

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ (VALPROİK ASİT)  
ALAN ÇOCUKLARDA KİLO ALIMI VE  
MEYDANA GELEN  
ENDOKRİNOLOJİK-METABOLİK  
DEĞİŞİKLİKLERİN PROSPEKTİF  
İNCELENMESİ**

Dr. Murat SAYGI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ (VALPROİK ASİT)  
ALAN ÇOCUKLARDA KİLO ALIMI VE  
MEYDANA GELEN  
ENDOKRİNOLOJİK-METABOLİK  
DEĞİŞİKLİKLERİN PROSPEKTİF  
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat SAYGI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ece BÖBER

İZMİR 2008

## **TEŞEKKÜR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım sürede eğitimimde katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nur Olgun ve tüm hocalarıma, tez konumun belirlenmesi ve yönlendirilmesinde sürekli desteğini esirgemeyen engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Sayın Hocalarım Prof. Dr. Eray Dirik ve tez danışmanım Prof. Dr. Ece Böber'e, tezimin yürütülmesi ve hazırlanması aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Uz. Dr. Uluç Yiş ve Uz. Dr. Fatih Demircioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>İçindekiler</b>	I
<b>Tablolar Dizini</b>	III
<b>Şekiller Dizini</b>	IV
<b>Ekler Dizini</b>	V
<b>Kısaltmalar</b>	VI
<b>Özet</b>	1
<b>Summary</b>	4
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	7
<b>2. Genel Bilgiler</b>	10
2.1. EPİLEPSİ	10
2.1.1. Tanım	10
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Patofizyoloji	10
2.1.4. Etyoloji	12
2.1.5. Ayırıcı Tanı	13
2.1.6. Prognoz	13
2.1.7. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması	14
2.1.8. Epilepsi Tedavisi	16
2.1.8.1. Antiepileptik Tedavi İlkeleri	17
2.1.8.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	18
2.1.8.3. Antiepileptik İlaç Seçimi	20
2.1.8.4. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri	22
2.1.8.5. Valproik Asit	25
2.2. OBEZİTE	29
2.2.1. Tanım	29
2.2.2. Epidemiyoloji	30
2.2.3. Enerji Homeostazı	31
2.2.3.1. Enerji Homeostazında Rol Oynayan Faktörler	32
2.2.4. Obezite Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri	35

2.2.5. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	37
2.2.6. Obezite ve Lipid Profili	40
2.2.7. Obezite ve Antiepileptikler	41
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ	42
2.3.1. İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi	42
2.3.2. İnsülin Direnci Etyolojisi	44
2.3.3. İnsülin Direncinin Ölçülmesi	45
2.3.4. İnsülin Direnci, Obezite ve Metabolik Sendrom	47
2.3.5. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet	49
2.3.6. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon	50
2.3.7. İnsülin Direnci ve Dislipidemi	51
2.3.8. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenizm	52
<b>3. Gereç ve Yöntem</b>	<b>53</b>
3.1. Antropometrik Ölçümler	54
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	54
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	55
<b>4. Bulgular</b>	<b>56</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>62</b>
<b>6. Sonuçlar</b>	<b>68</b>
<b>7. Kaynaklar</b>	<b>69</b>
<b>8. Ekler</b>	<b>84</b>

## **TABLolar DİZİNİ**

<b>No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa No</b>
1	Epilepsi ile karışabilen paroksizmal ataklar	13
2	Epileptik konvülsiyonların uluslararası sınıflandırılması	15
3	Antiepileptik tedavi ilkeleri	19
4	İdeal bir AEİ' ta olması gereken özellikler	21
5	Epilepsi tipine göre AEİ seçimi	22
6	Beslenme kontrolünde rol oynayan faktörler	33
7	Çocukluk yaş grubunda obezitede ayırıcı tanı	37
8	İnsülin direncine yol açan nedenler	46
9	Hastaların epilepsi tipleri	56
10	Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve puberte durumları	56
11	Hastaların tedavi boyunca olan antropometrik durumları	57
12	Hastaların tedavi boyunca olan kilo persantil dağılımları	58
13	Hastaların tedavi süresince olan VKİ persantilleri	58
14	Hastaların tedavinin 6. ve 12. ayındaki VPA dozları ve serum VPA düzeyleri	59
15	Prepubertal dönemdeki hastaların tedavi başlangıcı ve 12. aydaki adrenal androjen düzeyleri	59
16	Pubertal dönemdeki hastaların tedavi başlangıcı ve 12. aydaki adrenal androjen düzeyleri	60
17	Hastaların tedavi süresince olan lipid profil değişimleri	61
18	Tedavi süresince olan açlık serum glukoz, insülin değerleri ve İR indeksleri	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi-1	43
2	İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi-2	43

## EKLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Hasta Bilgilendirme ve İzin Formu	84



## KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik İlaç
CBZ	Karbamazepin
DHEA-S	Dihidroepiandrostenodion Sülfat
DM	Diyabetes Mellitus
EEG	Elektroensefalografi
FTE	Serbest Testesteron
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GİS	Gastrointestinal Sistem
GLUT	Glukoz Transport Proteini
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HÖKT	Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği(International League Against Epilepsy)
İR	İnsülin Direnci
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PI	Fosfatidil İnositol
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
Shc	SH <sub>2</sub> Bağlayan Protein
SSS	Santral Sinir Sistemi
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TTE	Total Testesteron
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VPA	Valproik Asit
W/H	Boya Göre Ağırlık

## ÖZET

### **Antiepileptik Tedavi (Valproik Asit) Alan Çocuklarda Kilo Alımı ve Meydana Gelen Endokrinolojik-Metabolik Değişikliklerin Prospektif İncelenmesi**

**Amaç:** Epilepsi, çocukluk çağında uzun süreli tedavi gerektiren önemli bir kronik hastalıktır. Epilepside uzun süreli tedavinin varlığı, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmada valproik asitin (VPA) neden olduğu kilo alımı ve obesitede rol oynadığı düşünülen etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda epilepsi tanısı ile VPA başlanan 34 hasta çalışmaya alındı. Kranial görüntülemesinde patoloji saptanan, kromozom anomalisi bulunan, epilepsi dışında başka bir hastalığı olan, VPA dışında kilo alımına neden olabilecek ilaç tedavisi alan (antipsikotik ilaçlar, trisiklik antidepressanlar vb.), birden fazla antiepileptik kullanan, psikomotor gelişim geriliği olan, endokrin hastalığı olan, obez olduğu saptanan, ve nörolojik muayenesinde patolojisi saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 9ay-17 yıl arasında olan hastaların VPA tedavisine başlanmadan önceki poliklinik muayenesi sırasında, oksolojik parametreleri ( boy, kilo, vücut kitle indeksi SDS, boya göre ağırlık SDS ), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ve ilave olarak; tedavi öncesi alınan açlık insülin, glukoz, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), trigliserid (TG) ve total kolesterol (TK) düzeyleri, tedavinin 6. ve 12. ayında alınan değerler ile; seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve andojen düzeyleri {17-OH progesteron, androstenodion, dihidroepiandrostenodion sulfat (DHEA-S), serbest testosteron (FTE), total testosteron(TTE)} başlangıçta ve tedavinin 12. ayındaki veriler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaşı  $7.76 \pm 4.75$  (0.75-17.0) yıl olan, 21'i erkek (%61.8), 13'ü kızdan (%38.2) oluşan toplam 34 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların 24 tanesi prepubertal iken, 10 tanesi pubertal dönemde idi. Tedavi izlemindeki kilo alımlarına bakıldığında, 6. aydaki ağırlık persantilleri ( $p=0.049$ ), VKİ persantilleri ( $p=0.009$ ) ve VKİ

SDS' leri ( $p=0.001$ ) tedavi öncesi ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Ancak bu artış, başlangıç ve 12. ay ile 6. ay ve 12. ay kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavinin 6. ayındaki kilo alımının anlamlı olması, buna rağmen 12. ay değerlerinde bu durumun gözlenmemesinin nedenini incelediğimizde, izlemde kilo artışı olmasına rağmen ilaç dozlarının yeniden düzenlenmediği ve ikinci 6 aylık dönemde olguların kilogram başına aldıkları VPA dozunun daha düşük olduğu tespit edildi ( $p=0.002$ ). Hastaların 12. ay serum VPA düzeylerine göre, 6. ay VPA düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek saptanmış olması bu bulguyu destekliyordu ( $p=0.014$ ). VKİ persantillerine göre incelendiğinde ise başlangıçta ve tedavinin 6. ayında toplam 8 fazla kilolu (overweight) hasta varken, bu sayı tedavinin 12. ayında 6 idi. Ancak başlangıçta obez olan (VKİ persantili  $> 95$  p) hiçbir hasta yokken, tedavinin 6. ve 12. ayında, dört obez hasta olduğu gözlemlendi.

Hastaların serum glukoz ve insülin düzeyleri ile insülin direnci (açlık glukoz/insülin oranı ve HOMA indeksi) değerlendirildiğinde başlangıç değerlerine göre tedavinin 6. ayındaki açlık serum glukoz düzeylerinde ve 12. aydaki açlık glukoz/insülin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken (sırasıyla  $p=0.02$  ve  $p=0.05$ ), 6. ve 12. ay ile başlangıç ve 12. ay glukoz düzeyi karşılaştırmaları ile, başlangıç ile 6. ay ve 6. ay ile 12. ay açlık glukoz/insülin oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Açlık insülin düzeyi ve HOMA indekslerinde tedavi süresince anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hastaların tümünde ve prepubertal ile pubertal dönemdekiler ayrı ayrı değerlendirildiğinde androjen düzeyleri arasında (TTE, FTE, DHEAS, 17 OH progesteron, androstenodion) ve SHBG düzeylerinde bir yıllık tedavi süresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Hastaların tedavi boyunca olan lipid profil değişimleri incelendiğinde başlangıç tedavisine göre 6. ( $p=0.001$ ) ve 12. aydaki ( $p=0.001$ ) TK düzeylerinde; başlangıça göre 12. ayda ( $p=0.003$ ) ve 6. aya göre 12. aydaki ( $p=0.02$ ) LDLc (LDL-kolesterol) düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. TG ve HDLc (HDL-kolesterol) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

**Sonuçlar:** Valproik asit alan hastaları prospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada, başlangıçta kilosunu normal olan olgularda ilk 6 ayda sınırlı sayıda olguda saptadığımız kilo artışı, birinci yıl sonunda büyük ölçüde normale döndü. Hastalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm saptanmadı. Serum lipid incelemelerinde, TK ve LDLc düzeylerinde meydana gelen artış, bu hastaların lipid profil değişikliklerinin periyodik aralıklarla takip

edilmesi ve ileride gelişebilecek ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları açısından dikkatli olunması gerekliliğini ortaya koymaktadır. VPA tedavisinin yan etkileri arasında yer alan kilo alımı ve obezitenin patogenezi, henüz tam olarak anlaşılammakla birlikte, etyolojide kalıtım, sosyoekonomik faktörler, beslenme alışkanlığı, çevresel faktörler ve aile eğitimi gibi multifaktöriyel etkileşimlerin de göz önünde bulundurulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Valproik asit, epilepsi, obezite, lipid profili, insülin direnci

## **SUMMARY**

### **Prospective Analysis of Weight Gain and Endocrinologic-Metabolic Alterations In Children Who Undergo Antiepileptic Therapy (Valproic Acid)**

**Objective:** Epilepsy is an important chronic disease in childhood that necessitates long-term therapy. The existence of long-term therapy lays the groundwork for the side effects of the used drugs. In this study, we aimed to evaluate the etiologic factors considered to play role in weight gain and obesity during valproic acid (VPA) therapy.

**Materials and methods:** Thirty-four patients who were diagnosed for epilepsy and taken under VPA treatment between January 2006 and December 2007 in Pediatric Neurology Department of Dokuz Eylul University Medical School were included in the study. Patients with pathologic cranial imaging findings, chromosomal anomaly, having another coexisting illness, under a drug administration which could cause weight gain (tricyclic antidepressants, anti-psychotic drugs, eg), using more than one antiepileptic drug, with psychomotor retardation, endocrinologic disease, obesity and abnormal neurological examination findings were excluded. The ages of the patients ranged from 7 months to 17 years. Initial endocrinologic parameters (weight, length, BMI, weight SDS), liver function tests (AST, ALT, GGT), in addition to these fasting insulin and glucose, HDL (high density lipoprotein) LDL (low density lipoprotein), triglycerid (TG), total cholesterol (TC) were compared with the samples taken in 6th and 12th months of the therapy; initial sex hormone binding proteins (SHBG) and adrenal androgen levels {17-OH progesteron, androstenedion, dihydroepiandrosteron sulfat (DHEA-S), free testosterone (FTE), total testosterone(TTE)} were compared with the levels obtained at 12th month.

**Results:** Thirty-four children with a medium age of  $7.76 \pm 4.75$  (0.75-17.0) years, 21 male (%61.8) and 13 female (%38.2), were included in the study. Twenty-four of these were prepubertal and 10 of them were in the several stages of the pubertal period. When the weight gains during the course of the therapy were evaluated, weight percentiles ( $p=0.049$ ), BMI percentiles, BMI SDS ( $p=0.009$ ) in the sixth month of the therapy were found to display a statistically significant increase when compared with the initial values. However, this significant increase could not be demonstrated in the comparison of the initial and 12th

month results, likewise in 6th and 12th month results. When the possible causes of the significant weight gain in the first sixth month of the therapy showing a contrast with the 12th month results were investigated, absence of the arrangements of the drug doses in spite of the weight gain resulting for lower doses of valproic acid administrations per new body weight was found to be the etiologic factor ( $p=0.002$ ). Higher serum VPA levels in the 12th month than 6th month levels supported this finding ( $p=0.014$ ). The number of overweight patients in respect of BMI was 8 in the beginning and the sixth month of the therapy, in the 12th month of the therapy it was 6. Although there was no patient with obesity (body weight  $> 95p$ ) initially, 4 patients developed obesity in the 6th and 12th months.

When serum glucose and insulin levels and insulin resistance (fasting glucose/insulin ratio and HOMA index) were evaluated, fasting serum glucose levels in the 6th month and fasting glucose/insulin ratio in the 12th month displayed statistically significant increases in comparison with the initial levels ( $p=0.02$  and  $p=0.05$  respectively). In contrast, by comparison of the serum glucose levels in the 6th and the 12th months with them of the initial and the 12th month's; by comparison of the fasting glucose/insulin ratios in the beginning of the study with them of the 6th month and in the sixth month with them of the 12th month we could not find significant differences. Likewise, fasting insulin levels and HOMA indexes did not demonstrate significant differences during the course of the study. The evaluation of the serum androgen (TTE, FTE, DHEAS, 17 OH progesteron, androstenodion) and SHBG levels in whole number patients or by separating them in pubertal and prepubertal periods did not denote a significant change in the course of one year treatment period.

When the alterations in lipid profiles were investigated in the course of the VPA therapy the increase in TC levels in both 6th ( $p=0.001$ ) and 12th ( $p=0.001$ ) months compared with the initial levels; increase in LDLc levels in 12th month when compared with initial levels ( $p=0.003$ ) and 6th month levels ( $p=0.02$ ) were found statistically significant. TG and HDLc levels did not display any significant changes.

**Conclusion:** In this prospective study evaluating patients taking VPA therapy, the weight gain that we determined during the first 6 months in a limited number of patients having normal initial body weights, to a large extent turned into normal values at the end of the first year. Hyperinsulinemia and hyperandrogenism could not be confirmed. In the analysis of serum lipids, the increase in TC and LDLc levels betrays the necessity the of screening their

lipid profiles periodically and paying attention for atherosclerosis and coronary artery diseases. The pathogenesis of the weight gain and obesity, appearing to arise by adverse effects of VPA, has not be exactly understood yet. Further studies taking multifactorial interactions in account such as inheritance, socioeconomical, nutritional, environmental factors, education of the family are necessary.

**Key words:** Valproic acid, epilepsy, obesity, lipid profile, insulin resistance

## 1. GİRİŞ VE AMAC

Çocukluk çağının kronik hastalıklarından birisi olan epilepsi, Santral Sinir Sistemi (SSS)' ndeki nöron topluluklarının artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan serebral bir disfonksiyon olup çocukluk yaş grubunda yaklaşık % 1 oranında görülmektedir.<sup>1</sup> Genel popülasyonda ise % 0.5-1 oranında görülmekte ve olguların %60'ında çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Tüm yaşam boyunca epilepsi insidansı %3 olup, vakaların yarısından fazlasında epilepsi başlama yaşı çocukluk yaş grubudur.<sup>4</sup> Ülkemizde, son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının % 1.02 olduğu kaydedilmiştir.<sup>5</sup>

Epilepsi oluşum mekanizmalarının daha iyi tanımlanması yeni antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanıma girmesine neden olmuştur.<sup>6</sup> Antiepileptik tedavinin uzun süreli olması ise bu ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. AEİ'nin özellikle deri, hematolojik sistem, endokrinolojik sistem, gastrointestinal sistem (GİS), üriner sistem, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi üzerine yan etkileri saptanmıştır.<sup>7</sup>

Epilepsi tedavisi alan hastalarda en sık gözlenen yan etkiler, tiroid fonksiyonlarında bozukluk, kemik metabolizması üzerine olumsuz etkiler (D vitamini eksikliği, mineral yoğunluğunda azalma) ve kilo artışıdır. AEİ'lerden özellikle VPA, karbamazepin (CBZ), vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin kullanımında kilo artışı ve obezite daha sık ortaya çıkmaktadır.<sup>7,8</sup>

Valproik asit, çocukluk çağında tipik ve atipik absans, jeneralize tonik klonik ve miyoklonik epilepsi dahil birçok epilepsi tipinde etkili ve sık kullanılan antikonvulsif bir ajandır.<sup>9</sup> Tedavi sırasında SSS, hematopoetik sistem, GİS ve karaciğer fonksiyonları üzerindeki yan etkilerinin yanı sıra çocukların %44'ünde, erişkinlerin ise %57'sinde kilo alımı görülebilmektedir.<sup>1,9-13</sup> VPA' ya bağlı kilo artışının nedeniyle ilgili çok sayıda mekanizma öne sürülmekte ve çeşitli spekülasyonlar yapılmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci (İR), susuzluk hissine yol açması ve böylece kalorili içecek alımını artırması, VPA yada metabolitlerinin hipotalamusa etkisiyle iştah artımı yada hiperandrojenizm suçlanan mekanizmalardır.<sup>11,14,15</sup> Son yıllarda obezitenin patogeneğinde hiperinsülinizm ve İR birlikteliği yanında paraventriküler nukleus ve hipotalamus arkuat nukleustaki nöropeptid sinyalleri ve bunlar üzerinde etkili olan yağ dokusundan salgılanan leptin gibi hormonlardaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup> VPA' in glukoneogenezi inhibe ederek glukoz düzeyini belirgin miktarda azalttığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Yağ asitlerinin beta oksidasyon amacıyla



mitokondrilerin iç membranına geçişinde rol oynayan karnitinin VPA alımı ile azaldığı kaydedilmiştir.<sup>17-21</sup> Diğer bir metabolik değişiklik ise VPA'ın albumine bağlanmasının bir sonucu olarak uzun zincirli yağ asitlerinin artmasıyla birlikte insülin sekresyonunun artmasıdır. İnsülin ise lipolizi azaltıp, lipogenezi artırır ve kan şekerini düşürerek yiyecek alımını uyarmaktadır.<sup>22</sup> Bir başka çalışmada VPA tedavisi sırasında kilo alan hastalarda, kilo almayanlara göre serum leptin seviyesinin daha yüksek bulunduğu ve serum leptin konsantrasyonundaki artışın vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir.<sup>23</sup> Leptin, adipositlerde ob (obezite) geni tarafından eksprese edilip daha sonra dolaşıma salgılanan bir proteindir. Birçok çalışmada serum leptin düzeyinin şişman kişilerde şişman olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu ve obez hastalardaki serum leptin düzeylerinin vücuttaki yağ miktarıyla yakın ilişki gösterdiği kaydedilmiştir.<sup>23-25</sup> İR'nde ise yağ fazlalığının göstergesi olan serum lipidlerindeki artış, leptin, resistin, C-Reaktif Protein (CRP) ve inflamatuvar mediatörlerden Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin-6 (IL-6) salınımı sorumlu tutulan nedenler arasındadır.<sup>26,27</sup> VPA'nın yol açtığı hiperinsülineminin nedeni bilinmemekle beraber pankreatik beta hücrelerini direkt uyarması, karaciğere yağ asitlerinin girişini artırarak neden olduğu stimülasyon ve hipotalamus ya da periferde neden olduğu İR suçlanan mekanizmalardır.<sup>9,23,29</sup>

Isojarvi ve arkadaşlarının<sup>29</sup> yapmış olduğu bir çalışmada epilepsi için VPA alan kadınlarda obezite gelişmesinde İR ve hiperandrojenizmin rolü olduğu belirtilmiş ve özellikle VPA kullanımına bağlı obezite gelişenlerde hiperinsülineminin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ancak VPA tedavisi alanlardaki hiperinsülinemi nedeninin direkt obezite ile ilişkili olmadığı, invitro çalışmalarda VPA'ın direkt olarak pankreasın adacık hücrelerini uyararak insülin sekresyonunu artırdığını gösteren çalışmalar da vardır.<sup>30</sup> VPA'ın henüz hangi mekanizma ile vücut ağırlığındaki artışa neden olduğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir.<sup>14,31</sup>

Valproik asit alan hastaların birçoğunda seks hormonlarında anormallik olduğunu destekleyen çalışmalar vardır.<sup>23,31,32</sup> Epilepsili VPA alan kadınlarda hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu (PCOS) sıklığındaki artış eskiden beri bilinmektedir.<sup>33,34</sup> Bu kadınlardaki hiperandrojenizm sıklıkla obezite ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir.<sup>31,32</sup> Yüksek serum androjen düzeyleri, VPA alan erkeklerde de son zamanlarda rapor edilmesine karşın bu durum hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>35</sup> Hiperinsülinemi erkeklerde, kadınlardaki gibi hiperandrojenizm ile ilişkili değildir, çünkü testosteron sekresyonunda farklı feedback

regülasyon mekanizmaları öne sürülmüştür.<sup>29</sup> Pubertal matürasyonun sensitif periyodu esnasında VPA kullanımını epilepsili kızlarda hiperandrojenizme neden olabilir ve pubertal gelişim ile hiperandrojenizm sıklığı artar.<sup>31</sup> Birçok çalışmada uzun süre antiepileptik tedavi sonrası obez olan kadınlarda hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir.<sup>14,32</sup> VPA ile tedavi edilen obez kadınlardaki hormonal anormallikler sıklıkla menstruel bozukluklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca VPA' in infertilite riskini artırdığı da bildirilmektedir. İR erişkin yaşta oluşabilecek tip-2 DM ve ilişkili hastalıkların (arteriyel HT, aterosklerozis, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık) erken dönemde tanınması için önemli bir belirteç olarak kabul edilebilir.

Günümüze kadar VPA kullanan hastalarda kilo alımı ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Daha çok erişkinlerde yapılan bu çalışmaların birçoğu retrospektiftir. Biz prospektif olarak hazırlanan bu çalışmamızda VPA başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan boy, kilo, boya göre ağırlık (W/H), VKİ, glukoz ve insülin düzeyleri, lipid profili ile androjen düzeylerini karşılaştırarak VPA' nın kilo alımı ve endokrin sistem üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİLEPSİ**

#### **2.1.1.Tanım**

Epilepsi, çocuk nörolojisi kliniklerinde en sık izlenen hastalık grubunu oluşturan, tüm yaş gruplarında görülebilen, SSS' de kortikal ya da subkortikal nöronların paroksizmal, ani, düzensiz deşarjlarıyla ortaya çıkan bir fonksiyon bozukluğudur.<sup>36</sup> Dünya Sağlık Örgütü de epilepsiyi beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, tekrarlayıcı karakterde, anormal deşarjlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyuşal, otonomik veya psişik doğadaki bir olayı ile sonuçlanan beynin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır.<sup>1</sup>

Epilepsi tanısı alan hastaların % 20'si non-epileptik fenomenlere bağlıdır.<sup>2</sup> Çeşitli hastalıkların seyri esnasında konvülsiyonlar olabileceği gibi bazı fenomenler epileptik nöbetlerle karışabilmekte veya epileptik nöbetlere eşlik edebilmektedir. Epilepsi ile karışan bu fenomenler hastaların gereksiz AEİ almalarına neden olmaktadır. Bu yüzden epileptik nöbetlerde ayırıcı tanı özellikle çocukluk yaş grubunda oldukça önemlidir.

