

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

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

VALPROAT İLE TEDAVİ EDİLEN EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARIN SERUM
LEPTİN, NÖROPEPTİD Y, GHRELİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE
KAROTİD ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent ALTUN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kürşad AYDIN

Konya-2008

Tablolar dizini	IV
Şekiller dizini	V
Kısaltmalar dizini	VI
ÖNSÖZ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. EPİLEPSİ	4
2.1.1. Tanım	
2.1.2. Antiepileptik ilaç seçimi	
2.1.3. Antiepileptik ilaç kullanımına bağlı ağırlık artışı	
2.2. SODYUM VALPROAT.....	6
2.2.1. Biyokimyasal özellikleri	
2.2.2. Farmakokinetik özellikleri	
2.2.3. Etki mekanizması	
2.2.4. Klinik kullanımı	
2.2.5. Tedavi edici seviyeleri ve dozajı	
2.2.6. Yan etkileri	
2.2.7. Valproat kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı	
2.3. ENERJİ DENGESİ VE BESLENMENİN KONTROLÜ.....	12
2.3.1. Hipotalamusun beslenme kontrolünde rol alan merkezleri	
2.4. İNSÜLİN.....	14
2.4.1. İnsülinin yapısı ve salınımı	
2.4.2. İnsülinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.4.3. Valproat kullanımının insülin üzerine etkileri	
2.5. LEPTİN.....	15
2.5.1. Leptinin yapısı, salınımı ve etkileri	
2.5.2. Leptinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.5.3. Valproat kullanımının leptin üzerine etkileri	

2.6. NÖROPEPTİD Y	21
2.6.1. NPY'nin yapısı ve etkileri	
2.6.2. NPY'nin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.6.3. NPY'nin nöronal eksitabiliteye etkisi	
2.6.4. Valproat kullanımının NPY üzerine etkileri	
2.7. GHRELİN	23
2.7.1. Ghrelinin yapısı, salınımı ve etkileri	
2.7.2. Ghrelinin dokularda dağılımı	
2.7.3. Ghrelinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.7.4. Valproat kullanımının ghrelin üzerine etkileri	
2.8. ADİPONEKTİN	28
2.8.1. Adiponektinin yapısı	
2.8.2. Adiponektinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri	
2.8.3. Valproat kullanımının adiponektin üzerine etkileri	
2.8.4. Enerji Homeostazında rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi	
2.9. ATEROSKLEROZ	32
2.9.1. Tanım	
2.9.2. Patogeneze	
2.9.3. Risk Faktörleri	
2.9.4. Ağırlık artışı ile ateroskleroz ilişkisi	
2.9.5. Lipoprotein(a) ile ateroskleroz ilişkisi	
2.9.6. Dislipidemi ve ateroskleroz ilişkisi	
2.9.7. Ateroskleroz tanısında B-Mod Ultrason	
2.9.8. Karotid arter İntima Media Kalınlığı	
2.9.9. Karotid arter İntima Media Kalınlığı ölçüm tekniği	
2.9.10. Valproat kullanımı ve ateroskleroz ilişkisi	
3. MATERYAL VE METOT	45
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	71
ÖZET	72
SUMMARY	73
KAYNAKLAR	74
EKLER	94

Tablo I. Enerji dengesi ve beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller.....	13
Tablo II. Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri	36
Tablo III. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ ve kan basıncı dağılımları.....	51
Tablo IV. Hasta ve kontrol grubunun lipid profili ve lipoprotein(a) değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo V. Hasta ve kontrol grubunun insülin, açlık insülin-glukoz oranı, leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo VI. Hasta grubundaki kız ve erkek olguların lipid profili, lipoprotein(a) ve K-İMK değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo VII. Hasta grubundaki kız ve erkek olguların insülin, açlık insülin-glukoz oranı, leptin, NPY, ghrelin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	57

Şekil I: Valproatın biyokimyasal yapısı.....	7
Şekil II. Santral sinir sisteminde yer alan insülin ve leptin reseptörlerinin çalışma mekanizmaları.....	17
Şekil III. Adipozite sinyalleri olarak bilinen leptin ve insülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri.....	19
Şekil IV. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi.....	31
Şekil V. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri ve gelişim evreleri.....	34
Şekil VI. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri ve gelişim evreleri.....	35
Şekil VII. Adipositlerden salınan proinflamatuvar ve koruyucu maddelerin ateroskleroz oluşumu üzerindeki etkileri.....	38
Şekil VIII. Karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) ölçümü.....	42
Şekil IX. a. K-İMK ölçüm tekniği b. Normal K-İMK c. Artmış K-İMK.....	43
Şekil X. Hasta ve kontrol grubunun K-İMK değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil XI. Hasta grubunun insülin ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin ilişkili dağılımı.....	58
Şekil XII. Hasta grubunun leptin ve VKİ değerlerinin ilişkili dağılımı.....	58
Şekil XIII. Hasta grubunun insülin düzeyleri ile tedavi sürelerinin ilişkili dağılımı.....	59

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AEİ:	Antiepileptik ilaç
AgRP:	Agouti ilişkili peptid
AHA:	Amerikan Kalp Cemiyeti
AİGO:	Açlık insülin glukoz oranı
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRF:	Kortikotropin salıverici faktör
CRH:	Kortikotropin salıverici hormon
CRP:	C-reaktif protein
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik asit
EEG:	Elektroensefalografi
ELAM-1:	Endotelyal hücre lökosit adezyon molekülü-1
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GABA:	Gama amino butirik asit
GABA-T:	Gama amino butirik asit transaminaz
GAD:	Glutamik asit dekarboksilaz
GAT-1:	Gama amino butirik asit taşıyıcısı-1
GH:	Büyüme hormonu
GHS-R:	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GM-CSF:	Granülomonosit koloni uyarıcı faktör
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ICAM-1:	İntraselüler adezyon molekülü-1
IL:	İnterlökin
ILAE:	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IRS-1:	İnsülin reseptör substratı-1
İMK:	İntima-media kalınlığı
K-İMK:	Karotid arter intima-media kalınlığı
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein (a)
LH: Lateral hipotalamik saha
 α –MSH: Alfa-Melanosit uyarıcı hormon
MCH: Melanin yoğunlaştırıcı hormon
M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MCR: Melanokortin reseptörü
MSS: Merkezi sinir sistemi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NE: Norepinefrin
NMDA: N-metil D-aspartat
NPY: Nöropeptid –Y
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PC1 ve 2: Prohormon konvertaz 1 ve 2
PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PVN: Paraventriküler nükleus
POMC/CART: Propiomelanokortin/Kokain ve amfetamin düzenleyici transkript
SDS: Standart deviasyon skoru
STAT: Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü
TG: Trigliserid
TGF- β : Transforme edici büyüme faktör-beta
TNF- α : Tümör nekroz faktör- alfa
TRH: Tirotropin salıverici hormon
USG: Ultrason
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VKİ: Vücut kitle indeksi
VMN: Ventromedial nükleus
VPA: Valproat

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tarzını her zaman örnek aldığım, tez çalışmamın seçimi, yürütülmesi ve değerlendirilmesi konusunda ilgisini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Kürşad AYDIN'a ve her yönü ile kişiliğine ve karakterine hayranlık duyduğum Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sevim KARAASLAN'a ve bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde pay sahibi olan diğer tüm değerli öğretim görevlisi hocalarıma şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Ayrıca çalışmamın istatistiklerinin yapımında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Said BODUR'a ve biyokimyasal analizler ve ölçümleri yapan sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel KIYICI ve sayın Uzm. Dr. Derya ÇİMEN'e ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bülent ALTUN

Konya 2008

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup tedavisinde nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen ilaçlardan yararlanılmaktadır (1-3). Valproat (VPA), hem erişkinlerde hem de çocuklarda epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ve pek çok nöbet türüne etkili antiepileptik ilaçtır (4,5). Tedavideki etkinliğinin yanında bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. Ağırlık artışı antiepileptik ilaçların (AEİ) yan etkilerinden birisi olup daha ziyade VPA, gabapentin ve vigabatrin gibi ilaçların alımından sonra görülmektedir (6,7). VPA kullanımı ile ortaya çıkan, zaman ve doza bağlı olarak belirginleşen ağırlık artışı, ilaç toleransında azalmanın yanında hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır (8,9). Serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişiklikler muhtemel nedenlerden olmakla birlikte ağırlık artışının patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır (10,11).

Leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alan ve yağ dokudan sentezlenen bir hormondur. Pek çok çalışmada obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (12-14). Leptin, insülin ile beraber adipozite sinyali olarak bilinir. İştah kontrolünde ana moleküllerden biri olup merkezi sinir sistemindeki (MSS) reseptörleri aracılığı ile tokluğun uyarıcı sinyali şeklinde görev yaparak besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar (15). Leptin, Nöropeptid Y'nin (NPY) santral aktivitesini inhibe

eder. Böylelikle anoreksijenik (iştah azaltıcı) etki göstererek besin alımının azalmasına, sempatik aktivitenin ve enerji tüketiminin artmasına neden olur (16).

Endojen bir antikonvülzan olan NPY'nin MSS'deki birçok fonksiyonu içinde en iyi bilineni beslenme üzerine olanlarıdır (17). Genel anlamda oreksijenik (iştah arttırıcı) bir moleküldür. Beslenmenin düzenlenmesinde NPY'nin, leptinin santral etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir (17-19).

Ghrelin (GHR), son yıllarda keşfedilen bir hormon olup; besin alımı ve enerji dengesinin sağlanmasında önemli düzenleyici rolü olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır. Midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip hücreler tarafından üretildiği saptanmıştır (20-22). Oreksijenik olup genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkileri vardır. Karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. GHR, leptinin aksine NPY salgılayan nöronları aktive edip besin alımı ve iştahı artırarak ağırlık artışına yol açmaktadır. GHR antagonistleri ağırlık kontrolü ve obezite tedavisinde önemli bir hedef olabilir (23-27).

Adiponektin, yağ doku tarafından salgılanan ve endotelyal inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroz gelişimini önleyen anoreksijenik etkili savunma moleküllerinden biridir (28). Ağırlık artışına sebep olan durumlarda yağ dokusundan, kütleyle ilişkili olarak sayısız sitokin ve biyoaktif mediyatör salgılanır ve bu maddelerin etkisi ile damarsal hasarlanma meydana gelebilir (29-31). Obezite ile ateroskleroz gelişimi arasında yakın ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarla da gösterilmiştir (32,33)

Arter görüntülemesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Erken damarsal değişiklikler, henüz klinik bulgular oluşmadan B-mod ultrasonografi (USG) ile periferik arterlerden invazif olmayan bir yöntemle

değerlendirilebilmektedir. Bu teknikle belirgin plak ya da stenoz olmaksızın arteryal intima ve medianın birlikte kalınlığı hassas olarak ölçülebilmektedir. Çalışmalarda bu ölçüm için en uygun arterin, ulaşılabilirliği ve yaygın tutulumu nedeniyle ana karotid arter olduğu gösterilmiştir (34-36). Epidemiyolojik çalışmalarda ateroskleroz oluşumu için risk teşkil eden hastalıklar ve faktörler ile Karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. K-İMK invazif olmayan erken ateroskleroz belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (37-41).

Bu çalışma ile;

1. VPA kullanan epilepsili çocuklarda vücut kitle indeksindeki (VKİ) değişimi saptamak
2. VPA kullanan epilepsili çocukların serum insülin, leptin, NPY, GHR, adiponektin düzeylerini ölçmek, açlık serum insülin glukoz oranlarını saptamak ve sağlıklı kontrollerinin değerleri ile karşılaştırmak
3. Parametrelerin cinsiyet ile ilişkisini karşılaştırmak
4. Hastaların K-İMK'larını ölçmek ve sağlıklı kontrollerinin değerleri ile karşılaştırmak
5. Serumda ölçülen parametreler ile K-İMK arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak suretiyle VPA kullanan hastalardaki ağırlık artışının patogenezinde bu moleküllerin rolünü araştırmak ve ilacın erken dönem damarsal hasara sebep olup ateroskleroza zemin hazırlayıp hazırlamadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi, çocukluk çağının sık görülen paroksizmal nörolojik bozukluklarından birisi olup nöronlarda değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur (1,2). Epilepsi sıklığı %0,5-1 arasında değişmekte olup ülkemizde 0-16 yaş grubunda %0,8 olarak bulunmuştur (42-46).

Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun AEİ hemen başlanmalıdır. Antiepileptik tedavi ile amaç, nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, mümkünse tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı zararları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesini ve sosyal hayatına dönebilmesini sağlamak olmalıdır (3,43-46). Dirençli epilepsilerde AEİ dışında cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (43-47).

2.1.2. Antiepileptik ilaç seçimi

Epilepsi tedavisinde son yüzyıl içerisinde fenobarbital, fenitoin, diazepam, primidon, etosüksimid, karbamazepin ve VPA gibi AEİ'ler kullanılmaktayken, son 15 yıl içerisinde yeni AEİ olarak tanımlanan vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonizamid, levatirasetam, topiramat, okskarbazepin ve tiagabin gibi ilaçlar kullanıma girmiştir (3,5,48,49). Ancak yeni AEİ'lar genellikle ilave olarak kullanılmaktadır (43). Buna karşılık çocukluk döneminde fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve VPA halen ana AEİ olma özelliğini sürdürmekte ve çocukluk çağı epilepsi tedavisinde bu ilaçlardan biri ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (1,3,43,49).

Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu ilaçlar faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır. Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğu hastada hayat boyu tedaviye gerek olması, birden fazla ilaç kullanımı, epilepsili çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması, kötü beslenme, araya giren hastalıklar bu toksisiteyi artırmaktadır (50). AEİ'lar başta MSS (51) olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (3,48,52).

2.1.3. AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışı

AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışı sık görülen, istenilmeyen yan etkilerden olup, VPA, karbamazepin ve yeni antiepileptiklerden vigabatrin ve gabapentin kullanımında bildirilmiştir (7). Özellikle VPA ile ilişkili iştah ve ağırlık artışı sık olarak tanımlanmıştır (7,53-56). Hem erişkinlerde hem de çocuklardaki AEİ ilişkili ağırlık artışı kozmetik kusurların yanında hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara zemin

hazırlamaktadır (8,9). Bunun yanında obezite ile ilişkili polikistik over sendromu da potansiyel bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır (57,58).

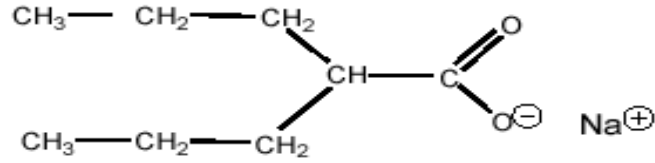
AEİ kullanımına bağlı ağırlık artışının muhtemel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte glukoz düşüklüğünün neden olduğu hipotalamik iştah artışı, artmış gıda alımı ve enerji tüketimindeki azalma muhtemel nedenler olabilir. Glukoz düşüklüğü, AEİ ile uzun zincirli yağ asitlerinin yarışması sonucu artmış uzun zincirli yağ asitlerinin neden olduğu hiperinsülinizmden kaynaklanabilir. Bir diğer muhtemel neden ise AEİ' lara bağlı olarak doğrudan karnitin eksikliği ile yağ asidi oksidasyonundaki aksama ve bunun neden olduğu glukoz tüketimindeki artmadır (10,54,57,59,60). Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta gama amino bütirik asit (GABA) aracılıklı nörotransmisyonu artırması karbonhidratlara karşı iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (7).

2.2. SODYUM VALPROAT

Sodyum valproat, serbest asit formu olan valproik asit şeklinde kullanılmaktadır. İlk kez 1964 yılında, Carras ve ark. tarafından kullanılmış en geniş etkili antiepileptik ilaçtır (3,61).

2.2.1. Biyokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı sodyum dipropilasetattır. Yapı bakımından MSS'in ana inhibitör nöromediyatörü olan GABA'a benzemektedir. Antikonvülzan aktivitesi bilinen bir dizi yağ veya karboksilik asit türevinden biridir. Bu etki karbon zincir uzunluğu 5 ile 8 atom arası olanlarda en yüksektir. Dallanma veya doymamışlık ilacın aktivitesini önemli ölçüde değiştirmezken, yağda erirliğini etkileyip etki süresini uzatabilmektedir (4,61). (Şekil1)



Şekil 1:Valproatın biyokimyasal yapısı

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yolu ile alınan ilaç sindirim sisteminden 30 dakika ile iki saat arasında emilmektedir. Yemekten sonra alınması emilimini yavaşlatmakta, fakat etkisini azaltmamakta ve tamamına yakın düzeyde emilmektedir. Emilimi mide pH'sı ile ters orantılıdır. Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. Sadece %3'ü değişmeden atılan ilacın kalanı karaciğerde aktif metabolitlere dönüştürülmektedir. VPA, % 95 oranında karaciğer de P-450 enzim sistemi ile metabolize edilmekte, ancak P-450 enzim sentezini indüklememektedir. Glukronillenmiş metabolitler idrarla atılmaktadır. VPA uygun dozlarda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Yüksek dozda alındığında bu süre 30 saate kadar çıkabilir. Metabolitleri de antiepileptik aktivite göstermektedir (4, 62).

2.2.3. Etki mekanizması

VPA'nın antikonvülzan aktivitesinin ortaya çıkış süresi, ilacın plazma veya doku seviyeleri ile pek ilişkili bulunmamıştır. VPA'nın etki mekanizmaları incelendiğinde dikkat genellikle GABA üzerinde yoğunlaşmaktadır. VPA uygulamasından sonra MSS'de GABA seviyelerinin arttığı gösterilmiş ise de bunun hangi mekanizma ile olduğu açıklık kazanmamıştır. Antikonvülzan etkinin GABA'nın MSS seviyesi artmadan oluştuğu gözlemlendiğinden, bu mekanizmada hala şüpheler mevcuttur (4). VPA'nın, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazı (GAD) artırdığı ileri

sürülmektedir (4,61). Yeni tanımlanan GABA taşıyıcısı GAT-1'in inhibitör etkisinin VPA'nın antikonvülzan etkisine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (4,61). Çok yüksek dozlarda VPA beyinde GABA'ı parçalayan enzim olan GABA transaminazı (GABA-T) inhibe ederek GABA yıkımını önler. Ayrıca GABA'nın süksinik semialdehite dönüşümünü bloke eder. GABA'nın nöronal ve glial geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta GABA düzeyini artırır. Sadece yüksek dozda meydana gelen bu etki GABA'nın postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırır. Gama hidroksi barbiturat gibi epileptojenik GABA metabolitlerini inhibe eder (4). GABA haricindeki mekanizmalarla glisin, aspartat, bazı biyojenik aminler ve siklik nükleotidleri de etkilemesi antiepileptik etkisine katkıda bulunur. VPA, kemirgenlerin beyinde aspartat konsantrasyonunun azalmasına yol açar, ancak bu etkinin antikonvülzan etkiye katkısı bilinmemektedir (4).

