrenal medulla ve otonom sinir sisteminin nöronlarında katekolaminerjik sinirlerde depolanmaktadır. NPY ile immün reaksiyon veren sinir lifleri pek çok canlı türünün barsağında bulunmaktadır. NPY içeren lifler ayrıca pankreasta da bulunur. Pankreasta dominant olarak alfa hücrelerinde immünhistokimyasal olarak NPY kodlayan mRNA gösterilmiştir. Dolayısıyla NPY adacık hücrelerinde de sentezlenmekte ve insülin salınımında da regülatuvar rol oynamaktadır (48).

Barsaklardan izole edilen peptidlerin pek çoğı beyinde de bulunmaktadır. Bu gözlem bir barsak-beyin aksının varlığını düşöndürmektedir. NPY' nin barsağın pek çok bölümüne dağılması bir çok fonksiyonun olduğunu (intramüral nöronal aktivite, düz kas tonusu, lokal kan akımı, epitelial transport gibi) düşöndürmektedir (37).

Santral NPY verilmesi hiperinsülinizme yol açmakta, bazal sabah kortizolünü, KC ve yağ dokuda lipojenik aktiviteyi artırmaktadır (15). Glukoz alımını ve beyaz yağ dokuda lipoprotein aktivitesini uyarır. NPY sadece bazal insülini artırmakla kalmaz yağ dokunun insülin ile uyarılmış glukoz alımını uyarırken, kas dokunun glukoz alımını azaltır (115). Böylelikle NPY hiperinsülinizm ile giden obezite sendromlarının oluşumunda önemli role sahiptir. NPY' nin insülin salınımına etkileri yanında, insülinin de NPY salınımında düzenleyici rolü olabilir. Bu etki muhtemelen IGF-I ve IGF-II aracılığı ile dir (60).

Nöronal eksitabiliteye etkisi

NE ve NPY' nin nöronal eksitabilitenin endojen regülasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nörotransmitterlerin her ikisi de G-proteine bağlı reseptörler aracılığıyla birlikte veya ayrı ayrı özellikle de beyinde nöbet kaynağı olan Lokus Sereleus, hipokampus, korteks ve hipotalamus gibi noradrenerjik innervasyona sahip bölgelerde bol miktarda eksprese edilirler (40,74,109). NPY eksikliğinin ancak yüksek doz konvülzan varlığında yani nöronal ateşlemenin en yüksek olduğu durumda nöbet oluşumuna katkısı olduğu düşünülmektedir. Sonuçta bu iki nörotransmitterin azalması beyinde nöbet ile sonuçlanabilen nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır (11,40,98).

Mevcut bilgiler NPY' nin noradrenerjik nöronal ateşlemeyi ve NE salınımını inhibe ettiğini göstermektedir. NE eksikliği oluşturulmuş farelerin NPY eksikliği oluşturulmuş farelere göre pek çok nöbet uyarıcısına daha fazla duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu NE' nin NPY' den daha potent endojen antikonvülzan olduğunu göstermektedir. NE ve NPY reseptör agonistleri de nöbete karşı koruyucudur. NPY' nin primer antikonvülzan etkisinin ilk epileptik ataktan ziyade tekrarlayan ateşlemeyi inhibe etmek şeklindeyken, NE hem ilk nöbet aktivitesinin ortaya çıkışını hem de tekrarlayan ateşlemeyi baskılamaktadır (109).

Plazmadaki NPY' nin kaynağı ve gıda alımına etkisi henüz tam olarak açıklanamamış önemli sorudur. Ancak beyinden ziyade büyük oranda pankreas, barsak ve adrenalden kaynaklandığı düşünülmektedir (12). NPY' nin plazma düzeyleri anlamlı olup, özellikle duyarlı olduğu ajanlara karşı dolaşımdaki konsantrasyonları belirgin şekilde artmaktadır (12,45,83). BOS NPY düzeylerinin plazmanın yaklaşık 2 katı olduğu (34), Multiple Sklerozda BOS düzeylerinin düşük bulunduğu (70), epileptiklerde BOS NPY

düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı (31) ancak obezite ile giden durumlarda plazma NPY düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır (12,76). Özellikle obezitenin erken dönemlerinde, henüz leptin düzeylerin yükselmediği ve leptin direncinin oluşmadığı aşamada serum NPY düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (12).

Bu bilgilerin ışığında bakıldığında bugün halen kullanmakta olduğumuz AEİ' ların bu transmitterleri ne şekilde etkilediğini doğrusu çok açık olarak bilmiyoruz. Yine en yaygın kullanılan AEİ olan VPA' nın bu nörotransmitterleri ne şekilde etkilediğini de bilmiyoruz. VPA ilişkili ağırlık artışında santral ve periferel NPY düzeyindeki artışlar önemli olabilir. Voltaj bağımlı sodyum kanal inhibisyonu ve GABA aracılıklı inhibisyonu artırmak suretiyle antiepileptik etki gösteren VPA belki de başka mekanizmalarla önemli bir endojen antikonvülzan olan NPY' nin beyindeki veya serumdaki düzeylerini de artırıyor olabilir.

Bu nedenlerle epileptik kişilerde AEİ kullanımı ile ortaya çıkan ağırlık artışının patogenezi açıklamakta bu ilaçlarla çeşitli nörotransmitterlerin ilişkisinin aydınlatılması yararlı olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine nöbet geçirme yakınması ile başvurarak epilepsi tanısı alan yaşları 4-12 arasında 20 hasta (10 kız, 10 erkek) ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Olguların seçimi

En az iki afebril nöbet geçirerek polikliniğe başvuran hastalara; ayrıntılı hikaye alınıp, fizik ve nörolojik muayene, tam kan, biyokimya, KCFT, EEG, BT, MR ve gerekli görülen diğer incelemeler yapıldıktan sonra epilepsi tanısı konuldu. Çalışmaya sadece İLAE-1989' a göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi.

- Anormal nörolojik muayene bulgusu
- Anormal BT veya MR bulgusu
- Tiroid, KC ve böbrek hastalığı
- Endokrinopatisi ve kromozom anomalisi
- Steroid, büyüme hormonu ve androjen gibi hormonal tedavi
- Beslenmeyi etkileyebilen ilaç alımı ve
- Ketojenik diyet alımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İlaç seçimi

AEİ olarak, valproat 10 mg/kg/günlük iki dozda başlanarak bir hafta içerisinde ortalama 20-25 mg/kg/gün olacak şekilde artırıldı. Tedavinin 3. ayında her hastadan serum ilaç düzeyi ölçüldü. Çalışma sonuna kadar hiçbir hastada ilave doz artırılmasına gerek duyulacak nöbet tekrarları olmadı.

Ölçümler

Tüm hastaların, VPA başlanmadan önce ve tedavinin 3. ve 6. ayının sonunda standart terazi ile ağırlık ve ayakkabılar çıkarılarak ayakta boy ölçümleri yapıldı; vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Vücut kitle indeksi; $VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy(m)}^2$ formülü ile hesaplandı.

Serum örneklerinin toplanması

VPA başlanmadan önce (0.) ve tedavinin 3. ve 6. ayının sonunda tam kan, biyokimya, KC fonksiyon testleri, glukoz, insülin, leptin ve NPY için kan alındı. Kan numuneleri en az 10-12 saatlik gece yarı uykusu takiben sabah 07.30 ile 08.30 arasında alındı. Hemen çalışılacak numuneler laboratuvara gönderilirken diğer numuneler 1 saat içerisinde serumları ayrıldıktan sonra çalışılincaya kadar -70 °C de bekletildi.

Serum örneklerinin çalışılması

Rutin tetkikler hastanemiz Merkez Laboratuvarında tam otomatik cihazlar ile ölçüldü. AST ve ALT IU/L, serum VPA düzeyi ise µg/mL olarak ifade edildi.

Glukoz, BioSystems Reagent and Instruments firmasının kitleriyle enzimatik-spektrofotometrik glukoz oksidaz/peroksidaz yöntemiyle hastanemiz Merkez Laboratuvarında ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.

İnsülin, DPC-İmmulite 2000 otoanalizörü ile enzim substrat bağlanması esasına dayalı DPC (Diagnostic Products Corporation, USA)-L2KIN2 katalog numaralı insülin kiti

kullanılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarında çalışıldı ve $\mu\text{U/mL}$ olarak ifade edildi.

Kortizol, DPC-İmmulite 2000 otoanalizörü ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarında çalışıldı ve $\mu\text{g/dL}$ olarak ifade edildi.

Leptin, DSL firmasının 02213 lot numaralı kiti ile IRMA yöntemiyle Gazi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar I^{125} işaretli Berthold LB 2111 cihazıyla 0.25-120 ng/ml aralığında değerlendirildi ve ng/ml olarak ifade edildi. Çalışma içi değişim katsayısı % 2.6-3.7, çalışma arası değişim katsayısı % 3.7-6.6 aralığında idi.

