



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PRİMER EPİLEPSİ TANISIYLA İZLENEN KIZ ERGENLERDE
ANTİEPİLEPTİK MONOTERAPİ TEDAVİSİNİN PUBERTAL
HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Nazım GÜZELBAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2020

PDF Eraser Free





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PRİMER EPİLEPSİ TANISIYLA İZLENEN KIZ ERGENLERDE
ANTİEPİLEPTİK MONOTERAPİ TEDAVİSİNİN PUBERTAL
HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Nazım GÜZELBAĞ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Alkım ÖDEN AKMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2020

PDF Eraser Free



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini sunarak sade bir doktor olarak girdiğim çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olarak yetişmemi sağlayan bütün hocalarıma, kıdemlilerime, çalışma arkadaşlarıma, yardımcı hizmetlerde görevli personellere, hastalara, hasta yakınlarına başta olmak üzere eğitimime katkısı olan herkese yürek dolusu teşekkür ederim.

Ve ayrıca...

Tezin fikir kısmından yazılışına kadar desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren başta tez danışmanın Uzm. Dr. Alkım ÖDEN AKMAN'a; çocuk nöroloji kliniği ve Uzm. Dr. Zeynep Selen KARALÖK'e; çocuk endokrinoloji kliniği, Doç. Dr. Seyit Ahmet UÇAKTÜRK ve Uzm. Dr. Pınar KOCAAY'a; çocuk radyoloji kliniği ve Uzm. Dr. Altan GÜNEŞ'e teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca yanımdan bir an olsun ayrılmayan, bu zorlu dönemi beraber atlattığımız Dr. Merve, Dr. Cihan, Dr. Cem'e teşekkür ederim.

Ve en çok da...

Otuz senedir bir an olsun bile desteklerini esirgemeyen, annem Gülperi GÜZELBAĞ ve babam Naim GÜZELBAĞ'a; tıp fakültesine ilk adım attığım an tanıdığım, tıbbi başta olmak üzere hayatla ilgili her şeyi beraber öğrendiğim, on senedir başımı ne yana çevirsem görmekten büyük mutluluk duyduğum, her anımı beraber geçirmekten büyük keyif aldığım hayat arkadaşım, meslektaşım, canım eşim Dr. Berivan GÜZELBAĞ'a her zaman ve her olayda olduğu gibi asistanlık ve tez yazım sürecinde de yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.EPİLEPSİ.....	3
2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi	3
2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı.....	3
2.1.3. Epilepsinin Epidemiyoloji	4
2.1.4. Epilepsinin Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Epilepsinin Sınıflandırılması	6
2.1.6. Epilepsinin Etyolojisi.....	8
2.1.7. Epilepsi Tedavisi.....	13
2.1.7.1. Valproik Asit.....	16
2.1.7.2. Levetirasetam.....	17
2.2 PUBERTE.....	18
2.2.1.Puberte Tanımı.....	18
2.2.2..Pubertede Hormonal Değişimler.....	18
2.2.3. Pubertenin Evrelendirilmesi.....	19
2.2.4. Menstural Fizyoloji.....	20
2.2.4.1. Foliküler Faz	21
2.2.4.2. Ovulasyon	23
2.2.4.3. Luteal Faz.....	23
2.2.4.4. Menstural Siklusta Endometriumda Saptanan Değişiklikler	24

2.2.4.4.1. Proliferasyon Fazı:	24
2.2.4.4.2. Sekretuar Faz	24
2.2.4.4.3. İmplantasyon Fazı.....	24
2.2.4.4.4. Mentural Kanama Fazı.....	24
2.2.5. Hiperandrojenizm	26
2.2.5.1. PKOS	28
2.2.5.2. Kontenital Adrenal Hiperplazi.....	29
2.2.6. Hirsütizm.....	30
3.GEREKÇE VE YÖNTEM.....	32
3.1. ÖRNEK BÜYÜKLÜĞÜ VE İSTATİSTİKSEL GÜÇ	33
3.2. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ	33
3.3. KAN ÖRNEKLERİ.....	35
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKÇA.....	69
8.ÖZGEÇMİŞ	84
9.EKLER	86
EK-1 TEZ ONAY BELGESİ.....	86
EK-2 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU.....	87
EK-3 BÜTÇE İÇİN TUEK KARARI	90
EK-4 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORM.....	91
EK-5 HASTA TAKİP FORMU	92

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Epilepsinin Etyolojik Sınıflandırılması

Tablo 2.2. Antiepileptik İlaçların Etkinlik Spektrumu ve Özellikleri

Tablo 2.3. Antiepileptik İlaçların Doz Ve Yan Etkileri

Tablo 2.4. Tanner Puberte Evrelendirilmesi

Tablo 2.5. PKOS Tanı Kriterleri

Tablo 2.6. Hirşutizm / Hiperandrojenizm Nedenleri

Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Tablo 3.2. Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılanların Ortalama Yaşı

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan İlaç Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süreleri

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Boy, Boy Persentil, Boy SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların VKİ, VKİ Persentil, VKİ SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların serum TSH, serum ST4 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Östrodiol, serum FSH, serum LH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Total Testosteron, Serum Serbest Testosteron, Serum SHBG Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum 17 OH Progesteron, Serum Androstenedion, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.10. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.11. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.12. Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Aralıklarının Karşılaştırılması

Tablo 4.13. Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Kanama süreleri

Tablo 4.14. Çalışmaya Katılan Hastaların Akne, Saç Dökülmesi, Akantozis Varlığı

Tablo 4.15. Çalışmaya Katılan Hastaların Modifiye Ferriman Gallwey Hirsutizm Skoru

Tablo 4.16. Çalışmaya Katılan Hastaların Sağ Over Volüm, Sol Over Volüm, Endometrium Çift Duvar Kalınlığının Karşılaştırılması

Tablo 4.17. Çalışmaya Katılan Hastaların Dominant Folikül Boyutlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.18. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.19. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.20. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Boy, Boy Persentil, Boy SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.21. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre VKİ, VKİ Persentil, VKİ SDS Karşılaştırılması

Tablo 4.22. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum TSH, Serum ST₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.23. Çalışmaya Katılan LEV kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum TSH, Serum ST₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.24. Çalışmaya Katılan VPA kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Östradiol, Serum FSH, Serum LH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.25. Çalışmaya Katılan LEV kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Östradiol, Serum FSH, Serum LH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.26. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Kortizol Ve Serum Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.27. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Kortizol Ve Serum Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.28. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Total Testosteron, Serum Serbest Testosteron, Serum SHBG Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.29. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum Total Testosteron, Serum Serbest Testosteron, Serum SHBG Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.30. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum 17 OH Progesteron, Serum Andrositenoidon, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.31. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Serum 17 OH Progesteron, Serum Andrositenoidon, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.32. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Adet Süresi Ve Adet Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 4.33. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Adet Süresi Ve Adet Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının Karşılaştırılması

Tablo 4.34. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Sağ Over Volümü, Sol Over Volümü, Endometrium Çift Duvar Kalınlığının Karşılaştırılması

Tablo 4.35. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Sağ Sol Over Volümü, Sol Over Volümü, Endometrium Çift Duvar Kalınlığının Karşılaştırılması

Tablo 4.36. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Dominant Follikül Boyutunun Karşılaştırılması

PDF Eraser Free

Tablo 4.37. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Dominant Follikül Boyutunun Karşılaştırılması



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ILEA 2017 Epilepsi Sınıflandırılması

Şekil 2.2. Menstural Siklus Görseli



KISALTMALAR

- İLEA:** Uluslararası Epilepsi Birliği
AEİ: Antiepileptik ilaç
VPA: Valproik asit
LEV: Levetirasetam
PB: Fenobarbital
LTG: Lamotrijin
CBZ: Karbamazepin
Na⁺: Sodyum
Ca⁺²: Kalsiyum
K⁺: Potasyum
PKO: Polikistik Over
PKOS: Polikistik Over Sendromu
DHEASO₄: Dehidroepiandrosteronsülfat
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
E₂: Östrodiol
PRL: Prolaktin
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
ST₄: Serbest Triiyodotironin
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
LH: Luteinleştirici Hormon
GH: Büyüme Hormonu
GHRH: Büyüme Hormonu Salıcı Hormon
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
BMI: Bazal Metabolizma Hızı
SDS: Standart Sapma
SV2A: Sinaptik Vezikül Proteini 2A

ÖZET

Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Antiepileptik ilaçların (AEİ) reproduktif sistem üzerine bir çok yan etkisi gösterilmiştir. VPA uzun süredir kullanılan hiperandrojenizme neden olduğu kabul gören AEİ'dir. Levetirasetam (LEV) son yıllarda kullanılmaya başlanan, geniş spektrumlu AEİ'dir. Pubertal dönemde sık kullanılan VPA ve LEV'in reproduktif sistem üzerine etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza hastanemiz pediatrik nöroloji polikliniğinde takipli, en az 6 aydır VPA ya da LEV kullanan, en az 2 senedir adet gören, ek komorbid durumu olmayan kız hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak en az 2 senedir adet gören sağlıklı grup çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastalardan adet sonrası ilk 3 günde kan alınıp aynı gün serumunda FSH, LH, östrodiol, total testosteron, serbest testosteron, SHBG, 17 OH progesteron, androstenedion, DHEASO₄, kortizol çalışıldı. Hastaların adet ilk 3 günü pelvik ultrason ile over boyutları, dominant folikül boyutları, endometrium çift duvar kalınlığı, ek patoloji açısından ürogenital sistem ve srenal bezleri değerlendirildi. Hastaların fizik muayneleri yapıp antropometrik ölçümleri kayıt altına alındı. Hastaların Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması yapıldı. İlaç kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca ilaç kullanan hastalar da kullanım süresine göre değerlendirildi. Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi.

Bulgular : Çalışmaya 16'sı VPA, 15'i LEV kullanan hasta ve 30 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında antropometrik ölçümler, over morfolojisi, endometrium çift duvar kalınlığı, modifiye Ferriman Gallwey skorlaması arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyleri istatistiksel olarak yüksek; menstrual siklus uzunluğu oransal olarak fazla bulundu. VPA kullanan hastalarda serum 17 OH progesteron ve DHEASO₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük

PDF Eraser Free

bulundu. LEV kullanan hastalarda saç dökülmesi oranı istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu. Bu değişimler ilaç kullanım süresi ile istatistiksel olarak ilişkilendirilemedi.

Tartışma ve sonuç: VPA ve LEV uzun dönem kullanımında pubertal dönemde menstrual düzeni etkilleyebilecek hormonlar değerlendirildiğinde; sadece VPA grubunda TSH yüksekliği saptanmıştır. Bu sonuçlar; geniş vaka-kontrol çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, valproik asit (VPA), levetirasetam (LEV), Puberte, Hirsütizm, Hormon



ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Antiepileptic Monotherapy on Pubertal Hormones in Female Adolescents with Primary Epilepsy Diagnosis

Objective: Anti-epileptic drugs have been shown to have many side effects on the reproductive system. VPA is an antiepileptic drug that has been used for a long time and is recognized to cause hyperandrogenism. LEV is a broad spectrum antiepileptic agent that has been used in recent years. We examined the biochemical and physical effects of VPA and LEV which are commonly used in the pubertal period on the reproductive system.

Materials and Methods: In our study, female patients who were followed-up at the pediatric neurology outpatient clinic of our hospital, who had been using VPA or LEV for at least 6 months, who had had their menstrual period for at least 2 years ago and had no additional comorbid condition were included. A healthy group who had had their menstrual period for at least 2 years was included as the control group. In the first 3 days of the menstrual period; serum FSH, LH, estradiol, total testosterone, free testosterone, SHBG, 17 OH progesterone, androstenedione, DHEASO₄, cortisol were studied. In addition, ovarian dimensions, dominant follicle lengths, endometrial double wall thickness and adrenal glands were evaluated for additional pathology. Anthropometric measurements of the patients and modified Ferriman Gallwey scoring and additional physical examinations were performed for hirsutism. Patients using drugs were compared with the healthy control group. In addition, patients using medication were evaluated according to their duration of use. Data were evaluated using IBM SPSS Statistics 22.0 statistical package program.

Results: 16 VPA, 15 LEV and 30 control patients were included in the study. There was no significant statistical difference between anthropometric measurements, ovarian morphology, endometrial double wall thickness, modified Ferriman Gallwey scores between VPA, LEV and control groups. TSH levels were significantly higher and menstrual cycle length was higher percentage in the VPA group. 17OH

PDF Eraser Free

progesterone and DHEASO₄ were significantly lower in VPA patients and these results could not be statistically associated to the duration of drug use. Acne development was statistically significant in patients using LEV, but could not be statistically associated with drug use time.

Discussion and Conclusion: In the long-term use of VPA and LEV, when hormones that may affect the menstrual regularity in the pubertal period are evaluated; the increase of serum TSH was detected only in the VPA group. These results should be evaluated together with large case-control study results.

Key words: Epilepsy, valproic acid (VPA), levetiracetam (LEV), Puberty, Hirsutism, Hormone,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte, hipotalamo-hipofizo-gonadal aks üzerindeki negatif feedback etkinin ortadan kalkması, pulsatil Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) salınması ile artan gonadotropinlere bağlı ortaya çıkan fiziksel ve psikososyal değişimdir [1] [2]. Kızlarda overlerden, erkeklerde testislerden sentezlenen gonadotropinler, surrenal bezden sentezlenen steroid yapıda hormonlar pubertenin başlamasında ve gelişiminde rol oynarlar [3].

Kızlarda puberte başladıktan ortalama 2,5 yıl sonra menarş başlar. Menarş sonrası ilk yıllarda menstural sikluslar uzun ve anovulatuardır. Zamanla ovulatuvar ve düzenli menstural sikluslar başlar [4]. Düzenli menstural döngü hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın ve reproduktif sistemin düzgün çalıştığının göstergesidir.

Epilepsi, adölesan dönemde en sık görülen nörolojik hastalık olup, ILEA (Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik) tarafından güncel şekliyle: (1) Aynı gün içerisinde tetikleyici neden olmadan en az iki nöbet geçirmek (2) bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine (\geq %60) benzer olması (3) bir epilepsi sendromu tanısı almak olarak tanımlanmıştır [5].

Epilepsi tedavisinde en az yan etkili, oral emilimi iyi, terapötik aralığı geniş, uygun maliyetli, bilişsel ve işlevsel kayba neden olmayan ilaç seçilmelidir [6]. Çocukluk ve ergenlik yaş grubunda VPA, LEV, LTG en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardır [7].

Valproik asit tüm nöbet tiplerine etkili, sık kullanılan AEİ'dir. VPA'nın oral biyoyararlanımı çok yüksektir. VPA'nın GABA etkinliğini artırıp, iyon geçişlerini düzenleyerek antiepileptik etki yaptığı düşünülmektedir. VPA karaciğerden metabolize olmaktadır [8]. VPA'nın kilo alımı, insülin direnci, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperamonemi, hipotalamo-hipofizo-gonadal aksı bozarak adet düzensizliği, overlerde PKO görünüm, hiperandrojenizm ve PKOS yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir [9]. Bu yan etkiler adölesan döneminde bulunan epilepsili kız hastalarda VPA kullanımını kısıtlamıştır [10].

Levetirasetam, sık tercih edilen yeni jenerasyon AEİ'dir. LEV geniş spektrumlu ve oral biyoyararlanımı yüksek olan bir antiepileptiktir. LEV'in etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da; sinaptik vezikül proteini 2A ilaç için bağlanma bölgesi olup, hayvan deneylerinde bu bağlanmanın antiepileptik etkiye neden olduğu gösterilmiştir [11]. LEV juvenil miyoklonik epilepsi ve çocukluk çağı epilepsilerinde yaygın olarak kullanılır [12] [13]. LEV henüz yeni kullanıma girmiş bir ilaç olmasına rağmen reproduktif sistem üzerine yan etkilerinin az olması nedeniyle kız hastalarda epilepsi tedavisinde VPA'ya oranla daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Kızlarda puberte döneminde hiperandrojenizm sık karşılaşılan bir problemdir. Hem over hem de surrenal bez kaynaklı hormonlar hiperandrojenizme neden olmaktadır. Hiperandrojenizm nedenleri: Polikistik over sendromu, Cushing sendromu, Konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden surrenal ya da ovaryan kitleler ve konjenital olmayan adrenal hiperplaziler [14]. Hiperandrojenizmde klinikte erkek tipi yayılım gösteren kıllanma, erkek tipi saç dökülmesi, seste kalınlaşma ve kabalaşma, labium majörde hipertrofi, kas kitlesinde artış, insülin direnci ve obeziteye neden olmaktadır [15]. Hiperandrojenizme en sık neden olan AEİ VPA'dır. VPA kullanımı yüksek serum testosteron, androstenedion, DHEASO₄ düzeylerine, overlerde polikistik değişikliklere ve adet düzensizliğine neden olduğu çalışmalarda belirtilmiştir [16]. Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda VPA'nın hiperandrojenizm, hirsütizm ve adet düzensizliğini sık yaptığı gösterilmiştir [17]. Bu nedenle reproduktif dönemde VPA kullanmaktan kaçınılmaktadır.

AEİ'lerin reproduktif dönemde hormonlar üzerine etkileri ile ilgili çokça çalışma olmasına rağmen; adölesan kızlarda sık kullanılan bu iki ilacın (LEV ve VPA) hiperandrojenizm yaptığını biyokimyasal ve fiziksel olarak ortaya koyan çalışma yoktur.

Biz de çalışmamızda adölesan dönemde VPA'yı ve LEV'i düzenli kullanan epilepsi tanısı ile takipli hastaları hiperandrojenizm açısından fiziksel, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemi (suprapubik pelvik ultrason) ile değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kaynaklar Babiller döneminde ait olup, epilepsi Yunanca'da "yakalamak", "kavramak" anlamına gelen "epilambanein" kelimesinden gelmektedir [18]. Epilepsinin ilk gerçek tanımı Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat, M.Ö 5. yüzyılda epilepsinin beyinden kaynaklandığını, diyet ve ilaçla tedavi edilebileceğini iddia etmiştir [19].

Epilepsinin ilk tanımı 1874 yılında İngiliz nörolog John Hughlings Jackson tarafından yapılmıştır. Jackson Hughlings, epilepsiyi 'beynin gri cevherinin akut ve lokal deşarjları' olarak tanımlamıştır [20]. Epilepsi tanımı 20. Yüzyılda netleştirilmiş ve hastalık sınıflandırılmaya başlanmıştır. Özellikle 1929 yılından sonra Alman psikiyatrist Hans Berger'in elektroensefalografiyi (EEG) bulması ile birlikte epileptolojide önemli bir atılım yapılmıştır [21]. ILAE (Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik) son dönemlerde hastalığı sınıflandırmaya başlamış ve en son da 2017 yılında revize edilip yayımlanmıştır.

2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı

Konvülziyon, belirli bir zaman aralığında aniden ortaya çıkan istemsiz kas kasılmalarıdır. Epileptik nöbet, nöronların anormal deşarjları ile oluşan bilinç değişikliklerinin eşlik ettiği, motor hareketler, duyu bozuklukları ve otomatizmaların olduğu klinik tablodur [22]. Epilepsi, aralarında en az 24 saat olmak üzere, tetikleyici faktör olmadan en az iki epileptik nöbetin olması durumudur [22].

2.1.3. Epilepsinin Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda epilepsi gelişiminin etnik köken, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmediği gösterilmiştir. Ülkeler arasındaki gelişmişlik düzey farklılıkları epilepsi gelişiminde rol oynamaktadır.

Dünya genelinde yaklaşık olarak 10,5 milyon on beş yaş altı epilepsili çocuk bulunmaktadır ve bu sayıya her yıl %40'ı bu popülasyonda olan 3,5 milyon yeni epilepsili hasta eklenmektedir [23]. Çocukluk döneminde yapılan prevelans çalışmalarında epilepsi prevelansı gelişmekte olan ülkelerde yüz binde 61-124; gelişmiş ülkelerde ise yüz binde 41-50 arasındadır [23]. On beş yaş altı çocukların binde 10-17'si en az bir uyarılmamış nöbet geçirirken, binde 7-8'sinde ise geçirilen nöbetler tekrar etmektedir [23]. Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde epilepsi sıklığı yüz binde 20-70 arasındayken; sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yüz binde 64-122 arasındadır [24]. Çoğunlukla çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen epilepsi gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin daha uzun olması nedeniyle ileri yaşlarda ikinci pikini yapmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda epilepsi çocukluk dönemi ve ileri yaşlarda olmak üzere iki kez pik yapmaktadır [25].

