

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

VALPROAT KULLANAN EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA
İNSULİN, LEPTİN, NÖROPEPTİD Y, GHRELİN, ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ VE KAROTİD
ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin TOKGÖZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kürşad AYDIN

KONYA 2008

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Tablolar dizini.....	IV
Şekiller dizini.....	IV
Kısaltmalar dizini	V
ÖNSÖZ.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. EPİLEPSİ.....	4
2.2. SODYUM VALPROAT.....	7
2.2.1. Biyokimyasal yapısı	
2.2.2. Farmakoloji özellikleri	
2.2.3. Farmakokinetik özellikleri	
2.2.4. Klinik kullanımı	
2.2.5. Yan etkileri	
2.3 ENERJİ DENGESİ VE BESLENMENİN KONTROLÜ	15
2.4. İNSULİN.....	16
2.4.1. Yapısı, salınımı ve etkileri	
2.4.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.4.3. Hiperinsülinizm ve insülin direnci	
2.4.4. Valproat kullanımının insülin üzerine etkileri	
2.5. LEPTİN.....	19
2.5.1. Yapısı, salınımı ve etkileri	
2.5.2. VPA kullanımının serum leptin seviyesi üzerine etkisi	
2.6. NÖROPEPTİD Y.....	23
2.6.1. Yapısı, salınımı ve etkileri	
2.6.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.6.3. Nöronal eksitabilite üzerine etkisi ve epilepsi ile ilişkisi	
2.6.4. Valproat ve NPY sistemi arasındaki ilişki	

2.7. GHRELİN.....	26
2.7.1. Yapısı, salınımı ve etkileri	
2.7.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.7.3. Valproat kullanımı ve ghrelin ilişkisi	
2.8. ADİPONEKTİN.....	28
2.8.1. Yapısı, salınımı ve etkileri	
2.8.2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.8.3. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi	
2.8.4. Valproat kullanımının adiponektin seviyesine etkisi	
2.8.5. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi	
2.9. ATEROSKLEROZ	32
2.9.1. Tanımı	
2.9.2. Patogenezi	
2.9.3. Risk faktörleri	
2.9.4. Kilo artışı ile ateroskleroz ilişkisi	
2.9.5. Dislipidemi ve ateroskleroz ilişkisi	
2.9.6. Ateroskleroz tanısında B-Mod Ultrason	
2.9.7. Karotid Arter İntima Media Kalınlığı (K-İMK)	
2.9.8. K-İMK Ölçüm Tekniği	
2.9.9. Antiepileptik ilaç kullanımı ve ateroskleroz ilişkisi	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	64
7. ÖZET.....	65
8. SUMMARY	66
9. KAYNAKLAR.....	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Antiepileptiklerin sistemlere göre yan etkileri	5
Tablo 2. Enerji dengesi ve beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller.....	15
Tablo 3. Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri	35
Tablo 4. Olguların tedavi öncesi (0.), 6. ve 12. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum insulin, glukoz, AİGO, kortizol, leptin, adiponektin, ghrelin, NPY düzeyleri ve K-İMK'ları	44
Tablo 5. Olguların cinsiyete göre karşılaştırılması	49

Şekil 1. Leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri.....	21
Şekil 2. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi.....	31
Şekil 3. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri.....	34
Şekil 4. Karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) ölçümü	38
Şekil 5. a. Normal K-İMK, b. Artmış K-İMK	39
Şekil 6. VKİ'deki değişiklikler.....	45
Şekil 7. Serum insülin düzeyindeki değişiklikler.....	46
Şekil 8. AİGO'daki değişiklikler.....	46
Şekil 9. Plazma leptin seviyesindeki değişiklikler.....	47
Şekil 10. Plazma NPY düzeyindeki değişiklikler.....	47
Şekil 11. Serum kortizol düzeyindeki değişiklikler.....	48
Şekil 12. Olguların 6. ayda VKİ ile serum insülin düzeyi arasındaki ilişki.....	50
Şekil 13. Olguların 12. ayda VKİ ile serum insülin düzeyi arasındaki ilişki.....	50
Şekil 14. Olguların 6. ayda VKİ ile AİGO arasındaki ilişki	51
Şekil 15. Olguların 12. ayda VKİ ile AİGO arasındaki ilişki.....	51
Şekil 16. 12. ayda VKİ ile İMK arasındaki ilişki	52

KISALTMALAR

VPA: Valproik asit

CBZ: Karbamazepin

AEİ: Antiepileptik ilaçlar

MSS (SSS): Merkezi sinir sistemi

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat transaminaz

BT : Bilgisayarlı tomografi

MR : Manyetik rezonans

EEG : Elektroensefalografi

GABA : Gamma amino butirik asit

BH : Büyüme hormonu

IGF- 1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü -1

IGFBP-3 : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3

ILAE : International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)

VKİ : Vücut kitle indeksi

NMDA : N-metil D-aspartat

NPY : Nöropeptit -Y

AgRP : Agouti-related peptid

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein

AİGO: Açlık insulin/glukoz oranı

K-İMK: Karotid arter intima media kalınlığı

PVN: Paraventriküler nükleus

DMN: Dorsomedial nükleus

LHA: Lateral hipotalamik alan

AN: Arkuat nükleus

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

USG: Ultrasonografi

ÖNSÖZ

Hayatımın en önemli adımlarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, beni yetiştiren başta tez çalışmamın seçimi, yürütülmesi ve değerlendirilmesi konusunda ilgisini hep gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Kürşad Aydın'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rahmi Örs'e ve yetişmem de emeği olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca çalışmamın biyokimyasal analizinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı'ya ve istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr. Mehmet Uyar'a bunun yanında beraber çalışmaktan zevk aldığım tüm pediatri araştırma görevlisi, hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin TOKGÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup, değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalmasıyla ortaya çıkan geçici ve yineleyici serebral fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1,2). Epilepsi tedavisinde nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen antikonvülzanlardan yararlanılmaktadır. Bu ilaçlar, düzenli kullanıldıkları sürece nöbet oluşmasını önleyebilirler, ancak epilepsi oluşumunu engelleyemezler (3).

Valproik asit (VPA), hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok epilepsi türünde etkili bir antiepileptik ilaç (AEİ)'tir (1,2). Epilepsi tedavisindeki bu etkinliğinin yanında bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. Ağırlık artışı, bu yan etkilerden birisi olup daha ziyade VPA, gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra görülmektedir (4,5). AEİ ile ortaya çıkan ve zamanla artan kilo alımı, ilaç toleransında azalmanın yanında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır. Serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklik muhtemel nedenlerden olmakla birlikte bu ağırlık artışının patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır (6).

İnsülin, dolaşımdaki glukoz, serbest yağ asidi ve aminoasitlere cevaben pankreasın beta hücrelerinden salınan, beslenme ve kan şekeri regülasyonunda rol alan önemli bir anabolik hormondur. Besin alımının düzenlenmesi, glukozun kullanılması, lipid ve protein sentezinin artırılması gibi etkilerinin yanı sıra, insülin benzeri büyüme faktörlerinin de emilimini artırarak büyüme gelişme üzerine de etki etmektedir (7).

Leptin, enerji dengesinin regülasyonunda görev alan ve yağ dokuda sentezlenen bir hormondur. Pek çok çalışmada obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (8-10). Leptin, insülin ile birlikte bir adipozite sinyali olarak bilinir ve iştah düzenlenmesinde rol alan anahtar moleküllerdendir (11). Leptin, nöropeptid Y (NPY)'nin santral aktivitesini baskılar. Böylelikle iştah azaltıcı (anoreksijenik) etki göstererek besin alımının azalmasına, sempatik tonusun ve enerji harcanmasının artmasına neden olur (12).

Endojen bir antikonvülzan olduğu bilinen ve hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinirlerde, adrenal dokuda ve pankreasta sentezlenen NPY, beslenmenin

regülasyonunda görev almakta olan iştah artırıcı (oreksijenik) bir molekül olup, leptinin santral etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (12).

Ghrelin, gastrointestinal sistem (GIS)'den salgılanan, yiyecek alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan, endojen iştah artırıcı bir moleküldür (12). Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkileri vardır. Karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. Ghrelin, leptinin aksine NPY eksprese eden nöronları aktive ederek besin alımı ve iştahı artırarak kilo alımına yol açmaktadır (11,13).

Adiponektin, yağ dokudan salınan kompleman benzeri bir proteindir. Enerji tüketimini artırmak yoluyla vücut ağırlığını azaltır (14). Enerji dengesini ve endotelial inflamatuvar yanıtı endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroz gelişimini önleyen anoreksijenik etkili savunma moleküllerinden biridir (15,16). Kilo artışına sebep olan durumlarda yağ doku arttıkça, yağ dokudan sayısız sitokin ve biyoaktif medyatör salgılanır ve bu maddelerin etkisi ile vasküler hasarlanma meydana gelebilir. Obezite ile ateroskleroz gelişimi arasında yakın ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarla da gösterilmiştir (17).

Arter görüntülemesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Erken vasküler değişiklikler, henüz klinik bulgular oluşmadan B-mod ultrasonografi ile periferik arterlerden noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir. Bu teknikle belirgin plak ya da darlık olmaksızın arteriyel intima ve medianın kombine kalınlığı hassas olarak ölçülebilmektedir. Çalışmalarda bu ölçüm için en uygun arterin ulaşılabilirliği ve yaygın tutulumu nedeniyle arteria karotis communis olduğu gösterilmiştir (18). Epidemiyolojik çalışmalarda ateroskleroz oluşumu için risk teşkil eden hastalıklar ve faktörler ile karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) arasında pozitif ilişki bildirilmiş olup, artık K-İMK bir noninvaziv prematür ateroskleroz belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (19).

Bu çalışma ile; çocuklarda sık kullanılan bir antiepileptik olan VPA'nın yol açtığı kilo alımının patogeneğinde enerji dengesinde rol alan bu moleküllerin rolünün incelenmesi, ayrıca karotid arter intima media kalınlığı ölçülerek, artan kilo alımı neticesinde ortaya çıkabilecek hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilip, hastalar için koruyucu önlemler alınması planlanmaktadır.

Prospektif olarak planlanan bu çalışmanın amacı;

- 1- VPA kullanan çocuklarda vücut kitle indeksi (VKİ)' ndeki değişimi ölçmek,
- 2- VPA kullanan çocuklarda serum glukoz, insülin, leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin düzeylerini ölçmek, açlık serum insülin/glukoz oranlarını saptamak,
- 3- Tedavi öncesi (0.) , 6. ve 12. aydaki VKİ, serum insülin, leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin değerlerini karşılaştırarak, ilacın erken dönemdeki etkilerini saptamak,
- 4- Parametrelerin epilepsi tipi ve cinsiyet ile ilişkisini karşılaştırmak,
- 5- Tedavi öncesinde ve 12 ay sonrasında K-İMK' nı ölçerek, ilacın erken dönem vasküler hasara sebep olarak ateroskleroza zemin hazırlayıp hazırlamadığını değerlendirmek amaçlanmıştır

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır (1). Travma, ateş gibi tetikleyici sebep olmadan iki veya daha fazla nöbetin görülmesi epilepsi olarak tanımlanır (2,3). Epileptik nöbetlerin sınıflamasında, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'nin 1981 yılında yapmış olduğu nöbet sınıflaması ve 1989 yılında yaptığı epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda özellikle nöbet semiyolojisi ve terminolojisini daha fazla dikkate alan yeni sınıflandırmalar üzerinde durulmaktadır. Epilepsi prevalansı değişik yayınlarda yaklaşık % 0,5-1 arasında değiştiği bildirilmiş olup (20,21), ülkemizde çocukluk çağı için yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada prevalans yaklaşık olarak % 0,8 bulunmuştur (22).

Genetik nedenler, konjenital anomaliler, metabolik hastalıklar, hipoksi, enfeksiyon ve prematürite gibi perinatal etmenler, santral sinir sistemi enfeksiyonları, travma, serebrovasküler olaylar, nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörleri, toksik ve metabolik nedenler epilepsi oluşumuna neden olabilecek durumlara örnek olarak gösterilebilir (3,23).

İki ya da daha fazla afebril tetiklenmemiş nöbet geçiren hastalara AEİ başlanmalıdır. İlaç tedavisi kararı verilen olgularda nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın kullanım şekli, sosyoekonomik şartlar göz önüne alınmalıdır. Aileye tedavinin kronik olduğu, uzun yıllar ve belki de ömür boyu sürebileceği, ilaçların yan etkileri ve nasıl takip edileceği konusunda ayrıntılı bilgi verilmez. Dirençli epilepsilerde AEİ dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (24).

Antiepileptik tedavide amaç; nöbet tekrarını tam olarak önlemek veya nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, tekrarlayan nöbetlerin vereceği zararı önlemek, hastanın günlük aktivitesini yapabilmesini ve sosyal hayata dönebilmesini sağlamak olmalıdır (2,20).

Çocukluk çağında epilepsi tedavisinde en sık kullanılan AEİ'ler, fenorbarbital, VPA, fenitoin ve karbamazepin (CBZ) olup, ilk seçenek olarak genelde bu ilaçlardan biri seçilmektedir (2,3,20). Son 20 yıl içinde vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat,

zonizamid, levetirasetam, topiramat, okskarbazepin ve tiagabin gibi yeni AEİ'lar kullanıma girmekle birlikte bu ilaçlar genelde tek ilaç olarak değil, ilave ilaç olarak kullanılmaktadır (2,25).

AEİ kullanımına bağlı bir çok sistemi ilgilendiren yan etkiler görülmektedir (Tablo1). Ağırlık artışı da bu yan etkilerden biridir.

Tablo 1 . Antiepileptiklerin sistemlere göre yan etkileri

-
- **Merkezi sinir sistemi:** Uykuya eğilim, baş ağrısı, sedasyon, konfüzyon, MSS depresyonu, halüsinasyon, ataksi, tremor, vertigo, davranış bozukluğu, hiperaktivite, uyku bozuklukları
 - **Kardiyovasküler sistem:** Hipotansiyon, bradikardi, dolaşım kollapsı, atriyoventriküler blok, miyokard yetmezliği, asistoli, ventriküler fibrilasyon, P-R uzaması.
 - **Hematolojik yan etkiler:** Aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, megloblastik anemi, eozinofili, uzamış kanama zamanı, trombosit agregasyonunda bozulma, K vitamini eksikliği
 - **Göz ve KBB:** Bulanık görme, konjunktivit, diplopi, nistagmus, görme alanı defektleri, miyozis, ağız kuruluğu, hipersalivasyon, diş eti hiperplazisi
 - **Gastrointestinal sistem:** Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı (özellikle felbamat ve topiramat), ishal veya kabızlık, iştah artışı ve kilo alımı (özellikle VPA, gabapentin ve vigabatrin)
 - **Hepatik yan etkiler:** Karaciğer enzimlerinde artış, sarılık, toksik hepatit, fatal karaciğer hasarı, amonyak artışı, Reye sendromu.
 - **Genitoüriner sistem:** İdrar retansiyonu, BUN artışı, proteinüri, glukozüri, renal taş oluşumu, impotans
 - **Dermatolojik:** Döküntü, hipersensitivite, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, fotosensitivite, lupus benzeri döküntü, kızıl ve suçiçeği benzeri döküntü, toksik epidermal nekrolizis, hirsutizm, faysal ödem
 - **Lokal:** Ağrı, nekroz, inflamasyon, tromboflebit,
 - **Diğer:** Alopesi, enürezis, bronkospazm, laringospazm, lenfadenopati, hiperglisemi, osteomalazi.
-

AEİ kullanımına bağırlı ağırlık artışı

Kilo alımında artış, AEİ'in sık görülen yan etkilerinden olup, özellikle VPA, gabapentin ve vigabatrin, bazen de CBZ gibi ilaçların alımından sonra ortaya çıkmaktadır (4,26). Ağırlık artışı, hastayı psikososyal açıdan etkileyebilmekte, aynı zamanda diyabet, kalp hastalıkları ve hipertansiyon gibi önemli hastalıklar için risk oluşturabilmektedir (5). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu da potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (27,28).

AEİ kullanımına bağırlı kilo artışının patogenezi henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte, enerji dengesinin ayarlanmasında önemli rol alan hipotalamik iştah devresinin aktive olmasına bağırlı yiyecek ve enerji alımının artması ve enerji sarfiyatının azalması, hiperinsülinizm, glukoz düşüklüğü, GABA aracılı transmisyonun artması sonucu karbonhidratlara karşı iştah artışı, karnitin eksikliğine sekonder olarak yağ asidi oksidasyonunda aksama gibi sebepler suçlanmaktadır (29-32).

SODYUM VALPROAT

VPA, epilepsi tedavisinde en sık kullanılan geniş spektrumlu AEİ'den biridir. Yapı olarak esasen bir dallı zincirli yağ asidi olması nedeniyle diğer AEİ'den farklılık arzeder (33). Yapılan çalışmalarda VPA'nın absans, miyoklonik ve jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerin yanı sıra, sekonder jeneralize olan ve olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (33). VPA, ayrıca status epileptikusun akut tedavisinde, bipolar bozukluklar, migren ve nöropatik ağrı gibi farklı endikasyonlarda da kullanılmaktadır (34, 35).

1. Biyokimyasal yapısı

VPA, dipropil asetik asitin sodyum tuzudur. Yapı olarak beyindeki inhibitör nörotransmitterlerden gama amino bütirik asid (GABA)'ya benzemektedir. Dallanma veya doymamışlık, ilacın etkisini önemli oranda etkilemezken, yağda erirliğini etkileyerek etki süresini uzatabilir (36,37).

2. Farmakolojik özellikleri

2.1. GABA ve inhibitör nörotransmisyon üzerine etkisi

Pek çok çalışmada VPA'nın GABA'erjik inhibitör etkiyi artırdığı belirtilmiştir (32, 33,36,37). İn vitro çalışmalarda VPA'nın, süksinik semialdehit dehidrojenaz ve alfa ketoglutarat dehidrojenaz gibi trikarboksilik asit enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (38,39).

VPA'nın GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazı (GAD) artırdığı ileri sürülmektedir (36,37). Yeni tanımlanan GABA taşıyıcısı GAT-1'in inhibitör etkisinin VPA'nın antikonvülzan etkisine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Çok yüksek dozlarda VPA beyinde GABA'yı parçalayan enzim olan GABA transaminazı (GABA-T) inhibe ederek GABA yıkımını önler. Ayrıca GABA'nın süksinik semialdehite dönüşümünü baskılar. GABA'nın nöronal ve glial geri alımını baskılayarak sinaptik aralıkta GABA düzeyini artırır. Sadece yüksek dozda meydana gelen bu etki GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırır. Gama hidroksi barbiturat gibi epileptojenik GABA metabolitlerini baskılar (36,37).

VPA tedavisine dirençli epilepsili hastalarda GABA artışının saptanamadığını gösteren yayınlar vardır (40). VPA'nın, nöropatik ağrıda GABA_A reseptörleri aracılığı ile nörojenik inflamasyonu baskıladığı ve muhtemelen meninksleri innerve eden trigeminal nosiseptif nöronları da etkilediği düşünülmektedir (41).

2.2. Eksitatör nörotransmisyon üzerine etkisi

VPA, uyarılmış N-metil D-aspartat (NMDA) depolarizasyonunu baskılar (42,43). Bunun ötesinde NMDA ile indüklenen nöbetleri baskılar (44). VPA'nın metabotrofik reseptörler üzerine etkisi tam açık değildir. Muhtemelen NMDA reseptör antagonizması ile eksitatör glutamaterjik uyarıyı azaltabilir. Bu yolla antiepileptik ve antimanik etkisi açıklanabilir (33).

2.3. Monoaminler üzerine olan etkisi

Hayvan deneylerinde kronik VPA tedavisi ile serotonin, dopamin ve norepinefrin seviyelerinde beynin bazı bölgelerinde artma bazı bölgelerinde ise azalma tespit edilmiştir (45). Ayrıca glutaminerjik nörotransmisyon, muhtemelen bazı presinaptik serotonin reseptörleri aracılığı ile azaltılmaktadır (33). VPA'nın bipolar bozukluklar, migren, epilepsi gibi hastalıklardaki etkisi, bu ve benzeri mekanizmalar ışığında halen araştırılmaktadır.

2.4. İyon kanallarına etkisi

VPA, voltaja bağımlı Na kanallarını bloke edip, nöronlardaki yüksek frekanslı ateşlemeyi baskılayarak epileptiform deşarjları azaltır (46). Ne var ki bu konu tartışmalıdır. Kronik VPA tedavisi ile hücre yüzeyindeki sodyum kanal ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Löscher ve ark, terapötik dozlarda VPA'nın voltaj kanallarını etkilediğine dair ikna edici delil bulunmadığını belirtmiştir (47). Supraterapötik dozlarda VPA, hücre içine kalsiyum girişini engelleyip, potasyum kanallarını aktive ettiği için sinir hücresinde hiperpolarizasyona yol açmak suretiyle nöronal uyarılabilirliği azaltır (33,48).

2.5. Serebral glukoz metabolizması üzerine etkisi

Epilepsili hastalarda serebral glukoz metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir (49). Bu etki, trikarboksilik asit siklusunun baskılanmasına bağlanmaktadır. Ayrıca VPA, akut olarak alfa ketoglutarat dehidrojenaz enzimini inhibe ettiği için, serebral glukoz üretiminin

bozulmasına yol açar (50). Böylece metabolizmanın inhibisyonu, sodyum kanallarının etkilenmesi yoluyla nöronal eksitabilitede azalmaya yol açabilir, sodyum iletiminin inhibisyonu, enerji azalmasının bir sonucu olabilir (50). Epileptik nöbet esnasında serebral enerji metabolizmasında yoğun bir artış olduğu gösterilmiştir (51). Bu yüzden epilepsi tedavisinde serebral enerji metabolizmasının azaltılması potansiyel hedefler arasındadır. VPA, eksitator glutamaterjik nörotransmisyonu da engelleyerek serebral glukoz metabolizmasında azalmaya yol açıp, epilepsi, mani, bipolar bozuklukların tedavisinde etkili olmaktadır (33).

2.6. Konsantrasyona bağlı etki mekanizmaları

VPA, terapötik konsantrasyonlarda GABA metabolizması ve seviyesi, serotonin seviyesi ve glukoz metabolizmasını etkilemektedir. VPA'nın glutamat salınımı, sodyum, potasyum ve kalsiyum iletimine etkisi, GABA-T inhibisyonunun, VPA'nın terapötik etkisine katkısı yok gibi görünmektedir. Ne varki bu çalışmalar hayvan modellerinde yapılmış olup bunların insanlara uyarlanması gerekmektedir (33).

3. Farmakokinetik Özellikleri

3.1. Absorbsiyonu

VPA'nın hemen hemen tüm formlarının (tablet, süspansiyon, enterik kaplı tablet, SR tablet, kapsül, intravenöz form) biyoyararlanımı, %96-100 arasında olup çok iyidir. Ancak emilim hızı, formülasyona bağlıdır. Tablet ve şurup formunda pik serum konsantrasyonuna, alımdan 1-2 saat, enterik tablette 3-6 saat, SR tablette 10-12 saat sonra ulaşılır. Yemekten sonra almak emilim hızını bir miktar yavaşlatmakta fakat etkisini azaltmamaktadır. VPA, rektal uygulanınca da hızla emilir ve oral uygulama ile yaklaşık aynı kan düzeyleri elde edilir (52).

3.2. Proteine bağlanması

VPA, %78-94 oranında serum proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma ilacın kan konsantrasyonu ile ilgili olup, eğer terapötik dozun üzerinde ($>600 \mu\text{mol/L}$, $80 \mu\text{g/ml}$) ise bağlanma yaklaşık %67 oranındadır (52). Proteine bağlı kısım, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, yaşlı bireyler, gebelik ve diğer proteine bağlanan ilaçların (aspirin, vs) varlığında azalır (52).