NPY, Phoenix Pharmaceuticals firmasının 500124 lot numaralı kiti ile RIA yöntemiyle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar I^{125} işaretli Berthold LB 2111 cihazıyla 1-128 pg/ml standart aralığında değerlendirildi ve pg/ml olarak ifade edildi. Çalışma içi değişim katsayısı % 2.4-3.9, çalışma arası değişim katsayısı % 3.2-7.1 aralığında idi.

Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların tamamlanmasından sonra açlık serum insülininin açlık serum glukozuna bölünmesi ile açlık insülin/glukoz oranı (AİGO) hesaplanarak ilaç öncesi VKİ, serum glukoz, kortizol, insülin, leptin ve NPY düzeyleri değerlendirilip 3. ve 6. ay sonuçları ile karşılaştırıldı. Jeneralize ve parsiyel epilepsili olguların sonuçları ile kız ve erkek çocukların sonuçları karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, serum ilaç düzeyleri ve VKİ ile bu parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Çalışma için gerekli kitlerin finansmanı 2002-081 numaralı proje kapsamında Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından sağlandı.

Yazdırıldı: 11.05.2011
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Laboratuvarı

İstatiksel analiz

Tüm analizler SPSS 10.0 (SPSSFW, SPSS Inc., Chicago, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları; ortalama $\pm$ standart sapma (*Mean $\pm$ SD*) şeklinde ifade edildi. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi *Wilcoxon matched-pairs* testi ile değerlendirildi. Nöbet tipi ve cinsiyet açısından sonuçlar arasında farkın önemliliği *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki *Spearman* korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar için p değeri 0.05' den küçük değerler önemli kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya yaşları 4-12 yıl (ortalama 7.95 ± 2.149) arasında değişen toplam 20 olgu (10 erkek, 10 kız) dahil edilmiştir. Olguların 13' ü idyopatik parsiyel, 7' si ise idyopatik jeneralize epilepsi idi. Olgulara ait tedavi öncesi (0. ay), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, AST, ALT, insülin, kortizol, leptin, NPY düzeyleri ve AİGO' ları Tablo 1 de görülmektedir.

Tablo III: Olguların tedavi öncesi (0.), 3. ve 6. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum glukoz, valproat, AST, ALT, insülin, kortizol, leptin, NPY düzeyleri ve AİGO' ları

	Tedavi öncesi (0.) (n=20)	3. ay (n=20)	6. ay (n=20)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Ağırlık (kg)	23.57±5.84	25.37±6.34 ^c	26.57±6.53 ^{f,g}
Boy (cm)	123.35±13.74	124.65±13.06 ^c	125.85±13.00 ^{f,g}
VKİ (kg/m ²)	15.25±1.23	16.05±1.56 ^b	16.52±1.61 ^{f,g}
Glukoz (mg/dL)	88.35±7.10	84.05±8.45 ^a	81.85±8.48 ^f
Kortizol (µg/dL)	12.64±4.70	15.29±6.28	15.44±5.23 ^d
İnsülin (µU/mL)	4.43±2.19	6.13±2.90 ^c	5.61±3.38
Leptin (ng/mL)*	8.49±8.34	10.11±9.07	10.80±10.37 ^d
NPY (pg/mL)*	27.24±15.34	46.34±29.90 ^b	59.77±41.81 ^e
AİGO	0.049±0.022	0.071±0.032 ^c	0.071±0.038 ^d
AST (IU/L)	26.45±4.32	29.30±9.74	25.20±4.71
ALT (IU/L)	15.85±4.44	17.30±7.04	13.90±3.59
Valproat (µg/mL)	-	83.94±21.85	-

*Leptin ve NPY 6. ayda yalnızca olguların 17' sinde çalışıldı.

a: 0-3. ay değerler arasında $p < 0.05$ düzeyde anlamlı farklılık

b: 0-3. ay değerler arasında $p < 0.01$ düzeyde anlamlı farklılık

c: 0-3. ay değerler arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlı farklılık

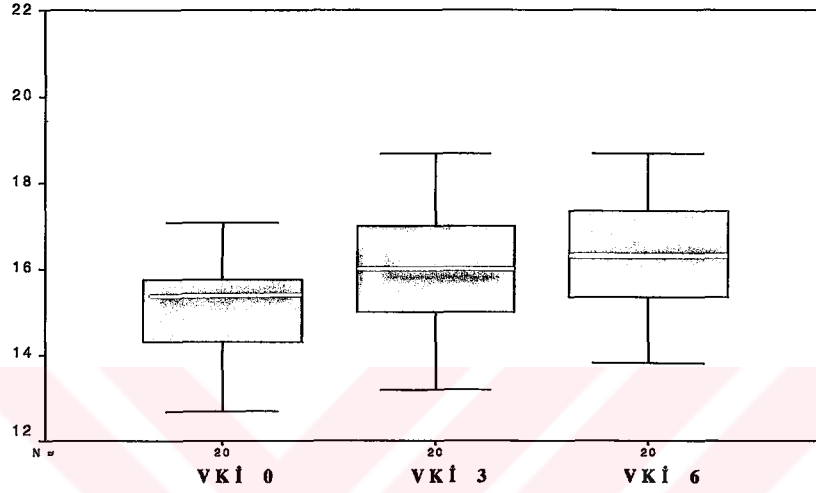
d: 0-6. ay değerler arasında $p < 0.05$ düzeyde anlamlı farklılık

e: 0-6. ay değerler arasında $p < 0.01$ düzeyde anlamlı farklılık

f: 0-6. ay değerler arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlı farklılık

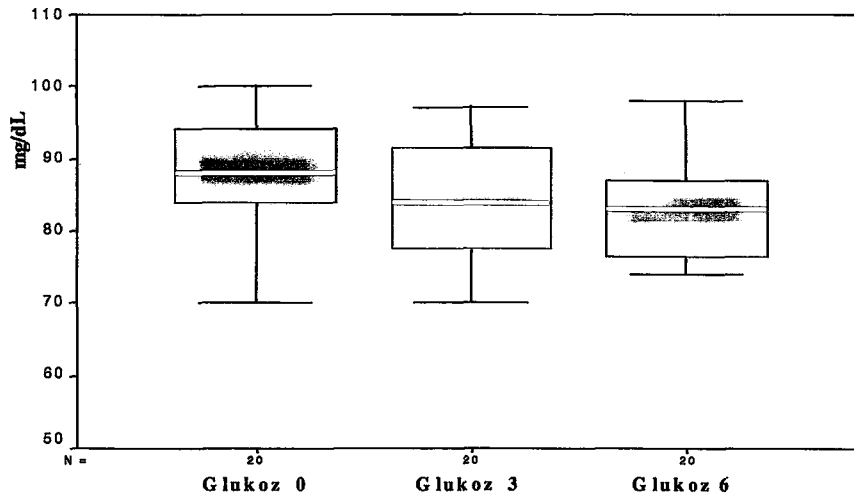
g: 3-6. ay değerler arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlı farklılık

Olguların hem ağırlık hem de boylarında 0-3, 3-6 ve 0-6. aylar arasında aynı düzeyde anlamlı artış olduğu tesbit edildi ($p<0.001$). Buna karşılık VKİ'nde ilk 3 ayda anlamlı artış ($p<0.01$) gözlenirken, ikinci 3 aydaki artışın daha belirgin olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Olguların VKİ'ndeki değişiklikler Şekil 1' de görülmektedir.



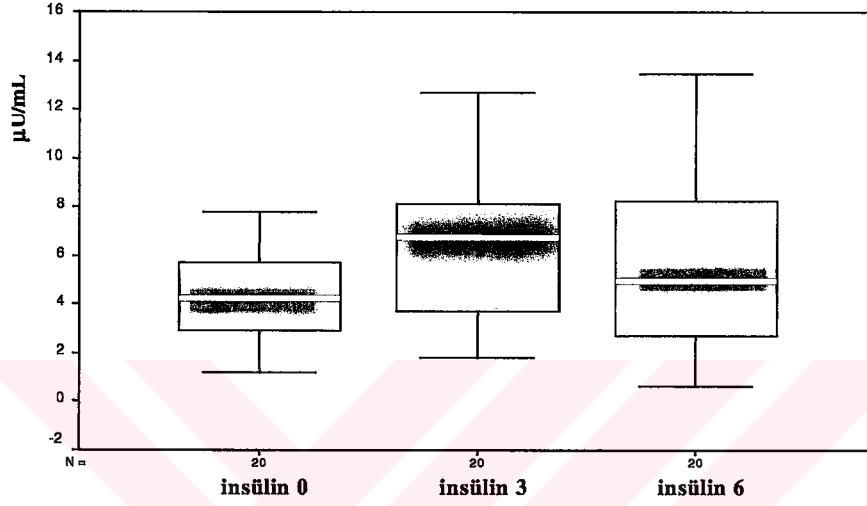
Şekil 1: VKİ'ndeki değişim görülmektedir

Serum glukoz düzeyleri ilk 3 ayda anlamlı düzeyde düşerken ($p<0.05$), 6. ayın sonunda bu düşüş daha belirgin ($p<0.001$) olarak görüldü. Bununla birlikte 3-6 ay arasındaki değişim anlamlı düzeyde ($p>0.05$) değildi (Şekil 2).



