

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

**VALPROİK ASİT KULLANAN HASTALARDA SERUM
LEPTİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE
AĞIRLIK ARTIMINA OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

107946

ÇOCUK NÖROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

107946

DR. HÜSEYİN ÇAKSEN

T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. GÜLHİS DEDA

ANKARA - 2001

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
OLGULAR VE YÖNTEM	23
BULGULAR	26
BULGULARIN ÖZETİ	35
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
ÖZET	46
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AEİ	: Antiepileptik ilaç
AZM	: Asetazolamid
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BDZ	: Benzodiazepin
°C	: Santigrad derece
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CBZ	: Karbamazepin
Cl	: Klor
CLB	: Klobazam
cm	: santimetre
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
db	: Debility
DSL	:Diagnostik sistem laboratuvarları
EEG	: Elektroensefalografi
ESM	: Etosuksimid
FBM	: Felbamat.
FSH	: Folliküler stimulan hormon
GABA	: Gamaaminobütirik asit
GBP	: Gabapentin;
I-125	: İyot-125
ILAE	: Uluslararası epilepsi birliği
IRMA	: İmmunoradiometrik assay
JTK	: Jeneralize tonik klonik
K⁺	: Potasyum
KBZ	: Karbamazepin
kg	: Kilogram
L	: Litre
LH	: Luteinizan hormon

LHRH : Luteinizan hormon salgılatıcı hormon

LMT : Lamotrigin

MRG : Magnetik rezonans görüntüleme

mg : Miligram

µg : Mikrogram

µL : Mikrolitre

ml : Mililitre

mV : Milivolt

Na⁺ : Sodyum

ng : nanogram

ob : Obezite

PB : Fenobarbital

PHT : Fenitoin

PRM : Primidon

SSS : Santral sinir sistemi

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

VGB : Vigabatrin

VKİ : Vücut kitle indeksi

VPA : Valproate

TABLÖLAR

Sayfa no

Tablo I: Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması.....	8
Tablo II: İdeal antikonvulsanın özellikleri.....	10
Tablo III: Epilepsi tipine göre antikonvulsif ilaçların seçimi.....	11
Tablo IV: Antikonvulsif ilaçların çeşitli nöbet tiplerindeki klinik etkinliği	12
Tablo V: Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların çalışma öncesi ve sonrası değerleri.....	27
Tablo VI: Kontrol grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları.....	28
Tablo VII: Çalışma grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları.....	29
Tablo VIII: Çalışma grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası değerleri.....	31
Tablo IX: Kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası değerleri ..	31
Tablo X: Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.....	32
Tablo XI: Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin kilo alan ve almayanlara göre dağılımı.....	33

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1: Leptinin SSS ve periferik dokulardaki etkileri 18



GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan nörolojik bir bozukluk olup, çocukların %3-5'inde görülmektedir. Genel populasyonun ise %0.5-1'inde görülmekte ve olguların %60'ında çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (29). Ülkemizde, son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının 1000'de 10.2 olduğu kaydedilmiştir (36).

Epilepsi tedavisinde özellikle nöbetin tipi ve olgunun yaşı dikkate alınarak valproik asit (VPA), karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, fenitoin, lamotrigin ve vigabatrin gibi antiepileptik ilaçlar (AEI) genellikle monoterapi veya yanıt alınamayan olgularda birden fazla ilacın birlikte verildiği politerapi tedavi şemaları şeklinde uygulanmaktadır (21,29,61). VPA, çocukluk çağında tipik ve atipik absans, jeneralize tonik klonik ve miyoklonik epilepsi dahil birçok epilepsi tipinde etkili ve sık kullanılan antikonvulsan bir ajandır (31). Tedavi sırasında santral sinir sistemi (SSS), çeşitli hematolojik parametreler, gastrointestinal sistem ve karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki yan etkilerinin yanı sıra çocukların %44'ünde, erişkinlerin ise %57'sinde ortaya çıkan kilo alımı gibi istenmeyen bir etki de görülebilmektedir (2,17,19,29,31,61).

VPA ile birlikte görülen kilo alımının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (27,56,57). Artmış iştah ve anormal susamadan dolayı yiyecek ve enerjiden zengin içeceklerin tüketiminin artması ileri sürülmektedir (15,17,19). VPA'nın glukoneogenezi inhibe ederek glukoz düzeyini belirgin miktarda azalttığı gösterilmiştir (67). Yağ asitlerinin beta oksidasyon amacıyla mitokondrilerin iç membranına geçişte rol oynayan karnitinin VPA alımı ile azaldığı kaydedilmiştir

(10,16,27,56,57). Diğer bir metabolik değişiklik ise VPA'in albumine bağlanmasının bir sonucu olarak uzun zincirli yağ asitlerinin artmasıyla birlikte insulin sekresyonunun artmasıdır. İnsulin ise lipolizi azaltır, lipogenezi artırır ve kan şekerini düşürerek yiyecek alımını uyarmaktadır (73). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise VPA sırasında gözlenen kilo alımının serum karnitin düzeyleriyle korelasyon göstermediği, azalmış glukoz seviyesiyle birlikte artmış insulin düzeylerinin muhtemelen iştahı stimule ederek kilo alımına neden olduğu kaydedilmiştir (16). Bir başka çalışmada ise VPA tedavisi sırasında kilo alan hastalarda, kilo almayanlara göre serum leptin seviyesinin daha yüksek bulunduğu ve serum leptin konsantrasyonundaki artışın vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (71). Leptin, adipositlerde *ob* (obezite) geni tarafından eksprese edilip daha sonra dolaşıma salgılanan bir proteindir. Birçok çalışmada serum leptin düzeyinin şişman kişilerde şişman olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu ve obez hastalardaki serum leptin düzeylerinin vücuttaki yağ miktarıyla yakın ilişki gösterdiği kaydedilmiştir (13,20,71).

Bu çalışmada, yeni tanı alan ve prepubertal evrede bulunan epilepsili olguların tedaviden önce ve tedaviden 10 ay sonra VKİ'leri belirlenip serum leptin düzeyleri çalışıldı. Elde edilen sonuçlar benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Amacımız, VPA kullanan çocuklarda serum leptin düzeylerini belirleyerek leptin ile VPA'in kilo alm üzerindeki ilişkisini ortaya koymaktır. Prepubertal dönemdeki çocukluk yaş grubunda yapılmış olan araştırmamız saptayabildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

1-EPILEPSİ

1.1. GİRİŞ

Konvulsiyon beyin hücrelerindeki anormal ve kontrol edilemeyen elektrik boşalması sonucunda istem dışı motor, duyu, otonomik veya psikolojik fenomen veya bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan, sıklıkla bilinç değişikliklerinin eşlik ettiği klinik bir tablodur. Epilepsi ise ateş veya akut bir serebral olayla ilişkisiz tekrarlayan konvulsiyonlar olarak tanımlanır (29,50). Epilepsi çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan nörolojik bir bozukluk olup, çocukların %3-5'inde görülmektedir. Genel populasyonun ise %0.5-1'inde görülmekte ve olguların %60'ında çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (29). Ülkemizde, son yıllarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansının 1000'de 10.2 olduğu kaydedilmiştir (36). Yine ülkemizde yapılan bir diğer epidemiyolojik araştırmada 0-17 yaş grubunda epilepsi prevalansının % 0.5-0.7 arasında olduğu saptanmıştır (63).

Epilepsi bir tanı olmayıp ayrıntılı araştırmayı ve tedavi planını gerektiren SSS bozukluğunun bir semptomudur. Çocukların çoğunda epilepsinin nedeni bulunamaz ve idyopatik epilepsi tanısı alırlar. Çocuklarda komplike olmamış epilepsilerin çoğunun prognozu iyi olmakla birlikte %10-20 olguda ilaçlara dirençli nöbetler görülebilmektedir (29). Anamnezde, konvulsiyonu ortaya çıkaran faktörlerin ve nöbet tipinin ayrıntılı sorgulanması ve çocuğun postiktal durumu belirlenmelidir. Otosomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi, familial benign infantil konvulsiyonlar, otosomal dominant febril konvulsiyonlar, duyuusal semptomların eşlik ettiği parsiyel epilepsi ve mental retardasyonla birlikte görülen

otosomal dominant frontal lob progressif epilepsi gibi bazı nöbet tipleri kalıtsal özellik göstermektedir (29). Epilepsi gelişmeye eğilimli çocuklarda viral bir enfeksiyonun veya hafif derecede yüksek bir ateşin eşlik ettiği bir konvulsiyon öyküsü bulunabilir. Çocukluk çağı epilepsisinde nöbetlerin sabahın erken saatlerinde ve uykuda özellikle de uykunun başlangıç döneminde görülmesi sık karşılaşılan bir durumdur (29).

1.2. PATOFİZYOLOJİ

Nöbetlerin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, nöbetin oluşmasında birçok fizyolojik faktör sorumlu tutulmaktadır. Nörotransmitterler, elektrolitler, enzimler, hipoglisemi, asfiksi gibi faktörler nöronlarda değişik etkilere neden olmakta ve sonuçta SSS'deki nöronlar veya nöron grupları "epileptojenik pacemaker" özelliği kazanmaktadır (29,50).

Bir nöronla bitişiğinde bulunan nöron arasındaki bağlantı bölgesi olan sinaps, nöronlar arasında bir uyarının geçtiği veya geçmesinin engellendiği yerdir. İstirahat durumunda nöron, hücre içi negatif olmak üzere -70 ile -90 mV değerinde bir potansiyel farkına sahiptir. Hücre zarının Na^+ , K^+ ve Cl^- gibi iyonlara olan farklı geçirgenliği, hücre içinde bulunan ve zardan geçemeyen negatif yüklü proteinler ve diğer büyük iyonların varlığı ve membranda bulunan aktif $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası bu potansiyel farkını yaratan faktörlerdir (29,54).

SSS'de nöronlar arası ileti nörotransmitter denilen kimyasal iletilerle olmakta ve nörotransmitterlerin presinaptik uçtan salgılanmasıyla, postsinaptik nöronda inhibisyon veya eksitasyon meydana gelmektedir. Eksitator nörotransmitterler postsinaptik zarın Na^+ geçirgenliğini artırarak nöronda depolarizasyon meydana gelmekte ve hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı

azalmaktadır ve sonuçta meydana gelen impulsun nöron boyunca iletimini sağlamaktadır. Asetil kolin, glutamat ve aspartat eksitatör nörotransmitterlerdir. Beyinde ve medulla spinaliste bulunan bir eksitatör nörotransmitter olan glutamat, glutaminaz isimli enzim aracılığıyla glutaminden oluşmaktadır. Ayrıca glukozdan da sentezlenebilmektedir. Diğer sinir uçlarında olduğu gibi glutamatın salınmasını sağlayan Ca^{++} mekanizması ve presinaptik hücreye re-uptake'i sağlayan bir aktif pompa mekanizması vardır. İnhibitör nörotransmitterler ise membranın geçirgenliğini Cl^- iyonlarına karşı arttırarak postsinaptik membranın istirahat potansiyelini yükseltmektedir. Diğer bir deyişle hücreyi hiperpolarize ederek onun uyanılmasını engellemektedir. Gamaaminobütirik asit (GABA), glisin, noradrenalin, dopamin, serotonin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (6,44,54).