VPA'nın serumdaki yarı ömrü 11-20 saat olup, hemen tamamı metabolize edilir, Proteine bağlı olmayan yaklaşık %3'lük bir kısmı ise idrarla değişmeden atılır. VPA metabolizması, karaciğerde glukuronidasyon ve beta oksidasyonu da içeren en az 5 mekanizma ile olmaktadır. Sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilmekle birlikte bu sistemi indüklemeyebilir (33). Ne varki aktif metabolitler, toplam serum VPA'nın çok az bir kısmını oluşturur. Bu metabolitlerin terapötik ve toksik etkiye olan katkıları tam anlaşılamamıştır.

3.4. Diğer ilaçlar ile etkileşimi

VPA'nın diğer ilaçlar ile etkileşimi klinikte bazı önemli sorunlara yol açabilmektedir. VPA, CBZ, fenobarbital, primidon, lamotrijin gibi bazı ilaçların metabolizmasını inhibe ederek zehirlenme tablosuna yol açabilir. Ayrıca fenitoin, fenobarbital, CBZ gibi bazı enzim indükleyici ilaçlar ile de VPA'nın kendi metabolizması artırılabilir. Bu nedenle fenitoin, fenobarbital ve CBZ gibi ilaçları kullananlarda VPA'nın etkin kan düzeylerini elde etmek zor olabilmektedir (53).

4. Klinik kullanımı

VPA'nın GABA'erjik, glutaminerjik ve serotonerjik sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, farklı klinik durumlarda kullanımı söz konusudur. Oral dozu başlangıçta 10-15 mg/kg/gün olup, günlük doz ikiye bölünerek verilmektedir. Çoğu hasta için 25-30 mg/kg/gün dozu uygun olmasına rağmen, 60 mg/kg/gün hatta daha yüksek doza ihtiyaç duyan hastalar da mevcuttur. Tedavi edici düzey 50-100 µg/ml arasındadır. Başlangıçta yüksek doz verilirse belirgin sedasyon, somnolans ve hatta koma oluşabilir (37). Bu nedenle başlangıçta düşük doz verilir ve bu doz giderek artırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu yan etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (37).

4.1. Epilepsi: Çalışmalarda VPA'nın, jeneralize tonik klonik, absans ve parsiyel nöbetler dahil pek çok nöbetin tedavisinde etkili olduğu bilinen ilk sıra ilaçlardan olduğu gösterilmiştir. Ayrıca infantil spazm, Lennox Gestaut sendromu, febril nöbetler ve status epileptikus tedavisinde de etkilidir (33,53).

4.2. Bipolar bozukluklar: VPA, akut mani, siklotimi ve mikst durum gibi hallerde ilk tercih edilen ilaçlardandır (54,55). VPA, bipolar bozukluğun manik fazında diğer ilaçların

etkisiz olduğu durumlarda olumlu etki sağlayabilmektedir. VPA için diğerk muhtemel endikasyonlar, GABA etkisini artırması nedeniyle, anksiyete bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, şizofreni, tardif diskinezi olarak sayılabilir (33).

4.3. Migren: VPA'ın migren ataklarının sayısını, süresini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (56).

4.4. Nöropatik ağrı: VPA'ın trigeminal nevraljide kullanımı onaylanmıştır (57). Ancak değişik ağrı tiplerinde olan etkisini araştırmak için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. VPA'ın Yan Etkileri

5.1. Doza bağımlı yan etkileri

Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi GİS bozuklukları, özellikle tedavinin başlangıcında hastaların yaklaşık %25'inde bildirilmiştir (58). İlacın yemek ile birlikte verilmesi, enterik kaplı kapsül kullanılması veya ilaç dozunun azaltılması ile semptomlar azaltılabilir.

Önemli bir hasta grubunda ise ilaç düzeyi terapötik aralıkta olsa bile tremor meydana gelebilmektedir (59). Bir çalışmada, yüksek doz VPA ve düşük doz VPA alan hastalar karşılaştırılmış ve yüksek doz alanlarda; tremor, trombositopeni, alopesi, asteni, ishal, kusma ve iştahsızlık daha fazla görülmüştür. Merkezi sinir sistemi (MSS)'ni etkileyen diğerk ilaçlar ile birlikte kullanıldığında sedasyon, letarji, konfüzyon, irritabilite gibi etkiler (özellikle >600 µmol/L veya 80 µg/ml konsantrasyonda) meydana gelebilmektedir (60).

VPA tedavisi ile hiperamonemi meydana gelebildiğı ve bunun da birden çok AEİ kullananlarda daha muhtemel olabildiğı bildirilmiştir (61). Ayrıca VPA ile hiperglisinemi ve hiperglisinüri indüklenebileceğı, uzun dönem tedavide bazen serum kalsiyum konsantrasyonunda artma ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak kemik rezorpsiyonunu artırabileceğı bildirilmiştir (33).

5.2. VPA kullanımına bağırlı ağırlık artışı

Sık görülen bir yan etki olup, özellikle tedavinin ilk 10 haftasında meydana geldiğı belirtilmiştir (26,62). VPA ile ilişkili ağırlık artışı, hastaların % 37-70'inde meydana geldiğı, bu etkinin özellikle doz artışında daha belirgin olduğı ve düşük dozlarda daha az görüldüğü bildirilmiştir (8,63). VPA kullanımını sınırlayan önemli yan etkilerden biri olan bu ağırlık artışının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. VPA kullanımı ile ortaya çıkan obezite, ilaç kullanımına toleransın azalmasının yanı sıra, insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu (PCOS) gibi obezite ile ilişkili hastalıklar için risk oluşturduğu için önemlidir.

Verrotti ve ark, 1 yıllık VPA tedavisi alan epileptik kadın olguların %37'sinde obezite geliştiğini bildirmiştir (8). VPA ile ilişkili obezite, 3-6 ay gibi erken dönemlerde ortaya çıkabilmektedir (32).

Bazı çalışmalarda kronik VPA tedavisinin özellikle kadınlarda iştah artışı ile birlikte karbonhidrat tüketim isteğini artırdığı ve bunun da artmış postprandial insülin salınımı ile ilişkili olabileceğı belirtilmiştir (6,64). VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılı nörotransmisyonu arttırması, iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir(5). VPA, beyinde GABA aktivitesini arttırır. Ayrıca besin alımı ve düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan NPY'nin sentezini ve etkinliğini etkileyerek de iştah artışına yol açtığı gösterilmiştir (6,8).

VPA ile ilişkili obezitede diğer muhtemel mekanizmalar, sempatik sinir sistemi aktivasyonunda kusurlar (65), obezite için genetik yatkınlık olması (29), karnitin eksikliğine sekonder olarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma (66), artmış leptin seviyesine rağmen leptin direnci, hiperinsülinemi ve artmış insülin ve insülin/glukoz oranı (8,27,31,32) olarak bildirilmiştir. Ayrıca VPA'nın serum albuminine bağlanmada uzun zincirli yağ asitleri ile yarışmasının hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilmektedir (26). insülin artışı nedeniyle iştah artışı ile birlikte gıda alımında ve lipogeneizde artış meydana gelmektedir. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm meydana gelebilmektedir (6). Öne sürülen bu mekanizmalara rağmen VPA ilişkili ağırlık artışının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen moleküllerin rolünü araştıran geniş kapsamlı çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

5.2. İdiyosenkrazik Yan Etkiler

5.2.1.Hematolojik Yan Etkiler

VPA, kemik iliği supresyonuna neden olarak aplastik anemiye ya da kemik iliğinde bir veya birkaç seriyi etkileyerek sitopenilere yol açabilir (67). Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanını uzatabilir. Fibrinojen düzeyini düşürür. Bu etkiler genelde yüksek dozlarda meydana gelmekte ve doz azaltımı ile düzelmektedir (67). Tedaviyi kesmek nadiren gerekir. Trombositopeni, makrositoz, nötropeni, anemi meydana gelebilir ancak bu etkilere bağlı hayatı tehdit eden bir komplikasyon bildirilmemiştir. VPA'nın trombositopeni ve lökopeni gibi yan etkileri monitörize edilmelidir (33,67).

5.2.2. Karaciğer Toksisitesi

VPA kullananların %15-30'unda klinik semptom olmaksızın karaciğer enzimlerinde geçici artış olabileceği için karaciğer enzimleri monitörize edilmelidir. VPA ilişkili hepatotoksisitenin nedeni henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamış olup, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olan VPA'nın konjugasyonu, sitokrom P 450 hidrosilasyonunu ve hidrosile olan metabolitlerin mitokondriyal beta oksidasyonunu etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Bu metabolitlerin bazılarının mitokondriyal glutatyon depoları ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile etkileştiği ileri sürülmektedir (68). Lipid peroksidasyonunun karaciğerde VPA'nın etkisini arttırdığı ve VPA ile ilişkili toksisitenin ilaç kullanım süresiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (69).

Hepatotoksite iki farklı şekilde görülebilmektedir. Daha sık görülen; geçici, doza bağlı, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artış ile giden, diğeri ise; nadir görülen, ağır seyirli ilaç dozuna bağlı olmayan, semptomatik hepatit ile giden tipidir. Birinci tip, genellikle tedavinin ilk üç ayında ve hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) değerleri, dozun azaltılması ile ve hatta doz azaltılmadan tedaviye devam edilmesine rağmen kendiliğinden zaman içinde düşmektedir. İkinci tip nadir de olsa ölümcül seyredebilmektedir ve bu yan etki aşırı duyarlılık şeklindedir. Nadiren fatal karaciğer toksisitesi meydana gelmekte ve Reye sendromuna benzer klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Özellikle hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanıyorsa, gelişimsel olarak geriye veya metabolik hastalıkları varsa VPA ilişkili hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (58).

Mitokondriyal enzim eksikliği olan hastalar için bu risk çok fazladır. Bu nedenle iki yaşın altında özellikle metabolik hastalık kuşkusu duyulan çocuklarda kullanılmamalıdır (37,70). Monoterapi olarak VPA kullanıldığında toksisite ihtimali azalmaktadır (33,71).

VPA, karaciğerde koenzim A'ya bağlanarak yağ asitlerin beta-oksidasyonunu inhibe etmekte, buna bağlı olarak ketoasidoza yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kişilerde amonyak düzeyinde artma (hiperamonemi) ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilmektedir (37).

Pankreatit VPA'nın nadir görülen ancak önemli yan etkilerindendir (37).

5.2.3. Polikistik Over Sendromu (PCOS): PCOS, adet düzensizliği veya amenore, infertilite, hirsutismus, obezite ve polikistik overler ile karakterize bir sendromdur. Yapılan çalışmalarda epileptik kadınlarda görülen PCOS görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiş olup, uzun dönem VPA tedavisi veya obezite gelişiminin bir sonucu mu yoksa epilepsi ile mi ilişkili olduğu tartışmalıdır (28). Ancak VPA kullanan epileptik kadınlarda PCOS oluşumu, diğer AEİ'ye göre daha sık olmaktadır. Ancak bu durumun VPA kullanımının bir sonucu mu yoksa ağırlık artışının bir sonucu mu olduğu tam bilinmemektedir (72).

5.2.4. Teratojenite: Diğer AEİ'de olduğu gibi VPA'da da teratojenite sorunu vardır. Spina bifida, nöral tüp defektleri özellikle ilk trimesterde politerapi şeklinde VPA kullanan hastalarda yaklaşık %1-2.5 oranında görülmektedir (33,71). Bu durumda VPA kullanan kadınlara gebelik öncesi ve gebelik esnasında folik asit desteği önerilmektedir. Öte yandan gebenin nöbet geçirmesi de fetusu olumsuz etkileyebileceği için gebelikte nispeten düşük dozda da olsa AEİ kullanılabilir (71).

ENERJİ DENGESİ VE BESLENMENİN KONTROLÜ

Hipotalamusun Beslenme Kontrolünde Rol Alan Merkezleri

Santral sinir sisteminde beslenmenin düzenlenmesinde en önemli rolü olan yapı hipotalamustur. Özellikle periventriküler ve mediyal hipotalamik bölgede yerleşmiş nükleuslar iştah ile ilişkili görevlere sahiptir. Arkuat nükleus (AN), 3. ventrikül komşuluğunda yerleşen, beslenme ve enerji homeostazında rol alan nöronların yoğun şekilde bulunduğu bir hipotalamik sahadır. Burada beslenmeyi uyarıcı özelliği olan NPY ve agouti related peptid (AgRP) eksprese eden nöronlar ile beslenmeyi baskılayıcı özelliği olan proopiomelanokortin (POMC) ve Kokain-Amfetamin Regüle Edici Transkript (CART) eksprese eden nöronların iç içe bulunduğu gösterilmiştir (12). Bu nöronların çalışması üzerinde insülin, leptin, ghrelin gibi maddelerin düzenleyici etkileri vardır. AN'daki bu nöronlardan çıkan uyarılar paraventriküler (PVN), ventromedial (VMN) ve lateral hipotalamik (LH) nükleuslara iletilir. PVN ve VMN 'tokluk merkezi', LH saha ise 'açlık merkezi' olarak görev yapar. Bu merkezlerin birbirleri ile olduğu kadar beynin diğer bölgeleri ile de nöronal ilişkisi vardır. Periferden nükleus traktus solitarius (NTS) yolu ile iletilen uyarılar direkt olarak iştah merkezlerine ulaştırılabilir. Bu sahaların gelişmiş kortikal nöronlarla da ilişkisi vardır (12,73).

Enerji dengesi ve beslenmenin santral ve periferel kontrolünde rol alan birçok molekül keşfedilmiştir. Bunlardan bazıları iştah açıcı (oreksijenik), bazıları ise iştah azaltıcı (anoreksijenik) etki göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Enerji Dengesi ve Beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller

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

İNSÜLİN

1. Yapısı salınımı ve etkileri

İnsülin, dolaşımdaki glukoz, serbest yağ asidi ve aminoasitlere cevaben pankreasın beta hücrelerinde sentezlenen, beslenme ve kan şekeri regülasyonunda rol alan önemli bir anabolik hormondur. Besin alımı, glukozun kullanılması, lipid ve protein sentezinin artırılması gibi etkilerinin yanı sıra, insülin benzeri büyüme faktörlerinin de emilimini artırarak büyüme gelişme üzerine de etki etmektedir (7).

İnsülin, proinsülin prekürsöründen protein yıkıcı enzim olarak bilinen prohormon konvertazın (PC1 ve PC2) etkisi ile sentezlenir. Aktif insülin 51 aminoasitten oluşmaktadır. İnsandaki insülinin moleküler ağırlığı 5808 daltondur. İki tane sülfür bağı ile bağlanmış iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır.(74)

İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir. İnsülin spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörün β zincirinin tirozin otofosforilasyonu ile etkisini göstermektedir. Eğer insülin reseptör β zinciri serin fosforilasyonuna uğrarsa tirozin kinaz aktivitesi inhibe olur ve insülin direnci meydana gelir. İnsülin direnci, insülin salınımında kompensatuvar olarak artışa neden olur (7,74).

2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Leptin gibi adipozite ve tokluk sinyali olarak bilinir. İnsülin santral olarak anoreksijenik etkili bir hormondur ve salınımı vücut yağ kitlesi ile orantılıdır. Enerji metabolizmasının uzun süreli düzenlenmesinde leptin ile birlikte etkili olduğu bilinmekle beraber bu süreçte asıl düzenleyici hormon leptindir (73,75).

İnsülin deney hayvanlarına santral yolla uygulandığında enerji alımını azalttığı, ancak bu etkinin leptin yetmezlikli hayvanlarda oluşmadığı bildirilmiştir (10). Hem bazal hem de glukoz ile uyarılmış insülin salınımı, yağ doku ile orantılı olduğu için, obez bireylerde hem bazal hem de uyarılmış insülin salınımı zayıf bireylere kıyasla artmıştır (76,77).

İnsülinin leptin salınımını arttırıcı etkisi vardır. İnsülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir. Hem leptin hem insülin, periferdeki yağ doku hakkında beyne bilgi verir. Ancak leptin daha ziyade subkutan yağ doku kaynaklı olduğu için, total vücut yağından ziyade subkutan yağ doku hakkında bilgi verir. Halbuki

insülinin, total vücut yağından ziyade visceral yağ doku hakkında bilgi verdiği belirtilmiştir (78).

Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur. İnsülinin özel bir taşıma sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği ve bu şekilde vücut ağırlığı ve iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (10,75). Kilo alımı ile birlikte normal glukoz dengesini sağlamak için insülin salınımı artar. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca hiperandrojeneminin sıklıkla hiperinsülinemiye eşlik ettiği ve hirsutizme neden olduğu gösterilmiştir (10,79).

3. Hiperinsülinizm ve insülin direnci

insülin direnci, organizmada fizyolojik düzeylerde alınan insülin yanıtının daha yüksek insülin düzeyleri ile sağlanabilmesidir. Herhangi bir nedenle hiperinsülinizm ortaya çıktığı zaman iştah artışı ve obezite meydana gelmekte, bu da uzun dönemde tip 2 diyabet, dislipidemi, koroner kalp hastalıkları ve polikistik over sendromu gibi istenmeyen durumlara zemin hazırlayabilmektedir (80).

insülin direncini değerlendirmek için, açlık insülini, açlık insülin/glukoz oranı veya HOMA-IR (Homeostasis model assesment; insülin resistance) kullanılır. Açlık insülini 15 mikroU/ml nin üzerinde, açlık insülin/glukoz oranı (AİGO) 0,04'ün üzerinde ise insülin direnci söz konusudur (80,81).

4. VPA kullanımının insülin üzerine etkileri

VPA kullanımına bağlı hiperinsülinizm, ağırlık artışı, polikistik over gelişimi ve diğer hormonal etkiler son yıllarda en çok araştırılan konulardandır (30,31,82). VPA tedavisine bağlı obezite gelişiminde daha çok hiperinsülinemi ve insülin direnci mevcudiyeti suçlanmaktadır (82). VPA tedavisine bağlı insülin artışının muhtemel mekanizmaları, VPA'nın albümine bağlanmada yarışması ve beta oksidasyonda azamaya yol açarak uzun zincirli yağ asitlerinin artışına neden olması (26), insülinin karaciğerde metabolizmasının inhibe edilmesi (83) ve direkt olarak beta hücre uyarımıdır(72).

Erişkin ve çocuklarda yapılan bir çok çalışmada VPA kullanan hastalarda hiperinsülinizm geliştiği ispatlanmıştır (32,84). Bu hastalardaki serum insülin artışının

ilerleyici olma eğiliminde olduğu görülürken, açlık serum insülin seviyesinin arttığı ve IGFBP-1 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1) düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Epileptik kadınlardaki ağırlık artışı, hiperinsülinizm ve düşük IGFBP-1 düzeyleri ile ilişkili olup bu durum, hiperandrojenizm ve PCOS oluşumuna katkıda bulunmaktadır (72,84). 81 epileptik hasta ve 51 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ve kontrol grubunun %49'unda obezite geliştiği, VKİ değerleri benzer olmakla birlikte VPA alanların serum insülin düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (6). Bu çalışmada VPA alan her iki cinsiyetteki hem zayıf hem de obez kişilerde hiperinsülinizmin varlığı, VPA'nın kendi başına hiperinsülinizme neden olduğunun önemli bir göstergesidir. VPA alan 51 hasta ve 45 kontrol grubu hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, VPA alanlarda açlık serum insülin düzeyi, trigliserit ve ürik asit seviyesi artarken HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) seviyesinin azaldığı, VKİ, açısından ise hastalar ile kontrol grubu arasında fark olmadığı bulunmuştur (83). Ayrıca bu çalışmada ilginç olarak VPA alan hastalarda insülin/VKİ oranı kontrole göre artmış olup bu da VPA tedavisine bağlı serum insülin artışının kilo alımından bağımsız olduğunu göstermektedir. Özellikle VPA tedavisine erken yaşta başlanması, hiperinsülinemi ve onunla ilişkili risk faktörlerine yatkınlığı artırmakta olduğu belirtilmiştir (83). Aydın K. ve ark. 20 çocuk üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada VPA ile tedavinin 3. ayında hiperinsülinemi meydana geldiğini ve bunun 6. ayda da sebat ettiğini göstermiştir (32).

VPA bağımlı hiperinsülinizmin genellikle açlık ölçümleri olduğu bilinmesine karşılık son zamanlarda postprandial hiperinsülinizm geliştiği de bildirilmektedir (27).

LEPTİN

1. Yapısı, salınımı ve etkileri

Leptin, insanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan obezite (ob) geninin bir ürünü olarak çoğunlukla yağ dokuda daha az miktarda mide epiteli, plasenta ve kalpte sentezlenen peptid yapılı bir hormondur (85).

İnsan fizyolojisinde leptinin rolü gittikçe daha fazla açıklık kazanmaktadır. İnsanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik pituiter fonksiyonların düzenlenmesinde ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır. Enerji depolarını beyne iletmenin dışında yenidoğan infantlarda hematopoezi ve lenfopoezi artırmaktadır (86,87).

Leptin, enerji deposunu yansıtan bir periferik sinyal olarak yağ dokudan dolaşıma salınır (85,88). Serbest halde veya leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır. Leptin reseptörleri, başta hipotalamus olmak üzere hipokampus, serebral korteks, serebellum gibi beyin bölgelerinin yanı sıra mide, akciğerler, böbrek, karaciğer, plasenta, adrenal bezler, overler, iskelet kasında da bulunmaktadır (89).

Leptinin enerji dengesinde, özellikle vücudun açlığa cevabında önemli rol oynadığı bilinmektedir (90). Leptin yağ dokudan salındıktan sonra beyne, vücudun enerji deposu hakkında bilgi verir. Leptinin santral sinir sistemine taşınma mekanizması bilinmemektedir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçen leptinin etkisi en çok hipotalamusta olur. Leptin birden fazla reseptör izoformuna sahip olup bunların mRNA'sı yoğun şekilde AN'da, daha az miktarda ise hipotalamusun VM ve DM çekirdeklerinde bulunur (91).

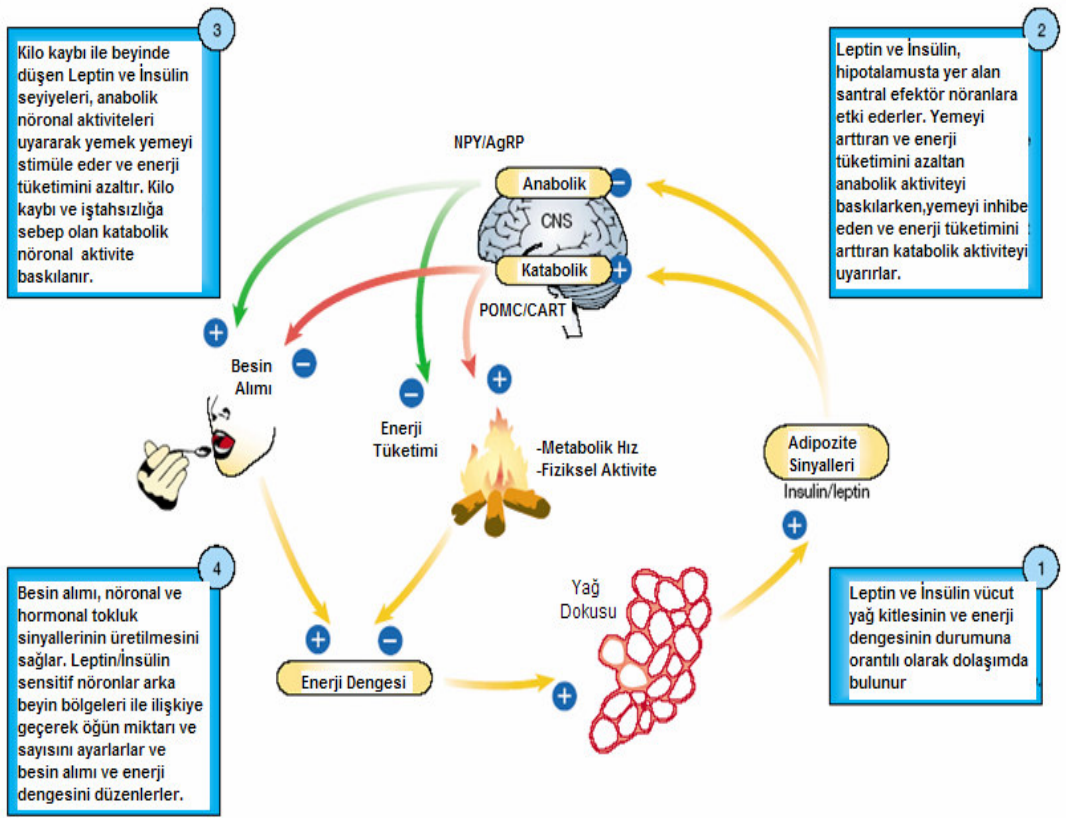
Leptin sentezi, çeşitli mekanizmalarla düzenlenir. Leptin sentezini aşırı beslenme, insülin ve glukokortikoidler artırırken, açlık, cAMP ve beta 3 adrenoreseptör agonistleri azaltmaktadır (92). Leptin sentezi, yaş, cins, egzersiz ve gıda alımından da etkilenir (85).