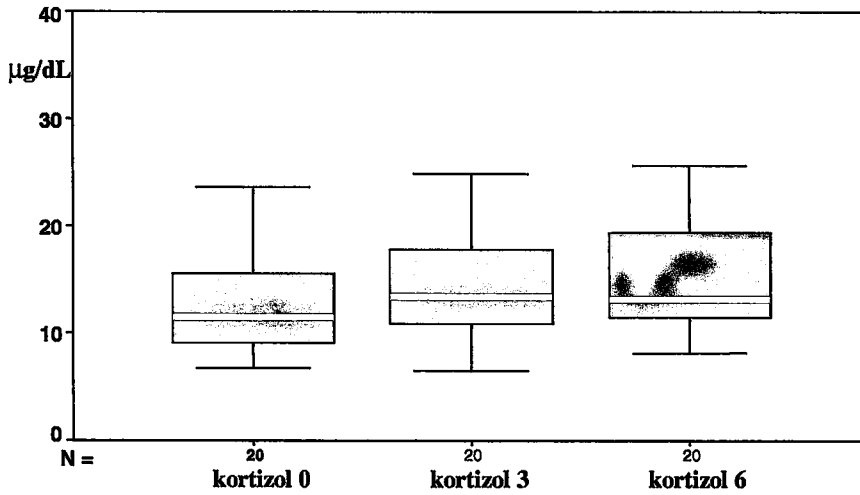
Şekil 2: Serum glukoz düzeylerindeki değişim görülmektedir

Serum insülin düzeylerinde ise ilk 3 ayda (4.43 ± 2.19 ' a karşılık 6.13 ± 2.90) belirgin yükselme ($p < 0.001$) gözlenirken, ikinci 3 ayda nispeten bir düşme (5.61 ± 3.38) izlenmektedir. Ancak bu düşme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p > 0.05$) değildi ve tedavi öncesi değerlere göre yine yüksekti.



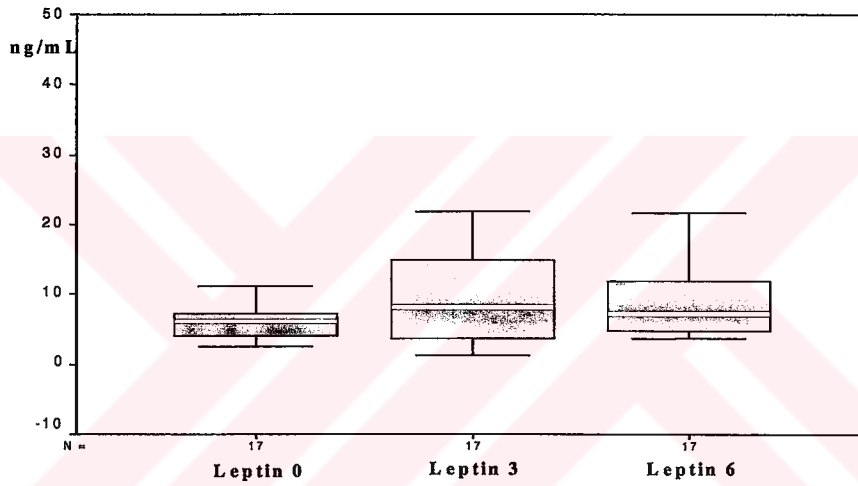
Şekil 3: Serum insülin düzeylerindeki değişiklikler görülmektedir

Serum kortizol düzeylerinde ilk 3 aydaki artış anlamlı ($p > 0.05$) olmazken, 6. ayın sonunda anlamlı artış ($p < 0.05$) saptandı. Bunun yanında kortizol düzeylerinde 3-6 aylık dönemdeki değişiklik de anlamlı düzeyde değildi.

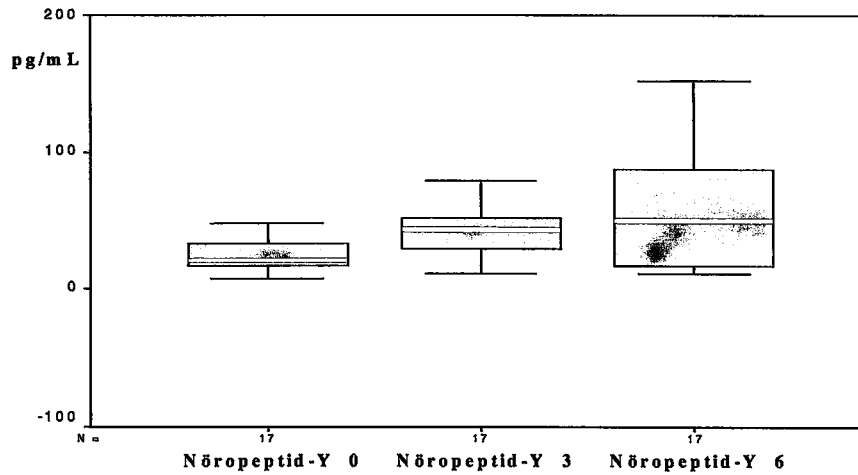


Şekil 4: Serum kortizol düzeylerindeki değişiklikler

Serum leptin düzeylerinde 0-6. aylar arasında (8.52 ± 8.99 ' a karşılık 10.80 ± 10.37) anlamlı düzeyde artış ($p < 0.05$) saptanırken, ilk 3 ayda ve ikinci 3 aydaki değişiklikler tek başına anlamlı değildi ($p > 0.05$). Öte yandan serum NPY düzeyinde ilk 3 ayda (27.24 ± 15.34 ' e karşılık 46.34 ± 29.90) ve 0-6. Aylar arasında (26.99 ± 15.62 ' ye karşılık 59.77 ± 41.81) anlamlı düzeyde artış ($p < 0.01$) saptanırken, 3-6. aylar arasındaki değişim anlamlı düzeyde değildi. Serum leptin ve NPY düzeylerindeki değişim Şekil 4 ve 5'de görülmektedir.

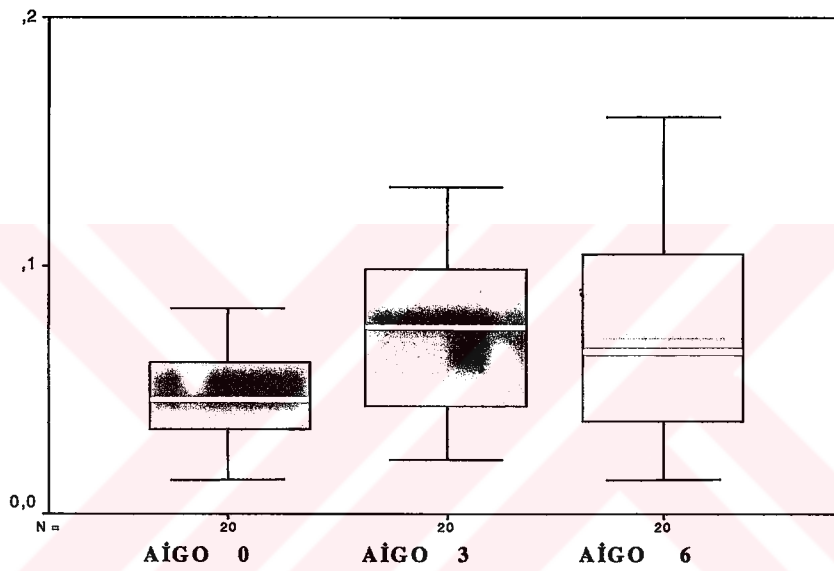


Şekil 4: Serum leptin düzeylerindeki değişiklikler görülmektedir



Şekil 5: Serum NPY düzeylerindeki değişiklikler görülmektedir

Açlık serum insülin glukoz oranında da ilk 3 ayda (0.049 ± 0.022 'ye karşılık 0.071 ± 0.032) belirgin artış ($p < 0.001$) saptanırken, 3-6. aylar arasındaki değişiklikler anlamlı düzeyde değildi ($p > 0.05$). Ancak artış tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 6. ayın sonunda halen anlamlı düzeydeydi ($p < 0.05$). Serum AİGO' larındaki değişiklikler Şekil 6' da görülmektedir.