#### **2.1.2.Epidemiyoloji**

Epilepsi çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan nörolojik bir bozukluk olup, çocukların % 0.5-1 'inde görülmektedir.<sup>1</sup> Tüm olguların % 60'ı çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Sıklığı yıllara, toplumlara ve kullanılan yöntemlere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının % 1.02 olduğu tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Yine ülkemizde yapılan bir diğer epidemiyolojik araştırmada 0-17 yaş grubunda epilepsi prevalansının % 0.5-0.7 arasında olduğu saptanmıştır.<sup>36</sup> Tüm insidans ve prevalans araştırmalarında en yüksek rakamlar hayatın ilk bir yılı için bildirilmiştir. Yaşamın ilk beş yılında oran kızlarda hafifçe yüksek olmakla birlikte tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir.<sup>37,38</sup>

#### **2.1.3. Patofizyoloji**

Nöbetlerin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, nöbetin oluşmasında birçok fizyolojik faktör sorumlu tutulmaktadır. Nörotransmitterler, elektrolitler, enzimler, hipoglisemi, asfiksi gibi faktörler nöronlarda değişik etkilere neden olmakta ve sonuçta SSS' deki nöronlar veya nöron grupları "epileptojenik pace-maker" özelliği kazanmaktadır.<sup>3,39</sup>

Bir nöronla bitişğinde bulunan nöron arasındaki bağlantı bölgesi olan sinaps, nöronlar arasında bir uyarının geçtiği veya geçmesinin engellendiği yerdir. İstirahat durumunda nöron, hücre içi negatif olmak üzere -70 ile -90 mV değerinde bir potansiyel farkına sahiptir. Hücre zarının  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  gibi iyonlara olan farklı geçirgenliği, hücre içinde bulunan ve zardan geçemeyen negatif yüklü proteinler ve diğer büyük iyonların varlığı ve membranda bulunan aktif  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  pompası bu potansiyel farkını yaratan faktörlerdir.<sup>3,40</sup> SSS'de nöronlar arası ileti nörotransmitter denilen kimyasal iletilerle olmakta ve nörotransmitterlerin presinaptik uçtan salgılanmasıyla, postsinaptik nöronda inhibisyon veya eksitasyon meydana gelmektedir. Uyarıcı nörotransmitterler postsinaptik zarın  $\text{Na}^+$  geçirgenliğini arttırarak nöronu depolarizasyon oluşturmakta ve hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel fark azalmaktadır. Sonuçta meydana gelen impulsun nöron boyunca iletilimi sağlanmaktadır. Asetilkolin, glutamat ve aspartat uyarıcı nörotransmitterlerdir. Engelleyici nörotransmitterler ise membranın geçirgenliğini  $\text{Cl}^-$  iyonlarına karşı arttırarak postsinaptik membranın istirahat potansiyelini yükseltmektedir. Diğer bir deyişle hücreyi hiperpolarize ederek onun uyarılmasını engellemektedir. Gama aminobütirik asit (GABA), glisin, nöradrenalin, dopamin, serotonin ve taurin engelleyici nörotransmitterlerdir.<sup>40-42</sup> Nöbetin başlaması için önemli miktarda börs deşarj oluşturma kapasitesine sahip bir grup nöronun ve GABAerjik engelleyici sistemin bulunması şarttır. Uyarıcı nörotransmitterlerin (glutamat ve aspartat) spesifik hücre reseptörlerini etkileyerek nöronal uyarılmada rollerinin olabileceği ileri sürülmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise “ kindling” fenomeniyle nöbet oluşturulabilmektedir. Bu modelde beyine (örneğin; amigdala) uygulanan tekrarlayan subkonvulsif stimulyasyonla jeneralize nöbet oluşturulmaktadır. İnsanlarda da beyindeki herhangi bir bozukluktan sonra kindling fenomenin ortaya çıkarak epilepsi gelişmesinden sorumlu olabileceği kaydedilmiştir.

Nöbetlerin infantlarda ve immatür deneysel hayvanlarda daha sık görüldüğü eskiden beri bilinmektedir. Bazı nöbetler ise çocukluk çağında yaşa spesiftir (Örnek: İnfantil Spazm). Bu gözlemler gelişmemiş beyin büyük çocuklar ve erişkinlere kıyasla spesift nöbetlere karşı daha hassas olduğunu göstermektedir. Tüm epilepsili olguların en az %20'sinde genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Benign neonatal konvulsiyon (20q ve 8q), juvenil miyoklonik epilepsi (6p) ve progressif miyoklonik epilepsi (21q22.3) gibi birçok familyal epilepsi tipinin kromozomal lokalizasyonu belirlenmiştir. Muhtemelen yakın bir gelecekte benign rolandik epilepsi ve absans epilepsi gibi diğer bazı epilepsilerin de moleküler temeli belirlenecektir.<sup>3</sup>

Substantia nigranın fonksiyonel immaturitesinin, immatür beynin artmış nöbet duyarlılığında rolünün olabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, GABA'ya duyarlı substantia nigra pars reticulata nöronları da nöbetlerin önlenmesinde kısmen rol oynamaktadır. Substantia nigradan çıkan yolların nöbetlerin başlamasından sorumlu olmadığı, nöbet yayılımını hafiflettiği ve düzenlediği tahmin edilmektedir. Gelecekteki çalışmaların muhtemelen nöronal aşırı uyarılmanın nedenleri, ilave inhibitor mekanizmalar, nöbet yayılımının nonsinaptik mekanizmaları ve GABA reseptör anormallikleriyle ilgili çalışmalara yönelik olacağı bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Kısaca epilepsi etyolojisinde suçlanan nedenler arasında<sup>3,43</sup> GABA'erjik sistem inhibisyonu, uyarıcı aminoasitlerin aktivasyonu, beyin hücrelerinin ölümü ile yeni hipereksitabl sinapsların oluşumu, genetik nedenler (%20), immatür substantia nigra, GABA reseptör anomalileri, nörosinaptik epilepsi yayılımı ve nöronal hipereksitabilite yer almaktadır.

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Akut konvülsiyon etyolojisinde, intrakranial, ekstrakranial enfeksiyonlar, aşılama, hipokalsemi, elektrolit dengesizliği, hipoglisemi, asit-baz dengesizliği, piridoksin eksikliği, üremi, hiperamonyemi, hipoksi ve kalıtsal metabolik hastalıklar, toksik ilaç alımları ve çevresel toksinler, hipertansiyon, arteriyel oklüzyonlar, dural ven trombozu, vaskülitler, kanama diyatezleri ve hemolitik üremik sendrom, travmaya bağlı subdural, epidural, intraparaknial, subaraknoidal kanamalar ve kontüzyon gibi birçok faktör yer alabilmektedir.

Kronik konvülsiyon primer (idiyopatik) ve sekonder (semptomatik) olarak ikiye ayrılmaktadır. Sekonder kaynaklı konvülsiyon etyolojisinde, SSS'nin gelişimsel anomalileri, dejeneratif SSS hastalıkları, nörokutanöz sendromlar, neoplazmalar, postravmatik, SSS enfeksiyon sekelleri, tedavi edilmemiş veya cevap vermeyen akut epilepsiler yer almaktadır. Doğumla ortaya çıkan nörolojik anomaliler çocukluk çağında en önemli semptomatik epilepsi sebebidir. Febril konvülsiyonlardan sonra epilepsi gelişme riski basit ya da komplike olmasına göre değişiklik gösterir. Epilepsi gelişme riski basit febril konvülsiyonlardan sonra % 2.5, komplike ve tekrarlayıcı tipte ise % 6-50 oranında bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Epilepsilerin görülme sıklığı epileptik hastaların birinci derece akrabalarında, % 2.5-3.5, parsiyel nöbetleri olan hastaların akrabalarında, % 2-3, çocukluk absans veya diğer idyopatik jeneralize epilepsisi olanların akrabalarında ise % 7-10 dolayındadırlar. Genel olarak

idiyopatik jeneralize epilepsililerin kardeşlerinde epilepsi riski, % 4-8 arasında değişmektedir.<sup>45</sup>

Son yıllarda spesifik epilepsilerde yapılan moleküler genetikle ilgili çalışmalar epilepsilerin genetik temeline ilişkin önemli bilgilerin elde edilmesini sağlamış ve kalıtımın epilepsi etyolojisindeki önemini daha da artırmıştır.<sup>45</sup>

### **2.1.5. Ayırıcı Tanı**

Tanısal yaklaşımda üç objektif faktör vardır: Birincisi hastanın epilepsi olup olmadığının, ikincisi epilepsinin tipi ve bir epileptik sendromun belirlenmesi, üçüncüsü ise altta yatan nedenin belirlenmesidir. Tam ve ayrıntılı bir öykü epilepsili hasta tanısında en önemli basamaktır, bunu fizik muayene ve eksiksiz nörolojik muayene izlemelidir.<sup>46</sup>

Nöbet geçirme yakınması ile doktora başvuran hastaların yaklaşık olarak %20'sinde epilepsi dışı nedenler söz konusu olabilir<sup>47</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1.** Epilepsi ile karışabilen paroksizmal ataklar.<sup>47</sup>

- 
1. Yenidoğanın benign uyku myoklonileri
  2. Bebeklikte uyku sırasında artmış motor aktivite
  3. Yenidoğan jitterinesi
  4. Gastoözofageal reflü
  5. Vazovagal senkop ve diğer kardiojenik senkoplar
  6. Uyku bozuklukları-pavor nokturna
  7. Familial paroksizmal hipnojenik distoni
  8. Familial paroksizmal distonik koreatetoz
  9. Migren ve senkop
  10. Tikler, Tourette Sendromu
  11. Çocuklukta benign paroksizmal vertigo
  12. Katılma nöbetleri
- 

### **2.1.6. Prognoz**

Longitudinal insidans çalışmalarıyla, epilepside remisyonun %70'lere varan oranlarda gerçekleşebildiği ve remisyonu girenlerin çoğunda ilaç tedavisinin başarılı bir şekilde

kesilebildiği gösterilmiştir.<sup>48</sup>

Epilepsi prognozunu değerlendirirken; altta yatan neden, epilepsinin tipi, nöbetlerin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin ortaya çıkışından tedavinin başlamasına kadar geçen süre, statusun yaşanıp yaşanmaması, nörolojik kusur bulunup bulunmaması, tedaviye yanıt derecesi, cerrahi şansı ve mortalite gibi bir çok faktörün gözönüne alınması gerekmektedir.<sup>49,50</sup> Nöbetlerin yenidoğan hariç erken çocukluk döneminde ortaya çıkması, nörolojik muayene bulgularının normal ve etyolojinin idiyopatik olması prognozu olumlu yönde etkiler. İki yaşından önce başlama, sık jeneralize nöbet geçirme, konvülsiyonların baskılanamaması, SSS hasarı ya da altta yatan spesifik bir neden, elektroensefalografide (EEG) ağır anormallikler, mental retardasyon, atonik atipik absans nöbetler prognozu olumsuz etkilemektedir.<sup>51</sup>

### **2.1.7. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması**

Epilepsilerin sınıflaması epileptik hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Nöbetin değerlendirilmesinde ilk adım nöbetin fokal başlangıçlı mı yoksa jeneralize tipte mi olduğunu belirlemektir. Fokal nöbetler motor veya duysal semptomlarla karakterize olabilmekte ve başın veya gözlerin bir tarafa doğru çevrilmesi veya yüzde veya ekstremitelerde başlayan tek taraflı klonik hareketler veya spesifik olarak bir bölgeye lokalize parestezi veya ağrı gibi duysal bozukluk şeklinde görülebilmektedir. Motor nöbetler fokal veya jeneralize ve tonik-klonik, tonik, klonik, myoklonik ve atonik tipte olabilmektedir. Tonik nöbetler artmış tonus veya rijidite ile karakterizedir. Atonik nöbetler ise flaksidite veya nöbet sırasında hareketin olmamasıyla kendini gösterir. Klonik nöbet ritmik kas kontraksiyonu ve relaksasyonu, miyoklonus ise kasın şok benzeri kasılmasıdır.<sup>3,10</sup> Epileptik hastalar etyolojilerine, anatomik ve fizyolojik özelliklerine ve nöbetin yayılımına göre gruplandırılabilir. Ayrıca anamnez, nörolojik bulgular, EEG, görüntüleme yöntemleri de gruplama da kullanılan diğer parametrelerdir.

Epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasında, 1981'de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2:** Epileptik konvulsyonların uluslararası sınıflandırılması.<sup>52</sup>

---

I. Parsiyel Nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler

1. Motor bulgular gözlenen nöbetler
2. Somatosensoriyal veya özel duyuusal belirtileri olan nöbetler
3. Otonomik belirti veya bulguları olan nöbetler
4. Psik semptomlu nöbetler

B. Kompleks parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel başlangıçlı nöbetler
2. Başlangıçta bilinç değişikliği olan nöbetler

C. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel başlayıp jeneralize olan nöbetler
3. Basit parsiyel başlayıp kompleks parsিয়েle dönüşüp jeneralize olan nöbetler

II. Jeneralize Nöbetler

A. Absans nöbetler

1. Tipik absans nöbetler
2. Atipik absans nöbetler

B. Myoklonik Nöbetler

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

---

***Parsiyel Nöbetler***

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu, bu anatomik lokalizasyonla ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik gurubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyomatik gurupta her iki hemisferin homolog bölgeleri tutulmuş olabilir.<sup>53</sup> Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilir ve bunların her ikisinde sekonder jeneralize nöbete dönüşebilir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişiklik gösterir.<sup>47</sup>



### ***Jeneralize Nöbetler***

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG belirtilerinin bu durumu desteklediği nöbetlerdir. İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha irregüler ve hasta klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olurlar.<sup>47,53</sup>

#### **2.1.8. Epilepsi Tedavisi**

Antiepileptik ilaçlar artmış nöronal uyarılabilirliğin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. Konvülsiyonlarda olayın başlaması, yayılması ve duraklaması gibi üç ayrı faz vardır. AEİ'lar ya olaya neden olan odağı baskılar ve konvülsiyon eşiğini yükseltirler, ya da deşarjların SSS'nin diğer bölgelerine yayılmasını önlerler.

AEİ kullanımının geçirilen kaçınıcı konvülsiyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da genel kanaat birinci konvülsiyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvülsiyondan sonra ikinci konvülsiyonun geçirilme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmaların meta analizinde Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama % 40 olarak bulmuşlardır.<sup>54</sup> İkinci konvülsiyondan sonra üçüncü konvülsiyon geçirme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmalar yetersiz olsa da bu ihtimal ortalama % 80 olarak bulunmuştur.

Birinci konvülsiyondan sonraki konvülsiyonun % 75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde olduğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvülsiyon için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.<sup>55</sup>

Antiepileptik ilaç tedavisine erken dönemde (birinci konvülsiyondan hemen sonra) başlanmasının çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ilaç başlanırken risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Tedaviye başlandıktan sonra 2-4 yıl konvülsiyon geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla % 70 oranında başarı sağlanmaktadır.

Tedavinin beş yıla kadar uzun devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir.<sup>1</sup> Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; jeneralize konvülziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG' deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı % 20-30' a kadar düşmektedir.<sup>56-58</sup>

Epilepsinin tedavisindeki amaç, nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Tedavi süresince ilacın toksik etkisinin oluşmamasına dikkat edilir. Tedavi başlamadan önce hastanın yaşı, nöbetin başlama yaşı, nöbetin sıklığı, cinsi, şiddeti ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. AEİ'lerin biyotransformasyonu genellikle karaciğerde endoplazmik retikulumdaki enzimlerle oluşur. Bazı ilaçlar bu sistemi inhibe, diğerleri aktive eder. Fenitoin, fenobarbital ve CBZ' in bu sistemi aktive ettiği gösterilmiştir.<sup>59,60</sup>

#### **2.1.8.1. Antiepileptik Tedavi İlkeleri**

Epilepside kesin tanı koymadan tedaviye başlamak genelde başarısızlık ile sonuçlanmaktadır. Hastanın bulgularının nöbet olup olmadığı, nöbetin klinik sınıflamada hangi gruba girdiği, etyolojisinin ne olduğu, nöbetin tipini belirleyen EEG bulgusunun doğru olarak değerlendirilip değerlendirilemediği, hangi dozda ve hangi AEİ'ın verilmesi gerektiği sorularına cevap verildikten sonra tedaviye başlanmalıdır.<sup>61,62</sup>

Antiepileptik ilaç kullanımı için genel kanaat birinci konvülziyondan sonra ilaç tedavisinin, seçilmiş olgular dışında başlanılmaması yönündedir. Yapılan klinik izlem çalışmaları göstermiştir ki, eğer geçirilen ilk nöbet idiyopatik jeneralize ya da idiyopatik basit parsiyel tipte ise, özellikle uykudan uyanırken ortaya çıkıyorsa, fizik inceleme, EEG, radyolojik görüntü bulguları normal ve aile öyküsü yoksa ilaç tedavisi başlamadan izlenebilir. Ancak nöbetin parsiyel olması, nörolojik kusur veya nörokutanöz sendromlardan birine ait bulguların varlığı, rutin veya uyku deprivasyonlu EEG'de aktif epileptiform deşarjın saptanması ve ailede epilepsi hikayesi bulunması nöbet tekrarlama riskinin yüksek olduğunu gösterir. Riski artıran bu durumlardan birinin varlığında ilk nöbette de ilaca başlanabilir. Tekrarlayan nöbeti olan hastalar ise hemen tedaviye alınmalıdır. Atipik absans, miyoklonik nöbetler ve infantil spazm zonu tekrarlamaya ise kesindir. Bu durumlarda ilaç tedavisinin başlanması uygundur.<sup>51</sup> İlk geçirilen konvülziyondan sonra ikinci konvülziyonun geçirilme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmaların meta analizinde Berg ve Shinnar<sup>54</sup> bu ihtimali ortalama % 40 olarak

bulmuşlardır. İkinci konvülziyondan sonra üçüncü konvülziyon geçirme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmalar yetersiz olsa da bu ihtimal ortalama % 80 olarak bulunmuştur.<sup>61</sup> Birinci konvülziyondan sonraki konvülziyonun % 75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde oluştuğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvülziyon için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.<sup>63</sup>

Çocukluk yaş grubunda epilepsinin nedeni tam olarak anlaşılamadığından tedavi, nedeni ortadan kaldırmak yerine nöbetleri önlemeye yöneliktir.<sup>64,65</sup> Son yıllarda daha etkin yeni ilaçların bulunmasıyla epilepsi tedavisinde oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Ancak ilaç tedavisi, tedavi yaklaşımının sadece bir parçasıdır. Epilepside tedavi psikolojik, sosyal ve eğitim yönüyle ele alınması gereken bir süreçtir.

Epilepsi tedavisinin 3 temel amacı vardır:<sup>51</sup>

1. Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği ölçüde sıklığını azaltmak
  2. Uzun süreli tedavi ile ilgili ortaya çıkabilen yan etkilerden kaçınmak
  3. Çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmak
- Epilepsi tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını artırmaktadır (Tablo 3).

### **2.1.8.2. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları**

Epilepsinin klinik bulgularının, iyon taşıyıcıları ve iyon kanallarındaki voltaja duyarlı sapmalardan, uyarıcı ve engelleyici nörotransmitterlerin post sinaptik etkilerinden ve hücreler arası bağlantılardaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>45</sup>

Santral sinir sisteminde uyarı iletiminde nörotransmitter olarak rol oynayan aminoasitler arasında engelleyici olan GABA ve glisin gibi nötral aminoasitler, uyarıcı aminoasit olarak da glutamat ve aspartat bulunur. Nötral aminoasitler engelleyici özelliğe sahip olup membranın Cl<sup>-</sup> iyonlarına karşı geçirgenliğini artırarak engelleyici post sinaptik potansiyel oluşumunu sağlarlar. GABA reseptörleri A ve B olmak üzere ikiye ayrılır. A tipi Cl<sup>-</sup> kanallarını açarken, B tipi ise post sinaptik membranda K<sup>+</sup> kanalları ile birleşiktir ve K<sup>+</sup> iletiminde artışa neden olur. Aynı zamanda presinaptik Ca<sup>+2</sup> iletiminde de azalmaya yol açar. Engelleyici post sinaptik potansiyelin beyinde hızlı ve yavaş birer bileşeni vardır. Bu her iki bileşende de hızlı fazında A tipi, yavaş fazında B tipi olmak üzere GABA'nın engelleyici transmitter olduğu düşünülmektedir.<sup>1,6,45</sup>

**Tablo 3.** Antiepileptik tedavi ilkeleri <sup>45,64,66</sup>

1. İlaç seçimi nöbet tipine göre yapılmalı.
2. Tedaviye her zaman tek ilaçla başlanmalı.
3. İlaç kesimi 2-4. yılın sonunda, 6-12 aylık bir sürede kontrollü olarak yapılmalı.
4. Antiepileptikler farmakokinetiklerinin elverdiği ölçüde seyrek aralıklarla verilmeli.
5. Kan düzeyinin stabil olması için ortalama iki hafta olmak üzere zaman verilmeli.
6. Hesaplanan doza yavaş ulaşılmalı.
7. Nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi yapılmamalı
8. Antiepileptik plazma düzeyleri gerekmedikçe bakılmamalı.
9. Hastalar en az altı ayda bir kontrole çağrılmalı.
10. Preparat seçiminde yaş, mental durum ve ailenin sosyoekonomik düzeyi dikkate alınmalı.
11. Uygun ve etkin tedaviye rağmen nöbetleri devam eden vakalarda epilepsi cerrahisi, vagal stimülasyon ve ketojenik diyet gibi alternatif tedavi uygulamaları düşünülmeli.
12. Nöbetler kontrol altına alınıncaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmadan bir antiepileptikten vazgeçilmemeli.

İnsanda en çok bulunan uyarıcı aminoasit ise glutamattır. Aspartat daha az miktarda olan önemli bir uyarıcı aminoasittir. Uyarıcı aminoasitlerin en önemli özelliği fizyolojik ve toksik dozları arasında farkın oldukça az olmasıdır. Antiepileptiklerin etkisinde ve SSS'de uyarının iletiminde daha çok glutamat reseptörleri üzerinde durulmaktadır. Bu reseptörler kainat ve Kuiskulat-A'nın oluşturduğu alfa amino 3 hidroksi 5 metilisaksazol 4 propionat reseptörleri, Kuiskulat-B ve N-metil-D aspartat olarak anılan üç tipe ayrılırlar. Bunlardan N-metil-D aspartat ve alfa amino 3 hidroksi 5 metilisaksazol 4 propionat reseptörlerine katyon pompası içerdiklerinden iyonotropik, Kuiskulat-B reseptörüne ise metabotropik reseptör denir. İyonotropik reseptörlerin ikisinde de  $Na^+$  ve  $K^+$  iletimi yapılırken, N-metil-D aspartatta buna ek olarak  $Ca^{+2}$  iyonuda geçmektedir. N-metil-D aspartat reseptörünün işlevinde magnezyumun hücre dışı  $Ca^{+2}$ ,un normal olduğu durumda uyarıyı engelleyici özelliği vardır. Hücre depolarizasyonu alfa amino 3 hidroksi 5 metilisaksazol 4 propionat reseptörlerinin

uyarılması ve magnezyumun koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile olmakta ve hücre içine  $Ca^{+2}$  iyonu geçişi ile epileptik uyarının başlamasına neden olmaktadır. Metabotropik glutamat reseptörleri ise iyon kanallarına değil intrasellüler enzimlere etkilidirler. Bu G proteini bağlantılı reseptörler fosfolipaz C' yi stimüle ederek ve adenil siklazı inhibe ederek inositol trifosfat oluşumu ile beraber endoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  iyonu salınımına ve uyarının başlamasına yol açmaktadırlar. Son yıllarda AEİ'nin daha çok N-metil-D aspartat reseptörleri üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>66</sup>

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptiklerin etki mekanizmalarına ilişkin yapılan çalışmalar sonucunda bu ilaçların epileptik aktivitenin oluşmasını önlemedikleri, yalnızca modüle ettikleri, bunu da üç yolla yani: 1.  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  akımlarının inhibisyonu ile tekrarlayıcı ateşlemeyi etkileme (Fenobarbital, Fenitoin, CBZ, VPA, Gabapentin, Lamotrijin, Felbamat); 2. GABA ile olan inhibisyonu güçlendirme (Fenobarbital, Benzodiazepin, Vigabatrin, VPA ) ; 3. Glutamat ve N-metil aspartat yolu ile olan sinaptik aktivasyonu azaltma (Lamotrijin, Felbamat) ile gerçekleştirdikleri bilinmektedir.<sup>65,67</sup>

Sonuç olarak AEİ' lar üç şekilde etki gösterirler;

- a- Engelleyici mekanizmaları (esas olarak GABA'erjik sistem) güçlendirirler.
- b- Uyarıcı mekanizmaları (esas olarak glutamaterjik sistem) inhibe ederler.
- c- Nöronların aşırı deşarjını inhibe ederler.

### **2.1.8.3. Antiepileptik İlaç Seçimi**

İlk kez 1857 yılında Sir Charles Locock günümüzde katamenial epilepsi olarak bilinen epilepsi tedavisinde potasyum bromidin başarı ile kullanıldığını bildirmiştir. Bilimsel anlamda epilepsi tedavisi fenobarbitalin 1912 de keşfi ile başlamış ve yıllar geçtikçe artan bir hızla geliştirilmiştir. 1917 yılında fenobarbital ilk olarak epilepsi tedavisinde kullanılmış ve 1938'de fenitoinin antiepileptik etkisi kanıtlanmıştır. 1935-1960'lı yıllarda 13 yeni AEİ daha keşfedilmiştir. Son yıllarda epilepsi mekanizmaların daha da belirginleşmesi ile bilinçli antiepileptik üretimi artmış ve birçok yeni bileşik kullanıma sunulmuştur.<sup>6</sup>

Çocukluk çağı epilepsileri yetişkinlikte başlayanlara oranla ilaç tedavisine daha hızlı ve daha yüksek oranda (% 60 - 70) cevap vermektedir. Sayıları her geçen gün daha da artan yeni ilaçlar ile bu oranın daha da artacağı düşünülmektedir.<sup>68,69</sup>

Epilepsi, uzun süreli tedaviyi gerektiren bir tablodur. İlaç tedavisi epilepsili çocukların büyük bir çoğunluğu için tedavinin ana parçasıdır. Özel bazı durumlarda ise ketojenik diyet tedavisi ve cerrahi girişim gibi tedavi yaklaşımları da uygulanabilmektedir.<sup>3,9,13,70</sup>

Günümüzde epileptik aktivitenin oluşmasını önleyecek ilaçların geliştirilmemiş olmasına rağmen nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen antiepileptiklerden yararlanılmaktadır.<sup>64,65</sup>

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alındığında aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.<sup>64,65</sup>

Majör ilaçlar: Fenobarbital, difenilhidantoin, CBZ ve VPA.

Minör ilaçlar: Diazepam, klonazepam, klobazam, etosüksimid ve sultiam.

Yeni ilaçlar: Vigabatrin, gabapentin, tiagabin, lamotrijin, felbamat, topiramet, okskarbazepin ve zonizamid.

Epilepside ilaç seçimi anamnez ve EEG bulgularıyla belirlenen nöbet tipine göre yapılmaktadır. Her hastada amaç nöbetlerin kontrol edilmesinde muhtemel yan etkisi en az olan bir tek ilaç kullanılmasıdır. İdeal bir AEİ ile ilgili özellikler Tablo 4’de ve epilepsi tipine göre AEİ seçimi Tablo 5’de görülmektedir.