Yüksek konsantrasyonlarda VPA'nın hücre zarı potasyum iletimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük VPA konsantrasyonları hücre zarı potansiyellerini hiperpolarize olmaya meyilli kılmaktadır. Bu bulgular VPA'nın hücre zarındaki potasyum kanalları üzerine doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca voltaja bağımlı sodyum kanallarını da bloke etmektedir. VPA'nın geniş etki spektrumu tek bir moleküler mekanizma ile açıklanamamaktadır (61). Eser element metabolizmasının epilepsi patofizyolojisi ve tedavisindeki rolü olduğu bilgisinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, serum VPA seviyeleri ile çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada VPA'nın plazma glutatyon peroksidaz aktivitesini artırdığı saptanmıştır. Bu eser element ve enzimin de VPA'nın etki mekanizmasında rolü olabileceği ileri sürülmektedir (63). Ayrıca VPA kullanımı ile ilişkili endojen bir antikonvülzan olan NPY'nin artışının da antiepileptik etkinlikte, özellikle uzun dönem regülasyonda rolü olabilir (64).

2.2.4. Klinik kullanımı

VPA çocuk ve erişkinlerde hem jeneralize hem de parsiyel epilepsilerde kullanılabilen geniş spektrumlu antiepileptik ilaçtır. Absans epilepsi, jeneralize tonik klonik ve myoklonik epilepsilerde ilk seçenek olarak kullanılırken febril nöbet profilaksisinde de etkilidir (4,65). Bebeklerin hipsaritmili miyoklonik epilepsisinde ACTH ve hidrokortizonun etkinliğini artırmaktadır (4,61).

Nöroleptik ilaçlarla yapılan kronik antipsikotik tedavi sırasında ortaya çıkan tardiv diskineziyi düzeltebilmektedir. Postherpetik nevraljide, trisiklik antidepresanlar ağrıyı kontrol altına alamamışsa onların yerine denenebilir. VPA ayrıca bipolar bozukluk ve migren profilaksisinde de faydalı bulunmuştur (4,61).

2.2.5. Tedavi Edici Seviyeleri ve Dozajı

Ağızdan alınan 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, samnolans ve hatta koma oluşabilir. Bu nedenle başlangıçta düşük doz verilir ve bu doz giderek artırılır. İlacın sedasyon yapıcı etkisine bir haftada tolerans geliştiğinden dozun giderek yükseltilmesi halinde söz konusu yan etkiler genellikle önemli bir sorun oluşturmazlar (4).

2.2.6. Yan Etkileri

VPA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve hazımsızlık gibi kendini sınırlayan gastrointestinal yakınmalardır. Bulantı ve kusmanın, VPA'nın mideye doğrudan olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Sedasyon tek başına VPA alan kişilerde nadir olmasına rağmen, fenobarbital eklendiğinde belirgin hale gelebilmektedir. Bunun yanı sıra doz ilişkili tremor, uyuşukluk, ataksi, nistagmus, dizartri görülebilir. Tremorlar, statik veya selim esansiyel tremor şeklindedir ve doz azaltılması ile kaybolmaktadır (66).

Trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak kanama zamanını uzatabilir, fibrinojen düzeyini düşürür ve kemik iliği süpresyonu yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesine neden olabilir (4).

VPA ile ilişkili en önemli yan etki hepatotoksitedir. VPA tedavisi alan hastaların %15-30'unda karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artış görülebilmektedir. 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 aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (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 (3,4). Bu risk özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda daha yüksektir (67).

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 (3).

VPA kullanımında hepatotoksite nadir bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilmekle beraber; özellikle hastalar iki yaşın altındaysa, birden fazla antikonvülzan ilaç kullanıyor ise, gelişimsel olarak geri ise veya metabolik hastalıkları varsa hepatotoksiteye daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (68,69).

VPA ilişkili hepatotoksite nedeni henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamış olup, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olan VPA'nın konjugasyonu, sitokrom P-450 hidroksilasyonunu ve hidroksile olan metabolitlerin mitokondriyal beta oksidasyonunu etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Bu metabolitlerin bazılarının mitokondriyal glutatyon rezervleri ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile etkileştiği ileri sürülmektedir (70). Lipid peroksidasyonunun karaciğerde VPA'nın etkisini arttırdığı ve VPA ile ilişkili toksisitenin ilaç kullanım süresiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (71).

Pankreatit, VPA'nın nadir görülen ancak önemli yan etkilerindendir (4). Teratojenik olduğundan gebelere verilmesinden kaçınılmalıdır. Maruziyet durumunda spontan düşükler, canlı doğan bebeklerde dismorfik bulgular, spina bifida, immatürite ve diğer malformasyonlar bildirilmektedir (4).

Son yıllarda kullanım alanının genişlemesi nedeniyle VPA zehirlenmesi olgularında artış söz konusudur. VPA zehirlenmesinde görülen bulgular; solunum depresyonu, koma, konvülsiyon, metabolik asidoz, hiperamonyemi, methemoglobinemi, hipernatremi, hipotansiyon, lökopeni ve trombositopenidir (72).

2.2.7. Valproat kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı

AEİ ilişkili ağırlık artışı esas olarak ilk kez 1981 yılında VPA kullanan 100 çocuğun 44'ünde ağırlık artışı olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir (53). Hafif-orta ve önemli derecede ağırlık artışı ilaç kullanımına başlanan ilk üç ay içinde görülmektedir (53). VPA kullanımına bağlı ağırlık artışının patogenezi henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır. VPA kullanımı ile serum karnitin azalması, insülin salınımının artması ve serum leptin seviyelerinin artması ağırlık artışı ile ilişkili bulunmuştur (12,59,73). Ülkemizde yapılan bir çalışmada VPA kullanan çocuklarda anlamlı şekilde ağırlık artışı olduğu görülmüş ve

bu durumun artmış insülin ve azalmış kan şekeri değerlerinin yol açtığı iştah artışına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (54).

VPA ile ilişkili ağırlık artışının, VPA kullanan hastaların % 4-70'inde görüldüğü ve bu etkinin doz artışında daha belirgin olduğu (30 mg/kg/gün dozun üzerinde) ve düşük dozlarda görülmediği belirtilmekle birlikte kontrollü çalışmalar yoktur. VPA kullanan kız ve erkek hastalar arasında da ağırlık artışı açısından fark gösterilememiştir (54,59).

VPA kullanımının yağ asidi oksidasyonu için esansiyel olan karnitin eksikliğine neden olabileceği belirtilmektedir (73). Yine VPA'nın serum albuminine bağlanmada uzun zincirli yağ asitleri ile yarışmasının hiperinsülinizme neden olduğu kabul edilmektedir (7,10,57,60). Hiperinsülinizm ise lipogeneze yol açmaktadır. VPA kullanan ancak ağırlık artışı olmayan hastalarda da hiperinsülinizm olabilmektedir. Hiperinsülinizm yanında hiperandrojenizm ve diğer hormonal değişiklikler de önemlidir (8,74).

Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılı nörotransmisyonu arttırması iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olabilir (7). VPA, GABA agonisti gibi davranır. GAD etkinliğini uyarırken GABA-T'ı inhibe eder ve sonuçta beyinde GABA aktivitesini arttırır. Besin alımı ve düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan NPY'nin sentezini ve etkinliğini etkileyerek de ağırlık artışına yol açar . Bütün bu verilere rağmen VPA kullanımına bağlı ağırlık artışı ile ilgili çalışmalar oldukça az olup patogeneze de tam olarak aydınlatılamamıştır (10,11).

2.3. ENERJİ DENGESİ VE BESLENMENİN KONTROLÜ

2.3.1. Hipotalamusun beslenme kontrolünde rol alan merkezleri

Hipotalamusun özellikle periventriküler ve mediyal hipotalamik bölgesinde yerleşmiş nükleusları iştah ile ilişkili görevlere sahiptir. Arkuat nükleus, 3. ventrikül

komşuluğunda yerleşen, beslenme ve enerji dengesinde rol alan nöronların yoğun şekilde bulunduğu bir hipotalamik sahadır. Burada beslenmeyi uyarıcı özelliği olan NPY ve agouti ilişkili peptid (AgRP) salgılayan nöronlar ile beslenmeyi baskılayıcı özelliği olan proopiomelanokortin (POMC) ve Kokain ve Amfetamin düzenleyici transkript (CART) salgılayan nöronların iç içe bulunduğu gösterilmiştir. Bu nöronların çalışması üzerine insülin, leptin, GHR gibi maddelerin düzenleyici etkileri vardır. Arkuat nükleustaki bu nöronlardan çıkan uyarılar paraventriküler (PVN), ventromedial (VMN) ve lateral hipotalamik (LH) nükleuslara iletilir. PVN/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 soliterius (NTS) yolu ile iletilen uyarılar direkt olarak iştah merkezlerine ulaştırılabilir. Bu sahaların gelişmiş kortikal nöronlarla da ilişkisi vardır (75).

Enerji dengesi, beslenmenin santral ve periferik kontrolünde rol alan birçok oreksijenik ve anoreksijenik etkili molekül vardır. (Tablo 1)

Tablo 1. Enerji dengesi ve beslenmenin kontrolünde rol alan moleküller

Oreksijenik (iştah açıcı) moleküller	Anoreksijenik (iştah azaltıcı) moleküller
• Nöropeptid Y (NPY) • Ghrelin (GHR) • Agouti ilişkili 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

2.4. İNSÜLİN

2.4.1 İnsülinin yapısı ve salınımı

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde üretilir. Langerhans adacıklarının %80'i ise β hücrelerinden oluşur. İnsülin, proinsülin prekürsöründen protein yıkıcı enzim olarak bilinen prohormon konvertazın (PC1 ve PC2) etkisi ile sentezlenir. Aktif insülin 51 aminoasitten oluşmakta ve molekül ağırlığı ise 5808 daltondur. İki tane sülfür bağı ile bağlanmış iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır (76,77).

İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir. İnsülin, özgün 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 (76,77). (Şekil 2)

Hiperinsülinizm, fizyolojik düzeylerde oluşan insülin yanıtının daha yüksek insülin düzeyleri ile sağlanması olarak tanımlanabilir. Açlık insülin değerinin 15 $\mu\text{U/ml}$ 'den yüksek olması durumunda hiperinsülinizmden bahsedilir. Açlık insülin glukoz oranının (AİGO) 0.04'den yüksek olması insülin direncini belirlemede geçerli ve yaygın olarak kullanılan ölçüm kriterlerinden biridir (78,79).

2.4.2. İnsülinin 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. İnsülin, deney hayvanlarına santral yolla uygulandığında enerji alımını azaltır. Ancak bu etki leptin yetmezlikli hayvanlarda oluşmaz (80). İnsülinin de leptin salınımını arttırıcı etkisi olup insülin direnci olan bireylerde bu etkinin olmaması obezite ile sonuçlanabilir (81).

Ventromedial hipotalamus nöronlarında insülin reseptörleri mevcuttur. İnsülinin özel bir taşıma sistemi ile kan-beyin bariyerinden geçtiği gösterilmiştir (14,82). Ağırlık artışı 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 hiperandrojenemi, sıklıkla hiperinsülinemiye eşlik eder ve hirsutizme neden olur (83).

2.4.3. Valproat kullanımının insülin üzerine etkileri

VPA kullanımına bağlı hiperinsülinizm, ağırlık artışı, polikistik over gelişimi ve diğer hormonal etkiler son yıllarda en çok araştırılan konulardandır (7,10,57,59,60). VPA tedavisine bağlı obezite gelişiminde daha çok hiperinsülinemi ve insülin direnci mevcudiyeti suçlanırken, VPA serum konsantrasyonu ve insülinemi arasında önemli korelasyon bildirilmemektedir (81).

2.5. LEPTİN

2.5.1. Leptinin yapısı, salınımı ve etkileri

Leptin, ilk defa Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (84). Sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin geni

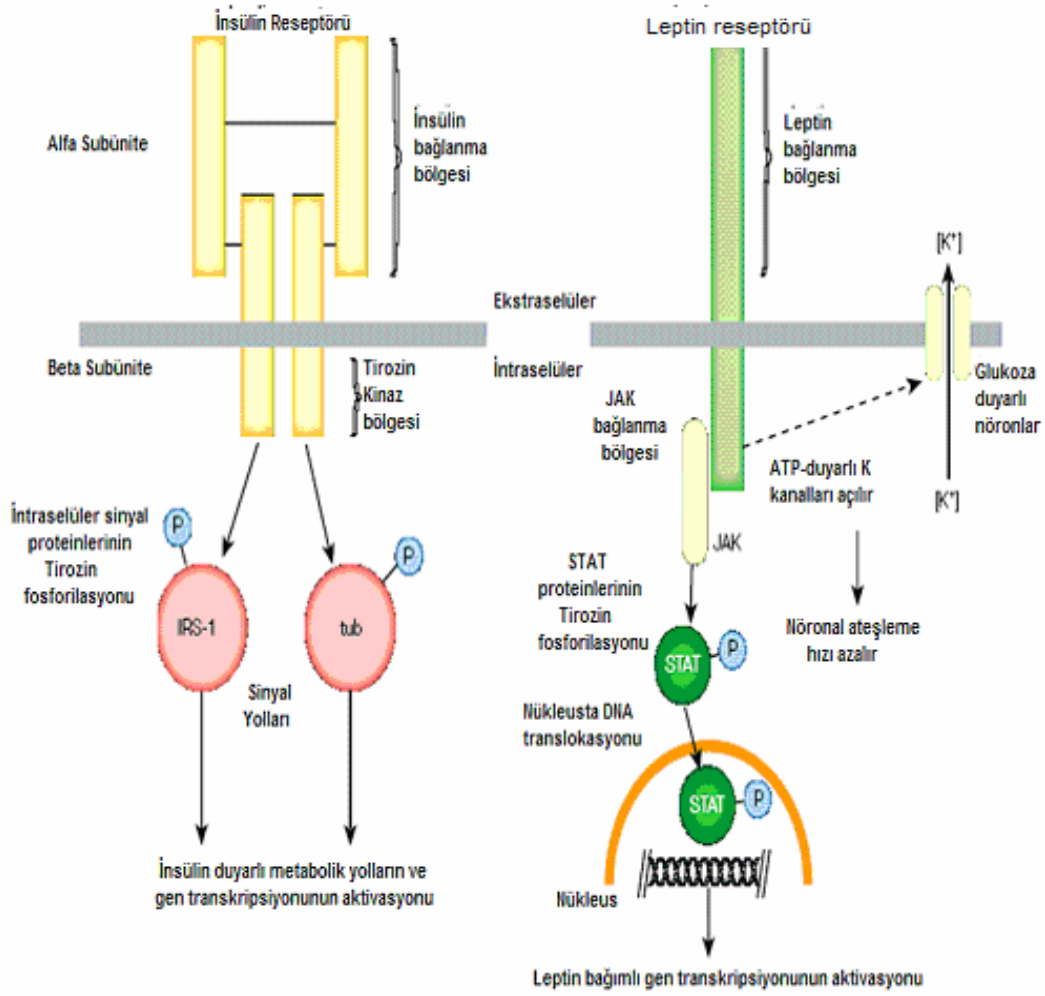
insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur ve 3 ekzon, 2 intron içerir. Molekül ağırlığı ise 16 kilodaltondur.

Başlıca beyaz yağ doku, daha az olarak da kahverengi yağ dokudan sentezlenen leptin vücuttaki yağ rezervinin miktarını yansıtmaktadır. Bütün yağ hücreleri leptin salgılayabilme yeteneğine sahiptirler. Büyük yağ hücreleri, küçüklerden daha fazla hormon salgılamaktadırlar. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epitel ve koryokarsinoma hücreleridir (16,84,85).

Leptin, dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Leptin, dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerle birleşmekte ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir (15,86). Bağlayıcı proteinin leptin reseptörünün eriyebilir formu olduğu varsayılmaktadır (87).

Leptinin MSS'e taşınma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ve farelerde beyinde kapiller endotelde ve küçük damarlarda aktif transportla alındığı gösterilmiştir. Kan beyin bariyerini geçtikten sonra özgün reseptörlerine bağlanması başlıca hipotalamusta olur. Leptin, birden fazla reseptör izoformuna sahip olup bunların mRNA'sı yoğun şekilde arkuat nükleusta, daha az miktarda ise hipotalamusun ventromedial ve dorsomedial çekirdeklerinde bulunur (86). Leptin reseptörü klas1 sitokin ailesinin üyesidir. Bu grubun içinde interferon, IL-2 ve GH reseptörleri bulunur (88).

Leptin, reseptörüne bağlanınca hücre içinde Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) proteinlerinin tirozin fosforilasyonu sağlanarak potasyum kanalları açılır ve leptin bağımlı gen transkripsiyonu tetiklenir (89). (Şekil 2)



Şekil 2. Santral Sinir Sisteminde yer alan İnsülin ve Leptin reseptörlerinin çalışma mekanizmaları (89).

Leptinin salgılanışı, diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olup yarılanma ömrü 75 dakikadır. Gün ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında pik yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Diüurnal salınımından, uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun leptin salınımı üzerine etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (90).

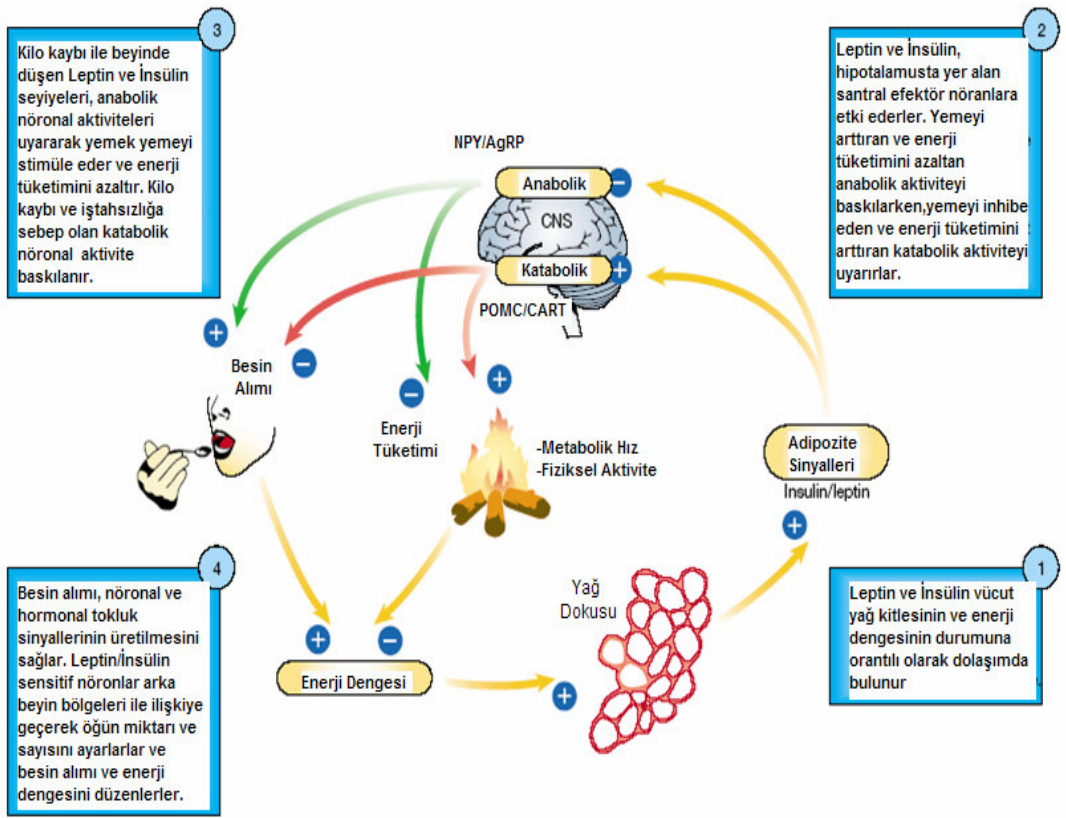
Glukokortikoidler, östrojenler, insülin in vitro olarak leptin salınımını uyarırken, β -adrenerjik reseptör agonistleri ve forbol esterleri direkt olarak leptini baskılar (91,92).