Fiest ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladıkları geniş çaplı bir meta analiz çalışmasında epilepsi nokta prevelansı binde 6,38 iken; yaşam boyu epilepsi prevelansı binde 7,60 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş ve cinsiyetin epilepsi gelişiminde farklığa neden olmadığı gösterilmiştir [26]. Ülkemizde Onal ve arkadaşlarının İstanbul genelinde yaptığı bir çalışmada epilepsi prevelansı binde 8 olarak bulunmuştur [27]. Serdaroğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları epidemiyolojik bir çalışmada ise; 0-16 yaş gurubunda epilepsi prevelansı binde 8 olarak bulunmuştur [28]. Başka bir çalışmada Aydın ve arkadaşları İzmir'de 7-17 yaş aralığında epilepsi prevelansını binde 5,8 olarak bulmuşlardır [29]. Başka bir çalışmada Topbaş ve arkadaşları Trabzon'da 0-17 yaş aralığında epilepsi prevelansını binde 8,6 olarak bulmuşlardır [30]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da kızlar ve erkekler arasında hastalığın görülme sıklığı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

2.1.4. Epilepsinin Patofizyoloji

Beyin, birbiriyle iletişim halinde olan nöron adı verilen çok sayıda özelleşmiş hücre ve destek hücrelerinden oluşmaktadır. Nöronlar arasındaki iletişim ve nöronlarda meydana gelen etki oluşan aksiyon potansiyeli sayesinde olmaktadır.

Nöron dış ve iç zarları arasında $-50 - -70$ mV'luk istirahat potansiyeli adı verilen potansiyel fark vardır. Bu potansiyel farkı $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz pompası başta olmak üzere, iyon kanallarının farklı geçirgenliği, hücre içinde negatif yüklü proteinler, hücre içinde olan ve hücre zarından geçemeyen iyonlar sağlamaktadır [31].

Sinaps, iki nöron arasındaki iletişimin sağlandığı nöronlar arasındaki bölümdür. Nöronlar arasındaki iletişim nörotransmitter adı verilen kimyasal maddeler sağlanmaktadır. Presinaptik uçtaki aksiyon potansiyeli sonrasında meydana gelen etkiyle salınan nörotransmitter, postsinaptik hücrede iyon geçirgenliğinde değişikliğe neden olur ve bu değişiklik postsinaptik hücrede eksitasyon ya da inhibisyon ile aksiyon potansiyelini başlatır.

Bazı nörotransmitterler uyarıcı etkiye sahipken bazıları da inhibisyona neden olmaktadır. Asetilkolin, glutamat ve aspartat uyarıcı nörotransmitterlerdir. Gama aminobütirik asit (GABA), glisin, noradrenalin, dopamin, serotonin ve taurin ise inhibitör nörotransmitterlerdir [32]. Beyinin fonksiyonel yapısı içerisinde uyarılma ve inhibisyon denge halindedir. Epilepsi etyolojisinde yer alan nedenler (asfiksi, hipoglisemi, genetik nedenler vs.) bu uyarılma inhibisyon dengesini bozarak hücrelerde uyarılabilirliğinin artışına neden olmaktadır [33].

Glutamat, beyinde en fazla bulunan serbest aminoasittir. [34] Glutamat MSS'de ana uyarıcı nörotransmitterdir. [35] Glutamat, iki şekilde sentezlenmektedir. İlki nöronlarda krebs döngüsü ile; ikincisi de glial hücrelerde glutamin glutamat dönüşümü ile olmaktadır. [36] Glutamatın iyonotropik (NMDA, AMPA, kainat) ve metabotropik reseptörleri vardır. Her bir reseptörün çok sayıda alt tipleri vardır. [37] Glutamat aksiyon potansiyeli sonrasında presinaptik uçtan salınır, postsinaptik membranda Na^+ ve Ca^+ iyon kanalları üzerine etki eder. Glutamat post sinaptik membranda etkisinden sonra, EAAT₂ reseptörü aracılığıyla sinaptik aralıktan

uzaklaştırılmaktadır. [38] GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir [39]. GABA'nın iyonotropik (GABA_a, GABA_c) ve metabotropik (GABA_b) reseptörleri vardır. [40]

Kortikal uyarılma; uyarıcı ve inhibe edici arasındaki dengeye bağlıdır [39]. Epilepside bu denge uyarılma yönüne bozulmuştur.

2.1.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsiler beyinde köken aldıkları bölgeler ve yayılımlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Uluslararası epilepsi sınıflandırması ILEA tarafından ilk olarak 1981 yılında yayınlanmış, 2017'de güncellenmiştir. Bu sınıflandırma şekil 2.1.'de gösterilmiştir.

Yapılan son ILEA sınıflandırması ile öncelikle nöbet tipinin, ardından epilepsi tipinin belirlenmesi ve üçüncü olarak da epilepsi sendromlarına uyup uymadığının belirlenmesi önerilmiştir. Etyolojik faktörler ise bu yeni sınıflandırmada her basamakta göz önünde bulundurulmuş ve altı ayrı kategoride değerlendirilmiştir [41].

Epilepsi sendromları belirli yaşta görülen, belirli görüntüleme özellikleri olmasıyla hem sınıflandırmada hem de tedavide kolaylıklar sağlamaktadır.

ILEA sınıflandırılmasında nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve başlangıcı belli olamayan nöbetler olarak sınıflandırılmıştır [42].

Fokal nöbetler beynin tek bir bölgesinden köken alan hem nöbet sırasında hem de EEG'de anatomik lokalizasyona uyan nöbetlerdir [5]. Fokal nöbetler sırasında bilinç durumu değişkendir. Fokal nöbetler, motor nöbetler ve motor olmayan nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Motor nöbetler otomatizmalar, atonik, tonik ve epileptik spazmlar, hiperkinetik, miyoklonik ve tonik kasılmalar olarak sınıflandırılmıştır. Fokal motor olmayan nöbetler ise de otonom, davranış duraksaması, kognitif, emosyonel ve duyuşsal olarak sınıflandırılmıştır. Bazen fokal başlayan bir nöbet karşı hemisfere yayılıp, tonik klonik bir nöbete neden olabilir.

Jenaralize nöbetler bir grup nöron topluluğundan başlayan, hızla çoklu bölgelere yayılan nöbetlerdir. Jenaralize nöbetler motor ve motor olmayan nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Motor nöbetler: tonik-klonik, klonik, miyoklonik, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik, atonik, epileptik spazmlar olarak; motor olmayan nöbetler ise tipik, atipik, miyoklonik, göz kapağı miyoklonisi olarak sınıflandırılmıştır.

Başlangıcı belli olmayan nöbetler ise motor ve non-motor nöbetler olarak sınıflandırılmıştır [42] [5, 41].

Şekil 2.1. İLEA 2017 Sınıflandırılması

Fokal başlangıç	Jenaralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
Bilinç açık Bilinç kapalı		
Motor Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Motor Tonik-klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik— klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar	Motor Tonik-klonik Epileptik spazm
Motor dışı Otonom Donma Kognitif Duyusal Duyusal	Motor dışı Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonusu	Motor dışı Donma
		Sınıflandırılmamış

Fisher, R.S., et al., *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia*, 2017. **58**(4): p. 531-542.

2.1.6. Epilepsinin Etyolojisi

Mevcut sınıflandırmalar epilepsi etyolojisini ayrıntılı olarak kategorize edememişlerdir. Epilepsi sınıflandırmasında bazı etyolojik şemalar önerilmektedir. Simon D. Shorvon ve arkadaşları epilepsi etyolojisini 4 ana alt gruba ayırmışlardır. Epilepsi, idiyopatik epilepsi, semptomatik epilepsi, provoke epilepsi ve kriptojenik epilepsiden oluşan 4 ana alt gruba ayrılmıştır [43].

İdiyopatik Epilepsi: Nöropatolojik ve nöroanatomik bozukluğun olmadığı, tanımlanamamış ama genetik geçiş düşünülen epilepsidir.

Semptomatik Epilepsi: Nöroanatomik veya nöropatolojik bozukluk ile kazanılmış genetik kökenli bir hastalık sonucu oluşan epilepsidir.

Provoke Epilepsi: Spesifik sistemik veya çevresel nedenler sonucu gelişen epilepsidir.

Kriptojenik Epilepsi: Üç ana tanımlamaya girmeyen epilepsilerdir. Erişkin başlangıçlı epilepsilerin çoğu bu kategoridedir.

Simon D. Shorvon ve arkadaşlarının yapmış oldukları epilepsinin etyolojik sınıflandırılması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Epilepsinin Etyolojik Sınıflandırılması

Ana Kategori		Alt kategori	Örnek
Semptomatik Epilepsi	Ağırlıklı Olarak Genetik Veya Gelişimsel Nedenler	Çocukluk Çağı Epilepsi Sendromları	West Sendromu Lennox-Gastaut Sendromu
		Progresif Miyoklonik Epilepsiler	Unverricht Lundborg Hastalığı Dentato-Rubro-Pallido-Luysian Atrofisi Lafora Body Hastalığı Mitokondriyal Sitopati Siyalidoz Nöronal Seroid Lipofusinozis Miyoklonik Böbrek Yetmezliği Sendromu
		Nörokutan Sendromlar	Tübüler Skleroz Nörofibromatozis Sturge Weber Sendromu
		Diğer Nörolojik Tek Gen Hastalıkları	Angelman Sendromu Lizozomal Hastalıklar Nöroakantositoz Organik Asidemiler Ve Peroksizomal Bozukluklar Porfiri Pridoksin Bağımlı Epilepsi Rett Sendromu Üre Siklus Bozuklukları Wilson Hastalığı Kobalamin Ve Folat Metabolizması Bozuklukları

Semptomatik Epilepsi	Ağırlıklı Olarak Genetik Veya Gelişimsel Nedenler	Kromozom Fonksiyon Bozuklukları	Down Sendromu Frajil X Sendromu 4p Sendromu İsodisentrik Kromozom 15 Ring Kromozom 20
		Beynin Yapısal Gelişim Anomalileri	Hemimegalensefali Kortikal Displazi Agiri, Pakigiri Korpus Kallozum Agenezisi Polimikrogría Şizensefali Periventriküler Nodüler Heterotopi Mikrosefali Araknoid Kist
	Ağırlıklı Olarak Kazanılmış Nedenler	Hipokampal Skleroz	Hipokampal Skleroz
	Serebral Travma	Açık Kafa Travması Kapalı Kafa Travması Epilepsi Ameliyatı Sonrası Bebeklerde Kaza Dışı Kafa Yaralanması	

Semptomatik Epilepsi	Ağırlıklı Olarak Kazanılmış Nedenler	Serebral Tümör	Glioma, Ganglioglioma Hamartoma DNET Hipotalamus Hamartomu Meningiyom Sekonder Tümörler
		Serebral Enfeksiyon	Viral Menenjit Ve Ensefalit; Bakteriyel Menenjit Ve Apse Sıtma Nörosistisercosis Tüberküloz; HIV
		Serebrovasküler Hastalıklar	Beyin Kanaması, Serebral Enfarktüs Dejeneratif Vasküler Hastalıklar Arteriyovenöz Malformasyon Kavernöz Hemanjiyom
		Serebral İmmünolojik Hastalıklar	Rasmussen Ensefaliti SLE Ve Kollajen Vasküler Hastalıkları İnflamatuvar Ve İmmünolojik Bozukluklar
		Dejeneratif Ve Diğer Nörolojik Koşullar	Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demans Bozuklukları Çoklu Skleroz Ve Demiyelinizan Bozukluklar Hidrocefali Ve Porencefali

Ana Kategori	Alt Kategori	Örnek
İdiyopatik Epilepsi	Tek Gen Hastalığı Sebepli Saf Epilepsi	İyi Huylu Ailesel Yenidoğan Konvülsiyonları Otozomal Dominant Frontal Lob Epilepsisi Febril Konvülzyon İle Birlikte Generalizi Epilepsi Çocukluk Çağında Şiddetli Miyoklonik Epilepsi İyi Huylu Yetişkin Ailesel Miyoklonik Epilepsi
	Kompleks Kalıtım Sebepli Saf Epilepsiler	İdiyopatik Generalize Epilepsi (Ve Alt Tipleri) Bening Çocukluk Çağı Epilepsileri
Ana Kategori	Alt Kategori	Örnek
Proveke Epilepsi	Proveke Edici Faktörler	Ateş Uyku Uyanıklık Döngüsü Metabolik Ve Endokrin Kaynaklı Nöbetler İlaca Bağlı Nöbetler Alkol Ve Toksin Kaynaklı Nöbetler
	Refleks Epilepsiler	İşığa Duyarlı Epilepsiler İrkilmenin Neden Olduğu Epilepsiler İşitsel Kaynaklı Epilepsi Sıcak Su Epilepsisi

2.1.7. Epilepsi Tedavisi

Tetikleyici faktör olmadan, farklı günlerde en az iki kez nöbet geçiren, ilk nöbetten sonra EEG ve kranial görüntüleme patoloji saptanan veya nörolojik muayenesinde anormallik saptanan hastalara AEİ başlanmalıdır. İlk nöbetinde pozitif aile öyküsü olmayan, kranial görüntüleme ve nörolojik muayenesi normal olan, EEG'si normal olan hastaya tedavi başlanması önerilmez [44].

Epilepsi tedavisinde amaç, en az yan etkiyle bilişsel ve işlevsel kayıplara neden olmadan, nöbet kontrolünün sağlanmasıdır [45]. Epilepsi tedavisi en az 2 sene hatta bazen ömür boyu süreceği için AEİ seçimi yapılırken; yaş, cinsiyet, etnik köken, genetik faktörler, yaşam biçimi, sosyoekonomik statü, komorbid durumlar, aile öyküsü, epilepsinin tipi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır [5].

Tedaviye tek AEİ ile başlanmalıdır. Tedaviye küçük dozlarla başlanmalı, acil bir durum olmadığı sürece (status epileptikus, sık nöbet geçirme vs.) ilaç dozu yan etkileri en aza indirmek için mümkün olan en düşük etki dozuna kadar artırılmalıdır. Aralıklı olarak ilaçların kan düzeyleri ölçülmeli, hastalar belli aralıklarla kontrole çağrılmalıdır. Nöbetlerin büyük bir çoğunluğu AEİ ile kontrol altına alınırken; AEİ ile kontrol altına alınamayan nöbetler için alternatif olarak ketojenik diyet, vagus sinir uyarımı, radyocerrahi, rezektif cerrahi uygulanmaktadır [46].

İlaçların en önemli etki mekanizmaları; GABA reseptörleri üzerinden inhibisyon artırımı, glutamat reseptörleri üzerinden eksitasyonun azaltılması, sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanal reseptörleri üzerinden artmış olan nöronal uyarımın azaltılmasıdır [47].

Piyasaya ilk sürülen AEİ Fenobarbitaldir. 1990'lara kadar bulunan ilaçlar birinci jenerasyon AEİ olarak adlandırılırken, 1990'lardan sonra bulunan AEİ'ler ikinci jenerasyon AEİ'ler olarak adlandırılmış olup birinci jenerasyon ilaçlara göre daha spesifik tedavi imkanı sağlamışlardır. Birinci ve ikinci jenerasyon ilaçların etkinlik spektrumu ve bazı özellikleri tablo 2.2'de gösterilmiştir. AEİ başlangıç dozları, günlük kullanım dozları ve beklenen yan etkileri tabloda 2.3'de gösterilmiştir [5].

Tablo 2.2. Antiepileptik ilaçların Etkinlik Spektrumu ve Özellikleri

ANTI-EPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ SPEKTRUMLARI			
	Anti-epileptik ilaç	Etkinlik spektrumu	Özellikler
Birinci Jenerasyon AEİ	Valproik Asit	Tüm nöbet tipleri	
	Benzodiazepinler	Tüm nöbet tipleri	Tonik nöbetleri artırabilir (özellikle LGS sendromuna IV kullanılırsa)
	Fenobarbital	Çoğu nöbet tipi	Absans nöbetlere etkisiz
	Primodin	Çoğu nöbet tipi	Absans nöbetlere etkisiz
	Karbamazepin	Fokal ve JTK nöbet	Absans ve miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Fenitoin	Fokal ve JTK nöbet	Absans ve miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Etosüksimid	Absans Nöbet	
İkinci Jenerasyon AEİ	Lamotrijin	Çoğu nöbet tipi	Miyoklonik nöbetleri artırabilir. Fokal, JTK, absans nöbetlere karşı etkinliği belirlenmiş
	Levetirasetam	Çoğu nöbet tipi	Tonik ve atonik nöbetlere etkisi belirlenememiş. Fokal, JTK, miyoklonik nöbetlere etkinliği belirlenmiş
	Topiramet	Çoğu nöbet tipi	Absans nöbetlere etkisi belirlenememiş. Fokal, JTK nöbetlere etkinliği belirlenmiş
	Zonisamid	Çoğu nöbet tipi	Jeneralize nöbetlere etkinliği zayıf olarak belirlenmiş.
	Okskarzepin	Fokal ve JTK nöbet	Absans ve miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Parempanel	Fokal ve JTK nöbet	
	Vigabatrin	Fokal nöbet ve infantil spazm	Miyoklonik nöbetleri artırabilir Tuberoskleroz ile ilişkili infantil spazmda etkinliği belirlenmiş
	Rufinamid	Fokal nöbet ve LGS ile ilişkili Absans nöbet	
	Felbamat	Fokal nöbet ve LGS ile ilişkili Absans nöbet	
	Elisakarbazepin asetat	Fokal nöbet	Absans ve miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Lakosamit	Fokal nöbet	
	Pregabalin	Fokal nöbet	Miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Gabapentin	Fokal nöbet	Miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Tiagabin	Fokal nöbet	Absans ve miyoklonik nöbetleri artırabilir
	Brivarasetam	Fokal nöbet	
	Evorolimus	Tuberoskleroz ile ilişkili nöbet	Tuberoskleroz ile ilişkili fokal nöbetlere karşı etkinliği belirlenmiş
Stiripentol	Dravet sendromu ile ilişkili nöbet	Dravet sendromunda tonik-klonik nöbetlerde VPA ve Klobazam ile kombine kullanılır	

Tablo 2.3. Antiepileptik İlaçların Doz Ve Yan Etkileri

İlaç adı	Ortalama doz (mg/kg/gün)	Günlük doz sayısı	Beklenen yan etki
Karbamazepin	20-30	2-3	Uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, bulanık görme, diplopi, bulantı, hiponatremi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, azalmış kemik minerali yoğunluğu, kalp iletimi anormallikleri
Etosüksimid	20-30	2-3	Mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal, uyuşukluk, aşırı duyarlılık reaksiyonları, psikoz
Fenitoin	4-10	1-2	Nistagmus, baş dönmesi, ataksi, bulanık görme, diplopi aşırı duyarlılık reaksiyonları, hirsutizm, dişeti hiperplazi, azalmış kemik mineral yoğunluğu, serebellar atrofi
Valproik asit	15-40	2	Tremor, bulantı, karın ağrısı, hiperamonemiye, hepatotoksisite, pankreatit, trombositopeni, kilo alımı, alopesi, hiperandrojenizm, PKOS
Lamotrijin	2-10	2	Baş dönmesi, ataksi, bulanık görme, diplopi, uykusuzluk, aşırı duyarlılık reaksiyonları
Levetirasetam	20-60	2	Uyuşukluk, yorgunluk, sinirlilik, saldırganlık, depresyon, psikoz
Okskarbazepin	30-50	2-3	Uyuşukluk, baş dönmesi, istikrarsızlık, ataksi, bulanık görme, diplopi, bulantı, hiponatremi, aşırı duyarlılık reaksiyonlar
Topiramet	2-10	2	Kognitif bozukluklar, uyuşukluk, yorgunluk, depresyon, psikoz, parestezi, glokom, oligohidrozo, hipertermi, anoreksi, kilo kaybı, nefrolitiazis

2.1.7.1. Valproik Asit

VPA en geniş sprektrumlu antiepileptik ilaçlardandır. Bütün epilepsi türlerinde kullanımı vardır. Fokal, jeneralize, miyoklonik nöbetlere etkilidir. VPA bir yağ asidi türevidir. Tam olarak çözülememiş bir mekanizma ile GABA katabolizmasını azaltarak GABA aktivitesini artırır; voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal uyarılmayı azaltır [8].