Nöbetin başlaması için önemli miktarda börs deşarj oluşturma kapasitesine sahip bir grup nöronun ve GABAerjik inhibitör sistemin bulunması şarttır. Nöbet deşarj geçişi son olarak glutamaterjik sinapslara bağlıdır. Eksitatör nörotransmitterlerin (glutamat ve aspartat) spesifik hücre reseptörlerini etkileyerek nöronal uyanımda rollerinin olabileceği ileri sürülmektedir. Nöbetlerin ölmüş nöron alanlarından kaynaklanabileceği ve beyin bu alanlarının nöbete neden olan yeni aşırı uyarılmış sinapsların gelişiminden uzak olabileceği bilinmektedir (29). Örneğin; temporal lobdaki lezyonlar (yavaş büyüyen gliomlar, hamartomlar, gliosis ve arteriovenöz malformasyonlar gibi) nöbete neden olabilirler ve bazı olgularda anormal doku alanı cerrahi olarak çıkartıldığı zaman nöbetler durmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında ise "kindling" fenomeniyle nöbet oluşturulabilmektedir. Bu modelde beyine (örneğin; amigdala) uygulanan tekrarlayan subkonvulsif stimulyasyonla jeneralize nöbet oluşturulmaktadır.

İnsanlarda da beyindeki herhangi bir bozukluktan sonra kindling fenomeninin ortaya çıkarak epilepsi gelişmesinden sorumlu olabileceği kaydedilmiştir. İnsanlarda anormal temporal lobdan kaynaklanan tekrarlayan nöbet aktivitesi sonucunda stimulusun korpus kallozum yoluyla karşı temporal lobda nöbet oluşturabileceği kabul edilmektedir (29).

Nöbetlerin infantlarda ve immatür deneysel hayvanlarda daha sık görüldüğü eskiden beri bilinmektedir. Bazı nöbetler ise çocukluk çağında yaşa spesifiktir (Örn: infantil spazm). Bu gözlemler gelişmemiş beynin büyük çocuklar ve erişkinlere kıyasla spesifik nöbetlere karşı daha hassas olduğunu göstermektedir. Tüm epilepsili olguların en az %20'sinde genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Benign neonatal konvulsiyon (20q ve 8q), juvenil miyoklonik epilepsi (6p) ve progressif miyoklonik epilepsi (21q22.3) gibi birçok familyal epilepsilerin kromozomal lokalizasyonu belirlenmiştir. Muhtemelen yakın bir gelecekte benign rolandik epilepsi ve absans epilepsi gibi diğer bazı epilepsilerin de moleküler temeli belirlenecektir (29).

Substantia nigranın da jeneralize nöbet gelişiminde rolünün olduğu bilinmektedir. Elektrografik nöbet aktivitesi substantia nigra içerisinde yayılmakta ve erişkin hayvan modellerinde 2-deoksiglukoz alımının artışına neden olmaktadır. Ancak immatür hayvanlarda nöbet esnasında substantia nigra içerisinde metabolik aktivitenin minimal düzeyde ve hatta hiç olmadığı tespit edilmiştir. Substantia nigranın fonksiyonel immaturitesinin, immatür beynin artmış nöbet duyarlılığında rolünün olabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, GABA'ya duyarlı substantia nigra pars retikulata nöronları da nöbetlerin önlenmesinde kısmen rol oynamaktadır. Substantia nigradan çıkan yolların nöbetlerin başlamasından sorumlu olmadığı,

nöbet yayılımını hafiflettiği ve düzenlediği tahmin edilmektedir. Daha ileriki çalışmalar muhtemelen nöronal aşırı uyarılmanın nedenleri, ilave inhibitör mekanizmalar, nöbet yayılımının nonsinaptik mekanizmaları ve GABA reseptör anormallikleriyle ilgili çalışmalara yönelik olacağı bildirilmiştir (29).

1.3. SINIFLANDIRMA

Nöbetin değerlendirilmesinde ilk adım nöbetin fokal başlangıçlı mı yoksa jeneralize tipte mi olduğunu belirlemektir. Fokal nöbetler motor veya duyuşsal semptomlarla karakterize olabilir ve başın veya gözlerin bir tarafa doğru çevrilmesi veya yüzde veya ekstremitelerde başlayan tek taraflı klonik hareketler veya spesifik olarak bir bölgeye lokalize parestezi veya ağrı gibi duyuşsal bozukluk şeklinde görülebilmektedir. Fokal nöbetler erişkinlerde genellikle lokal lezyonları göstermesine rağmen, çocukluk çağındaki fokal nöbetlerin araştırılması diagnostik değildir. Motor nöbetler fokal veya jeneralize ve tonik-klonik, tonik, klonik, miyoklonik ve atonik tipte olabilmektedir. Tonik nöbetler artmış tonus veya rijidite ile karakterizedir. Atonik nöbetler ise flaksidite veya nöbet sırasında hareketin olmamasıyla kendini gösterir. Klonik nöbet ritmik kas kontraksiyonu ve relaksasyonu, miyoklonus ise kasın şok benzeri kasılmasıdır (2,29). Epileptik nöbetler klinik belirtiler, iktal, interiktal ve elektroensefalografi (EEG) bulguları dikkate alınarak üç başlık altında sınıflandırılmaktadır (Tablo I).

Tablo I: Epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırılması (2)

Parsiyel nöbetler

Basit parsiyel (Bilinç korunmuştur)

Motor

Duyusal

Otonomik

Psşik

Kompleks parsiyel (Bilinç kaybı vardır)

Basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp ardından bilinç kaybı gösterenler

Başlangıçtan itibaren bilinç kaybı gösterenler

Sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetler

Absans tipi nöbetler

Tipik

Atipik

Jeneralize tonik-klonik

Tonik

Klonik

Myoklonik

Atonik

Sınıflandıramayan nöbetler

2-ANTİKONVULSİF İLAÇLAR

Epilepsi, uzun süreli tedaviyi gerektiren bir tablodur. İlaç tedavisi epilepsili çocukların büyük bir çoğunluğu için tedavinin ana parçasıdır. Özel bazı durumlarda ise ketojenik diyet tedavisi ve cerrahi girişim gibi tedavi yaklaşımları da uygulanabilmektedir (21,29,31,61).

Epilepsi tedavisinde kullanılan AEİ'ler üç şekilde etki gösterirler.

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

Epilepside ilaç seçimi anamnez ve EEG bulgularıyla belirlenen nöbet tipine göre yapılmaktadır. Her hastada amaç nöbetlerin kontrol edilmesinde muhtemel yan etkisi en az olan bir tek ilaç kullanılmasıdır.

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Major ilaçlar: Fenobarbital (PB), fenitoin (PHT), karbamazepin (CBZ) ve VPA'tir.

Minör ilaçlar: Diazepam, klonazepam, lorazepam, ve etosüksimidtir.

Yeni antikonvulsif ilaçlar: Vigabatrin, tiagabin, gabapentin, topiramet, felbamat, lamotrigin, zonisamid ve okskarbamazepindir.

İdeal antikonvulsanın özellikleri Tablo II'de, epilepsi tipine göre antikonvulsan ilaçların seçimi Tablo III'de görülmektedir. Tablo IV'de ise antikonvulsan ilaçların çeşitli nöbet tiplerindeki klinik etkinliği görülmektedir.

Tablo II: İdeal antikonvulsanın özellikleri (61)

Etki mekanizması ve özelliği bilinmelidir.

Antiepileptik aktivite spektrumu geniş olmalı (Tüm nöbet tiplerine karşı etkili olmalı).

Oral absorpsiyonu hızlı ve tam olmalı.

Lineer farmakokinetiğe sahip olmalı.

Esas olarak böbreklerden atılmalı.

Aktif metabolitleri olmamalı.

Eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı.

Etkinliği ile plazma seviyeleri arasında iyi korelasyon olmalı.

Tolerans gelişmeksizin etkinliği devam etmeli.

Kısa ve uzun dönemde sekonder etkileri olmamalı.

İlaçlarla geçimsizliği bulunmamalı.

Parenteral dahil çok sayıda formu bulunmalı.

Günde bir kez gibi basit kullanım şekline sahip olmalı.

Teratojenik etkisi bulunmamalı.

Tedavi geçici olarak durdurulduğunda klinik bozulmaya neden olmamalıdır.

Anne sütüne geçmemeli.

Fiyatı ucuz olmalıdır.

Tablo III: Epilepsi tipine göre antikonvulsif ilaçların seçimi (61)

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

VPA, Valproik asit; CBZ, Karbamazepin; PB, Fenobarbital; PHT, Fenitoin; ESM, Etosuksimid; ACTH, Adrenokortikotrop hormon; VGB, Vigabatrin; LMT, Lamotrigin; PRM, Primidon; BDZ, Benzodiazepin; AZM, Asetazolamid; CLB, Klobazam.

Tablo IV:Antikonvulsif ilaçların çeşitli nöbet tiplerindeki klinik etkinliği (61).

Nöbet Tipi	Klasik Antikonvulsanlar					Yeni Antikonvulsanlar				
	PB	PRM	PHT	CBZ	VPA	ESM	VGB	LMT	GBP	FBM
Parsiyel	++	++	++	++	+	-	++	+	++	+
Jeneralize										
tonik-klonik	++	++	++	++	++	-	+	++	++	-
Tipik absans	-	-	-	-	++	++	-	+	(+)	-
Atipik absans	-	-	-	-	+	-	-	+	?	-
Atonik	-	-	-	-	(+)	-	-	+	?	?
Miyoklonik	-	-	-	-	++	++	-	-	?	?
Infantil spazm	-	-	-	-	+	-	++	(+)	?	?

PB, Fenobarbital; PRM, Primidon; PHT, Fenitoin; CBZ, Karbamazepin; VPA, Valproik asit; ESM, Etosuksimid; VGB, Vigabatrin; LMT, Lamotrigin; GBP, Gabapentin; FBM, Felbamat.

2.1 VALPROİK ASİT

Kimyasal Yapısı:

Kimyasal yapı olarak 2-propil pentanoik veya dipropil asetik asit olarak da bilinen VPA, 144 molekül ağırlığında basit dallı zincirli karboksilik bir asittir. Suda hafif derecede organik çözücülerde ise son derece iyi çözünen renksiz bir sıvıdır (37,59).