**Tablo 4.** İdeal bir AEİ’de olması gereken özellikler.<sup>13</sup>

Etki mekanizması ve özelliği bilinmeli	Kısa ve uzun dönemde sekonder etkileri olmamalı
İlaçlarla geçimsizliği bulunmamalı	Antiepileptik aktivite spektrumu geniş olmalı
Oral absorpsiyonu hızlı ve tam olmalı	Parenteral dahil çok sayıda formu bulunmalı
Lineer farmakokinetiğe sahip olmalı	Günde bir kez gibi basit kullanım şekline sahip olmalı
Esas olarak böbreklerden atılmalı	Eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı
Aktif metabolitleri olmamalı	Tolerans gelişmeksizin etkinliği devam etmeli
Anne sütüne geçmemeli	Teratojenik etkisi bulunmamalı
Etkinliği ile plazma seviyeleri arasında iyi korelasyon olmalı	Tedavi geçici olarak durdurulduğunda klinik bozulmaya neden olmamalı

**Tablo 5.** Epilepsi tipine göre AEİ seçimi<sup>13</sup>

<b>Epilepsi Tipi</b>	<b>İlk Tercih</b>	<b>İkinci Tercih</b>
<b>Tonik-Klonik</b>	VP A = CBZ = PB = PHT	PRM
<b>Miyoklonik</b>	VPA	PRM, BDZ, AZM
<b>Atonik</b>	VPA	BDZ, CBZ
<b>Absans</b>	VPA = ESM	BDZ
<b>İnfanıl spazm</b>	ACTH = VGB = VPA	BDZ
<b>Basit parsiyel</b>	CBZ = PHT = LMT	PB, PRM, VPA
<b>Kompleks parsiyel</b>	CBZ = PHT > VPA	PRM, CLB, VGB

VPA, Valproik asit; CBZ, Karbamazepin; PB, Fenobarbital;

PHT, Fenitoin; ESM, Etosuksimid; ACTH, Adrenokortikotrop hormon; VGB, Vigabatrin;

LMT, Lamotrigin; PRM, Primidon; BDZ, Benzodiazepin; AZM, Asetazolamid; CLB, Klobazam

#### **2.1.8.4. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri**

Antiepileptiklerle yapılan tedavilerde tedavi süresince çeşitli yan etkiler meydana gelebilir. Son yıllarda yeni AEİ'ın bulunması yan etkiler konusunda da bilimsel araştırmaların artmasına neden olmuştur. Epilepsi tedavisinde amaç nöbetleri azaltmak ve hastanın hayat kalitesini artırmaktır. Ancak bu amaçla verilen AEİ hastaların yaklaşık % 50'sinde yan etkilere neden olmaktadır.<sup>64</sup> Epilepsi tedavisinde bu yan etkilerin hekim ve hasta tarafından bilinmesi önemlidir.

Genel olarak antiepileptik tedavi esnasında oluşan yan etkiler üç büyük grupta toplanabilirler;<sup>64</sup>

1. Doza bağımlı yan etkiler: Bunlar plazma konsantrasyonuna bağılı gelişirler ve daha çok SSS belirtileri ile kendini gösterirler.
2. İdyosenkrazik ve allerjik yan etkiler: Akut gelişirler ve daha çok kendini dermatolojik sisteme ait bulgularla gösterirler.
3. Sistemik yan etkiler: Uzun süreli ilaç kullanımı sonucunda ortaya çıkan yan etkilerdir.

Antiepileptik ilaçların sistemler üzerine olan etkileri ise şunlardır:<sup>7</sup> 1-) İmmünolojik-Allerjik reaksiyonlar ve deri bulguları 2 -) GİS'e ait yan etkiler 3-) Renal sisteme ait yan etkiler 4-) Hematopoetik sisteme ait yan etkiler 5-) Sinir sistemine ait yan etkiler 6-) Metabolizmaya ait yan etkiler 7-) Endokrinolojik sisteme ait yan etkiler.

***İmmünolojik Allerjik Reaksiyonlar ve Deri Bulguları:*** Antiepileptik kullanımına bağlı dermatolojik reaksiyonlar genellikle selim lezyonlardır. Ancak toksik epidermal nekrolizis ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi döküntüler de görülebilir. Antiepileptik kullanımına bağlı diğer immün reaksiyonlar ise küçük damar vaskülitleri, serum hastalığı, anjioödem ve nekrolizistir.<sup>7</sup> Benign ve morbiliform karakterde deri döküntüleri, özellikle fenitoin (%7-12), CBZ (%7-12), fenobarbital ve lamotrijin (%8-10) gibi aromatik yapıli antiepileptiklerde görülmektedir.<sup>7,64</sup> İlaç başlangıcından yaklaşık 3-8 hafta içinde ortaya çıkan bu deri döküntüleri daha az sıklıkla VPA, topiramet ve gabapentin kullanan hastalarda da ortaya çıkmaktadır. Meydana gelen bu deri döküntülerinde ilaca 1-2 hafta ara verilmesi ya da ilacın kullanımı gerekli olduğu durumlarda tedaviye antihistaminik eklenmesi önerilmektedir.<sup>7</sup> Hipersensitivite sendromu ile toksik epidermal nekrolizis ve Stevens-Johnson sendromu diğer ciddi deri lezyonları lamotrijin (%1) dışında daha çok aromatik yapıli ve sitokrom P450'yi uyaran fenobarbital, fenitoin (%10) ve CBZ (%5) kullanan hastalarda ilaç başlangıcından yaklaşık 2-6 hafta içinde ortaya çıkar.<sup>7,43,64</sup> Fenitoin tedavisi alan hastalarda ise gingival hipertrofi (%30), kaba yüz görünümü, hipertrikozis ve aynı zamanda fenobarbital tedavisi alan hastalarda da görülen el ve ayaklarda tendon kısalığı ile seyreden dupuytren kontraktürü gibi kozmetik ve dismorfik yan etkiler meydana gelebilir.<sup>7,43</sup> Lupus benzeri deri reaksiyonları ise daha nadir ve sıklıkla fenitoin, etosüksimid, fenobarbital, CBZ, primidon ve VPA tedavisi alan hastalarda gözlenmektedir.<sup>7,45</sup>

***Gastrointestinal Sisteme Ait Yan Etkiler:*** Antiepileptiklerin hepatik yan etkileri arasında karaciğer enzimlerinde artma, nadiren hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği yer almaktadır. Ciddi hepatotoksisite daha çok aromatik yapıli CBZ, fenitoin ve fenobarbital kullanımından sonra hipersensitivite reaksiyonu olarak ve ilaç başlangıcından yaklaşık 2-8 hafta sonra gözlenmektedir.<sup>7</sup> Özellikle VPA kullanan hastalarda diğer hepatotoksisite yapan AEİ' dan farklı olarak mikroveziküler tarzda, idiosenkrazik olarak gelişen ve Reye sendromuna benzer şekilde fatal seyirli hepatit tablosu ile seyreden bir klinik meydana gelebilir.<sup>7,43,65</sup> Valproat aynı zamanda hiperamonyemi ve pankreatit gibi tablolara da neden



olmaktadır. Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi diğer GİS' e ait bulgular ise genellikle doza bağımlı olarak özellikle etosüksimid, felbamat, CBZ ve VPA tedavisi alanlarda meydana gelmektedir.<sup>7,43,64</sup>

**Renal Sisteme Ait Yan Etkiler:** Özellikle CBZ (%5-40) ve nadiren de okskarbazepin tedavisi alanlarda dozdan bağımsız olarak uygunsuz vazopresin salınımı sonucu ortaya çıkan dilüsyonel hiponatremi meydana gelebilir.<sup>7,43</sup> Yine yapılan bazı çalışmalarda, topiramet kullanan hastalarda ilacın zayıf karbonik anhidraz inhibisyonuna bağlı, sıklıkla erkeklerde görülen renal taş oluşumu (%1-1,5) bildirilmiştir. Buradaki taş oluşumunda karbonik anhidraz inhibisyonuna bağlı üriner sitrat atılımında azalma ve artmış idrar pH'ı etkili olmaktadır.<sup>7,45</sup>

**Hematopoetik Sisteme Ait Yan Etkiler:** Antiepileptik kullanımının hematopoetik sistem üzerine etkilerinden biri kemik iliği süpresyonudur. İlaça bağlı kemik iliği süpresyonu oldukça nadirdir (< 1/1000) ve en sık olarak felbamat (1/4000-5000) ve idiosenkrazik reaksiyon olarak da CBZ (2-5/1,000,000) tedavisi alanlarda gözlenmektedir.<sup>7,43,64</sup> Hematopietik sistem üzerine görülen diğer yan etkiler ise; trombositopeni (VPA), anormal koagülasyon faktörlerin oluşumu (VPA), lökopeni veya nötropeni (CBZ), lokal veya jeneralize lenfadenopati (fenitoin, CBZ)' dir.<sup>7,43,45</sup>

**Sinir Sistemine Ait Yan Etkiler:** Antiepileptik tedavi sırasında çıkan yan etkiler daha çok doza bağımlı ve SSS belirtileri şeklindedir. En sık kognitif fonksiyonlarda bozulma, davranış bozuklukları, sedasyon, depresyon, hareket bozuklukları, serebellar-vestibüler disfonksiyon, ensefalopatiler, uyku bozuklukları, diplopi ve daha az olarak nöbetlerde artma şeklindedir.<sup>7,64</sup> Bu tür belirtiler daha çok tedavinin başlangıcı esnasında meydana gelir ve doz azaltılması veya ilaç kesimi ile tamamen normale döner.<sup>7</sup> Periferik sinir sistemine ait bulgular arasında parestezi ve polinöropati sık görülen bulgular arasındadır. Ekstremitte paretezileri genellikle topiramet (%15) ve asetozolamid gibi karbonik anhidraz engelleyicilerinin kullanımında oluşurken periferik nöropati ise sıklıkla folik asit eksikliğine bağlı olarak fenitoin kullanan hastalarda gözlenmektedir.<sup>7,45</sup>

**Metabolizmaya Ait Yan Etkiler:** Birçok AEİ'nin yan etkilerinin çıkmasında ve ilaç etkileşimlerinde karaciğer mikrozomal enzim sistemleri (P450) rol oynamaktadır. Fenitoin,

fenobarbital, primidon, CBZ ve etosüksimid bu enzimlerde indüksiyona yol açarken VPA, gabapentin ve benzodiyazepinler hepatik enzimlerde belirgin olarak indüksiyon yapmamaktadır. Tiagabin, topiramet ve lamotrijin ise hepatik enzimlerde hafif derecede indüksiyon yapmaktadırlar.<sup>7</sup> Karaciğerde mikrozomal enzim sistemlerini indükleyen AEİ' lar, Vitamin D' yi inaktif metabolitlerine çevirerek kemik mineral dansitesinde ve Ca<sup>+2</sup> metabolizmasında bozulmaya neden olmaktadır. Aynı zamanda bu AEİ' lar dolaşımdaki K vitaminini azaltarak hemorajik semptomlara ve serumdaki folik asit düzeyini azaltarak megaloblastik anemiye (fenitoin) yol açmaktadır.<sup>7,43</sup> Aynı zamanda AEİ' dan fenitoin ve CBZ % 60-74 oranında serum tiroksin ve triiodotironin düzeylerinde belirgin azalmaya neden olmaktadır. Bu etkiyi serum tiroksin ve triiodotironinin serum bağlayıcı proteinlere bağlanmasını engelleyerek yapmaktadır.<sup>7</sup> Vigabatrin ve gabapentin dışında tüm AEİ' ların kullanımı porfirinin ağırlaşmasına neden olmaktadır.<sup>7</sup> AEİ' dan özellikle VPA (%44-57) olmak üzere CBZ, gabapentin, lamotrijin ve vigabatrinin uzun süreli kullanımı kilo alımına neden olurken etosüksimid, topiramet (% 7-13) ve felbamat (%75) anoreksiye ve kilo kaybına neden olmaktadır.<sup>7,8,32,71</sup>

**Endokrinolojik Sisteme Ait Yan Etkiler:** Karaciğerde mikrozomal enzim sistemlerini indükleyen AEİ' lar, bazen libido ve seksüel aktivitede azalmaya ve menstrüel değişikliklere yol açabilmektedirler. AEİ' lar, SHBG sentezini ve aromataz enzimi ile testesterondan estradiol oluşumunu artırarak bu etkilerini gösterirler.<sup>7</sup> Son yıllarda uzun süreli VPA kullanımı sonucu ortaya çıkan PCOS, AEİ' nın önemli endokrin yan etkileri arasında yer almaktadır.<sup>7,32</sup> Etiyolojisinde genetik yatkınlık, hiperandrojenizm ve hiperinsülinizmin rol oynadığı düşünülen PCOS, VPA tedavisi alanlarda % 27-30, menstrüel değişiklikler ise % 43 oranında görülmektedir.<sup>7,72,73</sup>

#### **2.1.8.5. Valproik Asit**

1961 yılından bu yana kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir.<sup>32,74</sup> Geniş spektrumlu oluşu beyinde birçok alanda etkisinin olabileceğini düşündürür.

**Kimyasal Yapısı:** Kimyasal yapı olarak 2-propil pentanoik veya dipropil asetik asit olarak da bilinen VPA, 144 molekül ağırlığında basit dallı zincirli karboksilik bir asittir. Suda hafif derecede organik çözücülerde ise son derece iyi çözünen renksiz bir sıvıdır.<sup>74,76</sup>

**Etki Mekanizması:** VPA'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından muhtemelen glutamik asit dekarboksilasyonunu arttırarak veya GABA transaminazı inhibe ederek beyinde GABA miktarını yükselttiği ve bu yolla antikonvülsif etki gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca, VPA'in primer olarak süksinik semialdehid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek süksinik semialdehid birikimi ve GABA transaminaz inhibisyonuna neden olduğu ve tüm bunların sonucunda beyinde GABA miktarının arttığı ileri sürülmektedir. VPA'in aspartat, glutamat ve gama-hidroksi butirat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin iletimini azalttığına dair kanıtlar da bulunmaktadır. Tüm bunların yanısıra hipokampal kesit çalışmalarında VPA'in kalsiyum ve potasyum iletimini arttırdığı gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen bu gözlemler ışığında VPA'in muhtemelen birden fazla mekanizmayı kullanarak antikonvülsif etki gösterdiği tahmin edilmektedir.<sup>76</sup>

#### **Farmakolojik Bilgiler:**

**Emilim ve kullanım şekli:** VPA, oral yoldan verildiğinde hızlı ve tam olarak absorbe edilmektedir. Yemeklerden sonra verildiğinde absorpsiyonu biraz yavaşlar. Sodyum tuzunun biyoyararlanımı hemen hemen %100 olup, 30-60 dakikada tamamen emilmektedir. Maksimum konsantrasyona sodyum tuzu yaklaşık 1.5 saatte, saf şekli ise iki saatte ulaşmaktadır. İntravenöz formunun farmakokinetiği de oral preparata benzemektedir.<sup>77,78</sup>

**Dağılım ve proteine bağlanma:** VPA, başlıca intravasküler sistem ve ekstrasellüler sıvı içerisinde dağılım göstermekte ve dağılım hacmi 0.1-0.4 L/kg' dır. Spinal sıvıdaki düzeyi kanda serbest halde dolaşan VPA miktarı kadardır. Başta albumine olmak üzere VPA'in proteine bağlanma oranı yaklaşık %90' dır.<sup>76,79</sup>

**Metabolizması:** VPA'in metabolizması glukuronidasyon, beta oksidasyon ve omega oksidasyon gibi birden fazla yolla olmaktadır. Terapötik serum seviyesinde primer olarak glukuronidasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Konjuge şekilde idrarda bulunan miktar alınan dozun % 20-40 kadarı olup %1'i idrarla değişmeden atılır.<sup>80,81</sup> VPA'in antiepileptik etkisine katkıları bulunmamakla birlikte birçok metaboliti bulunmaktadır.<sup>76,79</sup>

**Eliminasyonu :** VPA hemen hemen sadece karaciğerden metabolize edilmekte olup yalnızca %3-4'ü değişmeden atılmaktadır. Diğer birçok AEİ'da olduğu gibi lineer farmakokinetiğe sahiptir ve eliminasyon yarılanma süresi 8-16 saat arasında değişmektedir. İlacın büyük bölümü idrar yoluyla, daha az bir kısmı ise ter, dışkı ve ekspire edilen havayla vücuttan atılmaktadır. Anne sütündeki düzeyi serumdakinin %1-10'u kadardır.<sup>3,74,76,79</sup>

**Klinik Kullanımı:** VPA, çocukluk çağı nöbetlerinin tedavisinde sık kullanılan ve tipik ve atipik absans, jeneralize tonik klonik ve miyoklonik epilepsi dahil birçok epilepsi tipinde etkili antikonvülsif bir ajandır.<sup>79,82,83</sup> Bunların yanısıra infantil spazm ve parsiyel nöbetlerde de etkili olabilmektedir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gün olup günlük doz 30mg/kg'a kadar çıkılabilir. Bazı hastalarda ise günlük 100 mg/kg dozuna kadar çıkılabileceği kaydedilmiştir.<sup>3,13,74,76,79</sup>

**Kontrendikasyonları:** VPA'e karşı hipersensitivitesi olan hastalarda, özgeçmişinde geçirilmiş karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlarda kontrendikedir. Ayrıca oral kontraseptif kullananlarda ve çoklu AEİ alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Konjenital metabolik hastalığı olanlarda, özellikle iki yaşından küçük mental retardasyonla birlikte epilepsisi olanlarda yan etki görülme sıklığında artış olduğu kaydedilmiştir.<sup>76,79</sup>

**İlaç Etkileşimi:** VPA, monoamino oksidaz engelleyicilerinin ve diğer SSS antidepresanlarının ve oral antikoagulanların etkisini arttırmaktadır. Sedatif etkisinin yanısıra VPA, primidon ve fenobarbitalin serum seviyelerini arttırmaktadır; bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kombine edildiğinde aşırı somnolans yönünden hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır. Ayrıca klonazepamla birlikte kullanıldığında absans tipi nöbetlere neden olabileceğinden bu ilaçla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bunlardan başka VPA, idrarda yalancı keton pozitifliğine neden olabilmektedir.<sup>76,79</sup>

**Yan Etkileri:** VPA' in yan etkileri şu şekilde özetlenebilir.<sup>3,9 -13,76,79,84</sup>

**Santral Sinir Sistemi:** Sedasyon, emosyonel bozukluk, depresyon, psikoz, saldırganlık, hiperaktivite, davranış bozukluğu, kas zayıflığı, tremor, ataksi, başağrısı ve halusinyasyon

**Göz-Kulak-Burun-Boğaz:** Stomatit, hipersalivasyon, nistagmus, diplopi ve skotomlar

**Gastrointestinal sistem:** Bulantı, kusma, hazımsızlık, karın ağrısı, gastrit, diyare, konstipasyon, iştah artması, kilo alımı, zayıflama ve pankreatit

**Hematoloji:** Trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen düzeyinde düşme, trombositopeni, aplastik anemi, nötropeni, kemik iliği supresyonu ve kanama zamanında uzama

**Hepatoloji:** Karaciğer enzimlerinde yükselme ve toksik hepatit yapabilir. Karaciğer yetmezliği insidansı 1/10000 dir. Hepatik disfonksiyon genellikle yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkar.

**Metabolik:** Serum amonyak düzeyinde yükselme

**Endokrinolojik Sistem:** Kullanımı oldukça yaygın olan valproik asidin nöroendokrin sistem üzerine etkileri gösterilmiştir. Hiperinsülinizm, hiperandrojenizm, obezite, leptin yüksekliği bunların başında gelen endokrin etkileridir. Uzun süreli VPA kullanan hastalarda

boy kısalığı, düşük kemik mineral dansitesi, ve azalmış kemik formasyonu gibi yan etkilerin olabileceği bilinmektedir.

**Diğerleri:** Alopesi, enürezis, ciltte döküntü, saçlarda kıvrılma ve dalgalanmalar, teratojenite (dismorfizm, spina bifida, nöral tüp defektleri, immatürite)

**Aşırı Doz ve Tedavisi:** Aşırı dozun semptomları somnolans ve komadır. Böyle bir durumda destekleyici tedavi uygulanır. Vital bulguların yanısıra idrar çıkışının yakından izlenmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin ayarlanması esastır. Naloksan VPA'in neden olduğu SSS ve solunum depresyonunu ve aynı zamanda antikonvülsif etkisini ortadan kaldırmaktadır. VPA diyalizle elimine edilebilen bir ajan değildir.<sup>3,13,74,76,79</sup>

**Özel Durumlar:** Bazı çocuklarda aşırı hareketlilik ve saldırganlık gözlemlendiği bildirilmiştir. İlaç başlanmadan önce hastaların karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayıları ve protrombin zamanları çalışılmalı ve özellikle tedavi başladıktan sonraki ilk 6 ay içerisinde yakından izlenmelidir. VPA'in terapötik serum düzeyi 50-100 mcg/ml' dir. Ancak bazı hastalar daha yüksek serum seviyelerine ihtiyaç duyabilmektedir. İlaç aniden kesilmemelidir. Tremor dozu azaltma indikasyonu olabilir. İlacın yiyeceklerle birlikte alınması mide irritasyonunu azaltabilmektedir.<sup>3,13,74,76,79</sup>

**Valproik asit ve kilo alımı:** VPA, birçok epilepsi tipinde etkili antikonvülsif bir ajandır. Ancak VPA' in epilepside kullanımı hastaların tedaviye uyumunu kötü yönde etkileyebilen kilo alımına neden olabilmektedir. Çocuklardaki kilo artışı erişkin dönemde de devam edebilen obezite, hipertansiyon ve kızlarda polikistik overler ve hiperandrojenizm gibi sağlık problemleri riskini arttırabilmektedir.<sup>32,33,82</sup>

Valproik asit kullanan çocukların %40'ında, erişkinlerin %60'ında kilo artımı bildirilmiştir. Kilo alımı ilaç başladıktan sonra genellikle üç ay içinde ortaya çıkmaktadır.<sup>11,12,88</sup> VPA'in kilo alımı konusunda birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kilo alımının patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir.<sup>19-21,23,32,88,89</sup> VPA'in muhtemelen yağ deposunu arttırarak kilo alımına neden olduğu, kilo alımının doza bağımlı olmadığı ve diyet kısıtlamasıyla kilo alımının önlenmesinin zor olduğu kaydedilmiştir.<sup>11</sup> Yağ dokusundaki artışın, artmış yiyecek alımı veya azalmış enerji tüketimiyle veya her ikisinin birlikte bulunmasıyla açıklanabileceği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Artmış iştah ve anormal susamadan dolayı yiyecek ve enerjiden zengin içeceklerin tüketiminin artması da ileri sürülen hipotezler arasındadır.<sup>11,12,89,90</sup> Vorum ve arkadaşları<sup>22</sup> ile Brodersen ve arkadaşlarının<sup>91</sup> çalışmalarında

VPA ile tedavi edilen hastalarda albuminin uzun zincirli bir yağ asidi olan palmitata bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum insülin üretimini stimule etmekte ve böylece lipogenez artmakta, lipoliz azalmakta ve serum glukoz düzeyi düşmektedir. Bu son etki hipotalamik glukoreseptörler yoluyla iştahı arttırmaktadır.<sup>89</sup> Azalmış yağ asidi oksidasyonu, substratların kullanımını yağlardan karbohidratlara doğru kaydırmakta ve bunun sonucunda glukoz konsantrasyonları azalmaktadır.<sup>92</sup> VPA kullanan hastalarda azalmış serum glukoz düzeyinin diğer muhtemel nedenleri arasında glukoneogenezin azalması ve azalmış serum karnitinden dolayı yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalmasıdır ki her iki durum da glukozun bir enerji olarak kısmen tüketimini arttırmaktadır.<sup>14,15,22,93</sup> VPA'in katekolaminlerin stimule ettiği fakültatif termogenezis (lüks tüketim) üzerinde de etkisinin olabileceği hipotezi ileri sürülmüş ise de, Breum ve arkadaşlarının<sup>14</sup> çalışmasında böyle bir etkinin bulunmadığı kaydedilmiştir. VPA' in hipotalamik sinirler yoluyla sempatik sinir sistemini etkilediği ve tedaviye başlandıktan sonra glukoz yüklemesine katekolamin yanıtının azaldığı gözlenmiştir.<sup>14,94,95</sup> Yukarıda belirtildiği gibi VPA alımı ile yağ asitlerinin beta oksidasyon amacıyla mitokondrilerin iç membranına geçişte rol oynayan karnitinin azaldığı kaydedilmiştir.<sup>19-21</sup> Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise VPA sırasında gözlenen kilo alımının azalmış serum karnitin düzeyleriyle korelasyon göstermediği, azalmış glukoz seviyesiyle birlikte artmış insülin düzeylerinin muhtemelen iştahı stimule ederek kilo alımına neden olduğu kaydedilmiştir.<sup>18</sup>

## **2.2.OBEZİTE**

### **2.2.1.Tanım**

Obezite, genetik faktörler ile çevresel faktörlerin, enerji metabolizması ve yağ dokusu üzerindeki etkilerinin bir bileşkesidir. Diğer bir tanımla yağ dokusunun, vücut ağırlığına oranla patolojik olarak artmasıdır. Belirgin olduğunda inspeksiyonla gözlenebilen bir durum olmasına rağmen klinik uygulamada ve popülasyon taramaları ile obezitenin daha hafif derecelerini kapsayan prevelansın belirlenmesi gibi amaçlarla yapılan değerlendirmelerde antropometrik ölçümler ve ölçümlerden türetilmiş bazı obezite indeksleri kullanılır. Bu indekslerden VKİ persantiline göre 85-95 arasında persantile sahip olanlar fazla kilolu, 95 persantil üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlanırlar. Bir başka tanımlama ile W/H % 110-120 arası olanlar fazla kilolu, > 120 olanlar ise obez olarak tanımlanırlar.