VPA 15-40 mg/kg/gün dozunda, günlük dozu ikiye bölünerek kullanılır. İlacın oral emilimi iyi olup, oral alımdan sonra hızla metabolize olmaktadır. İlaç kanda %90 üzerinde plazma proteinlerine bağlanmaktadır [48]. İlacın ortalama yarı ömür 8 saattir. İlacın beklenen yan etkileri tremor, bulantı, karın ağrısı, hiperamonemi, hepatotoksisite, pankreatit, trombositopeni, kilo alımı, alopesi, hiperandrojenizm, PKOS'dur [5]. VPA doz bağımlı (tama yakını karaciğerde metabolize olmakta) hepatotoksite, trombositopeni, pankreatit ve amonyak yüksekliği yapmaktadır. Hepatotoksite tespit edildiğinde ilaç dozu azaltılmalı, özgeçmişinde karaciğer hastalığı olan hastaya VPA başlanmamalıdır [49].

VPA kullanımının hiperandrojenizme neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. VPA kullanımı kilo alımına neden olarak insülin sentezini arttırmakta ve SHBG sentezini azaltmakta ve böylece serbest androjen düzeylerinde artış görülmektedir. VPA kullanımı teka hürelerinde artan androjen salgınlanmasına, hepatik sitokrom enzim inhibisyonu ile androjen metabolizmasında inhibisyona neden olarak androjen miktarının artmasına neden olmaktadır.

Litaratürde çok sayıda çalışmada VPA kullanımının yüksek serum testosteron, androstenedion, DHEASO₄ düzeyleri; overlerde polikistik değişiklikler ve menstural düzensizlik ile karakterize üreme endokrin bozukluklarının ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir [16].

Literatürdeki çoğu çalışmada, VPA kullanımının hipotiroidiye neden olduğu gösterilmiştir. Zhang YX ve arkadaşlarının 34 çalışmayı kapsayan bir meta analiz raporunda, epilepsi ile tedavi edilen hastalarda kullanılan AEİ'lerin hipotiroidiye yol açtığı gösterilmiş; bu da en çok VPA ile ilişkilendirilmiştir. VPA kullananlarda serum

ST₄ düzeylerinde istatistiksel azalma; VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyinde istatistiksel artma gösterilmiştir [50].

VPA, idiyopatik ve semptomatik generalize epilepside geniş spektrumu nedeniyle ilk kullanılan ilaçtır; fakat adölesan dönemde tanı alan epilepsi hastalarında kullanıldığında kilo alımı, hiperinsülinizm, hiperandrojenizmin, PKOS gibi yan etkileri nedeniyle yerini yeni kuşak reproduktif sistem üzerine yan etki profili daha dar olan ilaçlara bırakmıştır.

2.1.7.2. Levetirasetam

LEV ikinci jenerasyon, geniş spekturumlu antiepileptik ilaçtır. Bir pirolidon türevi olan LEV'in etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır [11]. Hayvan deneylerinde SV2A olmadığı zaman nöbetler görülmesi esasına dayanarak LEV'in SV2A için bağlanma bölgesi içerdiği, ve bu bağlanmanın Ca⁺² bağımlı ekzositozda rol oynadığı düşünülmektedir [51]. LEV için düşünülen bir başka etki mekanizması ise nöron içerisindeki N-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek kalsiyum seviyesini azaltmasıdır [52].

LEV, 1999 yılından beri erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı, myoklonik, primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmaktadır. 2004 yılında 4 yaşından büyük, 2012 yılında da 1 aylıktan itibaren görülen parsiyel nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. 2006 yılından itibaren de parsiyel başlangıçlı nöbetlerde monoterapi olarak kullanılmaktadır [53] [54].

İlaç oral olarak alınca tama yakın absorbe olup, büyük kısmı değişmeden atılmaktadır. LEV 20-60 mg/kg/gün dozunda ve günlük doz ikiye bölünerek kullanılmaktadır [12].

İlacın beklenen yan etkileri: uyuşukluk, yorgunluk, uyku süresinde kısalma, baş ağrısı, motor koordinasyonda bozulma, sinirlilik, saldırganlık, ajitasyon, depresyon ve psikozdur [5].

LEV ile ilgili yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır, bu çalışmalarda LEV kullanımının endokrin sistem üzerine etkileri gösterilmemiş, bazı hayvan deneylerinde LEV kullanımının enzim indüksiyon ve inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Rauchenzauner ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda LEV kullanımının androjen seviyelerinde artışa, kilo artışına, menstural düzende bozulmaya neden olmadığı gösterilmiştir [55]. Sigrid Svalheim, Kristine von Krogh, Taubøll E yapmış oldukları çalışmalarda in vitro ve hayvan çalışmalarında yüksek doz LEV kullanımının enzim indüksiyonuna ve inhibisyonu ile hormon düzeylerinde değişikliğe neden olabileceği gösterilmiştir [56] [57] [58].

LEV geniş spektrumlu ilaç olması, reproduktif sistem üzerine VPA benzeri olumsuz etkilerinin olmaması, kilo alımı yapmaması, androjen seviyelerinde artışa neden olmaması, adet düzenini değiştirmemesi nedeniyle adölesan kız hastalarda uygun endikasyonda VPA'ya oranla daha çok tercih edilir hale gelmiştir.

2.2 PUBERTE

2.2.1.Puberte Tanımı

Puberte, fiziksel ve psikososyal olarak olgunlaşma ile karakterize gelişimsel bir aşamadır [59]. Ergenlikteki fiziksel değişimler gonadal sex hormonlarının üretiminin sonucu meydana gelmektedir [3]. Gonad sex hormonlarının ergenliği başlatması ve devam ettirebilmesi için GnRH'nın pulsatil salınması gerekmektedir. GnRH'nın pulsatil salınmasını hipotalamo-hipofizo-gonadal aks sağlamaktadır [60].

2.2.2..Pubertede Hormonal Değişimler

Kızlarda artmış over östrodiol seviyesi ortalama 10 yaşında meme gelişimine (8-12 yaş) neden olmakta ve meme gelişimi (telarş) kızlarda pubertenin ilk bulgusu olarak sayılmaktadır [61]. Menarş ise telarştan ortalama 2,5 yıl sonra

gerçekleşmektedir. Erkeklerde testis volümünün 4 ml üzerine çıkması ilk gerçek puberte belirtisi olarak ortalama 11,5 yaşında gerçekleşmektedir [62].

Pubertede hormonal değişiklikler hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın çalışması ile başlar. İlk olarak prepubertal dönem boyunca GnRH salınımı üzerindeki inhibisyonun kalkar. GnRH salınımının pulsatil olması ile hipofizden FSH ve LH pulsatil olarak salınmaya başlar. LH erkeklerde Leyding hücreleri üzerine etki ederek testosteron salınımına, kızlarda ise teka hücrelerini uyararak östrojen öncüllerinin üretimini sağlar. FSH erkeklerde seminifer tubullerindeki sertoli hücrelerini uyarıp spermatogenezi, kızlarda ise overlerde sentezlenen östrojen öncüllerini östrojene çevirmektedir [45] [50]. Kızlarda overden salgılanan östrojen östrodiol yapısındadır. Östrodiol plazmada SHBG'ye bağlanarak taşınmaktadır. Östrodiol etkilerini büyük oranda meme dokusu, adipöz doku, uterus, kemik üzerine yapmaktadır[51]. Prolaktin puberte dönemi başında kızlarda erkeklerle aynı seviyede iken puberte ilerledikçe artan östrodiol (E2) seviyeleri ile birlikte düzeyi artar. Kortizol seviyesinde puberte döneminde önemli bir değişiklik olmamaktadır [51]. SHBG plazmadaki östrojen ve testosteronu bağlamaktadır. Östrojen ve testosteronun serbest kısmı biyolojik olarak aktiftir. Puberte ile SBHG seviyesi hem erkeklerde hem de kızlarda düşmektedir.

Adrenarş hipotalamo-hipofizo-gonadal akstan bağımsız olarak gelişir. ACTH'ye verilen adrenal yanıtla salgılanan DHEA ve DHEASO₄ ile kasıklardaki ve aksiller bölgedeki kıllanmayı sağlamakta; vücut kokusuna ve hafif akne gelişimine neden olmaktadır. DHEA ve DHEASO₄'ın fazla salgılanması kızlarda androjenik etki yapmaktadır [63] [64].

2.2.3. Pubertenin Evrelendirilmesi

Pubertal gelişim üst üste binen hormonal, fiziksel ve bilişsel bileşenleri olan karmaşık değişiklikler içermektedir [65] [66]. Pubertal gelişim için 1940'lı yıllardan sonra İngiltere'de geliştirilen seksüel gelişim derecelendirilmesi olarak da bilinen Tanner evlendirilmesi ile kullanılmaktadır. Tanner evrelemesi ile pubertal dönemdeki

çocukların sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimin sıralanmakta ve takibi sağlanmaktadır [65] [66]. Erkeklerde skrotal ve testis hacmi, aksiller ve pubik kıllanma; kızlarda ise meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleme için kullanılmaktadır [65] [67]. Tanner evrelendirilmesi Tablo 2.4.'de gösterilmiştir.

Puberte öncesi lineer büyüme hızı yılda ortalama 5 cm'dir. Puberte sonrasında kızlarda özellikle Tanner evre 2-3'de, erkeklerde ise Tanner evre 3-4'de büyüme patlaması olur [68]. Büyüme bu dönemde kızlarda (11-12 yaş) ortalama 8,3 cm / yıl, erkeklerde (13-14 yaş) ortalama 9,5 cm / yıl olarak devam eder [69] [70]. Lineer büyüme kızlarda 15, erkeklerde 17 yaşında tamamlanır [59].

Tablo 2.4. Tanner Puberte Evrelendirilmesi

Tanner Puberte Evrelendirmesi	
Pubik Kıllanma (Hem Erkeklerde Hemde Kızlarda)	
Evre-1	Tüy yok
Evre-2	Tüyenme var
Evre-3	Uç terminal kılları var
Evre-4	Kasık bölgesini örten tüm üçgeni dolduran terminal kıllar var
Evre-5	Kasık kıvrımının ötesine uzula uzanan terminal kıllar var
Kadın Meme Gelişimi	
Evre-1	Glandüler meme dokusu palpe edilemez
Evre-2	Areola altında ele gelen göğüs tomurcuğu (kızlarda puberte başlangıç işareti)
Evre-3	Areola dışında palpe edilebilen meme dokusu; areolar gelişme yok
Evre-4	"Çift kepçe" görünümü oluşturan areola memenin konturunu üzerinde
Evre-5	Areolar höyük, areolar hiperpigmentasyon, papilla gelişimi ve meme çıkıntısı ile tek meme konturunda
Erkek Dış Genitalya Gelişimi	
Evre-1	Testis hacmi <4 ml veya testis uzun eksen <2.5 cm
Evre-2	Testis hacmi 4 ml-8 ml testis uzun eksen veya 2.5-3.3 cm uzunluğunda (erkeklerde puberte başlangıç işareti)
Evre-3	Testis hacmi 9 ml-12 ml veya testis uzun eksen 3.4-4.0 cm uzunluğunda
Evre-4	Testis hacmi 15-20 ml veya testis uzun eksen 4.1-4.5 cm uzunluğunda
Evre-5	Testis hacmi > 20 ml veya testis uzun eksen > 4.5 cm uzunluğunda

2.2.4. Menstrual Fizyoloji

Menstrasyon kadınlarda puberte sonrası hormonların etkisiyle kalınlaşmış endometrial tabakanın kanama şeklinde dışarı atılmasıdır. Menarş kızlarda puberte başlangıcı olan telarşdan ortalama 2,5 yıl sonra gerçekleşmektedir. Ortalama menarş

yaşı 12 olarak kabul edilmekte, menarşın 10 yaşından önce ve 16 yaşından sonra görülmesi patolojik olarak değerlendirilmektedir [71].

Menarş sonrası ilk yıl ortalama döngü süresi 32.2 gün, normal adet süresi ortalama 7 gün, kaybedilen kan miktarıda 35 ml'dir [72] Menarş sonrası ilk yıllardaki menstural döngü anovulatuvar sikluslardır ve menarş yaşı ilerledikçe ovulasyon olmaya ve mensturasyon süresi kısaltmaya başlar [73].

Menstural döngü 3 fazdan oluşur: Foliküler faz, ovülasyon fazı ve lüteal faz. Foliküler faz süresi değişiklik göstermesine rağmen ovulasyon sonrasında başlayan lüteal faz yaklaşık 14 gündür [74].

Hipotalamustaki GnRH salgısının puberte sonrası pulsatil hale gelmesiyle hipofizden de pulsatil şekilde FSH ve LH salgılanır. Salgılanan FSH ve LH overler üzerine sinerjik etki göstermektedir. FSH özellikle foliküler proliferasyonu uyarırken, LH ise özelleşen foliküllerden östrojen salgılanmasını sağlar, östrojen uterus endometrial proliferasyonunu uyarıp endometrial kalınlaşmaya neden olur [75]. [76]. Menstural dönemde yaşanan biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler bir görselleşim şekli 2.2 'de gösterilmiştir

Serum prolaktin düzeyi menstural siklusun düzeni için önemlidir. Prolaktin yüksekliği hipotalamusta opioid aktivitesini artırarak foliküler fazda olması gereken GnRH salınımını azaltmasına neden olmakta; azalan GnRH seviyeleri de anovulasyona neden olur [77]. Tiroid hormonları da menstural siklus düzenine etkilidir. Hipotiroidide hipotalamastan salınan TRH, ön hipofiz bezinden prolaktin salgılanmasında artışa; artan prolaktin seviyeleri de menstural düzensizliğe neden olmaktadır [78].

2.2.4.1. Foliküler Faz

Granüloza hücreleri: Foliküler dönemde oosit çevresinde oositi beslemek için farklılaşan hücrelere granüloza hücreleri denir. Üzerinde FSH reseptörleri

vardır ve östrojen aromatzasyonunu sağlamaktadır. Ovulasyondan hemen önce LH reseptörleri de oluşmaktadır [79].

Teka interna hücreleri: Folikülün dışında yer alan hücrelerdir. Üzerinde LH reseptörü içerir, LH etkisi ile androjen salgılar, salgılanan bu androjen granüloza hücrelerinde aromatize olarak östrojene dönüşür [80].

Normal menstural döngünün yaklaşık 10-14 gününü oluşturan ilk bölümü foliküler dönem olarak adlandırılır. Overlerde bu süre içerisinde içinde primordial folikül sırasıyla preantral, antral ve preovülatuar foliküle dönüşür [81].

FSH reseptörleri preantral folikül döneminde itibaren oluşmaya başlar ve östrojen üretimi bu preantral foliküldeki FSH reseptör sayısı ile ilişkilidir. LH etkisi ile teka hücrelerinden oluşan androjenler FSH ile östrojene çevrilir. Granüloza hücreleri sadece FSH reseptörü, teka hücreleri sadece LH reseptörü içerir. FSH androjenize ortamı östrojen baskın hale getirmektedir [82].

FSH ve östrojen etkisi ile folikül içerisinde sıvı birikmeye başlar ve antral folikül adını alır. Granüloza hücreleri oosit etrafında toplanarak cumulus ooforus adını alır. En fazla FSH reseptörü ve östrojen içeren folikül, dominant folikül olarak adlandırılır. Diğer foliküller ise FSH reseptör sayısı azalır atrezik folikül halini alırlar [83].

Ovülasyonun oluşabilmesi için FSH tarafından oluşturulan östrojenin FSH üzerine yapacağı negatif feedbackin ortadan kalkması gerekmektedir. Yüksek östrojen seviyesi, 200 pg/mlt üzerine çıkması ile negatif feedback ortadan kalkmakta, bu yüksek östrojen seviyelerinin bu şekilde uzun süre yüksek seyretmesi durumunda pozitif feedback oluşmaktadır [84].

FSH, ideal korpus luteum aktivitesi için granüloza hücrelerinde LH reseptörleri oluşmasını sağlamaktadır. [85] Artan östrojen düzeyleri ve LH piki ile aynı zamanlarda olmasıyla folikül artık preovülatuar folikül adını alır.Preovülatuar

folikülde östrojen yapımı LH piki için yeterli seviyeye gelir. LH preovulatar folikülde lüteinizasyonu ve progesteron yapımını granüloza hücrelerinde artırır [86].

2.2.4.2. Ovulasyon

Ovulasyon östrodiol pikinden 24-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Ovulasyon için LH piki folikül yırtılmasından 34-36 saat önce yükselmeye başlaması ve yüksek seviyede seyretmesi gerekmektedir. LH piki oosit bölünmesini, granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu, folikülün yırtılmasının kolaylaşması için plazminojen artışı sağlamaktadır. LH piki sonrasında progesteron, proteolitik enzimler ve prostoglandinlerin etkisi ile folikül yırtılır ve ovulasyon fazı tamamlanır [87].

2.2.4.3. Luteal Faz

Ovulasyon sonunda atılan oositten geriye kalan folikülün özelleşmiş haline corpus luteum denir. Corpus luteum endokrin organ gibi işlev görür [88].

Ovulasyondan hemen önce granüloza hücrelerinin boyutları artmaya başlar ve luteinazasyon başlar. Avasküler granüloza hücreleri vaskülerize olmaya başlar, LDL kolesterol ile korpus luteuma gerekli ön madde sağlanmış olur [89].

Korpus luteum yaşam süresi ve steroid sentezi LH salınımına bağlıdır. FSH luteal faz boyunca salgılanan inhibin A ile baskılanır. Progesteron ovulasyondan hemen önce sentezlenmeye başlar ve yeni foliküllerin gelişmesini engeller. Progesteron seviyesi LH pikinden sonraki 8. günde maksimum seviyeye ulaşır [90].

Luteal fazda zigot oluşmazsa östrojen progesteron ve inhibin A seviyeleri düşmeye başlar. İnhibin A seviyesinin düşmesi ile hipofizden FSH salınmaya başlar ve siklus başa döner.

2.2.4.4. Menstural Siklusta Endometriumda Saptlanan Değişiklikler

Menstural dönem boyunca endometriumda olan değişiklikler 4 safhada incelenmektedir.

2.2.4.4.1. Proliferasyon Fazı:

Proliferasyon fazı foliküler fazla başlar, artan östrojenin etkisi ile mitoz bölünme artar, tüm doku elemanlarının (glandlar, stroma, endotel hücre) sayısında artış olur. Bu fazda en çok endometriumun fonksiyonel tabakası kalınlaşır. Normalde 0,5 mm olan endometrium kalınlığı 3-5 mm'ye kadar artar [91].

2.2.4.4.2. Sekretuar Faz

Sekretuar faz ovulasyon sonrasında östrojen ve progesteronun etkisi ile görülür. Ovulasyon sonrası 3. gün progesteron etkisi ile proliferasyon durur. Glandlarda progesteron etkisi ile dev mitokondriler ve nükleolar yapılar oluşur. Bu değişim ile uterin kavitede glikoprotein ve peptitden zengin transüda vasfında bir salgı meydana gelir. Bu salgı implantasyona yardımcı olur [92].