Kan leptin seviyesi diurnal değişim gösterir ve açlıkta kan seviyesi azalır (93). Yarılanma ömrü yaklaşık 75 dakikadır. Sabah erken saatlerde leptin düzeyleri en yüksek düzeylerde iken en düşük düzeyler öğleden sonra görülmektedir (93). Yaklaşık gece 02.00'de pik yapar (34). Doğru standardize edildiğinde sabah veya öğleden sonra erken saatlerde alınan tek numune, leptin düzeyi hakkında bilgi verici olur (92). Açlığın ilk 24

saati için kan leptin düzeyi, bazal düzeyin %30 una iner. Aşırı beslenmede ise ilk 12 saat içinde bazal düzeyin %50 si kadar artar (92).

Leptin, kan beyin bariyerini geçerek, hipotalamusun AN'undaki reseptörleri yoluyla oreksijenik nöropeptidlerin salınımını baskılayıp, anoreksijenik nöropeptidlerin salınımını uyarır. Bu şekilde iştahı azaltıp, yiyecek alımında azalmaya yol açar (94). Ayrıca somatostatini uyararak BH salınımını azaltır, gonadotropinleri baskılar ve hipofizer adrenal aksı uyarır (94).

Leptin, NPY düzeylerini azaltarak iştahta azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artışa neden olmaktadır (73,75). Leptin insülin ile beraber adipozite sinyali olarak bilinen, iştah kontrolünde rol alan major moleküllerden biridir (12). Hayvan deneylerinde leptin düzeyinin normal fakat insülin düzeyinin düşük olduğu modellerde kilo artışı görülmemiştir. Buna karşın yüksek insülin düzeyleri ile leptin eksikliği oluşturulmuş modellerde hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir. Dolayısıyla enerji dengesinde leptinin, insüline göre daha önemli role sahip olabileceği bildirilmiştir. (73,75). (Şekil 1)



Şekil 1. Leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri.

Leptinin ayrıca üreme sistemi için büyük öneme sahip olduğu gösterilmiş ve infertilite ile ilişkili leptin eksiklikleri de tanımlanmıştır (92). Normal çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla puberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pubertenin başlangıcında pik yapar. Buna göre insanlarda puberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür. Bunun tersine inaktif leptin reseptör mutasyonu olan kişilerde ise morbid obezite ve hipogonadotropik hipogonadizm vardır (87).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda leptinin ayrıca glukoz dengesi, insülin duyarlılığının düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonları ve immünite, inflamasyon, hematopoez, angiogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (95).

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ doku, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (96-98). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kalori kısıtlaması ile serum leptin düzeylerinin azaldığı, beslenmenin başlanması ile yeniden arttığı gösterilmiştir (96,97). Leptinin vücut ağırlığı ve

özellikle VKİ ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve puberte dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (98).

Leptin ile ilgili obezite gelişiminde temel neden leptin direnci gelişmesidir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olabilir. Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (9). Konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptör bozuklukları obezitenin nadir nedenlerindendir (99). Leptin eksikliği olan ve şişman olan farelere leptin verilmesi ile yiyecek alımında azalma, enerji sarfiyatında artma, insülin direncinde düzelme ve kilo kaybı olduğu gösterilmiştir (86).

2. VPA kullanımının serum leptin seviyesi üzerine etkisi

Bu konuda az sayıda çalışma yapılmış olup, VPA kullanımına bağlı kilo alımı olan hastalarda leptin seviyesinin arttığı, kilo alımı olmayanlarda leptin artışının olmadığı ve bunun da vücut kitlesinde artış ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (8,100). Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda VPA alan hastalarda insülin ile birlikte serum leptin düzeyinde artma olduğu saptanmıştır (8,32). Aydın K. ve ark., VPA alan 20 epileptik çocuk ile yapılan bir prospektif çalışmada serum leptin seviyesinin 6. ayda, serum nöropeptid Y ve insülin seviyesinin 3. ayda tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (32). Greco ve ark., VPA kullanan 40 kadın hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada, iki yıl sonunda 15 hastada obezite geliştiğini, obezite gelişenlerde obezite gelişmeyenlere göre açlık serum insülin ve leptin düzeyinin belirgin şekilde arttığını, ghrelin ve adiponektin seviyesinin azaldığını göstermişlerdir (101). Bir diğer çalışmada VPA alan ve VPA almayan obezlerde serum leptin düzeyi farklı bulunmamıştır. Ayrıca VPA alan ve VPA almayan zayıf bireyler arasında da leptin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (6). Oysa bu çalışmada hem zayıf hem de obez bireylerde anlamlı derecede hiperinsülinizm tespit edilmiştir. Bu bulgular, VPA'ın iştah artırıcı etkisinin yalnızca leptin ile ilişkili olmadığını göstermekle beraber leptinden bağımsız olduğunu da göstermemektedir.

NÖROPEPTİD Y

1. Yapısı, salınımı ve etkileri

NPY, 36 aminoasit'ten oluşan, pankreatik polipeptid ailesinin bir üyesidir. Merkezi sinir sisteminde NPY'nin en zengin kaynağı hipotalamusun 3. ventriküle komşu kısmında yerleşen AN'dur. Kısmi olarak ise PVN, suprakiazmatik nükleus, median eminens ve dorsomedial nükleus (DMN)'ta bulunur. GABA'erjik internöronlarda ekspresse edilir ve depolanır. Sinir terminallerinin merkezi kısımlarında büyük yoğunlukta bulunur ve sinaptik veziküllerde depolanır (11,12). Normal beyinde yalnızca inhibitör nöronlarda bulunur (102). Periferde ise sempatik sinir sisteminde yoğun olarak bulunur, norepinefrin (NE) ile birlikte depo edilir ve salınır (13).

NPY, enerji dengesinin düzenlenmesi, hafıza, öğrenme, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, günlük sirkadiyen ritm (103), kan basıncının düzenlenmesi (104) ve beslenme gibi birçok fizyolojik fonksiyon için gereklidir. NPY anksiyete, yeme bozuklukları, Huntington hastalığı, Alzheimer, Parkinson, epilepsi ve çeşitli nöbetlerin patogenezeine karışır (105,106). NPY birçok hipotalamik nöropeptidin sekresyonunu düzenler, kortikotropik aksı uyarır ve gonadotropik ve somatotropik aks üzerinde baskılayıcı bir etkisi vardır.

NPY'nin altı adet reseptörü bulunmakta olup, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 ve Y6 olarak adlandırılır. En çok Y1 ve Y2 reseptörü bulunur. Bunlardan Y1 reseptörü postsinaptik, Y2 reseptörü presinaptik olup, yeme davranışı ile en çok ilgili olan reseptörler Y1 ve Y5 reseptörüdür (107).

Hipotalamik NPY'nin ekspresyonu ve salınımı, leptin tarafından inhibe edilir (108). Leptin ve NPY arasındaki etkileşimin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Örneğin leptin eksikliğinde ve açlıkta hipotalamusta oreksijenik NPY seviyesinde artma meydana gelirken, ekzojen leptin verilmesi ile NPY düzeyi azalmaktadır. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde hipotalamik NPY artmakta ve şiddetli obezite meydana gelmektedir. Hipotalamus içine kronik NPY verilen normal hayvanlarda da obezite meydana gelmektedir (108). NPY antagonistleri ve leptin, obezite tedavisi için kullanılabilecek potansiyel ilaçlar olarak gösterilmektedir (109).

2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Hipotalamik NPY seviyeleri, vücudun beslenme durumunu yansıtır ve enerji dengesinin uzun dönemdeki düzenlenmesinde önemlidir (12). Hipotalamik NPY salınımı, açlıkta artar ve beslenmeden sonra tekrar normale gelir.

NPY'nin santral verilmesi ile (12,110);

- Aşırı yeme ve şişmalık (Özellikle 10 günden fazla kullanıldığında),
- Sempatik sinir sistemin baskılanması,
- Tiroid aksının baskılanması.,
- Kahverengi yağ dokuda termogeneze azalması yolu ile enerji sarfiyatının azalması,
- Plazma insülin seviyesinde ve sabah kortizol düzeyinde artma ve bunun neticesinde enerjinin yağ olarak depolanmasının uyarılması gibi etkiler ortaya çıkar (12). NPY'nin CRF (kortikotropin salıverici faktör)'yi artırarak kortizol artışına neden olduğu da düşünülmektedir (11).

NPY, iştah düzenlenmesindeki etkisini hem santral hem de periferik mekanizmalar aracılığı ile yapmaktadır (11,111). NPY, periferde katekolaminerjik sinir liflerinde ve pankreasta bulunmakta olup, insülin salınımında düzenleyici bir rol almaktadır (13). Santral NPY uygulanımı hiperinsülinizme yol açmakta, karaciğer ve yağ dokuda lipojenik aktiviteyi arttırmaktadır (13). Ayrıca yağ dokunun insülin ile uyarılmış glukoz alımını uyarırken, kas dokusunun glukoz alımını azaltmaktadır (112). Böylelikle NPY, hiperinsülinizm ile giden obezite sendromlarının oluşumunda önemli role sahiptir. Özellikle obezitenin erken dönemlerinde, henüz leptin direncinin oluşmadığı aşamada serum NPY düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (113).

2. Nöronal Eksitabilite Üzerine Etkisi ve Epilepsi ile İlişkisi

NPY, NE ile birlikte sinir hücresi uyarılabilirliğinde rol almaktadır (114). Bu nörotransmitterler, beyinde lokus seruleus, hipokampus, korteks ve hipotalamus gibi noradrenerjik innervasyona sahip ve nöbet oluşturma potansiyeli olan bölgelerde bol miktarda eksprese edilir (114,115). NPY ve NE'in azalması, beyinde nöbet ile sonuçlanabilen hipereksitabilite oluşturur (115,116).

Yapılan çalışmalarda hem NE hem de NPY'de antikonvülzan etkinin olduğu, ancak bu etkinin daha çok NE' de olduğunu göstermiştir (117). NE ve NPY reseptör agonistlerinin nöbete karşı koruyucu olduğu, NPY'nin daha ziyade tekrarlayan atakları önleme etkisine sahip iken NE'in, hem primer atağı hem de tekrarlayan atakları önleme etkisine sahip olduğu belirtilmiştir (117).

BOS NPY düzeyinin plazma NPY düzeyinin yaklaşık iki katı olduğu, multipl sklerozda BOS'ta NPY azalırken (118), epileptiklerde BOS NPY düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı (119), ancak obezite ile giden durumlarda kan ve BOS NPY düzeyinin arttığı bildirilmiştir (120).

Ekzojen olarak santral NPY verilmesinin nöbetleri baskılandığı gösterilmiştir (121). Epileptik hastalarda NPY sisteminde kompleks değişiklikler meydana geldiği, hipokampüste presinaptik inhibitör Y2 reseptörlerinin arttığı ve postsinaptik Y1 reseptörlerinin azaldığı, dolayısıyla NPY iletiminin azaldığı gösterilmiştir (105). Hayvan deneylerinde beyindeki epileptik deşarjların Y2 ve Y5 reseptör agonistleri ile azaldığı gösterilmişse de, bazı çalışmalarda da Y1 reseptör agonistleri ile de azaldığı gösterilmiştir. Bu yüzden NPY sistemi, özel hücre tipi ve NPY reseptör çeşidine göre nöronal eksitabilitiyi azaltabilir veya artırabilir (105).

3. VPA ve NPY sistemi arasındaki ilişki

VPA ile tedavide meydana gelen kilo alımında santral ve periferik NPY düzeyindeki artışlar önemli olabilir. Aydın ve ark, 20 çocuk hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada 6 aylık VPA tedavisi ile kan leptin, NPY ve insülin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, endojen bir antikonvülzan olan NPY'nin artımının, VPA bağımlı kilo artışının patofizyolojisinin yanı sıra, VPA'nın antikonvülzan etkisine de katkısının olabileceği belirtilmiştir (32). VPA kullanımının, jeneralize epilepside önemli olan talamokortikal devredeki NPY modülasyonunu değiştirdiği ve bazı transkripsiyon faktörlerini etkileyerek anahtar nöronal proteinleri düzenliyor olabileceği bildirilmiştir (102). Bir çalışmada genç ratlara kronik VPA verilmesi ile beyinde nükleus retikularis thalami ve hipokampusta NPY mRNA ve protein ekspresyonunda %30-50 artma olduğu, özellikle deşarjın ateşlenmesi esnasında NPY'nin arttığı ve Y1 reseptörlerinde tonik aktivasyon olduğu gösterilmiştir (121). VPA ile tedavi edilen hayvanlarda, talamik bölgeden kaydedilen spontan epileptiform deşarjların sayısında ve süresinde azalma olduğu bildirilmiştir. NPY-Y1 reseptör antagonisti (BIBP3226) verildiğinde ise talamik deşarjların artma göstermesi, bize NPY'nin deşarj esnasında salındığını ve epileptik deşarjın şiddet ve süresini azalttığını göstermektedir (121). Genetik olarak absans epilepsisi oluşturulan Strasbourg (GAERS) model ratlarda, intraserebroventriküler NPY verilmesi ile EEG'deki diken dalga deşarjlarının baskılandığı gösterilmiştir (122).

GHRELİN

1. Yapısı, salınımı ve etkileri

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında, Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiştir (123). Ghrelın, primer olarak midede sentezlenmekle birlikte az miktarda barsak, böbrek, plasenta, hipofiz ve hipotalamusta da sentezlenen, iştah ve yiyecek alımını düzenleyen mekanizmada anahtar rol oynayan peptid yapılı bir hormondur (124).

İnsanda ghrelın geni üçüncü kromozomda (3p25–26) saptanmıştır. İnsanda ghrelının prekürsörü pre-pro-ghrelındır ve bu molekül 117 aminoasit içerir. Pre-pro-ghrelın sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona (parçalanma ve açılasyon) uğrar ve etkin yapı olarak 28 aminoasitten oluşan ghrelın meydana gelir. Moleküler ağırlığı ise 3314 daltondur (125).

Ghrelının metabolik etkileri, genelde leptinin etkilerine zıt olup iştah artırıcı etki gösterir. Karbonhidrat kullanımını artırırken yağ kullanımını azalttığı, bu nedenle pozitif enerji dengesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (126).

Dolaşımdaki ghrelın seviyesi, primer olarak enerji dengesinden etkilenir. Ghrelın iştah artırıcı bir hormondur ve kan seviyesi yemekten 2 saat önce yaklaşık 2 kat artar ve yemekten 90 dk sonra en düşük düzeye iner (12). Bu bulgu ghrelının açlık hissinin yanı sıra yeme dürtüsünü uyaran temel hormonlardan biri olduğunu düşündürmektedir. Ghrelın seviyesinin yemekten sonra azalmasında hiperglisemi ve insülin artışının rolü olduğu öne sürülmüştür (9,127). İnsanlarda ghrelın seviyesi, sabah en yüksek geceleri en düşük olan bir diurnal değişim gösterir (12). Ghrelının plazma ömrü yaklaşık 30 dakikadır.

Ghrelın, BH salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen agonistidir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda BH salınımını hipotalamustaki tip1 A reseptörlere etki ederek artırır (128). Ancak ghrelının oreksijenik etkisi, BH üzerine olan etkisinden bağımsızdır (12). Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) seviyesini artırırken somatostatin seviyesini azaltmaktadır (129).

Bazı çalışmalarda aterosklerozda kan ghrelın seviyesinin arttığı ve koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ghrelının ayrıca insülin ve glukoz metabolizması, uyku davranışı, immun sistem üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir (129,130). Plazma ghrelın konsantrasyonu ile açlık plazma insülin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu, ghrelının insülin salınımının azalttığı da bildirilmiştir (130,131).

2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Ghrelinin etkisini büyük ölçüde hipotalamustaki AN'da, iştah artırıcı moleküller olan NPY ve AgRP ekspresyonunu artırarak gösterdiği bilinmektedir (12).

İnsanlara ve ratlara periferel ghrelin verildiğinde, kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (12). Bu kilo artışında artmış yiyecek alımı ve yağ depolanmasının yanı sıra enerji sarfiyatının azaltılmasının da etkili olduğu düşünülmektedir. Açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda ghrelin seviyesi artar (12).

Leptinin aksine obez insanlarda ghrelin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Obezlerde aşırı beslenme alışkanlığı ile kompensatuvar yanıt olarak ghrelin düzeylerinin düştüğü ve obezlerde ghrelin seviyelerinin azalmasının, artmış insülin veya leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (79,131). Yani insülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma ghrelin düzeylerinin genelde negatif bir ilişkiye sahip oldukları Açlık plazma ghrelin düzeyinin vücut yağ kitlesi ile negatif ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (131). Bu bulgular beslenme dengesinde leptin ve insülinin ghrelin üzerine düzenleyici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

3. VPA kullanımı ve ghrelin ilişkisi

VPA kullanımının kan ghrelin seviyesi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. VPA kullanımına bağlı obezite gelişenlerde ghrelin seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (101). Greco ve ark. VPA kullanan 40 epileptik hasta üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, 15 hastada obezite geliştiği ve obezite gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında obezlerde serum leptin, insülin düzeylerinin daha yüksek, ghrelin düzeylerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (101). Ancak bunun aksini iddia edenler de vardır. 3-15 yaş grubunu kapsayan 35 hastalık bir prospektif çalışmada VPA kullanımına bağlı tedavinin 6.ayının sonunda serum ghrelin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (132). Bir çalışmada serum ghrelin seviyesinin düzenli AEİ kullanan epileptik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, bu yüksekliğin uykunun NREM döneminin uzunluğuna etki ederek, nöbet tekrarlama ihtimalini artırabileceği bildirilmiştir (133).

ADİPONEKTİN

1. Yapısı, Salınımı ve Etkileri

Adiponektin, yağ dokudan bol miktarda salınan, enerji dengesini düzenleyen, glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynayan kompleman benzeri bir proteindir (12). Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteinidir (16).

Adiponektinin, leptin ile birlikte enerji dengesinin düzenlenmesine karıştığı bildirilmiştir (14). Genel anlamda anoreksijenik bir moleküldür. Adiponektinin güçlü bir insülin duyarlılık artırıcı ve glukoz metabolizmasını artırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (15). Adiponektin verilmesi, obezite ve insülin direnci olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (14). Hipoadiponektineminin, insanlarda ilerleyen dönemlerde diyabet gelişimi için bir belirteç olduğu ve bunun obezite ile ilişkili olarak artan kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol alabileceği belirtilmiştir (15,16). İnsülin direncinin, hayvan modellerinde leptin ve adiponektin kombinasyonu ile tedavi edildiğinde tama yakın düzelme olduğu, tek başına leptin veya adiponektin kullanılırsa kısmi düzelme olduğu bildirilmiştir (14).

Adiponektin gen ekspresyonu, beta adrenerjik agonistler, glukokortikoidler, androjenler, insülin, TNF alfa ve cAMP tarafından azaltılır (134,135). Plazma adiponektin seviyesi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, karbonhidrattan zengin diyet ile azalma gösterirken, kilo kaybı, anoreksi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, yağdan zengin diyet ve bazı ilaçlar (Tiazolidindionlar, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri) tarafından artırılır (136).

2. Enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Dolaşımdaki adiponektin seviyesi, adipozite ile ters orantılıdır. Plazma düzeyi obezite, tip 2 diyabet ve insülin direncinde azalır ve obez kişilerde kilo kaybı oldukça artar (137). Adiponektin yiyecek kısıtlamasından sonra artar. Adiponektin ile tedavi, yağ asidi oksidasyonu ve oksijen tüketimini artırmak yoluyla vücut ağırlığını azaltabilir (12). Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (137,138). Bu çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesinin sırasıyla %42 ve %65 arttığı gösterilmiştir (139).

3. Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi

Adiponektinin kardiyovasküler hastalıkları önlemede rolü olduğu gösterilmiştir (140). Adiponektin, aterosklerotik hastalıkta, damar endotelindeki makrofajlarda lipid birikimini, ve köpük hücre oluşumunu azaltır. Ayrıca kollajen ile etkileşerek, endotelial bariyerin sağlamlığında da rol alır (141). TNF-alfa (Tümör nekroze edici faktör-alfa) gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu, monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde önemli bir basamaktır. Adiponektin insan aorta endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu önlediği bildirilmiştir (140,141). Adiponektin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroza önlediği düşünülmektedir (141). Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel hücrelerinden; endotelial büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar. Bu şekilde de ateroskleroza önleyici etki gösterir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüştür (137,140,141).

4. VPA Kullanımının Adiponektin Seviyesine Etkisi

Greco R. ve ark. yaptıkları bir çalışmada VPA kullanan epileptik hastalarda kilo alımı olanlarda , kilo alımı olmayanlara göre serum leptin ve insülin seviyesinde anlamlı bir artış olduğu, ghrelin ve adiponektin seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (101). Bir çok çalışmada VPA ile ilişkili obezitede yüksek serum insülin ve leptin düzeyi ve düşük adiponektin düzeyi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (83,142,143.). İlginç olarak VPA tedavisi alan zayıf bireylerde zayıf kontrol grubuna göre adiponektin seviyesinin arttığı, ayrıca leptin ve insülin konsantrasyonunun arttığı ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'nin azaldığını gösteren yayınlar da vardır (101, 144).