Genel olarak obezite ve fazla kiloluluk birbiri ile sık karışan terimlerdir.<sup>96</sup> Obezitede aşırı ağırlığın sebebi yağ miktarının fazlalığı iken, fazla kilolulukta ise yağ veya diğer

dokuların (örneğin kas dokusu gibi) artışı gibi nedenlerle ağırlığın boya göre belirlenmiş standartların üzerinde olmasıdır.

Obez bireylerde hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp damar hastalıklarında morbidite ve mortalite oranları normal kilodaki insanlara göre daha yüksektir. Fakat fazla kilolu bireylerde böyle komplikasyonlar görülmemektedir. Bu yüzden obezite ve fazla kiloluluk ayırımının net olarak yapılması oldukça önemlidir.<sup>97</sup>

### **2.2.2.Epidemiyoloji**

Obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Dünya Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslar arası Obezite Çalışma Birliği (IASO) tarafından yakın zamanda yayınlanan ortak dökümana göre dünyada bir milyar erişkin fazla kilolu, bunların 300 milyonu obez ve 1.7 milyar kişi tip 2 diyabet gibi fazla kiloyla ilişkili kronik hastalık riski altındadır.<sup>98</sup> Aynı doküman obezitenin tip 2 diyabet için temel risk faktörü olduğuna ve vücut ağırlığındaki 1 kg artışın diyabet sıklığını % 5 artırdığına dikkat çekmektedir. Benzer eğilim çocukluk çağı için de geçerlidir ve dünya genelinde okul çağındaki çocukların % 10'unun fazla kilolu olduğu bildirilmektedir. Birçok ülkede çocukluk çağı obezitesinde 1990'lardan sonra dramatik artış dikkati çekmekte ve gelişmiş ülkelerde çocukların her yıl % 1' i fazla kilolu gruba ilave olmaktadır.<sup>99</sup> Çocukluk çağı obezitesindeki bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin % 33'ünün obez olduğu ve çocukluk yaş grubunda insidansında arttığı, hatta obez adölesanların % 80'inin erişkin dönemde de obez kaldığı bildirilmektedir. Bu yüzden çocukluk yaş grubu obezitesi erişkin yaş grubu obezitesi için bir risk grubu olarak kabul edilmektedir.<sup>100</sup>

Obezite prevalansı için yapılan çalışmalar da tüm çocukluk çağında yani prepubertal dönemde % 25-30 oranında, adölesan ve erişkin döneminde ise % 18-25 oranında gözlendiği bildirilmiştir.<sup>101</sup> Beslenme alışkanlıklarının farklı olması, hayat standartlarının artması ile birlikte gelen aktivite azalması gibi enerji harcanmasını etkileyen çevresel faktörlerin varlığı son yıllarda obezite prevalansının artış nedenleri arasında görülmektedir.

Ülkemiz verilerine baktığımızda ise; 3-6 yaş arasında düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuklarının %8'inde ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin

çocuklarında % 19'unda obezite görülmektedir.<sup>102</sup> Bu durum obezitenin ülkemiz için de ilerleyici ve önemini daha da artıran önemli bir sağlık sorunu olduğu göstermektedir. Obezite prevalansı konusunda yapılan tüm bu periyodik çalışmalar obezitenin tıbbi bir konu olmayıp gelişen dünyada sosyal ve ekonomik boyutlarının da düşünülmesi gereken bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

### **2.2.3.Enerji Homeostazi**

Obezite etyolojisinde en önemli rolün genetik ve çevresel faktörler olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireyde devam eden çok yönlü çevresel faktörler obezite oluşumunu kolaylaştırmaktadırlar.<sup>77,103</sup> Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengenin bozulması organizmada obezite gibi patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur. Günlük enerji tüketiminde üç önemli komponent rol oynamaktadır.<sup>77</sup>

1. Bazal metabolizma hızı,
2. Besinlerin termik etkisi,
3. Fiziksel aktivite ile harcanan enerji miktarı.

Enerji alınımının fazla olması vücutta aşırı kalori birikimiyle beraber yağ depolanmasıyla kendini gösteren obeziteye neden olmaktadır. Obezite de asıl olan yağ hücrelerinin sayısının ve genişliğinin birlikte veya ayrı ayrı artışıdır.<sup>77</sup> Ancak çocukluk çağında başlayan obezitede tedavi ile yağ hücresinde azalmanın sağlanamaması obezite için risk faktörlerinden biri olarak gözükmektedir.<sup>104</sup>

Organizmaya alınan enerji hücresele, metabolik ve fiziksel aktivite gibi işlevlerin yerine getirilmesi için kullanılır. Bazal metabolik dengenin devamı için; alınan enerjinin % 60-70'i kullanılır.<sup>105</sup> Bazal metabolik hızdaki bireysel değişiklikler metabolik olarak aktif dokuların kitlesi, organların total vücut kitlesine oranları, her bir dokunun enerji metabolizmasına katkısı yani vücut kompozisyonundaki değişikliklerle, yaş, cinsiyet ve genetik faktörlerle ilişkilidir.

Erişkinlerden farklı olarak çocukluk ve adölesan yaş döneminde alınan enerjinin bir kısmı büyüme için kullanılır. Büyüme için kullanılan enerji miktarı süt çocuğu döneminden çocukluk ve adölesan dönemine doğru miktar olarak artmasına rağmen; vücut ağırlığının her birimi için azalma gösterir. Günlük enerji gereksinimi bir yaşında 100 kkal/kg iken 10 yaşında 70 kkal/kg, 19 yaşında ise 45 kkal/kg'dır. Besinlerle alınan enerjinin bir kısmı fiziksel aktivite için kullanılır, bunun için kullanılan enerjinin miktarı bireyler arasında ve gün içinde farklılıklar gösterir.<sup>77,105</sup>



Gün içinde alınan enerjinin % 10 kadarı besinlerin sindirilmesi, emilmesi ve depolanmasında kullanılır ki bu 'besinlerin yol açtığı termik etki' olarak ifade edilmektedir.<sup>77,105</sup>

Vücuda besin alınımı aralıklı olmasına rağmen metabolizmanın enerji harcaması süreklilik göstermektedir. Bu nedenle organizma almış olduğu enerjinin bir kısmını depo etmek zorundadır. Vücudun enerji homeostazının adaptasyonunda birçok faktörün etkisi bulunmakta ve bunlar bireysel farklılıklar göstermektedir

### **2.2.3.1.Enerji Homeostazında Rol Oynayan Faktörler**

Enerji metabolizmasını etkileyen faktörler arasında bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivite önemli yer tutmaktadır. Vücuttaki enerji metabolizmasında % 60-70 bazal metabolizmanın, % 10 termogenezin ve % 20-30 fiziksel aktivitenin rolü vardır.<sup>106</sup>

Santral sinir sisteminde enerji homeostazında ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamus önemli bir fonksiyona sahiptir. Hipotalamusun ventromedial nükleusu tokluk, lateral hipotalamus ise açlık sinyalleri alan merkezleridir. Ventromedial hipotalamusun hasarı önce hiperfaji, daha sonra obeziteye neden olurken lateral hipotalamus hasarı ise anoreksiye yol açmaktadır.<sup>106,107</sup> Hipotalamus hipofiz yoluyla etkilediği hormonal sistem ve otonom sinir sistemi ile enerji tüketiminde de rol oynamaktadır.

İştah, gıda alımı ve enerji kullanımını kontrol eden mekanizmalar hormonları ve nörotransmitter sistemleri ilgilendirmektedir. Bu sistemlerin herhangi birisinde meydana gelen bozulma obezite ile sonuçlanmaktadır.

Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan faktörler santral/periferik, oreksijenik (iştah artırıcı)/anoreksijenik (iştah azaltıcı), kısa/uzun süreli olarak sınıflandırılabilir.<sup>106,107</sup> Rol oynayan bu faktörler ve etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir.<sup>26</sup>

Enerji dengesinin afferent yolunda periferik kaynaklı glukoz, kortizol ve ghrelin açlık; insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinin tokluk sinyalleri olarak kabul edilir.<sup>26</sup>

Santral sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten enerji dengesinin efferent sistemi açlık ve açlığın motor komponentlerini, otonom sinir sistemini ve enerji harcanımını düzenleyen faktörleri içermektedir. Otonom sinir sistemi

komponentlerinden sempatik sistem enerji harcanmasında, parasempatik sistem nervus vagus yolu ile insülin salınımını artırarak enerji depolanmasında da rol oynamaktadır.<sup>106</sup>

**Tablo 6.** Beslenme kontrolünde rol oynayan faktörler <sup>26</sup>

<b>I-Uzun Etkili Faktörler</b>	
A- Anoreksijenik peptidler	C- Oreksijenik peptidler
Leptin, OB protein	Nöropeptid Y (NPY)
Pro-opiomelanokortin	Galanin
$\alpha$ -Melanosit uyarıcı hormon	$\beta$ -Endorfin
İnsülin benzeri büyüme faktörleri	Dinorfin
Kokain ve amfetaminle ilişkili transkript	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
Motilin, Bombesin	A ve B oreksinler, hipokretinler 1, 2
Oksitosin, Nörotensin	Agouti ilişkili peptidler
Tirotropin salgılatıcı hormon	Melanin konsantre edici hormon
Kortikotropin salgılatıcı hormon	
Somatostatin	<b>II- Kısa Sürede Etkili Faktörler</b>
Kolesistokinin	Kolesistokinin
Nöropeptid K	Gastrin
Glukagon benzeri peptid 1	Glukagon
	Nöromedin
B- SSS' de etkili nörotransmitterler	Bombesin
Serotonin, Norepinefrin	Leptin
Dopamin	Ghrelin
Triptofan	
5-Hidroksitriptofan	

Beslenme kontrolünde rol oynayan bir hormon olan insülin, enerji metabolizmasının kontrolünde esas etkisini kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerinde gösteren anabolizan bir hormondur. İnsülin, kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranından glukozun hücre içine girişini sağlar ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile TG'lere dönüşür. Hücrelerde amino asit uptake' ini ve protein sentezini de artırır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltarak fazla olan enerji substratlarının depolanmasını sağlar.<sup>107</sup>

İnsülin tokluk ve yağlanma sinyali olarak leptin ile benzerlik gösterir.<sup>26</sup> İnsülinin leptin salınımını artırması İR olan bireylerde hiperleptinemi ve obezite ile sonuçlanmaktadır. Obezitenin kendisi de İR'ne neden olmaktadır. İnsülin reseptörlerinde azalma ve postreseptör düzeyinde saptanan bozuklukların bu İR'nde rol oynadığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve İR arasındaki ilişki ise belirsizliğini korumaktadır.<sup>108</sup> Son zamanlarda ateroskleroza önleyici ve antiinflamatuvar etkiye sahip adinopektinin obezlerde düşük olmasının İR ile olan yakın ilişkisi üzerinde durulmaktadır.<sup>106</sup> Kilo alımı ile birlikte normal glukoz homeostazını sağlamak ve direnci yenmek için insülin salınımı artmaktadır. Bu dengede bozukluk hiperglisemi-Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)-obezite üçlüsüne neden olmaktadır.<sup>106,107</sup>

Leptin eksikliğinin yol açtığı obezitede hiperfaji ile beraber insülin seviyesinin kanda yüksek bulunması ve aynı zamanda insülin eksikliğinin obeziteye neden olmaması enerji homeostazının santral kontrolünde leptinin insülininden daha önemli bir faktör olduğu düşündürmektedir.<sup>26</sup>

Leptin, ob geni ürünü 16 kilodalton ağırlığında bir polipeptid hormon olup yağ hücrelerinden salınmaktadır. Hipotalamusta bulunan spesifik reseptörler üzerinden vücut enerji dengesini etkilemektedir. Leptinin ekspresyonu ve dolaşımdaki miktarı yağ dokusu miktarına paralel olarak artmaktadır. Adipoz dokuda sentezlenen leptin hipotalamusu "negatif geri beslenme" ile etkileyerek iştahı azaltıcı ve enerji kullanımını artırıcı bir rol oynamaktadır.<sup>107</sup>

İnsanlardaki çalışmalar leptin düzeyinin obezlerde normal kilodaki kişilere oranla yüksek olduğunu ve kilo kaybı ile normale döndüğünü göstermiştir. Leptinin zayıflatıcı etkisinin tersine obez çocuklarda serum düzeyi yüksek saptanmıştır. Farelerdeki bulguların aksine insanlarda obezitenin leptin sentezindeki bozukluktan kaynaklanmadığı düşünülmektedir.<sup>106,107</sup> Obezlerde saptanan leptin seviyesinin yüksekliğinin, yağ dokusunda

artan sentez ile birlikte leptin direnci sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır. Leptin direncinin hipotalamus ve pankreasın  $\beta$  hücrelerindeki reseptör duyarsızlığı ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>106</sup>

İnsülin ve glukokortikoidler leptin sentez ve sekresyonunu artırırken, leptin pankreastan insülin salınımını inhibe etmektedir.<sup>106,107</sup> İnsülin enerji metabolizmasının kontrolünde esas etkisini kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerinde gösteren anabolizan bir hormondur. İnsülin, kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranından glukozun hücre içine girişini sağlar ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile TG' lere dönüşür. Hücrelerde amino asit uptake'ini ve protein sentezini de artırır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltarak fazla olan enerji substratlarının depolanmasını sağlar.<sup>107</sup>

#### **2.2.4. Obezite Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri**

Obezite vücutta yağ birikimi olarak tanımlanırken farklı özelliklerine göre sınıflandırılabilir.<sup>109</sup> Bunlar;

- I. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre,
- II. Başlama yaşına göre,
- III. Etyolojide rol oynayan faktörlere göre olmak üzere ayrılabilir.

Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre 4 tip obezite vardır.<sup>110-112</sup>

a-) Jeneralize obezite

b-) Trunkal (android, erkek tipi, santral, sentripedal, abdominal) obezite (yağ dokusunun gövdenin üst kısmında lokalizasyonu)

c-) Jinekoid (kadın tipi, periferik) obezite (yağ dokusunun pelvik ve gluteofemoral lokalizasyonu)

d-) Visseral (intra-abdominal) obezite

Yağ dokusunun vücutta dağılımı, obezitenin morbidite ve mortalitesi üzerinde çok önemli rol oynamaktadır. Yağ dağılımına göre obezite sınıflamasının yapılması özellikle erişkinlerde abdominal obezitenin İR, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturduğunun belirlenmesiyle daha da dikkat çekici bir hal alırken bu konuyla ilgili pek çok çalışmanın yapılmasını

sağlamıştır.<sup>45,113</sup> Çocuklarda abdominal yağ dokusu değişkenlik gösterse de depolanma büyük oranda subkutan dokuda gerçekleşmektedir. Bu yüzden erişkinlerde görülen ve abdominal yağ dokusu ile artan hipertansiyon, hiperinsülinizm, diyabet ve hiperlipidemi insidansı çocuklarda belirgin değildir.<sup>114</sup>

Obezitenin değerlendirilmesinde vücut yağ oranı ile birlikte yağ dağılımının da belirlenmesi metabolik sonuçlar ve risk faktörlerinin ortaya çıkması bakımından önem taşımaktadır. Vücudun yağ kompozisyonunu değerlendirmede en sık kullanılan metod iki kompartmanlı modeldir. Bu modelde vücut yağ (fat mass) ve yağ içermeyen (Fat Free Mass) kompartmanlar olarak değerlendirilir. Yağ içeren kompartmanlar anhidros ve K<sup>+</sup> içermeyen depo TG ve yapısal lipidleri içermektedir. Yağ içermeyen kompartmanlar da daha heterojen olup K<sup>+</sup> içermekte ve su içeriği %72 ile %74 arasında değişmektedir. Yağ içermeyen kompartmanlar ve yağ içeren kompartmanların oranları yaş, cinsiyet, ırk, beslenme durumu, fiziksel aktivite ve hastalıklarla değişiklik göstermektedir.<sup>113</sup>

Çocukluk yaş grubunda ve erişkin dönemde obezitede vücuttaki yağ dokusunun durumu farklılık göstermektedir. Vücuttaki yağ hücrelerinin artışı ile seyreden hipersellüler tip obezite daha çok çocukluk döneminde gözlenirken yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriğindeki artışla karakterize hipertrofik tip obezite genellikle erişkin dönemde ve gebelikte görülmektedir.<sup>113</sup>

Başlama yaşına göre değerlendirilmesinde obezite çocukluk yaş grubunda ve erişkin grubunda başlayan olmak üzere iki grupta incelenebilir.<sup>113</sup>

Çocukluk yaş grubunda hayatın ilk yılında yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği lipid miktarı artmaktadır. Ancak ileriki dönemlerde obezite gelişip gelişmeyeceğine karar vermede bu dönemdeki obezite çok iyi bir gösterge değildir. Özellikle yapılan çalışmalarda 4-11 yaşlar arasındaki obezitenin erişkin dönem obezitesinde etkili olduğu saptanmıştır. Çocukluk çağına meydana gelen obezite erişkin dönemde mutlak obezite riskini göstermemektedir.<sup>109,113</sup>

Erişkin dönemde obezite daha çok puberte döneminin sonunda başlar. Kadınlar için gebelik, erkekler için de sedanter hayat düzenine geçiş obezite için risk faktörleri arasında yer alır.

Etyolojide rol oynayan faktörlere göre obezite sınıflandırılması<sup>71,77,109,113</sup>

a-) Basit obezite (Ekzojen obezite, % 99)

b-) Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite: Endokrin nedenler (Cerrahi girişim, kemoterapötik ilaçlar, travma, hipotalamik tümör, post enfeksiyöz, cushing hastalığı ve sendromu, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, pseudohipoparatiroidi, insülinoma, hiperinsülinizm, PCOS ve ilaçlar [glukokortikoidler, amitriptilin, siproheptadin, fenotiazin, östrojen progesteron, lityum, antiepileptikler (VPA, CBZ, gabapentin, vigabatrin)])

c-) Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite: Prader Willi sendromu, Bardet Biedl sendromu, Cohen sendromu, Carpenter sendromu, Turner sendromu, Alström sendromu, Grebe sendromu, akondroplazi, Langer mezomelik displazi, Killian-Teshler-Nicold sendromu ve obezitenin daha az sıklıkla eşlik ettiği diğer sendromlar (Down sendromu, Duplikasyon 4 p sendromu vs.)

Çocukluk çağında basit obezite dışındaki diğer nedenler obezite etyolojisinin % 1' den daha az bir kısmını oluşturmaktadır. Basit obezitenin çocukluk yaş grubunda diğer nedenlerden ayırtilmesinde Tablo 7'de belirtilen özellikler yardımcı olmaktadır.<sup>113</sup>

**Tablo 7.** Çocukluk yaş grubunda obezitede ayırıcı tanı<sup>113</sup>

	<b>Endokrin ve Genetik Sendromlar</b>	<b>Basit Obezite</b>
<b>Aile öyküsü</b>	Negatif	Pozitif
<b>Boy</b>	Kısa	Uzun (>%50)
<b>Zeka durumu</b>	Genellikle düşük	Normal
<b>Kemik yaşı</b>	Geri	Normal
<b>Fizik muayene</b>	Patolojik bulgu (+)	Normal

### **2.2.5.Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler**

Obezite veya fazla kilolu olmanın derecelendirilmesinde kullanılan sistemler yöneme ve kaynaklara bağlı olarak birbirinden farklılıklar göstermektedir. Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın

ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler (antropometrik) vardır.<sup>107,111,113,115</sup> Obezite tanımlanmasında kullanılan indirekt yöntemler aşağıda sıralandığı gibidir;

**Vücut dansitesinin hesaplanması:** Vücut kompartmanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içinde en güvenilir olanıdır. ‘Altın standart’ olduğu kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu sualtı tartımı ile belirlenmektedir. Özellikle çocuklarda kullanımı oldukça zordur.<sup>107,111,113</sup>

**Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması:** Suyun vücutta yağsız doku kitlesinde ve belirli oranda bulunduğu, depolanmış TG yapısında yer almadığı bilinmektedir. İki veya üç değerli hidrojen (deuterium veya tritium) izotopunu kullanarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı (% 70-72) sabit kabul edilerek hesaplama yapılır. Vücut ağırlığından hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir. İskelet ağırlığı da göz önüne alınır. Bu metod ile yağsız dokuda % 72'den fazla su bulunan vakalarda (hamileler, ödemli vakalar ve çocuklar) vücut yağı daha az olarak hesaplanmaktadır.<sup>107,111,113,115</sup>

**Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi:** Potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut K<sup>+</sup>'unun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir. Burada intrasellüler sıvıdaki K<sup>+</sup> sabit kabul edilmektedir. Ancak bu değer kişiden kişiye farklılık göstermektedir.<sup>107,111,113</sup>

**Dual enerji absorpsiyonunun ölçümü:** Dokular tarafından fotonların veya x-ışınlarının farklı absorbe edilmesi ve bunun ölçümü ilkesine dayanır. Vücut dansitesinin ölçümüne yakın sonuçlar sağlamaktadır. Kolay uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu nedeni ile dual-enerji x-ray absorpsiyometri foton absorpsiyometriye tercih edilmektedir.<sup>107,111,113</sup>

**İmpedans ölçümü:** Kol ve bacağına yerleştirilen bir çift elektrod ile tek frekans (50KHz) veya değişken frekanslar uygulanarak yapılır. Temel olarak intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı miktarının tespitine yardımcı olur.<sup>107,111,113</sup>

**İletkenliğinin saptanması:** Elektromanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kompartmanın verdiği cevabın farklı olması ilkesine dayanır. Yüksek maliyet kullanımı kısıtlamaktadır.<sup>107,111,113,115</sup>

**Nötron aktivasyonu:** Bu metodda nötron bombardımanı ile vücuttaki kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Nötron aktivasyonu boyunca <sup>14</sup>N, <sup>15</sup>N'e ve <sup>48</sup>Ca, <sup>49</sup>Ca'ya dönüşür. Kemiklerin içerdiği Ca<sup>+2</sup> miktarı ve protein yapısındaki

nitrojen oranı sabit kabul edilerek vücut protein ve nitrojeni hesaplanır. Kullanım zorluğu ve yüksek maliyet kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>107,111,113</sup>

**Görüntüleme Yöntemleri:** Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans bölgesel yağ dağılımı konusunda fikir vermektedir. Bilgisayarlı Tomografi’ de radyasyon riski magnetik rezonans’ da ise uygulanım süresinin uzunluğu olumsuz yönleri olarak gözükmektedir.<sup>107,111,113,115</sup>

Obezite değerlendirilmesinde kullanılan, direkt ölçüm yöntemleri (antropometrik yöntemler) VKİ, rölatif ağırlık ve deri kıvrım kalınlığı ölçümüdür.

**Vücut Kitle İndeksi (“Body Mass Index”, “Quetelet Index”):** Ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır (  $VKİ = kg/m^2$  ). Kullanılan en pratik metodlardan biridir. Çocuklarda VKİ kullanımında obezite veya fazla kiloluluk sınıflaması için yaş ve cinsiyete göre cut-off değerleri kullanılmalıdır.<sup>101,107,113,115</sup>

VKİ’nin yaş ve cinsiyete göre 85-95. persantiller arasında olması durumunda fazla kilolu terimi kullanılırken,  $\geq 95$ . persantil değerleri obezite olarak kabul edilmektedir.<sup>101,107,113</sup>

**Rölatif ağırlığın (boya göre ağırlık) ölçümü:** Çocuğun boyunun 50. persantilde olduğu yaştan 50. persantildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplanır.<sup>106</sup> İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarını kullanması önerilmektedir. Rölatif ağırlığın %110-120 arasındaki değerler fazla kilolu kabul edilirken % 120 standartın üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. % 140 standartın üzeri ise morbid obezite kabul edilmektedir.<sup>106,107,113,115</sup> Ancak bu parametrede kilo alımının kas dokusuna mı yoksa yağ dokusuna mı bağlı olduğu net olarak ayırt edilemediğinden son yıllarda değerini yitirmiştir.<sup>96</sup> Bu ölçüm özellikle 2 yaşın altındaki küçük çocuklarda daha değerlidir.

**Deri kıvrım kalınlığı ölçümü:** Obezite tanımında kullanılan deri kıvrım kalınlığının ölçümünde deri ve subkutan yağ dokusunun ölçümü yapılmaktadır. Ölçüm en yaygın kullanılan “Harpender” ve “Lange” kaliperleri adı verilen özel geliştirilmiş aletlerle yapılmaktadır. Triseps, biseps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan ise triseps deri kıvrım kalınlığının ölçümüdür.<sup>101,107,113</sup> Deri kıvrım kalınlığı ölçümünün VKİ ile korelasyonu çok yüksektir. Buna rağmen yaş, cins ve etnik kökenden etkilenmesi ve sık ölçüm hatalarının olması bu



metodun kullanımını kısıtladığıdır. Aynı zamanda subkutan yağ sabit kalsa da total vücut yağ oranının yaşla artması da bu parametrenin yorumunu zorlaştırmaktadır.<sup>110</sup>

Obezite tanımlanmasında daha çok ucuz, emin, kolay tekrarlanabilir olması nedeniyle genellikle antropometrik yöntemler kullanılmaktadır.<sup>101,107,113</sup>

### **2.2.6. Obezite ve Lipid Profili**

Besinlerle alınan ve organizmada sentezlenen lipidler kullanılmak ve depolanmak üzere çeşitli organ ve dokulara bir proteine bağlanarak taşınırlar. Lipid ve proteinlerin oluşturduğu bu lipoprotein kompleksleri dansitelerine göre şilomikronlar, VLDL, LDLc ve HDLc olmak üzere 4 gruba ayrılırlar.<sup>136</sup>

Lipoproteinlerden şilomikronlar diyetdeki lipidlerin dokulara taşınmasından sorumludurlar. Aterosklerotik koroner kalp hastalığından koruyucu bir görevi de olan HDLc, kolesterolün karaciğerden atılımını sağlayarak hücre içinde birikimini önlemektedir. VLDL, genellikle karaciğer kökenli olup triaçilgliserollerin karaciğerden ekstrahepatik dokulara taşınmasını sağlamaktadır. LDLc ise karaciğer ve ekstrahepatik dokularda yıkılan, koroner kalp hastalığı ile pozitif korelasyon gösteren bir lipoproteindir.<sup>136</sup>

Obezite ve aşırı beslenmeye bağlı metabolizma değişiklikleri arasında hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, yağ asidi sentezi artması ve İR sayılabilir.<sup>137</sup>

Obezitenin sık görülen metabolik anormalliklerinden biri olan dislipideminin prevalansı, tipleri ve fizyopatolojisi hakkında fazla bir bilgi mevcut değildir. Obeziteye sahip tüm hastalarda lipid profili üzerine demografik (ırk, coğrafik özellik, cinsiyet, yaş ve diyet özelliği), biyolojik (obezite derecesi ve yağ dağılımı tipi) ve hormonal (insülin, glukokortikoid ve seks steroidleri) faktörlerin etki ederek dislipidemilerin tipini ve derecesini belirlediği düşünülmektedir.<sup>139</sup>

Tüm obeziteli olgularda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi gibi dislipidemi bulguları bulunmamasına rağmen, çeşitli araştırmacılar tarafından serum lipid düzeylerinin vücut yağ miktarı ve dağılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>139</sup> Obez hastalardaki TG yüksekliğinde ise iki temel mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Biri VLDL'nin aşırı yapımı iken diğeri TG'lerden zengin lipoproteinlerin katabolizmasının kusurlu olmasıdır.<sup>140</sup> Obez hastalarda kolesterol yüksekliğinde esas faktör LDLc'nin yükselmesidir.<sup>141</sup> HDLc düzeylerinin ise obez hastalarda karakteristik olarak düşük olduğu bilinmektedir.<sup>78</sup> Kısacası dislipideminin

koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, İR ve Tip 2 Diyabet gibi ciddi obezite komplikasyonlarına yol açması obezite ve dislipidemi birlikteliğinin önemini daha da artırmaktadır.