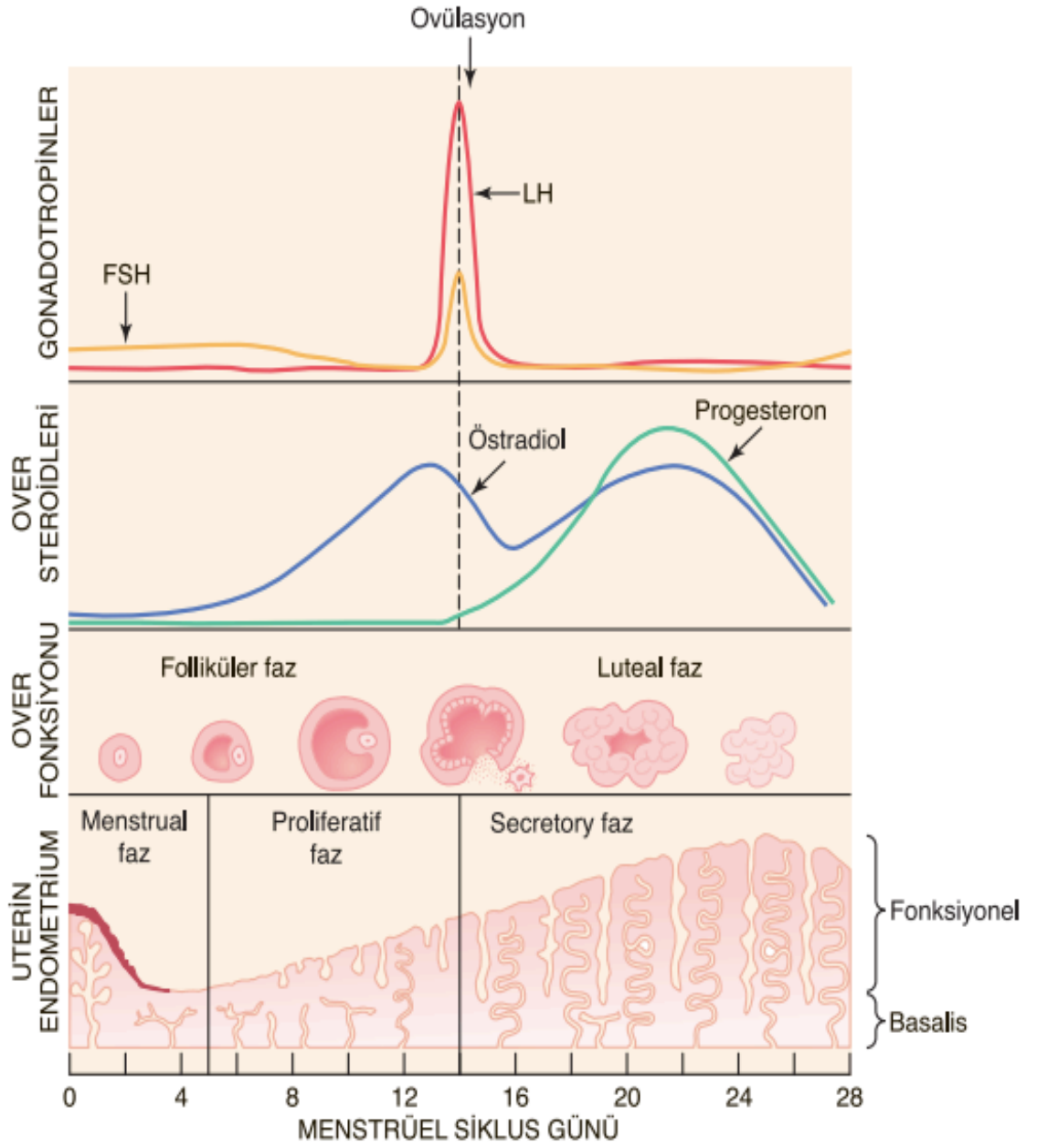
2.2.4.4.3. İmplantasyon Fazı

İmplantasyon fazi menstural siklusun 21-22. Günü, ovulasyonun 7-13. günüdür. Endometrium fonksiyonel tabakasının %50'lik kısmı str. spongiosumdur. Bu tabakın kaviteye bakan %25'lik kısım str. kompaktumdur. Bu dönemde stroma oldukça ödemlidir [93].

2.2.4.4.4. Menstural Kanama Fazı

Vasküler staz, östrojenin zamanla azalması, artmış vazokonstriksiyon endometriumda apoptoza ve doku kaybına neden olmaktadır. Menstural kanamada endometrium fonksiyonel tabakası olan str. spongiosumdan dökülür. Menstural kanama fazı ortalama 4-6 gün sürer ve kanamanın miktarı yaklaşık 35 ml kadardır [93] [94].

Şekil 2.2. Menstrual kanama görseli



2.2.5. Hiperandrojenizm

Adölesan kızlarda over ve adrenal bezden salgılanan steroid yapıda androjenlerin fazla sentezlenmesi birçok patolojik sonuca neden olmaktadır. Hiperandrojenizm ergenlik döneminde birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [95]. Hiperandrojenizm nedenleri arasında PKOS, Cushing sendromu, KAH, androjen sekrete eden surrenal ya da ovaryan kitleler, konjenital olmayan adrenal hiperplaziler sayılmaktadır [96]. Hiperandrojenizm puberte sonrası kızlarda PKOS'a, insülin direncine, obeziteye, lipid metabolizma bozukluğuna, karaciğerde yağlanmaya, artmış arteriyel kan basıncına neden olmaktadır [97].

Carmina ve arkadaşları tarafından yapılan 24 yıllık bir çalışmada hiperandrojenizm nedenleri: % 72,1 PKOS (%56,6 anovulasyon, %15,5 oligoovulasyon), %15,8 idiyopatik hiperandrojenizm, %7,6 21-OH eksikliği olan KAH, %4,3 androjen salgılayan tümörler, %0,2 diğer nedenler olarak sınıflandırılmıştır [96].

Puberte sonrası artmış GH, IGF-3 büyümenin olmasını, artmış androjen seviyeleri de hem büyümeyi hem de sekonder seks karakterlerinin oluşumunu sağlar. Puberte sonrasında hiperandrojenizm PKOS'un ilk belirtisi olabilir. Bu dönemde artmış fizyolojik androjen seviyeleri ile PKOS'u karıştırmamak, bu ikisinin ayırımına takip süreçlerinde dikkatli karar verilmelidir [95].

Hiperandrojenizm nedenleri tablo 2.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Hiperandrojenizm / Hirşutizm Nedenleri

Hiperandrojenizm / Hirşutizm nedenleri		
	Sıklık	Özellik
PKOS	%70-85	<ul style="list-style-type: none"> • Anovulasyon/oligoovulasyon • Overlerde multipl kist • İnsülin direnci • Obezite, • Akantozis • Androjen seviyelerinde artma, • SHBG azalma
İdiyopatik Hiperandrojenizm	%8	<ul style="list-style-type: none"> • Düzenli adet • Normal yapıda overler • Yüksek serum androjen seviyesi
İdiyopatik Hirşutizm	%6	<ul style="list-style-type: none"> • Düzenli adet • Normal yapıda overler • Yüksek serum androjen seviyesi
KAH	%4	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif aile öyküsü • Yüksek 17-OH progesteron • Ambigus genitalya • Düzensiz adet • Normal ya da anormal over
Androjen Sekrete Eden Tümör	<%1	<ul style="list-style-type: none"> • Hızlı başlangıç • Abdomen ya da surrenal usgde kitle
Cushing Sendromu	<%1	<ul style="list-style-type: none"> • Mor stria • Santral obezite • Tipik yüz görünümü • Yüksek serum kortizol düzeyi
Hiperprolaktinemi	<%1	<ul style="list-style-type: none"> • Düzensiz adet • Galaktore • Kan prolaktin yüksekliği
Hipertroidi	<%1	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük TSH
Hipotroidi	<%1	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek TSH

2.2.5.1. PKOS

PKOS, kadınlarda yaygın olarak görülen (%5-%20); hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu, overlerde polikistik morfoloji ile karakterizedir [98]. NIH kriterlerine göre (1990) PKOS'un; (1) oligoovulasyon ya da anovulasyon nedeniyle menstural düzensizlik (2) klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm (3) hiperandrojenizm yapacak nedenlerin dışlanması (non-klasik KAH, Androjen sekrete eden tümörler vs.) kriterlerinin hepsinin sağlanması gerekmektedir. 2003 yılında tanımlanan Rotterdam kriterlerine göre tanımlanan üç kriterden ikisinin olması PKOS için yeterlidir: (1) oligoovulasyon ya da anovulasyon (2) klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm (3) polikistik overlerin varlığı şeklinde tanımlanmıştır [76]. Son olarak 2007 yılında tanımlanan AES kriterlerine göre PKOS için (1) hiperandrojenizmin biyokimyasal ve klinik işaretleri (2) overyan disfonksiyon; oligoovulasyon ya da anovulasyon, ya da USG'de polikistik overler (3) androjen artışı ya da overyan bozukluklara neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması kriterlerin tamamının sağlanması gerekmektedir [99]. NIH, Rotterdam ve AES kriterleri tablo 2.5'de özetlenmiştir.

Tablo2.5. PKOS tanı kriterleri

NIH Konsensus Kriterleri (tüm kriterlerin sağlanması)	Rotterdam Kriterleri (3 kriterden 2'si)	AES kriterleri (tüm kriterlerin sağlanması)
1) Oligoovulasyon ya da anovulasyon nedeniyle menstural düzensizlik	1) oligoovulasyon ya da anovulasyon	1) Hiperandrojenizmin biyokimyasal ve klinik işaretleri
2) Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm	2) klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm	2) Overyan disfonksiyon; oligo ya da anovulasyon, ya da USG'de polikistik overler
3) Hiperandrojenizm yapacak nedenlerin dışlanması (Non-Klasik KAH, Androjen sekrete eden tümörler vs.)	3) polikistik overlerin varlığı	3) Androjen artışına ya da overyan bozuklukların diğer nedenlerin dışlanması

PKOS bütün yaş gruplarında anovulasyonunu, hirsütizmin ve infertilitenin başlıca nedeni olarak gösterilmektedir. PKOS androjenik profili olumsuz olarak etkilemektedir. PKOS'u açıklayacak bütün patofizyoloji artan androjen seviyeleridir. PKOS'da sıklıkla insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci karaciğerde SHBG sentezinin azalmasına, dolayısı ile kan SHBG seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Azalan kan SHBG seviyeleri nedeniyle serum serbest testosteron düzeyinde yükselme olmaktadır [100]. Sonuç olarak PKOS anovulasyon, infertilite, disfoksiyonel uterin kanama, obezite, dislipidemi, Tip2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, endometrial tümörler, tromboemboli riskini arttırmaktadır [101]. Overlerde kistik görünüme artan androjen seviyeleri neden olmaktadır. Yaşam tarzı ve diyet gibi çevresel faktörler PKOS'lu hastalarda androjen profilini olumlu yönde etkilediği için önerilmektedir [102].

2.2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi OR kalıtım gösteren, adrenal bezdeki steroid hormon sentezinde rol alan enzim eksikliklerine bağlı ortaya çıkmaktadır. Enzim eksikliğinin olduğu basamağa göre kortizol ve türevleri, mineralokortikoid ve türevleri, sex hormon ve türevleri birikimiyle klinik sonuçlara neden olmaktadır [103].

Hastalığın en sık nedeni 21-OH eksikliğidir ve çoğunlukla yenidoğan döneminde tanı almaktadır. Ergenlik döneminde elenmesi gereken en sık non-klasik KAH nedeni 21-OH eksikliğidir. KAH'ın diğer nadir nedenleri ise: 11-OH eksikliği, 17-OH eksikliği, 3BHS eksikliği, 20-22 desmolaz eksikliği, STAR enzim eksikliğidir [104].

KAH yenidoğan döneminde tanı alabileceği gibi (tuz kaybı, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, kuşkulu genitalya) erişkin çağa kadar tanı almadan sadece adet düzensizliği ve hirsütizm bulgularıyla seyredebilir [105].

KAH 'da eksik olan enzimin biyosentezdeki konumuna göre ön ürün ve ard ürün miktarında değişim olmaktadır. KAH ön ürün ve ard ürünün vücuttaki seviyesinin değişimi, bu değişimin neden olduğu klinik ve biyokimyasal sonuca göre tanı almaktadır. KAH'ın kesin tanısı ise eksik enzimin genetik olarak gösterilmesiyle konulmaktadır [106].

KAH sentezi yapılamayan hormon ve türevlerinin yerine konulmasıyla tedavi edilmektedir. KAH'lı hastalara OR geçişten dolayı genetik danışmanlık verilmelidir [107].

2.2.6. Hirşutizm

Hirşutizm, kadınlarda androjen bağımlı bölgelerde, tipik bir erkek dağılım paternine uygun terminal kıl büyümesi olarak tanımlanmıştır [108]. Artmış androjen veya androjen benzeri etkilieğe sahip hormonlar (testosteron, androstenedion, DHEA, DHEASO₄) kıl follüküllerinde terminal kıllarda artışa neden olmaktadır [109].

Hirşutizmin nedenleri arasında PKOS, idiyopatik hiperandrojenizm, idiyopatik hirşutizm, KAH, androjen sekrete eden tümörler, hiperprolaktinemi, hipotiroidi, hipertiroidi sayılmaktadır [110]. Hirşutizmde artmış androjen seviyesine bağlı erkek tipi sağ dökülmesi, seste kalınlaşma kabalaşma, labium majörde kalınlaşma, kas kitlesinde artış görölmektedir [111].

Hirşutizmin teşhisi ve takibi Modifiye Ferriman-Gallwey skora ile yapılmaktadır. Modifiye Ferriman-Gallwey skora ile vücut 8 bölgeye ayrılıp değerlendirilmiştir: Üst dudak, çene, göğüs, üst kol, karın üst kısmı, karın alt kısmı, sırt üst kısmı, sırt alt kısmı, uyluk üst kısmı. Modifiye Ferriman-Gallwey skora ile kıl yok sıfır puan; kalın, yoğun siyah kıl 4 puan olacak şekilde puanlanmıştır. Tanımlanan sekiz bölgede alınan toplam puanın 8 puan ve üzerinde olması hirşutizm olarak tanımlanmıştır: 8-15 puan hafif hirşutizm, 15 puan ve üzeri ağır hirşutizm olarak ayrılmıştır [112].

PDF Eraser Free

Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sisteminde hafif hirsutizmi olsa bile, androjen seviyeleri normal seyreden, düzenli adet gören hastalar idiyopatik hirsutizm olarak değerlendirilir. İdiyopatik hirsutizm grubunda değerlendirilen hastaların detaylı araştırılmasına gerek yoktur [113]. Ağır hirsutizmi olan hastaların ise etyolojik açıdan detaylı araştırılması gerekmektedir [114].

Hirsutizm tedavisinde etyoloji ve klinik duruma göre KOK, anti-androjen etkili ilaçlar (spironolakton, siproteron asetat, flutamid, finasterid) glukokortikoidler (dekzametazon, prednol), GnRH analogları (leuprolid asetat), insülin direncisini azaltan ilaçlar (metformin) tercih edilmektedir [108] [115].

3.GEREKÇE VE YÖNTEM

Primer epilepsi tanısıyla izlenen kız ergenlerde antiepileptik monoterapi tedavisinin pubertal hormonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi başlıklı çalışmamız, S.B.Ü. tez onay kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamızın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji S.U.A.M. Etik Kurulu'na 24.09.2018 tarihi 2018-149 Protokol Numarası ile alınmıştır.

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi SUAM TUEK toplantısında 26.09.2018 tarihinde karar no: 26 ile 6132 TL'lik bütçe ayrılmıştır.

Araştırmaya Eylül 2018 - Eylül 2019 tarihleri arasında S.B.Ü. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji S.U.A.M.'da epilepsi ile çocuk nöroloji kliniğinde takipli en az 6 aydır LEV ya da VPA monoterapi kullanan, en az 2 yıldır adet gören, 16-18 yaş aralığında hastalar alınmıştır. Menarş sonrası ilk 2 yıl fizyolojik anovulasyon olduğu için çalışmaya en az 2 yıldır adet gören hastalar alınmıştır.

Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya Dahil etme kriterleri
16-18 yaş arasında kız ergen
Menarş sonrası en az 2 yıl geçmiş ve en az 6 aydır tekli VPA ya da LEV kullanıyor olmak
Mental ve algı düzeyinin normal olması
Ek hastalığı ve ek medikal tedavi almıyor olması

Tablo 3.2. Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri

Çalışmadan Hariç tutma kriterleri
Erkek cinsiyetinde olmak
Birden fazla AEİ kullanıyor olmak
Endokrinolojik açıdan komorbidite oluşturacak hastalığı olması (konjenital adrenal hiperplazi olan hastalar, non klasik konjenital adrenal hiperplazi olan hastalar, obez hastalar , subklinik hipotroidisi olan hastalar , haşimato troiditi olan hastalar, ailesinde 1. derece akrabalarda polikistik over sendromu olan hastalar, tip-2 diyabetes mellitus öyküsü olan hastalar, erken menarş öyküsü olan hastalar)

3.1. Örnek Büyüklüğü Ve İstatistiksel Güç

Litaratürde yapılan çalışmaların verileri kullanılarak e-picos (<https://www.e-picos.com/>) programında power analizi ile yapılan hesaplamada %90 gücünde, 0.05 tip I hata ile her grup için 15 örneğin gerekli olduğu hesaplanmıştır. Kontrol olgu sayısı en az 30 olarak hedeflenmiştir (Olgu/Kontrol 1/2).

3.2. Araştırma Süreçleri

Ebeveyn ve çocuk rızası alınan hastaların verileri kayıt altına alındı. Hasta formu: hasta no, antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, kilo, vücut kitle indeksi), epilepsi (başlangıç, etiyoloji ve epilepsi türü), adet döngüsü (menarş yaşı, adet döngüsü ve adet akışı), hirsütizm skoru, akne, galaktore varlığı ile ilgili verileri içermektedir.

Hastalardan seks steroid hormonları adet ilk 5 günü içerisinde, sabah aç karnına alınmıştır. Çalışmaya katılanlarda çalışılan tetkikler: total testosteron (ng/mL), serbest testosteron (pg/mL), androstendione (ng/mL), 17 OH progesteron (ng/mL) LH (mIU/mL), FSH (mIU/mL), prolaktin (ng/mL), östradiol (pg/mL), DHEASO₄ (ug/dL), sex hormon binding globulin (nmol/L), TSH (µIU/mL), sT₄ (ng/dL), kortizol

(ug/dL)'dur. Hormon tetkikleri Electro chemil uminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile yapılmıştır. Hormon tetkiklerinin normal referans aralığı: total testostosterone (0-0,75 ng/mL), serbest testostosterone (1-5,2 pg/mL), androstendione (0,5-4,7 ng/mL), 17 OH progesteron (0,11-1,08 ng/mL foliküler evre, 0,95-5,00 ng/mL luteal evre,) LH (mIU/mL), FSH (mIU/mL), prolaktin (2,64-13,3 ng/mL), östradiol (pg/mL), DHEASO₄ (61,2-493,6 ug/dL), sex hormon binding globulin (19-145 nmol/L), TSH (0,51-4,3 µIU/mL), sT₄ (0,61-1,03 ng/dL), kortizol (6,7-22,6 ug/dL)'dur [33].

Menstrüel bozukluklar amenore 6 aylık sürede adet yokluğu veya son 3 siklus adet görmeme olarak, polimenore 21 günden kısa süren menstural siklus olarak, oligomenore 45 günden uzun süren menstural siklus olarak tanımlanmıştır. Menoraji veya hipermenore 80 mL'den fazla veya 6-8 ped/gün değiştirecek kadar kanama olarak, hipomenore 30 mL'den az kanama olarak tanımlanmıştır [116] [117].

Tüm kızlarda hiperandrojenizm belirtileri ile ilgili fizik muayene yapılmıştır. Hastalarda akne, hirsutizm, galaktore ve akantozis varlığı değerlendirilmiştir. Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skoru sorumlu araştırmacını belirlediği aynı hekim tarafından değerlendirilip skorlanmıştır. Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skoru ile 9 farklı vücut bölgesinde (üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst karın, alt karın, kol, uyluk) terminal kıllarının yoğunluğunu değerlendirmiştir. Bu alanların her birinde, 0'dan (terminal kıllarının yokluğu) 4'e (yoğun terminal kıl büyümesi) kadar bir puan atanmıştır. Toplam skor 8'in altında ise normal olarak kabul edilmiştir. Skor 8 ve üzerinde olanlar hirsutizm olarak değerlendirilmiştir [118] .

Çalışmaya katılan her hastaya Çocuk Radyoloji uzmanı (aynı kişi tarafından) TOSHIBA APLİO 500 USG cihazı ile Lineer Prob (frekans: 12-15 Hz) ile 3 boyutlu pelvik USG yapılmıştır. Pelvik USG'de over boyutları, over hacmi, üç boyutlu uterus boyutları, uterus hacmi, endometrium kalınlığı, dominant folikül varlığı ve boyutu, üriner sistemteki patolojik yapılar, surrenal bezler değerlendirilmiştir.