Etki Mekanizması:

VPA'nın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar

tarafından muhtemelen glutamik asit dekarboksilasyonunu arttırarak veya GABA transaminazı inhibe ederek beyinde GABA miktarını yükselttiği ve bu yolla antikonvulsif etki gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca, VPA'nın primer olarak süksinik semialdehid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek süksinik semialdehid birikimi ve GABA transaminaz inhibisyonuna neden olduğu ve tüm bunların sonucunda beyinde GABA miktarının arttığı ileri sürülmektedir. VPA'nın aspartat, glutamat ve gama-hidroksi butirat gibi eksitatör nörotransmitterlerin iletimini azalttığına dair kanıtlar da bulunmaktadır. Tüm bunların yanısıra hipokampal kesit çalışmalarında VPA'nın kalsiyum ve potasyum iletimini arttırdığı gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen bu gözlemler ışığında VPA'nın muhtemelen birden fazla mekanizmayı kullanarak antikonvulsif etki gösterdiği tahmin edilmektedir (59).

Farmakolojik Bilgiler

Emilim ve kullanım şekli:

VPA, gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emilmektedir. Sodyum tuzunun biyoyararlanımı hemen hemen %100 olup, 30-60 dakikada tamamen emilmektedir. Maksimum konsantrasyona sodyum tuzu yaklaşık 1.5 saatte, saf şekli ise 2 saatte ulaşmaktadır. Ülkemizde bulunmayan intravenöz formunun farmakokinetiği de oral preparata benzemektedir (34,59).

Dağılım ve proteine bağlanma:

VPA, başlıca intravasküler sistem ve ekstrasellüler sıvı içerisinde dağılım göstermekte ve dağılım hacmi 0.1-0.4 L/kg'dır. Spinal sıvıdaki düzeyi kanda serbest halde dolaşan VPA miktarı kadardır. Başta albumine olmak üzere VPA'nın proteine bağlanma oranı yaklaşık %90'dır (34,59).

Metabolizması:

VPA'nın metabolizması glukuronidasyon, beta oksidasyon ve omega oksidasyon gibi birden fazla yolla olmaktadır. Terapötik serum seviyesinde primer olarak glukuronidasyon yoluyla metabolize edilmektedir. VPA'nın antiepileptik etkisine katkıları bulunmamakla birlikte birçok metaboliti bulunmaktadır (34,59).

Eliminasyonu:

VPA hemen hemen sadece karaciğerden metabolize edilmekte sadece %3-4'ü değişmeden atılmaktadır. Diğer birçok AEİ'da olduğu gibi VPA de lineer farmakokinetiğe sahiptir ve eliminasyon yarılanma süresi 8-16 saat arasında değişmektedir. İlacın büyük bölümü idrar yoluyla, daha az bir kısmı ise feçesle ve ekspire edilen havayla vücuttan atılmaktadır. Anne sütündeki seviyesi serum düzeyinin %1-10'u kadardır (29,34,37,59).

Klinik Kullanımı:

VPA, çocukluk çağı nöbetlerinin tedavisinde sık kullanılan ve tipik ve atipik absans, jeneralize tonik klonik ve miyoklonik epilepsi dahil birçok epilepsi tipinde etkili antikonvulsif bir ajandır (4,34,70). Bunların yanısıra infantil spazm ve parsiyel nöbetlerde de etkili olabilmektedir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gün'dür, günlük doz 30 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Bazı hastalarda ise günlük 100 mg/kg dozuna kadar çıkılabileceği kaydedilmiştir (29,34,37,59,61).

Kontrendikasyonları:

VPA'ye karşı hipersensitivitesi olan hastalarda, özgeçmişinde geçirilmiş karaciğer hastalığı öyküsü bulunanlarda kontrendikedir. Ayrıca oral kontraseptif kullananlarda ve çoklu AEİ alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Konjenital metabolik hastalığı olanlarda, özellikle 2 yaşından küçük mental retardasyonla birlikte

epilepsisi olanlarda yan etki görülme sıklığında artış olduğu kaydedilmiştir (59,34).

İlaç Etkileşimi:

VPA, monoamino oksidaz inhibitörlerinin ve diğer SSS antidepresanlarının ve oral antikoagulanların etkisini arttırmaktadır. Sedatif etkisinin yanı sıra VPA primidon ve fenobarbitalin serum seviyelerini arttırmaktadır; bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kombine edildiğinde aşırı somnolans yönünden hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır. Ayrıca klonazepamla birlikte kullanıldığında absans tipi nöbetlere neden olabileceğinden bu ilaçla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bunlardan başka VPA, idrarda yabancı keton pozitifliğine neden olabilmektedir (59,34).

Yan Etkileri:

VPA'in yan etkileri şu şekilde özetlenebilir (2,17,19,29,31,34,53,59,61,66).

Santral Sinir Sistemi: Sedasyon, emosyonel bozukluk, depresyon, psikoz, saldırganlık, hiperaktivite, davranış bozukluğu, kas zayıflığı, tremor, ataksi, baş ağrısı ve halüsinasyon.

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

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

Hematoloji: Trombosit agregasyonunda azalma, trombositopeni, aplastik anemi, nötropeni, kemik iliği supresyonu ve kanama zamanında uzama.

Hepatoloji: Karaciğer enzimlerinde yükselme ve toksik hepatit.

Metabolik: Serum amonyak düzeyinde yükselme.

Diğerleri: Alopesi, enürezis, ciltte döküntü, saçlarda kıvrılma ve dalgalanmalar.

Aşırı Doz ve Tedavisi:

Aşırı dozun semptomları somnolans ve komadır. Tedavisinde destekleyici tedavi uygulanır, vital bulguların yanı sıra idrar çıkışının yakından izlenmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin ayarlanması esastır. Naloksan VPA'nin neden olduğu SSS ve solunum depresyonunu ve aynı zamanda antikonvulsan etkisini ortadan kaldırmaktadır. VPA dializabl bir ajan değildir (29,34,37,59,61).

Özel Durumlar:

VPA, 2 yaşından küçük çocuklarda bu yaş grubunda yan etki görülme riski yüksek olduğundan önerilmemektedir. Bazı çocuklarda aşırı hareketlilik ve saldırganlık gözlemlendiği bildirilmiştir. İlaç başlanmadan önce hastaların karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayıları ve protrombin zamanları çalışılmalı ve özellikle tedavi başladıktan sonraki ilk 6 ay içerisinde yakından izlenmelidir. VPA'nin terapötik serum düzeyi 50-100 mcg/ml'dir. Ancak bazı hastalar daha yüksek serum seviyelerine ihtiyaç duyabilmektedir. İlaç birdenbire kesilmemelidir. Tremor dozu azaltma indikasyonu olabilir. İlacın yiyeceklerle birlikte alınması mide irritasyonunu azaltabilmektedir (29,34,37,59,61).

3. LEPTİN

Leptin Yunan dilinde zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden türetilmiştir. İlk defa 1953 yılında Kennedy yağ dokusunun vücut kütlesini düzenleyen bir hormon ürettiğini göstermiş ve lipostatik teori görüşünü ileri sürmüştür. Bu teori daha sonraki yıllarda diğer araştırmacılar tarafından da deneysel çalışmalarla doğrulanmıştır. Dolaşımda bulunan ve vücut ağırlığını kontrol eden bir faktörün varlığına dikkat çekerek, *db/db* (debilite) fareleri bu faktörün etkisine karşı direnç gösterirken, *ob/ob* (obesite) farelerinde bu faktörün bulunmadığı

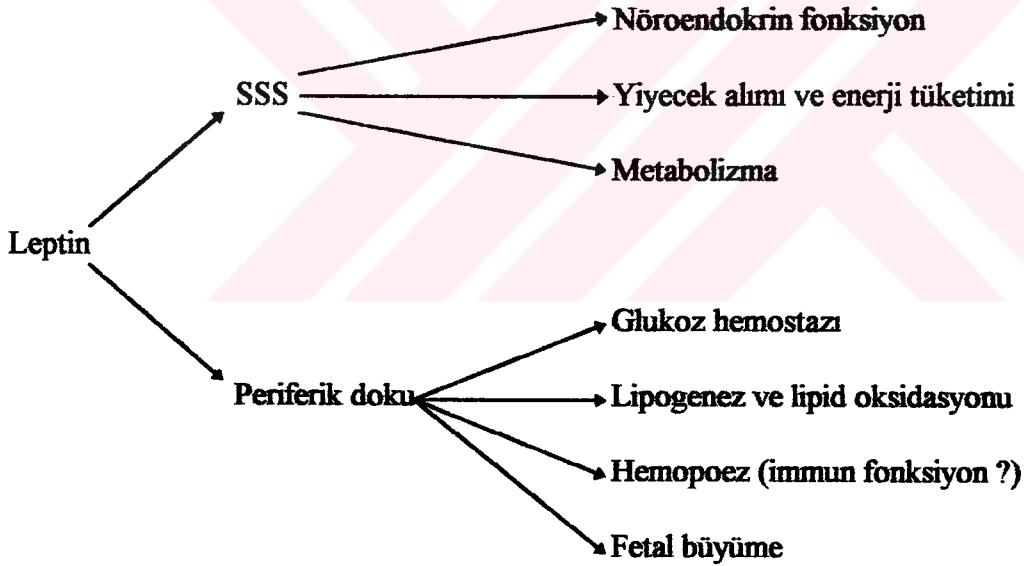
görülmüştür (43). Tüm bu gözlemler 1994 yılında Zhang ve arkadaşları (74) tarafından leptin geninin klonlanmasıyla doğrulanmıştır, *ob/ob* fareleri leptin üretemediklerinden dolayı obezdiler, *db/db* farelerinde ise leptin reseptörlerinden birinde mutasyon bulunduğundan leptine karşı dirençlidirler (42,43,74).

Leptin gen ekspresyonunun dokuya spesifik olduğu, leptinin mRNA olarak plasentada ve başlıca beyaz yağ dokusunda eksprese edildiği tespit edilmiştir. Bu ekspresyonun total dolaşımdaki leptinin her bir bölgedeki dağılımı o bölgedeki yağ depolarının miktarı ve o bölgenin metabolik özelliklerine göre değişmekle birlikte, beyaz yağ dokusunun lokalizasyonuna (örneğin subkutan, omentum, retroperitoneal ve perilenfatik gibi) bağlı değildir (42,43).