Şekil 6: Serum AİGO' larındaki değişim görülmektedir

Serum AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, serum valproat düzeyi terapötik sınırlar içerisinde (83.94 ± 21.85) saptanmış olup serum ilaç düzeyi ile VKİ, serum glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY düzeyleri ve AİGO' ları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Olgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında sadece serum leptin düzeylerinin kız çocuklarında hem tedavi öncesi hem de 3. ve 6. ayda anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek olduğu saptanırken, diğer parametreler açısından bir farklılık tesbit edilmedi. Her iki cinsiyet kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise ilk 3 ayda hem kız hem de erkek çocuklarda serum insülin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ($p<0.01$), buna karşılık ikinci 3 aydaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Jeneralize ve parsiyel epilepsili olgular karşılaştırıldığında, tedavi öncesi (0.) kortizol düzeyleri (16.68 ± 5.06 'a karşılık 10.47 ± 2.73) jeneralize epilepsililerde anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek bulunurken, 6. ay leptin düzeyleri (7.42 ± 7.02 ' ye karşılık 12.64 ± 11.70) parsiyel epilepsililerde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo IV: Olguların cinsiyete göre karşılaştırılması

	cinsiyet	n	Ortalama	Standart sapma	p
Glukoz 0	erkek	10	87,60	8,56	p>0.05
	kız	10	89,10	5,64	
Glukoz 3	erkek	10	82,10	8,02	p>0.05
	kız	10	86,00	8,84	
Glukoz 6	erkek	10	80,30	9,70	p>0.05
	kız	10	83,40	7,24	
İnsülin 0	erkek	10	4,64	1,97	p>0.05
	kız	10	4,23	2,48	
İnsülin 3	erkek	10	6,32	2,84	p>0.05
	kız	10	5,95	3,11	
İnsülin 6	erkek	10	5,74	4,20	p>0.05
	kız	10	5,48	2,52	
Kortizol 0	erkek	10	14,80	5,38	p>0.05
	kız	10	10,49	2,71	
Kortizol 3	erkek	10	17,86	7,51	p>0.05
	kız	10	12,72	3,51	
Kortizol 6	erkek	10	16,14	5,75	p>0.05
	kız	10	14,74	4,85	
Leptin 0	erkek	10	7,61	10,70	P<0.05
	kız	10	9,36	5,55	
Leptin 3	erkek	10	8,34	11,89	P<0.05
	kız	10	11,88	5,02	
Leptin 6	erkek	9	9,82	13,88	P<0.05
	kız	8	11,89	4,81	
NPY 0	erkek	10	31,42	18,04	p>0.05
	kız	10	23,07	11,51	
NPY 3	erkek	10	50,19	27,82	p>0.05
	kız	10	42,48	32,88	
NPY 6	erkek	9	67,37	51,40	p>0.05
	kız	8	51,23	28,61	
AİGO 0	erkek	10	0.051	0.020	p>0.05
	kız	10	0.046	0.025	
AİGO 3	erkek	10	0.076	0.033	p>0.05
	kız	10	0.067	0.033	
AİGO 6	erkek	10	0.077	0.045	p>0.05
	kız	10	0.065	0.031	

Tablo V: Jeneralize ve parsiyel epilepsili olguların sonuçlarının karşılaştırılması

	Epilepsi sınıflaması	n	Ortalama	Standart sapma	p
VKİ 0	jeneralize	7	14,78	1,09	p>0.05
	parsiyel	13	15,50	1,26	
VKİ 3	jeneralize	7	15,15	1,39	p>0.05
	parsiyel	13	16,53	1,46	
VKİ 6	jeneralize	7	15,57	1,19	p>0.05
	parsiyel	13	17,03	1,61	
Glukoz 0	jeneralize	7	85,42	8,82	p>0.05
	parsiyel	13	89,92	5,76	
Glukoz 3	jeneralize	7	83,57	9,05	p>0.05
	parsiyel	13	84,30	8,48	
Glukoz 6	jeneralize	7	78,00	10,50	p>0.05
	parsiyel	13	83,92	6,75	
İnsülin 0	jeneralize	7	5,01	2,94	p>0.05
	parsiyel	13	4,12	1,72	
İnsülin 3	jeneralize	7	6,85	3,89	p>0.05
	parsiyel	13	5,75	2,30	
İnsülin 6	jeneralize	7	5,21	4,57	p>0.05
	parsiyel	13	5,82	2,73	
Kortizol 0	jeneralize	7	16,68	5,06	P<0.05
	parsiyel	13	10,47	2,73	
Kortizol 3	jeneralize	7	16,82	8,77	p>0.05
	parsiyel	13	14,46	4,68	
Kortizol 6	jeneralize	7	17,12	5,03	p>0.05
	parsiyel	13	14,53	5,30	
Leptin 0	jeneralize	7	7,46	7,70	p>0.05
	parsiyel	13	9,04	8,92	
Leptin 3	jeneralize	7	6,21	7,19	p>0.05
	parsiyel	13	12,21	9,52	
Leptin 6	jeneralize	6	7,42	7,02	P<0.05
	parsiyel	11	12,64	11,70	
NPY 0	jeneralize	7	30,67	19,30	p>0.05
	parsiyel	13	25,40	13,26	
NPY 3	jeneralize	7	41,70	21,19	p>0.05
	parsiyel	13	48,83	34,23	
NPY 6	jeneralize	6	64,62	46,64	p>0.05
	parsiyel	11	57,13	41,08	
AİGO 0	jeneralize	7	0,056	0,029	p>0.05
	parsiyel	13	0,044	0,017	
AİGO 3	jeneralize	7	0,080	0,042	p>0.05
	parsiyel	13	0,067	0,026	
AİGO 6	jeneralize	7	0,077	0,051	p>0.05
	parsiyel	13	0,068	0,032	

TARTIŞMA

Bir yağ asidi türevi olan VPA, erişkinlerde ve çocuklarda hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde etkili en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan birisidir (23,29). Ağırlık artışı da VPA'nın en sık görülen yan etkilerinden birisi olup ayrıca GBP ve VGB gibi ilaçların alımından sonra da görülmektedir (18,59). Antiepileptik ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve progressif olarak artan kilo alımı ilaç toleransında azalmanın yanında tip-2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (7,55,56). Bunun yanında obezite ile ilişkili PCOS ve hiperandrojenizm de potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (46,50,53,54,66).

Özellikle çocuklarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi açıklamaya yönelik çalışmalar oldukça sınırlı olup mevcut çalışmalar da bu mekanizmaları yeterince aydınlatamamıştır. Bununla birlikte glukoz düşüklüğünün neden olduğu iştah artışı, artmış gıda alımı, enerji tüketimindeki azalma, hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm muhtemel nedenler olarak kabul edilmektedir (18,27,30,33,59). Yine karnitin metabolizmasındaki değişiklikler, yağ asidi oksidasyonundaki aksamalar, katekolamin değişiklikleri ve son yıllarda leptin seviyelerindeki değişikliklerin VPA bağımlı obezite gelişiminde önemli olduğu kabul edilmektedir (20,84,104). VPA'nın hipotalamusta doğrudan GABA_A agonist etkiyle iştah artışı ve gıda alımında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (59,67).

Prospektif olarak planlanan bu çalışmada, erken dönem VKİ'ndeki değişim ile birlikte açlık serum glukoz, insülin, kortizol, leptin ve açlık insülin glukoz oranındaki değişiklikler incelenmiştir. Ayrıca VPA alan epileptik hastalarda daha önce hiç çalışılmamış ve leptinin etkilerine aracılık ettiği kabul edilen, gıda alımı ve beslenmenin

regülasyonunda çok önemli bir transmitter olan NPY düzeylerindeki değişiklikleri saptamak VPA bağımlı ağırlık artışının patogenezi açıklamakta oldukça yararlı olacaktır.

AEİ ile ilişkili ağırlık artışı, ilk kez 1981 yılında Egger ve Brett tarafından VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla farkedilmiştir (36). Daha sonra Easter 260 çocuğu kapsayan çalışmada VPA bağımlı ağırlık artış oranını % 9.2 bulmuş ve bu oranın CBZ kullananlardan farklı olmadığını iddia etmiştir (35). Novak ise 1.8-16.9 yaş arasında toplam 55 (30 kız, 25 erkek) hastadan oluşan retrospektif çalışmada VPA bağımlı ağırlık artış oranını % 36.4 bulmuştur (77). Erişkinlerde ise; Verrotti VPA alan 40 kadın hastada 1 yıl sonunda % 37.5 oranında ağırlık artışı olduğunu saptamıştır (104). Biton ise VPA alan 45 hastanın % 38'inde 8 ayın sonunda ağırlık artışı olduğunu saptamıştır (18). Dinesen VPA alan 63 epileptik hastada 4 kg veya daha fazla ağırlık artışı olan hastaların oranını % 57 bulmuştur (33). Ayrıca bu çalışmada ağırlık artışı olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ağırlık, tedavi süresi, ilaç dozu ve serum ilaç düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Isojarvi VPA alan 22 kadın hastada obezite gelişim oranını % 59 bulurken (54), Corman VPA alan 70 erişkin hastada ağırlık artış oranını % 71 olarak bulmuştur (27).