5. Enerji Dengesinde Rol Alan Moleküllerin Birbirleri ile İlişkisi

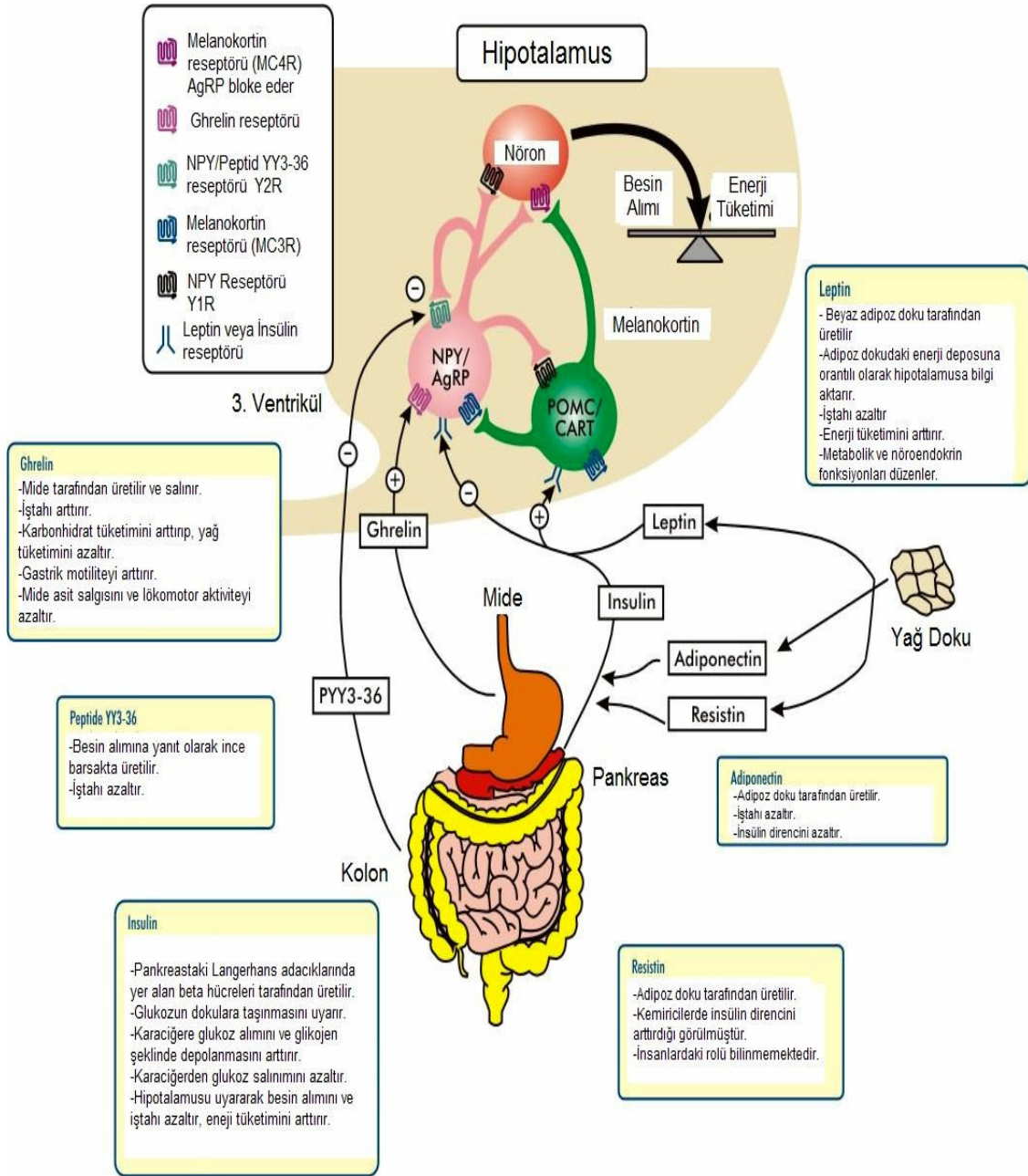
Beslenmenin kontrolünde ve enerji homeostazında çok sayıda molekül görev almaktadır (Şekil 2). Bunlar arasında en önemli düzenleyici molekül leptindir (75). Santral olarak anoreksijenik etkili olan leptin, insülin ile birlikte işlev görür. Hayvan deneylerinde leptin düzeyinin normal fakat insülin düzeyinin düşük olduğu modellerde kilo artışı görülmemiştir. Buna karşın yüksek insülin düzeyleri ile leptin eksikliği oluşturulmuş modellerde hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir. Bu bulgular leptinin insüline göre

daha kritik role sahip olduğunu göstermektedir (73,75). İnsülinin leptin salınımını ve etkisini arttırıcı özelliği vardır. Buna karşın leptinin de insülin salınımı üzerine kontrol edici ve düzenleyici rol oynar. Ancak obezitede leptin direnci söz konusu olduğunda hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişebilir (145).

Beslenmenin düzenlenmesinde NPY'nin leptinin santral etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir. Leptin ve insülin, AN'da yer alan NPY/AgRP eksprese eden nöronları baskımlarken, POMC/CART eksprese eden nöronları uyarır. Böylece tokluk merkezi (PVN ve VMN) uyarılarak iştah azalır (11,13). Adiponektin de benzer bir yolla santral etki gösterir.

Ghrelin santral olarak NPY/AgRP eksprese eden nöronları aktive eder ve LH nükleusu uyarır. Böylece açlık hissini ve iştahı arttırır. Ghrelinin de santral etkilerine NPY eşlik eder. Genelde leptinin arttığı durumlarda ghrelin düzeyinin azaldığı görülmekle birlikte bu durum, leptin NPY ilişkisi kadar kesin değildir (129).

VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Beslenmenin düzenlenmesi ve ağırlık artışının patofizyolojisinde rol alan bu moleküllerin analizi, VPA kullanan epileptik hastalardaki ağırlık artışının patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu ağırlık artışının ileri dönemde hiperlipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz için risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi de ayrıca önem arz etmektedir.



Şekil 2. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi

ATEROSKLEROZ

1. Tanımı

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir (146).

2. Patogenezi

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü “*hasara tepki hipotezi*” görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (147). Endotel, damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar. Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır (148).

Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olabilirler. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Bu bozukluk, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Fonksiyon bozukluğu, endotelin işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozulur (149).

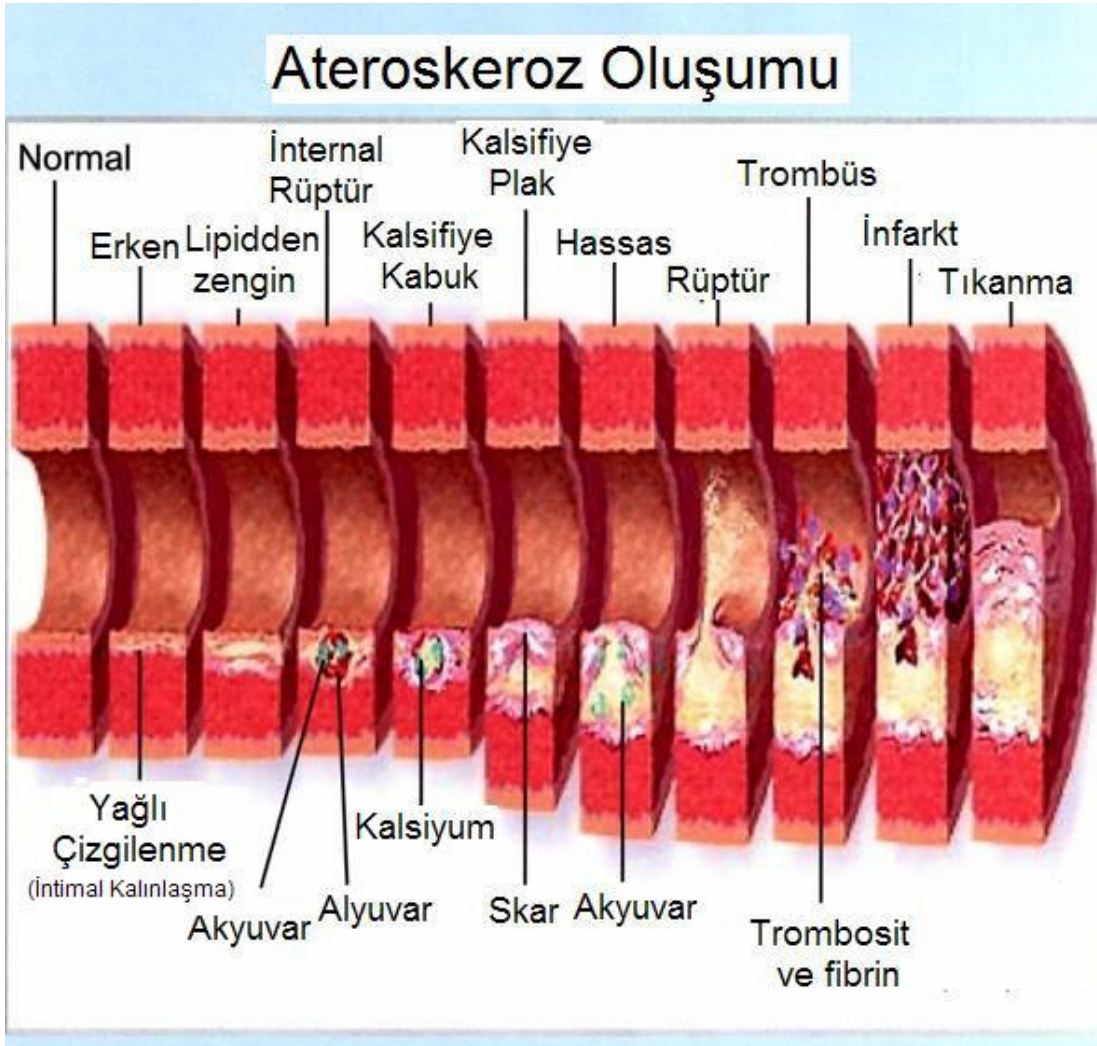
Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adhezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), sitokinler (interlökin 1, TNF-alfa), kemokinler (monosit kemotaktik proteini 1, interlökin 8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF PDGF, TGF, M-CSF, GM-CSF) salgınır. Salgılanan adhezif maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1 beta, TNF-alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler (148).

Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL’yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre

dışı matriks yapımına neden olurlar (149). En erken patolojik bulgu yağlı çizgilenme (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır.

Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır. Plak, ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi o kadar fazla demektir. Büyük lipid çekirdek (lipidden zenginlik), makrofaj artışı (yoğun inflamasyon) ve ince fibröz kapsül, hassas plağın başlıca özellikleridir. Hassas plaklar, hemoraji içeren plaklar ve büyük kalsifik nodül içeren plaklar trombüse yatkın plaklardır (150).

Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir (146).(Şekil 3)



Şekil 3. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Ateroskleroz, erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkar. Ateroskleroz, bütün orta ve küçük boy arterleri tutabilir, gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar, ancak erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermeyebilir. Klinik bulgular, aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra, erkekte 40, kadında 50'li yaşlardan sonra ortaya çıkar (151).

3. Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (Tablo 3). Ayrıca apolipoprotein B, apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu da risk faktörü olarak belirtilmiştir (152,153).

Tablo 3. Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Diğer Risk Faktörleri
- Yaş: Erkek > 45 Kadın > 55 - Hipertansiyon - Sigara içimi - Ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü 1.dereceden erkek akraba < 55 yş 1.dereceden kadın akraba < 65 yş - Dislipidemi - Diabetes Mellitüs	- Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dl - Serum Homosistein > 10 mmol/l - Küçük yoğun LDL partikülleri - Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci - Abdominal Obezite - Yüksek serum hs-CRP varlığı - Yüksek lökosit ve/veya hematokrit - ACE için DD genotipi - Antioksidan vitaminlerin eksikliği - Klamidya enfeksiyonu - Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip I varlığı

4. Kilo artışı ile ateroskleroz ilişkisi

Adipoz doku sayısız sitokin ve biyoaktif medyatörler salgılayan oldukça aktif endokrin ve parakrin bir organ olarak kabul edilir. Salınan bu maddeler vücut ağırlık dengesini etkilediği gibi inflamasyon, koagülasyon, fibrinoliz, insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz gibi birçok durumun oluşumunda rol alır. Adipoz doku proinflamatuvar medyatörler olarak bilinen TNF-alfa, IL-6, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), anjiotensinojen, resistin, C-reaktif protein (CRP) gibi maddelerin zengin kaynağıdır. Bu maddeler; endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar oluşumu, aterosklerotik plak başlangıcı, plak progresyonu ve rüptürü gibi patofizyolojik süreçte rol alırlar. Adipositler aynı

zamanda nitrik oksit (NO), adiponektin gibi vasküler endotelin korunmasında rol alan maddeleri de salgılar. Kilo artışına sebep olan durumlarda yağ doku arttıkça bu denge negatif yönde bozulur (146-148).

Kilo artışı ve yağlanmanın miktarı kadar bölgesi de önemlidir. Abdominal bölgede yağlanmanın ön planda olduğu kilo artışı durumlarının vasküler hasar ve ateroskleroz ile daha ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (153).

Kilo artışı insülin direnci gelişimini arttırır ve nisbi hiperinsülinemiye neden olur. Endotel dokusu insülin etkilerine duyarlıdır. Kilo ile ilişkili endotel hasarında insülin direnci de önemlidir.

5. Dislipidemi ve ateroskleroz ilişkisi

Dislipidemi kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir. Özellikle aterojenik ve ateroprotektif lipoproteinler arasındaki dengenin bozulması en potansiyel risk faktörü olarak görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda LDL kolesterolde artış ile ateroskleroz gelişimi ilişkilendirilmiştir ve tedavide en önemli yolun LDL kolesterolü düşürmek olduğu kabul edilmiştir (154,155). Bunun yanında HDL kolesterolde düşüklük, trigliserid düzeyinde yükseklik de ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık için risk teşkil etmektedir (156).

VPA kullanımının lipid metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili veriler elde edilmiştir. Ancak çoğu çalışmada CBZ, fenitoin ve fenobarbitalin aksine VPA'nın lipid profilinde önemli değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (157,158).

6. Ateroskleroz tanısında B-Mod Ultrason

Yıllardır arter lümenini değerlendirmede kullanılan anjiyografi ve doppler ultrason (USG) gibi teknikler, arteriyel hastalıkların klinik sonuçlarını değerlendirmek için oldukça kullanışlı yöntemlerdir. Anjiyografideki gelişmelere rağmen, aterosklerozun erken evresinin tanısı ya da arter lümenini tıkamayan ilerlemiş duvar hastalığında bu teknik yetersiz kalmaktadır. Buna karşın B-mod USG arter duvarı hastalığının erken evresinde güvenilir sonuçlar vermektedir.

Arter görüntülemesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Geçmiş yıllarda anjiyografi ve doppler USG arter lümen ölçümü ve stenoz yüzdesini hesaplamak için kullanılıyordu. Duvar kalınlığı ise lümen stenozundan hesap ediliyordu. Son yıllarda araştırmacılar B-mod USG'yi arter duvarını direkt olarak ölçmek için kullanmaktadır. Anjiyografik ve doppler USG çalışmaları halen obstruktif hastalıkların prognozunu değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Damar duvar ölçümünde kullanılan

yeni teknikler ise erken aterosklerozun risk faktörleri ile ilişkisini ve ateroskleroz gelişmesinin değerlendirilmesinde daha kullanışlıdır. Anjiyografi invaziv bir yöntem olduğundan, bu nedenle kullanımı semptomatik hastalarla sınırlı kaldığından, populasyon çalışmalarında kullanılamaz. Anjiyografik çalışmaların noninvaziv tarama teknikleri sonrası uygulanması önerilmektedir (159).

7. Karotid Arter İntima Media Kalınlığı (K-İMK)

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur, aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK), intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (160).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (161). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi, sabit ve tekrarlanabilir olması nedeniyle karotis arterin arka duvarı kullanılmıştır. Artmış K-İMK'nın, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bilinmektedir (19).

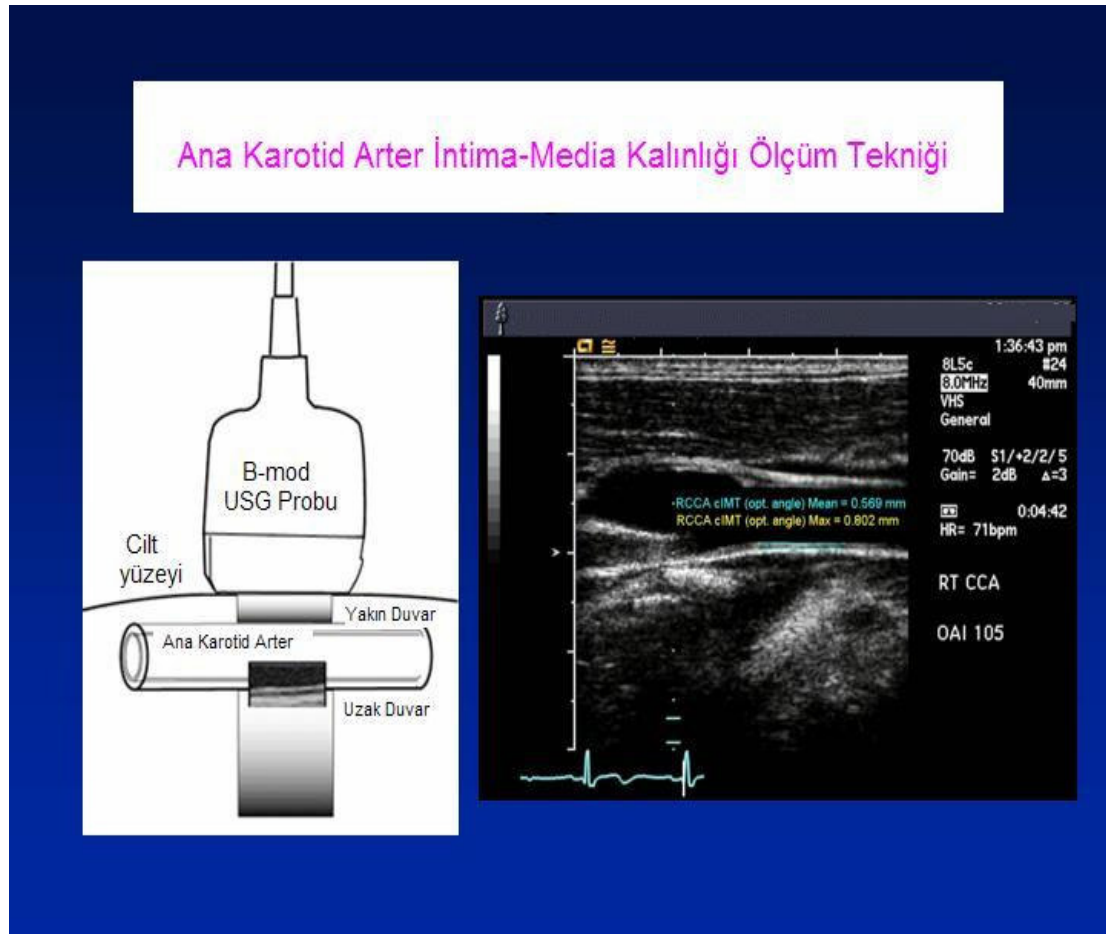
Ateroskleroz, karotis arterinde genellikle bifurkasyondan başlar ve proksimal olarak arteria karotis komminise doğru ilerler. Arteria karotis internada daha ziyade fokal plak oluşumu görülmekte iken, arteria karotis komministe kalınlaşma yaygın olmakta, bu nedenle ölçümlerde arteria karotis komminis tercih edilmektedir (18). Arterlerdeki intima-media kompleks kalınlığındaki değişiklikler B- mod USG ile görüntülenebilmekte ve bu değişiklikler aterosklerotik lezyonlardan önce oluşabilmektedir. K-İMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının birlikte kalınlaşması sonucunda olmaktadır (18,161). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

8. K-İMK Ölçüm Tekniği

B-mod USG ile İMK ölçümü farklı dokularda olan akustik farklılıklar ve doku sınırlarındaki sinyallerin lokalizasyonun değerlendirilebilmesi esasına dayanmaktadır. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrason ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir. En uygun ölçüm alanı karotis bulbusunun 10 mm alt kısmına

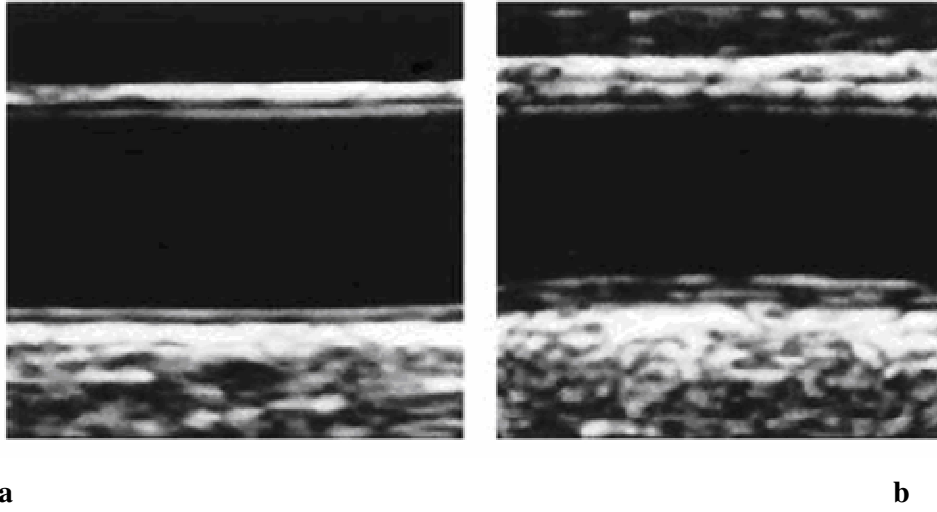
denk gelen ana karotis arter bölgesidir. Yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken en iyi ölçüm sonuçları alınır (18,161).

Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında 2'şer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz'lik transducer gerekmektedir. Dış çizgi medial adventisyanın, iç çizgi ise luminal intimanın sınırı kabul edilir. İki paralel çizgi arasındaki uzaklık ise intimal medial kalınlığı gösterir. In vitro çalışmalarda B mod-USG ile karotis arterdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığını gösterilmiştir. Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden araştırmacılar bir çok bölgeden mükerrer ölçümü önerirler de şu ana kadar standart bir protokol belirlenmemiştir. Bazı araştırmacılar bir çok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. Ancak genel yaklaşım üç ardışık ölçümün ortalamasını almak şeklindedir (162,163). (şekil 4,5).



Şekil 4. K-İMK ölçümü

Ölçüm diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır. Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (164). İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir. Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. K-İMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (163,164).(Şekil 5)



Şekil 5. a. Normal K-İMK
b. Artmış K-İMK

Doppler yöntemi ile arterlerde sertleşme ölçülebilmüş ve yaşla birlikte bu değerlerde artış olduğu gösterilmiştir . Doppler USG ile belirgin stenoz olmaksızın da aterosklerotik plağın neden olduğu türbülans saptanabilir, ancak akım bozukluğu ileri derecede olmalıdır. Nonstenotik plakların saptanmasında Doppler USG duyarlılığı azdır. Bu nedenle Doppler ve B-mod USG tekniklerinin kombinasyonu daha bilgi verici olacaktır (165).

Aterosklerotik plak histolojisi ile ultrasonografik görünümü arasında ilişki gösterilmiştir (166). Ateroskleroz takibinde periyodik B-mod USG ölçümleri önerilmektedir (167).

Bir çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri (sigara içimi, kolesterol ve trigliserid seviyesi, yaş, hipertansiyon, diyabet, obezite, homosistein düzeyi,

VKİ) ile İMK arasında pozitif ilişki bildirilmiştir ve K-İMK bir prematür ateroskleroz belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Tanıda olduğu kadar takipte de değerlidir (167,168).

9. AEİ kullanımı ve ateroskleroz ilişkisi

Epilepsi ve uzamış AEİ (VPA, CBZ) kullanımının, hiperkolesterolemi, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve hiperürisemi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (169,170). Tekrarlayan epileptik nöbetler ve vasküler risk faktörlerinin zararlı etkileri sonucu oksijen radikalleri ve okside LDL üretimi artmakta ve ateroenez kolaylaşmaktadır (171).

VPA'nın kilo artışı yapıcı yan etkisi çok iyi bilinmesine karşın, bu kilo artışının ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlayıp hazırlamadığı bilinmemektedir. Literatürde enerji dengesinde rol alan maddeler ile VPA kullanımı arasındaki ilişkiyi gösterir kısıtlı sayıda çalışma vardır. Ancak ilacın vasküler hasar ve subklinik ateroskleroz gelişimi için risk teşkil edip etmediği araştırma beklemektedir. Enerji dengesinde ve kilo kontrolünde rol alan maddelerin vasküler hasar oluşumundaki rolleri de tam olarak bilinmemektedir. Bu çerçevede VPA kullanan epileptik hastalarda erken dönem vasküler hasar, intimal medial değişiklikler ve subklinik ateroskleroza göstermede non-invazif bir marker olan K-İMK ölçümünün sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırmak yararlı olabilir.