Başlıca yağ dokusu tarafından üretilen leptin enerji depolarının miktarı konusunda beyine bilgi taşımakta ve enerji alımı ve tüketimini düzenleyen hipotalamik merkezleri aktive etmektedir. Ayrıca leptin birçok nöroendokrin mekanizmaları etkilemekte ve hipotalamo-hipofizer aksın fonksiyonlarını düzenlemektedir (23). Bu bulgular ışığında yağ dokusunun basit bir depolama yeri olmadığı, önemli bir endokrin organ olduğu ve gelecekte araştırmalar için ve belki de obezite ve yemeyle ilgili bozuklukların tedavisi konusunda yeni olanaklar sunan bir çalışma alanı olacağı kaydedilmiştir (23,43).

Leptin bugün için tam olarak bilinmeyen bazı mekanizma ve yollarla birçok hipotalamik nöropeptidin ekspresyonunu etkilemektedir (43,65). Bunların içerisinde en iyi bilineni arkuat nükleustaki nöropeptid Y ve paraventriküler nükleustaki tirotropin ve kortikotropin salgılatıcı hormonlardır (TRH ve CRH). Daha spesifik olarak nöropeptid Y düzeyinin leptin tarafından azaltıldığı, azalmış nöropeptid Y'nin sırasıyla yiyecek alımının azalmasında, sempatik sinir sistemi

aktivasyonunun artışı, enerji tüketiminin artmasında ve periferik metabolik çevrenin değişmesinde aracı olduğu kaydedilmiştir (43,62). Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri melanosit-stimulan hormon ve onun yarışmalı antagonisti olan “agouti-related proteindir”. Bunlardan başka leptinin CRH ve nöropeptid Y gibi hipotalamik nöropeptidlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde kortikosteroidler gibi periferik stimuluslarla ilişki gösterdiği rapor edilmektedir (43,62,69). Leptinin hemopoezde ve büyümede önemli rolünün olduğu düşünülmekte ancak bu fonksiyonları hangi reseptörler aracılığıyla yaptığı henüz tam olarak bilinmemektedir (3) (Şekil 1).



Şekil 1: Leptinin SSS ve periferik dokulardaki etkileri

Leptin reseptörlerinin sadece beyinde bulunmadığı (ki beyinde hipotalamus dışında serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus ve beyin kapiller endotelinde de bulunmaktadır), akciğer, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hemopoetik stem hücreleri ve iskelet kasları gibi diğer birçok

periferik dokuda da yer aldığı kaydedilmiştir (3,35,65).

Plazma leptin düzeyi önemli miktarda diurnal değişim gösteren pulsatil salımla düzenlenmektedir. Daha spesifik olarak pik serum leptin seviyesi sabahın erken saatlerinde elde edilmekte ve öğleden sonraları en düşük seviyelere ulaşmaktadır. Diurnal ve sirkadian osilasyonlar direkt veya indirekt nöroendokrinolojik regülasyonla salınan ve birçok hormonda görülen fizyolojik bir özelliktir. Leptinin sirkadian paterni prolaktin, tirotropin, serbest yağ asitleri ve melatonine benzemekte, fakat ACTH ve kortizol ile ters ilişki göstermektedir (45, 64). Leptinin pulsatil özelliği normal kadınlardaki dolaşan LH ve östradiolun pulsatilliğiyle senkronizedir. Ayrıca sirkadian patern zayıf ve obez kişilerde, sağlıklı kişilerde ve insuline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda, erişkinlerde ve büyük çocuklarda benzerlik göstermektedir. Obezite durumunda leptinin diurnal değişimi ve konsantrasyona bağımlı pulsatilite parametreleri (sıklığı, süresi ve interpik aralığı gibi) korunmakla birlikte pulse yüksekliğinin etkilenebildiği kaydedilmiştir (43,45,64).

Farelerde iki farklı leptin gen mutasyonu bulunmaktadır. Mutasyonlardan biri leptin gen transkripsiyonunu engelleyerek leptin sentezini önlemekte, diğeri ise inaktif bir protein üretimine neden olmaktadır. Bu mutasyonlar homozigot yapıda olduklarında *ob/ob* fenotipine yol açmakta ve insanlarda obezitenin leptin eksikliğinden de olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir (42,43).

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da serum leptin konsantrasyonu direkt olarak yağ dokusuyla orantılıdır. Obez erişkin ve çocukların çoğunda leptin düzeyinin yüksek bulunduğu ve leptinin yağ dokusu miktarı ve VKİ korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve obezitenin leptine dirençli bir tablo olduğu rapor

edilmiştir (13,41). Ancak, iki obez çocukta konjenital leptin eksikliğinin saptanması bazı obez kişilerde nedenin leptin eksikliği olabileceğini göstermektedir (49). Bu yüzden insanlardaki obezitenin leptine dirençli ve leptin eksikliğine bağlı olmak üzere iki tipinin olduğu kaydedilmiştir (42,43). Bunlardan başka leptinin bağlanması veya leptin katabolizmasındaki anormalliklerin de insanlarda obezite gelişmesinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte dolaşımdaki leptinin tahmin edilen yarılanma süresi ve biyolojik aktivitesinin hem zayıf hem de obez kişilerde benzer olduğu görülmüştür (38,46). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise başlangıçtaki düşük plazma leptin seviyesinin ileride kilo alımına eğilim oluşturduğu kaydedilmiştir (55). Açlık leptin düzeylerinin enerji tüketimiyle ve tüm çocuklarda olmasa bile bazılarında özellikle fizik aktiviteyle pozitif korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir. Leptinin çocuklarda yiyecek alımını kontrol etmesi ve/veya total enerji tüketimini arttırmasıyla mı enerji dengesini düzenlediği konusu ise tartışmalıdır (40,60).

Normal çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce yükselmeye başlar ve puberteden önce pik düzeyine ulaşmaktadır. Bu bulgu leptinin insanlarda pubertenin başlamasında tetikleyici bir faktör olduğunu düşündürmektedir (42). Ancak puberte başlamadan önce pik serum leptin konsantrasyonunun oluşmasını belirleyen faktörler ve leptinin hangi mekanizmayla LHRH sekresyonunu ve hipotalamo-hipofiz-gonadal aksı aktive ettiği tam olarak bilinmemektedir (72).

3. VALPROİK ASİT, KİLO ALIMI ve LEPTİN

VPA, birçok epilepsi tipinde etkili antikonvulsan bir ajandır. Ancak VPA'in epilepside kullanımı hastaların tedaviye uyumunu kötü yönde etkileyebilen kilo alımına neden olabilmektedir (51,61). Çocuklardaki kilo artışı erişkin dönemde de

devam edebilen obezite, hipertansiyon ve kızlarda polikistik overler ve hiperandrojenizm gibi sağlık problemleri riskini arttırabilmektedir (4,32,33).

VPA kullanan çocukların %40'ında, erişkinlerin %60'ında kilo artımı bildirilmiştir. Kilo alımı ilaç başlandıktan 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır (17,19,72). VPA'nın kilo alımı konusunda birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kilo alımının patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir (18,27,32,51,56,57,71). VPA'nın muhtemelen yağ deposunu arttırarak kilo alımına neden olduğu, kilo alımının doza bağımlı olmadığı ve diyet kısıtlamasıyla kilo alımının önlenmesinin zor olduğu kaydedilmiştir (17). Yağ dokusundaki artışın, artmış yiyecek alımı veya azalmış enerji tüketimiyle veya her ikisinin birlikte bulunmasıyla açıklanabileceği bildirilmiştir (17). Artmış iştah ve anormal susamadan dolayı yiyecek ve enerjiden zengin içeceklerin tüketiminin artması da ileri sürülen hipotezler arasındadır (15,17,19,51).

Vorum ve arkadaşları (73) ile Brodersen ve arkadaşlarının (8) çalışmalarında VPA ile tedavi edilen hastalarda albuminin uzun zincirli bir yağ asidi olan palmitata bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir; bu durum insülin üretimini stimüle etmekte ve böylece lipogenez artmakta, lipoliz azalmakta ve serum glukoz düzeyi düşmektedir. Bu son etki hipotalamik glukoreseptörler yoluyla iştahı arttırmaktadır (51). Azalmış yağ asidi oksidasyonu, substratların kullanımını yağlardan karbohidratlara doğru kaydırmakta ve bunun sonucunda glukoz konsantrasyonları azalmaktadır (48). VPA kullanan hastalarda azalmış serum glukoz düzeyinin diğer muhtemel nedenleri arasında glukoneogenezin azalması ve azalmış serum karnitinden dolayı yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalmasıdır ki her iki durum da glukozun bir enerji olarak kısmen tüketimini arttırmaktadır

(7,58,67,73). VPA'nın katekolaminlerin stimule ettiği fakültatif termogenezis (lüks tüketim) üzerinde de etkisinin olabileceği hipotezi ileri sürülmüş ise de, Breum ve arkadaşlarının (7) çalışmasında böyle bir etkinin bulunmadığı kaydedilmiştir. VPA, hipotalamik sinirler yoluyla sempatik sinir sistemini etkilemekte ve VPA tedavisine başlandıktan sonra glukoz yüklemesine katekolamin yanıtının azaldığı gösterilmiştir (7,47,52). Yukarıda belirtildiği gibi VPA alımı ile yağ asitlerinin beta oksidasyon amacıyla mitokondrilerin iç membranına geçişte rol oynayan karnitin azaldığı kaydedilmiştir (27,56,57). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise VPA sırasında gözlenen kilo alımının azalmış serum karnitin düzeyleriyle korelasyon göstermediği, azalmış glukoz seviyesiyle birlikte artmış insülin düzeylerinin muhtemelen iştahı stimule ederek kilo alımına neden olduğu kaydedilmiştir (16).

Adipositler tarafından eksprese edilip daha sonra dolaşıma salgılanan bir protein olan leptinin şişman kişilerde şişman olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu ve obez hastalardaki serum leptin düzeylerinin vücuttaki yağ miktarıyla yakın ilişki gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (13,20,71). Son yıllarda pubertal dönemdeki kadınlarda yapılan bir çalışmada VPA tedavisi sırasında kilo alan hastalarda, kilo almayanlara göre serum leptin seviyesinin daha yüksek bulunduğu ve serum leptin konsantrasyonundaki artışın VKİ artış ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (71). Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise 5 yıllık izlem sırasında düşük, normal ve yüksek leptin seviyeli sağlıklı kişiler arasında VKİ yönünden fark saptanmadığı ve buna göre kilo alımı veya vücut yağ dağılımındaki değişiklikleri tahmin etmede leptinin rolünün olmadığı kaydedilmiştir (30).

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi bilim dalı polikliniğine müracaat eden ve yeni epilepsi tanısı alan 15 olgu alındı. Kontrol grubuna hiçbir sağlık sorunu olmayan ve benzer yaş grubundaki 16 çocuk seçildi.

Hastalara epilepsi tanısı, öykü, klinik ve EEG bulgularıyla konuldu. Hastaların epilepsileri International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasına göre gruplandırıldı (Tablo I) (2).