Çalışmamızda ise kısa süreli ve erken dönem değişiklikler araştırıldığından olgular ağırlık artışı olanlar ve olmayanlar diye ayrılmadı. Buna karşılık, tedavi öncesi, 3.ay ve 6.ay ağırlık, boy ve VKİ'ndeki değişim karşılaştırıldı. Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında hem ilk 3 ayda hem de ikinci 3 ayda ağırlık ve boyda anlamlı ($p<0.001$) artış saptanırken; VKİ'nde ilk 3 aylık dönemde de anlamlı artış ($p<0.01$) olmasına rağmen ikinci 3 aydaki artış daha belirgindi ($p<0.001$). Çalışma grubu 4-12

yaş arası büyüme dönemi çocuklardan oluştuğu için ağırlık ve boydaki değişim olağan kabul edilebilir. Ancak vücut yağ kütlelerinin en duyarlı göstergesi olarak kabul edilen VKİ' ndeki ilk 3 ayda var olan ve özellikle de ikinci 3 ayda daha da belirginleşen artış VPA bağımlı ağırlık artışının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Serum glukoz ve insülin düzeyindeki değişiklikler VPA bağımlı ağırlık artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık saptanan bulgudur. Açlık serum glukoz düzeyinin düşmesi bu değişikliklerden birisidir (20,30,59). VPA'nın glukoneogenezi belirgin şekilde inhibe ettiği, yağ asidi oksidasyonunun azalması nedeniyle substrat olarak yağlar yerine karbonhidratların kullanımına yol açarak glukoz düzeylerinin düşmesine neden olduğu düşünülmektedir (59). Ayrıca insülin yüksekliği de serum glukozunun düşmesine katkı yapmaktadır. Ancak yapılan bir çok çalışmada insülin düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Bu durum ilave faktörlerin rolünün olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda da serum glukoz düzeyinin progressif olarak düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. İlk 3 aylık dönemin sonunda ortalama serum glukoz düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü (88.35 ± 7.10 ' a karşılık 84.05 ± 8.45) görülmüştür ($p < 0.05$). Bu düşme ikinci 3 aylık dönemde de devam etmekle birlikte (84.05 ± 8.45 ' e karşılık 81.85 ± 8.48) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamıştır ($p > 0.05$). Ancak tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında 6. ayın sonunda serum glukozundaki düşüş (88.35 ± 7.10 ' a karşılık 81.85 ± 8.48) çok daha belirgin olarak bulundu ($p < 0.001$). Serum glukozundaki bu düşme hiperinsülinizme benzer şekilde iştah artışı ve gıda alımında artışa neden olarak ağırlık artışına yol açan faktörlerden biri olmuştur.

Şüphesiz serum insülin düzeyindeki artışlar VPA bağımlı obezite patogenezinde çok daha önemli kabul edilmektedir. VPA' ya bağlı hiperinsülinizm oluşmasında bir çok

faktörün rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda VPA' nın kısa zincirli (C2) asetilkarnitin oluşumunu bozduğu, buna karşılık uzun zincirli açıl karnitinleri (C10-16) artırdığı gösterilmiştir (93). Bu suretle yağ asitlerinin beta oksidasyonu bozulmakta ve glukoneogenez aksamaktadır. Ancak bu mekanizmayı dikkate alarak karnitin desteği yapılan hastalar ile karnitin verilmeyen hastalar arasında ağırlık artışı, serum glukoz ve insülin düzeyleri açısından bir farklılık olmadığı görülmüştür (30). Yine VPA' nın palmitat ile albumine bağlanmada yarışmak suretiyle uzun zincirli yağ asitlerinde artışa neden olduğu da saptanmıştır (21,106,107). Böylece uzun zincirli yağ asitlerindeki artış hiperinsülinizme neden olmaktadır. Ayrıca VPA' nın pankreas beta hücrelerine direkt etki ile insülin salınımında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (84).

Hem erişkin hem de çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda da deneysel çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte hiperinsülinizm varlığı saptanmıştır. Isojarvi VPA alan 22 kadın hastada yaptığı çalışmada % 59 oranında obezite, % 64 oranında ise PCOS ve/veya hiperandrojenizm geliştiğini göstermiştir (54). Bu hastalardaki ağırlık artışının progressif olma eğiliminde olduğu görülürken açlık serum insülin düzeylerinin yüksek, IGFBP-I düzeylerinin ise düşük olduğu saptanmıştır. Epileptik kadınlardaki ağırlık artışı, hiperinsülinizm ve düşük IGFBP-I düzeyleri ile ilişkili olup bu durum hiperandrojenizm ve polikistik over oluşumuna da neden olmaktadır (53,54). 81 epileptik ve 51 sağlıklı kontrolde yapılan VKİ hesaplanması, leptin ve insülin düzeyleri ölçümü sonunda VPA alan hastaların ve kontrol grubunun % 49' unda obezite saptanmıştır. VKİ değerleri benzer olmakla birlikte VPA alanların insülin düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuştur (84). VKİ' leri benzer olmakla birlikte hem obez erkeklerin hem de obez kadınların insülin düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmuştur.

Yine VPA alan zayıf erkek ve kadınların insülin düzeyleri de aynı cinsiyetteki kontrollerden yüksek bulunmuştur (84). VPA alan her iki cinsiyetteki hem zayıf hem de obez kişilerde hiperinsülinizm varlığı VPA'nın hiperinsülinizme neden olduğunun önemli bir göstergesidir. 8.5-11.2 yaş arası 20 kız çocukta yapılan bir çalışmada ise açlık serum insülin düzeyinin ağırlık artışı olanlarda belirgin olarak yüksek olduğu (51.4 ± 25.3 'e karşılık 28.2 ± 12.9) saptanmıştır (103). Bu çalışmada hem obez olanlarda hem de obez olmayanlarda serum ilaç düzeyi ile açlık serum insülin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Son zamanlarda ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada da VPA ile birlikte hem karnitin alanlarda hem de plasebo alanlarda açlık serum glukozunda düşme, açlık insülin düzeylerinde ve insülin glukoz oranlarında artış saptanmıştır (30). VPA bağımlı hiperinsülinizmin genellikle açlık ölçümleri olduğu bilinmesine karşılık son zamanlarda postprandial hiperinsülinizm geliştiği de bildirilmektedir (66,67).

Bizim çalışmamızda da açlık serum insülin düzeylerinin 3.ayın sonunda anlamlı düzeyde arttığı (4.43 ± 2.19 ' a karşılık 6.13 ± 2.90) saptandı ($p < 0.001$). Buna karşılık 6.ayın sonunda nispeten düşmekle (5.61 ± 3.38) birlikte tedavi öncesi değerlere göre yine de yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, VPA bağımlı ağırlık artışının ilk 3 aylık dönemde belirgin olarak ortaya çıktığı bilindiğinden hiperinsülinizmin bu dönemde pik yaptığı ve daha sonraki süreçte kısmen kompanse edilmekle birlikte devam ettiğini göstermektedir. Her iki cinsiyet kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise ilk 3 ayda hem kız hem de erkek çocuklarda serum insülin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ($p < 0.01$), buna karşılık ikinci 3 aydaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Serum insülin düzeyleri ile AST, ALT ve serum ilaç düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmazken kız ve erkek çocuklar arasında da anlamlı farklılık bulunmadı.

Literatür bilgilerine benzer sonuçlar elde edilen bu çalışma VPA bağımlı ağırlık artışının patogeneğinde hiperinsülinizmin en önemli faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Her ne kadar ağırlık artışının hiperinsülinizmin bir sonucu olduğu kabul edilse de yine literatüre paralel olarak bu çalışmada da serum insülin düzeyleri ile VKİ arasında bir korelasyon tesbit edilmedi. Aslında bu sonuç ağırlık artışının patogeneğinde hiperinsülinizmden başka faktörlerin de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Serum insülin düzeylerindeki artış önemli olmakla birlikte insülin bağımlı obezite ve bunun yol açacağı hipertansiyon, tip-2 diyabet ve koroner kalp hastalıkları açısından insülin direncinin varlığı çok daha önemli kabul edilmektedir (53,103). İnsülin direncinin varlığını değerlendirmek için açlık serum insülin glukoz oranı (AİGO) en geçerli ve yaygın olarak kullanılan kriterlerden birisidir. Bizim çalışmamızda da AİGO' larının hem 3.ay hem de 6.ay sonunda anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmüştür. Bu sonuç çalışma grubunda hiperinsülinizm ile birlikte insülin direnci geliştiğini de göstermektedir.