3.3. Kan Örnekleri

Çalışmamıza katılanlardan alınan kan tetkikleri aynı gün Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM laboratuvarında aynı gün çalışılıp sonuçlandırılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programında değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmış, aritmetik ortalama ve standart sapma tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılarak sayısal değişkenler için ortanca ve minimum ve maksimum değerler, nitelik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir. Çoklu grup karşılaştırmalarında verilerin niteliğine göre ANOVA ve Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlayabilmek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değerinde H_0 hipotezi reddedilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya adölesan dönemde olan 61 kız çocuk dahil edildi. Bunların 16'sı VPA kullanan hasta, 15'i LEV kullanan hasta, 30'u kontrol grubuydu.

Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,32) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Grupların Ortalama Yaşı

Çalışmaya Katılan Grupların Ortalama Yaşı (Yıl)			
Grup	Yaş	Yaş Standart Sapma	P değeri
Valproik Asit	16,62	0,94	0.32
Levetirasetam	16,79	1,09	
Kontrol Grubu	16,90	0,87	

Çalışmaya 1-2 yıl VPA kullanan 6 hasta, 2 yıl ve üzeri VPA kullanan 10 hasta; 1-2 yıl LEV kullanan 5 hasta, 2 yıl ve üzeri LEV kullanan 10 hasta alındı. Hastaların ilaç kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,554) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların İlaç Kullanım Süresi

Çalışmaya Katılan İlaç Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresi (Yıl)			
Grup	1 yıl-2yıl	>2 yıl	İlaç kullanım süresi P değeri
Valproik Asit	6 (%37,5)	10 (%62,5)	0,554
Levetirasetam	5 (%33,3)	10 (%66,6)	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu kilo (p:0,354), kilo persentil (p:0,639) ve kilo SDS (p:0,484) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan hastaların Kilo (kg) , kilo persentil (p), kilo SDS karşılaştırılması									
Grup	Kilo	Kilo standart sapma	P değeri	Kilo persentil	Kilo persentil standart sapma	P değeri	Kilo SDS	Kilo SDS standart sapma	P değeri
Valproik Asit	56,50	5,81	0,354	48,56	25,49	0,639	-0,00	0,78	0,484
Levetirasetam	60,00	10,06		55,31	38,52		0,30	1,40	
Kontrol Grubu	56,80	7,15		46,10	28,87		-0,11	1,04	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu boy (p:0,318), boy persentil (p:0,473), boy SDS (p:0,591) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Boy, Boy Persentil, Boy SDS Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan hastaların boy (cm), boy persentil (p), boy SDS karşılaştırılması									
Grup	Boy	Boy standart sapma	P değeri	Boy persentil	Boy persentil standart sapma	P değeri	Boy SDS	Boy SDS standart sapma	P değeri
Valproik Asit	160,69	4,33	0,318	41,35	25,26	0,473	-0,27	0,72	0,591
Levetirasetam	162,33	5,35		48,63	27,60		-0,42	0,87	
Kontrol Grubu	160,69	4,33		48,25	23,20		-0,03	0,68	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu VKİ (p:0,38), VKİ persentil (p:0,48), VKİ SDS (p:0,36) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Hastaların VKİ, VKİ Persentil, VKİ SDS Karşılaştırılması
Çalışmaya Katılan hastaların VKİ (kg/cm²), VKİ persentil (p), VKİ SDS karşılaştırılması

Grup	VKİ	VKİ standart sapma	P değeri	VKİ persentil	VKİ persentil standart sapma	P değeri	VKİ SDS	VKİ SDS standart sapma	P değeri
Valproik Asit	21,84	1,60	0,38	56,94	20,6	0,48	0,24	0,59	0,36
Levetirasetam	22,78	3,79		56,81	38,65		0,27	1,47	
Kontrol Grubu	21,52	2,84		47,02	32,49		-0,19	1,36	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (**p:0,036***) bulunmuş; ST₄ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0,363) bulunmamıştır. VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum TSH, Serum ST₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup	TSH	TSH standart sapma	P değeri	ST ₄	ST ₄ standart sapma	P değeri
Valproik Asit	2,82	1,99	0,036	0,93	0,14	0,363
Levetirasetam	1,95	1,06		0,90	0,10	
Kontrol Grubu	1,71	1,06		0,88	0,11	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum östrodiol (p:0,54), serum FSH (p:0,243) ve serum LH (p:0,717) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Östrodiol, Serum FSH, Serum LH Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan hastaların Serum Östrodiol (pg/mL), Serum FSH (mIU/mL), Serum LH (mIU/mL) Düzeylerinin Karşılaştırılması									
Grup	Östrodiol	Östrodiol standart sapma	P değeri	FSH	FSH standart sapma	P değeri	LH	LH standart sapma	P değeri
Valproik Asit	40,57	19,15	0,54	5,94	1,99	0,243	3,94	1,99	0,717
Levetirasetam	37,06	16,67		6,88	1,88		3,85	1,88	
Kontrol Grubu	29,87	10,30		6,77	1,57		4,34	1,57	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum total testosteron (p:0,585), serum serbest testosteron (p:0,199) ve serum SHBG (p:0,170) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Total Testosteron Serum serbest Testosteron, Serum SHBG Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan hastaların Serum Total Testosteron (ng/mL), Serum Serbest Testosteron (pg/mL), Serum SHBG (nmol/L) Düzeylerinin Karşılaştırılması									
Grup	Total testosteron	Total testosteron standart sapma	P değeri	Serbest testosteron	Serbest testosteron standart sapma	P değeri	SHBG	SHBG standart sapma	P değeri
Valproik Asit	0,43	0,20	0,585	2,20	1,07	0,199	75,28	38,90	0,170
Levetirasetam	0,35	0,17		2,16	1,26		58,72	41,61	
Kontrol Grubu	0,40	0,20		1,72	0,74		55,98	24,64	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum 17 OH progesteron (p:0,008*) ve serum DHEASO₄ (p:0,022*) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş; serum androstenedion (p:0,310) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. VPA kullanan hastalarda serum 17 OH progesteron ve serum DHEASO₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum 17 OH Progesteron, Serum Androstenedion, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan Hastaların Serum 17 OH Progesteron (ng/mL), Serum Androstenedion (ng/mL), Serum DHEASO₄ (ug/dL) Düzeylerinin Karşılaştırılması									
Grup	17OH Progesteron	17OH Progesteron standart sapma	P değeri	Androstenedion	Androstenedion standart sapma	P değeri	DHEASO ₄	DHEASO ₄ standart sapma	P değeri
Valproik Asit	1,04	0,37	0,008	1,69	0,93	0,310	196,28	86,51	0,022
Levetirasetam	1,68	1,09		2,23	1,22		233,99	122,59	
Kontrol Grubu	1,77	0,66		1,84	0,95		306,74	152,	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,526) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Prolaktin (ng/mL) Düzeylerinin Karşılaştırılması			
Grup	Prolaktin	Prolaktin standart sapma	P değeri
Valproik Asit	14,48	6,96	0,526
Levetirasetam	16,90	16,80	
Kontrol Grubu	13,18	7,18	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0,208) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Kortizol Karşılaştırması

Çalışmaya Katılan Hastaların Serum Kortizol (ug/dL) Düzeylerinin Karşılaştırılması			
Grup	Kortizol düzeyi	Kortizol düzeyi standart sapma	P değeri
Valproik Asit	8,52	4,33	0,208
Levetirasetam	8,73	4,76	
Kontrol Grubu	10,43	3,20	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların % 31’inde, LEV kullananların %6’sında menstural siklus süreleri 45 günden uzundur. VPA kullanan hastalarda menstural siklus süresi LEV kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre daha uzundur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Siklus Sürelerinin Karşılaştırması

Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Siklus Sürelerinin (gün) karşılaştırılması		
Grup	Mens aralıkları 21-45 gün	Mens aralıkları >45 gün
Valproik Asit	11 (%69)	5 (%31)
Levetirasetam	14 (%93,4)	1 (%6,6)
Kontrol Grubu	29 (%96,7)	1 (%3,3)

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu arasında menstural kanama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,23) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Kanama süreleri

Çalışmaya Katılan Hastaların Menstural Süreleri (gün)			
Grup	Mens süresi	Mens süresi standart sapma	P değeri
Valproik Asit	6,31	1,01	0,23
Levetirasetam	5,73	1,71	
Kontrol Grubu	5,67	1,06	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların %75’inde akne, %50’sinde saç dökülmesi; LEV kullanan hastaların % 66’sında akne, %80’inde saç dökülmesi, %6’sında akantozis görülmüştür. LEV kullanan hastalarda saç dökülmesi VPA kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Olgu sayısı akne, saç dökülmesi ve akantozisin istatistiksel olarak karşılaştırılması için yeterli değildir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Çalışmaya Katılan Hastalarda Akne, Saç dökülmesi, Akantozis Varlığı

Çalışmaya Katılan hastalarda Akne, Saç Dökülmesi, Akantozis Varlığı						
Grup	Akne var	Akne yok	Saç dökülmesi var	Saç dökülmesi yok	Akantozis var	Akantozis yok
Valproik Asit	12 (%75)	4 (%25)	8 (%50)	8 (%50)	0 (%0)	16 (%100)
Levetirasetam	10 (%66,6)	5 (%33,3)	12 (%80)	3 (%20)	1 (%6,6)	14 (%93,3)
Kontrol Grubu	27 (%90)	3 (%10)	9 (%30)	21 (%70)	0 (%0)	30 (%100)

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların %75'inde Modifiye Ferriman Gallwey Hirşütizm Skoru 8 puan altında; %25'inde 8 puan ile 15 puan arasında bulundu. LEV kullanan hastaların % 66'sında Modifiye Ferriman Gallwey Hirşütizm Skoru 8 puan altında; %33'ünde 8 puan ile 15 puan arasında bulundu. Olgu sayısı, Modifiye Ferriman Gallwey Hirşütizm Skorunun istatistiksel olarak karşılaştırılması için yeterli değildir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Çalışmaya Katılan Hastaların Modifiye Ferriman Gallwey Hirşütizm Skoru
Çalışmaya Katılan hastaların Modifiye Ferriman Gallwey Hirşütizm Skoru

Grup	Modifiye Ferriman Gallwey hirşütizm skoru <8	Modifiye Ferriman Gallwey hirşütizm skoru 8-15	Modifiye Ferriman Gallwey hirşütizm skoru >15
Valproik Asit	12 (%75)	4 (%25)	0
Levetirasetam	10 (%66,6)	5 (%33,3)	0
Kontrol Grubu	27 (%90)	3 (%10)	0

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubunun sağ over volümü (p:0,469), sol over volümü (p:0,691) ve endometrium çift duvar kalınlığı (p:0,554) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışmaya Katılan Hastaların Sağ Over Volüm, Sol Over Volüm, Endometrium Çift Duvar Kalınlığının Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan hastaların Sağ Over volümü (cm ³), Sol Over Volümü (cm ³), Endometrium Duvar Kalınlığı (mm) Karşılaştırılması									
Grup	Sağ over volüm	Sağ over volüm standart sapma	P değeri	Sol over volüm	Sağ over volüm standart sapma	P değeri	Endometrium duvar kalınlık	Endometrium duvar kalınlık	P değeri
Valproik Asit	7,04	2,30	0,469	6,60	3,0	0,691	5,81	1,87	0,554
Levetirasetam	8,09	2,12		6,60	3,92		6,48	2,17	
Kontrol Grubu	7,38	2,58		6,96	3,27		6,02	1,46	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubunun dominant folikül boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0,394) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Çalışmaya Katılan Hastaların Dominant Folikül Boyutlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan Hastaların Dominant Folikül Boyutları (mm) Karşılaştırılması			
Grup	Folikül boyutları	Folikül boyutları standart sapma	P değeri
Valproik Asit	7,87	1,82	0,394
Levetirasetam	8,80	1,93	
Kontrol Grubu	7,76	2,90	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım sürelerinin kilo (p:0,93), kilo persentil (p:0,55) ve kilo SDS (p:0,65) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan Hastaların Kilo (kg), Kilo Persentil (p), Kilo SDS Karşılaştırması									
Grup	Kilo	Kilo standart sapma	P değeri	Kilo persentil	Kilo persentil standart sapma	P değeri	Kilo SDS	Kilo SDS Standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	56,66	4,5	0,93	53,22	21,17	0,55	0,10	0,60	0,65
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	56,40	6,71		45,07	28,5		-0,08	0,90	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım sürelerinin kilo (p:0,132), kilo persentil (p:0,335) ve kilo SDS (p:0,266) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre Kilo, Kilo Persentil, Kilo SDS Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Kilo (kg), Kilo Persentil (p), Kilo SDS İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	Kilo	Kilo standart sapma	P değeri	Kilo persentil	Kilo persentil standart sapma	P değeri	Kilo SDS	Kilo SDS Standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	54,40	7,82	0,132	41,34	36,48	0,335	-0,27	1,23	0,266
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	62,80	10,20		62,42	39,22		0,60	1,44	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım sürelerinin VKİ (p:0,72), VKİ persentil (p:0,4) ve VKİ SDS'leri (p:0,70) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre VKİ, VKİ Persentil, VKİ SDS Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların VKİ (kg/ cm²), VKİ Persentil (p), VKİ SDS İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	VKİ	VKİ standart sapma	P değeri	VKİ persentil	VKİ persentil standart sapma	P değeri	VKİ SDS	VKİ SDS standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	22,04	1,49	0,72	62,08	23,15	0,45	0,32	0,65	0,70
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	21,7	1,73		53,86	19,53		0,20	0,59	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile VKİ (p:0,356) ,VKİ persentil (p:0,577) ve VKİ SDS (p:0,565) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların İlaç Kullanım Süresine Göre VKİ, VKİ Persentil, VKİ SDS Karşılaştırması

Çalışmaya Katılan LEV kullanan hastaların VKİ (kg/ cm²), VKİ Persentil (p), VKİ SDS İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	VKİ	VKİ standart sapma	P değeri	VKİ persentil	VKİ persentil standart sapma	P değeri	VKİ SDS	VKİ SDS standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	21,45	3,34	0,356	48,54	37,51	0,577	-0,52	1,36	0,565
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	23,44	3,99		60,95	40,52		0,43	1,57	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum TSH (p:0,34) ve serum ST₄ (0,15) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Çalışmaya Katılan VPA kullanan Hastaların Serum TSH, Serum ST₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum TSH (µu/ml), Serum ST₄ (ng/dl) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	TSH	TSH standart sapma	P değeri	ST₄	ST₄ standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	2,19	1,33	0,34	1,00	0,18	0,15
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	3,20	2,28		0,89	0,99	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum TSH (p:0,984) ve serum ST₄ (p:0,403) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum TSH, Serum ST₄ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum TSH (µu/ml) Serum ST₄ (ng/dl) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	TSH	TSH standart sapma	P değeri	ST₄	ST₄ standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	1,96	1,19	0,984	0,87	0,15	0,403
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	1,94	1,05		0,91	0,72	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum FSH (p:0,24), serum LH (p:0,48) ve serum östrodiol (p:0,85) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Çalışmaya Katılan VPA kullanan Hastaların Serum Östradiol, Serum FSH, Serum LH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum Estrdiol (pg/mL), Serum FSH(mIU/mL), Serum LH (mIU/mL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	FSH	FSH standart sapma	P değeri	LH	LH standart sapma	P değeri	Östradiol	Östradiol standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	5,17	2,86	0,24	2,30	1,47	0,48	39,38	28,14	0,85
Valproik asit (>2yıl)(N:10)	6,40	1,20		4,93	2,72		41,29	13,03	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum FSH (p:0,622) , serum LH (p:0,572) ve serum östrodiol (p:0,723) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Çalışmaya Katılan LEV kullanan Hastaların Serum Östradiol, Serum FSH, Serum LH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum Östrdiol (pg/mL), Serum FSH (mIU/mL), Serum LH (mIU/mL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	FSH	FSH standart sapma	P değeri	LH	LH standart sapma	P değeri	Östradiol	Östradiol standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	6,53	1,41	0,622	3,46	1,80	0,572	39,20	16,54	0,723
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	7,06	2,12		4,04	1,82		35,99	16,02	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum kortizol (p:0,22) ve serum prolaktin (p:0,60) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların, Serum Kortizol, Serum Prolaktin Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum Kortizol (ug/dL), Serum Prolaktin (ng/mL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	Kortizol	Kortizol standart sapma	P değeri	Prolaktin	Prolaktin standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	6,78	3,50	0,22	13,27	5,80	0,60
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	9,56	4,62		15,20	7,78	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum kortizol (p:0,444) ve serum prolaktin (p:0,387) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum Kortizol, Serum Prolaktin Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum Kortizol (ug/dL), Serum Prolaktin (ng/mL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	Kortizol	Kortizol standart sapma	P değeri	Prolaktin	Prolaktin standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	7,34	1,91	0,444	11,37	4,58	0,387
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	9,43	5,66		19,67	20,10	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum total testosteron (p:0,61), serum serbest testosteron (p:0,26) ve serum SHBG (0,94) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Çalışmaya Katılan Vpa Kullanan Hastaların Serum Total Testosteron, Serum Serbest Testosteron, Serum Shbg Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum Total Testosteron (ng/ml), Serum Serbest Testosteron (pg/ml), Serum SHBG (nmol/L) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	Total testosteron	Total testosteron standart sapma	P değeri	Serbest testosteron	Serbest testosteron standart sapma	P değeri	SHBG	SHBG Standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	0,31	0,13	0,61	1,80	1,40	0,26	74,38	44,53	0,94
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	0,50	0,21		2,44	0,80		75,82	37,67	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum total testosteron (p:0,873) , serum serbest testosteron (p: 0,250) ve serum SHBG (p:0,550) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum Total Testosteron, Serum Serbest Testosteron, Serum SHBG Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum Total Testosteron (ng/mL), Serum Serbest Testosteron (pg/mL), Serum SHBG (nmol/L) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	Total testosteron	Total testosteron standart sapma	P değeri	Serbest testosteron	Serbest testosteron standart sapma	P değeri	SHBG	SHBG standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	0,34	0,17	0,873	1,61	1,23	0,250	68,26	39,57	0,550
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	0,36	0,18		2,43	1,25		53,96	43,88	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum 17 OH Progesteron (p:0,25), serum androstenedion (p:0,18) ve serum DHEASO₄ (p:0,48) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Çalışmaya Katılan Vpa Kullanan Hastaların Serum 17 OH Progesteron, Serum Androstenedion, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Serum 17OH Progesteron (ng/mL), Serum Androstenedion (ng/mL), Serum DHEASO ₄ (ug/dL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	17 OH progesteron	17 OH progesteron standart sapma	P değeri	Androstenedion	Androstenedion standart sapma	P değeri	DHEASO ₄	DHEASO ₄ standart sapma	P değeri
ValproikAsit (1-2 yıl) (N:6)	0,90	0,44	0,25	1,28	1,06	0,18	176,03	89,14	0,48
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	1,12	0,31		1,93	0,80		208,43	87,30	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum 17 OH Progesteron (p:0,208) ve serum androstenedion (p:0,612) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; serum DHEASO₄ (p:0,039) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. LEV 1-2 yıl kullanan hastalarda serum DHEASO₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum 17 OH Progesteron, Serum Androstenedion, Serum DHEASO₄ Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Serum 17 OH Progesteron(ng/mL), Serum Androstenedion (ng/mL), Serum DHEASO ₄ (ug/dL) Düzeylerinin İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	17OH Progesteron	17OH Progesteron standart sapma	P değeri	Androstenedion	Androstenedion standart sapma	P değeri	DHEASO ₄	DHEASO ₄ Standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	1,16	0,39	0,208	1,99	1,13	0,612	143,92	56,73	0,039
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	1,93	1,25		2,35	1,31		279,03	123,24	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile adet süreleri (p:0,95) ve adet sırasında kullanılan günlük ped sayısı (p:0,85) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Adet Süresi Ve Mens Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Adet süresi (gün) ve Adet Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	Adet süresi	Adet süresi standart sapma	P değeri	Günlük ped sayısı	Günlük ped sayısı standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	6,33	0,81	0,95	3,50	1,22	0,85
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	6,30	1,16		3,40	0,96	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile adet süreleri (p:0,920) ve adet sırasında kullanılan günlük ped sayısı (p:0,779) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Adet Süresi Ve Adet Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Adet Süresi (Gün) ve Adet Sırasında Kullanılan Günlük Ped Sayısının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması						
Grup	Men süresi	Mens süresi standart sapma	P değeri	Günlük ped sayısı	Günlük ped sayısı standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	5,80	1,30	0,920	4,80	2,04	0,779
Levetirasetam (>2 yıl)(N:10)	5,70	1,94		5,10	1,85	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile sağ over volümü (p:0,69), sol over volümü (p:0,55) ve endometrium duvar kalınlığı (p:0,81) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Sağ Over Volümü, Sol Over Volümü, Endometrium Duvar Kalınlığının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Sağ Over Volümü, Sol Over Volümü (cm³), Endometrium Duvar Kalınlığının (mm) İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	Sağ over volüm	Sağ over volüm standart sapma	P değeri	Sol over volüm	Sol over volüm standart sapma	P değeri	Endometrium duvar kalınlığı	Endometrium duvar kalınlığı standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	5,70	0,76	0,69	5,45	2,25	0,55	5,66	1,75	0,81
Valproik asit (>2 yıl)(N:10)	7,84	2,56		6,43	3,44		5,90	2,03	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile sağ over volümü (p: 0,37), sol over volümü (p: 0,381) ve endometrium duvar kalınlığı (p: 0,918) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Sağ Over Volümü, Sol Over Volümü, Endometrium Duvar Kalınlığının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Sağ Over Volümü Sol Over Volümü (cm³), Endometrium Duvar Kalınlığının (mm) İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması									
Grup	Sağ over volüm	Sağ over volüm standart sapma	P değeri	Sol over volüm	Sol over volüm standart sapma	P değeri	Endometrium duvar kalınlığı	Endometrium duvar kalınlığı standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	9,66	2,20	0,37	5,30	1,99	0,381	6,40	0,54	0,918
Levetirasetam (>2 yıl) (N:10)	7,30	1,67		7,26	4,56		6,53	2,68	

Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile dominant folikül boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0,14) (tablo 4.36.)