Çalışmaya şu özellikteki hastalar alındı:

1. İlk kez epilepsi tanısı alanlar,
2. Yaş grubu 13 ay ile 12 yaş arasında olan prepubertal dönemdeki hastalar,
3. Daha önce antiepileptik tedavi almamış olan hastalar,

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde pubertal gelişimin ilk bulgusu olan kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde skrotal büyüme yoktu.

Hem kontrol hem de tedavi grubunda başlangıçta ve tedaviden 10 ay sonra ağırlıkları ve boyları ölçülüp VKİ hesaplandı. VKİ hesaplanırken şu formül kullanıldı (25,26):

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$$

Tedavi başlanmadan önce tüm hastalardan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum leptin düzeyi tayini için 4 ml sabah aç karnına kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri aynı gün çalışıldı.

Serum leptin düzeyi için alınan kanlar 3000/dk devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Serum leptin düzeyleri çalışılmaya kadar -20 °C'de saklandı. On aylık tedavi sonunda yine tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum leptin düzeyleri çalışıldı.

Serum leptin düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Diagnostic Systems Laboratories, Inc. firmasının Active Human Leptin IRMA DSL-23100 kitleri kullanılarak IRMA yöntemiyle çalışıldı. Serum çalışmaları şu şekilde yapıldı:

Leptin kitleri kullanılmadan önce oda ısısında (yaklaşık 25 °C) 15 dakika kadar bekletildi ve hafif bir şekilde flakon ters çevrilerek solüsyon karıştırıldı. Standart solusyondan kontrol ve çalışma grubu olarak seçilen anti-leptinle kaplı tüplere 100 µL kondu ve hemen ardından her bir tüpe 200 µL anti-leptin (I-125) ilave edildi. Daha sonra hazırlanan tüpler 18-24 saat süreyle oda ısısında bekletildi. Ertesi gün her bir tüpe yıkama solüsyonundan 3 ml ilave edildi ve gamma counterde leptin konsantrasyonları okundu.

Ayrıca yine tedaviden önce tüm hastalara EEG çekilerek beynin magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. Kooperasyon kurulabilen büyük hastalara sedasyon uygulanmazken, küçük çocuklarda EEG'den önce hydroxyzine (Atarax®) (0.5-1 mg/kg/doz ağızdan), MRG çekiminden önce ise fenobarbital (5-10 mg/kg/doz intramusküler) uygulandı.

Tetkik işlemlerinden sonra çalışma grubundaki hastalara ilk bir hafta 10 mg/kg/gün kullanılmak üzere 20 mg/kg/gün VPA tedavisi başlandı. Tedavi başladıktan bir ay sonra ve daha sonra 3-6 ay aralıklarla hastalar kontrole çağrılarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum VPA düzeyleri

çalışıldı. Gerekli görülen vakalarda VPA dozu 25 hatta 30 mg/kg/gün dozuna çıkıldı. Başlangıçta VPA başlanan ancak izleminde cevap alınmayıp ikinci bir ilaç eklenen veya başka bir antikonvulsan ilaçla değişim yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tümünde VPA tedavisine başlandıktan bir ay sonra nöbetler tamamen kontrol altına alındı ve nöbetsiz bir yaşam sağlandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi "SPSS for windows 5.01" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle çalışma grubu ile kontrol grubunun (birbirlerinden bağımsız olarak) tedavi öncesi ve tedavi başlandıktan 10 ay sonrasındaki değerleri karşılaştırıldı. Bu değerlendirmede Mann-Whitney U - Wilcoxon rank-sum testi kullanıldı. Ayrıca her bir grubun başlangıç ve 10 ay sonrasında elde edilen değerleri kendi içerisinde karşılaştırıldı. Bu değerlendirmede Wilcoxon matched-pairs signed-ranks testi kullanıldı. Son olarak yine her bir grup için VKİ ile serum leptin değerleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek amacıyla Pearson testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 15 olgunun yaşları 13 ay ile 12 yıl (7.35 ± 3.05 yıl) arasında, kontrol grubundaki çocukların yaşları 9 ay ile 12 yıl (5.42 ± 3.31 yıl) arasındaydı (Tablo V). Gruplar arasında yaş dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki 15 olgudan altısı kız, dokuzu erkek, kontrol grubundaki 16 olgudan yedisi kız, dokuzu erkekti. Gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VI ve VII). Olguların nöbet tipleri şu şekildeydi: Jeneralize tonik klonik nöbet sekiz olguda, absans tipi nöbet üç olguda, atonik nöbet üç olguda ve atonik + absans tipi nöbet bir olguda vardı.

Çalışma grubundaki 15 olgudan dokuzunda (%60) VKİ'inde artış görülürken, kontrol grubundaki 16 olgudan sekizinde (%50) VKİ'inde artış tespit edildi. İki grup arasında VKİ artışı yönünden fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo VI ve VII). Kontrol grubunda yer alan ve başlangıçtan itibaren obez olan (VKİ: 22.08) bir olgu dışında, hem kontrol ve hem de çalışma grubundaki olguların hiçbirinde tedavi sonrasında obezite gelişmediği (VKİ'leri 20'nin altında idi) tespit edildi (Tablo VI ve VII).

Çalışma grubundaki olguların başlangıçtaki ağırlık, boy ve VKİ'leri sırasıyla 23.40 ± 8.49 kg, 118.03 ± 20.00 cm ve 16.23 ± 1.78 idi (Tablo V). Kontrol grubundaki olguların başlangıçtaki ağırlık, boy ve VKİ'leri ise sırasıyla 21.22 ± 10.53 kg, 110.41 ± 22.30 cm ve 16.34 ± 2.32 idi (Tablo V). Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ağırlık, boy ve VKİ'leri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo V: Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların çalışma öncesi ve sonrası değerleri

Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)		Boy (cm)		VKİ		Leptin (ng/ml)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Çalışma grubu (n: 15) (Min-Max)	7.35±3.05 (1.10-12)	23.40±8.49 (10-38)	25.70±8.97 (11.5-41.5)	118.03±20.00 (80-152)	123.40±19.81 (86-157)	16.23±1.78 (12.98-18.98)	16.35±1.77 (13.37-19.52)	3.79±2.39 (0.83-8.35)	4.70±2.80 (1.40-11.45)
Kontrol grubu (n: 16) (Min-Max)	5.42±3.31 (0.75-12)	21.22±10.53 (8-53)	23.53±12.70 (11.5-62.5)	110.41±22.30 (72-155)	116.75±21.65 (82-162)	16.34±2.32 (13.50-22.08)	16.62±2.37 (14.10-23.85)	4.28±2.53 (0.34-8.35)	5.44±2.79 (1.99-11.39)
z	-1.70	-1.04	-1.20	-1.34	-1.28	-0.39	-0.19	-0.61	-0.59
p	0.08	0.29	0.22	0.17	0.19	0.69	0.84	0.54	0.55

Tablo VI: Kontrol grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Olgu no	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Tedavi Öncesi Ağırlık (kg)	Tedavi Öncesi Boy (cm)	Tedavi Öncesi VKİ	Tedavi Sonrası Ağırlık (kg)	Tedavi Sonrası Boy (cm)	Tedavi Sonrası VKİ	Tedavi Sonrası Δ VKİ	Tedavi Öncesi Leptin Düzeyi (ng/ml)	Tedavi Sonrası Leptin Düzeyi (ng/ml)
1	0.75	E	10	76	17.5	11.5	86	15.7	-1.8	4.71	5.17
2	1	K	8	72	15.6	12	82	17.9	+2.3	2.55	4.36
3	2	K	14	88	18.1	14	94	15.9	-2.2	5.75	8.71
4	2	K	17	91	20.7	17	98	17.7	-3.0	7.73	11.39
5	4	E	17	107	14.9	18.5	114.5	14.1	-0.8	5.73	2.95
6	4	K	18.5	104	17.1	19	110	15.7	-1.4	5.43	8.71
7	4	E	15	106	13.5	16	109	18.8	+5.3	0.34	1.99
8	5	K	17	105.5	15.3	18	111.5	14.5	-0.8	4.53	2.26
9	6	K	19	113	14.9	21	118.5	15	+0.1	3.42	4.45
10	6	E	21	116	15.6	23	120	15.9	+0.3	1.79	5.43
11	6	E	21	116	15.6	26	123	17.2	+1.6	4.19	5.17
12	7	E	23.5	120	14.3	22	124	14.3	0	0.50	2.29
13	7	E	24	124	15.6	26	130	15.3	-0.3	3.80	4.91
14	9	E	31.5	128.5	16.2	29	133	16.4	+0.2	1.55	3.17
15	11	K	30	144.5	14.4	41	152.5	17.6	+3.2	8.35	8.58
16	12	E	53	155	22.08	62.5	162	23.85	+1.8	8.09	7.42
Ort \pm	5.42 \pm		21.22 \pm	110.41 \pm	16.34 \pm 2.32	23.53 \pm	116.75	16.62 \pm		4.28 \pm 2.53	5.44 \pm
SD	3.31		10.53	22.30		12.70	\pm 21.65	2.37			2.79
Min -	0.75 -		8 - 53	72 - 155	13.50 - 22.08	11.5 -	82 - 162	14.10 -	(-3.0) -	0.34 - 8.35	1.99 -
Max	12					62.5		23.85	(+5.3)		11.39

Tablo VII: Çalışma grubundaki olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Olgu no	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Tedavi Öncesi Ağırlık (kg)	Tedavi Öncesi Boy (cm)	Tedavi Öncesi VKI	Tedavi Sonrası Ağırlık (kg)	Tedavi Sonrası Boy (cm)	Tedavi Sonrası VKI	Tedavi Sonrası Δ VKI	Tedavi Öncesi Leptin Düzeyi (ng/ml)	Tedavi Sonrası Leptin Düzeyi (ng/ml)	Serum VPA Düzeyi (μ g/ml)
1	1.1	K	11	80	17.18	13	86	17.80	+0.6	2.12	2.43	42
2	3.1	E	13.5	89	17.08	14.5	98	15.10	-1.9	0.96	2.72	89
3	4	E	16	104	14.81	19.5	106	17.41	+2.6	3.28	4.29	84
4	5	E	10	88	12.98	11.5	93	13.37	+0.4	0.83	2.68	72
5	5.5	E	21	116	15.67	22	121	15.06	-0.6	3.11	6.11	47
6	7.5	E	20	118	14.38	21	121	14.38	0	2.70	2.62	57
7	8	E	30	126	18.98	33	130	19.52	+0.6	6.93	11.45	76
8	8	K	18	117	13.23	22	121	15.06	+1.8	1.48	3.08	59
9	8	E	29	129	17.46	29	134	16.20	-1.2	1.22	1.40	103
10	8.5	E	33.5	139	17.35	36	140	18.36	+1	5.05	6.49	81
11	8.5	K	27	124.5	17.41	29	134	16.20	-1.2	7.33	4.43	88
12	10	E	30	128	18.40	34.5	136	18.54	+0.5	4.21	5.73	72
13	10	K	25.5	129	15.36	27	136	14.51	-0.8	8.35	2.42	56
14	11	K	28.5	131	16.66	32	138	16.84	+0.2	4.93	9.26	52
15	12	K	38	152	16.45	41.5	157	16.86	+0.4	4.32	5.46	108
Ort \pm	7.35 \pm		23.40 \pm	118.03 \pm	16.23 \pm	25.70 \pm	123.40 \pm	16.35 \pm		3.79 \pm	4.70 \pm	72.46 \pm
SD	\pm		8.49	20.00	\pm 1.78	8.97	\pm 19.81	1.77				12.63
Min -	1.10-		10 - 38	80 - 152	12.98 -	11.5-	86 - 157	13.37 -	(-1.9) -	0.83 - 8.35	1.40-11.45	42 - 108
Max	12				18.98	41.5		19.52	(+2.6)			