Son yıllarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogeneğinde diğer obezite nedenlerinde olduğu gibi leptinin rolü üzerinde durulmaktadır (84,104). İlk kez farelerde saptanan ve *ob* geninin ürünü olarak yağ dokudan sentezlenen leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını düzenleyen ve tokluğun uyarıcı sinyali olarak kabul edilen bir hormondur (1,65,68,87). Serum leptin düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ kütlesi arasında güçlü bir korelasyon vardır (81). Bu durum obezlerde leptin duyarlılığında azalma (leptin direnci) olduğunu düşündürmektedir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olarak düşünülmektedir (87). Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik

nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (87). VPA kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerdeki sınırlı sayıdaki çalışmada hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür (84,104). VPA alan 40 kadın hastada yapılan prospektif bir çalışmada 1 yıl sonunda 15 hastada obezite geliştiği, açlık serum insülin ve leptin düzeylerinin obezite gelişenlerde belirgin şekilde arttığı gözlenirken obezite gelişmeyenlerde değişmediği saptanmıştır (104). Bir diğer çalışmada ise serum leptin düzeyleri, VPA alan obezlerde ve VPA almayan obez kontrollerde farklı bulunmamıştır. Aynı çalışmada yine VPA alan zayıflarda ve zayıf kontrollerde de leptin düzeyleri farklı bulunmamıştır (84). Oysa bu çalışmada VPA alan hem zayıf hem de obez kişilerde hiperinsülinizm (insülin direnci) saptanmıştır. Bu sonuçlar VPA' nın tek başına leptin ilişkili iştah ve enerji tüketiminin düzenlenmesine etkisinin olmadığını düşündürmekle beraber leptinden bağımsız olduğunu da göstermez.

Bizim çalışmamızda da serum leptin düzeyleri, insülin düzeyleri gibi yüksek bulundu. Leptin ilk 3 ayda da artmakla birlikte, artış ancak 6.ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı (8.49 ± 8.34 'e karşılık 10.80 ± 10.37) düzeydeydi ($p < 0.05$). Serum ilaç düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunmazken kızlarda leptin düzeyleri tedavi öncesi, 3.ay ve 6.ay sonunda anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Yine serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında da korelasyon saptanmadı. Leptin düzeyindeki bu değişiklikler, VPA kullanan hastalarda serum leptin yüksekliğinin önemli olduğunu ancak bu artışın insüline göre biraz daha geç ortaya çıktığı görülmektedir.

Leptin, hipotalamik NPY sentez ve salınımını inhibe ederek gıda alımı ve yağ sentezini baskılamaktadır. Santral NPY dışında adrenal, otonomik sinirler, barsaklar ve pankreas gibi bir çok periferik dokudan da NPY salınmaktadır. Plazmadaki NPY' nin kaynağı ve

beslenme üzerine etkilerinin nasıl olduğu ise açıkca iyi bilinmemekle beraber beyinden ziyade pankreas ve adrenal gibi periferik dokulardan kaynaklandığı söylenebilir (12,34,76). Sonuçta NPY' nin beslenme üzerine etkilerinin hem santral hem de periferik mekanizmalar aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Plazma ve BOS leptin ve NPY düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum leptin düzeylerinin BOS leptinin 100-200 katı olduğu ancak aralarında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (34). Aynı çalışmada BOS NPY düzeylerinin plazmanın 2 katı olduğu ancak leptin ve NPY düzeyleri arasında ilişki bulunmadığı saptanmıştır. BOS ve plazma Leptin, NPY ve alfa-MSH düzeylerinin obezite patogenezindeki rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada BOS ve plazma NPY düzeylerinin obez ve obez olmayan kadınlarda farklı olmadığı gösterilmiştir (76). Ancak obezitenin VKİ' ne göre 25-30 (A), 31-40 (B), 40' ın üzeri (C) ve tip-2 diyabete ilaveten 31-40 (D) olarak derecelendirildiği bir başka çalışmada ise plazma NPY düzeyleri dört grupta da yüksek bulunurken, leptin düzeyleri sadece C ve D grubunda yüksek bulunmuştur (12). Bu bulgu NPY' nin obezitenin erken dönemlerinde ve leptinden daha önce yükseldiğini göstermektedir. Ancak VPA alanlarda serum NPY düzeylerinin nasıl etkilendiği henüz bilinmemektedir.

VPA alan çocuklarda insülin ve leptin düzeyleri ile birlikte serum NPY düzeylerinin de ölçüldüğü bizim çalışmamızda, serum NPY düzeyleri 3.ay sonunda anlamlı şekilde yüksek (27.24 ± 15.34 ' e karşılık 46.34 ± 29.90) bulunurken ($p < 0.001$), leptin düzeyleri ancak 6.ay sonunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışma da serum NPY düzeylerinin leptinden daha önce yükseldiğini göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda NPY ile birlikte bazal kortizol düzeylerinin de yükseldiği görülmüştür. NPY'nin CRF aracılığı ile kortizol salınımını uyardığı bilindiğinden bizim hastalarımızdaki kortizol yüksekliğinin de artmış NPY' nin bir sonucu olduğu

düşünülmektedir. Pankreas adacık hücrelerinden de sentezlenen NPY' nin önemli bir etkisi de bazal insülin salınımını artırmaktır. NPY bazal insülin salınımını artırmakla kalmaz yağ dokunun insülin ile uyarılmış glukoz alımını artırırken, kas dokusunun glukoz alımını azaltır (12). Böylece NPY, hiperinsülinizm ile giden obezite durumlarında primer rol oynar. Bu sonuçlar VPA bağımlı hiperinsülinizmin oluşumunda diğer nedenlerin dışında NPY' nin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi yeterince aydınlatılamamıştır. Daha önceki bilgelere benzer şekilde bu çalışmada da serum glukozundaki düşme, hiperinsülinizm ve leptin düzeylerinde artış VPA ilişkili obezitede bu değişikliklerin rolünü açıkça göstermektedir. Ancak bu çalışma ilaveten özellikle de leptinden daha önce artmış NPY düzeylerinin de patogeneizde çok önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca NPY bağımlı olduğu düşünülen kortizol yüksekliği de obeziteye katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın diğer önemli bir sonucu da hiperinsülinizm oluşumunda NPY' nin de rolünün olabileceğini göstermesidir.

SONUÇLAR

1. VKİ' nin tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında hem 3.ayın hem de 6.ayın sonunda anlamlı olarak arttığı,
2. Ortalama serum glukoz düzeylerinin 3. ve 6. ayın sonunda anlamlı şekilde düştüğü
3. Serum kortizol düzeylerinin 6. ay sonunda anlamlı düzeyde arttığı,
4. Serum insülin düzeylerinin ilk 3 ayda anlamlı şekilde arttığı buna karşılık ikinci 3 ayda anlamlı değişiklik olmadığı,
5. Serum leptin düzeylerinin ilk 3 ayda da artmakla birlikte bu artışın ancak 6.ayda anlamlı düzeyde olduğu,
6. Serum NPY düzeylerinin 3. ayın sonunda anlamlı şekilde arttığı, bu artışın ikinci 3 ayda da devam etmekle birlikte anlamlı düzeyde olmadığı,
7. Açlık insülin glukoz oranlarının 3. ayın sonunda anlamlı düzeyde artarken ikinci 3 aydaki değişikliklerin anlamlı olmadığı ancak 6.ay sonunda halen anlamlı düzeyde yüksek olduğu,
8. Serum ilaç düzeylerinin terapötik sınırlar içerisinde olduğu,
9. KC fonksiyon testlerinde (AST, ALT) anlamlı değişiklik olmadığı,
10. Yaş ve serum ilaç düzeyleri ile ölçülen parametreler arasında bir korelasyon bulunmadığı,
11. Serum leptin düzeylerinin hem tedavi öncesi hem de 3. ve 6. ay sonunda kız çocuklarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu,
12. Jeneralize ve parsiyel epilepsili çocuklar arasında, ölçülen parametreler açısından önemli bir farklılık bulunmadığı tesbit edilmiştir.

ÖZET

Aydın K. Valproat kullanan epileptik çocuklarda serum insülin, leptin ve neuropeptide Y düzeyleri.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

Pediyatrik Nöroloji Uzmanlık Tezi, Ankara-2003

Ağırlık artışı valproat tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Valproat ilişkili ağırlık artışının potansiyel mekanizmaları yeterince açık değildir. Kan glukozunun düşmesi, yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki bozukluk ve insülin düzeylerindeki artış muhtemel mekanizmalardan bazılarıdır. Bu çalışmanın amacı, valproat ilişkili ağırlık artışında insülin, leptin ve nöropeptid Y (NPY)'nin rolünü araştırmaktır. Valproat kullanan 20 epileptik çocukta tedavi öncesi ve takibin 3. ve 6. ayının sonunda vücut kitle indeksi (VKİ) ve açlık insülin glukoz oranı (AİGO) hesaplandı; serum glukoz, insülin, kortizol, leptin ve NPY düzeyleri çalışıldı. Üçüncü ayın sonunda serum glukoz düzeylerinin düşmesine karşılık ortalama VKİ, AİGO, serum insülin ve NPY düzeyleri arttı. Takibin 6. ayının sonunda ise VKİ, AİGO ve NPY'ye ilaveten serum kortizol ve leptin düzeyleri arttı. Bu sonuçlar valproat tedavisi sırasındaki ağırlık artışının glukoz düzeylerindeki düşme ve insülin, kortizol, leptin ve NPY düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: valproat, ağırlık artışı, insülin, leptin, nöropeptid Y

SUMMARY

Aydın K. Serum insulin, leptin and neuropeptide Y levels in epileptic children treated with valproate.