Leptin, MSS'deki bu reseptörler aracılığı ile tokluğun uyarıcı sinyali olarak görev yaparak besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar (15). Leptin, NPY'nin aktivitesini azaltarak anoreksijenik etki gösterir ve besin alımının azalmasına, sempatik aktivitenin ve enerji harcanmasının artmasına neden olur (16).

Enerji dengesinde leptin, insüline göre daha önemli role sahiptir. Hayvan deneylerinde leptin düzeyinin normal fakat insülin düzeyinin düşük olduğu modellerde ağırlık artışı görülmemiştir. Buna karşın yüksek insülin düzeyleri ile leptin eksikliği oluşturulmuş modellerde hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir (93). (Şekil 3)

Hipotalamusun 3. ventrikül komşuluğunda yerleşmiş olan arkuat nükleus bölgesinde NPY ve AgRP salgılayan nöronlar bir aradadır. Leptin, oreksijenik olan bu maddelerin salınımını baskılar. Buna karşın, arkuat nükleusta yer alan anoreksijenik etkili POMC salgılayan nöronları uyarır. Bu yolla PVN'deki anoreksijenik etkili CRF salınımını artırır. Leptin, NPY düzeylerini azaltarak iştahı azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artışa neden olmaktadır (89,93,94). (Şekil 3,4)

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



Şekil 3. Adipozite sinyalleri olarak bilinen Leptin ve İnsülinin beslenme ve enerji dengesi üzerine etkileri (89).

2.5.2. Leptinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu, VKİ ve serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Obezlerdeki bu yüksek leptin düzeyleri leptin etkisine karşı bir direncin varlığını düşündürmektedir (94). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kalori kısıtlaması ile serum leptin düzeylerinin azaldığı, beslenmenin başlanması ile yeniden arttığı görülmüştür (96,97). Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle VKİ ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve ergenlik dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (98,99).

Leptin eksikliği olan farelerin belirgin hiperfajik ve obez oldukları ancak leptin verildiğinde beslenmelerinin durduğu ve ağırlık kaybettikleri görülmüştür. Leptin sentezi engellenmiş obez farelerde hipotalamik NPY konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu farelere leptin verilmesi ile NPY düzeylerinin azaldığı görülmüştür (89,100).

Gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmaların bazılarında rekombinant leptinin paranteral verilmesi ile hem obezlerde hem de normal kilolu ve zayıflarda kilo kaybı geliştiği görülürken (101), bu durum bazı çalışmalarda gösterilememiştir (102).

Leptin ile ilişkili obezite gelişiminde temel neden leptin direnci gelişmesidir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör bozukluk 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 (94). Konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptör bozuklukları ise obezitenin nadir nedenlerindendir (103).

2.5.3.Valproat kullanımının leptin üzerine etkileri

VPA ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışmada hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş ve leptin konsantrasyonundaki artış VKİ' ndeki artış ile ilişkilendirilmiştir (11,12,64). Ancak leptin yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamadığı gibi enerji metabolizmasında rol aldığı bilinen diğer moleküllerle ilişkisi de açıkça gösterilmemiştir.

2.6. NÖROPEPTİD Y

2.6.1. NPY' nin yapısı ve etkileri

NPY, 1982 yılında beyin dokusunda yoğun olarak bulunan peptid olarak ilk defa domuz beyinde Tatamoto ve Mutt tarafından keşfedilmiştir (104,105). NPY 36 aminoasitten oluşan, pankreatik polipeptid ailesinin bir üyesidir. İnsanda NPY geni 7. kromozomun 7p15.1. lokusunda bulunur. MSS'de NPY'nin en zengin kaynağı hipotalamusun 3. ventriküle komşu kısmında yerleşen arkuat nükleustur. Kısmi olarak ise paraventriküler nükleus, suprakiazmatik nükleus, median eminens ve dorsomedial nükleusta bulunur (17). Periferde ise sempatik sinir sisteminde yoğun olarak bulunur, norepinefrin (NE) ile birlikte depo edilir ve salınır (106).

NPY'nin MSS'de enerji dengesinin düzenlenmesindeki görevinin yanı sıra hafıza, öğrenme, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, nöronal eksitabilitenin endojen düzenlenmesi gibi birçok fonksiyonda rolü vardır (17).

NPY'nin gösterilmiş Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 olarak adlandırılan 5 adet G proteinine bağlı adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi kalsiyum seviyesini düzenleme yoluyla çalışan reseptörleri vardır (107). İştah arttırıcı etkinin, MSS'de yaygın olarak yerleşmiş olan Y1 ve Y5 reseptörleri aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir.

2.6.2. NPY'nin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

NPY'nin, MSS'deki birçok fonksiyonu içinde en iyi bilineni beslenme üzerine olanlarıdır (17). Genel anlamda oreksijenik bir moleküldür. Hayvan deneylerinde santral NPY enjeksiyonu ile hiperfaji geliştiği, tekrarlanan dozlarda verilmesi ile NPY etkisine tolerans geliştirmeksizin beslenmeyi arttırdığı ve ağırlık artışına sebep olduğu görülmüştür

(18,108). Hayvan deneylerinde besin kısıtlanmasından sonra hipotalamik NPY düzeyleri artmakta ve besin alımı uyarılmaktadır. Beslenmeyi takiben NPY düzeylerinin hızla normale döndüğü görülmüştür (109).

NPY uygulananımı özellikle karbonhidrat ve daha az oranda yağ tüketimini arttırmaktadır (110). NPY, ayrıca insülin ve glukokortikoid düzeyinde artışa sebep olarak fazla enerjinin yağ şeklinde depolanmasında, endokrin ve metabolik cevabın koordinasyonunda rol almaktadır. NPY'nin glukokortikoid düzeyini CRF aracılığı ile arttırdığı da düşünülmektedir (17,108,111).

NPY, adrenal medulla ve sempatik sinir sistemi başta olmak üzere periferik sinirlerden, hatta barsak ve pankreas dokusundan eksprese edilmektedir. Bu durum iştah kontrolünde santral olduğu kadar periferik etkilerinin de olduğunu düşündürmektedir (17,106). Pankreasta baskın olarak alfa hücrelerinde immünohistokimyasal olarak NPY kodlayan mRNA'lar gösterilmiştir. Dolayısıyla NPY adacık hücrelerinde de sentezlenmekte ve insülin salınımında da düzenleyici rol oynamaktadır (19,112). Santral NPY uygulananımı hiperinsülinizme yol açmakta, karaciğer ve yağ dokuda lipojenik aktiviteyi arttırmaktadır (112). Ayrıca yağ dokunun insülin ile uyarılmış glukoz alımını uyarırken, kas dokunun glukoz alımını azaltır (108). 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).

2.6.3. NPY'nin nöronal eksitabiliteye etkisi

NE ve NPY'nin nöronal eksitabilitenin endojen düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu iki nörotransmitter, MSS'de nöbet kaynağı olan lokus sereleus, hipokampus, korteks ve hipotalamus gibi noradrenerjik uyarıma sahip bölgelerde bol

miktarda salgılanır ve azalmaları nöbet ile sonuçlanabilen nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır (114-116).

Hayvan deneylerinde NE'nin NPY'den daha güçlü endojen antikonvülzan olduğu gösterilmiştir. NE ve NPY reseptör agonistleri de nöbete karşı koruyucu potansiyele sahiptir. NPY'nin primer antikonvülzan etkisinin ilk epileptik ataktan ziyade tekrarlayan atakları inhibe etmek şeklinde olduğu görülmüştür (117).

2.6.4. Valproat kullanımının NPY üzerine etkileri

VPA kullanımı ve NPY ilişkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Aydın ve ark. 20 çocuk hasta üzerinde yaptığı klinik çalışmada 6 aylık VPA tedavisi ile kan leptin, NPY ve insülin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, VPA'a bağlı ağırlık artışının patofizyolojisinde NPY'nin rolü olabileceği belirtilmiştir (64). Kronik VPA kullanımı ile NPY ekspresyonunun arttığını gösteren hayvan çalışmaları da vardır (118).

2.7. GHRELİN

2.7.1. Ghrelinin yapısı, salınımı ve etkileri

GHR, ilk kez 1999 yılında, Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiştir (119). GHR'nin midenin oksintik mukozasında yer alan nöroendokrin fonksiyonlara sahip oksintik hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır. GHR'nin ayrıca daha az oranda bağırsak, böbrek, hipofiz, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verildiği gösterilmiştir (120,121).

İnsanda GHR geni üçüncü kromozomda (3p25–26) saptanmıştır. İnsan GHR'nin prekürsörü pre-pro-ghrelindir ve bu molekül 117 aminoasit içerir. Bunun 23 adedi sinyal

aminoasidi kapsar ve 94 aminoasitten oluşan diğer yapısı da pro-ghrelin olarak tanımlanır. Pre-pro-ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona (parçalanma ve açılasyon) uğrar ve etkin yapı olarak 28 aminoasitten oluşan GHR meydana gelir, moleküler ağırlığı ise 3314 daltondur (119).

GHR, GHS-R'ün doğal bağlacıdır, esas olarak mide ve duodenumdan salınır. Büyüme hormonu (GH) salınımını uyarır ve bu etkisiyle vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alır. Genel anlamda oreksijenik ve adipojenik bir maddedir. GHR'in aktif olabilmesi için, N-terminal ucunda üçüncü pozisyondaki serin aminoasidine 'octanoyl' eklenmesi gerekir (N-oktanoilasyon). Bu şekilde MSS'ne girişi ve dağılımı kolaylaşmaktadır. GHR'nin 'desoctanoyl' formu dolaşımda çok daha yüksek miktarda bulunmasına karşın, bu formun büyüme hormonu salgılatıcı ve iştah açıcı özelliği yoktur (119,122,123).

GHS-R, G proteine bağlı reseptör ailesindendir. Fonksiyonel tip 1a ve non-fonksiyonel tip 1b olarak adlandırılan iki tip GHS-R vardır (123). GHS-R tip 1a; başlıca hipofizden, arkuat nükleustaki ve VMN'daki bazı özgül hipotalamik nöronlardan eksprese edilir. Ayrıca hipokampusun dentat gyrusunda, substantia nigra, ventral tegmental alanda, dorsal ve median raphe nükleusunda da gösterilmiştir (123). GHS-R 1b'nin ekspresyonu mide, ösofagus, barsak, akciğer, karaciğer, dalak, testis gibi daha geniş dokulara yayılmıştır (124).

GHR'in salgılanması temelde diüurnal ve pulsatil özelliktedir. GHR'in plazma ömrü yaklaşık 30 dakika gibi kısa sürelidir. GHR'in salınımı gün boyunca artarak 01:00'de pik yapmakta ve daha sonra gece boyu azalarak 09:00'da en düşük seviyeye inmektedir. GHR düzeyi yemek yemekle de ilişkili olup beslenmeden iki saat önce yaklaşık iki kat artmakta ve yemekten bir saat sonra da düşmektedir. Bu durum ghrelinin yemek yemeyi başlatıcı bir sinyal olduğunu düşündürmektedir (125).

Hayvanlarda GHR'in santral ve periferik uygulanması sonucunda besin alımını ve vücut ağırlığını artırdığı gösterilmiştir. GHR, kilo kaybı olanlarda ve kalori alımı kısıtlananlarda bazal değerin üzerinde yüksek bulunmakta, buna karşın, gastrik bypass geçiren ve kilo kaybı olanlarda düşük saptanmaktadır (125).

2.7.2. Ghrelinin dokularda dağılımı

Gastrik fundus büyük oranda GHR üretiminin yapıldığı yerdir. Mide submukozasında oksintik bez hücreleri olarak adlandırılan endokrin hücreler GHR ile dolu granüller içerirler. Sıçanlarda oksintik mukoza cerrahi olarak çıkarıldığında dolaşımdaki GHR konsantrasyonu %80 oranında azalmıştır. Dolaşımdaki GHR'in esas kaynağı mide olmakla birlikte duodenum, jejunum, ileum ve kalın barsakta da GHR saptanmıştır (126,127).

GHR'in mideden sonra ikinci temel üretim alanı MSS'dir (121,128). GHR'in invitro olarak hipotalamustan potasyum klorid kanallarının depolarizasyonu ile salındığı gösterilmiştir (129). LH'ta, arkuat, VMN, dorsomedial nükleusta, ependimal tabakada ve 3. ventrikülde salınmaktadır. Ayrıca hipofiz, immün hücreler, akciğer, plasenta, overler, testis, pankreas ve böbrekte GHR eksprese edildiği de gösterilmiştir (119,129-131).

2.7.3. Ghrelinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

GHR'in genellikle leptine zıt metabolik etkileri olup besin alımını uyardığı, karbonhidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azalttığı bilinmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra GHR düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir (132,133).

Ekzojen GHR, farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına sebep olmaktadır. GHR'in yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı

etkilerinin GH üzerine etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracısı olduğu MSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (134). Yine hayvan deneylerinde açlığın GHR salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (134,135).

Sağlıklı gönüllü insanlarda, GHR infüzyonu iştah ve yiyecek alımının her ikisini birden artırır. GHR antagonistleri ise ağırlık kontrolü ve obezite tedavisinde önemli gözükmektedir (25).

Farelerde, GHR'in oluşturduğu güçlü beslenme uyarısının arkuat nükleusta büyük ölçüde NPY ve AgRP ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (125,133). GHR, arkuat nükleusta NPY ve AgRP gen ekspresyonunu arttırarak bu peptidlerin oreksijenik etkilerinin ortaya çıkmasını sağladığı düşünülmektedir (125).

Leptinin aksine obez insanlarda GHR düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Obezlerde aşırı beslenme alışkanlığı ile kompansatuvar yanıt olarak GHR düzeylerinin düştüğü, GHR sirkülasyonunun azalmasının, insülin ve leptin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur (21,136). İnsülin ve leptin düzeyleri ile açlık plazma GHR düzeylerinin genelde negatif bir ilişkiye sahip oldukları ve obezlerde GHR seviyelerinin azalmasının, artmış insülin veya leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (126,135). Bu bulgular beslenme dengesinde leptin ve insülinin GHR üzerine düzenleyici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

GHR üretiminin glukoz ve insülin metabolizması ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Ağız yoluyla yada intravenöz glukoz verilmesi ile GHR düzeyinin azaldığı görülmüştür. İnsülin ile GHR düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu ve insülinin GHR üzerine düzenleyici etkisinin olduğunu gösterir çalışmalar ağırlıkta olmasına karşılık bazı yayınlarda ilişki bulunamamıştır (133,137-141).

GHR düzeyleri insanda her öğün öncesi yükselip öğünden 90 dakika sonrası en düşük düzeylere inmektedir (125,133,142). Bu bulgu GHR'in açlık hissinin yanı sıra yeme dürtüsünü uyaran temel hormonlardan biri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca GHR öğün içeriğini belirlemede de önemlidir. Hayvan deneylerinde özellikle karbonhidrat içeriği yüksek beslenmeyi tetiklediği görülmüştür. Beslenme hızı ve öğünde alınan besin miktarını belirlemede etkili bir hormon olduğu varsayılsa da bu konu daha fazla araştırma beklemektedir (134,142).

GHR düzeyi, anoreksi, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada GHR salınımının, VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (143,144). Anoreksia nervozada artan GHR seviyelerinin, obezitede görülen leptin direnci gibi patofizyolojik bir durumu yansıtıp yansıtmadığı veya bu artışın kompanzatuvar bir mekanizma olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (143,144). Anoreksiya nervozada ağırlık artışı sağlandıktan sonra plazma GHR düzeylerinde azalma meydana geldiği görülmüştür.

2.7.4. Valproat kullanımının ghrelin üzerine etkileri

Greco ve ark. 40 epilepsili hasta üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada; 15 hastada obezite geliştiği ve obezite gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında serum leptin, insülin düzeylerinin daha yüksek, GHR düzeylerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (145). Literatürde konu hakkında başka çalışmaya rastlanmadı. Kesin kanıya varmak için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8. ADİPONEKTİN

2.8.1. Adiponektinin yapısı

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak ve farklı isimlerde tanımlanmıştır. Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır. Yağ hücrelerinden salgılanan, enerji dengesini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteinidir (146,147). Genel anlamda anoreksijenik bir moleküldür.

2.8.2. Adiponektinin enerji dengesi ve ağırlık üzerine etkileri

Arita ve ark. Japon kadın ve erkekler üzerinde yaptıkları çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonu ile VKİ arasında negatif ilişki olduğunu göstermiştir. Pima yerlileri ve Asya toplumu üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (148-150). Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. Buna karşılık, ağırlık kaybı ve kalori kısıtlaması durumlarında artar. Ağırlık kaybını takiben plazma adiponektin seviyesinin %42-65 arttığı görülmüştür. Benzer şekilde hayvan deneylerinde kalori alımı belirgin şekilde kısıtlandığında adiponektin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (151,152).

Ayrıca adiponektinin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroz gelişimini önleyen savunma moleküllerinden biri olduğu düşünülmektedir (28).

Monosit kökenli makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu önlediğini gösterir yayınlar vardır (153). Koroner arter hastalığı olanlarda plazma adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüştür (28,148).

Adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir. Karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretim hızını, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır (149,154,155).

Adiponektin düzeyinin insülin, glukokortikoidler, androjenler, bazı ilaçlar ve TNF- α ile baskılandığı gösterilmiştir (149).