### 2.2.7. Obezite ve Antiepileptikler

Antiepileptiklere bağlı kilo alımı ve obezite uzun süreli tedavide önemli sağlık sorunlarından biridir. Ancak yapılan birçok çalışmaya rağmen etyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır.

Bilindiği gibi son yıllarda obezitenin patogenezinde hiperinsülinizm, İR, SSS'ndeki nöropeptid sinyalleri ve bunlar üzerinde etkili olan yağ dokusuna bağlı olan leptin gibi hormonlardaki değişiklikler suçlanmaktadır. Antiepileptiklere bağlı obezite patogenezinde bu mekanizmaların rolü ise bilinmemektedir.<sup>16</sup>

Antiepileptik ilaçlardan özellikle VPA, CBZ, vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin kullanımında bu yan etkiler daha sık ortaya çıkmaktadır.<sup>7,8</sup> VPA'nın henüz hangi mekanizma ile vücut ağırlığındaki artışa neden olduğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir.<sup>14,31</sup> Ancak kabul edilen birçok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar arasında hiperinsülinemi ve İR, susuzluk hissine yol açması ve kalorili içecek alımını artırması, VPA yada metabolitlerinin hipotalamusa etkisiyle iştah artımı yada hiperandrojenizm suçlanan mekanizmalardır.<sup>11,14,15</sup> Son yıllarda obezitenin patogenezinde hiperinsülinizm ve İR birlikteliği yanında paraventriküler nukleus ve hipotalamus arkuat nukleustaki nöropeptid sinyalleri ve bunlar üzerinde etkili olan yağ dokusundan salgılanan leptin gibi hormonlardaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup> VPA' in glukoneogenezi inhibe ederek glukoz düzeyini belirgin miktarda azalttığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Yağ asitlerinin beta oksidasyon amacıyla mitokondrilerin iç membranına geçişte rol oynayan karnitinin VPA alımı ile azaldığı kaydedilmiştir.<sup>17-21</sup> Diğer bir metabolik değişiklik ise VPA' in albumine bağlanmasının bir sonucu olarak uzun zincirli yağ asitlerinin artmasıyla birlikte insülin sekresyonunun artmasıdır. İnsülin ise lipolizi azaltır, lipogenezi artırır ve kan şekerini düşürerek yiyecek alımını uyarmaktadır.<sup>22</sup> Hiperinsülineminin nedeni bilinmemekle beraber VPA'nın pankreatik  $\beta$  hücrelerini direkt uyarması, karaciğere yağ asitlerinin girişini artırarak neden olduğu stimülasyon ve hipotalamus ya da periferde neden olduğu İR suçlanmaktadır.<sup>16,23,28</sup>

Kullanımı esnasında kilo alımına neden olan bir diğer antiepileptik ise CBZ'dir. CBZ ile ilişkili kilo alımı ve obezite etyolojisinde ise su tutulumu, iştah artışı ve aşırı beslenme

sorumlu tutulmaktadır. CBZ ile ilişkili kilo alımı ve obezitenin hiperinsülinemi ve serum lipidlerinde artış ile olan ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>142,143</sup> Ancak buradaki hiperinsülineminin mekanizması bilinmemektedir.

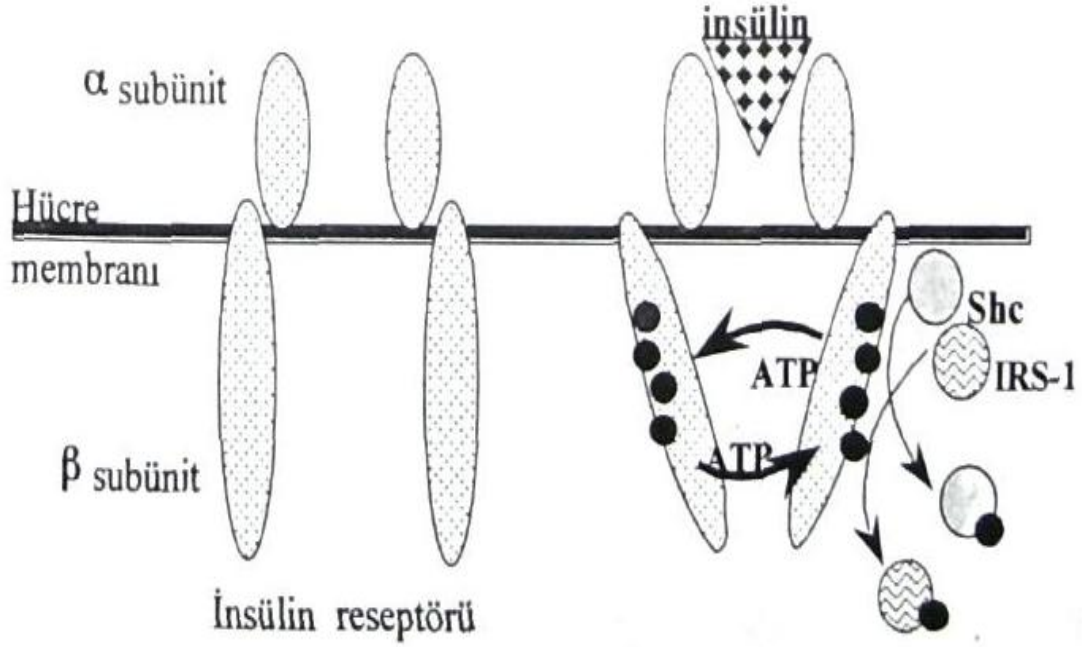
Antiepileptiklere bağlı kilo alımı ve obezitede etyolojinin belirsizliğini koruması bu konuda yeni araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir.

## 2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

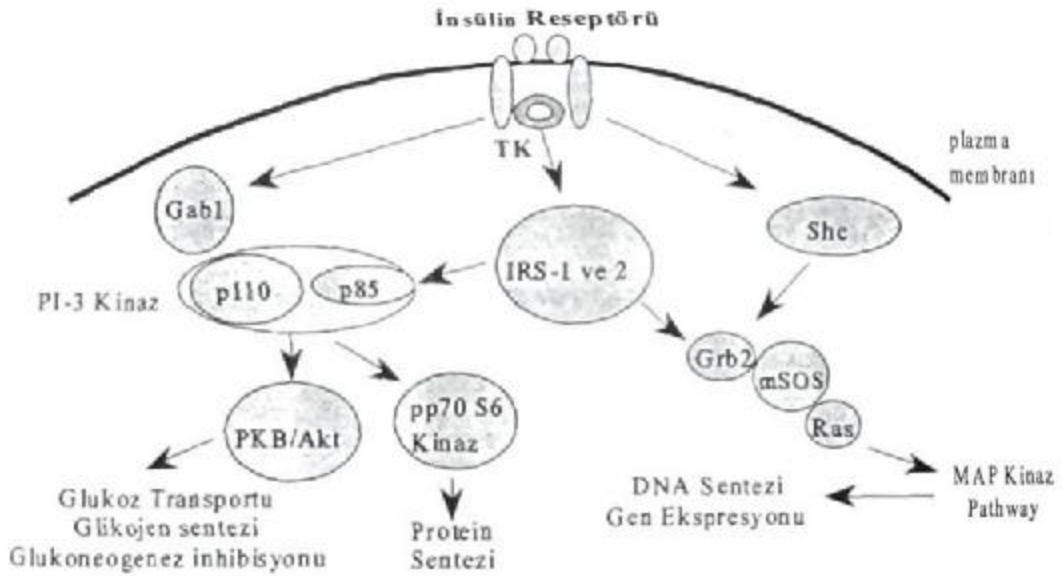
### 2.3.1. İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi

Hücresele düzeyde insülin etkisindeki ilk basamak hormonun hücre reseptörüne bağlanmasıdır. İnsülin reseptörünün kendisi hücrenin plazma membranında bulunan 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  subünitinden (molekül ağırlığı yaklaşık 135 kDa) meydana gelen tetramerik proteindir.  $\alpha$ -subünitleri insülinin bağlanma noktasını oluşturan bölümdür.<sup>126</sup>  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitleri birbirine disülfid bağı ile bağlıdır.  $\beta$  subünitinin transmembran bölümü sinyal iletiminden, intrasellüler bölümü ise tirozin kinaz aktivitesinden sorumludur. İnsülinin bağlanmasıyla,  $\beta$  subünitine bağlı tirozin kinaz aktive olur.<sup>126</sup> (Şekil 1) Oluşan, bir grup fosfotirozin artışı, sinyalin efektör proteinlere iletimini sağlar. Sinyal iletiminde rol alan anahtar proteinler; IRS-1 (insülin reseptör substrat-1), IRS-2 (İnsülin reseptör substrat-2), Shc (SH2 bağlayan protein) ve Gab 1 (reseptöre bağlı growth faktör bağlayıcı protein-1)'dir. Bu moleküller, istenen metabolik etkiye göre iletiyi diğer intrasellüler moleküllere aktarır. Tirozin fosforile olan IRS molekülü de, hedef hücre tipi ve istenen etkiye göre farklı yollara yönelmek üzere farklı proteinlere bağlanır.<sup>127</sup> (Şekil 2) Metabolik etkiler, majör olarak fosfatidil inositol-3 (PI-3) kinaz ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarının aktivasyonu ile olur.<sup>128</sup> Bu yolların aktivasyonuna göre glikojen sentezi, hücre büyümesi ve glukoz transport proteini (GLUT) 4'ün myosit ve adiposit plazma membranlarına girmesi sağlanır. Sinyal tamamlanınca ise insülin reseptörü otofosforile olur ve insülin, reseptörü ile beraber hücre içine alınarak yıkılır.<sup>126</sup> Dokuya özgü farklı etkileri nedeniyle insülin pleotropik bir messenger olarak kabul edilir.<sup>127</sup>

İnsülin direnci gelişen kişilerde glukozun, kas ve karaciğer dokusunda tutularak glikojen olarak depolanması bozulmuştur. Bozukluğun temel mekanizması glukoz transport ve fosforilasyon aşamasındaki blokajdır.<sup>128</sup> Glukozun hücre içine girmesini sağlayan taşıyıcı proteinlere GLUT proteinleri denir. GLUT proteinlerinin insülin duyarlılığı ve buldukları dokular farklılık gösterir.<sup>129</sup> İR'nde esas olarak insülin etkilerine kas ve



**Şekil-1:** İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi (Shc-SH2 bağlayan protein, IRS-İnsülin reseptör substrat)<sup>126</sup>



**Şekil 2.** İnsülin Reseptör Sinyal İletimi (PI-3-Fosfatidylinositol 3 kinaz, IRS1-2-İnsülin reseptör substrat 1 ve 2, TK-Tirozin kinaz, Shc-SH2 bağlayan protein, Grb2-Growth faktör reseptör bağlı protein 2, Gab1-Grb2 aracılı bağlayıcı 1, mSOS-protein mammalian son of sevenless, MAP-mitojen aktivatör protein)<sup>127</sup>

yağ dokusunda direnç gelişimi söz konusu olduğundan, bu dokularda glukozun hücre içine taşınmasında görev alan GLUT-4 proteini çok büyük önem taşır.<sup>116</sup> İR varlığında GLUT-4'ün, özellikle kas hücrelerinde translokasyonu çok azalmıştır.<sup>116</sup> Yapılan hücre kültürlerinde, GLUT-4 translokasyonu için IRS-1 fosforilasyonu ile aktive olan PI-3 kinaz yolunun gerekli ve yeterli olduğu gösterilmiştir.<sup>116</sup> Bu nedenle IRS-1'in, insülin tarafından uyarılan GLUT-4 translokasyonu için asıl rolü oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda glukojen sentez defektlerinin de İR'nde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>116</sup> İR, multifaktoriyel ve bireysel değişkenleri olan ve kompleks bir mekanizmanın sonunda oluşan, sinyal iletim sistemindeki bir veya birkaç bozukluğun sonucudur. İR'nin çevresel komponenti artmış yağ asidi ve glukozun ortaya çıkardığı glukotoksisiteyi içerir. Sürekli hipergliseminin varlığı kas dokusunda GLUT-4 translokasyonu ve insüline bağlı glukoz uptake'inde azalmaya yol açar.<sup>116</sup> Glukotoksisiteden iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. İlk teoriye göre, hücreye aşırı miktarda giren glukoz glukozamin yoluna döner ve karaciğerde yağa çevrilir. Artmış yağ asitleri, kas dokusunda glukoz transport ve fosforilasyonunu, regülatör proteinleri açılıyarak veya protein kinaz C'yi aktive eden diaçil gliserol düzeyini artırarak bozarlar. Serbest yağ asitlerinin glikolizi inhibe etme kapasitesi de bu olayda rol oynar.<sup>116</sup> Diğer teoriye göre, hipergliseminin aktive ettiği protein kinaz C izoformları, serin fosforilasyonuna giderek insülin reseptör ve/veya IRS-1 aktivitesinin azalmasına ve İR'nin ortaya çıkmasına yol açarlar.<sup>116</sup> Son yıllarda yapılan araştırmalarda, IRS-1 ve 2 fosforilasyonunda AT-II'nin önemli bir rol oynadığı ve PI-3 kinaz aktivitesinin AT-II ve insülin tarafından ortak idare edildiği dahi öne sürülmüştür.<sup>127</sup>

### 2.3.2. İnsülin Direnci Etyolojisi

İnsülin direnci ve patogenezi üzerinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bugün için bilinen tüm nedenler Tablo 8'de sıralanmıştır;<sup>117</sup>

**A-İnsülin direncinin genetik yönü :** Bugüne kadar insülin reseptör düzeyinde gösterilen nadir mutasyonlar, İR etyolojisinde en iyi tanımlanan nedenleri oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalarda intrensek tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Benzer bir bozukluğun non-obez, normoglisemik, hipertansif bazı hastalarda da gözlenmesi soru işaretleri oluşmasına neden olmuştur.<sup>130</sup> İnsülin reseptör mutasyonu sonucu ortaya çıkan İR'ne tip A, insülin reseptör antikoru ile ortaya çıkan İR'ne tip B ve post reseptör defektler neticesi ortaya çıkan İR'ne ise tip C İR denir. Örneğin PCOS, tip A İR'ne bir örnektir. Bu sendromda post-reseptör defektler hemen hiç gösterilmemiştir.<sup>117</sup>

**B - Sonradan kazanılmış insülin direnci :** Kontrinsüliner sistem hormonlarının aşırı artışı insülin etkilerini antagonize ederek zayıflatır. Bu hormonlar, temel olarak post-reseptör olayları etkilerler ve akut İR'ne yol açarlar.<sup>117</sup> İR glukokortikoidler, beta blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler tarafından da oluşturulabilir.<sup>131</sup> Kortikosteroid tedavisi,  $\beta$  adrenerjik blokerler ve yüksek doz tiazid diüretik tedavisinin de İR'ne yol açtığı bildirilmiştir. Artmış kan glukoz düzeyi muhtemelen heksozamin yolunun aşırı aktivitesine, doku İR'nin artmasına ve beta hücrelerinin bozuk fonksiyonuna bağlı olabilir.<sup>117</sup>

**C- Potansiyel (muhtemel) insülin direnci mekanizmaları:** Son yıllarda tanımlanan  $\beta$ -3 adrenerjik reseptör mutasyonunun da İR ile ilişkisi olduğu iddia edilmiştir. GLUT-4 fonksiyonundaki bozukluk, anormal insülin sekresyonu ve glukoz metabolizmasında rol alan anahtar enzimlerin aktiviteleri ise halen net olarak ortaya çıkarılamamıştır.<sup>117</sup>

**2.3.3. İnsülin Direncinin Ölçülmesi:** İR'nin ölçülmesinde uzun yıllar OGTT' ne glukoz cevabının değerlendirilmesi kullanıldıysa da, bugün birçok sakıncaları nedeniyle İR belirlenmesinde göz önüne alınmamaktadır. İnsülin sekresyonunun değişkenliği nedeniyle doku duyarlılığının izole olarak değerlendirilememesi, farklı glisemi değerlerinden periferik duyarlılığın da etkilenmesi ve bir örnekteki insülin düzeyinin o andaki glisemiye yanıt sayılamaması, İR'nin belirlenmesinde OGTT' nin sakıncalarını göstermektedir.<sup>132</sup> İR'nin ölçümünde birçok yöntem bildirildiyse de bugün, bunlar içinden sadece üçü kabul edilmiştir.<sup>116</sup>

**1- Açlık insülin seviyesi :** Açlık insülin düzeyinin İR belirlenmesinde kullanılması, kolaylığı nedeniyle tercih edilen bir yöntem olmakla beraber, hatalı sonuçlar değerlendirme yaparken şüpheli olma gerekliliğini ortaya koymaktadır, çünkü bu yöntemde karaciğerin glukoz metabolizmasına etkisi ekarte edilememektedir. Açlık veya postprandiyal insülin düzeyinin, aynı andaki plazma glukoz düzeyi ile ilişkisi değerlendirilebilir. Temel olarak, insülin duyarlılığı ile plazma açlık insülin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır.<sup>133</sup>

**2- FSIGHT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test - Sık Aralıklı Örneklenen İntravenöz Glukoz Tolerans Testi) veya Bergman'ın Minimal Modeli :** İntravenöz glukoz tolerans testinin bir modifikasyonu olan FSIGHT testi veya bunun bilgisayar programı ile hesaplanan daha kolay bir formu olan Bergman'ın minimal modelini kullanılabilir yapan sensitivite ve spesivitesinden çok kolaylığıdır.<sup>132</sup> Bu testlerde temel mantık, verilen glukozun insülin etkisi ile plazmadaki düşüş hızının hesaplanmasına dayanır. Sık aralıklarla glukoz ve insülin örnekleme yapıldığından maliyeti yüksek olan bir testtir.<sup>133</sup>

**Tablo 8.** İnsülin Direncine Yol Açan Nedenler<sup>117</sup>

I. İnsülin Direncine Eşlik Eden Durumlar	
A. Kazanılmış nedenler	3. Diğer major organ yetmezlikleri
1. İnsülin etkisinin antagonizması	a) Hepatik siroz
a) Akut kontregülatuar hormon fazlalığı	b) kronik böbrek yetmezliği
Travma	B. Genetik nedenler
Sepsis	1. Miyotonik distrofi
Akut myokardiyal infarktüs	2. Prader Willi sendromu
Diyabetik ketoasidoz	3. Alstrom sendromu
b) Bazı ilaçlar	4. Laurence-Moon-Biedl sendromu
Kortikosteroidler	5. Werner sendromu
Beta blokerler	6. Friedreich ataksisi
Diüretikler	
c) Tirotoksikoz	II. Ciddi İnsülin Direnci Durumları
d) Polikistik over sendromu	A. İnsülin reseptör mutasyonları
e) Akromegali	1. Leprechaunism
f) Feokromositoma	2. Rabson-Mendelhall sendromu
g) Cushing Sendromu	3. Tip A insülin direnci
h) İnsülinoma	B. İnsülin reseptör antikorları
i) Glukagonoma	1. Tip B insülin direnci
2. Kardiyolojik sendromlar	C. İnsülin etkisinde postreseptör bozukluklar
a) Konjestif kalp yetmezliği	1. Lipodistrofik diyabet sendromları
b) Ateromatöz hastalık	2. Tip C insülin direnci
c) Mikrovasküler anjina	

**3 - Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HÖKT) :** Söz konusu yöntemler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir. İlk kez DeFronzo ve arkadaşları<sup>116</sup> tarafından 1979 yılında tarif edilen HÖKT, temel mantık olarak, dışarıdan verilen insülin ile hiperinsülinemik hale getirilen organizmada, plazma glukoz düzeyinde insüline cevaben oluşan değişimin değerlendirilmesi prensibine dayanır. İnsülin infuzyonuna karşın plazma glukoz düzeyi, yine dışarıdan verilen glukoz ile sabit tutulmaya çalışılır. Verilen insüline cevaben, plazma glukoz düzeyinde oluşan düşme, İR ile ters orantılı iken, organizmayı öglisemik tutmak için verilen

glukoz miktarı ile doğru orantılıdır, insülin duyarlılığı ise, birim zaman başına infüze edilen glukoz miktarı hesaplanarak bulunur.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi sırasında hiperinsülinemik hale gelen organizmada, insülin etkisiyle karaciğerin glukoz metabolizmasına müdahalesi en alt düzeyde tutulur. Test, 14 saatlik açlık sonrası yapıldığından endojen insülin sekresyonu da minimal seviyede kalır. Bu şartlarda gliseminin kontrolü tamamen dışarıdan verilen insülin ve glukoz ile sağlanır. Eğer İR mevcutsa, dışarıdan verilen insülin ile plazma glukoz düzeyinde çok az veya hiç düşme olmayacaktır. İnsülin duyarlılığında ise, plazma glukoz düzeyi çok düşecek ve bunu öglisemik tutabilmek için, dışarıdan fazla miktarda glukoz infüzyonu gerekecektir.<sup>133</sup>

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi için her iki kola ayrı birer kanül takılır. Kanüllerden biri glukoz ve insülin infüzyonu için antekübital vene, diğeri ise açılan arter hattına yerleştirilir. Arteriyel kateterizasyonun gerekliliği insülinin doku glukoz uptake' ini uyarmasından kaynaklanır. Dışarıdan verilen insülin, periferik dokularda glukoz uptake ve metabolizmasını uyardığından arter ve ven arasında 0.1 ile 2.0 mmol arasında plazma glukoz farkı oluşur.<sup>133</sup> Bu farklılık testin sonucunu etkileyebileceğinden ideal değerlendirme yapılamaz. Araştırmacılar ön kolun 60-70 santigrad dereceye kadar ısıtılması halinde arteriovenöz kapillerlerin maksimal oranda açıldığı ve venöz kanın arteriyelize hale geldiğini göstermişlerdir.<sup>132,134,135</sup> Bu durumda HÖKT yapılışı daha risksiz hale gelmiştir, örnekleme yapılacak kol, ısısı termostat tarafından kontrol edilen kapalı bir cihaz içinde, kuru hava ile ısıtılır ve antekübital vene takılan kateter yardımıyla arteriyelize kan elde edilir. Bu sistemde insülin ve dekstroz infüzyonu antekübital venden, plazma glukoz düzeyi örnekleme ise arteriyelize edilmiş venöz kandan yapılır.