Çalışma grubundaki olguların tedaviden 10 ay sonraki ağırlık, boy ve VKİ'leri sırasıyla 25.70 ± 8.97 kg, 123.40 ± 19.81 cm ve 16.35 ± 1.77 idi (Tablo V). Kontrol grubundaki olguların 10 ay sonraki ağırlık, boy ve VKİ'leri ise sırasıyla 23.53 ± 12.70 kg, 116.75 ± 21.65 cm ve 16.62 ± 2.37 idi (Tablo V). Her iki çalışma ve hem de kontrol grubunda yer alan çocuklarda tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre ağırlık, boy, VKİ ve serum leptin düzeylerinde artış olduğu saptandı. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ağırlık, boy ve VKİ'leri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların çalışma öncesi ve sonrası ağırlık, boy, VKİ ve leptin düzeyleri Tablo VIII'de görülmektedir. Çalışma grubundaki olguların tedaviden önceki ve sonraki serum leptin düzeyleri sırasıyla 3.79 ± 2.39 ng/ml ve 4.70 ± 2.80 ng/ml idi. Kontrol grubundaki çocukların başlangıç ve 10 ay sonraki serum leptin düzeyleri ise 4.28 ± 2.53 ng/ml ve 5.44 ± 2.79 idi (Tablo IX). Başlangıç ve 10 ay sonraki serum leptin düzeyleri yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$), kontrol grubunda başlangıç ve 10 ay sonraki leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca hem çalışma ve hem de kontrol grubunda ağırlık ve boy artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrası VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak sadece çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı [Çalışma grubunda ($r: 0.704$ P: 0.003), kontrol grubunda ($r: 0.330$ P: 0.211)]. Kontrol ve çalışma grubundaki çocuklarda yaş arttıkça serum leptin düzeylerinin arttığı görüldü.

Tablo VIII: Çalışma grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	z	p
Ağırlık (kg)	23.40 ± 8.49 (10-38)	25.70 ± 8.97 (11.5-41.5)	-3.29	0.001
Boy (cm)	118.03 ± 20.00 (80-152)	123.40 ± 19.81 (86-157)	-3.40	0.0007
VKİ	16.23 ± 1.78 (12.98 -18.98)	16.35 ± 1.77 (13.37-19.52)	-0.28	0.777
Leptin düzeyi (ng/ml)	3.79 ± 2.39 (0.83-8.35)	4.70 ± 2.80 (1.40-11.45)	-1.87	0.06

Tablo IX: Kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	z	p
Ağırlık (kg)	21.22 ± 10.53 (8-53)	23.53 ± 12.70 (11.5-62.5)	-2.35	0.02
Boy (cm)	110.41 ± 22.30 (72-155)	116.75 ± 21.65 (82-162)	-3.51	0.0004
VKİ	16.34 ± 2.32 (13.50-22.08)	16.62 ± 2.37 (14.10-23.85)	-0.22	0.820
Leptin düzeyi (ng/ml)	4.28 ± 2.53 (0.34-8.35)	5.44 ± 2.79 (1.99-11.39)	-2.17	0.02

Tablo X: Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	Tedavi öncesi leptin düzeyi (ng/ml)	Tedavi sonrası leptin düzeyi (ng/ml)
Çalışma Grubu		
Erkek (n: 9)	3.14 ± 2.04	4.51 ± 2.62
Kız (n: 6)	4.76 ± 2.74	4.83 ± 3.06
z	- 1.296	-0.353
p	0.194	0.723
Kontrol Grubu		
Erkek (n: 9)	3.41 ± 2.59	4.28 ± 1.78
Kız (n: 7)	5.39 ± 2.12	6.92 ± 3.25
z	-1.534	-1.431
p	0.124	0.152

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo X'da görülmektedir. Her iki grupta da hem erkek ve hem de kızlarda tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin yükseldiği görüldü. Ancak cinsiyet yönünden serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrasında serum leptin düzeyi ve Δ VKİ'lerinin kilo alan ve almayanlara göre dağılımı Tablo XI'de görülmektedir. Her iki grupta da kilo alanlarla almayanlar arasında serum leptin düzeyi yönünden fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo XI: Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrasında serum leptin düzeyi ve Δ VKİ'lerinin kilo alan ve almayanlara göre dağılımı

Gruplar	Tedavi sonrası	
	Leptin düzeyi (ng/ml)	Δ VKİ
Çalışma Grubu		
Kilo alanlar (n: 9)	5.65 \pm 3.06	0.90 \pm 0.79
Kilo almayanlar (n: 6)	3.28 \pm 1.69	1.15 \pm 0.44
z	- 1.64	
p	0.09	
Kontrol Grubu		
Kilo alanlar (n: 8)	5.07 \pm 2.14	1.85 \pm 1.78
Kilo almayanlar (n: 8)	5.80 \pm 3.43	1.28 \pm 1.01
z	- 0.36	
p	0.712	

Çalışma sırasında bir hastada VPA'e bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildiğinden ilaç dozu azaltıldı ve bu hasta çalışmadan çıkartıldı. Çalışma grubundaki çocukların tedavi sırasındaki serum VPA düzeyleri $72.46 \pm 12.63 \mu\text{g/ml}$ (42-108 $\mu\text{g/ml}$) idi (Tablo VII).



BULGULARIN ÖZETİ

1. Araştırmamızda çalışma grubunda 15 (altı kız, dokuz erkek), kontrol grubunda 16 (yedi kız, dokuz erkek) çocuk vardı. Çalışma grubundaki çocukların yaşları 13 ay ile 12 yıl, kontrol grubundakilerin yaşları 9 ay ile 12 yıl arasında değişmekteydi. Yaş dağılımı ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

2. Çalışma grubundaki olguların nöbet tipleri şu şekildeydi: Jeneralize tonik klonik nöbet sekiz olguda, absans tipi nöbet üç olguda, atonik nöbet üç olguda ve atonik + absans tipi nöbet bir olguda vardı.

3. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıçtaki ağırlık, boy ve VKİ'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

4. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tedaviden 10 ay sonraki ağırlık, boy ve VKİ'leri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hem çalışma ve hem de kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre ağırlık, boy, vücut kitle indeksinde artış olduğu saptandı.

5. Çalışma grubundaki olguların tedaviden önceki ve sonraki serum leptin düzeyleri sırasıyla 3.79 ± 2.39 ng/ml ve 4.70 ± 2.80 ng/ml idi. Kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri ise 4.28 ± 2.53 ng/ml ve 5.44 ± 2.79 ng/ml idi. Her iki grupta da tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinde yükselme saptandı. Başlangıç ve 10 ay sonraki serum leptin düzeyleri yönünden çalışma ve

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

6. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$), kontrol grubunda başlangıç ve 10 ay sonraki leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Hem çalışma ve hem de kontrol grubunda ağırlık ve boy artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

7. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrası VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak korelasyon sadece çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı [Çalışma grubunda ($r: 0.704$ P: 0.003), kontrol grubunda ($r: 0.330$ P: 0.211)]. Kontrol ve çalışma grubundaki çocuklarda yaş arttıkça serum leptin düzeylerinin arttığı görüldü.

8. Çalışma ve kontrol gruplarında erkek ve kızlarda tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin yükseldiği görüldü. Ancak cinsiyet yönünden serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

9. Hem çalışma ve hem de kontrol grubunda kilo alanlarla almayanlar arasında serum leptin düzeyi yönünden fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

VPA, epilepsi dışında migren profilaksisi ve affektif bozukluklar gibi epileptik olmayan hastalıklarda da kullanılan major antiepileptik bir ilaçtır (9,22,28, 68). Kilo alımı ilacın sık görülen bir yan etkisi olup, hem çocuk ve hem de erişkinlerde görülebilmektedir. VPA'ye bağlı kilo alımı ilk 3 ayda olmaktadır (14,17,19). VPA ile birlikte görülen kilo alımının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. VPA tedavisi sırasında gözlenen kilo alımının nedenini açıklamak amacıyla çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Artmış iştah ve anormal susamadan dolayı yiyecek ve enerjiden zengin içeceklerin tüketiminin artması ileri sürülmektedir (15,17,19). Ancak VPA'in toplam kalori, monosakkarit, disakkarit ve alkol alımı üzerinde etkisinin olmadığı kaydedilmiştir (7). Diğer bir metabolik değişiklik ise VPA'in albumine bağlanmasının bir sonucu olarak uzun zincirli yağ asitlerinin artmasıyla birlikte insulin sekresyonunun artmasıdır. İnsulin lipolizi azaltır, lipogenezi artırır ve kan şekerini düşürerek yiyecek alımını stimule etmektedir (73). Kilo alımı olmaksızın VPA tedavisi sırasında insulin seviyesinde hafif derecede önemli olmayan bir artış görülebilmektedir (7). Isojarvi ve arkadaşları (32) ise uzun süreli VPA tedavisi alan epileptik kadınlarda hiperinsulineminin eşlik ettiği obezite geliştiğini kaydetmişlerdir. Başka bir çalışmada ise VPA alımından altı gün sonra insulin ve C-peptid konsantrasyonunda değişme olmadığı gösterilmiştir (39). Obez kişilerde kilo alımının artmış enerji alımıyla birlikte olmadığı, bu kişilerdeki sempatik sinir sistemi aktivitesindeki defekt sonucu azalmış termogenezisle açıklanmaktadır (7). VPA, hipotalamik nöronları etkileyerek sempatik sinir sistemini etkilediği, VPA tedavisine başlandıktan sonra glukoz

yüklemesine cevap olarak katekolaminlerin azaldığı kaydedilmiştir (7,47,52). Tüm bunların yanısıra obezitenin genetik bir temelinin de olabileceği ileri sürülmektedir (12).