2.8.3. Valproat kullanımının adiponektin üzerine etkileri

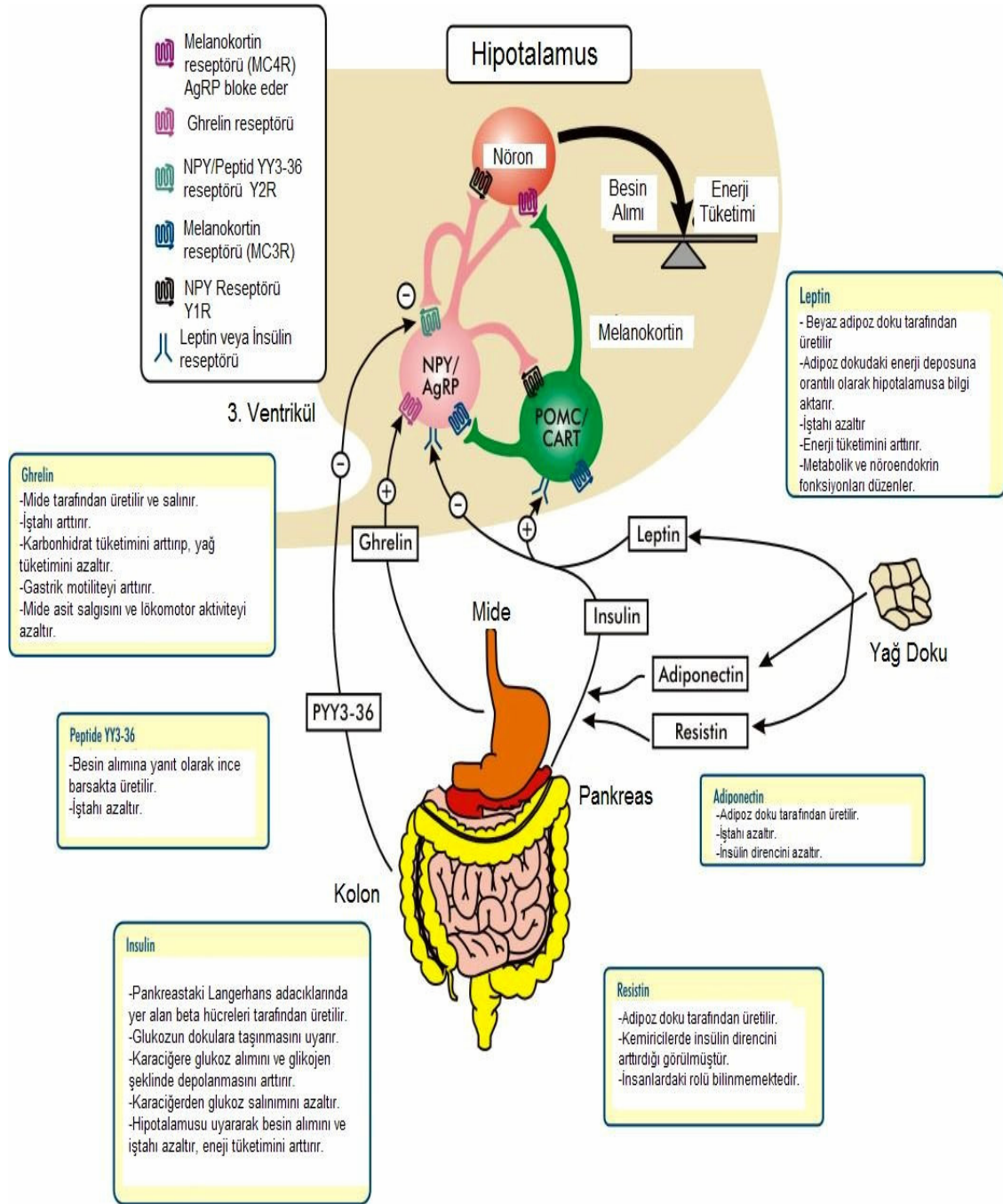
Qiao ve ark. deneysel çalışmasında VPA'ın olgun yağ hücrelerinde adiponektin gen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir (156). Greco ve ark. 40 epileptik hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada; 15 hastada obezite geliştiği ve obezite gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (145).

2.8.4. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi

Beslenmenin kontrolü ve enerji dengesinde en önemli düzenleyici molekül leptindir. Santral olarak anoreksijenik etkili olan leptin, insülin ile birlikte işlev görür. Hayvan deneylerinde leptin düzeyinin normal fakat insülin düzeyinin düşük olduğu modellerde ağırlık artışı görülmemiştir. Buna karşın yüksek insülin düzeyleri ile leptin eksikliği oluşturulmuş modellerde hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir (89,93). Bu bulgular, leptinin insüline göre daha kritik role sahip olduğunu göstermektedir. İnsülinin leptin salınımını ve etkisini arttırıcı özelliği vardır (81). Buna karşın leptin insülin salınımı üzerine kontrol edici ve düzenleyici rol oynar. Ancak obezitede leptin direnci söz konusu olduğunda hiperinsülinemi ve insülin direnci de gelişebilir (24,90,91).

NPY'nin ise leptinin santral etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir. Leptin ve insülin arkuat nükleusta yer alan NPY/AgRP eksprese eden nöronları inhibe ederken POMC/CART eksprese eden nöronları aktive eder. Böylece tokluk merkezi (PVN ve VMN) uyarılarak iştah azalır. (17-19). Adiponektin de benzer yol ile santral etki gösterir.

GHR, santral olarak NPY/AgRP eksprese eden nöronları aktive eder ve LH nükleusu uyarır. Böylece açlık hissini ve iştahı artırır. GHR'in de santral etkilerine NPY eşlik eder. Genelde leptinin arttığı durumlarda GHR düzeyinin azaldığı görölmüştür, ancak bu leptin NPY ilişkisi kadar kesin değildir.(21,24,26) (Şekil 4)



Şekil 4. Enerji dengesinde rol alan moleküllerin birbirleri ile ilişkisi (94)

2.9. ATEROSKLEROZ

2.9.1. Tanım

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. Ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları tutabilen sistemik bir hastalıktır (29).

2.9.2. 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 (30). Endotel, damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir. Endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları olup hemostaz ile damarsal fonksiyonların düzenlenmesinde başrolü oynar (31,157). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli ve vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır.

Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel fonksiyon bozukluğuna 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 yukarıda sıralanan işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile

protrombojenite ve antiproliferasyon ile proproliferasyon arasında denge bozulur (158-160).

Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (monosit kemotaktik proteini 1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF, TGF- β , M-CSF, GM-CSF) salınır. Salgılanan adeziv maddeler nedeniyle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinleri salgırlar. IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler (30).

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 (158). En erken patolojik bulgu yağlı çizgilenme (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır.

Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır (159). (Şekil 5,6). Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır (159). Plak, ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise, yırtılmaya 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 (159).

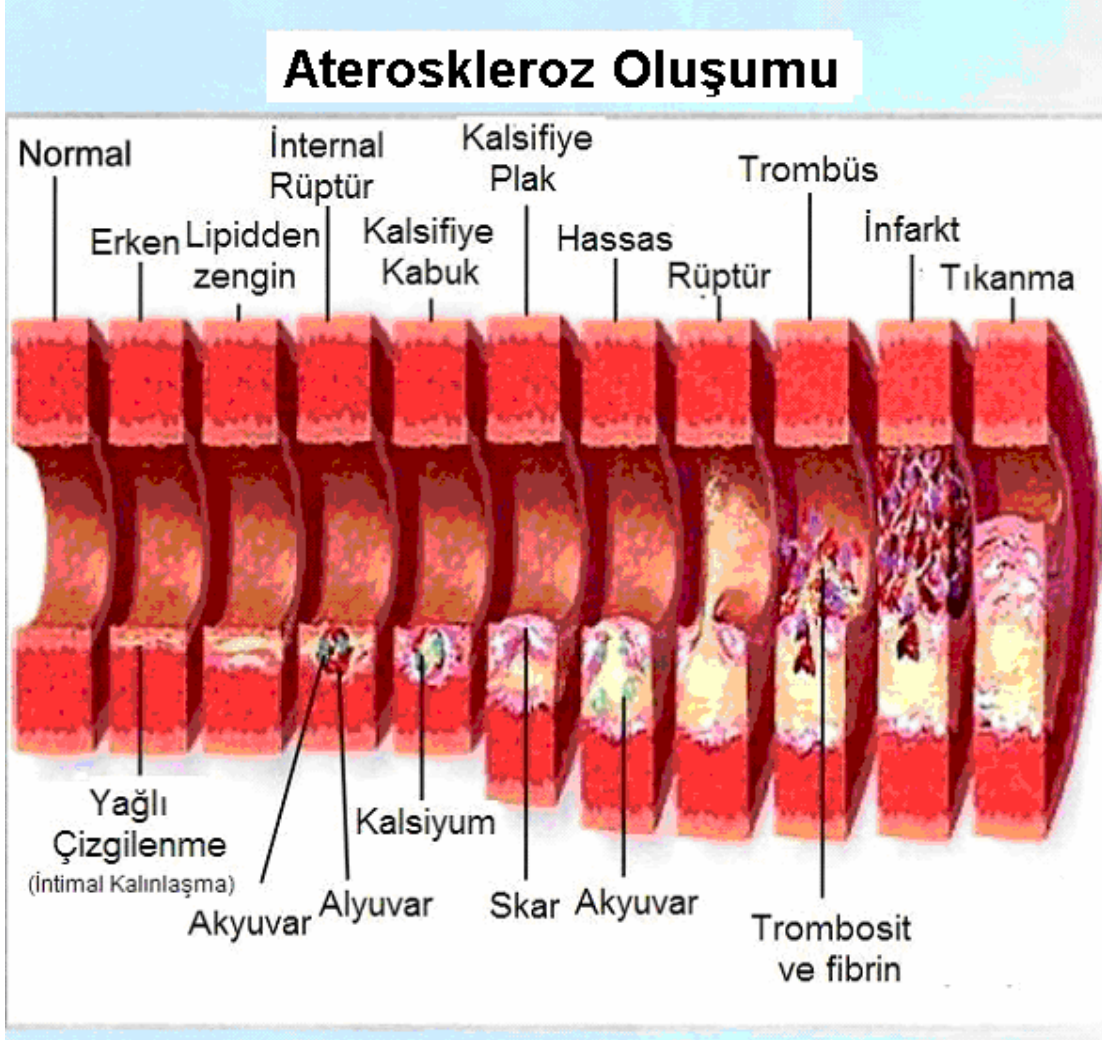
Histoloji	Progresyon	Mekanizma		Klinik
Tip I (initial) lezyon makrofaj ve köpük hücre	<pre>graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) IV --> VI((VI)) V --> VI VI --> IV</pre>	Büyüme temel olarak lipid birikimi ile olur	ilk dekad	klinik sessiz
Tip II (yağlı çizgi) lezyon intraselüler lipid birikimi		üçüncü dekad		
Tip III (intermediate) lezyon tip II değişiklikler				
Tip IV (aterom) lezyon tip II değişiklik, lipid core		düz kas oluşumu ve kollojen artışı	dördüncü dekad ve sonrası	klinik sessiz yada belirgin
Tip V (fibroaterom) lezyon lipid core, fibrotik tabaka veya multipl lipid core, fibrotik tabaka veya esas olarak kalsifik yada fibrotik				
Tip VI (komplike) lezyon yüzey defektif, hematoma, kanama, trombus		tromboz hematom		

Şekil 5. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri ve gelişim evreleri (159)

Başlıca komplikasyonlar; trombus gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel fonksiyon bozukluğu gelişimi, anevrizma gelişimi, ikincil 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 (29,159).(Şekil 6)

Ateroskleroz, erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin de etkisiyle ortaya çıkar. Ateroskleroz, bütün orta boy ve küçük arterleri tutabilir, gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar. Ancak erken dönemde damar lümeni tıkanmadığı için klinik

bulgu vermeyebilir. Klinik bulgular, aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra, erkekte 40, kadında 50'li yaşlardan sonra ortaya çıkar (161).



Şekil 6. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri ve gelişim evreleri (159)

2.9.3. Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “Ulusal Kolesterol Eğitim Programı” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (162). Çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanısıra diğer başka risk faktörleri tanımlanmıştır (163,164) (Tablo 2).

Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid (TG), TG'den zengin lipoprotein kalıntıları ve bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (165).

Tablo 2. Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri (163,164)

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

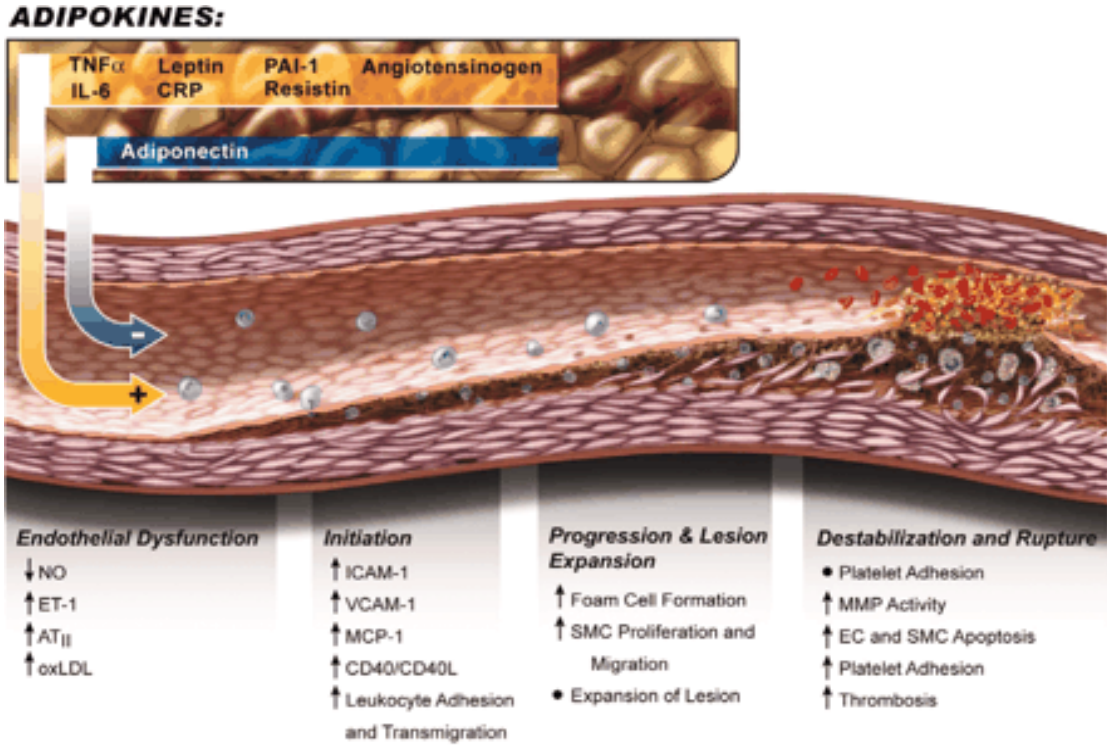
2.9.4. Ağırlık artışı ile ateroskleroz ilişkisi

Yağ 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. Yağ doku, proinflamatuvar mediyatörler olarak bilinen TNF- α , IL-6, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), anjiotensinojen, resistin, C-reaktif protein (CRP) gibi maddelerin zengin kaynağıdır. Bu maddeler, endotel fonksiyon bozukluğu ve damarsal hasar oluşumu, aterosklerotik plak başlangıcı, plak progresyonu ve yırtılması gibi birçok patofizyolojik süreçte rol alırlar. Yağ hücreleri aynı zamanda nitrik oksit, adiponektin gibi endotelin korunmasında rol alan maddeleri de salgılar. Ağırlık artışına sebep olan durumlarda yağ dokusu arttıkça bu denge negatif yönde bozulur (29-31,160). (Şekil 7)

Ağırlık artışı ve yağlanmanın miktarı kadar bölgesi de önemlidir. Abdominal bölgede yağlanmanın ön planda olduğu ağırlık artışı durumlarının damarsal hasar ve ateroskleroz ile daha çok ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32,33,165,166).

Ağırlık artışı, insülin direnci gelişimini artırır ve nisbi hiperinsülinemiye neden olur. Endotel dokusu insülin etkilerine duyarlıdır. Vücut ağırlığı ile ilişkili endotel hasarında insülin direnci de önemlidir (166).

Framingham çalışması, obezite ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren ilk epidemiyolojik çalışmalardan biridir. Bu çalışmada hem erkeklerde hem de kadınlarda obezitenin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32). Adölesan popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda da obezite ile ateroskleroz arasında direkt ilişki olduğunu gösterir veriler elde edilmiştir (33).



Şekil 7. Adipositlerden salınan proinflamatuar ve koruyucu maddelerin ateroskleroz oluşumu üzerindeki etkileri (160)

2.9.5. Lipoprotein(a) ile ateroskleroz ilişkisi

Lipoprotein (a) (Lp(a)); LDL partikülleri ile apolipoprotein (a)'nın birleşmesiyle meydana gelen plazminojene yapısal benzerlik gösteren bir moleküldür (167). Birçok geriye dönük vaka-kontrollü çalışmada Lp(a) değerleri ile koroner arter hastalığı ve ateroskleroz arasında ilişki bulunmuştur. Lp(a) düzeyleri ile ateroskleroz gelişimi arasında pozitif korelasyon ve Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiş ise de (168-170) bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (171,172).

Schwaninger ve ark. VPA, karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital kullanan epilepsili hastalarda yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre serum Lp(a) düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hasta grubunda K-İMK da daha yüksek

ölçülmüştür ve epileptik hastalarda Lp(a) yüksekliğinin ateroskleroz için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (173).

2.9.6. 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. Tüm popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda LDL-kolesterolünde artış ile ateroskleroz gelişimi ilişkilendirilmiştir ve tedavide en önemli yolun LDL-kolesterolünü düşürmek olduğu kabul edilmiştir (174,175). Bunun yanında HDL-kolesterolünde düşüklük, TG düzeyinde yükseklik de ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık için risk teşkil etmektedir (176,177).

VPA kullanımının lipid metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili veriler elde edilmiştir. Ancak çoğu çalışmada karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin aksine VPA'nın lipid profilinde önemli değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (178-180).

2.9.7. Ateroskleroz tanısında B-Mod Ultrason

Yıllardır arter lümenini değerlendirmede kullanılan anjiyografi ve Doppler 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 prognuzunu değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Damar duvar ölçümünde kullanılan yeni teknikler ise erken aterosklerozun risk faktörleri ile ilişkisini ve ateroskleroz gelişmesinin değerlendirilmesinde daha kullanışlıdır. Anjiyografi invazif bir yöntem olduğundan, bu amaçla kullanımı semptomatik hastalarla sınırlı kaldığından, popülasyon çalışmalarında kullanılamaz. Anjiyografik çalışmaların invazif olmayan tarama teknikleri sonrası uygulanması önerilmektedir (181).

2.9.8. Karotid arter İntima Media Kalınlığı

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 kollajen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK), endotel hücrelerini, bağ dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (182).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod USG ile ölçülmüştür (34). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi, sabit ve tekrarlanabilir olması nedeniyle karotid arterin arka duvarı kullanılmıştır. Ateroskleroz, karotid 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 (35). Arterlerdeki intima-media kompleks kalınlığındaki değişiklikler B- mod USG ile görüntülenebilmekte ve bu değişiklikler aterosklerotik lezyonlardan önce oluşabilmektedir .

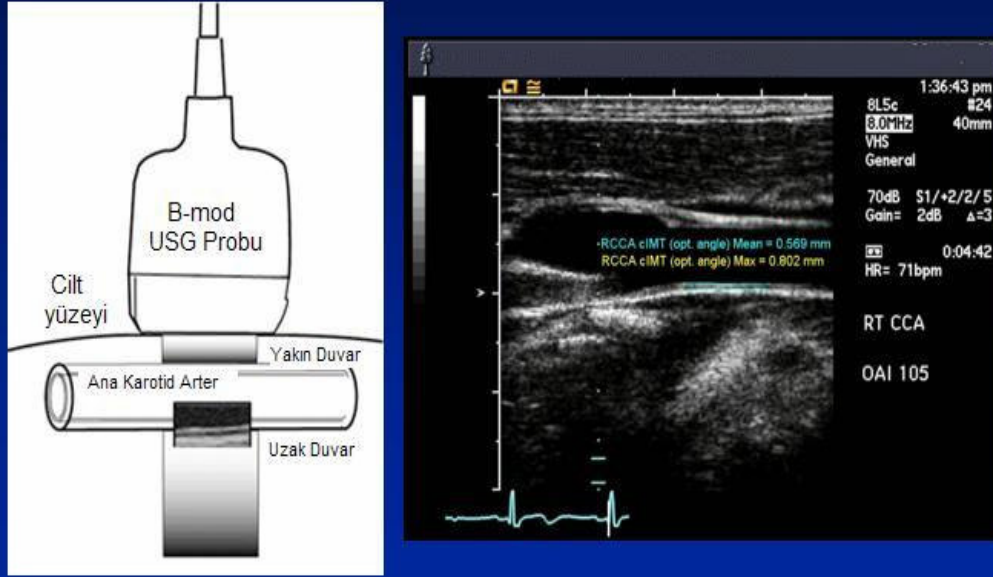
Çeşitli çalışmaların sonucunda K-İMK ateroskleroza erken belirlemede yeni bir invazif olmayan parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (35,36,183-185). K-İMK'nın USG ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının birlikte kalınlaşması sonucunda olmaktadır (34,185). İntimal kalınlaşmadan birincil olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

2.9.9. Karotid arter İntima Media Kalınlığı ölçüm tekniği

B-mod USG ile İMK ölçümü farklı dokularda olan akustik farklılıklar ve doku sınırlarındaki sinyallerin lokalizasyonunun değerlendirilebilmesi esasına dayanmaktadır. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir. En uygun ölçüm alanı karotid 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 (34,35).

Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz'lik prob 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 karotid arterdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden araştırmacılar bir çok bölgeden mükerrer ölçümü önerse 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. (36,186,187). (Şekil 8,9).

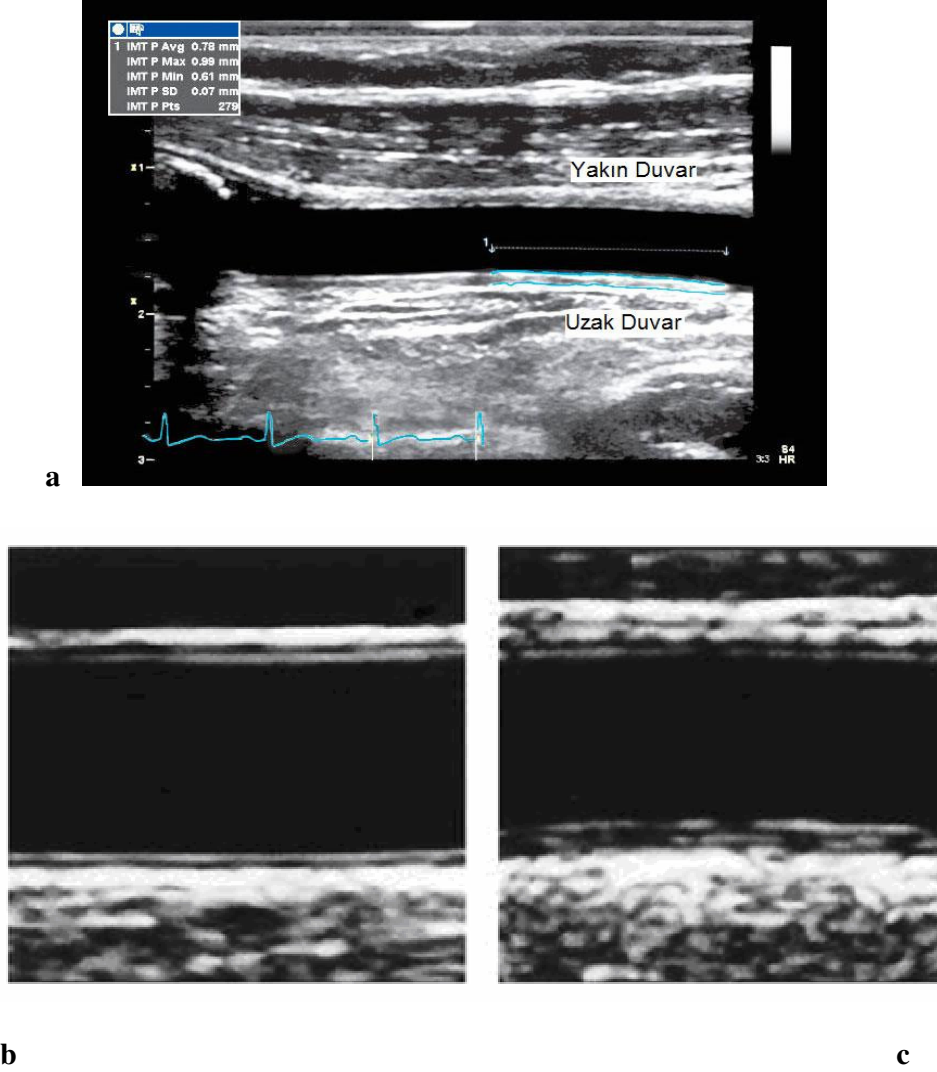
Ana Karotid Arter İntima-Media Kalınlığı Ölçüm Tekniği



Şekil 8. Karotid arter intima-media kalınlığı (K-İMK) ölçümü (187)

K-İMK ölçümü diastol sırasında, lümen çapının en dar, K-İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır. Sağlıklı bireylerde normal K-İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (184). K-İMK yaşla ilişkili olup 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 ölçek 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 (37,187). K-İMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (186).(Şekil 9)



Şekil 9. a. K-İMK ölçüm tekniği b. Normal K-İMK c. Artmış K-İMK (186)

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. Stenotik olmayan plakların saptanmasında Doppler USG duyarlılığı azdır. Bu nedenle Doppler ve B-mod USG tekniklerinin birlikte kullanımı daha bilgi verici olacaktır (188). Aterosklerotik plak histolojisi ile USG görünümü arasında ilişki gösterilmiştir (189). Ateroskleroz takibinde periyodik B-mod USG ölçümleri önerilmektedir (38).

Bir çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri (sigara içimi, kolesterol ve TG seviyesi, yaş, hipertansiyon, diyabet, obezite, homosistein düzeyi, VKİ) ile K-İMK arasında pozitif ilişki bildirilmiş ve K-İMK bir erken ateroskleroz belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Tanıda olduğu kadar takipte de değerlidir (37-41).

2.9.10. Valproat kullanımı ve ateroskleroz ilişkisi

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

3. MATERİYAL VE METOT

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine nöbet geçirme şikayeti ile başvurup epilepsi tanısı konulan, 1 yıl ve daha uzun süredir VPA monoterapisi alan 6-12 yaş arasında ergenlik öncesi 30 hasta (15 erkek, 15 kız) ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyetleri hasta grubuna uyan 29 olgusu (15 erkek, 14 kız) kontrol grubu olarak ailelerinin izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma, kesitsel tipte bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul biriminden 2007/229 karar sayılı onay alındı ve gerekli maddi destek Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından sağlandı. Çalışmaya alınan olguların ebeveynlerinden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.1.1. Olguların seçimi

En az iki afebril nöbet geçirerek polikliniğe başvuran hastalara; ayrıntılı hikaye alınıp, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, EEG, beyin BT, beyin MRG ve gerekli görülen diğer incelemeler yapıldıktan sonra epilepsi tanısı konuldu. Çalışmaya sadece ILAE-1989'a göre idiyopatik jeneralize veya lokalizasyonla ilişkili idiyopatik epilepsisi tanısı alan, 1 yıl ve

daha uzun süredir VPA monoterapisi alan 6-12 yaş arasında ergenlik öncesi olgular dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubu için;

- Anormal nörolojik muayene bulguları olanlar
- Anormal beyin BT veya MRG bulguları olanlar
- Tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- Kromozom anomalisi olanlar
- Steroid, büyüme hormonu, androjen gibi hormonal tedavi alanlar
- Endokrinolojik hastalığı olanlar ve beslenmeyi etkileyen diğer ilaç kullanımı olanlar
- Şiddetli psikiyatrik bozukluğu olanlar
- Ketojenik diyet alanlar
- Obezite nedeniyle egzersiz programlarına katılan ve ilaç kullananlar
- Ağırlık ve nöbet kontrolünü etkileyen ilaç kullananlar (metilfenidat, risperidon, antidepresanlar vs)
- VKİ >25 olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kız ve erkek hastalar karşılaştırılacağı için her iki cinsiyette yeterli sayıda hasta olmasına ve hem idiyopatik parsiyel hemde jeneralize epilepsili çocuklar çalışmaya alınacağı için iki grupta da yeterli sayıda hasta olmasına dikkat edildi.

3.1.2. İlaç seçimi

AEİ olarak VPA, 10 mg/kg/günlük iki dozda başlanarak bir hafta içerisinde ortalama 25-30 mg/kg/gün olacak şekilde arttırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların VPA monoterapisi ile nöbet kontrolü sağlanmıştı ve kan VPA düzeyleri normal sınırlar içinde

idi (50-100 µg/ml). Ayrıca dosya kayıtlarından hastaların VPA ile tedavi süreleri ay olarak kaydedildi

3.1.3. Antropometrik ölçümler

Hasta ve kontrol grubunun ağırlık ölçümleri, NAN marka mekanik tartı cihazında yapılarak kilogram cinsinden kaydedildi. Boyları, standart tipte stabil boy ölçüm cihazı ile ayakta ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Hasta grubunun VPA tedavisine başlanmadan önceki boy ve ağırlıkları dosya kayıtlarından alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların VKİ'leri hesaplandı. Ayrıca hasta grubundaki olguların VPA tedavisine başlanmadan önceki VKİ'leri de hesaplanıp kaydedildi.

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

3.1.4. Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümleri, tüm olguların 20 dakikalık dinlenme periyodunu izleyerek yaşına uygun manşonla yapıldı. On dakika ara ile sağ koldan iki ölçüm gerçekleştirildi. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu (1.faz) değer sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu (5.faz) değer diastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Hem sistolik hem de diastolik kan basınçları için iki ölçümün ortalaması alınarak kan basınçları elde edildi.

3.1.5. Kan örneklerinin toplanması

Hasta ve kontrol grubundaki tüm olgulardan tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, insülin, leptin, NPY, GHR ve adiponektin düzeyleri için kan alındı. Kan numuneleri en az 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 07.30-08.30 saatleri arasında alındı. Hemen çalışılacak numuneler (tam kan

sayımı, serum elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, insülin) laboratuvara gönderildi. Diğer numuneler (leptin, NPY, GHR, adiponektin) 1 saat içinde serum veya plazmaları ayrıldıktan sonra – 80 °C’de saklandı. GHR, leptin, NPY ve adiponektin düzeyleri plazma örneklerinden çalışıldı. Plazma temini için; 2,5 ml’lik 1 mg/mL Etilendiamin Tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere her ml’e 500 ünite olacak şekilde bir proteinaz inhibitörü olan aprotinin (Trasilol®) eklendi ve bu şekilde hazırlanmış tüplere alınan kan örnekleri 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi (18,119,120,126,143,148). Ayırılan plazma, kapaklı ependorf tüplere konularak analiz zamanına kadar -80 °C’de saklandı.

3.1.6. Kan örneklerinin çalışılması

Rutin tetkikler hastanemiz merkez laboratuvarında tam otomatik cihazlar ile ölçüldü.

Glukoz, Beckman Coulter marka ticari otoanalizörle, Beckman marka ticari kitler kullanılarak enzimatik kolorometrik metodla hastanemiz merkez laboratuvarında ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.

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

Total kolesterol, TG ve HDL-Kolesterol VLDL, Lp(a), Beckman Coulter marka ticari otoanalizörle, Beckman marka ticari kitler kullanılarak kolorometrik metodla çalışıldı. Serum LDL-Kolesterol düzeyleri ise $Total\ Kolesterol = LDL + HDL + TG / 5$ 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.

GHR, 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.

3.1.7. Karotid arter intima media kalınlığı

Ölçümler olgu yatar pozisyonunda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken yapıldı. Ana karotis arka duvar kalınlığı karotis bulbusunun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi, 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 aritmetik ortalaması alınarak K-İMK değeri hesaplandı.

Bütün olguların USG 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 cihazında 7.5 MHz'lik S12 lineer prob kullanılarak yapıldı.

3.1.8. Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların tamamlanmasından sonra tüm olguların açlık serum insülin değerlerinin açlık serum glukoz değerlerine bölünmesi ile AİGO hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum Total Kolesterol, TG ve HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, VLDL, Lp(a), glukoz, insülin, AİGO, plazma leptin, NPY, GHR, adiponektin ve K-İMK değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunda kız ve erkek olguların sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca yaş, cinsiyet, tedavi süresi, VKİ, K-İMK ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildi.

3.1.9. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 13.0 (SPSSFW, SPSS Inc., Chicago, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları; ortalama $\pm$ standart sapma ($Mean \pm SD$) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında *student t* testi kullanıldı. Cinsiyet açısından sonuçlar arasındaki farkın önemliliği *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki *Spearman* korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm sonuçlar için *p* değeri 0.05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-12 yıl arasında değişen 30 hasta (15 erkek, 15 kız) ve 29 sağlıklı kontrol (15 erkek, 14 kız) olgu dahil edilmiştir. Hasta grubunda tedavi alma süresi 15 ay-44 ay arasında ortalama 27.9 ± 6.3 aydır. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 3). Buna karşılık hasta grubunda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında VKİ’inde anlamlı artış saptandı. (18.0 ± 2.9 ve 19.3 ± 3.2)

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ ve kan basıncı dağılımları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Hasta grubu (sayı=30)	Kontrol grubu (sayı=29)	p değeri
Yaş (yıl)	10.13 ± 1.87	9.48 ± 2.16	0.25
VKİ (kg/m ²)	19.23 ± 3.14	18.98 ± 3.21	0.76
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	102.67 ± 12.08	101.72 ± 11.2	0.85
Diastolik	62.17 ± 8.87	67.07 ± 10.22	0.12

4.1.1. Hasta ve kontrol grubunun lipid profili, lipoprotein(a) değerlerinin karşılaştırılması

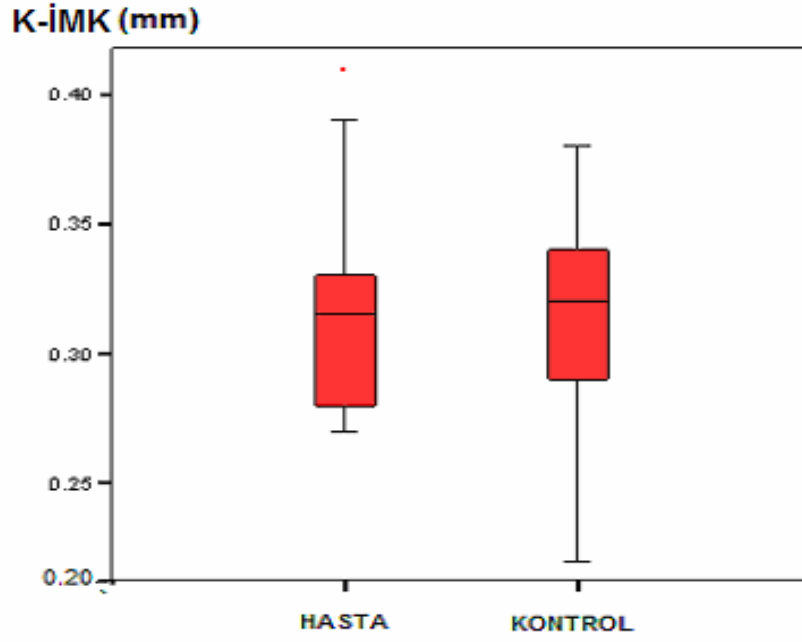
Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, Lp(a) düzeyleri karşılaştırıldığında yalnızca Lp(a) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.001$). (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun lipid profili ve lipoprotein(a) değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Hasta grubu (sayı=30)	Kontrol grubu (sayı=29)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	139.00 $\pm$ 15.38	142.14 $\pm$ 20.83	0.50
HDL-kolesterol(mg/dl)	56.17 $\pm$ 12.90	51.28 $\pm$ 10.70	0.12
LDL-kolesterol(mg/dl)	65.51 $\pm$ 17.20	72.21 $\pm$ 13.41	0.10
VLDL(mg/dl)	17.11 $\pm$ 7.86	14.79 $\pm$ 6.96	0.23
TG (mg/dl)	82.40 $\pm$ 40.04	68.38 $\pm$ 32.41	0.14
Lp(a) (mg/dl)	16.51 $\pm$ 7.37	8.62 $\pm$ 7.09	0.001

4.1.2. Hasta ve kontrol grubu karotid arter intima –media kalınlıklarının (K-İMK) karşılaştırılması

K-İMK ölçümlerinin ortalama değerleri, hasta grubunda 0.310 $\pm$ 0.034 mm, kontrol grubunda ise 0.310 $\pm$ 0.036 mm olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. (Şekil 10)



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun K-İMK değerlerinin karşılaştırılması

4.1.3. Hasta ve kontrol grubunun insülin, açlık insülin-glukoz oranı, leptin, NPY, GHR ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunun ortalama insülin değeri (6.63 ± 3.97 μ IU/mL), kontrol grubunun ortalama insülin değerinden (4.10 ± 1.57 μ IU/mL) anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.01$). Ayrıca hasta grubunun açlık kan şekeri değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0.003$). Açlık insülin ve glukoz değerlerinin bölünmesi ile elde edilen AİGO da hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun insülin, açlık insülin-glukoz oranı, leptin, NPY, GHR ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)

	Hasta grubu (sayı=30)	Kontrol grubu (sayı=29)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	81.43±11.64	90.38±10.74	0.003
İnsülin (µIU/mL)	6.63 ± 3.97	4.10 ± 1.57	0.012
AİGO	0.080 ± 0.048	0.042 ± 0.017	0.001
Leptin (ng/mL)	16.43±11.68	14.82±11.62	0.60
NPY (ng/mL)	33.79±16.21	23.71±11.61	0.008
GHR (pg/mL)	19.59±8.97	22.45±8.21	0.20
Adiponektin (µg/mL)	6.98±2.93	5.58±2.17	0.043

Hasta grubunun ortalama leptin değeri 16.43±11.68 ng/mL iken kontrol grubunun ortalama leptin değeri 14.82±11.62 ng/mL bulundu ve iki grup açısından leptin değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.6). Hasta grubunun ortalama NPY değeri (33.79±16.21 ng/mL) kontrol grubunun ortalama NPY değerinden (23.71±11.61 ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0.008).(Tablo 5)

Hasta grubunun ortalama GHR değeri 19.59±8.97 pg/mL iken kontrol grubunun ortalama GHR değeri 22.45±8.21 pg/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubunda GHR değerleri daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.2). Hasta grubunun ortalama adiponektin değeri (6.98±2.93 µg/mL) kontrol grubunun ortalama adiponektin değerinden (5.58±2.17 µg/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0.043).(Tablo 5)

4.1.4. Hasta grubunda parametrelerin cinsiyete göre dağılımları

Hasta grubunda 15 erkek ve 15 kız mevcuttu. Erkek hastaların yaş ortalaması 9.67 ± 1.91 yıl iken kız hastaların yaş ortalaması 10.60 ± 1.76 yıl bulundu. 15 erkek hastanın 8 tanesi idiyopatik jeneralize, 7 tanesi idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı almıştı. 15 kız hastanın ise 7 tanesi idiyopatik jeneralize, 8 tanesi idiyopatik parsiyel epilepsi tanısı ile takipliydi. Erkek hastaların çalışma anında ölçülen ortalama VKİ değeri (VKİ-2) 18.82 ± 3.34 , kız hastaların ortalama VKİ-2 19.64 ± 3.00 idi. Dosya kayıtlarından tedavi öncesi ortalama VKİ'leri (VKİ-1) erkeklerde 17.94 ± 2.92 , kızlarda ise 17.95 ± 2.93 olarak hesaplandı. İki grup arasında VKİ-1 ve VKİ-2 değerleri açısından anlamlı fark yokken bu iki değer arasındaki fark (fark VKİ) kızlarda anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.017$).

VPA ile ortalama tedavi süresi erkek hastalarda 26.27 ± 6.89 ay, kız hastalarda 29.53 ± 5.42 ay idi ve iki grup arasında tedavi süreleri açısından anlamlı fark yoktu.