**4 - Diğer yöntemler :** İR'nin belirlenmesinde geçerli yöntem olarak kabul edilmemesine karşın kolaylığı nedeniyle tercih edilen diğer testler ise, İnsülin tolerans testi, insülin süpresyon testi, HOMA (homeostatic model assessment) ve CIGMA (constant glucose infusion with model assessment) testleridir.<sup>133</sup>

#### **2.3.4. İnsülin Direnci, Obezite ve Metabolik Sendrom**

İnsülin direnci, dokuların insülin tarafından idare edilen glukoz uptake ve metabolizmasındaki bozulmadır.<sup>116</sup> İlk olarak 1939 yılında Himsworth<sup>116</sup> tarafından "diyabetik hastalarda dokuların insülin etkilerine karşı duyarlılığını kaybetmesi" şeklinde tanımlanan İR, bugün, egzogen ve endojen insüline vücudun bozulmuş biyolojik cevabı olarak tanımlanmaktadır. Bozulan bu



biyolojik cevap, metabolik (karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması) veya mitojenik (büyüme, farklılaşma, DNA sentezinde yavaşlama ve gen transkripsiyonunda bozulma gibi) olabilir.<sup>116</sup> insülinin salınışından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen her basamakta oluşabilecek engeller, insülinin etkilerini bloke edeceğinden İR'ne yol açarlar.<sup>117</sup>

Normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının ve hepatik glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının suprese edilememesi olarak da tanımlanan İR ile ilgili erişkin çalışmaları metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin İR olduğunu ve İR derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında ilişki olduğunu göstermektedir.<sup>118,119</sup> Bir başka deyişle obeziteye değişik ölçülerde İR eşlik etmekte fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak İR temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin İR'ne bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile İR arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin de insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir.<sup>120</sup> Çocuklarda İR'nin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda "Nuclear Magnetic Resonance" ile iskelet kasındaki TG içeriği ölçülmüş ve obez adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>121</sup> Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF- $\alpha$  gibi inflamasyon mediyatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik inflamasyon oluşturarak İR'ne neden olduğu üzerinde durulmaktadır.<sup>122,123</sup> Yine yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir.<sup>124,125</sup> Bir başka deyişle endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hemde diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Metabolik sendrom, daha doğrusu İR ve buna bağlı artmış insülin salgılanması bir çok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obezite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astma gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (VLDL ve TG yüksekliği, HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, uzun boyluluk, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir.<sup>123</sup>

### 2.3.5. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 12 milyon yetişkinde ya da nüfusun % 5'inde Tip 2 DM bulunmaktadır. Ve bu kişilerin de yaklaşık % 70-80'i obezdir.<sup>144</sup> Hem Tip 2 DM hem de obezite kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış bağımsız risk faktörleridir.<sup>144</sup>

Glukoz homeostazı karaciğerden glukoz üretimi ile yağ, kalp kası ve iskelet kası gibi insüline bağımlı dokularda ve beyin, eritrosit ve renal medulla gibi insüline bağımlı olmayan dokularda glukoz tüketimi arasındaki dengeye bağlıdır.<sup>145</sup> Glukoz metabolizmasının iyi bir şekilde ayarlanması üzerinde birçok hormon ve metabolik ara ürünün etki göstermesine rağmen, normal glukoz tüketimi primer olarak sadece üç faktöre bağlıdır.<sup>145</sup>

1. Vücudun hem akut hem de kronik olarak insülin salgılama yeteneği
2. İnsülinin hepatik glukoz outputunu inhibe etme yeteneği ve glukoz tüketimini artırması (insülin duyarlılığı)
3. İnsülin yokluğunda glukozun hücre içine girebilme yeteneği (glukoz duyarlılığı veya glukoz etkinliği)

Tip 2 diyabetiklerde en az iki patolojik defekt vardır. Bunlardan birisi insülinin periferik dokularda glukoz metabolizmasını uyarma veya karaciğerden glukoz outputunu inhibe edebilme yeteneğinde azalmadır ki bu İR'ni ifade eder. Diğer endokrin pankreasın bu İR'ni tamamen kompanze edememesi yani glukozun uyardığı insülin salgılanmasında bir defektle kendini gösteren görece insülin eksikliğidir. Tip 2 diyabetin patogenezinde rol alan bu iki ana defektin oluşumuna normal glukoz toleransından DM' a ilerlemeye yol açan genetik ve çevresel faktörler neden olur.<sup>145</sup> Çok sayıda prospektif çalışmada tip-2 DM' da ana metabolik bozukluğun kalıtımla geçen insülin bozukluğu olduğu ve hiperinsülineminin, pankreas beta hücreleri tarafından İR'ni dengelemek için kompensatuar yanıt olarak oluştuğu ortaya konmuştur.<sup>146</sup> Sonuçta oluşan hiperinsülinemi, hücrelere glukozun normal girişini sağlar.

Obezitenin insülin aktivitesi bozukluğu ile yakından ilişkisi olduğu açıkça saptanmış olduğundan genel olarak obezite ile diyabet arasındaki bağlantıdan bu metabolik bozukluğun sorumlu olduğu kabul edilir.<sup>147</sup> Obezite İR'ni artırır ve aşikar tip 2 diyabete neden olur.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz tolerans bozukluğu ve obezite tip 2 diyabet için klasik risk faktörleri ise de dislipidemi (özellikle hipertrigliseridemi ve düşük düzeyde HDLc) ve hipertansiyon gibi risk faktörleri de bulunmaktadır.<sup>148</sup> 1988 yılında Reaven<sup>148</sup> İR'nin hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalıkların altında yatan temel metabolik bozukluk olduğu

hipotezini ileri sürmüştür. İR'nin her iki durumda da doğrudan ya da dolaylı olarak sekonder belirtileri ile tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için zemin hazırladığını öne sürmüştür.

Artmış vücut ağırlığı uygunsuz serum lipid profili ile birliktelik gösterir. Dislipoproteinemi aşikar diyabetin önemli bir prediktörü olarak bilinir. Artmış TG düzeyi ve azalmış HDLc düzeyi ile karakterize dislipoproteinemi İR'nin önemli bir bulgusudur. Bu lipid metabolizması bozukluğu fenotip B olarak adlandırılan ve LDLc bir alt tipi olan küçük, yoğun LDLc partikülleri ile sıkça birliktelik gösterir ve bu aterojenik olup tip 2 diyabet için güçlü bir prediktördür.<sup>149</sup>

Azalmış insülin etkisini kompanse etmek için hem tip 2 diyabette hem de bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda açlık ve postprandial insülin konsantrasyonları yükselir. San Antonia kalp çalışmasında<sup>144</sup> serum insülin seviyelerinin hipertrigliseridemi, düşük HDLc, hipertansiyon ve tip 2 diyabetle karakterize metabolik bozukluğun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Yüksek açlık insülin düzeyleri gösteren metabolik bozukluk henüz çocuklukta gösterilmiştir. Aterojenik özelliği nedeniyle bu bozukluğun özellikle genç yaşlar için tehlikeli olduğu bildirilmiştir.<sup>149</sup>

### **2.3.6. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon**

Prospektif çapraz kontrollü birçok çalışma İR, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır.<sup>131,148,150-155</sup> Ferannini ve arkadaşları<sup>148</sup> 1987 yılında insülin klemptekniğini kullanarak esansiyel hipertansiyonlu, kilosunu normal, diyabeti bulunmayan bireylerde kan basıncı arttıkça insülin duyarlılığının azaldığını göstermişlerdir. İnsülinin aracılık ettiği tüm vücut glukoz kullanımını esansiyel hipertansiyonlu bireylerde yaklaşık olarak % 30-40 azalmıştır ve İR'nin ağırlığı kan basıncı yüksekliği ile yakından ilişkilidir. İR, glukojen sentezini yansıttığı gösterilmiş olan oksidatif olmayan glukoz düzenlenmesindeki bozuklukları açıklamaktadır.<sup>148</sup> Bir çalışmada Manicardi ve arkadaşları<sup>155</sup> hipertansiyonu olan ve olmayan şişman bireylerde sistemik kan basıncı, oral glukoz toleransı ve plazma insülin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Glukoz toleransı şişman normotansif bireylerde normal iken, şişman hipertansif bireylerde hafif bozulmuş olarak bulundu. Şişman hipertansif bireylerde, oral glukoz verilmesine plazma insülin yanıtı şişman normotansif bireylere oranla üç kat artmıştı. Ve bu şişman hipertansif bireylerde İR'nin daha ciddi boyutlarda olduğunu gösteriyordu. Manicardi<sup>155</sup> ve arkadaşları şişman hipertansif bireylerde oral glukoz tolerans

testi sırasında plazma insülin konsantrasyonu ile yüksek kan basıncı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu gösterdiler. Böylelikle İR veya hiperinsülineminin sistolik/diyastolik kan basıncı artışından sorumlu olduğu sonucuna ulaştılar.<sup>155</sup>

İnsülin direnci-hipertansiyon ilişkisinde suçlanan birçok faktör vardır. Sempatik sistem aktivitesinde artma, vasküler düz kas hücresinde proliferasyon, iyon transport sistemindeki bozukluklar ve renal sodyum reabsorbsiyonunda artma bu faktörlerden en fazla kabul görenleridir.<sup>154</sup>

Natalie ve arkadaşları<sup>144</sup> esansiyel hipertansiyonlu bireylerde İR'nden birincil sorumlu dokunun kas dokusu olduğunu ön kol kateterizasyon tekniğini kullanarak göstermişlerdir. Bu açılardan hipertansiyondaki İR, Tip 2 DM ve şişmanlardaki insülin etkinliğinde gözlenen bozukluğu (örneğin kas dokusunda glukojen oluşumunun bozulması) anımsatmaktadır. Daha şişman toplumlarda yapılan araştırmalarda hem Pollare ve arkadaşları hem de Laakso ve arkadaşları<sup>144</sup> İR ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı doğrulayan kanıtlar elde etmişlerdir. Bu sonuçlardan sonra esansiyel hipertansiyonlu bireylerin yaklaşık % 60' ında insüline direnç olduğu kanısına varılabilir.<sup>144</sup> Julius ve arkadaşları<sup>156</sup> İR'nin hipertansif değişikliklerin oluşumuna sekonder oluştuğunu iddia etmişlerdir. Literatürde, plazma insülin düzeyi ile hipertansiyon gelişiminin önceden saptanabileceğini gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur.<sup>152,154</sup>

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda oral glukoz yüklemesine yüksek plazma glukoz ve insülin cevabı olduğu gösterilmiştir. Bu durum sempatik sinir sistemi aktivasyonu, bozuk adrenomedüller aktivite ve hiperinsülinemiye bağlı renal sodyum retansiyonu ile açıklanabilir.<sup>117</sup>

### **2.3.7. İnsülin Direnci ve Dislipidemi**

İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemide oluşan lipid metabolizması bozuklukları; TG, apolipoprotein B, LDLc düzeylerinde artma ve özellikle HDLc' ün alt grupları olan HDLc-2 de ve Apo AI' de azalma olarak özetlenebilir.<sup>157</sup> Bu değişiklikler, obezite ve tip 2 diyabetin dışındaki İR sendromlarında da oluşabilmektedir. Araştırmalar, tip 2 diyabetiklerin normoglisemik birinci derece yakınlarında da İR'ne bağlı hipertrigliseridemi geliştiğini tespit etmişlerdir.<sup>158</sup> Bu bozukluklar tip 2 diyabet ve obez ve obez olmayan İR'nde koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz riskini arttıran faktörlerdir.

### 2.3.8. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenizm

Valproik asit alan hastaların birçoğunda seks hormonlarında anormallik olduğunu destekleyen çalışmalar vardır.<sup>23,31,32</sup> Epilepsili VPA alan kadınlarda hiperandrojenizm ve PCOS sıklığındaki artış eskiden beri bilinmektedir.<sup>33,34</sup> Bu kadınlardaki hiperandrojenizm sıklıkla obezite ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir.<sup>32,34</sup> Obez PCOS'lu kadınların % 20-40'ında bozulmuş glukoz toleransı ve İR tespit edildiği bilinmektedir. Obez PCOS'lularda tespit edilen açlık hiperinsülinemisinin kısmen artmış bazal insülin sekresyonuna ve azalmış hepatik insülin klirensine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Obez olan ve olmayan PCOS'lularda oral glukoz yükselmesine artmış insülin cevabı gözlenirken, birinci derece yakınları tip 2 diyabet olan PCOS'lularda first-phase insülin cevabının ve  $\beta$  hücre fonksiyonunun bozulduğu ve adipositlerde obeziteden bağımsız olarak GLUT 4 sentezinin azaldığı tespit edilmiştir.<sup>159</sup>

Yüksek serum androjen düzeyleri epilepsi için VPA alan erkeklerde de son zamanlarda rapor edilmesine karşın bu durum hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>35</sup> Hiperinsülinemi erkeklerde, kadınlardaki gibi hiperandrojenizm ile ilişkili değildir, çünkü testosteron sekresyonunda farklı feedback regülasyon mekanizmaları öne sürülmüştür.<sup>29</sup> Pubertal matürasyonun sensitif periyodu esnasında VPA kullanımı epilepsili kızlarda hiperandrojenizme neden olabilir ve pubertal gelişim ile hiperandrojenizm sıklığı artar.<sup>31</sup> Vainionpaa ve arkadaşları VPA alan 16 kız hastanın 6 tanesinde (%38) hiperandrojenizm tespit etmişlerdir.<sup>31</sup> Bunun tersine Verotti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada obezitesi olan ya da olmayan hastalarda seks hormon değişkenliği gözlemlenmemiştir. Birçok çalışmada epilepsi için uzun süre antiepileptik tedavi sonrası obez olan kadınlarda hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir.<sup>14,32</sup> VPA ile tedavi edilen obez kadınlardaki hormonal anormallikler sıklıkla menstruel bozukluklar ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca VPA'nın infertilite riskini artırdığı da bildirilmektedir.

### **3. GERIC VE YÖNTEM**

Bu çalışma Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 07/22-01 karar sayılı, 1060 dosya numaralı onay alındı. Çalışma giderleri Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Bilimsel Araştırma Fon Saymanlığı tarafından karşılandı. Çalışmaya başlamadan önce hastaların ebeveynlerinden sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alındı. (Ek 1)

Hastalara epilepsi tanısı, öykü, klinik ve EEG bulgularıyla konuldu. Hastaların epilepsileri International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasına göre gruplandırıldı (Tablo 2). Çalışmaya ilk kez epilepsi tanısı alan, daha önce antiepileptik tedavi almamış olan ve yaş grubu 0-18 arasında olan hastalar alındı. Kranial görüntülemesinde patoloji saptanan, kromozom anomalisi bulunan, epilepsi dışında başka bir hastalığı olan, VPA dışında kilo alımına neden olabilecek ilaç tedavisi alan ( antipsikotik ilaçlar, trisiklikler gibi ), birden fazla antiepileptik kullanan, psikomotor gelişim geriliği olan, endokrin hastalığı olan, obez olduğu saptanan ve nörolojik muayenesinde patolojisi saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı' na müracaat eden ve yeni epilepsi tanısı alarak VPA tedavisi başlanan 0,75-17 yaş arası toplam 47 çocuk hasta dahil edildi. 10 hasta takiplere düzenli devam etmemesi, üç hasta ise tedaviye ikinci antiepileptik eklenme gereksinimi olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 34 hasta çalışmayı tamamladı.

Tedavinin 6. ve 12. ayında elde edilen klinik ve metabolik parametreleri, tedavi başlanmadan önceki klinik ve metabolik parametreler ile karşılaştırılması planlandı.

Hastalara ilk bir hafta 10 mg/kg/gün dozda VPA başlandı ve izlemde hastanın durumu ve kan ilaç düzeyine göre doz modifiye edildi.

Çalışma, VPA kullanan hastalarda sıkça gözlenen kilo alımının mekanizmasını araştırmaya yönelik planlanmış olup tedavi öncesi poliklinik muayenesi sırasında hastaların oksolojik parametreleri (boy, kilo, VKİ, boy SDS, ağırlık SDS), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ve ilave olarak tedavi öncesi alınan açlık insülin, glukoz, HDLc, LDLc, TG ve kolesterol düzeyleri tedavinin 6. ve 12. ayında alınan değerler ile ; SHBG ve adrenal andojen düzeyleri (17-OH progesteron, androstenodion, DHEA-S, FTE, TTE) başlangıçta ve

tedavinin 12. ayındaki veriler ile karşılaştırıldı. İnsulin rezistans indeksi olarak açlık glukoz/insülin oranı ile HOMA {açlık [Glukoz(mmol/L)Xİnsulin)/22.5]} indeksleri kullanıldı.

### 3.1.Antropometrik Ölçümler

**Kilo ölçümü:** Hastaların ağırlıkları sabah aç iken ölçüldü. Ağırlık tayini için en yakın 100 gr. kullanıldı. Kilo ölçümlerinde Türk çocuklarının standart ağırlık ve persantil eğrileri referans olarak alındı.<sup>160</sup>

**Boy ölçümü:** Hastaların boyları ayakkabısız olarak standart boy ölçüm cihazı (stadiometre) kullanılarak ölçüldü. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yere paralel olmasına dikkat edildi. İki yaş altındaki hastalarda boy ölçümü yatar pozisyonda yapıldı. Boy ölçümlerinde Türk çocuklarının standart boy ve persantil eğrileri referans olarak alındı.<sup>160</sup>

**Vücut Kitle İndeksi ölçümü:** Olguların VKİ'leri ise ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak elde edildi. Çalışma öncesi ve sonrası tüm olgularda VKİ persantilleri ise, 85-95.persantil (fazla kilolu), >95. persantil (obez) olarak sınıflandırıldı.

### 3.2.Laboratuvar İncelemeleri

Çalışma için alınan kanlar 12 yaşından küçük çocuklar için 8 saat, daha büyük çocuklar için 12 saatlik açlık sonrası ve sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alındı.

**Kan şekeri ölçümü:** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Kan şekeri, spektrofotometrik yöntemle tam otomatize Roche Diagnostics Modular otoanalizöründe çalışıldı. Açlık kan şekeri normal değerleri 70-120 mg/dl arasında kabul edildi.

**Serum Lipidleri Çalışma Yöntemi:** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle tam otomatize Roche Diagnostics Modular otoanalizöründe çalışıldı. TK için 1-3 yaş için kız ve erkeklerde 45-182 mg/dl, 4-6 yaş için kız ve erkeklerde 109-189 mg/dl, 6-9 yaş için kızlarda 122-209 mg/dl, erkeklerde 126-191 mg/dl, 10-14 yaş için erkeklerde 130-204 mg/dl, kızlarda 124-217 mg/dl, 15-19 yaş için erkeklerde 114-198 mg/dl, kızlarda ise 125-212 mg/dl; TG için 0-5 yaş için erkeklerde 30-86 mg/dl, kızlarda 32-99 mg/dl, 6-11 yaş için erkeklerde 31-108 mg/dl, kızlarda 35-114 mg/dl, 12-15 yaş için erkeklerde 36-138 mg/dl, kızlarda 41-138 mg/dl, 16-19 yaş için erkeklerde 40-163 mg/dl, kızlarda 40-128 mg/dl; HDLc için 1-13 yaş arasında 35-84 mg/dl, 14-19 yaş arasında

ise 33-65 mg/dl; LDLc için ise 1-9 yaş arasında 60-140 mg/dl, 10-19 yaş için 50-170 mg/dl normal değer olarak kabul edildi.

**Serum İnsülin Çalışma Yöntemi:** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda IMMULITE 2500 cihazıyla Insulin Diagnostic Products Corporation (DPC) kitleri ile kimyasal immünoassay yöntemi ile external kalite sistemi kullanılarak çalışıldı. Açlık insülin normal değerleri 7-24 uIU/mL olarak kabul edildi.

**Serum Serbest Valproik Asit Düzeyi Çalışma Yöntemi:** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Cobas Integra 800 (Roche inc) analizörüne uygun ticari kit kullanılarak, florasan polarizasyon immünoassay yöntemiyle çalışıldı. Serum serbest VPA normal değerleri 50-100 µg/ml olarak kabul edildi.

Serum TTE, DHEA-S, SHBG, androstenedion DPC kitleri ile kimyasal immünoassay yöntemi ile external kalite sistemi kullanılarak çalışıldı.

Serum FTE ve 17-OH progesteron düzeyleri Radioimmünoassay (RIA) yöntemiyle, BIOSOURCE firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı.

### **3.3.İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistik değerlendirme için SPSS 11.0 (Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılığı yansıtan değer olarak p değeri  $\leq 0.05$  olarak seçildi. Hasta sonuçlarının ortalamaları ve standart sapmaları tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılarak hesaplandı ve laboratuvar değerlerinin ortalamaları veri grupları arasında tekrarlı ölçümler düzeni kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmasında bağımlı grup varyans analizi (Paired-Sample T Test) kullanıldı.



#### **4. BULGULAR**

Hastaların nöbet sınıflaması, ayrıntılı öykü, aile hikayesi, nörolojik muayene, uyku ve/veya uyanıklık EEG'leri de kullanılarak yapıldı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların epilepsi tipleri

<b>Epilepsi Tipi</b>	<b>Hasta Sayısı (n)</b>
Jeneralize Tonik Klonik Epilepsi	13
Sekonder Jeneralize Parsiyel Epilepsi	8
Absans Epilepsi	4
Komplike Febril Konvülsiyon	4
Kompleks Parsiyel Epilepsi	2
Basit Parsiyel Epilepsi	1
Jeneralize Atonik Epilepsi	1
Jüvenil Miyoklonik Epilepsi	1
<b>Toplam</b>	<b>34</b>

Ortalama yaşı  $7.76 \pm 4.75$  (0.75-17.0) yıl, ortanca yaşı 7.22 yıl olan, 21'i erkek (%61.8), 13'ü kızdan (%38.2) oluşan toplam 34 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların 24 tanesi prepubertal iken, 10 tanesi pubertal dönemde idi. Pubertal dönemde olanlardan dört hasta Tanner evre 2, dört hasta evre 5 iken, evre 3 ve 4 olan birer hasta vardı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve puberte durumları

<b>Cinsiyet</b>		<b>Yaş (Yıl)</b>	<b>Puberte Durumu</b>	
Kız (%)	Erkek (%)	Ort±SD (min-max)	Prepubertal (%)	Pubertal (%)
13(%38.2)	21 (%61.8)	7.76±4.75 (0.75-17)	24 (%70)	10 (% 30)

Tedavi izlemindeki kilo alımlarına bakıldığında 6. aydaki ağırlık persantilleri, VKİ persantilleri ve VKİ SDS' leri başlangıç ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Ancak bu durum başlangıç ve 12. ay ile 6. ay ve 12. ay kıyaslandığında **Tablo 11.** Hastaların tedavi boyunca olan antropometrik durumları

	<b>Başlangıç</b>	<b>6. ay</b>	<b>12.ay</b>	<b>p</b>
<b>AğırlıkPersantili ort±standsapma (min/max)</b>	60.95±25.4 (8.37/97.02)	67.69±25.75 (16.17/99.3)	66.69±25.18 (13.7/99.3)	p <sub>1</sub> 0.049* p <sub>2</sub> 0.10 p <sub>3</sub> 0.83
<b>VKİ Persantili ort±standsapma (min/max)</b>	62.33±25.16 (5.94/92.49)	69.32±25.41 (19.18/98.11)	67.43±24.95 (21.87/98.27)	p <sub>1</sub> 0.009* p <sub>2</sub> 0.25 p <sub>3</sub> 0.78
<b>VKİ SDS ort±standsapma (min/max)</b>	0.38±0.80 (-1.56/1.44)	0.66±0.84 (-0.87/2.08)	0.61±0.84 (-0.78/2.17)	p <sub>1</sub> 0.001* p <sub>2</sub> 0.09 p <sub>3</sub> 0.85

istatistiksel anlamlı bir artış saptanmadı (Tablo 11).

P<sub>1</sub>: Başlangıca göre 6. ay değerleri

P<sub>2</sub>: Başlangıca göre 12. ay değerleri

P<sub>3</sub>: 6. aya göre 12. ay değerleri

\* İstatistiksel anlamlı değer

Tedavinin başlangıcında hiçbir olgunun kilo persantili < 3 p değerinde değildi. Başlangıçta > 97 persantil olan hiçbir hasta yok iken, tedavinin 6. ve 12. ayında bir olgu (aynı olgu) > 97 persantil değerine ulaştı. Ancak bu olgunun başlangıç persantil değeri 90-97 p dilimine giriyordu. Hastalar VKİ persantillerine göre incelendiğinde ise başlangıçta ve tedavinin 6. ayında toplam 8 fazla kilolu hasta varken, bu sayı tedavinin 12. ayında 6 idi. Ancak başlangıçta obez grup kabul edilen > 95 p olan hiçbir hasta yok iken, tedavinin 6. ve 12. ayında dört obez hasta olduğu gözlemlendi (Tablo 12). Başlangıçta dört, 6. ayda üç ve 12. ayda ise bir olgunun yaşı nedeni ile VKİ persantil değerleri hesaplanamadı. Başlangıçta VKİ persantil hesabı yapılamayan dört olgu, W/H ölçümleri ile değerlendirildiğinde, iki olgunun tedavi boyunca normal kilolu grupta yer aldığı, diğer iki olgunun ise tedavi öncesi ve

tedavinin 6. ayında normal kilolu grupta iken, tedavinin 12. ayında fazla kilolu gruba ilerlediği saptandı. Bu dört olgunun W/H SDS değerleri  $\pm 2$  arasında idi. Bu olguların hiçbirisinde obezite gözlenmedi.

**Tablo 12.** Hastaların tedavi boyunca olan kilo persantil dağılımları

	< 3p	3-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-90p	90-97p	>97p
<b>Başlangıç</b>	-	2	3	5	12	8	4	-
<b>6. ay</b>	-	1	3	4	10	10	5	1
<b>12. ay</b>	-	1	2	9	6	9	6	1

Başlangıçta fazla kilolu olan 4 hastada tedavinin 6. ayında obezite gelişti ve bunlardan 3 tanesi 12. ayda da obez gruba girmeye devam ederken bir olgunun 12. ay sonunda yeniden fazla kilolu gruba girdiği gözlemlendi. Bir olgu ise başlangıçta normal kilolu iken 6. ayda fazla kilolu, 12. ay sonunda ise obez gruba dahil oldu (Tablo 13). Obezite gelişen bu olguların ebeveynlerine baktığımızda iki olgunun annesinin VKİ değeri 25-30 arası iken > 30 değeri yoktu. Bir olgunun babasının VKİ değeri 25-30 arası iken, > 30 olan değer yoktu. Olgulardan

**Tablo 13.** Hastaların tedavi süresince olan VKİ persantilleri

	< 5p	5-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-85p	85-95p	>95p
<b>Başlangıç</b>	-	2	2	5	10	3	8	-
<b>6. ay</b>	1	1	2	7	4	5	8	4
<b>12. ay</b>	1	-	2	9	5	5	6	4

bir tanesinde ailede tip 2 DM öyküsü mevcuttu.

Tedavinin 6. ve 12. ayındaki serum VPA düzeyleri ve alınan VPA dozları incelendiğinde, 6. ayda hastaların almış olduğu ilaç dozları ve bu ilaçların serumdaki konsantrasyonları, 12. aydaki değerlere göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların tedavinin 6. ve 12. ayındaki VPA dozları ve serum VPA düzeyleri

	<b>6. ay</b>	<b>12. ay</b>	<b>p</b>
<b>VPA dozu (mg/kg)</b>	24.22±3.86	22.56±2.72	0.002*
<b>ortalama±standsapma</b> <b>(min-max)</b>	(16.4-31.4)	(15.4-28.2)	
<b>Serum VPA düzeyi</b> <b>(µg/mL)</b>	69.68±12.32	62.22±11.82	0.014**
<b>ortalama±standsapma</b> <b>(min-max)</b>	(51.2-91.6)	(41.6-91.6)	

\* İstatistiksel anlamlı değer

Prepubertal ve pubertal dönemdeki hastaların ayrı ayrı adrenal androjen düzeylerine bakıldığında bir yıllık tedavi süresinde TTE, FTE, DHEAS, 17 OH progesteron, androstenodion değerlerinde ve SHBG düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 15-16).