Bir çalışmada AEİ alan hastalarda tedavi almayanlara göre K-İMK'de anlamlı artış olduğu, tedavi alanlar arasında da CBZ alanlarda, VPA alanlara göre daha yüksek İMK olduğu tespit edilmiştir (172). Ayrıca bu çalışmada CBZ alanlarda total homosistein, vWF (Von Willebrand Faktör) ve HDL düzeyinde ateroskleroz yönünde anlamlı değişimler görülürken VPA alanlarda TBARs (Thiobarbutiric acid reactive substance) ve glutatyon peroksidazda anlamlı değişimler olduğu gösterilmiştir. Buna göre çeşitli vasküler risk faktörlerinin ve K-İMK'nın epilepsi ve/veya antiepileptik tedavi sonucunda kötüleştiği, bu etkinin VPA'a göre CBZ'de daha fazla olduğu belirtilmiştir (172).

Schwaninger ve ark, uzun süre CBZ, fenobarbital, fenitoin ve VPA alan hastalarda, lipoprotein a ve K-İMK'da, kontrol grubuna göre anlamlı artma olduğunu göstermiştir (173). Voudris ve ark., CBZ ve VPA alan hastalarda, 3 ay kadar kısa sürede bile serum lipoprotein a seviyesinde ısrarcı yükselme olduğunu göstermiştir (174). 9 ay-4.5 yıl süre ile VPA veya CBZ kullanan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada terminal vasküler yatakta mikrosirkülasyon değişiklikleri hem VPA hem de CBZ alan grupta saptanmış olup, bu durumun aterosklerotik hastalıklara meyil oluşturabileceği belirtilmiştir (175).

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde yeni tanı konularak takibe alınan, yaşları 6-12 yaş arasında değişen prepubertal 20 idiyopatik epilepsili çocuk çalışma kapsamına alındı. En az iki kez afebril nöbet geçirme hikayesi ile polikliniğimize başvuran hastalara; ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, EEG, BT veya BMR ve gerekli diğer incelemelere yapıldıktan sonra epilepsi tanısı konuldu ve VPA başlandı. VPA tedavisi 10 mg/kg/gün başlanarak 10 gün içinde 25-30 mg/kg/gün'e çıkılacak şekilde doz artırımı yapıldı. Çalışmaya, ILAE-1989'a göre jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsi tanısı alan olgular dahil edildi. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Gerekli kitlerin finansmanı, 07102011 numaralı proje kapsamında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projelendirme (BAP) Fonu tarafından sağlandı. Çalışmaya hasta yakınlarının iznini gösteren aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra başlandı.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

- Santral sinir sistemi anomalisi,
- Anormal nörolojik muayene bulguları olanlar,
- Anormal CT ve MRI bulguları olanlar,
- Kromozom anomalisi olanlar,
- Tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı bulunan
- Beslenme dengesini etkileyen ilaç kullanımı bulunan hastalar,
- Şiddetli psikiyatrik bozukluğu olanlar,
- Ketojenik diyet alanlar,
- Fazla kiloları nedeniyle egzersiz programlarına katılanlar veya ilaç kullananlar,
- Ağırlık ve nöbet kontrolünü etkileyen ilaçları kullananlar

Ölçümler

Hastaların başvuru anında, tedavinin 6. ve 12. ayında standart bir terazi ile ağırlıkları ölçüldü. Hastaların ayakta ayakta boy ölçümü yapıldı.

$VKI = \text{ağırlık(kg)} / \text{boy}^2(\text{m}^2)$ formülü ile vücut kitle indeksi hesaplandı.

Serum örneklerinin toplanması

Tüm olgulardan tedaviye başlamadan önce, tedavinin 6. ve 12. aylarında tam kan sayımı, serum AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL (çok düşük dansiteli

lipoprotein), insülin, glukoz, kortizol düzeyleri, plazma leptin, NPY, ghrelin, adiponektin düzeyleri için numune alındı. AİGO hesaplandı.

Gece yarısı en az 10 saatlik açlığı takiben sabah 08.00 ile 09.00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Hemen çalışılacak numuneler laboratuvara gönderildi. Protein yapıdaki hormonların kan seviyesinin etkilenmemesi için numuneler, üzerine mililitreye 500 Ü aprotinin (proteinaz inhibitörü) konulmuş EDTA'lı tüplere alınarak santrifüj edilmek suretiyle bir saat içinde plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri kapaklı ependorf tüplere konularak analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Serum örneklerinin çalışılması

Rutin tetkikler, hastanemiz merkez laboratuvarındaki otomatik cihazlar ile ölçüldü. **AST** ve **ALT**, IU/L olarak ifade edildi.

Glukoz, Beckman coulter marka ticari analizörle hastanemiz merkez laboratuvarında ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.

İnsülin, DPC-immulite 2000 otoanalizöründe, DPC firmasına ait ticari kit kullanılarak kemilüminesans metoduyla hastanemiz merkez laboratuvarında çalışıldı ve µU/mL olarak ifade edildi.

Kortizol, DPC-İmmulite 2000 otoanalizörü ile hastanemiz merkez laboratuvarında kemilüminesans metoduyla çalışıldı ve µg/dl olarak ifade edildi.

Total kolesterol, Trigliserid, HDL ve VLDL, Beckman coulter marka ticari otoanalizörle, kolorometrik metodla çalışıldı ve sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. Serum **LDL** düzeyleri ise $TK=LDL+HDL+TG/5$ formülüyle hesaplandı.

Leptin, BioSource firmasının 071101 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı ve 0.1 ng/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

NPY, Phoenix firmasının 600326 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda ng/mL olarak hesaplandı ve 0.09 ng/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

Ghrelin, SPIBIO firmasının A05106/0107 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda pg/mL olarak hesaplandı ve 0.3 pg/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

Adiponektin, BioSource firmasının 070602 lot numaralı ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Analiz sonuçları üretici firmanın talimatları doğrultusunda µg/mL olarak hesaplandı ve 0.6 µg/mL en düşük saptama konsantrasyonu olarak alındı.

K-İMK ölçümü: Ölçümler yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken yapıldı. Ana karotis arka duvar kalınlığı karotis bulbusunun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi ve iki ekojenik çizgi saptandı. Dış çizgi medial adventisyanın, iç çizgi ise luminal intimanın sınırı kabul edildi. İki paralel çizgi arasındaki uzaklık ise intimal medial kalınlığı gösteriyordu. Her olguda üç ölçümün ortalaması alınarak karotis intima media kalınlık değeri hesaplandı. Bütün olguların ultrasonografik ölçümleri Konya Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan aynı öğretim görevlisi tarafından Philips Sonos 5500 marka renkli doppler cihazı ile 7.5 MHz'lik S12 lineer prob kullanılarak yapıldı.

Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların tamamlanmasından sonra açlık serum insülininin açlık glukozuna bölünmesi ile AİGO hesaplandı. Hastaların tedavi öncesindeki ve ağırlık, boy, VKİ, serum insülin, glukoz, AİGO, kortizol, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin düzeyleri değerlendirilip, altıncı ve onikinci ay değerleri ile karşılaştırıldı. Jeneralize ve parsiyel epilepsili olguların sonuçları, kız ve erkeklerin sonuçları birbiriyle karşılaştırıldı. K-İMK, tedavinin 0. ve 12. ayında dopler USG cihazı ile ölçülerek karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz

Tüm analizler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ SD) şeklinde ifade edildi. Hastaların tekrarlanan ölçümleri arasındaki farkların önemi, *Wilcoxon matched pairs testi* ile değerlendirildi. Nöbet tipi ve cinsiyet arasındaki farkın önemliliği, *Mann Whitney U testi* ile karşılaştırıldı. VKİ ile diğer parametreler arasındaki ilişki, *Pearson Korelasyon Testi* ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar için p değeri 0,05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

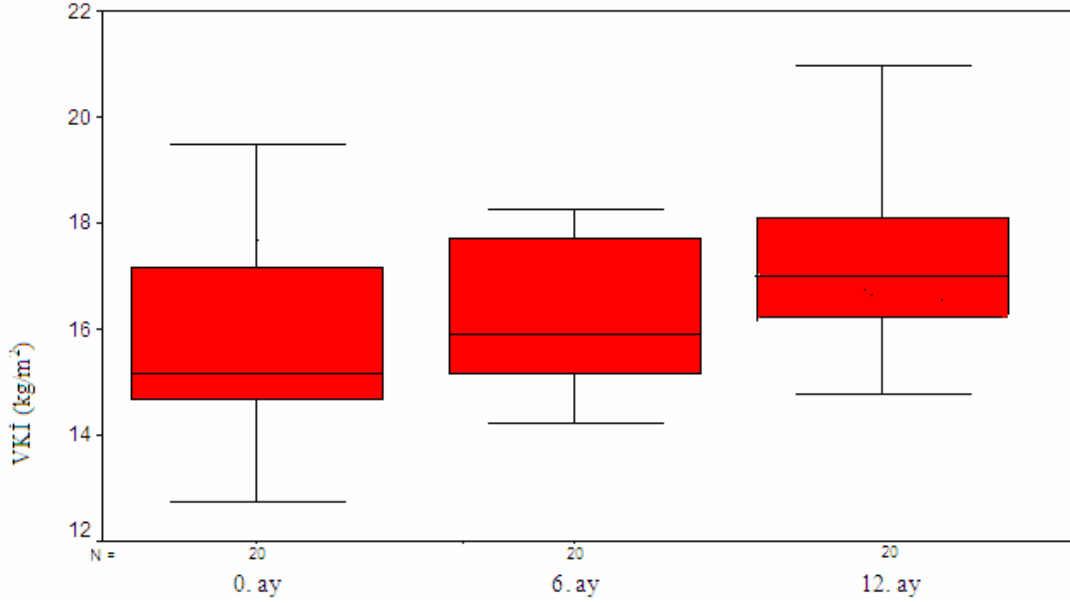
Çalışmaya yaşları 6-12 yaş arasında değişen (ortalama 8.75 ± 1.62 yıl) 20 idiyopatik epilepsili olgu (8 kız, 12 erkek) dahil edildi. Olguların 10'u idiyopatik parsiyel, 10'u idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı almıştı. Olguların tedavi öncesi (0.ay), 6. ay ve 12. ay sonundaki ortalama ağırlık, boy, VKİ, açlık insülin, glukoz, AİGO, plazma leptin, NPY, ghrelin, adiponektin, kortizol düzeyleri ve K-İMK'ları tablo 4' te görülmektedir.

Tablo 4: Olguların tedavi öncesi (0.), 6. ve 12. ay ortalama ağırlık, boy, VKİ, serum insülin, glukoz, AİGO, kortizol, leptin, adiponektin, ghrelin, NPY düzeyleri ve K-İMK'ları

	0. ay (n=20) Ortalama $\pm$ SS	6. ay (n=20) Ortalama $\pm$ SS	12. ay (n=20) Ortalama $\pm$ SS
Ağırlık (kg)	27.26 $\pm$ 7.67	29.99 $\pm$ 8.97 ^c	32.72 $\pm$ 10.46 ^{f,g}
Boy (cm)	129.22 $\pm$ 10.94	133.3 $\pm$ 11.76 ^c	136.71 $\pm$ 12.11 ^{f,g}
VKİ (kg/m ²)	16.06 $\pm$ 1.97	16.80 $\pm$ 2.55 ^b	17.66 $\pm$ 3.69 ^{f,g}
İnsülin (μ U/ml)	4.19 $\pm$ 2.10	5.60 $\pm$ 3.14 ^a	5.44 $\pm$ 3.40 ^d
Glukoz (mg/dl)	85.90 $\pm$ 7.75	84.05 $\pm$ 6.77	83.25 $\pm$ 6.87
AİGO	0.04 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.03 ^a	0.05 $\pm$ 0.03 ^d
Leptin (ng/ml)	9.00 $\pm$ 1.41	10.15 $\pm$ 1.99 ^a	11.46 $\pm$ 5.02 ^d
NPY (ng/ml)	28.33 $\pm$ 10.57	32.19 $\pm$ 11.33 ^b	35.42 $\pm$ 12.28 ^d
Ghrelin (pg/ml)	18.14 $\pm$ 7.68	17.76 $\pm$ 5.39	17.42 $\pm$ 6.89
Adiponektin (μ g/ml)	8.28 $\pm$ 2.53	8.71 $\pm$ 3.97	9.07 $\pm$ 4.39
Kortizol (μ gr/dl)	9.27 $\pm$ 3.08	10.82 $\pm$ 3.48 ^b	10.20 $\pm$ 2.05
Total kolesterol (mg/dl)	151.23 $\pm$ 23.76	141.00 $\pm$ 19.76	141 $\pm$ 19.45
Trigliserid (mg/dl)	77.55 $\pm$ 29.10	80.55 $\pm$ 32.94	75.30 $\pm$ 38.81
HDL (mg/dl)	53.15 $\pm$ 10.95	50.55 $\pm$ 16.66	54.75 $\pm$ 16.12
LDL (mg/dl)	82.16 $\pm$ 24.02	74.98 $\pm$ 21.05	73.94 $\pm$ 18.91
K-İMK (mm)	0.38 $\pm$ 0.05		0.38 $\pm$ 0.07

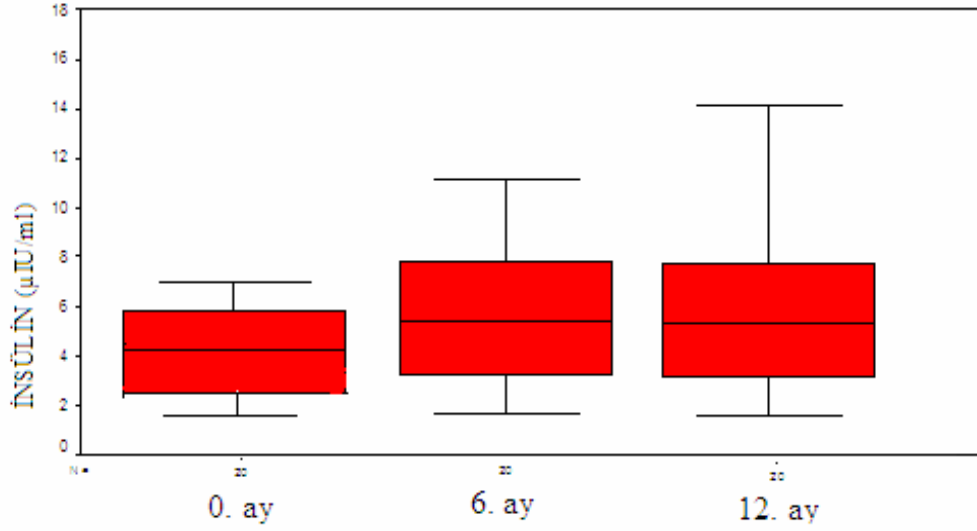
- a. 0-6. ay değerleri arasında $p < 0.05$ düzeyde anlamlılık
- b. 0-6. ay değerleri arasında $p < 0.01$ düzeyde anlamlılık
- c. 0-6. ay değerleri arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlılık
- d. 0-12. ay değerleri arasında $p < 0.05$ düzeyde anlamlılık
- e. 0-12. ay değerleri arasında $p < 0.01$ düzeyde anlamlılık
- f. 0-12. ay değerleri arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlılık
- g. 6-12. ay değerleri arasında $p < 0.001$ düzeyde anlamlılık

Olguların hem ağırlık hem de boylarında 0-6, 6-12 ve 0-12. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış tespit edildi ($p<0.001$). Buna karşılık VKİ’nde ilk 6 ayda anlamlı artış olmakla birlikte ($p<0.01$) ikinci 6 aydaki artışın daha belirgin olduğu ($p<0.001$) görüldü. Olguların VKİ’deki değişim, şekil 6’da görülmektedir.



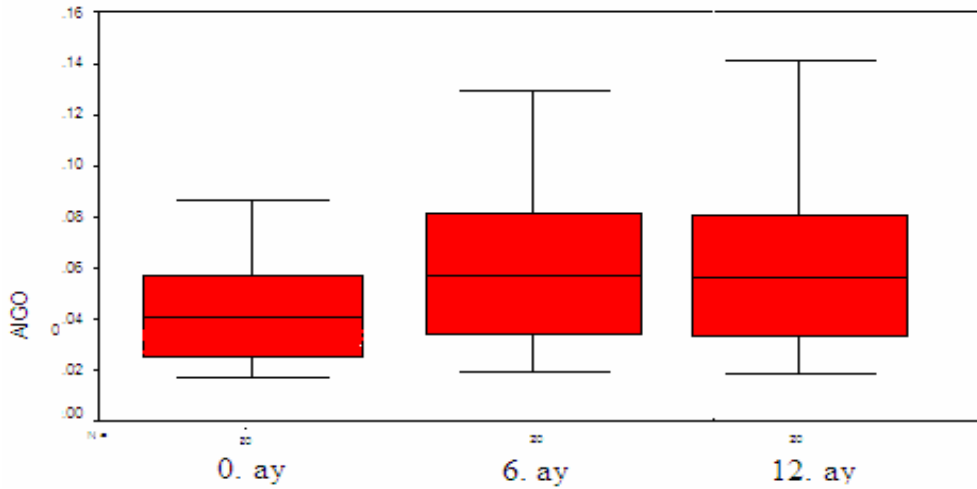
Şekil 6. VKİ’deki değişiklikler

Serum glukoz düzeyleri açısından 0-6. ay, 6-12. ay ve 0-12. ay sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$), serum insülin düzeylerinin, tedavi öncesine göre 6. ayda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (4.19 ± 2.10 $\mu\text{IU/mL}$ ’e karşılık 5.60 ± 3.14 $\mu\text{IU/mL}$, $p=0.012$). 12. ayda bir miktar azalma olmakla birlikte (5.44 ± 3.40 $\mu\text{IU/mL}$) tedavi öncesine göre halen anlamlı olarak yükseklik mevcuttu ($p=0.017$). Ancak 6. ve 12. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Şekil 7)



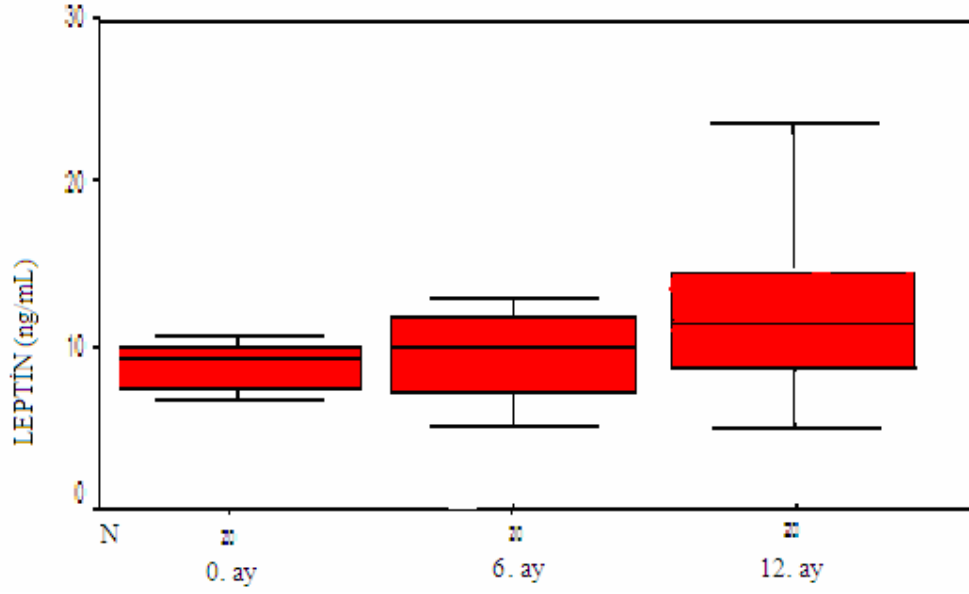
Şekil 7. Serum insülin seviyesindeki değişiklikler

Serum AİGO'da 6. ayda ve 12. ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (0.044 ± 0.022 'ye karşılık sırasıyla 0.062 ± 0.036 ve 0.059 ± 0.037) tespit edildi ($p < 0.05$). Ancak 6. ay ve 12. ay değerleri arasındaki fark, anlamlı değildi. (şekil 8)



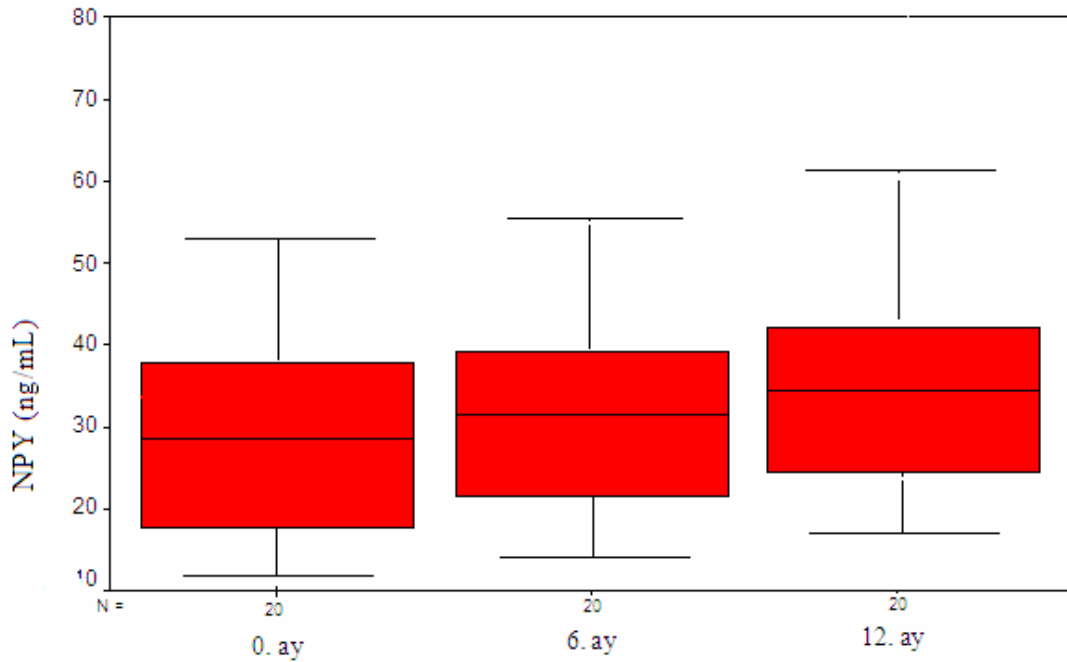
Şekil 8. AİGO'daki değişiklikler

Plazma leptin düzeyi , tedavi öncesine kıyaslandığında 6. ayda ve 12. ayda anlamlı olarak artma görülürken (9.00 ± 1.41 ng/mL'ye karşılık sırasıyla 10.15 ± 1.99 ng/mL ve 11.46 ± 5.02 ng/mL, $p = 0.01$). Ancak 6. ve 12. ay değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (şekil 9).