Hasta grubundaki kız ve erkek olgular lipid profili ve K-İMK açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.(Tablo 6)

Tablo 6. Hasta grubundaki kız ve erkek olguların lipid profili, lipoprotein(a) ve K-İMK değerlerinin karşılaştırılması. (Ortalama±Standart Sapma)

	HASTA GRUBU		p değeri
	Erkek (Sayı=15)	Kız (Sayı=15)	
Yaş (yıl)	9.67±1.9	10.6±1.76	0.12
Tedavi süresi (ay)	26.27±6.9	29.53±5.42	0.16
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	101.33±12.02	104.00±12.42	0.55
Diastolik	63.00±7.97	61.33±9.90	0.54
Total kolesterol (mg/dl)	137.87±16.29	140.13±14.90	0.57
HDL-kolesterol (mg/dl)	55.73 ±13.67	56.60±12.68	0.85
LDL-kolesterol (mg/dl)	68.19±17.05	62.82±17.52	0.33
VLDL (mg/dl)	14.13±6.84	20.08±7.89	0.028
TG (mg/dl)	70.40±35.05	94.40±42.23	0.05
Lp(a) (mg/dl)	17.61±4.36	15.40±9.53	0.42
K-İMK (mm)	0.320±0.040	0.310±0.020	0.50

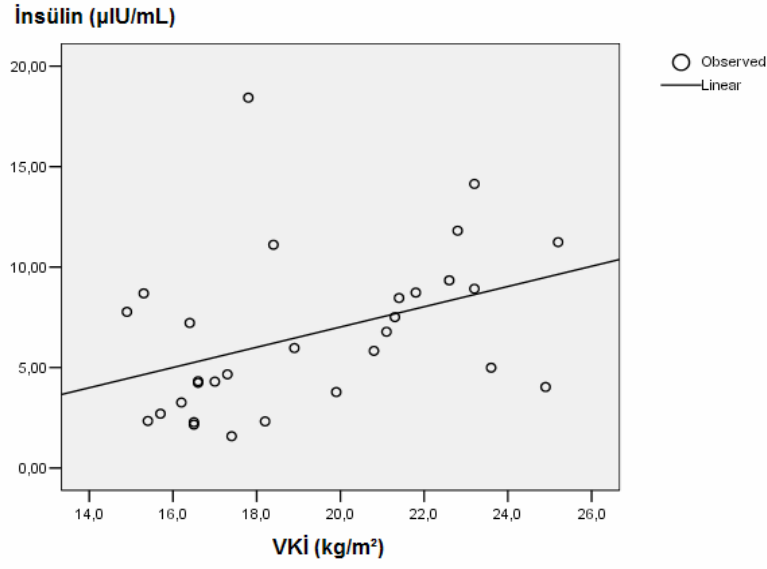
Kız ve erkek hastalar arasında insülin, leptin, GHR, adiponektin ve NPY düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Ancak kız hastaların AİGO'ları erkek hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta grubundaki kız ve erkek olguların insülin, açlık insülin-glukoz oranı, leptin, NPY, GHR ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma)

	HASTA GRUBU		p değeri
	Erkek (Sayı=15)	Kız (Sayı=15)	
Yaş(yıl)	9.67±1.91	10.60±1.76	0.12
Tedavi süresi (ay)	26.27±6.89	29.53±5.42	0.16
İnsülin (µIU/mL)	5.43±3.68	7.83±4.00	0.06
AİGO	0.06 ±0.05	0.09 ±0.04	0.05
Leptin (ng/mL)	16.26±13.51	16.59±10.00	0.94
NPY (ng/mL)	35.37±16.26	32.20±16.57	0.60
GHR (pg/mL)	18.42±9.40	20.75±8.68	0.48
Adiponektin (µg/mL)	7.53±3.25	6.43±2.56	0.33

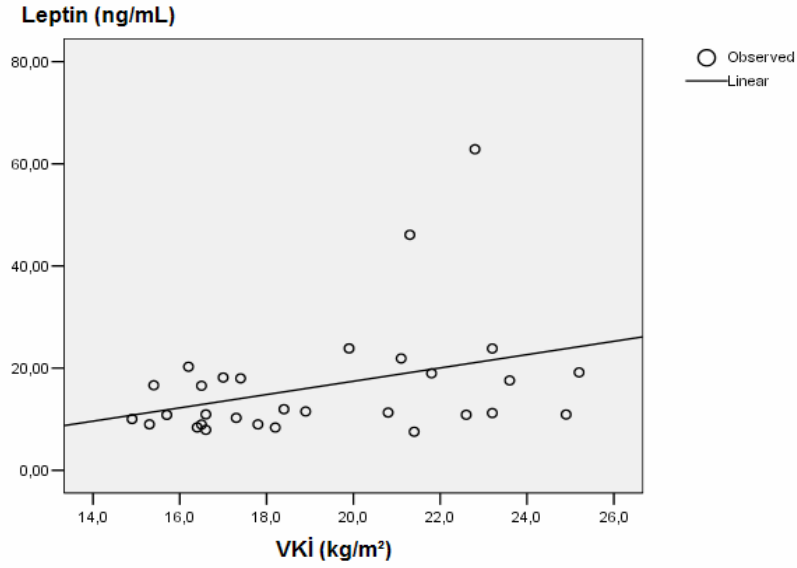
4.1.5. Korelasyon Değerlendirmeleri

Hasta grubu için yapılan korelasyon çalışmasında VKİ ile insülin düzeyi ve AİGO arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. (korelasyon katsayısı ve p değeri sırasıyla r:0.476, p=0.01 ve r:0.499, p=0.01).(Şekil 11)



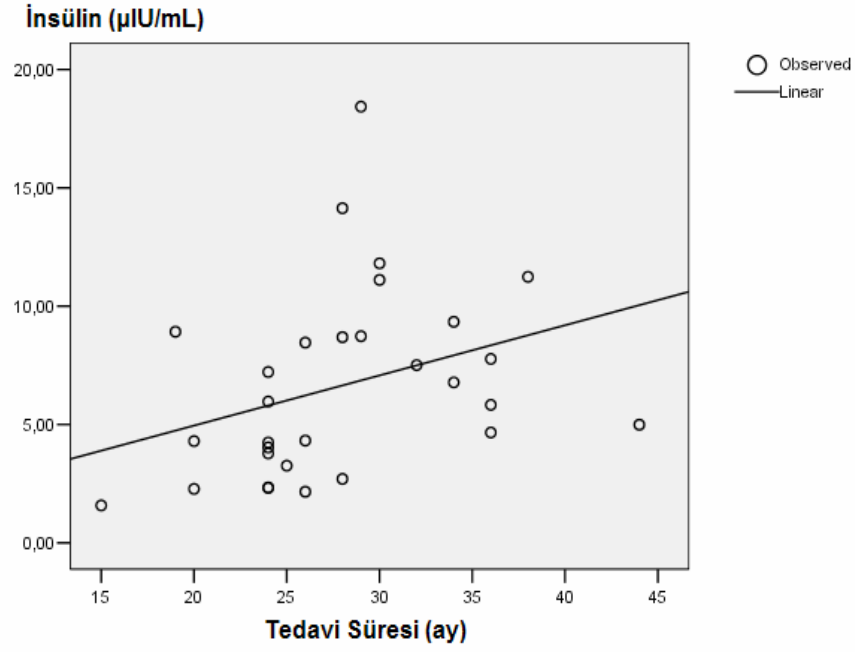
Şekil 11. Hasta grubunun insülin ve VKİ değerlerinin ilişkili dağılımı

Hasta grubunda VKİ ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r:0.387$, $p=0.05$). (Şekil 12)



Şekil 12. Hasta grubunun leptin ve VKİ değerlerinin ilişkili dağılımı

VPA tedavi süresi ile insülin ve AİGO arasında pozitif korelasyon saptandı.
(insülin için $r: 0.517$, $p=0.01$ ve AİGO için $r: 0.427$, $p=0.05$). (Şekil 13)



Şekil 13. Hasta grubunun insülin düzeyleri ile tedavi sürelerinin ilişkili dağılımı

Hasta grubunda leptin, GHR, adiponektin, NPY, insülinin ve Lp(a)'nın birbirleri ile anlamlı korelasyonu gösterilemedi. Benzer şekilde K-İMK ile lipid profili ve Lp(a) arasında da anlamlı korelasyon bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Ağırlık artışı AEİ'lerin özellikle de VPA'nın sık görülen önemli yan etkilerinden birisidir (6,7). Zaman ve doza bağlı olarak belirginleşen ağırlık artışı, ilaç toleransında azalmanın yanında dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır (8,9). AEİ ile ilişkili ağırlık artışı, ilk kez Egger ve Brett tarafından VPA kullanan 100 çocuk hastanın 44'ünde ağırlık artışının olduğunun saptanmasıyla fark edilmiştir (53). Novak ve ark. yaptıkları 1.8-16.9 yaş arasında toplam 55 (30 kız, 25 erkek) hastadan oluşan retrospektif çalışmada VPA ilişkili ağırlık artış oranını %36.4 bulmuşlardır (55). Erişkinlerde ise Corman ve ark. 70 erişkin hastada ağırlık artış oranını %71 olarak bulmuşlardır (191). Biton ve ark. VPA alan 45 hastanın %38'inde 8 ayın sonunda ağırlık artışı olduğunu saptamıştır (6). VPA bağımlı ağırlık artış hızının cinsiyet ile etkilendiğini gösterir çalışmalar da olup Isojarvi ve ark. VPA alan 22 kadın hastada obezite gelişim oranını %59 olarak bulmuştur (194).

Obezite son yıllarda hem hem erişkin hem de çocuk yaş grubu için global bir epidemi halini almaktadır ve başta kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet olmak üzere birçok morbiditeye de zemin hazırlamaktadır. Beslenmenin kontrolü ve enerji dengesinin sağlanmasında birçok faktör rol almaktadır. Bu süreçte en

önemli moleküller leptin ve insülin. Santral olarak anoreksijenik etkili olduğu bilinen bu iki molekülün etkilerine direnç gelişmesi obezite patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır (24,90,91). 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 GHR gibi oreksijenik maddeler, NPY salınımını uyarak besin tüketimini artırırken adiponektin gibi anoreksijenik maddeler ise besin tüketimini azaltırlar (17-19). Bütün bu bilgilere rağmen ağırlık artışının patofizyolojisi net değildir ve obezite patofizyolojisinde rol alan birçok yeni molekül keşfedilmiştir. Bu bağlamda enerji dengesi ve obezite patogenezinde rol alan hormon ve nöropeptidlerin düzeylerini ve obezitenin muhtemel sonucu olan dislipidemi ve ateroskleroz gelişimini incelemek AEİ aracılıklı obezitenin mekanizmasını anlamaya ve sonuçlarını değerlendirmeye yardımcı olabilir.

Çalışmamızda, ortalama VKİ'nin tedavi öncesine göre artış gösterdiği görülürken (18.0 ± 2.9 ve 19.3 ± 3.2) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. VKİ'ndeki artış kız hastalarda daha belirgindi. Daha önce yapılan birçok çalışmada VPA kullanımına bağlı VKİ'nde artış saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı VKİ'ndeki artışı göstermeden ziyade ağırlık artışının patofizyolojisine ışık tutmaktır.

Serum glukoz ve insülin düzeyindeki değişiklikler VPA bağımlı ağırlık artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık saptanan bulgulardır. Serum insülin düzeyindeki artışların patogeneizde daha önemli olduğu kabul edilmektedir. Hiperinsülinizm oluşmasında birçok faktörün rolü üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda VPA'nın, kısa zincirli asetil karnitin oluşumunu bozduğu, buna karşılık uzun zincirli açil karnitinleri arttırdığı gösterilmiştir. Bu suretle yağ asitlerinin beta oksidasyonu bozulmakta ve glukoneogenez aksamaktadır (7,10). Yine VPA'nın palmitat ile albumine bağlanmada yarışmak suretiyle uzun zincirli yağ asitlerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Böylece uzun zincirli yağ

asitlerindeki artış hiperinsülinizme neden olmaktadır (60). Ayrıca VPA'nın, pankreas beta hücrelerine direk etki ile insülin salınımında artışa neden olduğu da düşünülmektedir (11).

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 yönünde görüşler vardır (7,54,59). Hiperinsülinizm de açlık serum glukozunun düşmesine katkı yapmaktadır. Bunun yanında açlık glukoz değerlerinde meydana gelen düşüklüğe bağlı olarak hipotalamik iştah artışının uyarıldığı ve gıda alımının artıp, sekonder hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ile birlikte ağırlık artışı ile sonuçlandığı da düşünülmektedir (10,54,57). Ayrıca VPA'nın doğrudan hipotalamusta GABA aracılıklı nörotransmisyonu artırması, karbonhidratlara karşı iştah artışına ve enerji tüketiminde azalmaya neden olduğu da düşünülmektedir (7). Bunun yanında VPA kullanımına bağlı olarak doğrudan karnitin eksikliği olduğu ve yağ asidi oksidasyonunda aksama meydana geldiği ve bunun glukoz tüketiminde artma ile sonuçlanarak ağırlık artışına sebep olduğu yönünde görüşler de vardır (59,60). Ancak bu çalışmalarda insülin ile glukoz düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu durum ilave faktörlerin rolünün olduğunu göstermektedir

Erişkin ve çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda da VPA kullanımına bağlı hiperinsülinizm geliştiği gösterilmiştir. Pylvanen ve ark. 81 epileptik hasta ve 51 sağlıklı kontrol olgu ile yaptıkları çalışmada VKİ değerleri benzer (hem obez hem de zayıf olgular) olmakla birlikte VPA alan hastaların insülin düzeyleri kontrollerinden yüksek bulunmuştur. Ağırlık artışı olan ve olmayan olgularda insülin düzeylerinin yüksek tespit edilmesi VPA'nın tek başına hiperinsülinizme sebep olduğu fikrini desteklemektedir (11). Verrotti ve ark. 20 kız çocuk üzerinde yaptıkları çalışma ise insülin düzeyinin ağırlık artışı gerçekleşen vakalarda daha belirgin olarak yüksek olduğunu göstermiştir (10). Demir ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada VPA ile birlikte hem karnitin alanlarda hem de

plasebo alanlarda açlık serum glukozunda düşme, açlık insülin düzeylerinde ve insülin glukoz oranlarında artış saptamışlardır (54). Aydın ve ark. VPA alan 20 çocuk hasta üzerinde yaptığı klinik çalışmada erken dönemde serum glukozunda düşme, insülin düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir (64).

Bu çalışmada literatür verilerine paralel olarak insülin düzeylerinin hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek, açlık glukoz değerlerinin hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Yine insülin direncinin varlığını değerlendirmede geçerli ve yaygın olarak kullanılan en önemli kriterlerden birisi olan AİGO hasta grubunda belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda insülin düzeyi ve AİGO, kız hastalarda daha yüksek ölçüldü. Bu durum kız hastaların daha fazla kilo almış olmalarına bağlanabilir. Nitekim korelasyon testlerinde insülin düzeyi ve AİGO ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bunun yanında tedavi süresi ile insülin düzeyi ve AİGO arasında da anlamlı ilişki mevcuttu. Bütün bu bulgular ağırlık artışı ile meydana gelen insülin direncinin yanı sıra VPA'nın insülin salınımı üzerine direk uyarıcı etkisinin de olabileceğini desteklemektedir.

Son yıllarda VPA ilişkili ağırlık artışının patogeneğinde diğer obezite nedenlerinde olduğu gibi leptinin rolü üzerinde durulmaktadır (11,12). İlk kez farelerde saptanan ve ob geninin ürünü olarak yağ dokudan sentezlenen leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasını düzenleyen ve tokluğun uyarıcı sinyali olarak kabul edilen bir hormondur (13,14,97). Serum leptin düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ kütlesi arasında güçlü bir korelasyon vardır. Bu durum obezlerde leptin duyarlılığında azalma (leptin direnci) olduğunu düşündürmektedir. Beyindeki leptin reseptör gen mutasyonu, leptin uyarımından sonraki postreseptör defekt veya diğer hipotalamik fonksiyon bozuklukları leptin direnci gelişiminde muhtemel nedenler olarak düşünülmektedir (13). Leptin duyarsızlığı sonucu,

NPY bağımlı hiperfaji, diğer hipotalamik anoreksijenik nöropeptidlerin eksikliği, artmış insülin salınımı ve artmış glukokortikoid salınımı obeziteye neden olmaktadır (13).

Leptin, hipotalamik NPY sentez ve salınımını inhibe ederek gıda alımını ve yağ sentezini baskılamaktadır. NPY, MSS dışında adrenal bez, otonomik sinirler, barsaklar ve pankreas gibi birçok periferik dokudan da salınmaktadır ve beslenme üzerine hem periferik hem de santral mekanizmalar aracılığı ile etki ettiği düşünülmektedir (17,106). Pankreasta asıl olarak alfa hücrelerinde immünohistokimyasal olarak NPY kodlayan mRNA'lar gösterilmiştir. Dolayısıyla NPY adacık hücrelerinden de sentezlenmekte ve insülin salınımında uyarıcı rol oynamaktadır (19,112).

VPA kullanımı ile ilişkili ağırlık artışı olan çocuklarda ve erişkinlerde sınırlı sayıdaki çalışmada, hiperinsülinizm ile birlikte leptin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür (10,11). VPA alan 40 kadın hastada yapılan prospektif bir çalışmada 1 yıl sonunda 15 hastada obezite geliştiği, açlık serum insülin ve leptin düzeylerinin obezite gelişenlerde belirgin şekilde arttığı gözlenirken obezite gelişmeyenlerde değişmediği saptanmıştır (10).

Obezitenin VKİ'ne göre 25-30 (A), 31-40 (B), 40'ın üzeri (C) ve tip-2 diyabete ilaveten 31-40 (D) olarak derecelendirildiği bir çalışmada plazma NPY düzeyleri dört grupta da yüksek bulunurken, leptin düzeyleri sadece C ve D grubunda yüksek bulunmuştur (192). Aydın ve ark. 20 çocuk hasta üzerinde yaptığı klinik çalışmada 6 aylık VPA tedavisi ile kan leptin, NPY ve insülin düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu prospektif çalışmada; erken dönemde (ilk 3 ayda) insülin ve NPY düzeylerinde belirgin yükselme olmasına karşın leptin düzeylerinin daha geç dönemde, özellikle ağırlık artışının belirgin olduğu tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe ulaştığı gözlenmiştir (64). 1 yıl ve daha uzun süredir VPA alan hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda insülin ve NPY düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrollerine göre

anlamli şekilde yu'ksek oldu'ğunu gösterdik. Buna karşın leptin düzeyi hasta grubunda daha yu'ksek olmasına karşın istatistiksel fark bulunamadı. Ayrıca NPY düzeyleri yaş, tedavi süresi, VKİ, insülin ve leptin düzeyleri arasında anlamli korelasyon yoktu.

Adipozite sinyalleri olarak kabul edilen insülin ve leptinin ya' dokuya orantılı olarak dolaşında bulundukları bilinmektedir (89,93,94). Ayrıca her iki molekülde artmış ya' dokuyu kontrol etmek i'ın santral olarak anoreksijenik etki gösterirler ve bu süre'te leptin daha önemli etkiye sahiptir. Leptinin santral olarak oreksijenik etkili NPY'i etkin şekilde inhibe etti'ı ve NPY'nin de leptinin etkisini baskılayıcı özelli'ı oldu'ı bilinmektedir. 'alışmamızda hastalarda a'ırlık artışına paralel olarak insülin ve leptin düzeylerinin artmış olmasına karşın NPY düzeylerinin halen yu'ksek olması ve NPY düzeyleri ile insülin ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilememesi VPA ba'ımlı a'ırlık artışında 'alışılan parametreler i'inde en önemli düzenleyici maddenin NPY olabilece'ini düşündürmektedir. A'ırlık artışını kompanse etmek i'ın ya' doku kütlesine orantılı olarak salınan leptinin anoreksijenik etkisine karşı gelişen bu diren' primer obezitede görülebilen santral reseptör gen mutasyonu, postreseptör defekt gibi kalıcı bozukluklardan ziyade NPY düzeylerinde meydana gelen artışa ba'lı olabilir. Ancak bu fikrin do'ırlu'ğunu ispatlamak i'ın tedavisi tamamlanmış hastalarda 'alışma planlamak daha uygun olacaktır.