Gazi University Medical Faculty Department of Pediatrics

Thesis of Pediatric Neurology, Ankara-2003

Weight gain is a common side effect of valproate treatment. Potential mechanisms of valproate-associated weight gain are not yet clear. Decreased blood glucose level, impairment of betaoxidation of fatty acids, and increased insulin levels are some of the possible mechanisms. The aim of the present study was to evaluate the role of insulin, leptin, and neuropeptide Y (NPY) in valproate-related weight gain. Body mass index (BMI) and fasting insulin glucose ratio (FIGR) were calculated, and serum glucose, insulin, cortisol, leptin, and NPY were measured in 20 epileptic children treated with valproate before treatment and after a follow-up period of 3 and 6 months. At the end of the three months the mean BMI values, the mean serum insulin, insulin glucose ratio, and NPY levels increased whereas serum glucose levels decreased. After a follow-up period of 6 months the mean serum cortisol and leptin levels increased in addition to BMI, NPY and FIGR. These results suggest that weight gain during valproate treatment is related to a decrease in glucose levels and an increase in insulin, cortisol, leptin and NPY levels.

Key words: valproate, weight gain, insulin, leptin, neuropeptide Y

KAYNAKLAR

1. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptine in the neuro-endocrine response to fasting. *Nature* 382:250-252, 1996
2. Alberada M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assesment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurement in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 43:1507-1511, 2000
3. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 42 (Suppl 1):46-49, 2001
4. Anlar B. Konvülziyonlu hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 15(6):453-457, 1994
5. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 22:27-39, 2002
6. Aydın K, Okuyaz C, Serdaroglu A, Gucuyener K. Utility of Electroencephalography in the evaluation of common neurological conditions in children. *J Child Neurol* 2003 (Baskıda).
7. Aynaci FM, Orhan F, Örem A, Yıldırım S, Gedik Y. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein (a) and other lipid levels in childhood. *J Child Neurol* 16:367-369, 2001
8. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 15(5):529-552, 1994
9. Aysun S. Epilepsi tedavisinde cerrahi ve yeni seçenekler. İn: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Sinem ofset, Ankara, S:941-948, 1999.
10. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. İn: *Pediatric Gelişmeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Sinem ofset Ankara, S:925-940, 1999

11. Baraban SC, Hollopeter G, Erickson JC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 17:8927-8936, 1997
12. Baranowska B, Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 46:1384-1389, 1997
13. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:904-910, 1986
14. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol* 17:S65-S69, 2002
15. Bennet WM, Wang ZL, Jong P, et al. Presence of neuropeptide Y and its messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2117-2120, 1996
16. Berberoğlu M. Obezite ve glukoz intoleransı. Çocuk ve Ergen Obezitesi Kurs Kitabı. THK Basımevi, Ankara 2002, S:31-36.
17. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsies. *Epilepsia* 42(Suppl 5):16-23, 2001
18. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vounç A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 56:172-177, 2001
19. Bourgeois BFD. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 17:2S28-2S33, 2002

20. Breum L, Astrup a, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism*; 41:666-670, 1992
21. Brodersen R, Jorgens N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 37:704-709, 1990
22. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 334:168-175, 1996
23. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 356:323-329, 2000
24. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501, 1981
25. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 22:489-501, 1989
26. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
27. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 24:240-244, 1997
28. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 17:2S2-2S8, 2002
29. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 47:332-372, 1994

30. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 22:361-364, 2000
31. Devinsky O, Emoto s, Nadi NS, Theodore WH. Cerebrospinal fluid levels of neuropeptides, cortisol, and amino acids in patients with epilepsy. *Epilepsia* 34:255-261, 1993
32. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 334:1583-1590, 1996
33. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 70:65-69, 1984
34. Dötsch J, Adelman M, Englaro P, et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 151:185-188, 1997
35. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine: a reappraisal. *Seizure* 6:121-125, 1997
36. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 283: 577-581, 1981
37. Ekblad E, Winther C, Ekman R, et al. Projection of neuropeptide containing peptides in rat small intestine. *Neuroscience* 20:169-188, 1987
38. Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42:796-803, 2001
39. Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savaş A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci (Turkish)* 19:1-11, 2002
40. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 381:415-418, 1996

41. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobuline and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and valproic acid. *Epilepsia* 26:594-596, 1985
42. Fekete C, Kelly J, Mihaly E, et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 142:2606-2613, 2001
43. 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* 16:89-93, 2003
44. Frankish HM, Dryden S, Hopkins D, et al. Neuropeptide Y, the hypothalamus, and diabetes: insights into the central control of metabolism. *Peptides* 16:757-771, 1995
45. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 33:329-338, 1999
46. Genton P, Bauer J, Duncan S, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 43:295-304, 2001
47. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Child Neurol* 17:S85-S93, 2002
48. Gray TS, Morley JE. Neuropeptide Y: anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life Sci* 38:389-401, 1986
49. Guo CY, Romen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 42:1141-1147, 2001
50. Herzog AG, Schacter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 42:311-315, 2001

51. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 49:320-325, 2001
52. Howlett R. Prime time for neuropeptide Y. *Nature* 382:113, 1996
53. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 43:446-51, 1998
54. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 39:579-584, 1996
55. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication. *Arch Neurol* 50:590-593, 1993
56. Isojarvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 111:290-296, 2001
57. Isojarvi JIT, Tauboll E, Tapanainen JS, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 42:305-310, 2001
58. Isojarvi JIT, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 42:930-934, 2001
59. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. *Drug Safety* 24:969-978, 2001
60. Lauterio TJ, Aravich FF, Rotwein P. Divergent effects of insulin-like growth factor II gene expression in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 126: 392-398, 1990

61. Leibowitz SF. Possible contribution of brain peptides to the development of eating disorders and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18 (Suppl 2, abstr):85, 1994
62. Leppik IE. Three new drugs for epilepsy: levatiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol* 17:S53-S57, 2002
63. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 3:575-579, 1997
64. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 42 (Suppl 8):24-32, 2001
65. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Int Med* 245:643-652, 1999
66. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 249:835-41, 2002
67. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 51:1274-8, 2002
68. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 30(3):765-785, 2001
69. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 39:1006-13, 1998
70. Maeda K, Yasuda M, Kaneda H, Maeda S, Yamadori A. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y and somatostatin-like immunoreactivities in man. *Neuropeptides* 27:323-332, 1994

71. Mathews DR, Hasker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
72. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1368-1372, 1997
73. Mercado MM, Mc Lenithan JC, Silver KD, Schuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Report* 2:83-95, 2002
74. Morris BJ. Neuronal localisation of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *J Comp Neurol* 290:358-368, 1989
75. Murphy JV, Dehkhargani F. Diagnosis of childhood seizure disorders. *Epilepsia* 35:7-17, 1994
76. Nam SY, Kratzch J, Kim KW, Kim KR, Lim SK, Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4849-4853, 2001
77. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproat. *J Child Neurol* 14:490-495, 1999
78. O'Donohue TL, Chronwall BM, Pruss M, et al. Neuropeptide Y and peptide YY neuronal and endocrine systems. *Peptides* 6:755-768, 1985
79. Okuyaz Ç, Aydın K, Serdaroğlu A, Bilir E, Gücüyener K. Çocuklarda uzun süreli video EEG monitorizasyonu. *Epilepsi* 8:151-155, 2002

80. Ong KK, Dunger DB. Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:191-207, 2002
81. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3909-3913, 1996
82. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B. Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 44:382-390, 2001
83. Pernow J, Lundberg J, Kauser L, et al. Plasma neuropeptide Y-like immunoreactivity and catecholamines during various degree of sympathetic activation in man. *Clin Physiol* 6:561-578, 1986
84. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JIT. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 43:514-517, 2002
85. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JIT. Early hormonal changes during valproat or carbamazepine treatment. *Neurology* 57:440-444, 2001
86. Rattya J, Vainionpaa L, Knip M, Lanning P, and Isojarvi JIT. The effects of valproate, carbamazepine, oxcarbamazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 103:588-593, 1999
87. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 334:324-324, 1996
88. Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obesity* 19:517-534, 1995

89. Saka N. Diabetes Mellitus. İn: Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T (eds). 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, S:1306-1321.
90. Serdaroglu A, Ozkan S, Gucuyener K, Aydın K, Tezcan S, Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children at age between 0-16. J Child Neurol 2003 (Baskıda).
91. Shibasaki T, Oda T, Imaki T, Ling N, Demura H. Injection of anti-neuropeptide Y gamma-globulin into the hypothalamic paraventricular nucleus decreases food intake in rats. Brain Res 601:313-316, 1993
92. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. J Child Neurol 17:S4-S17, 2002
93. Silva MF, Jacobs C, Duran M, de Almeida IT, Wanders RJ. Valproate induces in vitro accumulation of long-chain fatty acylcarnitines. Mol Genet Metab 73:358-61, 2001
94. Stanley BG, Anderson KC, Grayson MH, Leibowitz SF. Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats. Physiol Behav 46:173-177, 1989
95. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczac M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. Epilepsia 42:1002-1006, 2001
96. Stephens TW. Life without neuropeptide Y. Nature 381:377-379, 1996
97. Stricker-Kongrad A, Barbanel G, Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. KCL-stimulated neuropeptide Y release into the paraventricular nucleus and relation to feeding behavior in free-moving rats. Neuropeptides 24:307-312, 1993