Şekil 9. Plazma leptin seviyesindeki değişiklikler

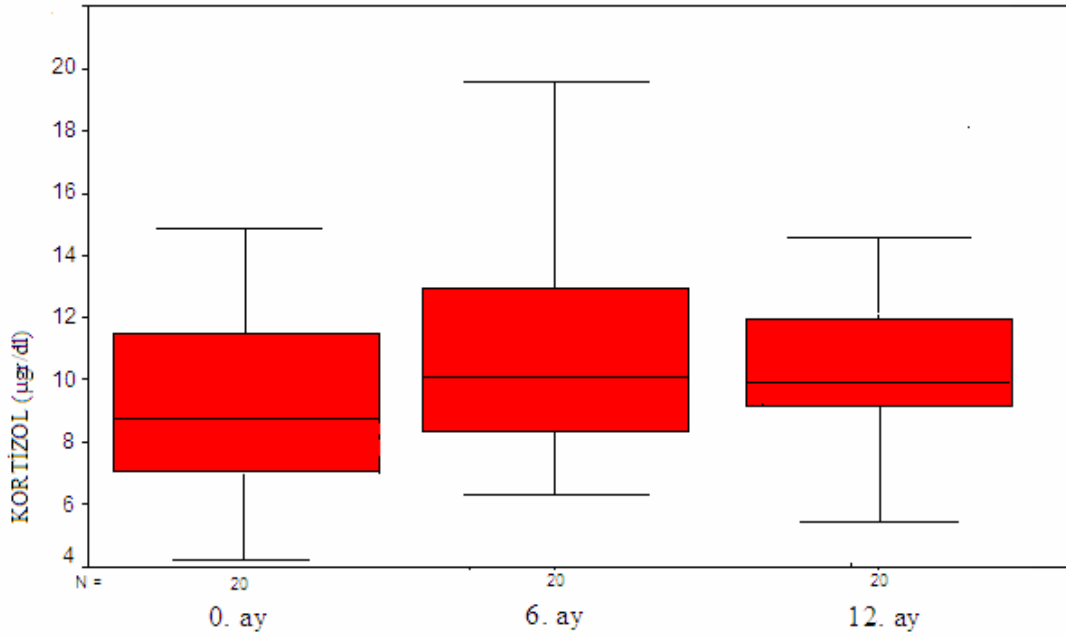
Plazma NPY düzeyi, tedavi öncesi ile kıyaslandığında 6. ayda ve 12. ayda anlamlı bir artış göstermiştir (28.33 ± 10.57 ng/mL'ye karşılık sırasıyla 32.19 ± 11.33 ng/mL ve 35.42 ± 12.28 ng/mL, $p < 0.05$). Ancak 6. ve 12. ay değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (şekil 10).



Şekil 10. Plazma NPY düzeyindeki değişimler

Ortalama plazma ghrelin ve adiponektin düzeyleri ve K-İMK değerleri açısından tedavinin 0., 6. ve 12. ayındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Serum kortizol düzeylerinde tedavinin ilk 6 ayında anlamlı artış olduğu ($9.27\pm3.08\mu\text{gr/dl}$ 'ye karşılık $10.82\pm3.48\mu\text{gr/dl}$, $p=0.006$), buna karşılık 0-12. ay ve 6-12. ay değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. (Şekil 11)



Şekil 11. Serum kortizol düzeyindeki değişiklikler

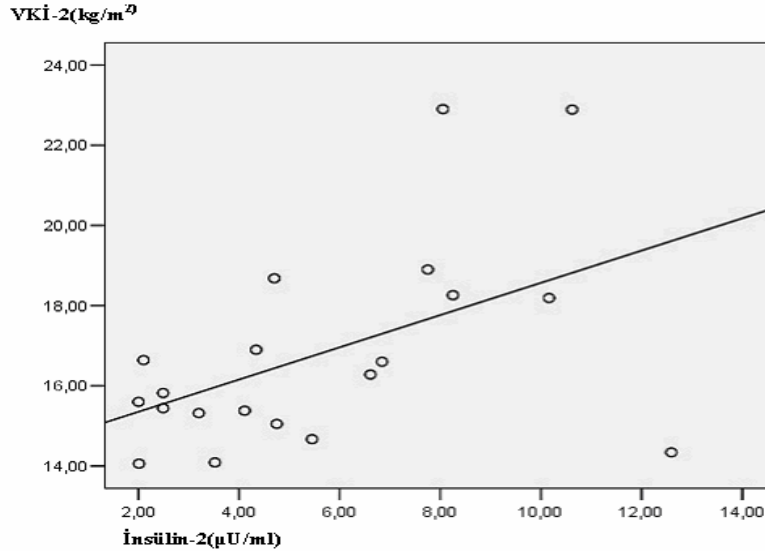
Serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, AST ve ALT düzeyinde 0-6. ay, 6-12. ay ve 0-12. ay sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Tedavinin 6. ayında ölçülen ortalama serum VPA düzeyi terapötik sınırlar içinde ($85,74\pm20.65$) olup, ilaç düzeyi ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Olgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 0. ay, 6. ay ve 12. ay adiponektin değerleri, kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0.05$). Diğer parametreler açısından erkekler ve kızlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo5).

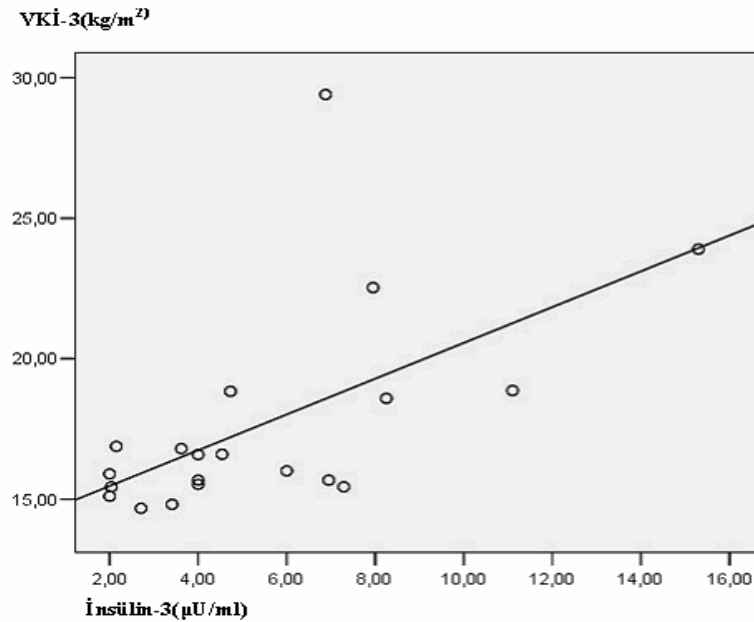
Tablo 5. Olguların cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Erkek Ortalama $\pm$ SS	Kız Ortalama $\pm$ SS	p değeri
VKİ	16.52 $\pm$ 2.21	15.37 $\pm$ 1.40	p>0.05
VKİ-2	17.29 $\pm$ 3.46	16.06 $\pm$ 1.36	p>0.05
VKİ-3	18.57 $\pm$ 4.48	16.29 $\pm$ 1.33	p>0.05
Leptin (ng/ml)	8,99 $\pm$ 1,43	9,02 $\pm$ 1,48	p>0.05
Leptin-2 (ng/ml)	10,66 $\pm$ 2,28	9,40 $\pm$ 1,23	p>0.05
Leptin-3 (ng/ml)	12,72 $\pm$ 6,14	9,58 $\pm$ 1,56	p>0.05
NPY (ng/ml)	26,99 $\pm$ 9,38	30,33 $\pm$ 12,53	p>0.05
NPY-2 (ng/ml)	30,16 $\pm$ 9,40	35,23 $\pm$ 13,85	p>0.05
NPY-3 (ng/ml)	32,48 $\pm$ 10,95	39,84 $\pm$ 13,56	p>0.05
Ghrelin (pg/ml)	17,27 $\pm$ 3,25	19,44 $\pm$ 11,84	p>0.05
Ghrelin-2 (pg/ml)	17,81 $\pm$ 4,32	17,70 $\pm$ 7,03	p>0.05
Ghrelin-3 (pg/ml)	15,16 $\pm$ 2,80	20,81 $\pm$ 9,74	p>0.05
Adiponektin (μ g/ml)	7,06 $\pm$ 1,81	10,10 $\pm$ 2,42	P<0.05
Adiponektin-2 (μ g/ml)	6,98 $\pm$ 3,49	11,31 $\pm$ 3,29	P<0.05
Adiponektin-3 (μ g/ml)	7,04 $\pm$ 2,74	12,11 $\pm$ 4,79	P<0.05
İnsülin (μ IU/mL)	4,31 $\pm$ 2,29	4,01 $\pm$ 1,93	p>0.05
İnsülin-2 (μ IU/mL)	5,84 $\pm$ 3,79	5,23 $\pm$ 1,97	p>0.05
İnsülin-3 (μ IU/mL)	5,70 $\pm$ 3,79	5,06 $\pm$ 2,92	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	88,33 $\pm$ 5,88	82,25 $\pm$ 9,14	p>0.05
Glukoz-2 (mg/dl)	86,41 $\pm$ 5,90	80,50 $\pm$ 6,78	p>0.05
Glukoz-3 (mg/dl)	84,33 $\pm$ 5,86	81,62 $\pm$ 8,31	p>0.05
AİGO	0,04 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,02	p>0.05
AİGO-2	0,06 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,02	p>0.05
AİGO-3	0,06 $\pm$ 0,04	0,05 $\pm$ 0,02	p>0.05
K-İMK-1 (mm)	0,39 $\pm$ 0,05	0,37 $\pm$ 0,04	p>0.05
K-İMK-2 (mm)	0,39 $\pm$ 0,09	0,37 $\pm$ 0,05	p>0.05

VKİ ile diğer parametreler karşılaştırıldığında, VKİ ile serum insülin düzeyi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış olup, VKİ yüksekliği ile orantılı olarak insülin artışının 12. ayda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (6. ayda $p=0.02$ ve $r=0.49$, 12. ayda $p=0.007$ ve $r=0.58$).

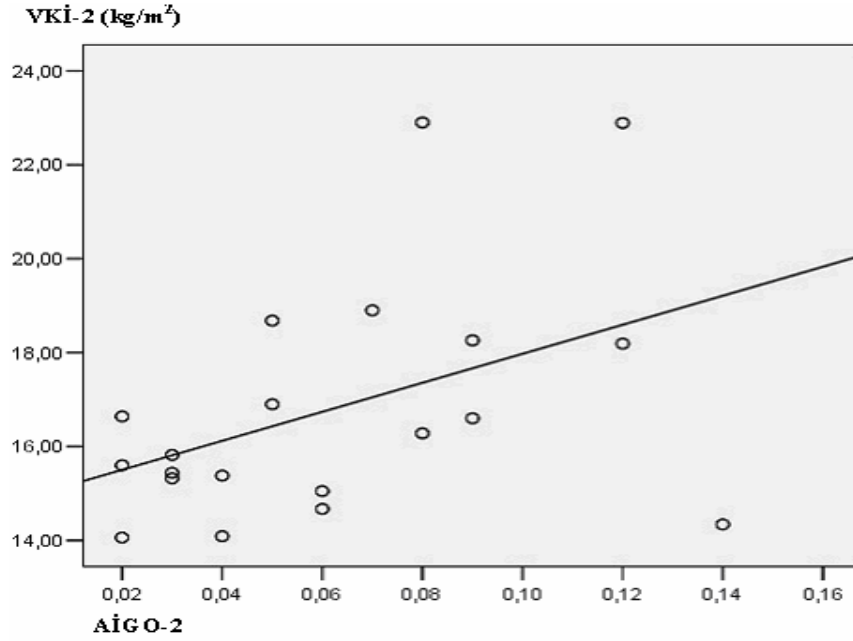


Şekil 12. Olguların 6. ayda VKİ ile serum insülin düzeyi arasındaki ilişki

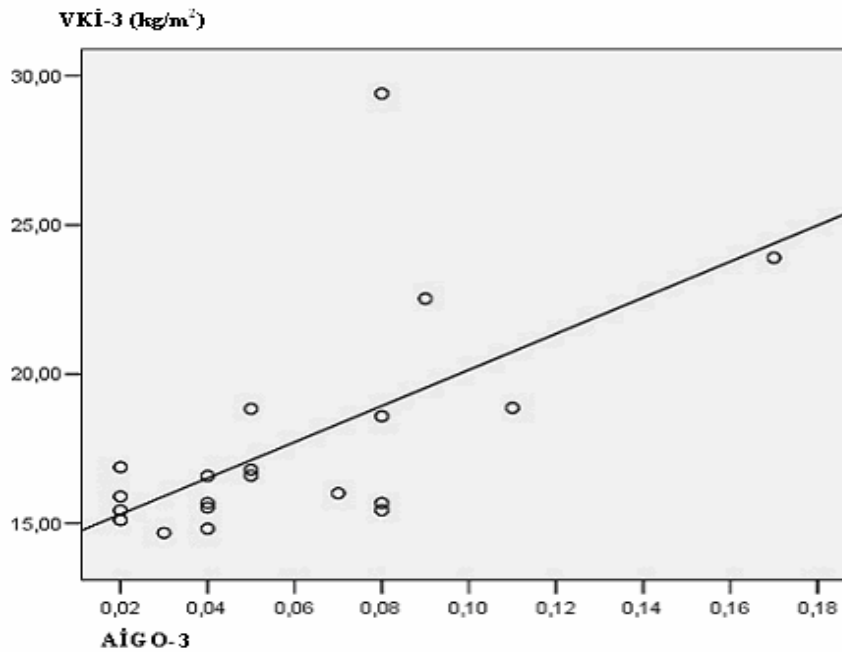


Şekil 13. Olguların 12. ayda VKİ ile serum insülin düzeyi arasındaki ilişki

VKİ ile serum glukoz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, AİGO'nun 6. ayda ve 12. ayda VKİ ile orantılı olarak artış gösterdiği saptandı. VKİ ile AİGO artışının, 6. aya göre ($p=0.05$, $r=0.43$) 12. ayda ($p=0.004$, $r=0.61$) daha anlamlı düzeyde olduğu tespit edildi (Şekil 14-15).

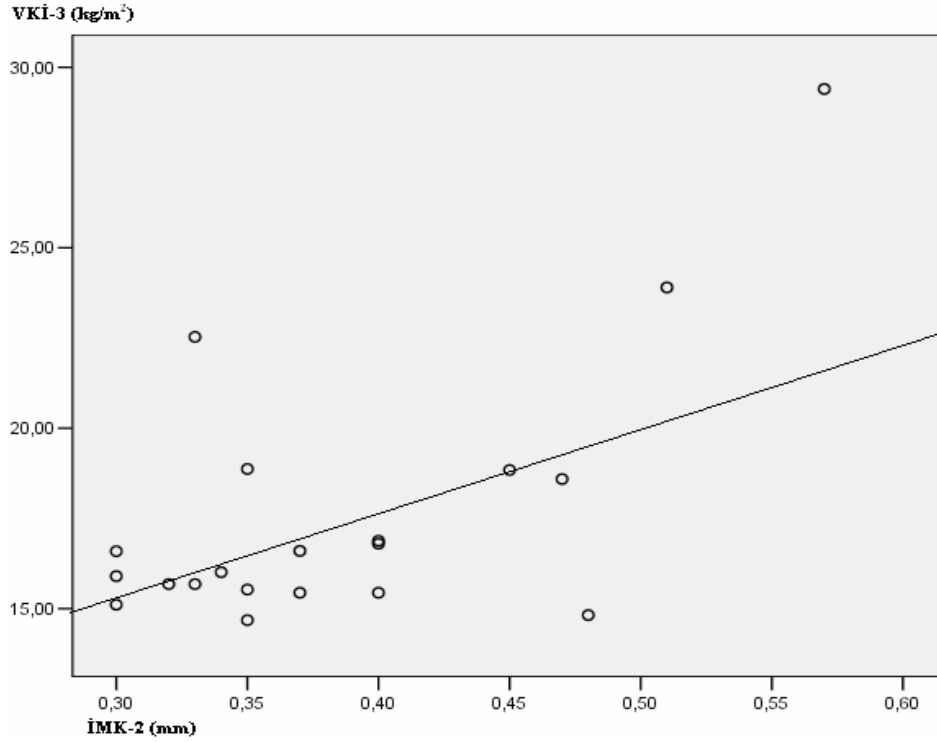


Şekil 14. Olguların 6. ayda VKİ ile AİGO arasındaki ilişki



Şekil 15. Olguların 12. ayda VKİ ile AİGO arasındaki ilişki

Ayrıca K-İMK ile VKİ arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış olup, VKİ artışına paralel olarak İMK artışı olduğu ve bunun tedavi süresiyle de ilgili olduğu (0. ayda $p=0.01$ ve $r=0,54$, 12. ayda $p=0.002$ ve $r=0,65$) tespit edildi (şekil 16). VKİ ile plazma adiponektin düzeyi arasında zıt yönde bir ilişki olduğu, ancak VKİ artışı ile oluşan adiponektin azalmasının sadece 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. VKİ ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 16. 12. ayda VKİ ile İMK arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Ağırlık artışı, AEİ'nin özellikle de VPA'ın sık görülen ve ilaç kullanımını sınırlayabilen önemli yan etkilerinden birisidir (4,5). Zaman ve doza bağlı olarak belirginleşen kilo alımı, ilaç toleransında azalmanın yanı sıra tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayabilmekte, obeziteye bağlı olarak PCOS ve hiperandrojenizm gibi potansiyel yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (5,176).

Çocuklarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogenezi aydınlatmaya yönelik az sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmalarla da altta yatan mekanizmalar yeterince aydınlatamamıştır. Ağırlık artışının özellikle tedavinin ilk 10 haftasında meydana geldiği belirtilmiştir (26,62). VPA ilişkili ağırlık artışı, hastaların %37-70'inde meydana geldiği, bu etkinin özellikle doz artışında daha belirgin olduğu ve düşük dozlarda daha az görüldüğü bildirilmiştir (8,63). Kadınlarda daha mutad (84) olan ağırlık artışının muhtemel mekanizmaları olarak, karnitin eksikliğine sekonder olarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma (66), artmış insülin ve AİGO (31), artmış leptin, insülin ve NPY seviyeleri (8,32) belirtilmiştir. İnsülin artışı nedeniyle iştah artışı ile birlikte lipogenezde artış meydana gelmektedir. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm meydana gelebilmektedir (32). VPA'ın, hipotalamusta GABA'erjik agonistik etkiyle ve NPY artımı yoluyla iştah ve gıda alımında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (4,32). Bu çalışmalara rağmen VPA ilişkili ağırlık artışının mekanizması halen tam olarak belirlenmemiştir.

Obezite son yıllarda hem hem erişkin hem de çocuk yaş grubu için giderek yaygınlaşmakta ve başta kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet olmak üzere birçok önemli hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Böyle önemli sorunlara yol açabilen obezitenin patogenezi açıklanması, tedavi rejimlerinin oluşturulması ve koruyucu önlemlerin alınmasında yol gösterici olabilir. Beslenmenin kontrolü ve enerji dengesinin sağlanmasında birçok faktör rol almaktadır. Bu süreçte en önemli moleküller leptin ve insülin (12). Santral olarak anoreksijenik etkili olduğu bilinen bu iki molekülün etkilerine direnç gelişmesi obezite patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır (145,177). Beslenmenin düzenlenmesinde NPY'nin leptinin santral etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir. Leptin ve insülin santral olarak NPY salınımını inhibe ederek iştah ve besin

alımını azaltır. Buna karşın ghrelin gibi oreksijenik maddeler NPY salınımını uyarak besin tüketimini arttırırken yağ dokudan salınan adiponektin gibi anoreksijenik maddeler besin tüketimini azaltırlar (11,13). Enerji dengesi ve obezite patogenezinde rol alan hormon ve nöropeptidlerin düzeylerini ve obezitenin muhtemel sonucu olan dislipidemi ve ateroskleroz gelişimini incelemek, AEİ aracılı obezitenin mekanizmasını anlamaya ve sonuçlarını değerlendirmeye yardımcı olacaktır.

Bizim yaptığımız prospektif çalışmada, VPA kullanımı ile çocuklarda erken dönemde VKİ'deki değişiklikler ile birlikte açlık serum, glukoz, insülin, AİGO, kortizol ve lipid profilindeki değişiklikler incelenmiştir. Ayrıca leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin gibi iştah düzenlenmesi ve enerji dengesinin ayarlanmasında önemli rol alan moleküllerin kan düzeyindeki değişimler incelenerek, VPA ile ilişkili ağırlık artışının patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Buna ilaveten K-İMK ölçülerek VPA kullanımı neticesinde meydana gelen kilo alımının aterosklerotik kalp hastalığı riskinde artışa neden olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızda kısa süreli ve erken dönem değişiklikleri araştırıldığı için hastalar kilo alımı olan ve olmayanlar olarak ayrılmadı. Ancak tedavi öncesi ile tedavinin 6. ve 12. ayındaki ağırlık, boy ve VKİ karşılaştırıldı. Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında hem ilk 6 ayda hem de ikinci 6 ayda ağırlık ve boyda anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). VKİ'de ilk 6 ayda anlamlı artış ($p<0.01$) olmasına rağmen ikinci 6 ayda ortaya çıkan artış daha belirgin idi ($p<0.001$). Bu bulgu, Aydın K.'nın yaptığı çalışmadaki ağırlık, boy ve VKİ'deki değişiklikler ile benzerlik göstermektedir (32). Çalışma grubumuz 6-12 yaş arası büyüme dönemi çocukları kapsadığından ağırlık ve boydaki artış olağan düşünülebilir. Ancak vücut yağ kitlesi ve büyümenin en duyarlı göstergesi olarak kabul edilen VKİ' de artış olması anlamlı olarak değerlendirilebilir.

VPA bağımlı ağırlık artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda serum glukoz ve insülin düzeyindeki değişiklikler en sık saptanan bulgudur (6,8,32). VPA' nın glukoneogenezi belirgin şekilde inhibe ettiği, yağ asidi oksidasyonunun azalması nedeniyle substrat olarak yağlar yerine karbonhidratların kullanımına yol açarak glukoz düzeylerinin düşmesine neden olduğu düşünülmektedir (5,8). Ayrıca insülin yüksekliği de serum glukozunun düşmesine katkı yapmaktadır (32). Açlık glukoz değerlerinde meydana gelen düşüklüğe bağlı olarak hipotalamik iştah artışının uyarıldığı ve gıda alımının artıp, sekonder hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ile birlikte kilo artışı meydana geldiği de öne sürülmektedir (82,176).

Erişkin ve çocuklarda yapılan bir çok çalışmada VPA kullanan hastalarda hiperinsülinizm geliştiği ispatlanmıştır (26,32,83,84). Bu hastalardaki serum insülin artışının progresif olma eğiliminde olduğu görülürken, açlık serum insülin seviyesinin arttığı ve IGFBP-1 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (72,84). Aydın K. ve ark, VPA alan 20 epileptik çocuk üzerinde yaptığı prospektif çalışmada 3 ay gibi erken dönemde hiperinsülinizm ile beraber glukoz düzeylerinde anlamlı bir düşme olduğunu göstermiştir (32). 81 epileptik hasta ve 51 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ve kontrol grubunun %49'unda obezite geliştiği, VKİ değerleri benzer olmakla birlikte VPA alanların serum insülin düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (6). VPA alan her iki cinsiyetteki hem zayıf hem de obez kişilerde hiperinsülinizm varlığı VPA' nın hiperinsülinizme neden olduğunun önemli bir göstergesidir. VPA alan 51 hasta ve 45 kontrol grubu hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, VPA alanlarda açlık serum insülin düzeyi, trigliserid ve ürik asit seviyesi artarken HDL seviyesinin azaldığı, VKİ, açısından ise hastalar ile kontrol grubu arasında fark olmadığı bulunmuştur (83). Ayrıca bu çalışmada ilginç olarak VPA alan hastalarda insülin/VKİ oranı kontrole göre artmış olup bu da VPA tedavisine bağlı serum insülin artışının kilo alımından bağımsız olduğunu göstermektedir. Özellikle VPA tedavisine erken yaşta başlanması, hiperinsülinemi ve onunla ilişkili risk faktörlerine yatkınlığı artırmakta olduğu belirtilmiştir (83).