Leptin ob geni tarafından kodlanan ve başlıca yağ dokusu tarafından ve daha az miktarda kas, mide epitel ve plasenta tarafından üretilen bir hormondur. Dolaşan leptin düzeyleri VKİ ve bazal serum insülin düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Çoğu obez insanlar ve kemirgenlerin dolaşımında yüksek leptin seviyeleri gösterdiği ve leptinin indüklediği anoreksiye dirençli oldukları bilinmektedir (5,42,43).

Prepubertal erkek çocuklarda plazma leptin konsantrasyonunda dalgalanma görülmektedir (42). Normal çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce yükselmeye başlar ve puberteden önce pik düzeyine ulaşmaktadır. Bu bulgu leptinin insanlarda pubertenin başlamasında tetikleyici bir faktör olduğunu düşündürmektedir (42). Serum leptin seviyesinin 5-15 yaş arası kız çocuklarında vücut ağırlığına paralel olarak yaşla artış gösterdiği ($4.3 \pm 0.4 \mu\text{g/L}$ 'den $8.5 \pm 0.9 \mu\text{g/L}$ 'ye), erkek çocuklarda 5 yaşında serum leptin düzeylerinin daima kızlardan daha düşük bulunduğu kaydedilmiştir. Ancak erkek çocuklarında 10 yaşına kadar vücut ağırlığına paralel olarak artış görülürken, 15 yaşına kadar belirgin bir azalma görülmektedir. Pubertal evrede kızlarda leptinin ilk yükselen hormon olduğu ve bunu sırasıyla FSH, LH ve östradiolün izlediği, erkeklerde de benzer paternin görüldüğü, fakat 10 yaşından sonra testosteron düzeyleri yükselirken, leptinin azaldığı kaydedilmiştir. Kızlarda serum leptin düzeyinin prepubertal dönemden pubertal döneme kadar progresif bir şekilde artış gösterdiği, erkek çocuklarda ise aynı dönemlerde azalma olduğu görülmüştür. Sonuçta, leptinin hem erkek ve hem

de kızlarda puberteye ilişkin diğer reproduktif hormonlardan önce yükseldiği, leptin seviyesinin 10 yaşına kadar yaşla birlikte artış göstermesine rağmen, erkeklerde hemen daima kızlardan daha düşük bulunduğu, erkeklerde testosteron düzeyi arttığında leptinin azaldığı ve son olarak leptinin pubertal olayların başlamasında serbestleştirici bir faktör olabileceği bildirilmiştir (24). Ellis ve Nicolson (20) VKİ, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kitlesi gibi cinsiyete bağımlı parametrelerle serum leptin düzeyi arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunduğunu kaydetmişlerdir. Prepubertal dönemde ortalama serum leptin düzeylerinin ve leptin/vücut yağ kitlesi oranının kızlarda erkeklerden daha yüksek bulunduğunu, bu bulgularla leptin sentezi, klerans oranı, bioaktivite ve leptin transportunun cinsiyetler arasında farklı olabileceği kaydedilmiştir (20).

Clayton ve arkadaşları (11) serum leptin düzeylerinin prepubertal dönem boyunca her iki cinsiyette de düşük ve benzer konsantrasyonlarda bulunduğunu ve erken puberteye doğru artış gösterdiğini kaydetmişlerdir. Daha sonraki evrede serum leptin düzeylerinin erkeklerde azaldığı, kızlarda ise orta puberte dönemine kadar sabit kaldığı ve daha sonra yükseldiği rapor edilmiştir (11). Ahmed ve arkadaşları (1) da serum leptin düzeylerinin prepubertal dönemde her iki cinsiyette benzer bulunduğunu ve yaşla birlikte kız ve erkek çocuklarında artış gösterdiğini kaydetmişlerdir. Aynı çalışmada kız çocuklarında prepubertal leptin düzeylerinin ileriki yıllarda pubertal dönemde kazanılacak yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verdiğini kaydedilmiştir. Fakat aynı bulgunun erkek çocuklarda görülmediği kaydedilmiştir (1).

Yukarıda da belirtildiği gibi serum leptin düzeyleri yönünden prepubertal dönemdeki kız ve erkek çocuklar arasında fark olduğunu belirten araştırmalar

olduğu gibi, bunun aksine prepubertal evrede serum leptin seviyelerinin her iki cinsiyette de benzer olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır. Biz çalışmamıza sadece prepubertal dönemdeki çocukları aldık ve cinsiyet yönünden çalışma ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Araştırmamızda hem çalışma ve hem de kontrol grubunda yer alan çocuklarda tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre vücut ağırlığı, boy, VKİ ve serum leptin düzeylerinde artış olduğu saptandı. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, kontrol grubu leptin düzeyleri ve her iki gruptaki ağırlık ve boy artışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda tedavi sonrası VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak korelasyon sadece çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol ve çalışma grubundaki çocuklarda literatür ile uyumlu olarak yaş arttıa serum leptin düzeylerinin arttığı görüldü.

Literatürde, VPA’ın kilo alımı üzerindeki etkisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Erişkin ve çocukları içeren 284 olguluk bir seride hastaların %17’sinde kilo artışı olduğu kaydedilmiştir (15). Egger ve Brett (19) VPA kullanan 100 çocuğun 44’nde kilo artışı olduğunu bildirmişlerdir. Dinesen ve arkadaşları (17) en az 9 ay süreyle VPA tedavisi kullanan erişkin 63 epileptik hastanın 36’sında (%57) en az 4 kg veya üzerinde artış saptanırken, geriye kalan 27 (%43) hastada kilo artışı olmadığı veya 4 kg’dan az artış saptandığı kaydedilmiştir. Diğer bir çalışmada VPA kullanan 320 erişkin hastanın sadece %8’inde kilo artışı ortaya çıktığı kaydedilmiştir (17) Novak ve arkadaşlarının (51) retrospektif çalışmasında, tedaviye başlamadan önce 55 ocuk hastanın 14’nde (%25.4) VKİ’nin 90. persentilin üzerinde olduğu, ortalama 20 aylık VPA tedavisi sonrasında 20 (%36.3)

hastada VKİ'nin 90. persentilin üzerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Demir ve Aysun'un (16) çalışmasında bir gruba VPA+karnitin, diğer gruba VPA+plasebo verilmiş ve 3 aylık VPA tedavisi sonunda her iki grupta da VKİ'inde artış olduğu görülmüştür; plasebo verilen grupta bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, karnitin verilenlerde başlangıç değerine göre VKİ'indeki artış anlamlı bulunmamıştır.

VPA'ye bağlı kilo alımı genellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk 3 ay içerisinde olmakla birlikte, literatürde 3 ile 20 ay arasında değişen sürelerle VPA kullanan hastalar incelenmiştir. Biz ortalama bir süre olan 10 aylık VPA kullanımının kilo alımı üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırdık. Araştırmamızda, çalışma grubundaki 15 olgunun dokuzunda (%60), başlangıca göre VKİ'inde artış olduğu saptandı, kontrol grubunda da 16 olgudan sekizinde (%50) VKİ'inde artış tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın aksine olarak yukarıda belirtilen beş araştırmanın tümünde de sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır ve bunların bazılarında kilo artışının değerlendirilmesinde VKİ parametresi kullanılmadan hastalarda kilo artışı olduğuna karar verilmiştir. Araştırmamızda olduğu gibi literatürde bildirilen çalışmalarda da kontrol grubu kullanılarak ve VKİ'leri kriter olarak alınmış olsaydı, tümünde olmasa bile belki de bir kısmında bulgularımıza benzer sonuçlar elde edilecekti. Araştırmamızda, hem çalışma grubunda hem de kontrol grubundaki çocuklarda kilo artışı saptanması prepubertal dönemdeki normal büyümeye bağlıydı ve VPA ile ilişkili değildi.

VPA'ye bağlı ortaya çıkan kilo alımı ile leptin arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla literatürde sadece bir çalışma rapor edilmiştir. Ortalama yaşları

17.3 yıl olup pubertal dönemde bulunan ve VPA tedavisi alan 40 kadında yapılmış olan bu çalışmada, bir yıllık VPA tedavisi sonrasında hastaların 15'inde (%37.5) obezite geliştiği ve kilo alan hastalarda, kilo almayanlara ve kontrol grubuna göre serum leptin seviyesinin daha yüksek bulunduğu ve serum leptin konsantrasyonundaki artışın VKİ'deki artışla ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Aynı çalışmada, VKİ ve serum leptin düzeyleri yönünden kilo almayanlarla kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir (71).

Araştırmamızda çalışma grubundaki 15 olgudan dokuzunda (%60) VKİ'inde artış görülürken, kontrol grubundaki 16 olgudan sekizinde (%50) VKİ'inde artış tespit edildi ($p >0.05$). Çalışma grubundaki olguların tedaviden önceki ve sonraki serum leptin düzeyleri sırasıyla 3.79 ± 2.39 ng/ml ve 4.70 ± 2.80 ng/ml idi ($p >0.05$). Kontrol grubundaki çocukların başlangıç ve 10 ay sonraki serum leptin düzeyleri ise 4.28 ± 2.53 ng/ml ve 5.44 ± 2.79 idi ($p <0.05$). Hem çalışma ve hem de kontrol grubunda kilo alanlarla almayanlar arasında serum leptin düzeyi yönünden fark saptanmadı ($p >0.05$). Çalışmamızdan farklı olarak literatürde bildirilen yukarıdaki araştırmada bir yıllık tedavi sonunda %37.5 hastada obezite geliştiği tespit edilmiştir. Bunun nedeni bu çalışmanın pubertal dönemde bulunan çocuklarda yapılmış olmasıyla ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Çalışmamızda, eğer VPA kullanan hastaların bir kısmında obezite gelişseydi, buna paralel olarak serum leptin düzeyleri de yüksek bulunabilirdi.

Sonuç olarak, bu çalışmada prepubertal dönemde yer alan ve en az 10 ay süreyle VPA kullanan çocuklarda ilacın kilo artışı gibi istenmeyen bir yan etkiye neden olmadığı ve serum leptin düzeylerinde tedavi sonrasında bir miktar yükselme görülmekle birlikte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.



SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Araştırmamızda, çalışma grubundaki 15 olgudan dokuzunda (%60) VKİ'inde artış görülürken, kontrol grubundaki 16 olgudan sekizinde (%50) VKİ'inde artış tespit edildi ($p > 0.05$).
2. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tedaviden 10 ay sonraki ağırlık, boy ve VKİ'leri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).
3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$), kontrol grubunda başlangıç ve 10 ay sonraki leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).
4. Kontrol ve çalışma grubundaki çocuklarda yaş arttıkça serum leptin düzeylerinin arttığı görüldü.
5. Her iki grupta da hem erkek ve hem de kızlarda tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin yükseldiği görüldü. Ancak cinsiyet yönünden serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
6. Hem çalışma ve hem de kontrol grubunda kilo alanlarla almayanlar arasında serum leptin düzeyi yönünden fark saptanmadı ($p > 0.05$).