Tablo 4.36 Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Dominant Follikül Boyutlarının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan VPA Kullanan Hastaların Dominant Follikül Boyutlarının (mm) İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması			
Grup	En büyük follikül boyutu	En büyük follikül boyutu standart sapma	P değeri
Valproik Asit (1-2 yıl) (N:6)	7,00	1,26	0,14
Valproik Asit (>2 yıl) (N:10)	8,40	1,95	

Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile dominant folikül boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,89) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Dominant Follikül Boyutlarının İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya Katılan LEV Kullanan Hastaların Dominant Follikül Boyutlarının (mm) İlaç Kullanım Süresine Göre Karşılaştırılması			
Grup	En büyük follikül boyutu	En büyük follikül boyutu Standart sapma	P değeri
Levetirasetam (1-2 yıl) (N:5)	10,00	2,12	0,89
Levetirasetam (>2 yıl) (N:10)	8,20	1,61	

5. TARTIŞMA

Epilepsi, aralarında en az 24 saat olmak üzere, provoke edilmeden gerçekleşen en az iki epileptik nöbetin olmasıdır [22]. Epilepsi birçok etyolojik faktör sonucunda beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmaların arasındaki dengenin bozulması ile oluşmaktadır. Dünya genelinde yapılan prevalans çalışmalarında epilepsi ile takipli 50 milyon insanın olduğu, bunun yaklaşık 10 milyonunun 15 yaş altı kişilerden oluştuğu bildirilmiştir. Her yıl yaklaşık 3-4 milyon yeni epilepsi tanılı hasta tedavi almaya başlarken bunun yaklaşık yarısını çocuk yaş grubu oluşturmaktadır [21] [24].

Epilepsi tedavisinin ciddiyetle düzenlenmesi gerekir. Tedavide hasta doktor uyumunun önemi büyüktür. Epilepsi tedavisinde amaç beyindeki uyarıcı sistemlerin azaltılması ve/veya inhibe edici sistemlerin artırılmasıdır. Hastaların uzun süreli takip gerektirmesi ve AEİ kullanımı hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir [46] [47]. AEİ'lerin kendileri ve metabolitleri yan etkilere neden olmaktadır. Tedavide maliyet etkin, en az yan etkili, nöbetin tipine ve epileptik sendroma uygun, komorbid durumların göz önüne alındığı, hastada en az bilişsel ve işlevsel geriliğe neden olan, günlük aktiviteleri en az etkileyen ilaç tercih edilmelidir [5]. Epilepsi tedavisinde en önemli kriter nöbetin kontrol altına alınmasıdır. Epilepsi ilaçları aniden kesilmemeli; yeterli süre tedavi verildikten sonra nöbetin etyolojisi göz önünde bulundurularak ve gerekli görüntüleme yöntemleri yapılarak tedavi düzenlenmelidir [5].

Puberte gelişimin bir parçası olan fiziksel ve psikososyal olgunlaşmadır. Puberte gonadal sex hormonları ve adrenal bezden salınan steroid yapıda hormonlar ile gerçekleşmektedir [2]. Kızlarda puberte telarş ile başlamaktadır. Menarş ise telarştan yaklaşık 2-3 sene sonra görülmektedir. Puberte döneminde adrenal bez ya da overden sentezlenen androjenlerin fazla sentezlenmesi birçok klinik sonuca yol açmaktadır [14]. Hiperandrojenizm kızlarda puberte çağında karşılaşılan en sık endokrinolojik problemdir. Hiperandrojenizmin PKOS başta olmak üzere birçok nedeni vardır. PKO, kistik yapıda overlerden oluşan morfolojik tanımlama iken; buna amenore, anovulasyon, insülin direnci gibi endokrin anomalilerin klinik bulgularının

eklenmesi PKOS olarak tanımlanmıştır [119]. AEİ kullanımı da hiperandrojenizm ve PKOS'a neden olmakta, bu ilaçların başında da VPA gelmektedir [120].

VPA, bir yağ asidi türevi olup her yaş grubunda tercih edilen, geniş spektrumlu AEİ'dir. İlacın beklenen yan etkileri tremor, bulantı, karın ağrısı, hiperamonemi, hepatotoksisite, pankreatit, trombositopeni, kilo alımı, alopesi, hiperinsülinizm, PKOS, adet düzensizliği, hiperandrojenizm, hipotiroididir [5]. LEV ise piroolidon türevi olup VPA gibi geniş spektrumlu AEİ'dir. LEV iyi tolere edilmesi, yan etkilerinin az olması, geniş spektrumlu olması nedeniyle birçok epilepsi tipinde güvenle kullanılmaktadır [11]. LEV'in beklenen yan etkileri uyuşukluk, yorgunluk, sinirlilik, saldırganlık, depresyon ve psikozdur. Kalbe, karaciğere, GİS'e ait yan etkiler gösterilememiştir [121]. LEV prepubertal ve pubertal dönemlerde VPA'nın reproduktif sistem üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmesiyle kız hastalarda daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Çalışmamızda VPA kullanan hastalarda, serum TSH düzeyi, LEV kullanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; 17 OH progesteron ve DHEASO₄ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük; menstruasyon süresi oransal olarak anlamlı uzun bulunmuştur. Bu değişiklikler ilaç kullanım süresi ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda LEV kullanan hastalarda, VPA kullanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre saç dökülmesi istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulunmuş olup bu, ilaç kullanım süresi ile ilişkilendirilememiştir. Ayrıca LEV kullanan hastalarda, DHEASO₄ düzeyinin ilaç kullanım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür. Çalışmamızda VPA kullanan hastalar, LEV kullanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında kilo, kilo SDS, kilo persentil; boy, boy SDS, boy persentil; VKİ, VKİ SDS, VKİ persentil, serum FSH, serum LH, serum prolaktin, serum östrodiol, serum serbest testosteron, serum total testosteron, serum SHBG, serum kortizol, serum androstenedion düzeyleri, over volümleri, endometrium çift duvar kalınlığı, en büyük folikül boyutu, akne varlığı, akantositoz varlığı, galaktore varlığı, Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm skoru arasında anlamlı istatistiksel farklılık gösterilememiştir.

VPA kullanımının hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye neden olduğu; LEV kullanımının ise tiroid fonksiyonlarını etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Kim SH ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında en az 6 aydır VPA tedavisi alan çocuk hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, yine aynı çalışmada ilaç dozu ile TSH yüksekliği arasında anlamlı fark bulunmuştur [122]. Ülkemizde Döneray H. ve arkadaşları tarafından yapılan bir kohort çalışmasında en az 6 aydır VPA kullanan çocuk hastalarda serum TSH düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik, serum ST₄ düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük gösterilmiştir [123]. Ülkemizde Aksoy D. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada VPA kullanan hastalarda, LEV kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre TSH seviyesinde anlamlı artış, ST₄ düzeyinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada LEV kullanan hastalarda serum TSH ve ST₄ düzeyinde VPA kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir [124]. Shih FY. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada LEV kullanan hastalarda, ilacın serum TSH düzeyine anlamlı değişiklik yapmamasına rağmen, serum ST₄ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma yaptığı gösterilmiştir [125]. Masahiro Nishiyama ve arkadaşlarının yapmış oldukları prospektif bir çalışmada, LEV'in serum serum TSH ve ST₄ düzeyinde ilaç kullanımının 1. ve 6. ayında anlamlı değişiklik yapmadığı, CBZ'nin ilaç kullanımının 1. ve 6. ayında serum TSH düzeyinde anlamlı değişiklik yapmadığı, CBZ'nin serum ST₄ düzeyinde ilaç kullanımının 1. ve 6. ayda anlamlı azalma yaptığı gösterilmiştir. LEV ile CBZ karşılaştırıldığında, CBZ'nin LEV'e göre ilaç kullanımının 1. ve 6. ayında serum ST₄ düzeylerinin anlamlı düşüklük bulunmuştur [126]. Achilleas Attilakos ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada LEV kullanmaya başlayan hastalarda serum TSH ve ST₄ düzeylerinde ilaç kullanımının 6. ve 12. ayında anlamlı değişiklik gösterilememiştir [127]. Zhang YX ve arkadaşlarının 34 çalışmayı kapsayan bir meta analiz raporunda, yaklaşık 1000 hasta incelendiğinde AEİ kullanan hastalarda serum ST₄ düzeylerinde anlamlı azalma, serum TSH düzeylerinde anlamlı artma gösterilmiştir. Kullanılan AEİ'ler kendi içerisinde karşılaştırıldıklarında fenitoin, CBZ, VPA'nın serum ST₄ düzeylerinde anlamlı azalma; VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyinde anlamlı artma gösterilmiştir[50].

Bizim çalışmamızda literatüre uygun şekilde, VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu kan TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum ST₄ düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda VPA'nın ve LEV'in kullanım süreleri karşılaştırıldığında her iki ilaç için de ilaç kullanım süresi ile serum TSH ve ST₄ düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Literatüre ve bizim çalışmamıza baktığımız zaman AEİ kullanan (özellikle VPA kullanan) hastalarda ilaçların hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi yapması nedeniyle serum TSH ve ST₄ düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

AEİ kullanımı reproduktif dönemde hormonal değişiklikler başta olmak üzere üreme sağlığı üzerine yan etkilere neden olmaktadır. VPA AEİ'ler arasında hormonlar üzerine en çok yan etkiye neden olan ilaç olarak gösterilmiştir. Epilepsi hastalarında AEİ kullanımından bağımsız olarak normalden daha fazla hiperandrojenizm görülmektedir. Buna ek VPA kullanımı ile beraber bu hiperandrojenizm artmakta buna bağlı olarak da PKOS sıklığı artmaktadır. Hem Andrew G. ve arkadaşları hem de Herzog & Friedman ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada epilepsi ile takipli hastalarda (%10-%25) PKOS sıklığının normal popülasyona (%5-6) göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [128].

VPA kullanımının hiperandrojenizme neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Verrotti A. ve arkadaşları hiperandrojenizm için 3 mekanizma tanımlamışlardır. İlk olarak VPA dolaylı bir yolla hipotalamus üzerine uyarıcı etki ile iştah artışı ve kilo artışına neden olur. Kilo artışı artmış hiperinsülinizme neden olmakta, artan insülin karaciğerde SHBG sentezinin azalmasına, bu da serum serbest testosteron düzeylerinin artışına neden olmaktadır. VPA ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki için düşünülen ikinci mekanizma, VPA'nın teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmasıdır. Üçüncü mekanizma ise VPA'nın hepatik sitokrom P450 sistemini inhibe ederek androjen metabolizmasını inhibe etmesi ve böylece serum androjen düzeylerini arttırmasıdır [16]. VPA'nın hiperandrojenizm ve etkileri üzerine yapılan ilk çalışmalar vaka kontrol düzeyinde olan Isojärvi JI ve arkadaşlarının

yapmış olduğu çalışmalardır. Isojärvi JI ve arkadaşları VPA kullanan ve özellikle ilacın 20 yaş altında başladığı hastalarda kilo alımının; serum testosteron, DHEASO₄ ve insülin düzeylerinin; polikistik over sendromunun; hiperandrojenizmin anlamlı arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada VPA kullanan hastalarda SHBG düzeyinde anlamlı azalma gösterilmiş; serum androstenedion düzeyinde anlamlı değişiklik gösterilememiştir [129]. Isojärvi JI ve arkadaşlarının yapmış olduğu CBZ ve VPA kullanan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, serum testosteron ve SHBG düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca VPA kullanan hastalarda, CBZ kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre USG'de PKO görünümü ve adet düzensizliği anlamlı yüksek bulunmuştur [130]. Isojärvi JI ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka çalışmada VPA kullanan hastalarda serum testosteron ve SHBG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; adet düzensizliği ve PKOS kontrol grubuna göre anlamlı fazla bulunmuştur [131]. Mikkonen K. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada çocukluk çağında AEİ kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında serum testosteron ve androstenedion yüksekliği açısından anlamlı fark bulunmuş; serum DHEASO₄, SHBG, prolaktin, FSH ve LH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada VPA kullanan hastalar ile sağlıklı kontrol grupları ve diğer AEİ kullanan hastalar karşılaştırıldığında, VPA kullanan hastalarda serum testosteron ve androstenedion yüksekliği açısından anlamlı fark bulunmuş; serum DHEASO₄, SHBG, prolaktin, FSH, ve LH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. VPA kullanan hastalarda adet düzensizliği, USG'de PKO görünümü ve PKOS sıklığının anlamlı arttığı gösterilmiştir [17]. Prabhakar S. ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yapmış olduğu prospektif bir çalışmada VPA kullanımının 1. yılı sonunda, kilo alımı, VKİ, obezite, adet düzensizliği, hirsütizm, serum serbest testosteron düzeylerinin anlamlı arttırdığı; serum FSH, LH, prolaktin, DHT ve DHEASO₄ düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [132]. J. Rättyä ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yapmış olduğu prospektif bir çalışmada VPA başlanan kadınlar, CBZ kullanan kadınlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VPA başlanan hastalarda, CBZ başlanan hastalara göre ilaç kullanımının 3. ayında serum testosteron, SHBG, FSH ve LH düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği; serum DHEASO₄ düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü, serbest testosteron düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir [133]. Stephen Linda J. ve

arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında, VPA kullanan kadın hastalarda LTG kullanan kadın hastalar ve kontrol grubuna göre serum testosteron düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu serum DHEASO₄, androstenedion ve SHBG düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir [134]. Morrell MJJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir erişkin yaş grubu vaka kontrol çalışmasında, VPA kullanan kadın hastaların LTG kullanan kadın hastalar ve kontrol grubuna göre serum total testosteron ve androstenedion düzeylerinde anlamlı yükseklik gösterilmiştir. Morrell MJJ ve arkadaşları aynı çalışmada hastaların 2 yıllık takibinde VPA kullanan kadın hastalarda, LTG kullanan kadın hastalara ve kontrol grubuna göre adet düzenlerinde anlamlı derecede bozulma saptamışlardır [135]. Murialdo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VPA kullanan kadın hastalar, PHE ve CBZ kullanan kadın hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum testosteron ve androstenedion düzeylerinde anlamlı artma; serum östrodiol düzeylerinde anlamlı azalma gösterilmiş; serum DHEASO₄, FSH ve LH düzeylerinde anlamlı değişiklik gösterilememiştir [136]. Leena K. Vainionpa'a ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada postpubertal VPA kullanan kadın hastalarda serum testosteron düzeyi anlamlı derecede yükselme gösterilmiş; serum androstenedion, DHEASO₄, FSH, LH, ve östrodiol düzeylerinde ve hastaların VKİ'nde anlamlı derecede artış gösterilememiştir [137]. Preeti Sahota ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada, VPA kullanan kadın hastalarda VKİ, adet düzensizliği, PKOS ve serum testosteron düzeyleri diğer antiepileptiklerle tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; serum FSH, LH, DHEASO₄, ve prolaktin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır [138]. Lakshminarayanapuram G. Viswanathan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada VPA kullanan hastalarda CBZ kullanan hastalar, PB kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre PKOS, adet düzensizliği ve obezite daha fazla görülmüştür [139]. Ülkemizde Görkemki H. ve arkadaşlarının yapmış oldukları erişkin yaş grubu vaka kontrol çalışmasında VPA kullanan kadınlarda normal popülasyona göre adet düzensizliği ve PKOS'da anlamlı artış gösterilmiş; ilaç kullanım süresive dozu ile adet düzensizliği ve PKOS arasında ilişki gösterilememiştir [140]. Betts T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu pelvik MRG ile overlerin de değerlendirildiği bir çalışmada VPA'nın LTG ve CBZ kullanan hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, VPA kullanan

hastalarda serum testosteron düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada VPA kullanım süresinin ve VPA'ya başlama yaşının PKOS ve hiperandrojenizm yapma üzerine etkisinde anlamlı fark bulunmamıştır [141] Morrell MJJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada VPA kullanan hastalarda, over fonksiyonlarında azalma, serum total testosteron ve SHBG düzeyleri normal popülasyon ve LTG kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum DHEASO₄ normal popülasyon ve LTG kullanan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur [142]. Harpreet Singh Sidhu ve arkadaşlarının son dönemde yayınladıkları erişkin yaş grubunu kapsayan bir çalışmada VPA ve LTG kullanan hastalar prospektif olarak incelendiklerinde, VPA kullanan hastalarda LTG kullanan hastalar ve normal popülasyona göre serum testosteron seviyelerinde, kilo alımında, obezite gelişiminde, adet düzensizliğinde anlamlı derecede artış gösterilmiştir[143].

Çalışmalar genellikle VPA, hiperandrojenizm ve PKOS ilişkisi göstermiş olsa da; PKOS tanı kriterlerinin tanımlanmasında tam bir konsensus olmaması, ilk yapılan çalışmalarda sadece USG'de PKO görünümü olan hastaların PKOS olarak değerlendirilmesi, epilepsi hastalarında normal popülasyondan daha fazla PKOS görülmesi, örneklem küçüklükleri, çalışmaların çoğunun erişkin yaş grubu hastalarda ve uzun süre ilaç kullanan gruplarda yapılması nedeniyle literatürde bu ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da vardır.

Bılo ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada epilepsi nedeniyle takipli hastalarda PKOS sıklığının normal popülasyona göre arttığı gösterilmiş ama bunu herhangi bir AEİ kullanımı ile ilişkilendirilememiştir [144]. Pierre Genton ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada VPA ve LTG kullanılmasının PKOS sıklığını anlamlı artırmadığı gösterilmiştir. VPA kullanımının kilo alımı üzerine olumsuz etkisi olduğu ve bu konuda dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir [145]. Luef ve arkadaşlarının yapmış olduğu epidemiyolojik bir çalışmada VPA kullanan hastalarda USG'de PKO görülme sıklığı %13, hirsütizm sıklığı % 3, adet düzensizliği sıklığı % 12, adet düzensizliği ve USG'de PKO görünüm birlikteliği % 4 olarak bulunmuş; VPA ve CBZ kullanan hastalarda USG'de PKO görünümü ve PKOS

gelişiminde normal popülasyona göre fark gösterilememiştir [146]. Muraldo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada politerapi içinde VPA kullanan hastalarda %40 PKO görülürken, monoterapi olarak VPA kullanan hastalarda PKO gösterilememiş, PKO ve PKOS sıklığı herhangi bir ilaç kullanımı ile ilişkilendirilememiştir [147].