Yapılan çalışmalarda VPA kullanan ve ağırlık artışı olan olgularda açlık serum glukozunda düşme, açlık insülin düzeyinde ise belirgin olarak yükselme olduğu belirtilirken (32,101), bir çok çalışmada insülin ile glukoz düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da insülin ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum ilave faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir (8).

Bizim çalışmamızda glukoz değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken açlık serum insülin düzeylerinde, tedavi öncesiyle kıyaslandığında 6. ve 12. ayda anlamlı bir yükseklik olduğu saptanmıştır (4.19 ± 2.10 μ IU/mL'e karşılık sırasıyla 5.60 ± 3.14 μ IU/mL ve 5.44 ± 3.40 μ IU/mL, $p < 0.05$). 6. ve 12. ay değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, VPA bağımlı ağırlık artışının 3-6 ay gibi erken dönemlerde pik yaptığını, daha sonra bunun vücut tarafından kompanse edilmekle birlikte devam ettiğini göstermektedir. Literatür sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilen bu çalışma, VPA ilişkili ağırlık artışında insülin artışının en önemli faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Literatürde insülin ile VKİ arasındaki ilişki ile ilgili sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, bizim çalışmamızda VKİ ile serum insülin düzeyi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış olup, 0. ay, 6. ay ve 12. ay sonunda VKİ yüksekliği ile orantılı olarak insülin

artışı olduğu ve bu ilişkinin en fazla 12. ayın sonunda belirginleştiği tespit edilmiştir (p sırasıyla 0.01, 0.01 ve 0.003). Bu durum insülin direnci gelişmekte olduğunun bir işareti olabilir.

İnsülin artışı önemli olmakla birlikte insülin bağımlı obezite ve bunun yol açacağı hipertansiyon, tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalıkları açısından insülin direncinin varlığı daha anlamlı kabul edilmektedir (8,72). İnsülin direncinin varlığını değerlendirmek için AİGO en geçerli ve yaygın kullanılan kriterlerden birisidir. Çalışmamızda hem 6. ay hem de 12. ay sonunda AİGO'nun anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.04$). Bu sonuçlar, çalışma grubunda hiperinsülinizm ile birlikte insülin direnci geliştiğini de göstermektedir.

Son yıllarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogeneğinde leptin üzerinde durulmaktadır (32,101). Leptin, enerji deposunu yansıtan bir periferik sinyal olarak yağ dokudan dolaşıma salınır (85,88). Adipozite sinyalleri olarak kabul edilen insülin ve leptinin yağ dokusuyla orantılı olarak dolaşımda bulundukları bilinmektedir (9,73,75). Ayrıca her iki molekülde artmış yağ dokuyu kontrol etmek için santral olarak anoreksijenik etki gösterirler. Serum leptin düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ kütlesi arasında güçlü bir korelasyon olması (8), obezlerde leptin duyarlılığında azalma (leptin direnci) olduğunu düşündürmektedir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olarak düşünülmektedir (87,97). Leptin duyarsızlığı sonucu, NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik iştah azaltıcı nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (87,97). Leptinin santral olarak oreksijenik etkili NPY'yi etkin şekilde inhibe ettiği ve NPY'nin de leptinin etkisini baskılayıcı özelliği olduğu bilinmektedir (178). Obeziteye bağlı leptin direnci gösterilen olgularda kan leptin seviyesi artmış olarak bulunurken, genetik olarak leptin eksikliği olan bireylerde ise kan leptin seviyesi düşük olmakta ve obezite meydana gelmektedir (12).

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda VPA alan çocuklarda insülin ile birlikte serum leptin düzeyinde artma olduğu saptanmıştır (8,32). Aydın K, VPA alan 20 epileptik çocuk ile yaptığı prospektif çalışmada serum leptin seviyesinin 6. ayda, serum NPY ve insülin seviyesinin 3. ayda tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (32). Greco ve ark, VPA kullanan 40 kadın hastada yapılan prospektif bir çalışmada iki yıl sonunda 15 hastada obezite geliştiği, obezite gelişenlerde obezite gelişmeyenlere göre açlık serum insülin ve leptin düzeylerinin belirgin şekilde artarken, ghrelin ve adiponektin

seviyesinin azaldığını göstermişlerdir (101). Ancak bir diğer çalışmada VPA alan ve VPA almayan obezlerde serum leptin düzeyi farklı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada VPA alan zayıf bireyler ve VPA almayan zayıf bireyler arasında da leptin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (6). Oysa bu çalışmada hem zayıf hem de obez bireylerde anlamlı derecede hiperinsülinizm tespit edilmiştir. Bu bulgular, VPA'nın iştah artırıcı etkisinin yalnızca leptin ile ilişkili olmadığını göstermekle beraber leptinden bağımsız olduğunu da göstermemektedir.

Bizim çalışmamızda serum leptin düzeyleri, tedavi öncesiyle kıyaslandığında 6. ayda ve 12. ayda anlamlı olarak yükselme gösterirken (9.00 ± 1.41 ng/mL'ye karşılık sırasıyla 10.15 ± 1.99 ng/mL ve 11.46 ± 5.02 ng/mL, $p=0.01$) ikinci 6 aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olgularımızdaki bu leptin artımının, VPA ile ilişkili kilo alımında insülin ile birlikte leptinin de rol oynadığını ve leptin etkisine karşı direnç gelişmekte olduğunu gösterebilir. Serum ilaç düzeyleri ile leptin düzeyi arasında ilişki bulunmazken, kız ve erkek hastalar arasında da serum leptin düzeyi anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Serum leptin seviyesinin VKİ ile doğru orantılı olarak artma göstermekle birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı saptandı ($p>0.05$). Bu durum çalışma sonuçlarının erken dönemde değerlendirilmesinden kaynaklanabilir.

Leptin, NPY gibi hipotalamik iştah artırıcı moleküllerin sentez ve salınımını inhibe ederek iştahı azaltır (120,178). NPY, iştah ve yiyecek alımında, vücut ağırlığının düzenlenmesinde, enerji depolama ve tüketiminin dengelenmesinde önemli rol oynayan bir nöropeptiddir. NPY reseptörlerinin besin alımı, kan basıncının düzenlenmesi, nöbet düzenlenmesi, anksiyete ve depresyon oluşumu, ağrı duyarlılığı, GİS motilitesi, angiogenez gibi olaylarda rol aldığı gösterilmiştir (11,107).

Obezler üzerinde yapılan bir çalışmada VKİ 25-30 (A), 30-40 (B), 40'ın üzeri (C) ve tip 2 diyabete ilaveten 31-40 (D) olan hasta gruplarında serum NPY tüm gruplarda anlamlı olarak yükseklik gösterirken serum leptin düzeyi sadece C ve D grubunda arttığı gösterilmiştir (113). Bu bulgulara dayanarak NPY'nin obezitenin erken dönemlerinde ve leptinden daha önce yükseldiği söylenebilir.

VPA kullanımı ve NPY ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Aydın K. ve ark, yaptıkları prospektif çalışmada VPA kullanan çocuklarda 3. ve 6. aylarda erken dönemde serum NPY ve insülin seviyesinin arttığı ve serum leptin buna göre daha geç (6.ayda) artış gösterdiği gösterilmiştir (32). Ayrıca NPY ile birlikte bazal kortizol düzeyinde de artış olduğu ve bu etkinin NPY'nin kortikotropin releasing faktör aracılığı ile kortizol salınımını uyarmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (32). Ayrıca pankreasta da sentezlenen NPY'nin

önemli bazal insülin salınımını artırabileceği belirtilmiştir (11,113). Böylece NPY, hiperinsülinizm ile giden obezite durumlarında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca VPA'ın endojen bir antikonvülzan olan NPY'yi artırmasının antiepileptik etkisine katkısının olabileceği belirtilmiştir (32).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak plazma NPY düzeyleri, tedavi öncesiyle kıyaslandığında 6. ve 12. ay sonunda anlamlı olarak artış göstermiştir ($28,33 \pm 10,57$ ng/mL'ye karşılık sırasıyla $32,19 \pm 11,33$ ng/mL ve $35,42 \pm 12,28$ ng/mL). 0-6. ay ve 0-12. ay değerler arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,008$), 6-12. ay arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). VKİ ile serum NPY düzeyi arasında ilişki saptanmadı. İnsülin ve leptin artışı ile birlikte NPY'nin de artması yani NPY düzeyleri ile insülin ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilememesi, VPA bağımlı kilo alımında NPY'nin de önemli bir rol üstlendiğini, ayrıca leptin etkisine karşı direnç gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bunun nedeni leptin santral reseptör gen mutasyonu veya postreseptör defektlerden ziyade artan NPY'nin leptinin etkisini antagonize etmesi olabilir (178).

Hem bizim çalışmamızda hem de benzer klinik çalışmalarda VPA tedavi süresi veya ilaç dozu ile NPY düzeyleri arasında korelasyon gösterilememesi; epilepsi tipi ve köken aldığı bölge, ilaç metabolizmasındaki kişisel farklılıklar, çevresel ve sosyokültürel faktörler gibi başka faktörlerin de NPY salınımı ve metabolizması üzerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. NPY'nin güçlü bir endojen antikonvülzan olduğu bilinmektedir (102,122) ve VPA'ın nöbet kontrolündeki tüm etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda NPY, VPA'ın antikonvülzan etkisine aracılık eden moleküllerden biri olabilir. VPA kullanımının, jeneralize epilepside önemli olan talamokortikal devredeki NPY ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (102). VPA ile tedavi edilen hayvanlarda, talamik bölgeden kaydedilen spontan epileptiform deşarjların sayısında ve süresinde azalma olduğu bildirilmiştir (121). Yine hayvan çalışmalarında NPY verilmesi ile EEG'deki diken dalga deşarjlarının baskılandığı gösterilmiştir (122).

Ghreltin, primer olarak midede sentezlenmekle birlikte az miktarda barsak, böbrek, plasenta, hipofiz ve hipotalamusta sentezlenen, iştah ve yiyecek alımını düzenleyen mekanizmada önemli rol oynayan peptid yapılı bir hormondur (124). Ghreltinin etkisini büyük ölçüde hipotalamustaki AN'da, iştah artırıcı moleküller olan NPY ve AgRP ekspresyonunu artırarak gösterdiği bilinmektedir (12).

Dolaşımdaki ghreltin seviyesi, esasen enerji dengesinden etkilenir. Açlıkta kan seviyesi artarken yemek sonrasında kan seviyesi azalan ghreltinin yemek, yeme

başlangıcında rol aldığı bilinmektedir (12). Ghrelin seviyesinin yemekten sonra azalmasında hiperglisemi ve insülin artışının rolü olduğu öne sürülmüştür (9,127). Plazma ghrelin seviyesi VKİ ile ters orantılıdır. Plazma ghrelin seviyesi, anorektik bireylerde yüksek iken, obez bireylerdeki ghrelin seviyesinde diyetle ilgili kilo kaybından sonra normale dönen bir düşüklük mevcuttur (12). Obezite gelişimine bağlı negatif feedback mekanizması ile ghrelin azalması olmakla birlikte, Prader Willi sendromu gibi genetik olarak yüksek ghrelin seviyesi oluşan durumlarda da obezite meydana gelebilmektedir (12).

VPA ilişkili kilo alımı ile ghrelinin ilişkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Greco ve ark. yaptıkları çalışmada VPA kullanan erişkinlerde iki yıllık tedavi sonunda obezite gelişenlerde serum adiponektin ve ghrelin seviyesinin obezite gelişmeyen hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, ghrelin azalmasının leptin ve insülin artımının bir neticesi olabileceği belirtilirken, adiponektin azalmasının nedeninin artan yağ dokuda oluşan bir feedback mekanizması olabileceği belirtilmiştir (101). Güngör ve arkadaşlarının, yaşları 3-15 arasında değişen, VPA kullanan 35 çocuk ve 35 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, vücut ağırlığı, VKİ, boy ve boy standart deviyasyon skoru, tedavinin 6. ayının sonunda tüm hastalarda anlamlı artış göstermiştir. 6. ayda serum ghrelin seviyesi, VPA kullananlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış tespit edilmiş, ghrelin ile IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve IGFBP-3 arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (132). Tedavinin 6. ayındaki ghrelin artışı, IGF-1 ve IGFBP-3 azalması, VPA alan prepubertal hasta grubunda görülmüş olup, pubertal hasta grubunda bu artış görülmemiştir (132). VPA tedavisine bağlı erken dönemde oluşan kilo alımının ghrelin artımının bir neticesi olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda plazma ghrelin düzeyi tedavi öncesine kıyasla 6. ayda ve 12. ayda bir miktar azalma göstermekle birlikte ($18,14 \pm 7.68$ pg/mL'ye karşılık sırasıyla 17.76 ± 5.39 pg/mL ve 17.42 ± 6.49 pg/mL) 0-6.ay, 6-12.ay ve 0-12. ay sonuçları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Yine VKİ artışına paralel olarak 6. ve 12. ay sonunda ghrelinin azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Vücut ağırlığı ve VKİ'de artış olmasına bağlı olarak negatif feedback mekanizması ile plazma ghrelin seviyesi bir miktar azalmış olabilir. Bu bulgular, VPA ilişkili ağırlık artışında ghrelinin etkisinin insülin, leptin ve NPY kadar ön planda olmadığını göstermektedir.

Adiponektin, yağ dokudan bol miktarda salınan, enerji dengesini düzenleyen, glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynayan kompleman benzeri bir proteindir (12,14).

Adiponektinin güçlü bir insülin duyarlılık artırıcı ve glukoz metabolizmasını artırıcı etkisi olduğu (15), adiponektin verilmesinin, obezite ve insülin direnci olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (14). Hipoadiponektinemi, insanlarda ilerleyen dönemlerde diyabet gelişimi için bir belirteçtir ve bu azalmanın, obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalık riskinde artışın patogeneğinde rol alabileceği belirtilmiştir (15,16). Plazma adiponektin düzeyinin VKİ ile ters orantılı olduğu, obezite, koroner kalp hastalıkları, tip 2 diyabet ve insülin direncinde azaldığı ve obez kişilerde kilo kaybı oldukça arttığı bildirilmiştir (137,141,144). Adiponektin azalmasının metabolik sendrom patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir (179). Adiponektin ile tedavi, yağ asidi oksidasyonunu artırmak ve oksijen tüketimini artırmak yoluyla vücut ağırlığını azaltabilir (12). Adiponektinin, insülinin pek çok etkisini antagonize ettiği ve insülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroza karşı koruduğu bildirilmiştir (180).

Rauchenzauner ve ark. 6 aydan daha uzun süreli antiepileptik monoterapisi alan olgular üzerinde yaptıkları çalışmada, VPA alan 81 hastadan 37 'sinde (%44) ünde obezite geliştiği, ayrıca VPA ile tedavi edilen grupta diğer antiepileptikleri alanlara göre serum insülin, leptin, VKİ ve HOMA-IR'nin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca VPA alan grupta adiponektin ile VKİ, serum trigliseridi ve serum leptin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (144). Bir çok çalışmada VPA ile ilişkili obezitede yüksek serum insülin ve leptin düzeyi ve düşük adiponektin düzeyi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (83,101,142,143). İlginç olarak VPA tedavisi alan zayıf bireylerde zayıf kontrol grubuna göre adiponektin seviyesinin arttığı, ayrıca leptin ve insülin konsantrasyonunun arttığı ve LDL'nin azaldığını gösteren yayınlar da vardır (101, 144).

Bizim çalışmamızda plazma adiponektin düzeyi açısından 0-6. ay, 6-12. ay ve 0-12. ay sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($8.28 \pm 2.53 \mu\text{g/mL}$ 'ye karşılık sırasıyla $8.71 \pm 3.97 \mu\text{g/mL}$ ve $9.07 \pm 4.09 \mu\text{g/mL}$, $p > 0.05$) tespit edildi. Öte yandan VKİ ile adiponektin seviyesi arasında 12. ayda anlamlı bir zıt ilişki saptanmış olup ($p = 0.04$) bu bulgu, daha önceki çalışmalar ile uyumludur. VPA ile ilişkili ağırlık artışında, kilo artımı ile birlikte adiponektin seviyesinin artmamasının katkısı olabilir. Ne varki adiponektinin VPA ilişkili ağırlık artışındaki etkisi insülin, leptin ve NPY'ye oranla daha az gibi görünmektedir.

VPA kullanımına bağlı serum lipid profilindeki değişiklikler pek çok çalışmada araştırılmış olup sonuçlar çelişkilidir. Bazı yayınlarda VPA tedavisi sonucunda LDL ve total kolesterolde azalma (181,182), HDL kolesterolde artma(182) olduğu bildirilmiştir. Bazı yayınlarda ise serum lipidlerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (157,183).

Uzun süreli VPA ve CBZ kullanan çocukları kıyaslayan bir çalışmada, serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, apo A1 ve apo B, LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranı ölçülmüş, VPA kullananlarda serum lipidlerinin hiçbirinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik olmazken, CBZ kullananlarda VPA kullananlara ve kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer parametreler açısından fark bulunmamıştır (184). Pylvanen ve ark. yaptığı çalışmada VPA monoterapisi alan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak serum insülin, trigliserid ve ürik asit seviyesinde artma ve HDL kolesterol seviyesinde azalma olduğu bildirilmiş ve bu değişiklikler de hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmiştir (83). Özellikle VPA tedavisine erken yaşlarda başlanan olgularda hiperinsülinemi ve bununla ilişkili hastalıkların oluşumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (83). Bu bulgular, aterosklerotik kalp hastalığı riskinin artabileceğini göstermektedir. Bu durum hem obez hem de zayıf kişilerde olmakla birlikte, risk artışı genelde obezlerde daha fazladır (83). Tekgül ve ark, 34 yeni tanı almış epileptik çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, VPA, CBZ veya fenobarbital monoterapisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 2 yıl sonra serum lipid profilinde oluşan değişiklikler araştırılmış, bu hasta gruplarının hiçbirinde 2 yıl sonunda aterojenik bir değişiklik oluşmadığı, sadece VPA alanlarda serum trigliserid düzeyinde 2 yıl sonunda anlamlı düşme olduğu belirtilmiştir (185). Sönmez ve ark. 64 epileptik çocuk üzerinde yaptığı çalışmada VPA, CBZ ve fenobarbital alanlarda tedavi öncesine göre tedavinin 3., 6. ve 12. ayında serum lipoprotein a düzeyinde anlamlı artış olduğu, VPA kullananlarda diğer parametreler açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (158).

Bizim yaptığımız, VPA kullanan epileptik çocuklarda tedavi öncesi ve tedaviden 6 ve 12 ay sonraki serum lipid profilini karşılaştıran çalışmada, serum total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol düzeyi 0-6. ay, 6-12. ay ve 0-12. ay sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) saptandı. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olup,

Çalışmamızda ayrıca serum kortizol düzeylerinde tedavinin ilk 6 ayında anlamlı bir artış ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. İkinci 6 ayda hafif derecede bir azalma mevcut olup, 6.-12. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), ancak halen tedavi öncesindeki değerlere göre yükseklik mevcuttu. VPA tedavisine bağlı kortizol yükselmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olgularımızda insülin artışının bir neticesi olarak kontrinsülin bir hormon olan kortizol artmış olabilir. Ayrıca artan NPY'nin de santral etki ile CRF artışına neden olarak kortizol artışına yol açması

muhtemeldir. Aydın K. ve ark, VPA başlanan 20 epileptik çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, tedavi öncesine kıyasla tedavinin 6. ayında serum kortizol düzeyinde anlamlı artış olduğu bildirilmiş ve bu kortizol yüksekliğinin serum NPY düzeylerinde artışın bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (32). Ancak Hering ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise 10 migrenli hasta üzerinde günde tek doz VPA tedavisinin kortizol seviyesi üzerine etkisi olmadığını belirtmiştir (186).

K-İMK artışının, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce ateroskleroza işaret eden bir belirteç olduğu bilinmektedir (19). Bir çalışmada antiepileptik tedavi alan epileptik hastalarda tedavi almayanlara göre K-İMK de anlamlı artış olduğu, tedavi alanlar arasında da CBZ alanlarda, VPA alanlara göre daha yüksek İMK olduğu tespit edilmiştir (172). Schwaninger ve ark, uzun süre CBZ, fenobarbital, fenitoin ve VPA alan hastalarda, lipoprotein a ve K-İMK’da, kontrol grubuna göre anlamlı artma olduğunu göstermiştir (173). Voudris ve ark., CBZ ve VPA alan hastalarda, 3 ay kadar kısa sürede bile serum lipoprotein a seviyesinde ısrarcı yükselme olduğunu, bunun da ateroskleroz için risk oluşturabileceğini bildirmiştir (174). VPA tedavisine bağlı oksidatif stres artmakta, ateroskleroz oluşumu kolaylaşabilmekte ancak bu etkinin diğer antiepileptiklerde, özellikle CBZ’de daha fazla olduğu bildirilmiştir (172). Yine homosistein, damar endotel hasarını uyaran bir molekül olup, uzun süre VPA ve CBZ alanlarda kanda homosistein artımı olduğunu bildiren yayınlar vardır (169). Bu bulgular, uzun süre AEİ kullananlarda aterosklerotik hastalıklara meyil oluştuğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda tedavi başlangıcında ve tedavinin 12. ayının sonunda ölçülen K-İMK’de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın pediatrik yaş grubunda olmaları veya relatif olarak kısa bir süre sonunda İMK’nin değerlendirilmesi olabilir. Hastalarımızda aterojenik bir dislipidemi oluşmamış olması da bu konuda etken olabilir. Öte yandan bu çalışmada İMK ile VKİ arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, VKİ artışı ile orantılı olarak ortaya çıkan İMK artışının, en çok tedavinin 12. ayında belirgin olduğu bulunmuştur. Bu bulgu önceki yayınlar ile uyumlu olup, VPA tedavisi ile ortaya çıkabilecek obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını erken dönemde gösteren bir belirteç olabilir. Ancak çocuklarda VPA kullanımının ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlayıp hazırlamadığını değerlendirmek için yeni uzun dönem takipli çalışmaları planlamak daha uygun olacaktır.

Bizim çalışmamızda erkek ve kız olguların bulguları karşılaştırıldığında plazma adiponektin değerlerinin, tedavi öncesinde, 6. ve 12. ayda kız çocuklarında erkek çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, diğer parametreler açısından erkekler ile kızlar

arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kız çocuklarında relatif olarak yağ dokunun daha fazla olmasına bağlı olarak adiponektin fazlalığı söz konusu olabilir. Aydın K. ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada VPA kullanan kız ve erkek hastalar arasında serum leptin, insülin, NPY düzeylerinin farklı olmadığı belirtilmiştir (32).