7. Çalışma sırasında bir hastada VPA'e bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildiğinden ilaç dozu azaltıldı ve bu hasta çalışmadan çıkartıldı.

8. Çalışmamızda prepubertal dönemde yer alan ve 10 ay süreyle VPA kullanan çocuklarda ilacın kilo artışı gibi istenmeyen bir yan etkiye neden olmadığı belirlendi.

Buna göre VPA'in prepubertal dönemdeki epilepsili olgularda kilo artışı riski olmaksızın rahatlıkla kullanılabilceğı söylenebilir.



ÖZET

Epilepsi, çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan nörolojik bir bozukluk olup, çocukların %3-5'inde görülmektedir. Tedavide özellikle nöbetin tipi ve olgunun yaşı dikkate alınarak VPA, karbamazepin, etosuksimid, fenobarbital, fenitoin, lamotrigin ve vigabatrin gibi AEİ'lar genellikle monoterapi veya yanıt alınamayan olgularda birden fazla ilacın birlikte verildiği politerapi tedavi şemaları uygulanmaktadır. VPA ile tedavi sırasında SSS, çeşitli hematolojik parametreler, gastrointestinal sistem ve karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki yan etkilerinin yanı sıra kilo alımı gibi istenmeyen bir etki de görülebilmektedir.

Bu çalışmada, yeni tanı alan ve prepubertal evrede bulunan epilepsili olgularda tedaviden önce ve tedaviden 10 ay sonra olguların VKİ'leri belirlenip serum leptin düzeyleri çalışıldı. Elde edilen sonuçlar benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Amacımız, VPA kullanan çocuklarda serum leptin düzeylerini belirleyerek leptin ile VPA'nın kilo alım üzerindeki ilişkisini ortaya koymaktır.

Araştırmamızda, çalışma grubundaki 15 olgudan dokuzunda (%60) VKİ'inde artış görülürken, kontrol grubundaki 16 olgudan sekizinde (%50) VKİ'inde artış tespit edildi. İki grup arasında VKİ artışı yönünden fark saptanmadı ($p > 0.05$). Başlangıç ve tedavi sonrasındaki ağırlık, boy, VKİ'leri ve serum leptin düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$), kontrol grubunda başlangıç ve 10 ay sonraki leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Kontrol ve çalışma grubundaki

çocuklarda yaş arttıkça serum leptin düzeylerinin arttığı görüldü. Her iki grupta da hem erkek ve hem de kızlarda tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin yükseldiği görüldü. Ancak cinsiyet yönünden serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p >0.05$). Hem çalışma ve hem de kontrol grubundaki çocuklarda kilo alanlarla almayanlar arasında serum leptin düzeyi yönünden fark saptanmadı ($p >0.05$).

Sonuç olarak, bu çalışmada prepubertal dönemde yer alan ve en az 10 ay süreyle VPA kullanan çocuklarda ilacın kilo artışı gibi istenmeyen bir yan etkiye neden olmadığı ve serum leptin düzeylerinde tedavi sonrasında bir miktar yükselme görülmekle birlikte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Ahmed ML, Ong KKL, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: Sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899-905.
2. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, Mac Keith Press, London 1998, pp: 638-663.
3. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
4. Balen AH, Genton P. Valproate for girls with epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 550-552.
5. Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, et al. Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 81-88.
6. Baram TZ, Hatalsky CG. Mechanisms of non-genetic, provoked seizures in the neonatal and infant brain. In: *Childhood Epilepsies and Brain Development*. Eds: Nehlig A, Motte J, Moshe SL, Plouin P. John Libbey, London 1999, pp: 145-156.
7. Breum L, Astrup A, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: Implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41: 666-670.
8. Brodersen R, Jorgensen N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: An hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 704-709.
9. Brodie JM. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy.

- Lancet 1990; 336: 350-354.
10. Castro-Gago M, Eiris-Punal J, Novo-Rodriguez MI, Couceiro J, Camina F, Rodriguez-Segade S. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-549.
 11. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 727-733.
 12. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273-276.
 13. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
 14. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 240-244.
 15. Covanis A, Gupta K, Jeavons PM. Sodium valproate: Monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693-720.
 16. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
 17. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 65-69.
 18. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine—a reappraisal. *Seizure* 1997; 6: 121-125.

19. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J (Clin Res)* 1981; 283: 577-581.
20. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children. Effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997; 42: 484-488.
21. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology* (3rd ed). WB Saunders, Philadelphia 1997, pp: 19-21.
22. Fenn HH, Robinson D, Luby V, et al. Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: A 5 year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 711-713.
23. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proceed Nation Acad Scien* 1997; 94: 4242-4245.
24. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849-2855.
25. Garn SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 996-997.
26. Geithovael F, Meysing A, Brabant G. C-peptide and insulin, but not C19-steroids, support the predictive value of body mass index on leptin in serum of premenopausal women. *Hum Reprod* 1998; 13: 547-553.
27. Goa KL, Brogden RN. L-carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics and its therapeutic use in ischemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs* 1987; 34: 1-24.

28. Gram L, Bensten D. Valproate: An updated review. *Acta Neural Scand* 1985; 72: 129-39.
29. Haslam RHA. The nervous system. In: *Textbook of Pediatrics* (16th ed). Eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia 2000, pp: 1793-1866.
30. Hodge AM, de Courten MP, Dowse GK, et al. Do leptin levels predict weight gain?--A 5-year follow-up study in Mauritius. Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *Obes Res* 1998; 6: 319-325.
31. Holmes GL, Stafstrom CE. The epilepsies. In: *Child and Adolescent Neurology*. Ed: David DM. Mosby, St. Louis 1998, pp. 183-234.
32. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine diseases in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584.
33. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388.
34. Loeb S. *Handbook of Pediatric Drug Therapy*. WB Saunders, Pennsylvania 1990, pp: 625-626.
35. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JR, Friedman JM, Charron C. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
36. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy* 1999; 40: 637-642.

- 37.Kayaalp SO. Antiepileptik ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji (4. baskı). Cilt 2. Feryal Matbaası, Ankara 1988, ss: 2004-2034. .
- 38.Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987.
- 39.Kusunoki M, Yamamura T, Ichii S, Fujita S, Nakai T, Utsunomiya J. The effects of sodium valproate on plasma somatostatin and insulin in humans *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1060-1063.
- 40.Lahlou N, Landais P, De Boissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity. Relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. *Diabetes* 1997; 46: 989-993.
- 41.Maffei M, Halaas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 115-161.
- 42.Mantzoros CS, Flier JS, Rogor AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070.
- 43.Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 551-567.
- 44.Mares P. Excitatory amino acids and epileptogenesis during ontogenesis. In: *Childhood Epilepsies and Brain Development*. Eds: Nehlig A, Motte J, Moshe SL, Plouin P. John Libbey, London 1999, pp: 157-160.
- 45.Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol*

- Metab 1997; 82: 1368-1372.
46. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501-1504.
47. Meeker RB, Myers RD. GABA and glutamate: Possible metabolic intermediaries involved in the hypothalamic regulation of food intake. *Brain Res Bull* 1980; 5: 253-259.
48. Melegh M, Pap M, Morava E, Molnar D, Dani M, Kurucz J. Carnitine dependent changes of metabolic fuel consumption during long term treatment with valproic acid. *J Pediatr* 1994; 125: 317-321.
49. Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity. *Nature* 1997; 387: 903-908.
50. Nordli DR, Pedley TA, Moshe SL. Seizure Disorders in children. In: *Encyclopaedia of Paediatric Neurology Theory and Practice* (2nd ed). Eds: Panteliadis CP, Darras BT, Giahoudi-Giapouli o.e., Thessaloniki 1999, pp: 403-439.
51. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14: 490-495.
52. Pankseep J, Meeker RB. The role of GABA in the ventro medial hypothalamic regulation of food intake. *Brain Res Bull* 1980; 5: 453-460.
53. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14: 329-342.

54. Prince D, Connors BW. Mechanism of epileptogenesis in cortical structures. *Ann Neurol (Suppl)* 1984; 25: 59-65.
55. Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, et al. Relatively low plasma leptin concentration precede weight gain in Pima Indians. *Nature Med* 1997; 3: 238-340.
56. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 1983; 9: 925-934.
57. Riva R, Zaccara G, Albani F, et al. Effect of valproic acid administration on carnitine plasma concentrations in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 8: 149-152.
58. Rogiers V, Vandenberghe Y, Vercruyse A. Inhibition of gluconeogenesis by sodium valproate and its metabolites in rat hepatocytes. *Xenobiotica* 1985; 15: 759-765.
59. Rowan AJ. Valproate. In: *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Eds: Jr Engel J, Pedley TA. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, pp: 1599-1607.
60. Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest* 1997; 99: 592-595.
61. Sanz E, Gomez-Ontanon E, Barcia-Saiz MM, Kumari M. Clinical pharmacology of drugs for neurological disorders in childhood. In: *Encyclopaedia of Paediatric Neurology Theory and Practice (2nd ed)*. Eds: Panteliadis CP, Darras BT. Giahoudi-Giapouli o.e., Thessaloniki 1999, pp. 910-944.

- 62.Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *New Engl J Med* 1997; 336: 1803-1811.
- 63.Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye’de epilepsi prevalansı: o-Codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği. 20-21 Haziran 1997.
- 64.Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, et al. Ultradian oscillation of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 733-738.
- 65.Steiner RA. Lords and ladies leapin’ on leptin. *Endocrinology* 1996; 137: 4533-4535.
- 66.Suemaru K, Kawasaki H, Yasuhara K, et al. Steady-state serum concentrations of carbamazepine and valproic acid in obese and lean patients with epilepsy. *Acta Med Okayama* 1998; 52: 139-142.
- 67.Turnbull DM, Dick DJ, Wilson L, Sherratt HS, Alberti KG. Valproate causes metabolic disturbance in normal man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 405-410.
- 68.Uelinger C, Barrelet L, Touabi M, Baumann P. Alopecia and mood stabilizers. Two case reports. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242: 85-88.
- 69.Ur E, Grossman A, Despres JP. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res* 1996; 28: 744-747.
- 70.Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 97-108.
- 71.Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with

valproic acid. *Neurology* 1999; 53; 230-232.

72. Vogel G. Leptin: a trigger for puberty ? *Science* 1996; 274: 1466-1467.

73. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients: Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993; 16: 55-64.

74. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature (London)* 1994; 372: 425-432.