LEV son yıllarda sık kullanılmaya başlanmış, geniş etki spektrumlu antiepileptiktir. Farmokinetik ve farmodinamik olarak incelendiğinde endokrin sistem üzerine etkisi olmadığı düşünülse de LEV ile ilgili çalışma sayısı son derece azdır. Achilleas Attilakos ve arkadaşlarının çocuk yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada, LEV kullanmaya başlayan hastalarda, LEV'in kilo alımı ve VKİ'nde anlamlı artış yapmadığı gösterilmiştir [127]. Sigrid Svalheim ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada CBZ, LTG ve LEV kullanan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adet düzensizliğinde, VKİ'nde, serum östrodiol, progesteron, FSH, LH, SHBG, testosteron, DHEASO₄, ve androstenedion düzeylerinde anlamlı fark gösterilememiştir [148]. Öte yandan Sigrid Svalheim ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmasında yüksek doz LEV tedavisi alan deneklerde düşük doz LEV alan ve LEV almayanlara göre over boyutunda, serum testosteron ve FSH düzeylerinde anlamlı artış gösterilmiş; orta doz LEV alanlarda serum östrodiol düzeylerinde anlamlı azalma ve progesteron düzeylerinde anlamlı artış gösterilmiş olup LH düzeylerinde LEV tedavisiyle anlamlı değişiklik gösterilmemiştir [56]. Kristine von Krogh ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir genetik çalışmada VPA kullanımının steroidogenez gen ekspresyonuna neden olduğu, progesteron ve östrodiol seviyelerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiş olup; LEV kullanımının minör bir azalma yaptığı ve bunu istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir [57]. Taubøll E ve arkadaşlarının hücre kültür ortamında yapmış oldukları bir çalışmada, VPA'nın testosteron düzeylerini artırdığı, testosteronun östrojene dönüşümünü azaltıp östrodiol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. LEV ise LH ile uyarılmış ortamda testosteron düzeylerinin artmasına neden olurken çok yüksek dozlarda testosteronun östrojene dönüşümünü azaltıp östrodiol düzeylerini azaltmaktadır. [58]

LEV kullanımının pubertal ve postpubertal dönem üzerine endokrin açıdan etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. Rauchenzauner ve arkadaşlarının VPA ve LEV ile yaptıkları prepubertal bir çalışmada, VPA kullanan hastalar; LEV kullanan hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VPA kullanan hastalarda serum total testosteron, serbest testosteron, SHBG, östradiol, serum DHEASO₄, 17OH progesteron, LH, FSH, ve prolaktin düzeylerinde anlamlı değişiklik gösterilmemiş, serum androstenedion düzeyinde anlamlı yükseklik gösterilmiştir. Aynı çalışmada LEV kullanan hastalar VPA kullanan hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LEV kullanan hastalarda serum testosteron, androstenedion, serbest testosteron, SHBG, östradiol, DHEASO₄, 17 OH progesteron, LH, FSH, ve prolaktin düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. Bu çalışmada hem VPA hem de LEV kullanan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında kilo SDS, boy SDS, VKİ SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmamıştır [55]. Rauchenzauner ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada, pubertal dönemde VPA kullanan, LEV kullanan ve LTG kullanan hastalar değerlendirildiğinde, VPA kullanan hastaların VKİ'leri, hirsutizm skorları LEV kullanan, LTG kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş, adet düzeni bu üç grupta ve kontrol grubunda ile anlamlı fark göstermemiştir[149].

Sonuç olarak çalışmamızda VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeylerinde anlamlı yükseklik gösterilmiştir. VPA kullanan hastalarda serum 17 OH progesteron ve DHEASO₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Literatürde VPA kullanımı ve serum 17 OH progesteron düşüklüğü ile ilgili çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmazken, VPA kullanımı ve serum DHEASO₄ düşüklüğü ile ilgili J. Rättyä ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma bulunmaktadır [133]. Bizim çalışmamızda VPA kullanan hastalarda serum 17 OH progesteron ve DHEASO₄ düzeylerinin istatistiksel olarak düşük çıkması bu iki hormonun sentez yollarında rol alan mikrozomal enzimlerin aktivitesinde değişiklik olduğunu düşündürebilir. Bizim çalışmamızda antropometrik ölçümler gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Literatürdeki çalışmaların çoğunun erişkin yaş grubunda yapılması kilo alımı başta olmak üzere andropometrik ölçümlerin ilaç kullanım süresi arttıkça değişebileceğini düşündürmektedir. Literatürde VPA hiperandrojenizm ilişkisi ile ilgili çok sayıda

PDF Eraser Free

çalışma vardır ama bu çalışmalarda VPA kullanan hastalarda PKOS gelişimi ve artan androjenik etkili hormonlar konusunda tam bir konsensus yoktur. Pubertal dönemde AEİ kullanımının hormonlar üzerine etkisini inceleyen çalışmalar son derece kısıtlıdır. LEV kullanımının son dönemde artışına rağmen, ikinci jenerasyon AEİ olması nedeniyle hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda çalışma sayısı azdır.

Epilepsi tedavisinde VPA ve LEV sık kullanılan iki AEİ'dir. VPA kullanımının androjenik hormon profilini bozması, adet düzensizliğine neden olması, tiroid fonksiyonlarını bozması, iştah artışına bağlı kilo alımına yapması nedeniyle VPA'nın dikkatli kullanılması ve bu yönlerden monitorize edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Sonuçlarımız geniş vaka-kontrol çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya adölesan dönemde olan 61 kız çocuk dahil edildi. Bunların 16'sı VPA kullanan hasta, 15'i LEV kullanan hasta, 30'u kontrol grubuydu. Hastaların yaş ortalamaları; VPA kullanan hastalarda 16,62 yıl \pm 0,94; LEV kullanan hastalarda 16,79 yıl \pm 1,09; kontrol grubunda 16,90 yıl \pm 0,87'diydi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,32).
2. Çalışmaya 1-2 yıl VPA kullanan 6 hasta, 2 yıl ve üzeri VPA kullanan 10 hasta; 1-2 yıl LEV kullanan 5 hasta, 2 yıl ve üzeri LEV kullanan 10 hasta alındı. Hastaların ilaç kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,554).
3. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu arasında kilo (p:0,354), kilo persentil (p:0,639), kiloSDS (p:0,484); boy (p:0,318), boy persentil (p:0,473), boy SDS (p:0,591); VKİ (p:0,38), VKİ persentil (p:0,48), VKİ SDS (p:0,36)'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
4. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0,036) bulunmasına rağmen; serum sT₄ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0.363) bulunmadı. VPA kullanan hastalarda serum TSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
5. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum östrodiol (p:0,54), serum FSH (p:0,243), serum LH (p:0,717), serum serbest testosteron (p:0,199), serum total testosteron (p:0,585), serum SHBG (p:0,170), serum prolaktin (p:0,526), serum kortizol (p:0,208) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

6. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu serum 17 OH progesteron (p:0,008) ve serum DHEASO₄ (p:0,022) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmasına rağmen; serum androstenedion (p:0,310) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. VPA kullanan hastalarda serum 17 OH progesteron ve serum DHEASO₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmadı.
7. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların % 31'inde, LEV kullananların %6'sında menstural siklus süreleri 45 günden uzundur. VPA kullanan hastalarda menstural siklus süresi LEV kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre daha uzundur.
8. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların %75'inde akne, %50'sinde saç dökülmesi; LEV kullanan hastaların % 66'sında akne, %80'inde saç dökülmesi, %6'sında akantozis görülmüştür. LEV kullanan hastalarda saç dökülmesi VPA kullanan hastalar ve kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür.
9. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların %75'inde Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm Skoru 8 puan altında; %25'inde 8 puan ile 15 puan arasında bulundu. LEV kullanan hastaların % 66'sında Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm Skoru 8 puan altında; %33'ünde 8 puan ile 15 puan arasında bulundu.
10. Çalışmaya katılan VPA kullanan hasta, LEV kullanan hasta ve kontrol grubu sağ over volümü (p:0,469), sol over volümü (p:0,691), endometrium çift duvar kalınlığı (p:0,554), dominant folikül boyutları (p:0,394), menstural kanama süresi (p:0,23) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

11. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri kilo (p:0,93), kilo persentil (p:0,55) , kilo SDS (p:0,60); boy (p:0,81), boy persentil (p:0,88), boy SDS (p:0,96); VKİ(p:0,72), VKİ persentil (p:0,4) ve VKİ SDS(p:0,70) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
12. Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile kilo (p:0,132), kilo persentil (p:0,335), kilo SDS (p:0,266); boy(p:0,139), boy persentil (p:0,185) ve boy SDS (p:0,235); VKİ (p:0,356), VKİ persentil (p:0,577) ve VKİ SDS (p:0,565) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
13. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum TSH (p:0,34) ve serum ST₄ (p:0,15) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
14. Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum TSH (p:0,984) ve serum ST₄ (p:0,403) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
15. Çalışmaya katılan VPA kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum FSH (p:0,24), serum LH (p:0,71), serum östrodiol (p:0,85), serum serbest testosteron (p:0,26), serum total testosteron (p:0,61), serum SHBG (p:0,94), serum 17 OH progesteron (p:0,25), serum androstenedion (p:0,18), serum DHEASO₄ (p:0,48), serum kortizol (p:0,22) serum prolaktin (p:0,60) düzeyleri; sağ over volümü (p: 0,69), sol over volümü (p:0,55), endometrium duvar kalınlığı (p:0,81), dominant folikül boyutu (p:0,14), adet süreleri (p:0,95) ve adet sırasında kullanılan günlük ped sayısı (p:0,85) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
16. Çalışmaya katılan LEV kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri ile serum FSH (p:0,622), serum LH (p:0,572), serum östrodiol (p:0,723), serum serbest testosteron (p:0,250), serum total testosteron (p:0,873), serum SHBG

PDF Eraser Free

(p:0,550), serum 17 OH Progesteron (p:0,208), serum androstenedion (p: 0,612), serum kortizol (p: 0,444), serum prolaktin (p:0,387) düzeyleri; sağ over volümü (p:0,37), sol over volümü (p:0,381), endometrium duvar kalınlığı (p:0,918), dominant folikül boyutu (p:0,89), adet süreleri (p:0,920) ve adet sırasında kullanılan günlük ped sayısı (p:0,779) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen; serum DHEASO₄ (p:0,039) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. LEV'i 1-2 yıl kullanan hastalarda serum DHEASO₄ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.



7. KAYNAKÇA

1. Wolf RM, Long D: **Pubertal Development**. *Pediatrics in review* 2016, **37(7)**:292-300.
2. Biro FM: **Puberty**. *Adolescent medicine: state of the art reviews* 2007, **18(3)**:425-433, v.
3. Chulani VL, Gordon LP: **Adolescent growth and development**. *Primary care* 2014, **41(3)**:465-487.
4. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K: **Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle**. *Reproductive biomedicine online* 2014, **28(6)**:714-722.
5. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M: **The management of epilepsy in children and adults**. *The Medical journal of Australia* 2018, **208(5)**:226-233.
6. Balestrini S, Sisodiya SM: **Pharmacogenomics in epilepsy**. *Neuroscience letters* 2018, **667**:27-39.
7. Kaeberle J: **Epilepsy Disorders and Treatment Modalities**. *NASN school nurse (Print)* 2018, **33(6)**:342-344.
8. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL: **The pharmacogenomics of valproic acid**. *Journal of human genetics* 2017, **62(12)**:1009-1014.
9. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F: **Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid**. *Journal of child neurology* 2002, **17(4)**:265-268.
10. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Castagnino M, Leo A, Russo E, Belcastro V: **Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions**. *Current drug metabolism* 2016, **17(6)**:573-581.
11. Lyseng-Williamson KA: **Levetiracetam: a review of its use in epilepsy**. *Drugs* 2011, **71(4)**:489-514.
12. Howard P, Remi J, Remi C, Charlesworth S, Whalley H, Bhatia R, Hitchens M, Mihalyo M, Wilcock A: **Levetiracetam**. *Journal of pain and symptom management* 2018, **56(4)**:645-649.

13. Sala-Padro J, Toledo M, Santamarina E, Gonzalez-Cuevas M, Raspall-Chaure M, Sueiras-Gil M, Quintana M, Salas-Puig X: **Levetiracetam and Valproate Retention Rate in Juvenile Myoclonic Epilepsy.** *Clinical neuropharmacology* 2016, **39**(6):299-301.
14. Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF: **Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome.** *Current pharmaceutical design* 2016, **22**(36):5588-5602.
15. Escobar-Morreale HF: **Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment.** *Nature reviews Endocrinology* 2018, **14**(5):270-284.
16. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F: **Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS.** *Epilepsia* 2011, **52**(2):199-211.
17. Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen AJ, Knip M, Jarvela IY, Tapanainen JS, Isojarvi JI: **Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty.** *Neurology* 2004, **62**(3):445-450.
18. Reynolds EH: **Milestones in epilepsy*.** *Epilepsia* 2009, **50**(3):338-342.
19. Griffin J WM: **Epilepsy Towards Tomorrow.** 1991.
20. Eadie MJ: **The evolution of J. Hughlings Jackson's thought on epilepsy.** *Clin Exp Neurol* 1990, **27**:29-41.
21. Haas LF: **Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74**(1):9.
22. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: **Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980.** *Epilepsia* 1991, **32**(4):429-445.
23. Guerrini R: **Epilepsy in children.** *Lancet (London, England)* 2006, **367**(9509):499-524.
24. Yeni S BI, Yeni S, Gürses C.: **Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. Epilepsi.** Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul p.66-72.; 2008.
25. Sander JW, Shorvon SD: **Epidemiology of the epilepsies.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, **61**(5):433-443.
26. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N: **Prevalence and incidence of epilepsy: A**

- systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017, **88**(3):296-303.
27. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Ozel S: **Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul.** *Seizure* 2002, **11**(6):397-401.
 28. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S: **Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years.** *Journal of child neurology* 2004, **19**(4):271-274.
 29. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E: **The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey.** *Seizure* 2002, **11**(6):392-396.
 30. Topbaş M, Ozgün S, Sönmez MF, Aksoy A, Can G, Yavuzyilmaz A, Can E: **Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in trabzon, Turkey.** *Iran J Pediatr* 2012, **22**(3):344-350.
 31. Catterall WA: **Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy.** *Neurochemical research* 2017, **42**(9):2495-2504.
 32. Scharfman HE: **Seizing an opportunity: broader definitions of epilepsy may lead to better treatments.** *Cerebrum* 2010, **2010**:18.
 33. Kliegman R, editor, Stanton B, editor, St Geme JW, III, editor, Schor NF, editor, Behrman RE, 1931-, editor, Nelson WEWE-Top: **NELSON Textbook of Pediatrics**, Edition 20. edn: Philadelphia, PA : Elsevier, [2016]; 2016.
 34. Zhou Y, Danbolt NC: **Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain.** *J Neural Transm (Vienna)* 2014, **121**(8):799-817.
 35. Hackett JT, Ueda T: **Glutamate Release.** *Neurochemical research* 2015, **40**(12):2443-2460.
 36. Eid T, Gruenbaum SE, Dhaher R, Lee TW, Zhou Y, Danbolt NC: **The Glutamate-Glutamine Cycle in Epilepsy.** *Adv Neurobiol* 2016, **13**:351-400.
 37. Goodwani S, Saternos H, Alasmari F, Sari Y: **Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder.** *Neurosci Biobehav Rev* 2017, **77**:14-31.

38. Lin CL, Kong Q, Cuny GD, Glicksman MA: **Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative diseases.** *Future Med Chem* 2012, **4**(13):1689-1700.
39. Petroff OA: **GABA and glutamate in the human brain.** *Neuroscientist* 2002, **8**(6):562-573.
40. Jembrek MJ, Vlainic J: **GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls.** *Current pharmaceutical design* 2015, **21**(34):4943-4959.
41. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL *et al*: **ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.** *Epilepsia* 2017, **58**(4):512-521.
42. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL *et al*: **Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types.** *Epilepsia* 2017, **58**(4):531-542.
43. Shorvon SD: **The etiologic classification of epilepsy.** *Epilepsia* 2011, **52**(6):1052-1057.
44. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC: **The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations.** *The Lancet Neurology* 2008, **7**(1):57-69.
45. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S: **Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society.** *Neurology* 2003, **60**(2):166-175.
46. Saltık S: **Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi Epilepsi.** 2014;**20**(1):50-5. 2014:.
47. Loscher W: **New visions in the pharmacology of anticonvulsion.** *European journal of pharmacology* 1998, **342**(1):1-13.
48. Tomson T, Battino D, Perucca E: **Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug.** *The Lancet Neurology* 2016, **15**(2):210-218.

49. Piña-Garza JE: **Fenichel's Clinical Pediatric Neurology, 7th Edition, Elsevier Saunders.** 2013:36-46.
50. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, Fang GL, Ming WJ, Lu RY, Ding MP: **Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis.** *Seizure* 2016, **35**:72-79.
51. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B: **The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004, **101**(26):9861-9866.
52. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG: **Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam.** *Epilepsia* 2002, **43**(1):9-18.
53. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T: **ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia* 2006, **47**(7):1094-1120.
54. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T: **Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia* 2013, **54**(3):551-563.
55. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, Rostasy K, Luef G: **Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children--results from a pilot study.** *Epilepsy research* 2010, **88**(2-3):264-268.
56. Svalheim S, Tauboll E, Surdova K, Ormel L, Dahl E, Aleksandersen M, McNeilly A, Gjerstad L, Ropstad E: **Long-term levetiracetam treatment affects reproductive endocrine function in female Wistar rats.** *Seizure* 2008, **17**(2):203-209.
57. von Krogh K, Harjen H, Almas C, Zimmer KE, Dahl E, Olsaker I, Tauboll E, Ropstad E, Verhaegen S: **The effect of valproate and levetiracetam on**

- steroidogenesis in forskolin-stimulated H295R cells. *Epilepsia* 2010, **51**(11):2280-2288.
58. Tauboll E, Gregoraszczyk EL, Tworzydo A, Wojtowicz AK, Ropstad E: **Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells.** *Epilepsia* 2006, **47**(9):1580-1583.
59. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS: **Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management.** *American family physician* 2017, **96**(9):590-599.
60. Bordini B, Rosenfield RL: **Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty.** *Pediatrics in review* 2011, **32**(6):223-229.
61. Karaayvaz S: **Clinical Evaluation of Breast in Childhood.** *European journal of breast health* 2019, **15**(3):137-140.
62. Carel JC, Leger J: **Clinical practice. Precocious puberty.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(22):2366-2377.
63. Howard SR: **Genes underlying delayed puberty.** *Molecular and cellular endocrinology* 2018, **476**:119-128.
64. Voutilainen R, Jaaskelainen J: **Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences.** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2015, **145**:226-236.
65. Emmanuel M, Bokor BR: **Tanner Stages.** In: *StatPearls*. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
66. De Sanctis V, Elhakim IZ, Soliman AT, Elsedfy H, Elalaily R, Millimaggi G: **Methods for Rating Sexual Development in Girls.** *Pediatric endocrinology reviews : PER* 2016, **14**(1):27-32.
67. Sotos JF, Tokar NJ: **Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development.** *International journal of pediatric endocrinology* 2017, **2017**:7.
68. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, Zemel BS: **Age-based reference ranges for annual height velocity in US children.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(6):2104-2112.