Sonuç olarak; VPA ile ilişkili ağırlık artışının patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada 12 aylık VPA tedavisi sonucunda erken dönemde insülin, leptin ve NPY düzeylerinde anlamlı artış meydana geldiği, buna karşın plazma ghrelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ayrıca serum lipid profilinde aterosjenik bir değişiklik olmadığı görülmüş olup, bu bulgu daha önceki çalışmalar ile uyumludur. Obezite gelişmemesine rağmen olgularda görülen anlamlı kilo artımında, normal büyüme sürecinin yanı sıra, VPA'nın iştah açıcı özelliği ve artmış kortizol düzeyinin katkısı olabilir. VKİ ile orantılı olarak K-İMK artışı, kardiyovasküler hastalık riskinin artışını erken dönemde gösteren bir bulgu olabilir. Bu konuda daha kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Ağırlık, boy ve VKİ'nin tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında hem 6. ayın hem de 12. ayın sonunda anlamlı olarak arttığı,
2. Ortalama serum glukoz düzeyinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı,
3. Serum açlık insülin düzeyleri ve AİGO'nun tedavi öncesine kıyasla 6. ve 12. ayda anlamlı olarak arttığı,
4. Plazma leptin düzeylerinin tedavi öncesine kıyasla 6. ayda ve 12. ayda anlamlı artış gösterdiği ancak 6. ve 12. ay değerleri arasındaki artışın anlamlı olmadığı,
5. Plazma NPY düzeylerinin tedavi öncesine kıyasla 6. ayda ve 12. ayda anlamlı artış gösterdiği ancak 6. ve 12. ay değerleri arasındaki artışın anlamlı olmadığı,
6. Plazma ghrelin, adiponektin, tedavi öncesine kıyasla, 6. ve 12. ayın sonunda anlamlı bir değişme olmadığı,
7. Sabah kortizol düzeyinde tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu,
8. Olguların tedavi öncesi ve 12. ayın sonundaki karotid arter intima media kalınlığında anlamlı bir farklılık olmadığı ancak; VKİ ile K-İMK arasında tedavi öncesinde ve 12. ayın sonunda pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu,
9. Ortalama serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL düzeylerinde ve serum AST , ALT değerlerinde anlamlı değişme olmadığı,
10. Plazma adiponektin değerlerinin, 0., 6. ve 12. ayda kız çocuklarında erkek çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, diğer parametreler açısından erkekler ile kızlar arasında anlamlı fark olmadığı,
11. VKİ ile plazma adiponektin düzeyi arasında ters yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkinin sadece 12. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu, VKİ ile ghrelin, leptin ve NPY düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı,
12. VKİ ile insülin seviyesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, 0. ay, 6. ay ve 12. ay sonunda VKİ artımı ile paralel olarak serum insülin seviyesinin arttığı,
13. VKİ ile paralel olarak 6. ayda ve 12. ayda AİGO'da anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir.

ÖZET

Tokgöz H. Valproat ile tedavi edilen epilepsili çocuklarda plazma insülin, leptin, nöropeptid Y, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ve karotid arter intima media kalınlığı.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya-2008

Giriş ve Amaç: Ağırlık artışı valproat tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Valproat ilişkili ağırlık artışının potansiyel mekanizmaları yeterince açık değildir. Kan glukozunun düşmesi, yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki bozukluk, insülin ve leptin düzeylerindeki artış muhtemel mekanizmalardan bazılarıdır. Ağırlık artışı ve obezitenin ateroskleroz ve dislipidemi gibi birçok morbidite için risk teşkil ettiği bilinmektedir. Son yıllarda karotid arter intima media kalınlığı (K-İMK) arter duvarındaki erken dönem bozulmaları gösteren non-invazif bir ateroskleroz belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, valproat ilişkili ağırlık artışında beslenme fizyolojisinde rol aldığı bilinen insülin, leptin, nöropeptid Y (NPY), ghrelin ve adiponektinin rolünü araştırmak ve dislipidemi ve erken ateroskleroz gelişimi ile ilişkisini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya epilepsi tanısı konularak VPA başlanan 20 prepubertal idiyopatik epilepsili çocuk dahil edildi. Olguların tedavi öncesinde, tedavinin 6. ve 12. ayında vücut kitle indeksi (VKİ), açlık insülin/glukoz oranı (AİGO) hesaplandı; plazma insülin, leptin, NPY, ghrelin, adiponektin, lipid profili ve K-İMK ölçüldü.

Sonuç ve Yorum: Olguların tedavi öncesine göre 6. ay ve 12. ay sonunda ortalama VKİ, plazma insülin, leptin ve NPY düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi. Plazma ghrelin, adiponektin düzeyleri, lipid profili ve K-İMK’da anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuçlar, valproat tedavisi sırasındaki ağırlık artışının plazma insülin, leptin ve NPY düzeyindeki artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: VPA, kilo alımı, insülin, leptin, NPY, ghrelin, adiponektin, K-İMK.

SUMMARY

Tokgoz H. Evaluation of plasma insülin, leptin, neuropeptide Y, ghrelin and adiponectin levels and common carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate.

Selcuk University Meram Medical Faculty Department of Pediatrics, Konya-2008

İntraduction and Aim: Weight gain is a common side effect of valproate treatment. Potential mechanisms of valproate-associated weight gain are not yet clear. Decreased blood glucose level, impairment of beta oxidation of fatty acids, and increased insülin and leptin levels are some of the possible mechanisms. Abnormal weight gain and obesity is associated with an increased risk of many comorbidities like dislipidemia and atherosclerosis. Common carotid artery intima media thickness (CCA-IMT) gives a comprehensive picture of early arterial wall alterations and currently considered as a non-invasive marker of premature atherosclerosis. The aim of the present study was to evaluate the role of molecules important for eating behavior like insülin, leptin, neuropeptide Y (NPY), ghrelin (GHR) and adiponectin in valproate-related weight gain, and to demonstrate the relationship between the development of dislipidemia and early atherosclerosis.

Materials and Methods: 20 prepubertal idiopathic epileptic children treated with valproate enrolled to the study. Body mass index (BMI) and fasting insülin glucose ratio (FIGR) were calculated; plasma insülin, leptin, NPY, ghrelin, adiponectin, lipid profile and CCA-IMT were measured for all subjects before the treatment and after a follow-up period of 6 and 12 months.

Results and conclusions: At the end of the 6 and 12 months, the mean BMI values, the mean plasma insülin, FIGR, leptin, NPY levels increased compared with before the treatment. Plasma ghrelin, adiponectin levels, lipid profile and CCA-IMT did not significant alteration. These results suggest that weight gain during valproate treatment is related to increase in insülin, leptin and NPY levels.

Key words: *valproate, weight gain, insülin, leptin, neuropeptide Y, ghrelin, adiponectin, IMT*

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et all. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4): 470-2
2. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994;15(5):529-52,
3. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. *J Child Neurol* 2002;17:S65-S69,
4. Biton V, Mirza W, Montouris G, Voung A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-177.
5. Jallon P, Picard F. Body weight and anticonvulsants. *Drug safety* 2001;24:969-978.
6. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JIT. Serum insülin and leptin levels in valproate associated obesity. *Epilepsia* 43: 514-517, 2002
7. Saka N. Diabetes mellitus. İn: pediatri. Neyzi O.Ertuğrul T (eds). 3.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2002, S:1306-1321.
8. Verrotti A, Basciani F, Moressi S, et al. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53:230-232.
9. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334:324-325.
10. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:909-30.
11. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;33:329-338.
12. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Aug;15(6) 259-263.
13. Gray TS, Morley JE. Neuropeptid Y; anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life Sci* 1986;38:389-401.
14. Yamauchi T, Kamon J, Waki, H, Terauchi, Y, Kubota, N, Hara, K, Mori, Y, Ide, T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka, N, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insülin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 Aug;7(8):941-6.
15. Berg, A. H, Combs T.P, Scherer P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13, 84–89.
16. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern. Med.* (1999); 38, 202–206.
17. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, and Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67: 968–77.
18. O’Leary DH,Polak JF. Intima-Media Thickness:a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
19. Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults *Ann Med.* 1999 Apr;31 Suppl 1:33-40. Review.
20. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*;22: 489-501,
21. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J.* 1981 Aug 29;283(6291):577-81.
22. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. The prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19(4):271-4.
23. Anlar B. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1994; 15(6):453-457.
24. Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savas A, Serdaroğlu A, Bilir E. Epilepsy and surgery. *J Neurol Sci (Turkish)* 2002;19:1-11

25. Crumrin PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:2S2-2S8
26. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Ped Neurol* 2000;22:361-364.
27. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51:1274-8.
28. Herzog AG, Schachter SC. valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42(3):311-5.
29. Isojarvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111:290-296.
30. Breum L, Astrup A, Gram L et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans; implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41:666-670.
31. Brodersen R, Jorgens N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Mol pharmacol* 1990;37:704-709.
32. Aydın K, Serdaroğlu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K. Serum insulin, leptin and Neuropeptide Y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005 Oct; 20(10): 848-51.
33. Johanessen CU, Johanessen CI. valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev.* 2003 Summer;9(2):199-216.
34. Price DJ. Intravenous valproate: experience in neurosurgery. In: Chadwick D, Ed. Fourth international symposium on sodium valproate and epilepsy. London: Royal Society of Medicine Services, 1989;197-203
35. Brennan NJW, Sandyk R, Borsook D, Use of sodium valproate in affective disorders: basic and clinical aspects. In: Okuma T, Müller AA, Edds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam Emrich Excerpta Medica. 1993;4:56-65
36. Porter RJ, Meldrum B. In: Katzung BG. Ed. *Basic and clinical pharmacology*. 8th ed. McGraw Hills Co 2001;24:395-418
37. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik ilaçlar: In: Kayaalp SO ed. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 9.baskı. 2000;68:1076-93
38. Godin Y, Heier L, Mark J, Mandel P. Effects of di-n-propylasetat, an anticonvulsant compound, on GABA metabolism. *J neurochem* 1969;16:869-873
39. Luder AS, Park JK, Frerman F. Inactivation of beef alpha ketoglutarate dehydrogenase complex by valproate and valproic acid metabolites. *Am Soc Clin Invest* 1990;86:1574-1581
40. Petroff OAC, Rothman DL, Behar KL. Effects of valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamin and GABA in patient with refractory complex partial seizures. *Seizure* 1999;8:120-127
41. Cutrer FM, Moskowitz MA. The action of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache* 1996;36:579-585
42. Gean PW. Valproic acid supresses the synaptic response mediated by NMDA receptors in rat amigdalar slices. *Brian res bull*;1994;33:333-336
43. Zeise ML, Kasparov S. Valproat supresses N-methyl D-aspartate evoked, transient depolarization in the rat neocortex in vitro. *Brain res* 1991;544:345-348
44. Czuczwar SJ, Frey H-H, Löscher W. Antagonism of N-methyl D-aspartic acid induced convulsions by antiepileptic drugs and other agents. *Eur J Pharmacol* 1985;108:273-280
45. Meshki Baf MH, Subhash MN. Sodium valproate induced alteration in monoamine levels in different regions of rat brain. *Neurochem Int* 1994;1:67-72
46. Thomas AB, Mathews GC. Mechanism of antiepileptic drugs. In: Wyllie E, Ed. *The treatment of epilepsy. Principles and practise*. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1996;700-711.
47. Löscher W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, Eds. *Antiepileptic drugs*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;767-779.
48. Franceschetti S, Hamon B, Heineman U. The action of valproate on spontaneous epileptiform activity in the absence of synaptic transmission and on evoked change in Ca and K in the hippocampal slice. *Brains res* 1986;386:1-11

49. Liederman DB, Balish M, Bromfield EB. Effect of valproate on human cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1991;32:417-422
50. Johanessen CU, Peterson D, Fonnum F, Hassel B. The acute effect of valproate on cerebral energy metabolism in mice. *Epilepsy res* 2002;47:247-56
51. Chapman AG. Cerebral energy metabolism and seizures. In: Pedley TA, Meldrum BS, Eds. *Recent advances in epilepsy*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1985;19-63
52. Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:736-743.
53. Davies R, Peters DH, McTravish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994;47:332-372
54. Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC. Valproate loading dose in the treatment of acute mania. *J clin psych* 1993;54:305-308
55. Kusamadar V, Antonin KH, Halsam DR. Treatment of mania, mixed state and rapid cycling. *Can J psych* 1997;42:79S-86S.
56. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug resistant migraine. *Methods Find Clin Pharmacol* 1998;20:353-359
57. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000;55:S41-46
58. Dreifus FE, Santilli N, Langer DH. Valproic hepatic fatalities. A retrospective review. *Neurology* 1987;37:379-385
59. Rubin E, Sackeim HA, Prohovnik I. Regional cerebral blood flow in mood disorders:IV, Comparison of mania and depression. *Psych res* 1995;61:1-10
60. Rovan AJ. Valproate. In Engel J, JR, Pedley TA,Eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Philadelphia Lippincot-Raven Publishers, 1997;1599-1607.
61. Hjelm M, Silva Lv, Seakins JW. Evidence of inherited urea cycle defect in a case of fatal valproate toxicity. *Br Med J* 1986;292:23-24.
62. Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Prepally H. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open label, nonrandomized chart study. *Clin ther* 2002;24:1576-1584.
63. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*1997;24:240-44.
64. Firas El-Khatib , Markus Rauchenzauner , Monika Lechleitner et al. valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. *Seizure* 2007;16, 226—232.
65. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982;23:693—720.
66. Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Schoeller DA, Rinaldo P, Penn D, Tonsgard JH. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology* 1993;43:2362—8.
67. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:62-65.
68. Tang W, Borel AG, Fujimiya T, Abbott FS. Fluorinated analogues as mechanistic probes in valproic acid hepatotoxicity: hepatic microvesicular steatosis and glutathione status. *Chem Res Toxicol* 1995; 8(5):671-82.
69. Razalf M , Al-Beraiki AM, Ageel AM. Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder : Time dependence of peroxidative injury. *Pharmacol Res* 1997; 35(2):153-7.
70. Unal E, Kaya U, Aydin K. Fatal valproate overdose in a newborn baby. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(5):453-6.
71. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs* 2002;16:695-714.
72. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, et al. valproate, lamotrigine, and insulin mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 1998;43:446-51.
73. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000; 51:255-77.

74. Mercado MM, Mc Lenithan JC, Silver KD. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Report* 2:83-95, 2002.
75. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778):661-71.
76. Bagdade JD, Bierman EL & Porte Jr. D. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1967; 46: 1549–1557.
77. Polonsky KS, Given E & Carter V. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 81: 442–448.
78. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21(6): 697–738.
79. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In *pediatric endocrinology*. Lifshitz F (eds). 4th ed. Newyork. Marcel Dekker 2003;823-858.
80. Mathews DR, Hasker JP, Rudenski AS, Naylor BA, etal. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men. *Diabetologia* 1985;28: 412-9.
81. Alberada M, Rodriguez Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assesment of insulin sensitivity and beta cell function from measurement in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 43:1507-1511; 2002.
82. Verotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol* 2002; 17:265-8.
83. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, et al. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* Volume 8, Issue 3, May 2006, Pages 643-648.
84. Isojarvi J, Tii Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann neurol* 1996.;39:579-584.
85. M.D.Klok, S.Jacobsdottir and M.L.Drent. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in human: a review. *Obes Rev.* 2007 Jan;8(1):21-34. Review.
86. Kirel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1998; 7: 421-423.
87. Christos S, Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680.
88. Frederich RC, Lollman B, Hamann A, Napolitano Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrient and obesity. *J Clin Invest* 1995;1658-1663.
89. Tartaglia LA. The leptin receptors. *J Chem Biol.* 1997;272:6093-6.
90. Ahima, R.S. et al. (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382, 250–252.
91. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996; 387(2-3):113-6.
92. Ursula Meier, and Axel M Gressner: Endocrin regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin , ghrelin, adiponektin and resistin. *Clinical chemistry* 50;9: 1511-1525 (2004).
93. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-579.
94. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best pract re clin endocrinol metab* 2002;16:623-7.
95. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68(4):437-46.
96. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-5.
97. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999;245(6):643-52.

98. Cinaz P, Sen E, Bideci A, Ezgu FS, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1999; 88(7):753-6.
99. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387(6636):903-8.
100. Caksen H, Deda G, Berberoglu M. Does long-term use of valproate cause weight gain in prepubertal epileptic children? *Int J Neurosci*. 2002 Oct 112(10):1183-9.
101. R. Greco, MD, G. Latini, MD, F. Chiarelli, MD, P. Iannetti, MD and A. Verrotti, MD, PhD. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005 Dec 13;65(11):1808-9
102. Brill J, Lee M, Zhao S, Fernald RD, Huguenard JR. Chronic Valproic Acid Treatment Triggers Increased Neuropeptide Y Expression and Signaling in Rat Nucleus Reticularis Thalami. *J Neurosci* 2006. 26:6813–6822.
103. Yannielli PC, Harrington ME. Neuropeptide Y in the mammalian circadian system: effects on light-induced circadian responses. *Peptides*. 2001 Mar;22(3):547-56.
104. Hu Y, Dunbar JC. Intracerebroventricular administration of NPY increases sympathetic tone selectively in vascular beds. *Brain Res Bull*. 1997;44(1):97-103.
105. Baraban SC. Neuropeptide Y and epilepsy: recent progress, prospects and controversies. *Neuropeptides*. 2004;38:261–265.
106. Chen SH, Cheung RT Neuropeptide Y and its receptor analogs differentially modulate the immunoreactivity for neuronal or endothelial nitric oxide synthase in the rat brain following focal ischemia with reperfusion. *J Biomed Sci*. 2005;12(2):267-78.
107. Sarika Arora , Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. *Neuropeptides* 40 (2006) 375–401.
108. Ahima SR, Kelly J, Elmquist KJ, and Flier SJ. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 1999; 140: 4923-31.
109. Hirschberg AI. Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med* 1998; 30(1): 7-20.
110. Bennet WM, Wang ZL, Jong P, et all. Presence of neuropeptide Y and its Messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2117-2110.
111. Leibowitz SF. Possible contribution of brain peptides to the development of eating disorders and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18 (Suppl 2):85.
112. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993;133(4):1753-8.
113. Baranowska B, Wasilewska-Dizuibinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997;46:1384-1389.
114. Morris BJ, Neuronal localisation of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *J Comp Neurol* 1989;290:358-368,
115. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Natura* 1996;381:415-418,
116. Szot P, Weinshenker D, White SS, et all. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli. *J Neurosci* 1999;19:10985-92.
117. Weinshenker D, Szot P, Miller NS, Rust NC, Hohmann JG, Pyati U, White SS, Palmiter RD. Genetic comparison of seizure control by norepinephrine and neuropeptide Y. *J Neurosci* 2001;21(19):7764-9.
118. Maeda K, Yasuda M, Kaneda H, Maeda S, Yamadori A. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y and somatostatin-like immunoreactivities in man. *Neuropeptides* 1994;27:323-332,.
119. Devinsky O, Emoto S, Nadi NS, Theodore WH. Cerebrospinal fluid levels of neuropeptides, cortisol and amino acids in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:255-261,
120. Nam SY, Kratzch J, Kim KW, Kim KR, Lim SK, Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4849-4853,
121. Colmers WF, El Bahh B. Neuropeptide Y and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2003;3:53-58.

122. Stroud LM, O'Brien TJ, Jupp B, Wallengren C, Morris MJ. Neuropeptide Y suppresses absence seizures in a genetic rat model. *Brain Res.* 2005;1033:151–156.
123. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656-60.
124. Wren AM., Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12): 5992.
125. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3(4):325-38.
126. Vallejo C, Gomez G, Chacatas C and et al. Enriched protein diet - modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regulatory Peptides* 2004; 121:1-3, 113-119.
127. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30(3):765-785.
128. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, et al. In vivo and invitro effects of ghrelin motilin related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54-61.
129. Ghrelin: Endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 5 (Suppl 15): 1219-1227.
130. Broglio F, Goltera C, Arvat E, Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res* 2003; 109-117.
131. Tschop, M. et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50, 707–709.
132. Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. : *J Child Neurol.* 2007 Dec;22(12):1384-8.
133. Berilgen M.S. , Mungen B., Bilal Ustundag B., Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006 Mar;15(2):106-11. Epub 2006 Jan 6.
134. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002; 34: 469-474
135. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 290: 1084-1089.
136. Takashi K,Toshimasa Y,Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U and Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insülin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006;116: 1784-1792.
137. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insülin resistance and hyperinsülinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1930-1935.
138. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 290: 1084-1089.
139. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3815-9.
140. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumadato Y, Nagaretani H, Nisrizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*, 2002; 277: 37487-91.
141. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation*, 2001; 103: 1057-1063.
142. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2003;17(11):781-91. Review.

143. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003 Jun-Jul;55(1-2):53-8.
144. Markus Rauchenzauner, Edda Haberlandt, Sabine Scholl-Bürgi, Barbara Ernst, Fritz Hoppichler, Daniela Karall, Christoph F. Ebenbichler, Kevin Rostasy and Gerhard Luef. Adiponectin and visfatin concentrations in children treated with valproic acid. *Epilepsia* 2008 feb, 49(2):353-7.
145. Russell CD, Petersen RN, Rao SP, Ricci MR, Prasad A, et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol* 1998; 275(3 Pt 1):E507-15.
146. Gimbrone MA Jr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999;82(2):722-6.
147. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362:801-9.
148. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997;20:II-1 1-II-17.
149. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999 (suppl T) :T19-T26.
150. Van der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture- pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999;41:334-44.
151. Thompson GR : A handbook of hyperlipidemia. 1990 Current Science Ltd. London.
152. Maher VNG, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274(22):1771-4.
153. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III15-9.
154. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
155. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
156. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(2):110-5.
157. Yilmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Güngör S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg.* 2001 Dec;101(4):217-20.
158. Sonmez FM, Demir E, Orem A, Yildirmis S, Orhan F, Aslan A, Topbas M. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver enzymes. *J Child Neurol.* 2006 Jan;21(1):70-4.
159. Adiga KR, Fresso SJ, Nayden J. Noninvasive methods in the diagnosis of extracranial carotid artery disease: a correlation with carotid arteriography in eighty patients. *Angiology* 1984;33:1-40.
160. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II):56-65.
161. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
162. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144(5):753-9.
163. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-media Thickness, Drugs and stroke*. 1st edition. 2002. p.83-89.
164. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53(4):458-62.
165. Zwiebel WJ, Austin CW, Sackett JF. Correlation of high-resolution, B-mode and continuous-wave doppler sonography with arteriography in the diagnosis of carotid stenosis. *Radiology* 1983;149:523-32.
166. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. *Am J Surg* 1983;146:188-93.

167. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaides AN. "Ultrasonic Biopsy"-A non invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *VASA* 1983;20:40-50.
168. Belcaro G, Fisher C, Veler M. Screening asymptomatic subjects with subclinical arteriosclerosis lesions with arterial ultrasonic biopsy. The P.A.P.Study. *VASA* 1993;22 :232-40.
169. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev.* 2003 Mar;25(2):113-5.
170. Mahmoudian T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav.* 2005 Mar;6(2):257-9.
171. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003 Feb 6;91(3A):12A-16A. Review.
172. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 May;74(2-3):183-92. Epub 2007 Apr 19.
173. Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R, Kohl B, Werle E, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol.* 2000 Sep;247(9):687-90.
174. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, Skardoutsou A, Prassouli A, Garoufi A. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res.* 2006 Aug;70(2-3):211-7. Epub 2006 Jun 15.
175. Thorsten Gerstner, Christina Woelfing, Michael Witsch, Elke Longin, Nellie Bell, Stephan König. Capillary microscopy and hemorheology in children during antiepileptic monotherapy with carbamazepine and valproate. *Seizure* (2006) 15, 606—609.
176. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J neurol* 2002;249:835-841.
177. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Karla PS. Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obes Res* 2003; 11(12):1463-70.
178. Dötsch J, Adelman M, Englaro P, et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1997;151:185-188.
179. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007 Jun;61(6):640-5.
180. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes.* 2006 dec; 55 suppl 2: S145-54.
181. Eiris JM, Lojo S, Del Rio MG, Novo Z, Bravo M, Pavon P, Casto-Gago M (1995) Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology* 1995 jun 45(6):1155-1157
182. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtow O, Tamir I (1983) The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983 apr; 33(4):510-513.
183. Reddy MN Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;180:359-363.
184. Sözüer D.T., Atakli D., Dogu O., Baybas S., Arpacı B. Serum lipids in epileptic children treated with carbamazepine and valproate. *Eur J Pediatr* 1997 156: 565-567.
185. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Sep;19(9):1151-5.
186. Hering R, Gilad I, Laron Z, Kuritzky A. Effect of sodium valproate on the secretion of prolactin, cortisol and growth hormone in migraine patients. *Cephalgia*, 1992;12(4) :257-8.