**Tablo15.** Prepubertal dönemdeki hastaların (n=24) tedavi başlangıcı ve 12. aydaki adrenal androjen düzeyleri

	<b>Başlangıç</b>	<b>12. ay</b>	<b>p</b>
<b>TTE (ng/dL)</b>	20.15±0.73	20.72±2.49	0.213
<b>Ort±Standart Sapma</b> <b>(min-max)</b>	(20-23.6)	(20-30.3)	
<b>FTE (pg/mL)</b>	0.27±0.23	0.2±0.17	0.226
<b>Ort±Standart Sapma</b> <b>(min-max)</b>	(0.1-0.9)	(0.1-0.7)	
<b>SHBG (nmol/L)</b>	110.92±45.49	115.59±39.07	0.483
<b>Ort±Standart Sapma</b> <b>(min-max)</b>	(21.1-179)	(46.2-180)	
<b>Androstenodion (ng/mL)</b>	0.46±0.32	0.39±0.19	0.083
<b>Ort±Standart Sapma</b> <b>(min-max)</b>	(0.3-1.34)	(0.3-0.98)	
<b>DHEAS (µg/dL)</b>	20.32±15.2	21.69±19.08	0.202
<b>Ort±Standart Sapma</b>	(15-78.4)	(15-102)	

<b>(min-max)</b>			
<b>17-OH Progesteron (ng/mL)</b>			<b>0.234</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	0.63±0.42	0.56±0.33	
<b>(min-max)</b>	(0.1-1.5)	(0.2-1.3)	

**Tablo16.** Pubertal dönemdeki hastaların (n=10) tedavi başlangıcı ve 12. aydaki adrenal androjen düzeyleri

	<b>Başlangıç</b>	<b>12. ay</b>	<b>p</b>
<b>TTE (ng/dL)</b>			<b>0.088</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	158.69±196.67	265.97±348.82	
<b>(min-max)</b>	(20-502)	(34.5-991)	
<b>FTE (pg/mL)</b>			<b>0.710</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	5.42±6.21	4.94±5.32	
<b>(min-max)</b>	(0.80-18.1)	(1.3-15.6)	
<b>SHBG (nmol/L)</b>			<b>0.225</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	43.05±17.39	36.0±8.99	
<b>(min-max)</b>	(16.6-66)	(23.4-50.7)	
<b>Androstenodion (ng/mL)</b>			<b>0.484</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	1.78±0.90	1.91±1.16	
<b>(min-max)</b>	(0.52-3.21)	(0.67-3.84)	
<b>DHEAS (µg/dL)</b>			<b>0.718</b>
<b>Ort±Standart Sapma</b>	135.83±101.05	130.25±87.04	
<b>(min-max)</b>	(24.1-348)	(18.5-300)	
<b>17-OH Progesteron</b>			<b>0.125</b>
<b>(ng/mL)</b>	1.83±1.10	1.54±0.83	
<b>Ort±Standart Sapma</b>	(0.2-3.5)	(0.4-2.7)	
<b>(min-max)</b>			

Hastaların tedavi boyunca olan lipid profil değişimleri incelendiğinde başlangıç tedavisine göre 6. ve 12. aydaki TK düzeylerinde; başlangıca göre 12. ayda ve 6. aya göre 12. aydaki LDLc düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 17).

Hastaların serum glukoz düzeyleri ve HOMA indeksleri değerlendirildiğinde başlangıç düzeylerine göre tedavinin 6. ayındaki açlık serum glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gözlenirken diğer glukoz karşılaştırmalarında ve HOMA indekslerinde anlamlı bir değişim saptanmadı. Açlık insülin düzeylerinde anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Açlık glukoz/insülin oranları karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre, tedavinin 12. ayında anlamlı bir sonuç elde edildi ancak bazal ile 6.ay ve 6.ay ile 12. ay arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 18).

**Tablo 17.** Hastaların tedavi süresince olan lipid profil değişimleri

	<b>Başlangıç</b>	<b>6. ay</b>	<b>12. ay</b>	<b>p</b>
<b>Trigliserit</b> (mg/dL) (min-max)	81.96±31.02 (33-146)	89.41±48.04 (48-229)	87.55±39.65 (48-205)	p <sub>1</sub> 0.95 p <sub>2</sub> 0.95 p <sub>3</sub> 0.61
<b>Total kolesterol</b> (mg/dL) (min-max)	126.10±16.15 (101-156)	149.65±26.85 (110-227)	153.24±23.96 (92-205)	p <sub>1</sub> 0.001* p <sub>2</sub> 0.001* p <sub>3</sub> 0.14
<b>HDLc</b> (mg/dL) (min-max)	54.41±14.34 (29-93)	52.58±8.95 (37-74)	50.31±10.02 (33-76)	p <sub>1</sub> 0.70 p <sub>2</sub> 0.88 p <sub>3</sub> 0.27
<b>LDLc</b> (mg/dL) (min-max)	74.65±23.99 (36-121)	78.13±22.91 (38-129)	85.37±22.37 (30-128)	p <sub>1</sub> 0.35 p <sub>2</sub> 0.003* p <sub>3</sub> 0.02*

P<sub>1</sub>: Başlangıca göre 6. ay değerleri

P<sub>2</sub>: Başlangıca göre 12. ay değerleri

P<sub>3</sub>: 6. aya göre 12. ay değerleri

\* İstatistiksel anlamlı değer

**Tablo 18.** Tedavi süresince olan açlık serum glukoz, insülin değerleri ve İR indeksleri

	<b>Başlangıç</b>	<b>6. ay</b>	<b>12. ay</b>	<b>p</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b> <b>Ort±Stand sapma</b> (min-max)	83.02±9.44 (60-96)	87.26±8.67 (65-104)	85.82±7.93 (69-112)	p <sub>1</sub> 0.02* p <sub>2</sub> 0.14 p <sub>3</sub> 0.46
<b>Açlık insülin düzeyi</b> (uIU/mL) <b>Ort±Stand sapma</b> (min-max)	6.93±5.78 (2-23.4)	6.98±8.25 (2-36.9)	5.42±6.05 (2-27.5)	p <sub>1</sub> 0.96 p <sub>2</sub> 0.18 p <sub>3</sub> 0.28
<b>HOMA</b> <b>Ort±Stand sapma</b> (min-max)	1.46±1.29 (0.3-5.34)	1.53±1.98 (0.34-9.52)	1.21±1.53 (0.37-7.64)	p <sub>1</sub> 0.82 p <sub>2</sub> 0.38 p <sub>3</sub> 0.40
<b>Açlık glukoz/insülin oranı</b> <b>Ort±Stand sapma</b> (min-max)	20.23±14.41 (3.72-46.5)	27.55±16.8 (2.82-50.5)	27.7±14.54 (3.84-49)	p <sub>1</sub> 0.09 p <sub>2</sub> 0.05* p <sub>3</sub> 0.94

---

P<sub>1</sub>: Başlangıca göre 6. ay değerleri  
P<sub>2</sub>: Başlangıca göre 12. ay değerleri  
P<sub>3</sub>: 6. aya göre 12. ay değerleri  
\* İstatistiksel anlamlı değer

## **5. TARTIŞMA**

Çocukluk çağıının sık görülen kronik hastalıklarından biri olan epilepsi tedavisinde, son yıllarda daha etkin ilaçların bulunmasıyla oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Yeni AEİ'ın kullanıma girmesi, bu ilaçların uzun süre kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkilerin önemini arttırmış ve bu konudaki bilimsel araştırmaların daha da artmasına neden olmuştur. Hastaların % 50'ye yakın bir kısmında, AEİ kullanımına bağlı bir yan etki gözlenmesi, bu yan etkilerin hekim ve hasta tarafından bilinmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.<sup>64</sup> Antiepileptik tedavinin uzun süreli yan etkileri arasında kilo alımı ve obezite de yer almaktadır. AEİ' lardan özellikle VPA, CBZ, vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin kullanımı obezite ve kilo alımına neden olmaktadır.<sup>7,8</sup> Epilepsi dışında migren profilaksisi ve affektif bozukluklar gibi epileptik olmayan hastalıklarda da kullanılabilen<sup>162,163</sup> majör bir antiepileptik olan VPA tedavisi sonucunda gelişen kilo alımı, ilacın sık görülen bir yan etkisi olup, hem çocuk hem de erişkinlerde görülebilmektedir. Literatürde bu konuda çocukluk yaş grubunda yapılmış uzun dönem izlemin olduğu prospektif fazla sayıda çalışma olmaması nedeni ile yaptığımız çalışmada, bir yıllık izlem boyunca VPA kullanan hastaların kilo alımlarını ve oluşan bu durumun hangi mekanizma ile oluştuğunu araştırdık.

Valproik asite bağlı kilo alımı genellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk üç ay içerisinde olmakla birlikte, literatürde 3 ile 20 ay arasında değişen sürelerle VPA kullanan hastalar incelenmiştir. Biz, 12 aylık izlemden VPA kullanımının, hastaların kilo alımı üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırdık. VPA tedavisi alan 34 hastanın incelendiği çalışmamızda hastaların ağırlık persantilleri, VKİ persantilleri ve VKİ SDS değerlerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir artış varken, başlangıca göre 12. ay değerlerinde ve 6. aya göre 12. ay değerlerinde anlamlı bir artış saptanmadı (Tablo 11). Başlangıçta obez olan hiçbir hasta yok iken tedavinin 6. ve 12. ayında dört hastada (%11) obezite geliştiği gözlemlendi. Obezite gelişen bu olguların ebeveynlerine baktığımızda iki olgunun annesinin VKİ değeri 25-30 arası iken > 30 değeri yoktu. Bir olgunun babasının VKİ değeri 25-30 arası iken, > 30 olan değer yoktu. Olgulardan bir tanesinde ailede tip 2 DM öyküsü mevcuttu. VKİ persantil aralıkları göz önünde bulundurulduğunda tedavinin 6. ayında hastaların %29' unun (n=10) , tedavinin 12. ayında ise

başlangıç persantillerine göre % 23' ünün (n=8) en az bir basamak ilerlediği saptanmıştır (Tablo 13).

Valproik asit kullanımına bağlı kilo alımı ile ilişkili literatürde bir çok çalışma mevcut olup bunların bir kısmı çocuklarda yapılmıştır. Egger ve Brett,<sup>12</sup> epilepsi tanısı ile VPA kullanan 100 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 44 hastada kilo artışı olduğunu bildirmişlerdir. Novak ve arkadaşlarının<sup>89</sup> retrospektif çalışmasında, tedaviye başlamadan önce 55 çocuk hastanın 14' ünde (% 25.4) VKİ' nin 90. persantilin üzerinde olduğu, ortalama 20 aylık VPA tedavisi sonrasında 20 (% 36.3) hastada VKİ' nin 90. persantilin üzerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Verrotti ve ark.'larının<sup>208</sup> prepubertal 20 kız çocuğunda yapmış olduğu bir çalışmada hastalardan 7' sinde (%35) obezite geliştiği saptanmıştır. Wirrell ve ark.<sup>16</sup> geç çocukluk ve adolosan dönemde VPA tedavisi alan 10-17 yaş arasındaki 43 çocuk hastada yaptığı çalışmada, hastaların % 14' ünün VKİ persantil aralıkları göz önünde bulundurulduğunda en az bir basamak ilerlediği saptanmıştır. Tan ve ark.'larının,<sup>166</sup> VPA kullanan 14 prepubertal kız çocuğunda yapmış olduğu bir çalışmada ortalama vücut ağırlığı, kontrol gruba göre daha yüksek tespit edilmiş ancak VKİ' leri arasında fark bulunmamıştır. Pylvanen ve ark.,<sup>29</sup> epilepsi tanısı ile VPA, CBZ ve okskarbazepin alan toplam 102 erişkin hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, VPA alan grup ile diğer AEİ' leri alan ve AEİ almayan grup arasında obezite açısından anlamlı bir fark saptamamıştır.

Çalışmamızda tedavinin 6. ayındaki kilo alımının anlamlı olması, buna rağmen 12. ay değerlerinde bu durumun gözlenmemesinin nedenini incelediğimizde, izlemde kilo artışı olmasına rağmen ilaç dozlarının yeniden düzenlenmediği ve ikinci 6 aylık dönemde olguların kilogram başına aldıkları VPA dozunun daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 14). Hastaların 12. ay serum VPA düzeylerine göre, 6. ay VPA düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek saptanmış olması bu bulguyu destekliyordu (Tablo 14). Ayrıca, kilo alımı konusunda tedavi öncesinde bilgilendirilen hastaların, tedavinin izleminde kilo alımlarını farketmeleri sonucunda, diyetlerine daha fazla dikkat etmelerinin, olası bir diğer açıklama olabileceği düşünüldü.

Bilindiği gibi obezite yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, beslenme alışkanlığı, kültürel ve psikolojik etkiler ve çevresel faktörler gibi multifaktöriyel bir etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Buna paralel olarak obezite prevalansında farklı yüzdelerin elde edilmesinin daha çok bu etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite prevalansı % 33 oranında saptanırken<sup>113</sup>, Avrupa'da bölgesel farklar



olmakla birlikte beş yaş altında % 4, 7-11 yaş arasında % 23, 12-18 yaş arasında ise %29 oranında saptanmıştır.<sup>115</sup> Ülkemiz verilerine baktığımızda ise bölgesel farklılıklarla beraber bu multifaktöryel etkilerin incelendiği çalışmalarda değişik obezite yüzdeleri verilmiştir.<sup>115,167,168</sup> Sonuç olarak AEİ alan hastalarda meydana gelen kilo alımında bu multifaktöryel etkileşim gözönünde bulundurulmalıdır.

Valproik asite bağlı kilo alımında insülin direncinin rolü açısından hastalarımızda başlangıç, 6. ay ve 12. ay HOMA İR indeksleri ile baktığımız insülin direnci ölçümlerinde anlamlı bir fark saptamadık (Tablo 18). HOMA indeksi ile yapılan ölçümlerde başlangıçta üç olguda İR varken, tedavinin 6. ve 12. ayında iki olguda İR gözlendi. Başlangıçta İR gözlenen olgulardan ikisinde 6. ve 12. ayda İR saptanmazken, diğer olguda 6. ay İR yoktu fakat 12. ay İR' nin olduğu gözlendi. Başlangıç İR saptanan üç olgunun ikisi normal kilolu iken bir tanesi fazla kilolu grupta idi. 6. ay İR olan iki olguda da başlangıçta ve 12. ay kontrollerinde İR gözlenmedi. Bu olguların birisi normal kilolu iken diğer olgu, başlangıçta fazla kilolu grupta olup 6. ay kontrolünde obez gruba giren hastalardandı. 12. ay İR gözlenen olgulardan birisi başlangıçta İR olan olgulardan biri idi, diğerinin ise başlangıç ve 6. ayda İR saptanmamıştı. Bu olguların her ikisi de normal kilolu gruptandı. Literatürde VPA kullanımının İR ve hiperinsülinizme neden olduğunu destekleyen bir çok çalışma vardır. Pylvanen ve ark.'nın<sup>29</sup> VPA, CBZ ve okskarbazepin kullanan 102 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, VPA alan grupta, CBZ ve okskarbazepin alan ve AEİ almayan gruba göre açlık insülin düzeylerinde anlamlı derecede bir artış olduğu saptanmıştır. Verrotti ve ark.'nın,<sup>208</sup> VPA tedavisi alan 20 kız hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, bir yıllık tedavi sonrası kilo alımı olan hastalardaki insülin seviyelerinin, kilo alımı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve sonuçta obez olmayan epileptiklere göre kilo alımı olan hastalarda İR olduğunu tespit etmişlerdir. Tan ve ark.,<sup>166</sup> VPA kullanan 14 prepubertal kız çocuğunda yapmış olduğu çalışmada, çalışma grubundaki hastaların ortalama HOMA-İR'leri, açlık insülin ve glukoz düzeyleri, kontrol gruba göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Isojarvi ve arkadaşlarının<sup>29</sup> yapmış olduğu bir çalışmada, VPA alan kadınlarda obezite gelişmesinde insülin direnci ve hiperandrojenizmin rolü olduğu belirtilmiş ve özellikle VPA kullanımına bağlı obezite gelişenlerde hiperinsülineminin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ancak VPA tedavisi alanlardaki hiperinsülinemi nedeninin direkt obezite ile ilişkili olmadığı, invitro çalışmalarda VPA'nın direkt olarak pankreasın adacık hücrelerini uyararak insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> Hastalarımızda başlangıç tedavisine göre 6. ay

kontrollerinde ağırlık persantilleri, VKİ persantilleri ve VKİ SDS değerlerinde anlamlı bir artış olmasına rağmen İR gözlenmemesi, VPA'ya bağlı kilo alımında İR dışında başka mekanizmalarında olduğunu desteklemektedir.

Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerden sonra başta prolaktin olmak üzere seks hormon düzeylerinde artış ya da azalma şeklinde değişiklikler son yıllardaki çalışmalarda sıkça bildirilmektedir.<sup>193,194</sup> Ancak, epilepsiye bağlı olarak ortaya çıkan endokrin değişikliklerin tam olarak nedenini ortaya koymak güçtür. Çünkü bu hastalığın tedavisinde kullanılan VPA, CBZ ve difenilhidantoin gibi AEİ'lerin hormonal işlevler üzerindeki farmakolojik etkileri ortaya konmuş bir gerçektir.<sup>194,195</sup> Bu AEİ' in büyük bir kısmı seks hormonlarının katabolizma ve sentezini etkilemektedir. Ayrıca AEİ' lar pitüiter işlevlerin nörotransmitterler aracılığıyla kontrolünü de etkilemektedirler.<sup>196</sup>

Çalışmamızda adrenal androjen düzeylerinde ve SHBG düzeylerinde, tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Adrenal androjen düzeylerinin pubertal durumdan etkilenmesi nedeni ile hastalarımızı prepubertal ve pubertal gruplara ayırarak yaptığımız karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark yoktu.(Tablo 15-16) Ramsay ve Slater kronik olarak AEİ kullanan epilepsi hastalarında FTE ve progesteron düzeylerinin normalden düşük olduğunu, LH ve FSH düzeylerinde artış gözlediklerini bildirmişlerdir.<sup>197</sup> Bunların nedenleri arasında, seks hormonlarının %98 oranında bağlandıkları SHBG ve albumin düzeylerindeki değişiklikleri, seks hormonlarının katabolizmasındaki artışı ve hipotalamusa olan baskılayıcı geri bildiriminde azalmayı göstermiştir. Bu nedenler genel olarak karışık oksidatif enzimleri uyaran AEİ'lar (CBZ, fenitoin, primidon ve fenobarbital gibi) aracılığıyla oluşmaktadır. Bu durumda bu enzimleri uyarma özelliği bulunmayan VPA gibi AEİ' ların seks hormonlarına daha az etkili olduğunu düşünebiliriz. Jensen ve arkadaşları<sup>198</sup> ise erkek ve kadınlardan oluşan epileptik hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, farklı AEİ' ları alan hastalarda FTE düzeylerinde klinik olarak anlamlı belirgin bir değişikliğin olmadığını öne sürmüşlerdir. PCOS'u olan kadınlarda yapılan çalışmalarda hastalığın kendine özgü hiperandrojenizm, infertilite, anovulasyon gibi bulgularının yanında insülin direnci, dislipidemi, obezite gibi metabolik bozukluklar da sık olarak gözlenmiş ve oluşan hiperinsülineminin PCOS'lu olgularda androjen düzeyini artırıcı etkisi olduğu düşünülmüştür.<sup>199-201</sup> İnsülinin bu etkisinin iki yolla ortaya çıktığı sanılmaktadır. Bunlardan ilki overlerde bulunan IGF-1 reseptörleri aracılığıyla olmakta,<sup>202</sup> diğeri ise insülinin SHBG düzeylerini azaltarak FTE düzeyini artırmasıyla oluşmaktadır.<sup>203</sup> Ehrmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada,

hiperandrojenizmin bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet oluşmasına katkıda bulunduğunu ve insülin direncinin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.<sup>204</sup> Ayrıca önceki çalışmalarda metformin ve troglitazon ile tedavi edilen hastalarda insülin direncinin önemli ölçüde azaldığı ve buna paralel olarak serum androjen, DHEAS, 17-OH progesteron düzeylerinde anlamlı bir düşme olduğu saptanmıştır.<sup>205-207</sup> İnsülinin overlerdeki steroidogenez üzerine etkisinden başka adrenal hiperandrojenizme de katkıda bulunduğu, fakat bunun hangi mekanizma ile meydana geldiğinin saptanamadığı belirtilmektedir.<sup>201</sup>

Sonuçta, hiperandrojenizme neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş<sup>199-201</sup> olan hiperinsülinizmin, bizim olgularımızda saptanmamış olması, hastalarımızda hiperandrojenizm gelişmemesinin bir nedeni olarak düşünüldü.

Antiepileptik kullanımının meydana getirdiği metabolik değişiklikler arasında lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler de yer almaktadır. Bazı antiepileptiklerin kilo alımına neden olması ve obezite-koroner kalp hastalığı birlikteliğinin sıklığı, bu ilaçlara bağlı obezitede lipoproteinlerin ve serum lipidlerinin önemini daha da arttırmaktadır. AEİ' ların serum lipidlerini etkilemeleri, endüstriyel toplumlarda ateroskleroza bağlı kalp ve serebrovasküler hastalıkların her yıl en sık ölüm sebeplerini oluşturması nedeniyle daha çok önem kazanmıştır. Çünkü ateroskleroz serum lipidleriyle direk olarak ilişkilidir ve ilk değişiklikleri olan arter duvarlarındaki yağlı şeritler çocukluk çağında ortaya çıkmaya başladığı bildirilmektedir.<sup>173,174</sup> Çalışmamızda başlangıç değerlerine göre 6. ve 12. ay TK düzeylerinde; başlangıç değerlerine göre 12. ay LDLc ve 6. ay değerlerine göre 12. ay LDLc düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik tespit edildi. TG ve HDL düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 17). Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde serum TG düzeyinde değişiklik saptanmayan birçok çalışma mevcuttur.<sup>173,184,186,188</sup> TK ve LDLc düzeylerinde saptamış olduğumuz bu artışlar, VPA kullanan hastalarda, ateroskleroza zemin hazırlaması ve koroner kalp hastalığı riskini arttırabilmesi nedeni ile oldukça önemlidir.

Yapılan bazı çalışmalarda koroner kalp hastalığı riskinin AEİ kullanan hastalarda daha az olduğu saptanmıştır.<sup>180,181</sup> Fenobarbital<sup>182</sup> ve fenitoin<sup>183</sup> gibi bazı antiepileptiklerin karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulum proliferasyonuna yol açarak HDLc seviyelerinde artışa neden olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde Heldenderg ve ark.<sup>180</sup> fenobarbital tedavisi alan 15, VPA tedavisi alan 13 ve CBZ tedavisi alan 5 olmak üzere yaşları 3 ile 14.5 arasında değişen toplam 33 AEİ

tedavisi alan vakada ve 12 sağlıklı kontrol grubunda lipid profili çalışmıştır. Bu çalışmada serum HDLc düzeyinin, kontrol grubunda antiepileptik tedavi alan gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda VPA tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre serum LDLc seviyesinde ve fenobarbital ve VPA tedavisi alan gruplarda yine kontrol grubuna göre serum TG seviyesinde anlamlı düşüklük olduğu bulunmuştur. Tüm gruplar arasında ise TK açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazı çalışmacılar VPA tedavisi alan hastalarda HDLc' de azalma gözlemişlerdir ve bu azalmanın VPA' in yaptığı hepatik zedelenmeye bağlı olarak HDLc' ün karaciğer hücrelerine alınamamasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>188</sup> Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, VPA tedavisi alan 20 erişkin hasta incelenmiş ve kontrol grubuna göre, HDLc düzeyinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.<sup>143</sup> Yine ülkemizde Dirik ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada epilepsi tanılı VPA ve CBZ kullanan toplam 38 çocuk hastanın serum lipid değişiklikleri incelendiğinde, CBZ alan hastalarda tedavi ile serum lipidlerinden TK, LDLc, TK/HDLc, LDLc/HDLc değerlerinde artış olduğu belirtilmiş, en belirgin değişikliğin ise CBZ alan hastaların TK düzeylerinde olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada VPA alan toplam 7 hastanın serum lipidlerinde ise anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.<sup>187</sup>

İnsülin düzeyi ile serum TG konsantrasyonu arasındaki ilişki insülin direnci kavramının ortaya atıldığı günden beri bilinmektedir.<sup>131,148,151,154</sup> İnsülin düzeyi ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada Haffner, 153 insülin dirençli olguda TG düzeyini yüksek, HDLc düzeyini ise düşük bulmuş ve LDLc ile insülin direnci arasında bir ilişki saptamamıştır. Bazı çalışmalarda hiperinsülinemi ve hiperkolesterolemi arasında zayıf bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir.<sup>144</sup> İzole hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının bu hastalarda normal olduğunu göstermiştir. Ancak hiperkolesterolemiye ilaveten TG düzeyleri hafif veya orta dereceli artmış olan hastalarda insülin direnci olduğu bildirilmiştir.<sup>144</sup> Çalışmamızda ise VPA verilen hastalarda insülin direnci ile ilişkili anlamlı bir bulguya rastlanmamış olup, antiepileptiklere bağlı kilo alımında insülin artışının olmayışı ülkemizde Güven ve ark.<sup>143</sup> yaptığı çalışma ile benzer sonuç göstermiştir.