98. Szot P, Weinshenker D, White SS, et al. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli. *J Neurosci* 19:10985-10992, 1999
99. Sztajnkrzycki MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:789-801, 2002
100. Takayama S, White MF, Kahn CR. Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem* 263:3440-3447, 1998
101. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 272:6093-6096, 1997
102. van Huijsuijnen OB-H, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid levels in pre-obese and genetically obese rats: potential regulation thereof by corticotropin-releasing factor. *J Neuroendocrinol* 5:381-386, 1993
103. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 17:265-268, 2002
104. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 53:230-232, 1999
105. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 25:43-46, 2001
106. Vorum H, Andersen S, Brodersen R. Valproate competes with palmitate for binding to serum albumin. *Epilepsia* 30:370-373, 1989

107. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsy Res* 16:55-64, 1993
108. Wahlestedt C, Skagerberg G, Ekman R, Heilig M, Sundler F, Hakanson R. Neuropeptide Y (NPY) in the area of the hypothalamic paraventricular nucleus activates the pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Brain Res* 417:33-38, 1987
109. Weinshenker D, Szot P, Miller NS, et al. Genetic comparison of seizure control by norepinephrine and neuropeptide Y. *J Neurosci* 21: 7764-7769, 2001
110. Wheless JW. Using the new antiepilepsy drugs in children. *J Child Neurol* 17:S58-S64, 2002
111. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 28:126-129, 2003
112. Wolden-Hanson T, Gidal BE, Atkinson RL. Evaluation of a rat model of valproate-induced obesity. *Pharmacotherapy* 18:1075-1081, 1998
113. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 381:745, 1996
114. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 15(6):447-452, 1994
115. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 133:1753-1758, 1993
116. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994

Ek Tablo I: Olguların yaş, cinsiyet, fizik ölçümleri, AST, ALT ve serum ilaç (valproat) düzeyleri

Sıra	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık			Boy			VKİ			AST			ALT			Serum ilaç düzeyi
				0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6	3
1	ÇÇ	9	E	24	24	26	130	130	131	14,2	14,2	15,2	26	23	23	9	11	19	67,00
2	İA	7	K	24	24,5	25	128	130	130	14,7	14,4	14,7	28	27	24	18	27	15	115,00
3	BY	7	K	19	20	21,5	116	117	118	14,1	14,7	15,4	30	23	20	16	12	11	55,70
4	ŞE	12	K	35	37,5	39,5	150	150	152	15,5	16,6	17,0	29	22	19	20	11	15	118,00
5	BS	4,5	E	17	16	17	109	110	111	14,4	13,2	13,8	22	60	20	11	40	12	71,00
6	İT	7	K	23,5	25	25	122	125	125	15,8	16,0	16,0	30	26	22	17	21	10	68,00
7	ZE	4	K	15	17	19,5	103	105	108	14,1	15,4	16,8	32	28	29	14	15	21	58,00
8	EB	9	E	27	31	31	130	130	131	15,9	18,3	18,1	30	24	22	16	16	14	108,00
9	MB	9	E	27	29,5	29,5	128	129	129	16,5	17,7	17,7	29	30	26	28	18	17	84,47
10	PT	9	K	24,5	27	28	128	128	129	15,0	16,5	16,8	24	26	30	18	12	10	128,00
11	AÇ	10,5	E	29,5	30,5	32	138	138	140	15,5	16,0	16,3	24	23	28	18	13	14	101,50
12	ÖY	5	E	15	17	17	98	101	102	15,6	16,6	16,3	30	32	27	22	22	9	74,00
13	GG	7	K	23	24	25	121	123	124	15,7	15,8	16,3	25	35	24	15	17	12	107,00
14	İD	10	E	30	31,5	33,0	128	130	133	18,4	18,6	18,7	25	27	23	9	12	14	75,00
15	BA	5,5	E	15	17	17,5	109	111	111	12,7	13,8	14,2	19	29	37	13	18	10	65,51
16	BY	9,5	K	28	28	28	135	135	135	15,3	15,3	15,3	23	24	22	14	15	11	88,00
17	MK	7	K	18,5	19	21	109	110	114	15,6	15,7	16,2	24	30	25	12	15	21	75,00
18	MA	8	E	18,5	23	25	112	115	116	14,8	17,4	18,6	28	25	24	15	14	12	56,00
19	HA	10	K	30	34	36	145	145	147	14,2	16,1	16,6	34	51	35	18	25	17	83,12
20	OK	8,5	E	28	32	35	128	131	131	17,1	18,7	20,4	17	21	24	14	12	14	80,58

Ek Tablo II: Olguların glukoz, insülin, kortizol, leptin, NPY düzeyleri ve AİGO' ları

Sıra	İsim	Glukoz			İnsülin			Kortizol			Leptin			NPY			AİGO		
		0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6	0	3	6
1	ÇÇ	92,00	92,00	84,00	5,94	10,40	13,48	20,80	16,60	11,28	2,95	3,63	3,68	21,06	29,76	113,9	,064	,113	,160
2	İA	84,00	84,00	83,00	1,19	2,00	2,65	10,24	6,54	10,41	6,80	13,55	11,91	47,94	118,2	77,12	,014	,023	,031
3	BY	84,00	79,00	76,00	4,42	6,12	8,32	10,05	14,05	12,39	6,05	8,13	10,21	26,44	51,85	48,72	,052	,077	,109
4	ŞE	98,00	96,00	88,00	10,30	12,70	5,47	9,96	10,40	19,72	23,77	21,95	21,67	20,41	48,84	14,29	,105	,132	,062
5	BS	81,00	70,00	77,00	6,80	8,30	2,77	18,90	32,68	22,84	2,48	1,57	4,62	44,53	29,42	47,12	,083	,118	,035
6	İT	91,00	95,00	82,00	2,90	3,78	2,43	16,10	9,71	23,47	11,23	10,13	10,45	25,95	75,01	53,49	,031	,039	,029
7	ZE	97,00	97,00	98,00	2,71	6,83	6,84	12,40	18,40	18,11	10,66	11,55	.	23,90	22,74	.	,027	,062	,069
8	EB	84,00	77,00	83,00	4,31	7,68	4,52	12,14	16,18	12,44	7,22	2,91	6,72	12,57	30,12	152,5	,051	,099	,054
9	MB	94,00	83,00	89,00	6,24	8,26	6,73	13,50	22,17	11,65	4,02	14,88	7,31	19,45	49,65	50,20	,066	,099	,075
10	PT	83,00	70,00	75,00	2,41	2,67	3,07	12,50	12,64	18,28	8,13	15,63	12,89	8,18	19,49	16,75	,029	,038	,040
11	AÇ	85,00	75,00	74,00	3,21	4,18	8,76	14,79	12,57	18,24	6,24	6,74	3,98	68,28	50,16	112,5	,037	,055	,118
12	ÖY	70,00	82,00	57,00	1,50	1,83	,62	17,80	9,36	19,30	3,02	3,09	5,95	28,16	43,35	12,01	,021	,022	,100
13	GG	94,00	78,00	75,00	5,43	7,97	8,20	6,75	14,28	13,89	4,62	6,00	8,10	18,42	23,38	88,85	,057	,102	,109
14	İD	92,00	74,00	83,00	3,38	3,34	2,24	7,87	11,70	8,09	5,01	7,21	4,82	40,16	100,3	16,97	,036	,045	,026
15	BA	84,00	86,00	80,00	3,03	3,70	1,12	23,66	24,88	19,56	3,45	1,32	4,62	17,34	78,77	87,73	,036	,043	,014
16	BY	88,00	86,00	82,00	3,86	3,90	4,30	7,63	12,76	10,01	6,49	15,36	5,55	11,39	20,38	78,20	,043	,045	,052
17	MK	88,00	84,00	86,00	4,35	6,84	4,30	10,90	11,26	8,95	10,32	5,21	.	14,92	11,65	.	,049	,081	,050
18	MA	94,00	88,00	84,00	4,21	6,82	7,42	8,14	10,22	12,41	4,02	1,95	.	47,28	78,99	.	,044	,077	,088
19	HA	84,00	91,00	89,00	4,82	6,74	9,26	8,41	17,18	12,17	5,59	11,37	14,41	33,16	33,30	32,45	,057	,074	,104
20	OK	100,0	94,00	92,00	7,78	8,72	9,79	10,41	22,26	25,67	37,77	40,16	46,71	15,40	11,37	13,18	,077	,092	,106

İC. YERİ
ETİM KURULU
MÜHÜRÜ