Hem bizim 'alışmamızda hem de benzer klinik 'alışmalarda VPA tedavi süresi veya ila' dozu ile NPY düzeyleri arasında korelasyon gösterilememesi; epilepsi tipi ve köken aldı'ı bölge, ila' metabolizmasındaki kişisel farklılıklar, 'evresel ve sosyokültürel faktörler gibi başka faktörlerin de NPY salınımı ve metabolizması üzerinde rolü olabilece'ini düşündürmektedir. NPY'nin g'l bir endojen antikonvülzan oldu'ı bilinmektedir ve ayrıca VPA'nın nöbet kontrolündeki tüm etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu ba'lamda NPY, VPA'nın antikonvülzan etkisine aracılık eden

moleküllerden biri olabilir. Aydın ve ark. yaptıkları klinik çalışmada da benzer sonucu vurgulamışlardır (64). Brill ve ark. fareler üzerinde yaptıkları bu konu üzerindeki ilk ve tek deneysel çalışmada kronik intraperitoneal VPA uygulaması ile beyin nükleus retikülaris talami ve hipokampus bölgelerinde NPY ekspresyonunun %30-50 oranında arttığını ve bu artışın ilaca bağımlı nöbet kontrolünde de etkili olduğunu göstermişlerdir (118). Ancak bu fikri ispatlamak için daha başka deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

GHR, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (20). Ekzojen GHR uygulaması farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Farelerde açlığın GHR salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir. Farelerde GHR'in intraperitoneal enjeksiyonu sonrası yeme cevabı test edilen bir başka çalışmada da leptin yokluğunda obezite gelişiminde GHR'in önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır (23,25,127,129,132).

İnsanlarda GHR düzeyi obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksia nervozalı hastalarda artmaktadır. Anoreksiya nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada GHR salınımının, VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (143,144). Anoreksiya nervozada ağırlık artışı sağlandıktan sonra plazma GHR düzeylerinde azalma meydana geldiği görülmüştür. Obezlerde 6 aylık ağırlık kaybetme programından önce ve sonra vücut kompozisyonu ve 24 saatlik GHR profili incelenen bir çalışmada, başlangıç vücut ağırlıklarına göre % 17 ağırlık kaybı, 24 saatlik GHR profilinde % 24'lük artış sağlamıştır (195). Bütün bu veriler oreksijenik etkili olduğu bilinen GHR'in ağırlık artışına karşılık gelişen bir dizi kompensatuvar mekanizma ile kontrol edildiğini göstermektedir.

Bir çalışmada, VPA kullanan 40 ergenlik sonrası epilepsili kadın hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubu iki yıl takip edilmiş, hasta grubunda iki yıl sonunda %37.5 oranında obezite geliştiği saptanmıştır. Obezite gelişenlerde leptin ve insülin seviyeleri anlamlı

oranda yüksek iken, GHR seviyesi düşük tespit edilmiştir. Aynı çalışmada VKİ'nin leptin ve insülin ile pozitif, GHR ile negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (145). Bizim çalışmamızda hasta grubunun ortalama GHR değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oreksijenik olduğu bilinen GHR'in hasta grubunda düşük bulunması VPA bağımlı obezite gelişiminde başka faktörlerin daha önemli olduğunu ve GHR'in kompanse edici mekanizmaların etkisi altında olduğunu düşündürmektedir.

Adiponektin, yağ dokudan salgılanan enerji dengesinin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülen anoreksijenik etkili bir hormondur. Ayrıca endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroz gelişimini önleyen savunma moleküllerinden biri olduğu düşünülmektedir (28). Qiao ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada VPA'nın, olgun yağ hücrelerinde adiponektin gen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir (156). Greco ve ark. iki yıldan fazla süredir VPA kullanan 40 epilepsili hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada; 15 hastada obezite geliştiği ve obezite gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında serum leptin, insülin düzeylerinin daha yüksek, adiponektin düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir (145). Çalışmamızda hasta grubunda adiponektin düzeyi beklenenin aksine nispeten yüksek bulundu. Bu yükseklik ağırlık artışı ile birlikte NPY etkisine kompanse edici bir yanıt olarak yağ dokudan sentezin artmasına bağlı olabilir. Ayrıca leptinde olduğu gibi adiponektinin anoreksijenik etkisine bir direnç gelişmesi söz konusu olabilir. Diğer taraftan çalışmamızda hasta grubunda Lp(a) düzeyleri de anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Lp(a)'nın damarsal hasarlanma ve ateroskleroz oluşumu üzerine olan olumsuz etkilerini kompanse etmek için adiponektin salınımı artmış olabilir. Ancak VPA kullanımı ile adiponektin ilişkisi adına kesin yargıya varmak için başka klinik çalışmalara gerek vardır.

Dislipidemi, kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda LDL kolesterolünde artış ile ateroskleroz gelişimi ilişkilendirilmiştir ve tedavide en önemli yolun LDL-kolesterolünü düşürmek olduğu kabul edilmiştir (174,175). Bunun yanında HDL-kolesterolünde düşüklük, TG düzeyinde yükseklik de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk teşkil etmektedir (176,177). VPA kullanımının lipid metabolizması üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili veriler elde edilmiştir. Ancak çoğu çalışmada karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin aksine VPA'nın lipid profilinde önemli değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (178-180). Biz çalışmamızda da total kolesterol, TG, HDL, LDL, VLDL değerleri için iki grup arasında anlamlı fark saptamadık.

Lp(a), plazminojene yapısal benzerlik gösteren aterojen bir moleküldür ve düzeyi temelde genetik olarak kontrol edilir. Yaş, cinsiyet, ağırlık, günlük diyet gibi faktörlerden çok az etkilenir. Ancak fiziksel egzersiz ve östrojen replasman tedavisi gibi bazı çevresel faktörlerin Lp(a) düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir (167). Wild ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada; miyokard enfarktüs atağı geçiren 134 aterosklerozlu olguyu sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırmışlar ve erkek olgularda Lp(a) değerlerinin yaklaşık iki kat yüksek olduğunu göstermişlerdir. Özellikle Lp(a) değeri 35 nmol/L ve üzerinde olan vakaların koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişimi için risk altında olduklarını belirtmişlerdir (168). Benzer şekilde yapılan birçok çalışmada Lp (a)'nın ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (169,170). Buna karşın bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (171,172).

Schwaninger ve ark. VPA, karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital kullanan erişkin epilepsili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum Lp(a) düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hasta grubunda K-İMK daha yüksek ölçülmüş ve artmış Lp(a) değerlerinin ateroskleroz

gelişimi için risk teşkil edebileceği belirtilmiştir (173). Benzer şekilde Voudris ve ark. yaptıkları 2 yıllık prospektif takip çalışmasında hem VPA hem de karbamazepin kullanan hastaların Lp(a) değerlerinin tedavinin üçüncü ayından itibaren arttığını göstermişlerdir (193). Çalışmamızda da Lp(a) düzeylerinin hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğunu gördük ancak diğer parametreler ile korelasyon tespit etmedik. VPA'nın böbrek fonksiyonları ve karaciğer mikrozomal enzimleri üzerine olan etkileri suçlanmakla beraber ilaca bağlı Lp(a) artışının muhtemel mekanizması bilinmemektedir. Adiponektin gibi damarsal hasarlanmaya karşı koruyucu etki gösteren maddeler ile Lp(a) nın negatif ilişkili olduğu bilinmesine karşın çalışmamızda hasta grubunda bu korelasyon görülmedi. Bu veriye dayanarak Lp(a) yüksekliğinin bir sebebi muhtemel adiponektin direnci olabilir.

Artmış arter İMK genellikle aterosklerozun erken bulgusu olarak düşünülür. Aterosklerozun klinik olarak bulgu ve belirtilerinin saptanabilmesi için lezyonların orta ya da ileri evrede olmaları gerekmektedir. Ancak aterosklerozun erken döneminde damarların İMK'daki artış B-mod USG ile karotid arter başta olmak üzere periferik arterlerden değerlendirilebilmektedir ve K-İMK aterosklerozu erken belirlemede yeni bir invazif olmayan parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (35,36,183-185). Bir çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile K-İMK arasında pozitif ilişki gösterilmiş ve tanıda olduğu kadar takipte de değerli olduğu bildirilmiştir (37-41).

VPA bağımlı ağırlık artışının erken aterosklerozla ilişkisini gösterecek yeterli klinik çalışma yoktur. Schwaninger ve ark. yaptıkları erişkin çalışmasında uzun dönem ilaç alan hastalarda kontrollerine göre K-İMK daha artmış olarak bulmuşlardır ve VPA'nın ateroskleroz için risk teşkil ettiğini belirtmişlerdir (173). Bizim çalışmamızda, K-İMK değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Bu durum tüm hastalarımızın pediatrik yaş grubunda olmaları ve/veya tedavi sürelerinin nisbeten kısa olması ile ilişkili olabilir. VPA kullanımının ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlayıp

hazırlamadığını değerlendirmek için yeni uzun dönem takip çalışmaları planlamak daha uygun olacaktır.

SONUÇLAR

- 1-**Hasta grubunda çalışma anındaki VKİ'nin tedavi öncesi VKİ'leri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde arttığı
- 2-**Serum insülin düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 3-**Açlık glukoz düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük olduğu
- 4-**AİGO'larının hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 5-**Plazma NPY düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 6-**Plazma adiponektin düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 7-**Plazma leptin düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark olmadığı
- 8-**Plazma GHR düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark olmadığı
- 9-**Kız hastalarda erkek hastalara göre anlamlı şekilde daha fazla ağırlık artışı olduğu
- 10-**Kız hastaların AİGO'larının erkek hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 11-**Hasta grubunun Lp(a) düzeylerinin sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu
- 12-**Hasta ve kontrol grubu arasında K-İMK değerleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

ÖZET

Altun B. Valproat ile tedavi edilen epilepsili çocukların serum insülin, leptin, nöropeptid Y, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ile karotid arter intima media kalınlıklarının değerlendirilmesi

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı, Konya-2008

Ağırlık artışı valproat (VPA) tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. VPA 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, VPA ilişkili ağırlık artışında beslenme fizyolojisinde rol aldığı bilinen insülin, leptin, nöropeptid Y (NPY), ghrelin (GHR) ve adiponektinin rolünü araştırmak ve dislipidemi ve erken ateroskleroz gelişimi ile ilişkisini göstermektir. Bir yıl ve daha uzun süredir VPA kullanan 30 ergenlik öncesi hasta ve 29 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alındı. Vakaların serum glukoz, insülin, leptin, NPY, GHR, adiponektin ve lipid profili çalışıldı, açlık insülin glukoz oranları (AİGO) hesaplandı ve K-İMK'ları ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde serum glukozu düşük, insülin, AİGO, NPY ve adiponektin düzeyi yüksek bulundu. GHR, K-İMK ve lipid profili için iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar VPA ilişkili ağırlık artışının glukoz düzeylerinde düşme ve insülin ve NPY düzeylerinde artış ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: *valproat, ağırlık artışı, insülin, leptin, nöropeptid Y, ghrelin, adiponektin*

SUMMARY

Altun B. Evaluation of serum insulin, leptin, neuropeptide Y, ghrelin and adiponectin levels and common carotid artery intima media thickness in epileptic children receiving valproate.

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

Weight gain is a common side effect of valproate (VPA) treatment. Potential mechanisms of VPA-associated weight gain are not yet clear. Decreased blood glucose level, impairment of beta oxidation of fatty acids, and increased insulin 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 insulin, leptin, neuropeptide Y (NPY), ghrelin (GHR) and adiponectin in VPA-related weight gain, and to demonstrate the relationship between the development of dislipidemia and early atherosclerosis. 30 prepubertal epileptic children who have been receiving VPA over than 1 year period and 29 healthy subjects enrolled to the study. Serum glucose, insulin, leptin, NPY, GHR, adiponectin, lipid profile and CCA-IMT were measured, fasting insulin glucose ratio (FIGR) were calculated for all subjects. Datas of patient and control groups were matched. Patients had statistically lower serum glucose, but higher insulin, FIGR, NPY and adiponectin levels than control. There was no significant difference for GHR, CCA-IMT and lipid profile between groups. These result suggest that weight gain during VPA treatment is related to a decreasing in glucose levels and an increase in insulin and NPY levels.

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

KAYNAKLAR

1. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. J Child Neurol 2002; 17:65-69.
2. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15(6): 447-52.
3. Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15(5):529-52.
4. Kayaalp SO, Dalkara T. Antiepileptik İlaçlar. In: Kayaalp SO, editors. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9 . Baskı, 2000; 68:1076-93.
5. Brodie MJ, French JA. Treatment of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 2000; 356:323-9.
6. Biton V, Mirza W, Montouris G, Voun A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. Neurology 2001; 56:172-77.
7. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants. Drug Safety 2001; 24:969-78.
8. Isojarvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. Am J Med 2001; 111:290-6.
9. Aynacı FM, Orhan F, Örem A, Yıldırım S, Gedik Y. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein(a) and other lipid levels in childhood. J Child Neurol 2001; 16:367-9.
10. 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.
11. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JIT. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. Epilepsia 2002; 43:514-7.

- 12.** Verrotti A, Basciani F, Moressi S, de martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who weight gain after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53:230-2.
- 13.** Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin and the brain. *N Eng J Med* 1996; 334:324-5.
- 14.** Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:909-30.
- 15.** Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98(5):1101-6.
- 16.** Ergün A. Leptin(Ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1996; 19:130-6.
- 17.** Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;33(5):329-38.
- 18.** Fekete C, Kelly J, Mihaly E, Sarkar S, Rand WM, Legradi G, et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2001;142(6):2606-13.
- 19.** Gray TS, Morley JE. Neuropeptide Y: anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life Sci* 1986;38(5):389-401.
- 20.** Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghreline: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:118-22.
- 21.** Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghreline and the regulation of energy homeostasis. *Clin Lab Int* 2003; 27:12-4.
- 22.** Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23(22): 7973-81.

- 23.** Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52(7):947-52.
- 24.** 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.
- 25.** Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral antiobesity targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3(5):379-88.
- 26.** Broglio F, Avrat E, Benso A, Papotti M, Muccioli G, Deghenghi R, et al. Ghrelin: Endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(5):1219-27.
- 27.** Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Dieguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behavior. *Rev MedUniv Navarra* 2004; 48(2):11-7.
- 28.** Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277(40):37487-91.
- 29.** Gimbrone MA Jr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999;82(2):722-6.
- 30.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362:801-9.
- 31.** Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997;20:II-11-7.
- 32.** 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.

- 33.** McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105: 2712–2718.
- 34.** 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.
- 35.** O’Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L.
- 36.** 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.
- 37.** Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30(4):841-50.
- 38.** 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.
- 39.** Lamont D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ* 2000;320:273-8.
- 40.** Sass C. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-602.

- 41.** Baldassarre D. Carotid artery intima –media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
- 42.** 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.
- 43.** Commission on Classification and Terminology of the International League of Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- 44.** Commission on Classification and Terminology of the International League of Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 22:489-501.
- 45.** Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
- 46.** Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39(9):1006-13.
- 47.** Aysun S. Epilepsi tedavisinde cerrahi ve yeni seçenekler. In: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, editors. *Pediatric Gelişmeler*. Ankara, Sinem ofset 1999; S:925-40.
- 48.** Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. In: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, editors *Pediatric gelişmeler*. Ankara, Sinem ofset 1999; S: 925-40.
- 49.** Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17(2):2S2-2S8.
- 50.** Reynold's EH. Chronic antiepileptic toxicity. *Epilepsia* 1975; 16:319-52.

- 51.** Bourgeois BFD. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2002; 17:2S28-2S33.
- 52.** Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:789-801.
- 53.** 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.
- 54.** Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22:361-4.
- 55.** Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14:490-5.
- 56.** Wirrell EJ. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28:126-9.
- 57.** Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkla E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol*. 2002; 249(7):835-41.
- 58.** Herzog AG, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42(3):311-5.
- 59.** Breum L, Astrup A, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41(6):666-70.
- 60.** Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993; 16(1):55-64.
- 61.** Porter RJ, Meldrum B. In: Katzung BG, editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 8 th ed. McGraw Hills Co 2001; 24:395-418.

- 62.** Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Drugs used to treat epilepsy. In: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, editors. Pharmacology. 2 nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000;143-50.
- 63.** Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi S, Gökçay E, Özcan O, Akin R, et al. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36(6):600-4.
- 64.** Aydın K, Serdaroglu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K. Serum insulin, leptin, and neuropeptide y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005; 20(10):848-51.
- 65.** Fenichel GM. Paroxysmal Disorders. In: Fenichel GM, editors. Clinical Pediatric Neurology. A sign and symptom approach. Third Ed. WB Saunders Co 1997;1-46.
- 66.** Holmes GL, Stafstrom Ce. The Epilepsies. In: David RB, editors. Child and Adolescent Neurology. Mosby 1998;183-234.
- 67.** Unal E, Kaya U, Aydın K. Fatal valproate overdose in a newborn baby. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(5):453-6.
- 68.** Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002; 43 (3):53-9.
- 69.** Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46(2):465-9.
- 70.** 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.
- 71.** 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.

- 72.** Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(7):755-60.
- 73.** Riva R, Zaccara G, Albani F, Galli G, Campostrini R, Paganini M, et al. Effects of acute valproic acid administration on carnitine plasma concentrations in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 8(2):149-52.
- 74.** Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42(8):1002-6.
- 75.** Silvano Zanutto B, John E, Staddon R. Bang-Bang Control of Feeding: Role of Hypothalamic and Satiety Signals. *Plos Comput Biol* 2007; 29: 3(6):e127.
- 76.** Saka N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatrici. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul* 2002 S:1306-21.
- 77.** Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2002; 2(1):83-95.
- 78.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
- 79.** Alberada M, Rodriguarez-Espinoza J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assesment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurement in the fasting state and during an oral glucose tolarence test. *Diabetologia* 2000; 43:1507-11.
- 80.** Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diab Med* 2002; 19:519-627.
- 81.** Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG. Insulin and the central regulation of energy balance. *Endocrinol Rev* 1994; 2:109-13.

- 82.** Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neuroscience* 1988; 11:107-11.
- 83.** Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:823-54.
- 84.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505):425-32.
- 85.** Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351(9104):737-42.
- 86.** 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.
- 87.** Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98(6):1277-82.
- 88.** Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7):1263-71.
- 89.** Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778):661-71.
- 90.** Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3(5):575-9.
- 91.** Russell CD, Petersen RN, Rao SP, Ricci MR, Prasad A, Zhang Y, 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.

- 92.** Casabiell X, Pineiro V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2149-55.
- 93.** Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000; 51:255-77.
- 94.** Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr.* 2004;134(2):295-8.
- 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, 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.** Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. *Diab Nutr Metab* 1998; 11:17-9.
- 99.** 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.
- 100.** Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(8):517-34.
- 101.** Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282(16):1568-75.