69. Biro FM, Huang B, Crawford PB, Lucky AW, Striegel-Moore R, Barton BA, Daniels S: **Pubertal correlates in black and white girls.** *The Journal of pediatrics* 2006, **148**(2):234-240.
70. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA: **Pubertal staging in boys.** *The Journal of pediatrics* 1995, **127**(1):100-102.
71. Rigon F, Tato L, Tonini G, Bernasconi S, Bona G, Bozzola E, Buzi F, De Sanctis C, De Sanctis V, Radetti G: **Menstrual disorders in adolescence.** *Minerva pediatrica* 2006, **58**(3):227-246.
72. Deligeoroglou E, Tsimaris P, Deliveliotou A, Christopoulos P, Creatsas G: **Menstrual disorders during adolescence.** *Pediatric endocrinology reviews : PER* 2006, **3 Suppl 1**:150-159.
73. Baldauff NH, Witchel SF: **Polycystic ovary syndrome in adolescent girls.** *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2017, **24**(1):56-66.
74. Care. ACoAH: **ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign.** *Obstetrics and gynecology* 2006, **108**(5):1323-1328.
75. da Costa e Silva Rde C, Moura KK, Ribeiro Junior CL, Guillo LA: **Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis.** *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)* 2016, **62**(1):72-77.
76. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertility and sterility* 2004, **81**(1):19-25.
77. Shelly S, Boaz M, Orbach H: **Prolactin and autoimmunity.** *Autoimmunity reviews* 2012, **11**(6-7):A465-470.
78. Kanasaki H, Oride A, Mijiddorj T, Kyo S: **Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models.** *Neuropeptides* 2015, **54**:73-77.
79. Havelock JC, Rainey WE, Carr BR: **Ovarian granulosa cell lines.** *Molecular and cellular endocrinology* 2004, **228**(1-2):67-78.
80. Magoffin DA: **Ovarian theca cell.** *The international journal of biochemistry & cell biology* 2005, **37**(7):1344-1349.

81. Rimón-Dahari N, Yerushalmi-Heinemann L, Alyagor L, Dekel N: **Ovarian Folliculogenesis**. *Results and problems in cell differentiation* 2016, **58**:167-190.
82. Balasch J, Fabregues F: **LH in the follicular phase: neither too high nor too low**. *Reproductive biomedicine online* 2006, **12**(4):406-415.
83. Chou CH, Chen MJ: **The Effect of Steroid Hormones on Ovarian Follicle Development**. *Vitamins and hormones* 2018, **107**:155-175.
84. Moguilevsky JA, Szwarcfarb B, Faigon MR, Paolini J, Scacchi P: **Effects of H1 and H2 histamine receptor antagonists on positive feed-back effect of estrogen on LH in prepubertal female rats**. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 1989, **21**(12):658-660.
85. Holesh JE, Hazhirkarzar B, Lord M: **Physiology, Ovulation**. In: *StatPearls*. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
86. Shoham Z, Jacobs HS, Insler V: **Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effects when hypersecreted during the follicular phase**. *Fertility and sterility* 1993, **59**(6):1153-1161.
87. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S: **The normal menstrual cycle in women**. *Animal reproduction science* 2011, **124**(3-4):229-236.
88. Stouffer RL, Bishop CV, Bogan RL, Xu F, Hennebold JD: **Endocrine and local control of the primate corpus luteum**. *Reproductive biology* 2013, **13**(4):259-271.
89. Caras ML: **Estrogenic modulation of auditory processing: a vertebrate comparison**. *Frontiers in neuroendocrinology* 2013, **34**(4):285-299.
90. Slauterbeck JR, Fuzie SF, Smith MP, Clark RJ, Xu K, Starch DW, Hardy DM: **The Menstrual Cycle, Sex Hormones, and Anterior Cruciate Ligament Injury**. *Journal of athletic training* 2002, **37**(3):275-278.
91. Barbieri RL: **The endocrinology of the menstrual cycle**. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)* 2014, **1154**:145-169.
92. Taraborrelli S: **Physiology, production and action of progesterone**. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2015, **94 Suppl 161**:8-16.

93. Maybin JA, Critchley HO: **Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond.** *Human reproduction update* 2015, **21**(6):748-761.
94. Quinn SD, Higham J: **Outcome measures for heavy menstrual bleeding.** *Women's health (London, England)* 2016, **12**(1):21-26.
95. Hernandez MI, Lopez P, Gaete X, Villarroel C, Cavada G, Avila A, Iniguez G, Cassorla F: **Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis.** *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2017, **30**(5):561-568.
96. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA: **Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(1):2-6.
97. Nappi F, Barrea L, Di Somma C, Savanelli MC, Muscogiuri G, Orio F, Savastano S: **Endocrine Aspects of Environmental "Obesogen" Pollutants.** *International journal of environmental research and public health* 2016, **13**(8).
98. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO: **Polycystic ovary syndrome.** *Nature reviews Disease primers* 2016, **2**:16057.
99. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA: **Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies.** *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2008, **30**(8):671-679.
100. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG: **Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement.** *Hormone research* 1996, **45**(3-5):148-155.
101. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE *et al*: **The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report.** *Fertility and sterility* 2009, **91**(2):456-488.

102. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD: **Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome.** *Clinical endocrinology* 2012, **77**(3):343-350.
103. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP: **Congenital adrenal hyperplasia.** *Lancet (London, England)* 2017, **390**(10108):2194-2210.
104. Doleschall M, Torok D, Meszaros K, Luczay A, Halasz Z, Nemeth K, Szucs N, Kiss R, Toke J, Solyom J *et al*: **[Steroid 21-hydroxylase deficiency, the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia].** *Orvosi hetilap* 2018, **159**(7):269-277.
105. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, Malunowicz EM, Grzechocinska B, Kaminski P, Bablok L, Przedlacki J, Bar-Andziak E: **[Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency--management in adults].** *Endokrynologia Polska* 2010, **61** Suppl 1:7-21.
106. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P: **MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment.** *European journal of endocrinology* 2017, **176**(4):R167-r181.
107. Witchel SF: **Congenital Adrenal Hyperplasia.** *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2017, **30**(5):520-534.
108. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira M: **Hirsutism: diagnosis and treatment.** *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2014, **58**(2):97-107.
109. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS: **Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls.** *Journal of the Endocrine Society* 2019, **3**(8):1545-1573.
110. Heidelbaugh JJ: **Endocrinology Update: Hirsutism.** *FP essentials* 2016, **451**:17-24.
111. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME: **Idiopathic hirsutism.** *Endocrine reviews* 2000, **21**(4):347-362.
112. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R: **Visually scoring hirsutism.** *Human reproduction update* 2010, **16**(1):51-64.

113. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM: **Endocrine evaluation of hirsutism**. *International journal of women's dermatology* 2017, **3**(1 Suppl):S6-s10.
114. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF *et al*: **Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society**. *Human reproduction update* 2012, **18**(2):146-170.
115. Liu K, Motan T, Claman P: **No. 350-Hirsutism: Evaluation and Treatment**. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2017, **39**(11):1054-1068.
116. Romer T: **[Hypermenorrhoea]**. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten* 2013, **36**(1):4-10; quiz 11-12.
117. Deligeoroglou E, Creatsas G: **Menstrual disorders**. *Endocrine development* 2012, **22**:160-170.
118. Khan A, Karim N, Ainuddin JA, Fahim MF: **Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters**. *Pakistan journal of medical sciences* 2019, **35**(5):1227-1232.
119. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS: **Polycystic ovary syndrome in adolescents**. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2018, **48**:103-114.
120. Hamed SA: **The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy**. *Expert review of clinical pharmacology* 2016, **9**(6):807-819.
121. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG: **The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look**. *The International journal of neuroscience* 2014, **124**(9):627-634.
122. Kim SH, Chung HR, Kim SH, Kim H, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Hwang H: **Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy**. *Neuropediatrics* 2012, **43**(3):135-139.

123. Doneray H, Kara IS, Karakoc A, Tan H, Orbak Z: **Serum thyroid hormone profile and trace elements in children receiving valproic acid therapy: a longitudinal and controlled study.** *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 2012, **26(4):243-247.**
124. Aksoy D, Solmaz V, Çevik B, Pekdaş E, Kurt S: **Serum Lipids and Thyroid Functions in Young Epileptic Patients Undergoing Monotherapy with Valproate or Levetiracetam.** *European Journal of General Medicine* 2015, **12(1):59-63.**
125. Shih FY, Chuang YC, Chuang MJ, Lu YT, Tsai WC, Fu TY, Tsai MH: **Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients.** *Seizure* 2017, **48:7-10.**
126. Nishiyama M, Takami Y, Ishida Y, Tomioka K, Tanaka T, Nagase H, Nakagawa T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D *et al*: **Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study.** *Epilepsy & behavior : E&B* 2019, **90:15-19.**
127. Attilakos A, Dinopoulos A, Tsirouda M, Paschalidou M, Prasouli A, Stamati A, Paraxou N, Garoufi A: **Effect of levetiracetam monotherapy on lipid profiles and thyroid hormones in children with epilepsy: A prospective study.** *Epilepsy research* 2019, **155:106162.**
128. Herzog AG, Schachter SC: **Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts.** *Epilepsia* 2001, **42(3):311-315.**
129. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV: **Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy.** *Annals of neurology* 1996, **39(5):579-584.**
130. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV: **Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy.** *The New England journal of medicine* 1993, **329(19):1383-1388.**
131. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rattya J, Harbo HF, Dale PO, Fauser BC, Gjerstad L, Koivunen R *et al*: **Altered ovarian function and**

- cardiovascular risk factors in valproate-treated women.** *The American journal of medicine* 2001, **111**(4):290-296.
132. Prabhakar S, Sahota P, Kharbanda PS, Siali R, Jain V, Lal V, Khurana D: **Sodium valproate, hyperandrogenism and altered ovarian function in Indian women with epilepsy: a prospective study.** *Epilepsia* 2007, **48**(7):1371-1377.
133. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI: **Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study.** *Neurology* 2001, **57**(3):440-444.
134. 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):1002-1006.
135. Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, O'Neill F, Tennis P, Messenheimer J: **Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy.** *Epilepsy research* 2003, **54**(2-3):189-199.
136. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, Magri F, Ferrari E, Sampaolo P, Manni R *et al*: **Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy.** *Clinical neuropharmacology* 1998, **21**(1):52-58.
137. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, Myllyla VV, Isojarvi JI: **Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy.** *Annals of neurology* 1999, **45**(4):444-450.
138. Sahota P, Prabhakar S, Kharbanda PS, Bhansali A, Jain V, Das CP, Modi M: **Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: a cross-sectional study.** *Epilepsia* 2008, **49**(12):2069-2077.
139. Viswanathan LG, Satishchandra P, Bhimani BC, Reddy JY, Rama Murthy BS, Subbakrishna DK, Sinha S: **Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs.** *Annals of Indian Academy of Neurology* 2016, **19**(3):339-343.

140. Gorkemli H, Genc BO, Dogan EA, Genc E, Ozdemir S: **Long-term effects of valproic acid on reproductive endocrine functions in Turkish women with epilepsy.** *Gynecologic and obstetric investigation* 2009, **67**(4):223-227.
141. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T: **A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy.** *Seizure* 2003, **12**(6):323-329.
142. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojarvi J: **Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine.** *Annals of neurology* 2008, **64**(2):200-211.
143. Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A: **Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study.** *Epilepsy research* 2018, **139**:20-27.
144. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C: **Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001, **86**(7):2950-2956.
145. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, Pedersen B, Salas-Puig X, Sauer MV: **On the association between valproate and polycystic ovary syndrome.** *Epilepsia* 2001, **42**(3):295-304.
146. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkka E, Seppi K, Unterberger I, Alge A, Windisch J, Lechleitner M, Bauer G: **Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women.** *Journal of neurology* 2002, **249**(7):835-841.
147. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, Gazzero E, Rollero A, Deagatone C, Manni R *et al*: **Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy.** *Journal of endocrinological investigation* 1997, **20**(9):519-526.
148. Svalheim S, Tauboll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, Bertelsen M, Morkrid L, Gjerstad L: **Differential effects of levetiracetam,**

PDF Eraser Free

carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy & behavior : E&B* 2009, **16**(2):281-287.

149. Rauchenzauner M, Roscia S, Prieschl M, Wildt L, Haberlandt E, Baumann M, Rostasy K, Agostinelli S, Pizzolorusso A, Luef G *et al*: **Reproductive endocrine health in pubertal females with epilepsy on antiepileptic drugs: time to screen?** *Neuropediatrics* 2014, **45**(4):226-233.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ali Nazım GÜZELBAĞ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM
(2015-2019)

Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2015)

Malatya Turgut Özal Anadolu Lisesi (2003-2008)

Malatya Kemal Özalper İlköğretim Okulu (1999-2003)

Malatya Mustafa Kemal Atatürk İlkokulu (1995-1999)

III- Ünvanları

Doktor – 2015

IV- Mesleki deneyim

Muş Varto Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim (2015-1016)

Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM
(2015-2019)

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel ilgi Alanları

PDF Eraser Free

VII- Bilimsel Etkinlikler

XXII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Ve Diyabet Kongresi Poster Sunumu -2018
63. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu-2019


VIII- Diğer Bilgiler



9. EKLER

EK-1 TEZ ONAY BELGESİ

Yazdırma Tarihi ve Sayısı: 29/08/2018-E.23215

 T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. Ali Nazım GÜZELBAĞ' ın Tez
Konusu Onayı

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Ali
Nazım GÜZELBAĞ' ın tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem
değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 0 216 418 96 16 Faks: 0 216 418 96 20
Elektronik Ağ: <http://sbu.edu.tr>

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

EK-2 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-149				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA			
	TELEFON	312 596 98 59			
	FAKS	312 347 23 30			
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Alkım ÖDEN AKMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz Kesitsel Vaka Kontrol Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
Etik Kurul Başkan Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER	İmza: [Redacted]				
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.					

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-149

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.02.2019	Versiyon 2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	25.02.2019	Versiyon 2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	25.02.2019	Versiyon 2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 26.09.2018				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-149	Tarih: 25.03.2019				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-149							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

[Redacted Signature]

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-3 BÜTÇE İÇİN TUEK KARARI

**T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜRÜRLÜĞÜ**
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu

KARAR TARİHİ : 26.09.2018
KARAR NO : 26

KARAR

1. Dr. Sema EKİNCİ SERT'in "Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Yatırılarak İzlenen 5 Yaş Altı Çocuk Hastalarda Çoklu Viral Etkenlerin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi uygun görülmüştür.
2. Dr. Ahmet Serkan ÖZCAN'ın "Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Tanısı ile ALLIC-BFM 2009 Protokolü Alan Çocuklarda Hastalık ve Tedavi İlişkili Nörolojik Toksikiteğin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi uygun görülmüştür.
3. Dr. Ali Nazım GÜZELBAĞ'ın tez başlığının "Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde, Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi ve tez için gerekli olan 6132 TL'nin Hastanemiz eğitim bütçesinden karşılanması uygun görülmüştür.
4. Uzm. Dr. Burcu BERBEROĞLU ATEŞ'in "Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan Çocuklarda Omega-3 Desteğine Yanıtın IDEAL IQ MR ile Değerlendirilmesi" başlıklı araştırması için gerekli olan 7500 TL'nin hastanemiz eğitim bütçesinden karşılanması uygun görülmüştür.
5. Uzm. Dr. Alkım ÖDEN AKMAN'ın "Evde Bakım Hizmeti Verilen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasını hastanemizde yapmasında sakınca görülmemiştir.
6. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı doktora öğrencisi Zeynep KISECİK ŞENGÜL'ün "Kanser Tanısı ile İzlenen Çocuklara ve Ailelerine Uygulanan Teknoloji Temelli Motivasyon Programının Etkinliğinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışmasını hastanemizde yapmasında sakınca görülmemiştir.
7. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı doktora öğrencisi Tuba ARPACI'nın "Çocukluk Çağı Kanserlerinden Sağ Kalan Adölesanlara Yönelik Teknoloji Temelli Psikososyal Danışmanlık ve Eğitim Programının Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasını hastanemizde yapmasında sakınca görülmemiştir.
8. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Ayşegül Tuğba YILDIZ'ın "Hemşirelerin Duygusal Emek Davranışları ve Duygusal Emeye İlişkin Görüşleri" başlıklı tez çalışmasını hastanemizde yapmasında sakınca görülmemiştir.
9. Dr. Mohammad Reza SOLTANINIA'nın uzmanlık denklik sınavına 22 Ekim 2018 tarihinde alınması uygun görülmüştür.

[Redacted]
Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK
Üye

[Redacted]
Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
Üye

[Redacted]
Prof. Dr. I. İlker ÇETİN
Üye

[Redacted]
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI
Üye

[Redacted]
Prof. Dr. Emrah ŞENEL
Kurul Başkanı

[Redacted]
[Redacted]

Şehit Ömer Halisdemir Cad. Kurtdereli Sok. Altındağ/ANKARA Tel: 0312 596 96 00 (Eğitim Koordinatörlüğü:9859)
Fax: 0312 347 23 30 Mail: info@ankaracocuk.gov.tr

EK-4 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORM

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
Antiepileptik (nöbet ilacı) kullanımının hormonlar üzerine etkisi ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Primer epilepsi tanısıyla izlenen kız ergenlerde antiepileptik monoterapi tedavisinin pubertal hormonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ”’dir

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, antiepileptik ilaçlar (nöbet ilacı) endokrin yan etkilere neden oluyor mu? Bu konuda sizi bilgilendirmek ve nedenine yönelik gerekli tetkikler yapmak gerekmektedir. Çocuk Nörolojisi, Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Radyoloji, Biyokimya Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm. Dr. Alkım ÖDEN AKMAN / As. Dr. Ali Nazım GÜZELBAĞ veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda adet ağrısının nedenine yönelik bakılacak yumurtlama ile ilişkili seks hormonlarının (Total Testosterone (ng/mL) serbest testostosterone (pg/mL) Androstendione (ng/mL) LH (mU/mL) FSH (mU/mL) Prolaktin (U/mL) Estradiol (pg/mL) DHEA-S04 (g/L) Sex hormon binding globulin (nmol/L) açlık glukoz (mg/dl) açlık insülini (µIU/mL) TSH (µIU/mL) ve Serbest T4 (ng/dL)) miktarı ölçülecektir. Ayrıca pelvik ultrason ile 3 boyutlu over boyutlar, over hacmi, 3 boyutlu uterus boyutları, uterus hacmi, endometrium kalınlığı, primordial folikül varlığı ve boyutu, varsa bu tüm ürener sistemteki patolojik yapılar kayıt altına alınacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahibini

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

PDF Eraser Free

Sayın Dr.tbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (ebeveyn)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-5 HASTA TAKİP FORMU

Tarih

.....

Primer Epilepsi Tanısıyla İzlenen Kız Ergenlerde Antiepileptik Monoterapi Tedavisinin Pubertal Hormonlar Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi Çalışmasının Formu (Doktor)

Hasta Numarası			
Dosya Numarası			
Doğum Tarihi / Yaş			
Vücut ağırlığı (kg)/(SDS)			
Boy (cm) / (SDS)			
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)			
Epilepsi (Nöbet)Başlangıç Yaşı			
Nöbetin Tipi (seçeneklerden birisini seçiniz)	Fokal	Jenaralize	
Ne kadar süredir nöbet ilacı (antiepileptik) ilaç kullanıyorsunuz, ilacın adı nedir?			
Kullandığınız başka bir ilaç var mı?			
İlk ne zaman adet gördünüz?			
Son adet tarihiniz nedir?			
Kaç günde bir adet görüyorsunuz? (seçeneklerden birisini seçiniz)	<21 gün	21-45 gün	>45 gün
Adetiniz düzensiz ise ne kadar süredir düzensiz?			
Adetiniz kaç gün sürüyor?			
Adet süresince günde ortalama kaç ped değiştiriyorsunuz?			

PDF Eraser Free

Akne	VAR	YOK		
Alopesisebore	VAR	YOK		
Saç dökülmesi	VAR	YOK		
Galaktore	VAR	YOK		
Ses değişikliği	VAR	YOK		
Akantozis	VAR	YOK		
Klitoris hipertrofisi	VAR	YOK		
Modifiye Ferriman – Gallweyhirsutizm skoru	<8	8-15	16-25	>25

Primer epilepsi tanısıyla izlenen kız ergenlerde antiepileptik monoterapi tedavisinin pubertal hormonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi Çalışmasının Formu (Doktor)

Modifiye Ferriman – Gallwey hirsutizm skoru

Üst dudak	0	1	2	3	4
Çene	0	1	2	3	4
Göğüs	0	1	2	3	4
Sırt	0	1	2	3	4
Bel	0	1	2	3	4
Üst karın	0	1	2	3	4
Alt karın	0	1	2	3	4
Kol	0	1	2	3	4
Uyluk	0	1	2	3	4
Toplam skor					