Sonuç olarak VPA kullanan hastaların kilo alımı ve obezite açısından düzenli aralıklarla takip edilmeleri gerekli olup, lipid profil değişikliklerinin kontrol altında tutulması ve ileride gelişebilecek ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları açısından dikkatli olunması gereklidir. Antiepileptik tedavinin uzun süreli yan etkileri arasında yer alan kilo alımı ve obezitenin patogenezi, henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte, etyolojide kalıtım, sosyoekonomik

faktörler, beslenme alışkanlığı, çevresel faktörler ve aile eğitimi gibi multifaktöriyel etkileşimlerin de göz önünde bulundurulduğu, kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SONUCLAR**

1. Tedavi izlemindeki kilo alımlarına bakıldığında, 6. aydaki ağırlık persantilleri ( $p=0.049$ ), VKİ persantilleri ( $p=0.009$ ) ve VKİ SDS' leri ( $p=0.001$ ) tedavi öncesi ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Ancak bu artış, başlangıç ve 12. ay ile 6. ay ve 12. ay kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.
2. VKİ persantillerine göre başlangıçta ve tedavinin 6. ayında toplam 8 fazla kilolu hasta varken, bu sayı tedavinin 12. ayında 6 idi. Ancak başlangıçta obez grup kabul edilen VKİ persantili  $> 95$  p olan hiçbir hasta yok iken, tedavinin 6. ve 12. ayında, dört obez hasta olduğu gözlemlendi.
3. Tedavinin 6. ve 12. ayındaki serum VPA düzeyleri ve alınan VPA dozları incelendiğinde, 6. ayda hastaların almış olduğu ilaç dozları ve bu ilaçların serumdaki konsantrasyonları, 12. aydaki değerlere göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. (VPA dozları için  $p=0.002$ , VPA düzeyleri için  $p=0.014$ )
4. Serum glukoz düzeyleri ve HOMA indeksleri değerlendirildiğinde başlangıç düzeylerine göre tedavinin 6. ayındaki açlık serum glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gözlenirken ( $p=0.02$ ), diğer glukoz karşılaştırmalarında ve HOMA indekslerinde anlamlı bir değişim saptanmadı. Açlık insülin düzeylerinde anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Açlık glukoz/insülin oranları karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre, tedavinin 12. ayında anlamlı bir sonuç elde edildi ( $p=0.05$ ) ancak diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir sonuç tespit edilmedi.
5. Prepubertal ve pubertal dönemdeki hastaların bütün olarak ve ayrı ayrı adrenal androjen düzeylerine bakıldığında bir yıllık tedavi süresinde TTE, FTE, DHEAS, 17-OH progesteron, androstenodion değerlerinde ve SHBG düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.
6. Hastaların tedavi boyunca olan lipid profil değişimleri incelendiğinde başlangıç tedavisine göre 6. ( $p=0.001$ ) ve 12. aydaki ( $p=0.001$ ) TK düzeylerinde; başlangıca

göre 12. ayda (p=0.003) ve 6. aya göre 12. aydaki (p=0.02) LDLc düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. TG ve HDLc düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Haslam RHA. The nervous system. Eds: Johnstone MV. Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2007; 2457-2475.
2. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. Katkı Pediatri Dergisi. 1994; 15: 447-452.
3. Haslam RHA. The nervous system. In: Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000; 1793-1866.
4. Haslam RHA. The nervous system. In: Eds: Johnston MV. Nelson Textbook of Pediatrics 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004; 1993-2009.
5. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. Epilepsy 1999; 40: 637-642.
6. Katzung BG (Çeviri: Z. Özünler). Temel ve klinik farmakoloji cilt1. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995: 483-510.
7. Krauss G, Crone N. Non-CNS side effects of antiepileptic drugs. Clinical update [serial online]. 2001. <http://www.medscape.com>.
8. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, et al. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. Clin Ther 2002; 24(10): 1576-1584.
9. Holmes GL, Stafstrom CE. The epilepsies. In: Child and adolescent neurology. Ed: David DM. Mosby, St. Louis 1998; 183-234.
10. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, et al. Diseases of the nervous system in childhood, Mac Keith Press, London 1998; 638-663.
11. Dinesen H, Gram L, Andersen C, et al. Weight gain during treatment with valproate. Acta Neurol Scand 1984; 69: 65-69.
12. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. Br Med J (Clin Res) 1981; 283: 577-581.
13. Sanz E, Gomez-Ontanon E, Barcia-Saiz MM. Clinical pharmacology of drugs for

- neurological disorders in childhood. In: Encyclopaedia of paediatric neurology theory and practice (2<sup>nd</sup> ed). Eds: Panteliadis CP, DarrasBT. Giahoudi-Giapouli o.e., Thessaloniki 1999; 910-944.
14. Breum L, Astrup A, Gram L. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: Implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41: 666–670.
  15. Turnbull DM, Dick DJ, Wilson L, et al. Valproate causes metabolic disturbance in normal man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 405-410.
  16. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28(2): 126-129.
  17. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, et al. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-549.
  18. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
  19. Goa KL, Brogden RN. L-carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics and its therapeutic use in ischemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs* 1987; 34: 1-24.
  20. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 1983; 9: 925-934.
  21. Riva R, Zaccara G, Albani F, et al. Effect of valproic acid administration on carnitine plasma concentrations in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 8: 149-152
  22. 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.
  23. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, et al. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230-232.
  24. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
  25. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children. Effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997; 42: 484-488.
  26. Palou A, Serra F, Bonet ML, et al. Obesity: molecular basis of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000; 39(4): 127-144.

27. Berberoğlu M. Obezite ve glukoz intoleransı. Cinaz P, Bideci A (Editörler). Çocuk ve ergen obezitesi. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği; 2002.s.31-36.
28. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43(5): 514-517.
29. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ, et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology* 2003 Feb 25; 60(4): 571- 574.
30. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, et al. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003 Jun-Jul; 55(1-2): 53-58.
31. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol.* 1999 Apr; 45(4): 444-450.
32. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579–584.
33. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993 Nov 4; 329(19): 1383-1388.
34. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med.* 2001 Sep; 111(4): 290-296.
35. Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology.* 2001 Jan 9; 56(1): 31-36.
36. Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye'de epilepsi prevalansı, o-codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk nörolojisi sürekli eğitim semineri epilepsi genetiği. 20-21 Haziran 1997.
37. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population based studies from Rochester, Minnesota, Mayo Clinic Proceeding 1996; 71: 576-587.
38. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34(3): 453-468.
39. Nordli DR, Pedley TA, Moshe SL. Seizure Disorders in children. In: *Encyclopaedia of Paediatric Neurology Theory and Practice* (2<sup>nd</sup> ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi-Giapouli o.e., Thessaloniki 1999, 403-439.



40. Prince D, Connors BW. Mechanism of epileptogenesis in cortical structure. *Ann Neurol* (Suppl) 1984; 25: 59-65.
41. Baram TZ, Hatalsky CG. Mechanisms of non-genetic, provoked seizures in the neonatal and infant brain. in: *Childhood Epilepsies and Brain Development*. Eds: Nehlig A, Motte J, Moshe SL. London 1999; 145-156.
42. Mares P. Excitatory amino acids and epileptogenesis. In: *Childhood epilepsies and brain development*. Eds: Nehlig A, Motte J, Moshe SL. Libbey, London 1999, pp: 157-160.
43. Kayaalp O, Dalkara T. Antiepileptik ilaçlar. Kayaalp O (Editör). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 2. Cilt'de Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 2000; 1076-1093.
44. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: Contributions of the rochester epidemiology project. *Mayo Clinic Proceeding* 1996; 71: 570-575.
45. Başoğlu M. *Epilepsiler*. İzmir: Akal Ofset, 2001; 8-188.
46. Berman S. Non-febril seizure. In: *Pediatric decision making*. Berman S (ed). Philadelphia 1991: 231-271.
47. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes *Epilepsia* 1987; 28 (suppl 1): 36-45.
48. Annegers JF, Hauser WA; Elveback LR: Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-737.
49. Sander JWAS. Some aspect of prognosis in the epilepsies: A Review. *Epilepsia* 1993; 34(6): 1007-1016.
50. Brorson LO, Wranne L. Long term prognosis in childhood epilepsy: Survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28(4): 324-330.
51. Pedley TA, Scheuer ML, Walczak TS. Epilepsies. In: *Merritt's Textbook of Neurology*. Rowland LP (ed). New York 1995: 869-884.
52. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
53. Arzımanoğlu A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's epilepsy in children*. 3'rd (Ed). Lippincott Williams&Wilkins , Philadelphia 2004: 1-6.

54. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991; 41(7): 965-972.
55. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav*. 2005; 6(2): 203-206.
56. Walker MC, Sander JW. Developments in antiepileptic drug therapy. *Curr Opin Neurol*. 1994; 7(2): 131-139.
57. Pellock JM. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia*. 1994; 35(4): 11-18.
58. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, et al. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre and perinatal risk factors. *Epilepsia* 2001; 42: 1261-1267.
59. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 1984; 25: 118-131.
60. Woodburg DK; *Antiepileptic drugs*. Ed 2, New York Raven Press, 1982.
61. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology. Principles&Practice* (4'th Ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006: 981-989.
62. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion 2005. *J Child Neurol*. 2005; 20: 1-56.
63. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case control study. *Epilepsy Behav*. 2005; 6: 203-206.
64. Turanlı G. Epilepsi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 385-395.
65. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15: 529-552.
66. Yurdakök M. Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). *Pediatride gelişmeler*. Ankara: Sinem Ofset; 1999; 167-87.
67. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). *Pediatride gelişmeler*. Ankara: Sinem Ofset; 1999; 925-940.
68. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and disorders of consciousness. In: *Principles of Neurology*. Adams RD (ed). Mc Graw Hill Inc, New York 1998: 311-343.

69. Apak S. Antikonvulsif tedavi. *Pediatric epileptoloji ve antikonvulsif ilaç tedavisi*. Sanal Matbaacılık, İstanbul 1986: 443-447.
70. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology*. (3<sup>rd</sup> ed). WB Saunders, Philadelphia 1997: 19-21.
71. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24(13): 969-978.
72. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-346.
73. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249(7): 835-841.
74. Kusunoki M, Yamamura T, Ichii S, et al. The effects of sodium valproate on plasma somatostatin and insulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1060-1063.
75. Kayaalp SO: *Antiepileptik ilaçlar*. *Tıbbi Farmakoloji* (4. baskı). Cilt 2. Feryal Matbaası, Ankara 1998: 2004-2034.
76. Rowan AJ. Valproate. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Eds: Jr Engel J, Pedley TA. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998: 1599-1607.
77. Holtz C, Smith TM, Winters FD. Childhood obesity. *JAOA* 1999; 99(7): 366-371.
78. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991; 261 Suppl 1: 159-167.
79. Loeb S. *Handbook of pediatric drug therapy*. WB Saunders, Pennsylvania 1990: 625-626.
80. Kayaalp O. *Antiepileptikler*. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, Cilt II, Feryal Matbaacılık, Ankara 1994: 2027-2052.
81. Britton JW, So EL. Selection of antiepileptic drugs: A practical approach. *Mayo Clinic Proceeding* 1996, 71: 778-786.
82. Balen AH, Genton P. Valproate efor girls with epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 550-552.
83. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 97-108.

84. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14: 329-342.
85. Kumandaş S, Köklü E, Gümüş H, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-1 and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19: 529-534.
86. Crawford PM, Belchetz P, Davis C, et al. Growth hormone response to diazepam, clonidine and glucagon in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 3: 63-69.
87. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141-1147.
88. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine-a reappraisal. *Seizure* 1997; 6: 121-125.
89. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, et al. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14: 490-495.
90. Covanis A, Gupta K, Jeavons PM. Sodium valproate: Monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693-720.
91. Brodersen R, Jorgensen N, Vorum H, et al. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: An hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 704-709.
92. Melegh M, Pap M, Morava E, et al. Carnitine dependent changes of metabolic fuel consumption during long term treatment with valproic acid. *J Pediatr* 1994; 125: 317-321.
93. Rogiers V, Vandenberghe Y, Vercruyse A. Inhibition of gluconeogenesis by sodium valproate and its metabolites in rat hepatocytes. *Xenobiotica* 1985; 15: 759-765.
94. Meeker RB, Myers RD. GABA and glutamate: Possible metabolic intermediates involved in the hypothalamic regulation of food intake. *Brain Res Bull* 1980; 5: 253-259.
95. Pankseep J, Meeker RB. The role of GABA in the ventromedial hypothalamic regulation of food intake. *Brain Res Bull* 1980; 5: 453-460.
96. Baskin ML, Ahluwalia HK, Resnicow K. Obesity intervention among African-American children and adolescents. *Pediatric Clinics North America* 2001; 48(4): 1027-1039.

97. Bradley DB, Wingerd J, Petiti DB, et al. Serum high density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. *N Eng J Med* 1987; 299: 17-20.
98. Diabetes and obesity: Time to Act. International Diabetes Federation, 2004.
99. Lobstein T, Baur L, Uauy R. For the IASO International obesity task force. Obesity task force. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; 5: (Suppl 1): 4-85.
100. Alikashiöglu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 475-481.
101. Keller C, Stevens KR. Assessment, etiology and intervention in obesity in children. *Nurse Practitioner* 1996; 21(9): 31-42.
102. Garipaöaoöglu M, Sabuncu H, Günöz H, et al. 3-6 yaş arası İstanbul çocuklarında beslenme özellikleri ve obeziteyi etkileyen faktörler. *Klinik Gelişim* 1993; 6: 2692-2698.
103. Günöz H. Obezite etyoloji ve epidemiyolojisi. Cinaz P, Bideci A (Editörler). Çocuk ve ergen obezitesi. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneöi; 2002; 7-20.
104. Leung AK, Robson WL. Childhood obesity. *Postgrad Med* 1990; 87(4): 123-133.
105. Dursun A, Özaydın E, Çoşkun T. Enerji Homeostazı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 482-491.
106. Dattani MT. Tests in paediatric endocrinology and normal values. In: Brook GDC, Hindmarsh PC (Eds.). *Clinical pediatric endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science Ltd; 2001; 467-495.
107. Alikashiöglu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 492-499.
108. Gönç EN. Obezitenin endokrin sonuçları. *Katkı pediatri dergisi* 2000; 21(4): 513-17.
109. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. *Katkı pediatri dergisi* 2000; 21(4): 500-506.
110. Büyükgebiz A. Obezite tanımı ve tanı kriterleri. Cinaz P, Bideci A (Editörler). Çocuk ve ergen obezitesi. Ankara: Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneöi; 2002: 1-6.
111. Kopelman PG. Investigation of obesity. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 703-708.

112. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556.
113. Dursun A. Obesite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25(3-4): 277-297.
114. Cinaz P. Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi. Cinaz P, Bideci A (Editörler). *Çocuk ve ergen obezitesi*. Ankara: *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği*; 2002; 25-30.
115. Günöz H. Şişmanlık. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri* 1. 3. Baskı İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*; 2002; 221-226.
116. Consensus development conference report on insulin resistance. American Diabetes Association 5-6 November 1987. *Diabetes Care*.1998; 21: 310-314.
117. Krentz YK. Review: Insulin Resistance, *BMJ*, 1989; 313: 1385-1389.
118. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insuli resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
119. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837-846.
120. Shulman GL. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
121. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insuli sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.
122. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals; the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2697-2703.
123. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
124. Shand BI, Scott RS, Elder PA, et al. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic indivudials with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 349-353.
125. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-1110.
126. Stone K.D. Receptors: Structure and function. *Am.J.Med.* 1998; 105: 244-250.

127. Velleso LA, Carvalho CRO, Fernanda AR, et al. Insulin signalling in heart involves insulin receptor substrates-1 and 2 activation of phosphatidylinositol 3 kinase and JAK-2 growth related pathway. *Cardiovasc. Res.*,1998; 40: 96-102.
128. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97 syndromes of severe insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 9: 3025-3030.
129. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem.* 1994; 219: 713-725.
130. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance mechanism syndromes and implications. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325: 938-948.
131. Reaven GM., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N.Eng.J.Med.* 1996; 344: 378-381.
132. Arslanođlu İ. Glukoz klemp teknikleri. *Diyabetolojiye Giriş, 2. Baskı (Derleyenler) Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ et al. Fatih Ofset Matbaası, 1996: 51-63.*
133. Felber JP, Ferraninni E, Golay A, et al. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes*, 1987; 36: 1341-1350.
134. Liu D, Moberg E, Kollind M, et al. Atrial arterialised venous and capillary blood glucose measurements in normal men during hyperinsulinemic euglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetologia* 1992; 35: 287-290.
135. Yılmaz MT, Karşıdağ K. Periferik insülin rezistansı tanı teknikleri ve klinik önemi kursu. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, İzmir 1997:20-23.*
136. Mayes PA, Murray RK, Granner DK, et al. (Çeviri: G. Menteş, B Ersöz). *Harper'ın biyokimyası. İstanbul. Barış Kitabevi; 1993: 292-310.*
137. Fontbonne AM, Papoz L, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease, Paris prospective study. *Diabetes* 1992; 14: 461-472.
138. Mahley RW, Palaođlu KE, Atak Z, et al. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-859.
139. Ramirez ME, Hunt SC, Williams RR. Blood pressure and lipids in relation to body size in hypertensive and normotensive adults. *Int J Obesity* 1991; 15: 127-134.
140. Plaisted CS, Istfan NW. Metabolic abnormalities of obesity. In: Blackburn GL, Kanders BS (Eds). *Obesity, pathophysiology, psychology and treatment. Newyork: Chapman and Hall Co; 1994; 80-97.*

141. Abbott WGH, Lillioja S, Young AA. Relations between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36: 897-903.
142. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication. A prospective study. *Arch Neurol* 1993; 50(6): 590-593.
143. Güven F, Zorlu Y, Yensel N. Valproik asit ve karbamazepin kullanan epilepsili kadın hastalarda polikistik over sendromu, insülin düzeyi ve obezite. *Epilepsi* 2003; 9(1): 21-26.
144. Oğuz A. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda yeni ufuklar. Bonus Yayınevi. 1997: 12-28.
145. Bergman RN. Lilly Lecture 1989: Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal Model Approach. *Diabetes*, 1989; 38: 1512-1527.
146. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A Multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991; 14: 173-194.
147. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am. J. Physiol*, 1985; 248: 286-291.
148. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-1607.
149. Hanefeld M, Leonhardt W. The metabolic syndrome. Gustav Fischer Verlag Jena. 1997: 13-75.
150. Bonora E, Moghetti P, Zenere M, et al.  $\beta$ -cell secretion and insulin sensitivity in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int. J. Obesity*, 1990; 14: 735-742.
151. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 25-29.
152. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension*. 1992; 20: 38-45.
153. Haffner SM, Valder RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes*, 1992; 41: 715-722.
154. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J. Hypertens.*, 1997; 15: 25-30.



155. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, et al. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 1302-1304.
156. Julius S, Gudbrandson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J. Hypertens.*, 1991; 9: 983-986.
157. Brunzel JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003, 115 (8A): 24-28.
158. Reaven GM. Insulin resistance and human disease: a short history. *J. Clin Physiol & Pharmacol* 1998; 99(2-4): 387-405.
159. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: 197-202.
160. Neyzi O, Bundak. Büyüme (Pediatri 1) 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 85-99.
161. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
162. Brodie JM. Established anticonvulsant and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 1990; 336: 350-354.
163. Fenn HH, Robinson D, Luby V, et al. Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: A 5 year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 711-713.
164. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273-276.
165. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997; 24(3): 240-244.
166. Tan H, Orbak Z, Kantarcı M, et al. Valproate-induced insulin resistance in prepubertal girl with epilepsy. *J of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2005; 18: No:10
167. Dündar Y, Evliyaoğlu O, Hatun Ş. Okul çocuklarında boy kısalığı ve obesite, ihmal edilen bir sorun. *T Klin Pediatri* 2000; 9: 19-22.
168. Garipağaoğlu M, Sabuncu H, Günöz H, et al. 3-6 yaş arası İstanbul çocuklarında

- beslenme özellikleri ve obeziteyi etkileyen faktörler. *Klinik Gelişim* 1993; 6: 2692-2698.
169. DeFronzo RA. The Triumvirate:  $\beta$ -Cell, Muscle, Liver. *Diabetes*, 1988; 37: 667-687.
  170. Laakso M, Satund H, Mykönen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin dependent diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1989; 19: 518-526.
  171. Bjontorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *diabetes care*, 1991; 14: 1132-1143.
  172. Sorensen TIA, Echwald S, Nolm JC. Leptin in Obesity. *BMJ*, 1996; 313: 953-954.
  173. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacology & Toxicology* 1988; 62: 243-249.
  174. Rationale for attention to cholesterol levels in children and adolescent. *Pediatrics* 1997; 89(3): 525-531.
  175. Miller GT, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975; 16: 16-19.
  176. Carew TE, Kochinsky T, Hayes HB, Steinberg D. A mechanism by which high-density lipoprotein may slow the atherogenic process. *Lancet* 1976;1: 1315-1317.
  177. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T. HDL cholesterol levels (HDL-c) in coronary heart disease (CHD): A cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1975; 97: 51-52.
  178. Commission on antiepileptic drugs, internationale league against epilepsy. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1993; 34(4): 585-587.
  179. American academy of pediatrics, committee on nutrition. Statement on cholesterol. *Pediatrics* 1992; 90: 469-473.
  180. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, et al. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983; 33(4): 510-513.
  181. Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA, et al. Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs: A case-control study. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 291: 1481-1483.
  182. Redinger RN, Small DM. The effect of phenobarbital upon bile salt synthesis and pool size, biliary lipid secretion and bile composition. *J Clin Invest* 1973; 52: 161.

183. Pelkonen R, Fogelholm R, Nikkila EA. Increase in serum cholesterol during phenytoin treatment. *Br Med J* 1975; 4: 85.
184. Zeilthofer J, Doppelbauer A, Tribl G, et al. Changes of serum lipid pattern during long-term anticonvulsive treatment. *The Clinical Investigator* 1993; 71: 574-578.
185. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1992; 33(5): 932-935.
186. Sözüer DT, Ataklı D, Doğu O, et al. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *European Journal of Pediatrics* 1997; 186: 565-567.
187. Demiroğlu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol*. 2000; 23(2): 142-146.
188. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J of Pediatr Child Health* 1997; 33: 242-245.
189. Yılmaz C. Ateroskleroz ve lipidler. Ege üniversitesi tıp fakültesi dekanlığı yayın bürosu, İzmir 1988: 1-9.
190. Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Balasquez A, et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991; 83: 250-253.
191. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, et al. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983; 33: 510-513.
192. Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A. Pituitary responsiveness to gonadotropin releasing and thyrotropin releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 163-168.
193. Fichsel H, Knopfle G. Effect of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978; 19: 323-335.
194. Herzog AG, Levesque L, Drislane FW, et al. Phenytoin induced elevation of serum estradiol and reproductive dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 550-553.
195. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for men with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 31: 6-37.

196. Isojarvi JIT, Myllyla VV, Pakarinen AJ. Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone, thyrotropin releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30: 50-56.
197. Ramsay RE, Slater JD. Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 1991; 32: 560-567.
198. Jensen P, Jensen SB, Sorensen PS, et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: A study of 86 out patients. *Archives of Sexual Behaviour* 1990; 19: 1-14.
199. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 1-16.
200. Açıbay Ö, Gündoğdu S. Premenapozal kadınlarda periferik insülin direnci ve serum androjen düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler* cilt 6(1): 17-20.
201. Martikainen H, Salmela P, Huttunen S, et al. Adrenal steroidogenesis is related to insülin in hyperandrogenic women. *Fertility and Sterility* 1996; 66(4): 564-570.
202. Ehrmann AD, Barnes BR, Rosenfield LR: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews* 1995; 16(3): 322-353.
203. Utiger R. Insulin and polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 1996; 335(9): 657-658.
204. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet* 1985: 1375-1378.
205. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-654.
206. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-3306.
207. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, et al. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317: 329-332.

208. Verrotti A, Basciani F, Simone DM. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. J of Child Neurology. 2002; 17: 265-268.

## **EK-1 HASTA BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU**

**Araştırmanın Adı:** Antiepileptik Tedavi (Valproik Asit) Alan Çocuklarda Kilo Alımı ve Meydana Gelen Endokrinolojik-Metabolik Değişikliklerin Prospektif İncelenmesi

**Sorumlu araştırmacılar:** Prof. Dr. Ece BÖBER, Prof. Dr. Eray DİRİK, Uzm.Dr. Ayhan ABACI, Uzm. Dr. Uluç YIŞ, Dr. Murat SAYGI

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı - Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen, değişik nedenlerle sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjları sonucu ortaya çıkan, ataklarla seyreden nörolojik bir bozukluktur. Toplumda görülme oranı yaklaşık % 2'dir ve ¾'ü 20 yaş altında başlamaktadır.

Günümüzde epilepsi tedavisinde çok sayıda antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat ilaç kullanımı vücut ağırlığında bir artış ile sonuçlanabilir ve bu da tedaviye olan uyumu engelleyebilir. Epilepsi tedavisi alan hastaların birçoğunda seks hormonlarında anormallik olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Ancak bunun kilo alımına ikincil mi geliştiği, yoksa insülin direnci olanlarda mı meydana geldiği ve çevresel ya da ailevi faktörlerle ilişkisi konusunda tartışmalar sürmektedir. İnsülin direnci; ergenlik, gebelik, yaşlanma gibi fizyolojik durumlarda ortaya çıkabildiği gibi başta genetik faktörler olmak üzere kilo alımı, cinsiyet, fiziksel aktivite, yağ ve protein metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelmektedir.

Bu çalışmada çocuğunuza epilepsi nedeniyle verilmiş olan ilaç tedavisinin kilo alımına yol açan şeker ve yağ metabolizması ile bazı hormon sistemlerine olan etkileri araştırılacak olup, bu amaçla mevcut çalışma için, çocuğunuzdan rutin kontrolleri sırasında alınan kandan incelemeler yapılacaktır. Araştırma süresi bir yıl olup hastalarda bu süreden önce ilacın kesilmesi yoluna başvurulursa ya da ilaç değişikliği yapılırsa o hasta çalışma dışı bırakılacaktır ve hastalara çalışmanın devamı amacıyla normal süreden daha fazla ilaç tedavisi verilmeyecektir.

Araştırma giderleri size veya sosyal güvenlik kurumunuza yüklenmeyecektir. Eğer bu çalışmada yer almak istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir. Araştırma başladıktan sonra da devam etmek istememe hakkına sahipsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

Araştırma Yapan Araştırmacınının

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tel:**

**Tarih:**

**İmza:**