- 102.** Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME, Fogteloo J, Keulen ET, Wilding J, et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(6):755-61.
- 103.** Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387(6636):903-8.
- 104.** Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296(5858):659-60.
- 105.** Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79(18):5485-9.
- 106.** Cavadas C, Silva AP, Mosimann F, Cotrim MD, Ribeiro CA, Brunner HR, et al. NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5956-63.
- 107.** Wan CP, Lau BH. Neuropeptide Y receptor subtypes. *Life Sci* 1995;56(13):1055-64.
- 108.** 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.
- 109.** Stricker-Krongrad A, Barbanel G, Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. K(+)-stimulated neuropeptide Y release into the paraventricular nucleus and relation to feeding behavior in free-moving rats. *Neuropeptides* 1993;24(5):307-12.
- 110.** Stanley BG, Anderson KC, Grayson MH, Leibowitz SF. Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats. *Physiol Behav* 1989;46(2):173-7.

- 111.** Frankish HM, Dryden S, Hopkins D, Wang Q, Williams G. Neuropeptide Y, the hypothalamus, and diabetes: insights into the central control of metabolism. *Peptides* 1995; 16(4):757-71.
- 112.** Bennet WM, Wang ZL, Jones PM, Wang RM, James RF, London NJ, et al. Presence of neuropeptide Y and its messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(6):2117-20.
- 113.** Baranowska B, Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997;46(12):1384-9.
- 114.** Baraban SC, Hollopeter G, Erickson JC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 1997;17(23):8927-36.
- 115.** Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996;381(6581):415-21.
- 116.** Szot P, Weinshenker D, White SS, Robbins CA, Rust NC, Schwartzkroin PA, et al. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli. *J Neurosci* 1999;19(24):10985-92.
- 117.** Weinshenker D, Szot P, Miller NS, Rust NC, Hohmann JG, Pyati U, et al. Genetic comparison of seizure control by norepinephrine and neuropeptide Y. *J Neurosci* 2001;21(19):7764-9.
- 118.** 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(25):6813-22.
- 119.** 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.

- 120.** Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141(11):4255-61.
- 121.** Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001;14(1):101-4.
- 122.** Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279(3):909-13.
- 123.** Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int J Mol Med* 2003;12(3):279-87.
- 124.** Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;48(1):23-9.
- 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.** Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4753-8.
- 127.** Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141(11):4255-61.

- 128.** Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37(4):649-61.
- 129.** Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003;35(8):455-9.
- 130.** Hattori N, Saito T, Yagyu T, Jiang BH, Kitagawa K, Inagaki C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4284-91.
- 131.** Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A, Papotti M. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J Histochem Cytochem* 2002;50(8):1013-21.
- 132.** Vallejo Cremades MT, Gomez Garcia L, Chacatas Cortesao M, Moreno C, Sanchez M, Miguel E, et al. Enriched protein diet-modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regulatory Peptides* 2004; 121:1-3,113-9.
- 133.** Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003;116(1-3):101-7.
- 134.** Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908-13.
- 135.** Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):235-54.
- 136.** Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):447-55.

- 137.** Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E313–6.
- 138.** Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3997–4000.
- 139.** Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pfeiffer AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:RC36-8.
- 140.** Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1902.
- 141.** Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003; 52(1):16–20.
- 142.** Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50(8):1714-9.
- 143.** Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):R1-3.
- 144.** Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):240-4.
- 145.** Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005;65(11):1808-9

- 146.** Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271(18):10697-703.
- 147.** Tsao TS, Thomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Neil BR, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signaling specificity: Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003;278:50810-7.
- 148.** Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
- 149.** Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin: its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002;34(9):469-74.
- 150.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.
- 151.** Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3815-9.
- 152.** Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):213-21.
- 153.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103(8):1057-63.
- 154.** Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108(12):1875-81.

- 155.** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
- 156.** Qiao L, Schaack J, Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology* 2006;147(2):865-74.
- 157.** Mahley RW. Aterogenezin Hücresel Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması İstanbul: Merck Co, 1993:154.
- 158.** Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999:T19-26.
- 159.** Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
- 160.** Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-41.
- 161.** Thompson GR: A handbook of hyperlipidemia. London: Current Science Ltd 1990.
- 162.** Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285(19):2508-9.
- 163.** Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XO, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274(22):1771-4.
- 164.** Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341(7):498-511.

- 165.** Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109(23):III15-9.
- 166.** Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002;25: 1142–8.
- 167.** Marcovina SM, Morrisett JD. Structure and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995;6:136-45.
- 168.** Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case control study of lipoprotein levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five – City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239-45.
- 169.** Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990;301:1248-51.
- 170.** Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24:444-53.
- 171.** Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick HM, Manttari M, Manninen V, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;85:59-67.
- 172.** Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:2195-9.
- 173.** Schwaninger M, Ringleb P, Annecke A, Winter R, Kohl B, Werle E, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients. *J Neurol* 2000;247(9):687-90.

- 174.** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, 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.
- 175.** 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.
- 176.** Windler E, Schoffauer M, Zyriax BC. The significance of low HDL-cholesterol levels in an ageing society at increased risk for cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(2):136-42.
- 177.** Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(2):110-5.
- 178.** Yilmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gungor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101(4):217-20.
- 179.** Pita-Calandre E, Rodriguez-Lopez CM, Cano MD, Pena-Bernal M. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in adult epileptics treated with carbamazepine, valproic acid, or phenytoin. *Rev Neurol* 1998;27(159):785-9.
- 180.** Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health* 1997;33(3):242-5.
- 181.** 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.
- 182.** Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(II):56-65.

- 183.** Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002;9(2):77-81.
- 184.** Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53(4):458-62.
- 185.** Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17(5):526-30.
- 186.** Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure : why and how to perform them? *Am Heart J* 2001;141:694-703.
- 187.** Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-media Thickness, Drugs and stroke*. 1st edition. 2002:83-89.
- 188.** Zwiebel WJ, Austin CW, Sackett JF. Corelation of high- resolution, B-mode and continuous-wave doppler sonography with arteriography in the diagnosis of carotid stenosis. *Radiology* 1983;149:523-32.
- 189.** Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L. Carotid plaque histology using real – time ultrasonography .*Am J Surg* 1983;146:188-93.
- 190.** El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*. 2007 Apr;16(3):226-32. Epub 2007 Jan 8.
- 191.** Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:240-4.
- 192.** Baranowska B, Wasilewska-Dziubinska E, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in womwn with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997; 46:1384-9.

- 193.** Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res.* 2006;70(2-3):211-7.
- 194.** Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39(5):579-84.
- 195.** Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346(21):1623-30.

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	VKI-1	VKI-2	Epilepsi tipi	Tedavimsüre (ay)	SİSTKB	DİASTKB	TG (mg/dL)	KOL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	Lp(a) (mg/dL)	İMT (cm)
1	7	E	16.3	16.5	J	20	90	60	39	136	77	51.2	7.8	19.2	0.028
2	10	E	21.8	23.2	P	28	85	60	123	172	52	95.4	24.6	17.9	0.031
3	12	K	16.9	17.8	P	29	100	50	114	113	44	46.2	22.8	11.5	0.033
4	12	E	23.3	24.9	P	24	110	65	43	125	59	57.4	8.6	17.1	0.034
5	11	K	19.8	21.1	P	34	95	55	52	128	56	48.0	18.9	19.3	0.031
6	11	E	18.5	18.9	J	24	110	65	61	137	32	92.8	12.2	19.6	0.039
7	11	K	16.6	17.3	J	36	105	60	76	151	73	62.8	15.2	10.4	0.033
8	10	K	16.6	18.4	J	30	90	60	153	132	33	68.4	30.6	4.5	0.032
9	10	K	20.8	23.2	J	19	90	50	183	170	44	89.4	36.6	33.1	0.027
10	12	K	19.5	22.6	J	34	110	50	54	149	55	83.2	10.8	32.7	0.031
11	11	E	20.1	23.6	J	44	100	60	107	142	40	80.6	21.4	19.9	0.028
12	11	E	22.5	22.8	P	30	100	55	134	119	39	53.2	26.8	15.5	0.041
13	11	K	23.8	25.2	J	38	110	50	113	131	70	38.4	22.6	14.1	0.028
14	9	E	15.3	15.4	P	24	90	55	71	151	77	59.8	14.2	23.9	0.033
15	12	K	20.6	21.4	J	26	110	65	62	148	42	79.8	22.0	24.8	0.027
16	9	K	14.4	16.5	P	26	100	70	82	142	53	72.6	16.4	5.9	0.028
17	8	K	17.3	19.9	P	24	90	60	47	141	58	73.6	9.4	8.2	0.028
18	6	K	13.5	16.6	J	26	85	55	78	124	63	45.4	15.6	2.4	0.032
19	6	E	14.5	15.3	J	28	100	60	42	134	68	57.6	8.4	8.7	0.036
20	12	K	19.6	21.8	P	29	120	70	101	124	61	42.8	20.2	12.9	0.035
21	11	E	16.1	17.4	J	15	120	80	47	133	47	76.6	9.4	8.2	0.030
22	12	K	20.2	21.3	P	32	120	75	80	142	50	76.0	16.0	11.0	0.032
23	11	K	14.2	14.9	P	36	110	70	159	149	77	40.2	31.8	17.5	0.036
24	12	K	15.5	16.6	P	24	125	80	62	158	70	75.6	12.4	22.8	0.033
25	11	E	15.9	15.7	P	28	110	60	46	139	47	82.8	9.2	21.4	0.035
26	7	E	17.1	18.2	J	24	90	55	62	126	62	58.0	12.2	16.8	0.031
27	12	E	20.4	20.8	P	36	115	70	35	111	57	47.0	7.0	22.6	0.027
28	9	E	16.2	17.0	P	20	90	60	78	141	64	61.8	16.2	18.6	0.032
29	8	E	15.8	16.2	J	25	90	60	42	134	67	54.3	9.8	16.4	0.031
30	10	E	15.3	16.4	J	24	120	80	126	168	48	94.4	24.2	18.4	0.030

□

**Ek Tablo 2. Hasta grubu olgularının insülin, leptin, ghrelin ve adiponektin değerlerinin dağılımı (VK11: Tedavi öncesi, VK12: Çalışma
Famındaki VK1'ini temsil etmektedir J: Generalize epilepsi, P:Parsiyel epilepsi)**

No	Yaş (yıl)	cinsiyet	VK1-1 (kg/m ²)	VK1-2 (kg/m ²)	Epilepsi tipi	Tedavisüre (ay)	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/mL)	Adiponektin (µg/mL)	Leptin (ng/mL)	Ghrelin (pg/mL)	NPV (ng/mL)	Algo
1	7	E	16.3	16.5	J	20	78	2.28	11.22	8.95	28.30	21.90	0.02
2	10	E	21.8	23.2	P	28	67	14.14	7.56	11.20	11.07	46.80	0.21
3	12	K	16.9	17.8	P	29	98	18.43	4.35	8.99	28.83	26.82	0.18
4	12	C	23.0	24.9	P	24	01	4.03	5.09	10.92	16.45	36.02	0.05
5	11	K	10.8	21.1	P	34	88	6.78	6.04	21.80	20.76	28.11	0.08
6	11	E	18.5	18.9	J	24	67	5.97	5.00	11.52	11.33	13.20	0.09
7	11	K	16.6	17.3	J	36	94	4.66	11.17	10.76	15.37	10.90	0.05
8	10	K	16.6	18.4	J	30	84	11.11	7.18	11.96	16.18	54.80	0.13
9	10	K	20.8	23.2	J	19	68	8.92	6.25	23.84	25.33	15.13	0.13
10	12	K	19.5	22.6	J	34	83	9.34	4.70	10.87	17.26	29.70	0.11
11	11	E	20.1	23.6	J	44	95	4.99	4.11	17.59	15.37	37.40	0.05
12	11	E	22.5	22.8	P	30	86	11.81	6.08	62.85	16.99	51.20	0.13
13	11	K	23.8	25.2	J	38	72	11.24	2.32	19.16	24.26	27.32	0.15
14	9	E	15.3	15.4	P	24	66	2.34	8.67	16.64	46.60	51.00	0.03
15	12	K	20.0	21.4	J	26	79	8.40	5.47	7.55	17.53	16.50	0.11
16	9	K	14.4	16.5	P	26	63	2.16	4.67	16.55	20.49	47.76	0.04
17	8	K	17.3	19.9	P	24	80	3.78	4.39	23.86	47.41	24.19	0.05
18	6	K	13.5	16.6	J	26	99	4.32	6.89	7.92	14.30	39.94	0.04
19	6	F	14.5	15.3	J	78	107	8.69	11.09	9.00	17.95	9.70	0.08
20	12	K	19.6	21.8	P	29	75	8.73	6.77	18.98	17.80	53.72	0.11
21	11	E	16.1	17.4	J	15	64	1.58	16.45	18.00	13.22	36.48	0.02
22	12	K	20.2	21.3	P	32	106	7.51	10.98	46.10	19.95	9.98	0.07
23	11	K	14.2	14.9	P	36	72	7.77	9.92	10.04	11.87	35.46	0.11
24	12	K	15.5	16.6	P	24	04	4.24	4.50	10.94	14.03	62.00	0.05
25	11	E	15.9	15.7	P	28	88	2.70	5.03	10.85	20.76	68.18	0.03
26	7	E	17.1	18.2	J	24	72	2.32	5.55	8.37	18.07	35.88	0.03
27	12	E	20.4	20.8	P	36	86	5.83	7.94	11.30	12.68	30.38	0.07
28	9	E	16.2	17.0	P	20	78	4.30	6.62	18.16	26.68	48.46	0.06
29	8	E	15.8	16.2	J	25	82	3.26	5.01	20.27	14.30	29.34	0.04
30	10	E	15.3	16.4	J	24	86	7.22	6.76	8.39	11.60	15.20	0.08

Ek Tablo 3. Kontrol grubu olgularının insülin, leptin, ghrelin ve adiponektin değerlerinin dağılımı

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	VKİ (kg/m ²)	SİSTKB (mmHg)	DİASTKB (mmHg)	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (µU/mL)	Adiponektin (µg/mL)	Leptin (ng/mL)	Ghrelin (pg/mL)	NPY (ng/mL)	Algo
1	9	K	16.4	90	60	71	2.41	1.23	8.67	28.30	19.13	0.03
2	10	K	18.0	90	60	86	3.86	7.34	9.92	26.95	11.56	0.04
3	11	K	15.6	110	70	100	5.22	4.27	11.04	36.91	17.85	0.05
4	12	K	21.1	115	75	96	3.28	7.87	9.64	24.80	12.55	0.03
5	6	K	16.4	90	50	88	5.43	4.38	7.74	13.76	48.06	0.06
6	6	E	15.4	90	60	102	2.87	8.54	46.97	21.83	22.36	0.02
7	6	K	18.4	95	55	99	4.65	7.72	26.77	25.87	12.97	0.04
8	12	K	17.0	100	65	85	3.82	6.19	57.82	15.37	39.85	0.04
9	11	E	24.3	120	65	86	3.22	3.16	10.38	18.33	27.38	0.03
10	8	E	16.1	100	70	66	4.80	3.58	10.24	23.38	31.21	0.07
11	11	E	18.2	115	75	67	2.08	4.11	8.05	27.49	22.18	0.03
12	11	E	22.3	110	70	81	1.38	7.83	11.17	19.41	34.09	0.02
13	6	K	16.6	80	50	99	3.26	7.86	17.01	10.80	14.18	0.03
14	6	E	16.8	90	60	80	4.48	6.03	9.37	39.60	17.08	0.05
15	12	E	24.9	115	75	107	3.06	5.60	10.14	13.49	12.55	0.03
16	10	E	20.1	90	60	105	2.98	3.71	11.08	37.99	38.50	0.03
17	8	K	19.6	100	60	81	3.68	9.26	11.06	32.07	13.55	0.04
18	9	E	15.8	90	50	91	7.43	3.59	10.45	23.45	40.34	0.08
19	11	E	23.1	110	75	98	4.12	4.01	8.67	16.72	35.26	0.04
20	7	E	16.6	90	60	86	3.26	4.27	25.36	23.18	34.20	0.04
21	12	K	22.3	100	70	98	6.98	9.90	9.17	13.76	10.60	0.07
22	8	K	16.3	110	60	91	7.28	4.44	9.79	14.03	25.12	0.08
23	12	K	18.0	110	75	86	2.26	5.46	8.02	29.64	10.90	0.02
24	12	E	17.0	120	80	88	5.62	7.77	9.71	30.45	27.69	0.06
25	11	E	22.6	110	80	100	3.21	3.67	10.45	24.26	46.63	0.03
26	11	K	24.9	110	75	90	2.74	7.86	17.01	10.80	14.18	0.03
27	9	E	16.3	90	70	98	6.48	4.14	11.42	19.14	20.30	0.06
28	10	K	23.1	100	60	94	4.32	3.33	22.90	11.60	16.60	0.04
29	8	E	16.4	110	70	102	4.80	4.97	10.00	17.80	10.90	0.05

□

Ek Tablo 4. Kontrol grubu olgularının lipid profili ve K-İMT değerlerinin dağılımı

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	VKİ (kg/m ²)	SİSTKB	DiASTKB	TG (mg/dL)	KOL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	Lp(a) (mg/dL)	İMT (cm)
1	9	K	16.4	90	60	61	142	58	71.2	12.2	2.5	0.03
2	10	K	18.0	90	60	80	134	51	67	16	1.1	0.032
3	11	K	15.6	110	70	159	193	63	88.2	32	29.9	0.022
4	12	K	21.1	115	75	93	155	41	75.4	19	1	0.034
5	6	K	16.4	90	50	40	153	56	65	8	14.5	0.032
6	6	E	15.4	90	60	42	134	68	57.6	8.4	8.7	0.031
7	6	K	18.4	95	55	78	124	63	45.4	15.6	2.4	0.029
8	12	K	17.0	100	65	48	165	46	89.8	10	6.1	0.033
9	11	E	24.3	120	65	35	111	57	47	7	22.6	0.026
10	8	E	16.1	100	70	71	151	77	59.8	14.2	9.2	0.032
11	11	E	18.2	115	75	61	137	32	92.8	12.2	12.2	0.033
12	11	E	22.3	110	70	43	125	59	57.4	8.6	7.1	0.032
13	6	K	16.6	80	50	78	124	63	45.4	15.6	2.4	0.028
14	6	E	16.8	90	60	80	134	48	71	20	6.5	0.027
15	12	E	24.9	115	75	79	124	29	79.2	16	6.2	0.028
16	10	E	20.1	90	60	133	183	47	75.6	27	18.4	0.035
17	8	K	19.6	100	60	48	128	40	78.4	10	2.8	0.029
18	9	E	15.8	90	50	34	151	57	68.3	6.8	2.5	0.032
19	11	E	23.1	110	75	107	142	40	80.6	21.4	17.9	0.028
20	7	E	16.6	90	60	37	116	40	68.6	7.4	8.9	0.038
21	12	K	22.3	100	70	63	139	55	71.4	12.6	1	0.033
22	8	K	16.3	110	60	47	176	52	87.3	6.8	2.5	0.031
23	12	K	18.0	110	75	144	166	51	86.2	28.8	15.9	0.035
24	12	E	17.0	120	80	46	139	47	82.8	9.2	11.2	0.034
25	11	E	22.6	110	80	63	139	55	71.4	12.6	2.4	0.036
26	11	K	24.9	110	75	45	168	49	88.4	9	5.3	0.033
27	9	E	16.3	90	70	54	129	43	86.4	18.4	8.4	0.036
28	10	K	23.1	100	60	68	118	42	74.2	21.2	9.3	0.034
29	8	E	16.4	110	70	46	122	58	62.4	23.1	11.2	0.038

□